

Oktreotid LAR u pacientů trpících autozomálně dominantní polycystickou chorobou ledvin (ADPKD) a renální insuficiencí: multicentrická, prospektivní, placebem kontrolovaná, randomizovaná studie ALADIN 2

Perico N, Ruggenenti P, Perna A, et al.; ALADIN 2 Study Group. Octreotide-LAR in later-stage autosomal dominant polycystic kidney disease (ALADIN 2): A randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter trial.

PLoS Med 2019;16(4):e1002777.

Pacienti s autozomálně dominantní polycystickou chorobou ledvin (ADPKD) tvoří 8–10 % celkového počtu nemocných v dialyzačním léčeni. Italská studie ALADIN 2 navazuje na studii ALADIN, kdy byl oktreotid LAR podáván pacientům trpícím ADPKD, kteří měli normální funkci ledvin nebo mírnou renální insuficienci (chronické onemocnění ledvin, CKD, ve stadiu 1, 2, 3a). V této studii jsou zahrnuti pacienti s ADPKD s pokročilou renální insuficiencí (CKD 3b, 4).

Soubor byl tvořen 100 pacienty s ADPKD ze čtyř nefrologických center v Itálii, všichni měli CKD 3b a 4 (odhadovaná glomerulární filtrace, eGFR, 15–40 ml/min/1,73 m²). Pacienti byli náhodně rozděleni v poměru 1 : 1 do aktivní větve (51 pacientů) a do větve s placebem (49 pacientů); 37 pacientů mělo CKD 3b a 63 pacientů CKD 4. Pacienti s nedostatečně kontrolovaným krevním tlakem a s diabetes mellitus byli ze studie vyloučeni. Obě skupiny dostávaly intramuskulární injekce jednou za 28 dnů po dobu tří let. Pacientům v aktivní větvi byl podáván oktreotid LAR v dávce 40 mg a jako placebo byl použit chlorid sodný.

Objem ledvin byl hodnocen CT vyšetřením vstupně, za jeden rok a na konci studie za tři roky. Glomerulární filtrace (GFR) byla měřena jednou za šest měsíců během dynamické scintigrafie (měřená GFR, mGFR). Primárně hodnocenými cílovými ukazateli byly zpomalení nárůstu objemu polycystických ledvin a zpomalení poklesu mGFR.

Po roce podávání oktreotidu se objem polycystických ledvin zvětšil významně méně než u pacientů, jimž bylo podáváno placebo (135,5 ml vs. 257,7 ml). I po třech le-

tech byl nárůst objemu ledvin významně nižší (604 ml vs. 939 ml). Po třech letech nebyl významný rozdíl v ovlivnění poklesu mGFR u pacientů léčených oktreotidem ve srovnání s placebem. Během tří let studie byla u 9 z 51 pacientů (17,6 %) léčených oktreotidem zdvojnásobena koncentrace kreatininu v séru nebo pacienti dospěli do stadia selhání ledvin, ve skupině s placebem došlo k zdvojnásobení koncentrace kreatininu v séru nebo k selhání ledvin u 21 ze 49 pacientů (42,9 %). Tento vliv léčby na prodloužení doby do selhání ledvin byl významný i po adjustaci na pohlaví, věk, vstupní hodnotu kreatininu a na objem ledvin. U pacientů léčených oktreotidem nedošlo k vzestupu proteinurie na rozdíl od placebové skupiny (vzestup z 320 mg/24 h na 508 mg/24 h), krevní tlak byl u obou skupin kompenzovaný bez významného rozdílu.

Z nežádoucích účinků se vyskytly významně častěji v oktreotidové skupině průjem a cholelitiáza. Významné nežádoucí účinky byly častěji zaznamenány v placebové větvi, především infekce cyst, ev. ruptury cysty (18,4 % vs. 3,9 %). U pacientů ze skupiny oktreotidu byla vyšší glykemie nalačno, hodnoty glykovaného hemoglobinu však ovlivněny nebyly.

Oktreotid LAR tedy během studie trvajícím tři roky významně neovlivnil pokles mGFR, zpomalil však nárůst objemu polycystických ledvin a progresi do selhání ledvin nebo do zdvojnásobení koncentrace kreatininu v séru. Oktreotid byl i v této skupině pacientů s pokročilou renální insuficiencí dobře tolerován, nikomu nemusela být snižována dávka, nebyl zaznamenán vyšší výskyt nežádoucích účinků.

KOMENTÁŘ

Doc. MUDr. Jana Reiterová, Ph.D.

Oktreotid LAR je metabolicky stabilní analog somatostatinu, který inhibuje po vazbě na somatostatinové receptory 2 (SSTR2) expanzi cyst nejen v ledvinách, ale i v játrech. Počáteční studie s oktreotidem LAR a s podobným přípravkem lanreotidem byly zaměřeny především na sledování změn objemu jater. U pacientů došlo ke zmenšení objemu cyst v játrech i ledvinách, v průměru došlo k redukci objemu jater o 4–8 %. Nejvýraznější zmenšení objemu polycystických jater bylo pozorováno po prvním roce sledování, ve druhém roce sledování již nebyl rozdíl oproti placebo statisticky významný. Při následném srovnání studií byl popsán nejvýznamnější účinek oktreotidu u mladších žen (mladších 48 let) ve srovnání se staršími ženami s polycystózou jater (redukce objemu jater o 8 % versus o 4,1 %).¹

V roce 2013 byly publikovány výsledky italské studie ALADIN s oktreotidem, která byla primárně zaměřena na sledování objemu a funkce polycystických ledvin.² Studie se uskutečnila v Itálii a zahrnuje 79 pacientů trpících ADPKD s eGFR převyšující 40 ml/min/1,73 m². K významnému zpomalení nárůstu objemu polycystických ledvin došlo po prvním roce sledování – třikrát pomalejší nárůst objemu v aktivní větvi oproti placebo (46,2 ml vs. 143,7 ml). I po třech letech byl nárůst objemu ledvin v aktivní větvi poloviční oproti placebo, i když rozdíl nebyl statisticky významný (220 ml vs. 454 ml). Při sledování

mGFR došlo po třech letech u pacientů léčených oktreotidem k 50% zpomalení poklesu GFR ve srovnání s pacienty, jimž bylo podáváno placebo. Koncem roku 2018 byly ale publikovány výsledky nizozemské studie DIPAK 1 s lanreotidem u 305 pacientů trpících ADPKD s CKD 3a a 3b. Po 2,5 roku nebyl zjištěn žádný vliv na pokles eGFR.³ U pacientů došlo ke zpomalení nárůstu objemu polycystických ledvin (4,15 % při léčbě lanreotidem vs. 5,56 % při podávání placebo). Častěji byl popsán výskyt infekce jaterních cyst u pacientů léčených lanreotidem.

ALADIN 2 byla studie navazující na původní studii ALADIN, ale byli do ní zařazeni pacienti s nižší eGFR (15–40 ml/min/1,73 m²). U léčených pacientů s pokročilou renální insuficiencí došlo významně méně často k selhání ledvin nebo ke zdvojnásobení hodnoty kreatininu. Ve studii DIPAK nebyli zahrnuti pacienti s CKD 4. Je i možné, že lanreotid je méně účinný než oktreotid LAR. Infekce cyst byly častěji popsány pouze při podávání lanreotidu. Na druhou stranu byl počet pacientů v italské studii významně nižší než v nizozemské studii.

Závěrem lze tedy říci, že ve studii ALADIN 2 u pacientů trpících ADPKD s pokročilou renální insuficiencí došlo ke zpomalení nárůstu objemu polycystických ledvin a pacienti méně často dospěli do stadia selhání ledvin. Vliv na pokles glomerulární filtrace by pravděpodobně vyžadoval delší dobu sledování a větší počet pacientů.

LITERATURA

1. Gevers TJ, Inthout J, Caroli A, et al. Young women with polycystic liver disease respond best to somatostatin analogues: a pooled analysis of individual patient data. *Gastroenterology* 2013;125:357–365.
2. Caroli A, Perico N, Perna A, et al. Effect of longacting somatostatin analogue on kidney and cyst growth in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Lancet* 2013;382:1485–1495.
3. Meijer E, Visser FW, van Aerts MM, et al. Effect of lanreotide on kidney function in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. *JAMA* 2018;320:2010–2019.