

# Tolvaptan v léčbě autozomálně dominantní polycystické choroby ledvin – současný stav

Doc. MUDr. Jana Reiterová, Ph.D.

Klinika nefrologie I. LF UK a VFN v Praze

## SOUHRN

Autozomálně dominantní polycystická choroba ledvin (ADPKD) je nejčastějším dědičným onemocněním ledvin, které často končí selháním ledvin v 5.–7. decenniu. Zatím jsme měli možnost pouze symptomatické terapie, především striktní kontroly krevního tlaku. Nyní je možné u pacientů trpících ADPKD s předpokládanou rychlou progresí choroby zažádat o léčbu tolvaptanem (přípravek Jinarc®), který snižuje sekreci tekutiny do cyst a oddaluje dobu konečného selhání ledvin o 6,5 roku.

**KLÍČOVÁ SLOVA:** geny PKD – polycystóza ledvin – renální selhání – tolvaptan

Autozomálně dominantní polycystická choroba ledvin (ADPKD) představuje nejčastější dědičné onemocnění ledvin. Na světě se vyskytuje 12,5 milionu pacientů s touto chorobou. Celkem 50 % pacientů dospěje do terminálního stadia selhání ledvin v šesté dekádě života. Pacienti s ADPKD tvoří 8–10 % dialyzované populace, ADPKD je čtvrtou nejčastější příčinou chronického selhání ledvin.

U 75 % rodin je ADPKD způsobena mutací genu *PKD1* na krátkých raménkách 16. chromozomu (16p13.3). Mutace genu *PKD2* na dlouhých raménkách 4. chromozomu (4q21–q23) jsou odpovědné za onemocnění asi u 14 % rodin. K selhání ledvin dochází při nosičství mutace genu *PKD1* v průměru ve věku 58,1 roku a u nositelů mutace *PKD2* ve věku 79,9 roku. V posledních letech byly u 10 % rodin bez zjištěné mutace PKD nalezeny další tři geny (*GANAB*, *DNAJB11*, *ALG9*), jejichž mutace jsou spojeny s polycystózou ledvin. Ledviny bývají spíše menší, klinický průběh je mírnější, často nekončí renálním selháním. Bývá přítomna jaterní polycystóza.

Nejčastěji se nyní k detekci mutací používá přímá sekvenace genu *PKD1*. Asi u třetiny případů je identifikována pravděpodobná mutace (nejčastěji záměna aminokyseliny), o jejíž jednoznačné kauzalitě je obtížné se vyjádřit. V poslední francouzské studii bylo časnější renální selhání spojeno s mutacemi vedoucími ke kratšímu polycystinu-1 (55,6 roku) než u mutací spojených se záměnou aminokyseliny (67,9 roku). Průběh u rodin s mutacemi *PKD2*

bývá mírnější, se selháním ledvin okolo 70. roku života, zvláště mírnější průběh je u žen s mutacemi *PKD2*. Obecně až 30 % pacientů se záměnnými mutacemi genu *PKD1* a *PKD2* nemusí být ještě ve věku 80 let dialyzováno. Na druhou stranu ADPKD je velmi variabilní onemocnění i v rámci jedné rodiny, proto musíme být v předpovědích klinického průběhu opatrní.

Z buněčných a animálních modelů vyplývá, že cysty se začínají vyvíjet při snížené expresi funkčního polycystinu. Cysty v časném stadiu vývoje vznikají dilatací jakékoliv části nefronu (neporušených tubulů i sběrných kanálků). Zpočátku se cysty plní glomerulární filtrací, později ztrácejí napojení na nefron a jejich další růst je způsoben sekrecí tekutiny hyperplastickou epiteliální výstelkou cyst. Buněčná proliferace, sekrece tekutiny a změny v extracelulární matrix představují nejdůležitější změny doprovázející rozvoj cyst v ledvinách. Zásadní roli v sekreci tekutiny do cyst hraje stimulovaná sekrece cyklickým adenosinmonofosfátem (cAMP) a snížení koncentrace kalcia.

## Terapeutické možnosti

U pacientů trpících polycystickou chorobou ledvin autozomálně dominantního typu se až do stadia 3 chronického selhání ledvin (CKD) doporučuje příjem tekutiny okolo 3–4 litrů vody denně. Cílem je průměrná osmolalita moči 250 mOsm/kg, aby se prokázal pokles sekrece vazopresinu. Je to jistě dobrá prevence vzniku nefrolitiá-

zy, jejíž výskyt je u ADPKD zvýšen. Výsledky studií stran ovlivnění renálních funkcí jsou však rozporuplné. Příjem tekutin obsahujících kofein a metylxantiny by měl být také výrazně omezen, protože blokadou fosfodiesterázy přispívají ke zvýšení koncentrace cAMP. Ale jednoznačné výsledky studií k dispozici opět nejsou. Rodičům by mělo být zdůrazněno dodržování zdravého životního stylu už u dětí, pravidelná aerobní aktivita, průběžný příjem tekutin hlavně v teplém počasí při pohybu, omezení příjmu soli a lehké omezení příjmu bílkovin. U 110 dětí a dospělých ve věku do 22 let proběhla studie s pravastatinem. Statiny zvyšují průtok krve ledvinami, produkci oxidu dusnatého, zmírňují endoteliální dysfunkci, která je přítomna u pacientů s ADPKD. Po třech letech byl prokázán vliv léčby pravastatinem na objem ledvin, objem levé komory a na mikroalbuminurii.<sup>1</sup> U dospělých se větší studie se statiny neuskutečnila.

Na prvním místě je jistě striktní kontrola krevního tlaku od dětství. Ve stadiu CKD 1–2 je doporučený krevní tlak do 110/70 mm Hg. V první řadě podáváme inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu (ACEI), po nich následují sartany. Kombinace ACEI a sartanů je u pacientů s ADPKD i ve stadiu CKD 3 a 4 bezpečná, jak prokázala studie HALT.<sup>2</sup> Na druhou stranu i tato striktní kontrola krevního tlaku neovlivní významně pokles renálních funkcí.

Inhibitor receptoru V2 pro vazopresin tolvaptan (Jinarc<sup>®</sup>) zpomaluje růst cyst a rychlost ztráty funkce ledvin. U pacientů s polycystózou byla popsána jak centrální porucha sekrece vazopresinu, tak porušená periferní odpověď na vazopresin v tubulech. Tolvaptan snižuje cAMP vázanou sekreci tekutin do cyst. V Evropě byl tolvaptan (přípravek Jinarc<sup>®</sup>) schválen k podávání u pacientů trpících ADPKD s doloženou rychlou progresí onemocnění a s negativními prognostickými faktory v roce 2015. V největší studii s tolvaptanem TEMPO 3:4 došlo u 1 500 pacientů během tříletého sledování k významnému zpomalení nárůstu objemu polycystických ledvin (2,8 % při léčbě tolvaptanem versus 5,5 % při podávání placeba) a ke zpomalení poklesu glomerulární filtrace ( $-2,72$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>/rok versus  $-3,7$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>/rok).<sup>3</sup> Největší prospěch z terapie měli muži ve věku do 35 let s velkým objemem ledvin (více než 1 000 ml, hodnoceno magnetickou rezonancí) a pacienti, u kterých došlo k výraznému poklesu osmolality moči. Léčba tolvaptanem výrazně zmírnila bolesti v bocích a bedrech – původně jimi trpělo 50 % pacientů, po zavedení léčby pak bolesti přetrvávaly u 10 % nemocných. Částečně to bylo způsobeno sníženým výskytem infekcí cyst, makroskopické hematurie a nefrolitiázy u pacientů léčených tolvaptanem. Podávání tolvaptanu vedlo i k poklesu mikroalbuminurie, která je spojena s horší prognózou onemocnění. Účinnost tolvaptanu pokračovala i při dalším dvouletém podávání (TEMPO 4:4).<sup>4</sup> Poté následovala roční studie REPRIZE u 1 370 pacientů s ADPKD ve stadiu CKD 3 a 4 (18–55 let, odhadovaná glomerulární filtrace [eGFR] 25–65 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, nebo 56–65 let,

eGFR 25–44 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>). I v této skupině pacientů došlo při užívání tolvaptanu ke zpomalení poklesu eGFR ( $-2,34$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> u pacientů léčených tolvaptanem versus  $-3,61$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> u pacientů užívajících placebo,  $p < 0,001$ ).<sup>5</sup> U pacientů s pokročilejší renální insuficiencí (většinou od stadia CKD 3b) nebyla doložena tak výrazná polyurie po zahájení léčby tolvaptanem. Ze dvou nedávných velkých studií fáze III u více než 2 500 pacientů s ADPKD tedy vyplývá, že tolvaptan (Jinarc<sup>®</sup>) zpomalil rychlost ztráty funkce ledvin u pacientů v časně fázi onemocnění téměř o 50 %, u pacientů v pozdní fázi onemocnění zhruba o 30 %. Následné analýzy dospívají k závěru, že tolvaptan v průměru oddaluje dobu konečného selhání ledvin o 6,5 roku a dobu přežití prodlužuje o 2,6 roku.

Přípravek Jinarc<sup>®</sup> byl schválen pro léčbu ADPKD u pacientů s chronickou renální insuficiencí (CKD 1–3) s prokazatelnou rychlou progresí choroby v květnu 2015 v Evropě (Evropská léková agentura, EMA) a v roce 2018 ve Spojených státech amerických (Úřad pro kontrolu potravin a léčiv, FDA). Od podzimu 2019 je k dispozici k léčbě pacientů s ADPKD i v České republice. Evropská doporučení poměrně komplikovaně definují, kteří pacienti jsou ohroženi vysokým rizikem progresu a léčba tolvaptanem by u nich měla být indikována. Kritéria zohledňují věk pacientů, velikost ledvin a glomerulární filtraci a další prognostické faktory ADPKD (genetické pozadí onemocnění, hypertenzi, epizody makroskopické hematurie). Léčba tolvaptanem je indikována u pacientů s ADPKD ve věku 18–50 let s CKD 1–3b (eGFR  $> 30$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) s předpokládanou rychlou progresí choroby do renálního selhání.

V září 2019 Česká nefrologická společnost odsouhlasila indikační kritéria k léčbě přípravkem Jinarc<sup>®</sup> pro pacienty (18–50 let) s ADPKD dle věku a renální funkce. Léčba přípravkem Jinarc<sup>®</sup> je indikována u pacientů mladších než 40 let ve stadiu CKD 1–3b a s dokumentovaným poklesem eGFR dle CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration) v posledních dvou letech. Podélný rozměr ledvin hodnocený ultrazvukem by měl přesahovat 16,5 cm. Současně by měla být přítomna arteriální hypertenze a/nebo epizody makroskopické hematurie. Indikaci léčby dále podporuje přítomnost časného selhání ledvin v rodinné anamnéze (do věku 55 let) a/nebo prokázaná mutace v genu *PKD1*. Pro pacienty ve věku mezi 40.–50. rokem platí obdobná indikační kritéria, jen stran eGFR se musejí nacházet ve stadiu CKD 3a nebo CKD 3b. U pacientů s ADPKD, kteří tato kritéria splňují, je Všeobecnou zdravotní pojišťovnou schvalována léčba přípravkem Jinarc<sup>®</sup> po podání žádosti (paragraf 16). Do studie REPRIZE byli zařazeni nemocní ve věku do 55 let i s nižší eGFR, proto je samozřejmě možné zvážit žádost o léčbu i pro tyto hraniční pacienty.

Léčba přípravkem Jinarc<sup>®</sup> by neměla být zahajována u pacientů s jaterním poškozením a s hodnotami transamináz přesahujícími trojnásobek normy, u pacientů s přecitlivělostí na pomocné látky, jako je mikrokrystalická

celulóza, hlinitý lak indigokarmínu (E132), benzazepin nebo jeho deriváty, dále u pacientů s hypernatremií, u pacientů neschopných vnímat žízeň nebo na ni reagovat. U žen, které plánují těhotenství nebo jsou těhotné, terapii přípravkem Jinarc<sup>®</sup> rovněž nezahajujeme. Vyšší věk nemá žádný vliv na plazmatické koncentrace tolvaptanu. Nicméně bezpečnost a účinnost přípravku u pacientů ve věku nad 55 let nebyla zatím stanovena. Tolvaptan zatím není doporučen pro léčbu dětských pacientů. Nyní začíná první studie s tolvaptanem u dětí ve věku 12–17 let (výjimečně i mladší děti) s těžkou formou ADPKD (na ultrazvuku více než deset cyst).<sup>6</sup>

Dávka přípravku Jinarc<sup>®</sup> se postupně titruje ze 45 mg ráno a 15 mg odpoledne na maximální dávku 90 mg ráno a 30 mg podávaných mezi 16.–17. hodinou. Důležité je pacienta informovat dopředu o pravděpodobné polyurii při léčbě přípravkem Jinarc<sup>®</sup>, která může být zejména při některém zaměstnání téměř nezvladatelná. Již před žádostí o lék bychom měli s pacientem v klidu probrat, jaké změny je při velké polyurii ochoten a schopen provést. Ranní dávka přípravku Jinarc<sup>®</sup> se užívá alespoň 30 minut před snídaní. Druhou denní dávku lze užívat nalačno nebo s jídlem. Léčba musí být přerušena, pokud je omezena schopnost pít nebo dostupnost vody. Tolvaptan se nesmí užívat společně s grapefruitovou šťávou. U pacientů užívajících silné inhibitory CYP3A by Jinarc<sup>®</sup> měl být podáván jednou denně v dávce 15 mg nebo 30 mg. Současné užívání léčiv, která jsou silnými induktory CYP3A (např. rifampicin), snižší expozici tolvaptanu a jeho účinnost. Proto by tolvaptan neměl být užíván společně se silnými induktory CYP3A (např. s rifampicinem, fenytoinem, karbamazepinem či s přípravky obsahujícími třezalku). Večerní dávku je lépe podávat do 17. hodiny, protože často dochází k nykturii, a pacientům se tak zhoršuje kvalita spánku. I přes polyurii musejí pacienti během dne dostatečně pít, minimálně 3–4 litry tekutin denně a sklenku vody před spaním. Příjem tekutin, diuréza a natremie by měly být kontrolovány po zahájení léčby. Před zahájením léčby přerušujeme léčbu diuretiky. U pacientů s již přítomným CKD 3 většinou není polyurie tak výrazná. Odpověď na tolvaptan je ale individuální.

U 5 % pacientů ve studii TEMPO 3:4 byla popsána významná hepatopatie se zvýšením hodnot transamináz, u některých i se zvýšením koncentrace bilirubinu. O možné hepatopatii musíme pacienta informovat, jaterní testy dále musejí být kontrolovány jednou za měsíc po dobu prvních 18 měsíců a dále každé tři měsíce. Pacienti musejí souhlasit s častou kontrolou hodnot jaterních testů. Pokud se objeví obtíže nebo příznaky shodující se s jaterním poškozením nebo jsou zjištěna klinicky významná zvýšení hodnot alaninaminotransferázy nebo aspartátaminotransferázy, podávání musí být neprodleně zastaveno a co nejdříve (ideálně v průběhu 48–72 hodin) musejí být provedena opakovaná vyšetření hodnot jaterních testů a bilirubinu. Jejich vyšetřování musí pokračovat v krátkých časových intervalech až do stabilizace nebo úplného

odeznění obtíží/příznaků/laboratorních odchylek. Poté je možné podávání přípravku Jinarc<sup>®</sup> obnovit. Při zvýšení aktivity transamináz nad osminásobek normy nebo při přetrvávajícím zvýšení nad pětinasobek normy se k terapii přípravkem Jinarc<sup>®</sup> raději nevracíme. Pokud hodnoty transamináz poklesnou pod trojnásobek normy, je možné znovuzahájení léčby přípravkem Jinarc<sup>®</sup> zvážit. Pacienti mají u sebe nosit záznamovou kartu o léčbě tímto lékem.

Dále je nutné kontrolovat koncentrace kyseliny močové, protože u téměř 3 % pacientů došlo k významnému snížení vylučování kyseliny močové a k hyperurikemii. U pacientů trpících diabetes mellitus musíme být opatrní, protože může dojít k hyperglykemii a pseudohyponatremii. Léčbu zahajujeme pouze u pacientů s dobře kompenzovaným diabetes mellitus. U pacientů s částečnou obstrukcí močových cest (př. při hypertrofii prostaty) může dojít k akutní retenci. Před zahájením léčby a v jejím průběhu by měly být zvažovány pravidelné oční kontroly pro možnost zvýšení nitroočního tlaku, zvláště u pacientů s glaukomem. Byl popsán i vyšší výskyt bazocelulárního karcinomu. Proto před zahájením léčby a v jejím průběhu jsou vhodná pravidelná vyšetření kůže a odpovídající ošetření již existujících nebo nově vznikajících kožních afekcí.

Zatím léčíme přípravkem Jinarc<sup>®</sup> dva pacienty, kteří pokračují v léčbě ze studie. Oba pacienti léčbu dobře tolerují a mají stabilní CKD 2 a 3b. Další tři pacienti ze studie v léčbě nepokračují. U dvou došlo k progresi renální insuficience ze stadia CKD 3b a 4 do selhání ledvin. Jedna starší pacientka se stabilní CKD 3a nechtěla již dojíždět na kontroly; u pěti pacientů je nově schválena léčba přípravkem Jinarc<sup>®</sup> a probíhá pomalá titrace dávky.

Dalšími nadějnými přípravky jsou deriváty somatostatinu (oktreotid, lanreotid), které také inhibují tvorbu cAMP s následnou inhibicí sekrece tekutiny do cyst. Jejich receptory se na rozdíl od tolvaptanu nacházejí i na jaterních cystách. Studie ALADIN se somatostatinem primárně zaměřená na sledování objemu polycystických ledvin a sledování funkce ledvin dynamickou scintigrafií proběhla v Itálii u 79 pacientů. K významnému zpomalení nárůstu objemu polycystických ledvin došlo po prvním roce sledování (třikrát pomalejší nárůst objemu), i po třech letech byl nárůst objemu ledvin ve větvi s aktivní léčbou poloviční oproti placebo. Při sledování glomerulární filtrace došlo u pacientů léčených somatostatinem k 50% zpomalení poklesu glomerulární filtrace ve srovnání s pacienty užívajícími placebo.<sup>7</sup> Z nežádoucích účinků se může projevit nauzea, zvracení, průjem, hypoglykemie, jsou nutné pravidelné sonografické kontroly zaměřené na cholecystolitiázu. Nyní probíhá rozsáhlejší studie s deriváty oktreotidu. Větší renální studie se somatostatinem však vliv na pokles eGFR během sledování trvajícího 2,5 roku neprokázala.<sup>8</sup>

Dále probíhají/proběhly klinické studie s bosutinibem (inhibitor tyrozinkináz užívaný v hematologii), triptolidem (kalciový agonista, tradiční čínská medicína), spironolaktone (antifibrotický a natriuretický efekt), metforminem a venglustatem, které zatím nemají definitivní výsledky.

LITERATURA

1. Cadnapaphornchai MA, George DM, McFann K, et al. Effect of pravastatin on total kidney volume, left ventricular mass index, and microalbuminuria in pediatric autosomal dominant polycystic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2014;9:889–896.
2. Schrier RW, Abebe KZ, Perrone RD, et al. Blood pressure in early autosomal dominant polycystic kidney disease. *N Engl J Med* 2014;371:1013–1021.
3. Torres VE, Chapman AB, Devuyst O, et al. Tolvaptan in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. *N Engl J Med* 2012;367:2255–2266.
4. Torres VE, Chapman AB, Devuyst O, et al. Multicentric, open-label, extension trial to evaluate the long-term efficacy and safety of early versus delayed treatment with tolvaptan in autosomal dominant polycystic kidney disease: the TEMPO 4:4 trial. *Nephrol Dial Transplant* 2017;32:1262.
5. Torres VE, Chapman AB, Devuyst O, et al. Tolvaptan in later-stage autosomal dominant polycystic kidney disease. *N Engl J Med* 2017;377:1930–1943.
6. Schaefer F, Mekahli D, Emma F, et al. Tolvaptan use in children and adolescents with autosomal dominant polycystic kidney disease: rationale and design of a two-part, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Eur J Pediatr* 2019;178:1013–1021.
7. Caroli A, Perico N, Perna A, et al. Effect of longacting somatostatin analogue on kidney and cyst growth in autosomal dominant polycystic kidney disease (ALADIN): a randomized, placebo-controlled, multicentre trial. *Lancet* 2013;383:1485–1495.
8. Meijer E, Visser FW, van Aerts RMM, et al. Effect of lanreotide on kidney function in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease: the DIPAK 1 randomized clinical trial. *JAMA* 2018;320:2010–2019.