

První výsledky randomizované studie s metforminem u polycystické choroby ledvin autozomálně dominantního typu

Perrone RD, Abebe KZ, Watnick TJ, et al. Primary results of the randomized trial of metformin administration in polycystic kidney disease (TAME PKD).

Kidney Int 2021;100:684–696.

Autozomálně dominantní polycystická choroba ledvin (ADPKD) je charakterizována tím, že se v obou ledvinách tvoří cysty, které se během života pacientů zvětšují a utlačují zbylý parenchym ledvin. Více než 50 % pacientů dospěje do renálního selhání v šesté dekádě života. Metformin je levný lék, který se používá roky k léčbě diabetes mellitus. Jednalo se o studii fáze II ve Spojených státech amerických.

Randomizované dvouleté studie (v letech 2018–2020) se zúčastnilo 97 pacientů z USA (Boston, Baltimore) ve věku 18–60 let s odhadovanou glomerulární filtrací (eGFR) > 50 ml/min/1,73 m². Pacienti byli randomizováni v poměru 1 : 1 k podávání metforminu nebo placebo – metforminem bylo léčeno 49 pacientů a 39 pacientů dostávalo placebo. Převažovaly ženy. Dávka metforminu byla postupně titrována od 500 mg denně do 1 000 mg dvakrát denně dle tolerance. Pokud během studie došlo k poklesu eGFR, byla dávka metforminu snížena, pro eGFR 30–45 ml/min/1,73 m² na maximální dávku 500 mg metforminu dvakrát denně. Pacienti nesměli být léčeni tolvaptanem, další zakázanou medikací byly léky interagující s metforminem jako nifedipin, furosemid, digoxin, trimetoprim, vankomycin, ranitidin. Krevní tlak byl u obou skupin dobře kompenzován. Vstupní objem polycystických ledvin byl v obou skupinách obdobný (s metforminem 625,5 ml/min, u placebo 750,9 ml/min). Průměrná eGFR dle Chronic Kidney Disease – Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) byla 86,1 ml/min/1,73 m² v metforminové větvi a 85,9 ml/min/1,73 m² ve větvi s placebem.

Prvních 24 týdnů byli pacienti kontrolováni jednou měsíčně, poté jednou za tři měsíce. Magnetická rezonance (MR) ledvin a jater byla provedena na začátku studie, za 6, 12, 18 a 24 měsíců po zahájení terapie. Primárním cílem bylo zjištění bezpečnosti metforminu (výskyt hypoglykemie a laktátové acidózy) a jeho tolerance především ze strany gastrointestinálního traktu.

Někteří pacienti metformin netolerují pro průjem. Dále byly monitorovány hodnoty vitamínu B₁₂, který je při podávání metforminu hůře resorbován. Sekundárním cílem bylo zjištění progresu ADPKD, které bylo hodnoceno poklesem eGFR a změnami objemu polycystických ledvin a jater dle MR. Pacienti dále vyplňovali dotazník kvality života a bolesti.

Metformin byl dobře tolerován. Výskyt bolesti břicha, nauzey a průjmu byl nevýznamně vyšší během titrace dávky metforminu. Po dosažení maximálně tolerovatelné dávky nebyly žádné rozdíly mezi pacienty užívajícími metformin a placebo. Jednadvacet pacientů bylo léčeno redukovanou dávkou metforminu pro intoleranci – 10 % pacientů bylo podáváno 500 mg, 5 % pacientů dostávalo 1 000 mg a 33 % pacientů užívalo dávku 1 500 mg metforminu. Jeden pacient ve větvi s metforminem spáchal sebevraždu. Jinak žádné významné nežádoucí události nebyly zjištěny ani v jedné větvi. Klinicky významná hypoglykemie ani laktátová acidóza nebyly zachyceny laboratorně u žádného pacienta. Roční pokles eGFR představoval ve větvi s metforminem $-1,71$ ml/min/1,73 m² a $-3,07$ ml/min/1,73 m² v placebové větvi. Tento rozdíl nebyl statisticky významný ($p = 0,2$). Průměrné roční procentuální změny v objemu polycystických ledvin byly $+3,87$ % při léčbě metforminem a $+2,16$ % při podávání placebo ($p = 0,38$). Frekvence bolestí zad a břicha se v obou skupinách nelišila. V metforminové větvi došlo k významnému poklesu hmotnosti oproti placebo. Pokles hodnoty vitamínu B₁₂ byl vyšší u metforminové skupiny, k nutné suplementaci došlo ale u dvou pacientů jak ve skupině metforminu, tak ve skupině placebo.

Závěrem studie bylo, že metformin je u pacientů trpících ADPKD bez diabetes mellitus bezpečným, dobře tolerovaným lékem. Ke zpomalení poklesu eGFR došlo, ale nebyl statisticky významný. K potvrzení účinnosti metforminu u ADPKD jsou nutné rozsáhlejší a delší studie.

KOMENTÁŘ

Doc. MUDr. Jana Reiterová, Ph.D.

Metformin je biguanid, který je používán jako lék první volby u diabetes mellitus 2. typu (DM). U ADPKD byla popsána zvýšená aerobní glykolýza, porucha oxidace mastných kyselin a snížená aktivita 5'AMP proteinkinázy (AMPK).¹ Všechny tyto parametry metformin pozitivně ovlivňuje. Metformin aktivuje AMPK, která po aktivaci inhibuje kanál CFTR (cystic fibrosis transmembrane conductance regulator) fosforylací, což vede ke snížení sekrece tekutiny do cyst. Dále AMPK fosforyluje i tuberin, a tak vede k nepřímé inhibici cesty mTOR. V preklinických studiích metformin inhiboval růst cyst a sekreci tekutiny do cyst in vitro i in vivo u myši s rychle progredující polycystózou.²

V této malé studii z USA došlo pouze k nevýznamnému ovlivnění eGFR, objem polycystických ledvin ovlivněn nebyl. Metformin byl shledán u ADPKD bez DM jako bezpečný a dobře tolerovaný lék. Stran metabolické laktátové acidózy byl metformin u pacientů s eGFR > 30 ml/min/1,73 m² stanoven endokrinologickými společnostmi jako bezpečný lék. Jistě jsou nutné další rozsáhlejší studie s metforminem. Studie METROPOLIS bude randomizovat 150 nediabetických pacientů s ADP-

KD s eGFR ≥ 45 ml/min/1,73 m² k podávání metforminu nebo tolvaptanu. Studie potrvá 25 měsíců. Vzhledem k pomalému poklesu eGFR u ADPKD by jistě byla ke zvážení delší studie minimálně se 700 pacienty.

Od schválení tolvaptanu v roce 2018 v Evropě je řada pacientů s předpokládanou rychlou progresí ADPKD léčena tímto přípravkem. Do této studie nesměli být zařazeni pacienti užívající tolvaptan ani pacienti, kteří byli dříve tolvaptanem léčeni. Jistě stojí již dnes za zvážení studie, kde pacienti budou současně užívat tolvaptan. Část pacientů však tolvaptan pro polyurii a nykturii netoleruje a těmto pacientům zatím můžeme nabídnout pouze studijní medikace. Wash-out perioda tři měsíců po léčbě tolvaptanem je ve většině studií dostačující.

Metformin jako levný lék dlouhodobě používaný u diabetes mellitus by byl jistě v terapii pacientů s ADPKD, kde kromě symptomatických opatření, léčby hypertenze a podávání tolvaptanu nejsou jiné možnosti ovlivnění progresu této nejčastější dědičné choroby ledvin, velmi přínosný. Tato studie potvrdila jeho bezpečnost, pokud jde o prokázání jeho účinnosti, musíme počkat na výsledky delších, rozsáhlejších studií.

LITERATURA

1. Menezes LF, Lin CC, Zhou F, et al. Fatty acid oxidation is impaired in an orthologous mouse model of autosomal dominant polycystic kidney disease. *EBioMedicine* 2016;5:183–192.
2. Takiar V, Nishio S, Seo-Mayer P, et al. Activating AMP-activated protein kinase (AMPK) slows renal cystogenesis. *Proc Natl Acad Sci USA* 2011;108:2462–2467.