

Inhibitor mTOR everolimus u pacientů s autosomálně dominantními polycystickými ledvinami

Walz G, Budde K, Manna M, et al. Everolimus in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. *N Engl J Med* 2010;363:10.1056/NEJMoa1003491.

Autosomálně dominantní polycystické ledviny (ADPKD) jsou nejčastějším dědičným onemocněním ledvin. Onemocnění se v závislosti na tom, zda jde o mutaci v genu PKD1 (85 %) nebo PKD2 (15 %), vyznačuje různě rychlým růstem renálních cyst a později poklesem glomerulární filtrace s tím, že asi u 50 % pacientů se v průběhu života vyvine terminální selhání ledvin. K dalším komplikacím onemocnění patří cysty v játrech a pankreatu, aneurysmata mozkových cév, arteriální hypertenze, nefrolitiáza a infekce močových cest. Současná léčba ADPKD se zaměřuje na léčbu komplikací (arteriální hypertenze, močová infekce), progresi renálních cyst zatím ovlivnit neumíme.

Předpokládá se, že důležitou roli ve vzniku i progresi renálních cyst hraje mTOR (mammalian target of rapamycin), který je u ADPKD aktivován. Recentní experimentální studie (na animálních modelech polycystických ledvin) a převážně retrospektivní

analýzy (pacientů po transplantaci ledvin léčených imunosupresivní kombinací s inhibitory mTOR nebo bez nich) ukázaly, že inhibitory mTOR sirolimus a everolimus mohou zpomalovat růst renálních cyst. Cílem komentované prospektivní randomizované, dvojité slepé studie bylo prokázat vliv everolimu na progresi renálních cyst a vývoj renální funkce u pacientů s ADPKD.

Do studie byli zařazeni pacienti s ADPKD ve stadiu 2 nebo 3 chronického onemocnění ledvin (CKD), tj. s glomerulární filtrací 30–89 ml/min/1,73 m², a pacienti ve stadiu 1 CKD s objemem ledvin přesahujícím 1 000 ml. K vylučovacím kritériím patřilo subarachnoidální krvácení, infekce, včetně závažné močové infekce či infekce cyst, závažné onemocnění jater, malignity, těžká hypercholesterolemie (> 9,1 mmol/l) nebo hypertriglyceridémie (> 5,6 mmol/l), trombocytopenie (< 100 × 10⁹/l) a nutnost podávat současně antikoagulační terapii. Pacienti byli randomizováni v poměru 1 : 1 k léčbě everolimem v dávce 2,5 mg dvakrát denně (cílové hodnoty 3–8 ng/ml) nebo placebem. Během studie bylo dovoleno přerušit léčbu na čtyři týdny a během doby studie mohla být medikace vysazena maximálně osm týdnů. Primárním sledovaným parametrem byla změna celkového objemu ledvin měřená magnetickou rezonancí. Měření bylo provedeno před zařazením do studie a pak po roce a dvou letech sledování. Sekundárními sledovanými parametry byly změny ve velikosti cyst a parenchymu a vývoj renální funkce (odhadovaná GF, koncentrace kreatininu, incidence nově vzniklého terminálního selhání ledvin) a proteinurie a dále bezpečnost a snášenlivost everolimu, vývoj krevního tlaku a celková mortalita.

Cílem bylo ukázat, zda je everolimus schopen zpomalit průměrný roční růst objemu ledviny (64 ± 70 ml) alespoň o 50 % (Grantham et al., 2006), což vyžadovalo při 90% statistické síle randomizovat alespoň 400 pacientů s ADPKD.

Celkem bylo randomizováno 433 pacientů hlavně z Německa, dva pacienti nepodepsali informovaný souhlas a studii dokončilo 329 pacientů (76,3 %). Počet pacientů, kteří nedokončili studii, byl větší v léčebné větvi (32,7 %) než v placebové (14,7 %). Obě větve studie se významně nelišily v žádném ze sledovaných vstupních parametrů. Průměrný věk pacientů byl 44 let, 49 % byly ženy. Průměrná doba od stanovení diagnózy ADPKD byla 18 let, 88 % pacientů bylo hypertenzních. Průměrná vstupní GF byla cca 55 ml/min/1,73 m², vstupní proteinurie byla cca 0,3–0,4 g/24 h. Vstupní objem ledvin byl u pacientů léčených everolimem 2 028 ± 1 173 ml a 1 911 ± 1 153 ml v placebové větvi. Velikost ledvin těsně korelovala s velikostí cyst. Průměrná koncentrace everolimu byla u léčených pacientů 5,3 ng/ml.

U pacientů léčených everolimem vzrostl průměrný objem ledvin po roce z 2 028 ml na 2 063 ml a po dvou letech na 2 176 ml, u pacientů v placebové větvi vzrostl objem ledvin v prvním roce z 1 911 ml na 2 061 ml a na konci druhého roku na 2 287 ml. Průměrná změna objemu ledvin byla v everolimové skupině 101 ml/rok, resp. 239 ml/2 roky, v placebové větvi 157 ml/rok, resp. 319 ml/2 roky. Rozdíl mezi oběma větvemi byl 54 ml/rok (p = 0,02), resp. 71 ml/2 roky (p = 0,06). Rozdíl v růstu objemu cyst mezi oběma větvemi nebyl statisticky významný (NS). Objem parenchymu rostl v prvním (ale nikoli druhém) roce významně rychleji v placebové větvi.

Během dvou let klesla kalkulovaná GF v everolimové větvi o 8,9 ml/min/1,73 m² a v placebové větvi o 7,7 ml/min/1,73 m² (NS). Roční pokles glomerulární filtrace byl ale ve větvi s everolimem statisticky významně vyšší než v placebové větvi (5,5 vs. 3,5 ml/min; p < 0,001). Kalkulovaná GF ve větvi léčené everolimem

v prvních šesti měsících rostla, poté ale v dalších 18 měsících klesala rychleji než v placebové větvi. Menší růst objemu ledvin v everolimové větvi v prvním roce studie byl tedy provázen nikoli pomalejší, ale dokonce rychlejší progresí renální insuficience. Terminální selhání ledvin se během sledování vyvinulo pouze u jednoho pacienta ve větvi s everolimem, jeden pacient v každé větvi byl transplantován. Proteinurie se během sledování v placebové větvi významně nezměnila, statisticky významně ale vzrostla u pacientů léčených everolimem (z 398 ± 1 058 na 564 ± 1 177 mg/g kreatininu; p = 0,008), v léčebné větvi se také ve srovnání s placebovou větvi zvýšil počet pacientů, u nichž se v době sledování vyvinula proteinurie (z 22,7 % na 34,7 % vs. z 18,2 % na 24,3 %). U tří pacientů léčených everolimem se v době sledování objevila nefrotická proteinurie. Dle očekávání vzrostla během sledování u pacientů léčených everolimem sérová koncentrace cholesterolu (z 5,3 na 5,9 mmol/l) i triglyceridů (z 1,5 na 2,3 mmol/l), a to přesto, že počet pacientů léčených hypolipidemiky narostl v everolimové větvi během sledování z 13 % na 39 % (v placebové větvi jen na 21 %; p < 0,001).

U pacientů léčených everolimem se ve srovnání s placebem významně častěji vyskytla nejen hyperlipidémie, ale i anémie, leukopenie a trombocytopenie, akné a stomatitida. Přes imunosupresivní účinky nebyla léčba everolimem spojena se zvýšeným rizikem infekcí, včetně infekcí močových cest. U 5 % pacientů léčených everolimem se vyskytl angioedém. Všichni tito pacienti byli současně léčeni inhibitory ACE. Po převedení všech pacientů ve studii léčených inhibitory ACE na blokátory receptorů AT₁ pro angiotensin II (sartany) se již žádný další případ angioneurotického edému nevyskytl. U pacientů léčených everolimem se častěji než v placebové větvi vyskytly periferní edémy (20,2 % vs. 9,2 %), pacienti léčení everolimem byli také častěji léčeni diuretiky. Mezi everolimovou a placebovou větvi nebyly rozdíly v krevním tlaku ani v mortalitě (zemřeli jen dva pacienti léčení everolimem a jeden pacient, který dostával placebo).

■ KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Vladimír Tesař, DrSc.

Pokles glomerulární filtrace je relativně pozdní známkou progresu ADPKD, dochází k němu často až u pacientů s výrazně zvětšenými ledvinami (objem > 1 500 ml), ale poté bývá ztráta renální funkce obvykle rychlá, cca 5 ml/min/rok (Grantham et al., 2006). Vývoj onemocnění lze v časnějších fázích lépe monitorovat podle růstu objemu ledvin hodnoceného na základě opakovaných vyšetření magnetickou rezonancí v asi ročních intervalech. Pacienti léčení everolimem v komentované studii měli již velmi pokročilé onemocnění s výrazným zvětšením objemu ledvin a klesající glomerulární filtrací. Everolimus významně ovlivnil růst objemu ledvin v prvním roce léčby, tento efekt již ale nebyl statisticky významný v druhém roce léčby, pravděpodobně i vzhledem k vysokému počtu pacientů, kteří léčbu předčasně ukončili. Na rozdíl od nedávno publikované italské studie (Perico et al., 2010), v níž byl podáván sirolimus a objem ledvin byl hodnocen opakovaným CT vyšetřením, snížil everolimus v komentované studii i růst objemu parenchymu ledvin.

Při použití lineárního modelu byl u pacientů léčených everolimem pokles glomerulární filtrace rychlejší než u pacientů v placebové větvi, na konci studie nebyl ale rozdíl GF mezi oběma větvemi statisticky významný. Bližší analýza ukázala v everolimové větvi časný vzestup GF v prvních třech měsících léčby (snad v důsledku poklesu velikosti cyst se zvláště vysokou aktivitou mTOR), výraz-

nejší pokles GF v everolimové větvi mezi 6.–18. měsícem vysvětlují autoři negativním vlivem everolimu na glomerulární hypertrofii a zejména glomerulární hyperfiltraci, která se u ADPKD objevuje velmi časně v průběhu onemocnění. Nárůst pacientů s proteinurií v everolimové větvi také naznačuje možné poškození podocytů inhibicí mTOR. Nepříznivý vliv na renální funkci mohlo mít také častější podávání diuretik v everolimové větvi.

Negativní vliv everolimu na glomerulární filtraci mohl být také způsoben jeho příliš pozdním podáním (k léčbě měli být indikováni pacienti s méně pokročilým onemocněním). Také doba sledování byla příliš krátká, nelze např. vyloučit stabilizaci renální funkce v delším časovém horizontu, jak to např. vidíme u pacientů léčených inhibitory ACE. Je ale zřejmé, že v krátkém časovém horizontu dvou let, po který probíhala studie, nebyl příznivý vliv léčby na velikosti cyst doprovázen očekávaným příznivým vlivem na stabilizaci glomerulární filtrace, a že tedy (u pacientů léčených inhibitory mTOR) nemusejí tyto dva parametry korelovat.

Ve stejném čísle *New England Journal of Medicine* byla publikována další studie hodnotící vliv inhibice mTOR na progresi ADPKD (Serra et al., 2010). Do této studie bylo zařazeno 100 pacientů výrazně mladších (průměrný věk 31 let) s výrazně menšími ledvinami (v průměru 950 ml) a o něco lepší glomerulární filtraci (všichni pacienti měli GF > 70 ml/min/1,73 m², průměrná GF 92 ml/min/1,73 m²). Sirolimus byl v dávce 2 mg denně dobře tolerován (výskyt nežádoucích účinků v sirolimové větvi nebyl vyšší než v placebové větvi), neměl však během 18 měsíců sledování příznivý vliv ani na objem ledvin, ani glomerulární filtraci. Pacienti v sirolimové větvi měli na konci studie vyšší albuminurii. Chybějící vliv sirolimu na objem ledvin a glomerulární filtraci mohl být v této studii jistě způsoben příliš krátkou dobou sledování v časně fázi relativně pomalu progredujícího onemocnění a také nedostatečnou dávkou a inhibicí mTOR (Watnick a Germino, 2010).

Místo inhibitorů mTOR v léčbě ADPKD bude jistě možno posoudit teprve na základě dalších studií, které budou sledovat vliv dlouhodobé léčby na progresi onemocnění u pacientů s méně pokročilým onemocněním. Fibróza zbylého parenchymu u pokročilého onemocnění je již pravděpodobně ireverzibilní a inhibitory mTOR mohou zhoršit renální funkci inhibicí kompenzační hyperfiltrace. Již nyní lze ale říci, že event. širší použití bude při použití stávajících dávek limitováno častým výskytem nežádoucích účinků, které u velkého počtu pacientů povedou k předčasnému vysazení léku. Nižší dávky použité ve studii se sirolimem (Serra et al., 2010) mohou být sice dobře tolerované, ale nedostatečně účinné.

Nedostatečný nebo chybějící účinek krátkodobě podávaných inhibitorů mTOR na progresi ADPKD je jistě určitým zklamáním, komentovaná studie ale potvrdila, že léčba everolimem alespoň na začátku ovlivňuje růst objemu ledvin a (byť po určité období spíše negativně) i glomerulární filtraci. Studie tedy ukázala, že i u dědičného onemocnění lze ovlivnit mechanismy jeho progresu. Teprve další studie s inhibitory mTOR, blokátory receptorů V₂ vasopresinu (vaptany) a antagonistou somatostatinu octreotidem pravděpodobně lépe definují možné místo těchto farmak v léčbě ADPKD.

Literatura

- Grantham JJ, Torres VE, Chapman AB, et al. Volume progression in polycystic kidney disease. *N Engl J Med* 2006;354:2122–2130.
- Perico N, Antiga L, Caroli A, et al. Sirolimus therapy to halt the progression of ADPKD. *J Am Soc Nephrol* 2010;21:1031–1040.

Serra AL, Poster D, Kistler AD, et al. Sirolimus and kidney growth in autosomal dominant polycystic kidney disease. *N Engl J Med* 2010; in print.

Watnick T, Germino GG. mTOR inhibitors in polycystic kidney disease. *N Engl J Med* 2010; in print.