

Lanreotide Reduces Liver Growth In Patients With Autosomal Dominant Polycystic Liver and Kidney Disease

Rene M. Van Aerts, Wietske Kievit, Hedwig M. A. D'Agnolo, Charles J. Blijdorp, Niek F. Casteleijn, Shosha E. I. Dekker, Johan W. de Fijter, Maatje van Gastel, Tom J. Gevers, Liyanne F. M. Van de Laarschot, Marten A. Lantinga, Monique Losekoot, Esther Meijer, A. Lianne Messchendorp, Myrte K. Neijenhuis, Michelle J. Pena, Dorien J. M. Peters, Mahdi Salih, Darius Soonawala, Edwin M. Spithoven, Folkert W. Visser, Jack F. Wetzels, Robert Zietse, Ron T. Gansevoort, and Joost P. H. Drenth, for the DIPAK-1 Investigators

Gastroenterology. 2019 Aug;157(2): 481-491.e7.

doi: 10.1053/j.gastro.2019.04.018. Epub 2019 Apr 22.

Περίληψη άρθρου

Εισαγωγή & Σκοπός

Η πολυκυστική νόσος του ήπατος είναι η πιο συνηθισμένη εξωνεφρική εκδήλωση της πολυκυστικής νόσου των νεφρών που κληρονομείται με τον αυτοσωματικό κυρίαρχο χαρακτήρα (ADPKD). Υπάρχει ανάγκη για αξιόπιστες μακροπρόθεσμες αποδείξεις για την επίδραση των αναλόγων σωματοστατίνης όσον αφορά στην μείωση του όγκου των κύστεων. Χρησιμοποιήθηκαν δεδομένα μιας ανοιχτής τυχαιοποιημένης μελέτης προκειμένου να προσδιοριστούν σε ασθενείς με ADPKD οι επιδράσεις της λανρεοτίδης στον όγκο του ήπατος-προσαρμοσμένο βάσει ύψους (hTLV) και του συνδυασμένου όγκου ήπατος και νεφρών-προσαρμοσμένο βάσει ύψους (hTLKV).

Μέθοδοι

Διεξήχθη μελέτη διάρκειας 120 εβδομάδων στην οποία συγκρίθηκαν οι νεφροπροστατευτικές δράσεις της λανρεοτίδης έναντι της καθιερωμένης φροντίδας και θεραπείας-SOC σε 305 ασθενείς με ADPKD (μελέτη DIPAK-1). Για αυτή την ανάλυση, μελετήθηκαν 175 ασθενείς με πολυκυστική νόσο ήπατος οι οποίοι σε απεικόνιση με MRI ήπατος είχαν ηπατικές κύστες με όγκο > 2000 mL. Εξ αυτών, οι 93 ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν στην ομάδα που έλαβε λανρεοτίδη (120 mg υποδορίως κάθε 4 εβδομάδες) και οι 82 στην ομάδα που έλαβε την καθιερωμένη φροντίδα και θεραπεία-SOC (έλεγχος αρτηριακής πίεσης, δίαιτα με περιορισμένο νάτριο και αντιυπερτασική αγωγή). Το κύριο τελικό σημείο ήταν η εκατοστιαία μεταβολή του hTLV μεταξύ της αρχής και του τέλους της θεραπείας (εβδομάδα 120). Ένα δευτερεύον τελικό σημείο ήταν η αλλαγή στο hTLKV.

Αποτελέσματα

Στις 120 εβδομάδες, ο hTLV μειώθηκε κατά 1,99% στην ομάδα της λανρεοτίδης (95% διάστημα εμπιστοσύνης- CI, -4,21 έως 0,24) και αυξήθηκε κατά 3,92% στην ομάδα ελέγχου (95% CI, 1,56-6,28). Σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου, η λανρεοτίδη μείωσε την όγκο του hTLV κατά 5,91% (95% CI, -9,18 έως -2,63, $P < .001$). Ο όγκος του hTLV εξακολουθούσε να είναι μειωμένος κατά 3,87% και στην επανεκτίμηση 4 μήνες μετά την τελευταία ένεση λανρεοτίδης σε σύγκριση με την αρχική τιμή (95% CI, -7,55 έως -0,18, $P = 0,04$). Η λανρεοτίδη μείωσε τον όγκο του hTLKV κατά 7,18% σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου (95% CI, -10,25 έως -4,12, $P < .001$).

Συμπεράσματα

Σε αυτή την υπο-ανάλυση μιας τυχαιοποιημένης μελέτης ασθενών με πολυκυστική νόσο ήπατος σε έδαφος ADPKD, η χορήγηση λανρεοτίδης για 120 εβδομάδες μείωσε την αύξηση του όγκου του ήπατος και τον συνδυασμένο

όγκο ήπατος και νεφρού. Το εύρημα εξακολουθούσε να υπάρχει και 4 μήνες μετά την τελευταία ένεση λανρεοτίδης. ClinicalTrials.gov, Αριθμός: NCT01616927

Σχόλιο άρθρου

Στην ανοιχτή μελέτη των Aerts et al (Gastroenterology, Αύγουστος 2019) διαπιστώθηκε ότι η υποδόρια χορήγηση λανρεοτίδης σε ασθενείς με μεγάλο ήπαρ σε έδαφος ADPKD για 2 και πλέον έτη έχει ως αποτέλεσμα την σημαντική μείωση της αύξησης του όγκου του ήπατος (κατά 5,9%) σε σύγκριση με την καθιερωμένη θεραπεία και την διατήρηση του αποτελέσματος ακόμη και 4 μήνες μετά το τέλος της θεραπείας (αρκετά καθυστερημένα σε σχέση με το χρόνο ημίσειας ζωής της που είναι 25,5 ημέρες). Επίσης διαπιστώθηκε ότι μειώνει την αύξηση του όγκου των νεφρών οδηγώντας σε μια στατιστικά σημαντική μείωση του συνδυασμένου όγκου ήπατος και νεφρών (κατά 7,2%).

Η σύγκριση των αποτελεσμάτων με εκείνα άλλων μελετών καταδεικνύει την απουσία γραμμικής συσχέτισης της διάρκειας της θεραπείας με το αποτέλεσμα (έχει προταθεί η συν τω χρόνω μειωμένη έκφραση των υποδοχέων σωματοστατίνης στην παρατεταμένη θεραπεία με ανάλογα σωματοστατίνης, αλλά και η διαφορετική συγγένεια των αναλόγων με τους υποδοχείς). Αν και είναι γνωστό ότι οι νέες γυναίκες έχουν καλύτερα αποτελέσματα με την χορήγηση αναλόγων σωματοστατίνης και καλύτερη πορεία καθώς απαιτούν λιγότερο συχνά μεταμόσχευση, η παρούσα μελέτη δεν διαπίστωσε στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ των δύο φύλων, παρόλο που επιβεβαίωσε ότι οι άνδρες έχουν συχνότερα συμμετοχή του ήπατος (80% σε σχέση με 46% των γυναικών). Επίσης, η μελέτη παρείχε δεδομένα ασφάλειας. Η διακοπή λόγω σοβαρών ανεπιθύμητων ανεργειών ήταν σπάνια (ποσοστό 4% στην ομάδα της λανρεοτίδης και 1% στην ομάδα SOC. Συνολικά το 15% των ασθενών (14/175) διέκοψε την αγωγή κυρίως λόγω γαστρεντερολογικών συμπτωμάτων, ενώ 6 ασθενείς παρουσίασαν λοίμωξη ηπατικής κύστης.

Περιορισμοί της μελέτης είναι ότι 1) δεν υπήρχε ομάδα placebo 2) δεν υπήρξε διαστρωμάτωση στην τυχαιοποίηση όσον αφορά στον αρχικό όγκο του ήπατος με αποτέλεσμα την άνιση κατανομή hTLV και hTLKV στις δυο ομάδες (οι

ασθενείς στο σκέλος της λανρεοτίδης είχαν μεγαλύτερο όγκο ήπατος, αλλά παρόμοια ηλικία, συνεπώς ίσως έχουν πιο επιθετική νόσο), 3) οι ασθενείς που μελετήθηκαν είχαν σημαντική νεφρική νόσο αλλά όχι ηπατική, 4) δεν σχεδιάστηκε για να καθορίσει την επίδραση της λανρεοτίδης στα συμπτώματα που σχετίζονται με την πολυκυστική νόσο του ήπατος και ο αριθμός των συμπτωματικών ασθενών ήταν μικρός, οπότε ελλείψει αξιολόγησης της ποιότητας ζωής σε ασθενείς με ADPKD η τεκμηριωμένη μικρότερη αύξηση του συνδυασμένου όγκου ήπατος και νεφρών (hTLKV) μπορεί μόνο να υποτεθεί ότι έχει κλινικό αποτέλεσμα.

Τα ευρήματα της μελέτης επιβεβαιώνουν ότι τα ανάλογα σωματοστατίνης καταστέλλουν την αύξηση των κύστεων. Ενδεχομένως να αποτελούν μια θεραπευτική επιλογή για ασθενείς με συμπτωματική ADPKD, κύστεις ήπατος με όγκο > 2 λίτρα, αλλά και για ασθενείς με την μεμονωμένη μορφή της πολυκυστικής νόσου του ήπατος (ADPLD). Απαιτούνται όμως περαιτέρω μελέτες με αξιολόγηση διαφορετικής απόκρισης των δύο φύλων, της ποιότητας ζωής, της πυλαίας υπέρτασης, της σαρκοπενίας/θρέψης και των συμπτωμάτων της μαζικής ηπατομεγαλίας για να τεκμηριωθεί το όφελος της λανρεοτίδης στην προχωρημένη πολυκυστική νόσο.

Link άρθρου: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2019.04.018>

Σχετική βιβλιογραφία:

1. van Keimpema L, Nevens F, Adam R, et al. Lanreotide reduces the volume of polycystic liver: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Gastroenterology* 2009;137:1661–1668.
2. Hogan MC, Masyuk TV, Page LJ, et al. Randomized clinical trial of long-acting somatostatin for autosomal dominant polycystic kidney and liver disease. *J Am Soc Nephrol* 2010;21:1052–1061.

Μπέλλου Αριστέα

Παθολόγος Ηπατολόγος

Επιστημονικός Συνεργάτης

Παθολογική Κλινική & Ομώνυμο Ερευνητικό Εργαστήριο

Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Λάρισας