

Použití stimulatoru guanylátcyklázy k ovlivnění albuminurie

Heerspink HJL, Cherney D, Gafor AHA, et al. Effect of Avenciguat on Albuminuria in Patients with CKD: Two Randomized Placebo-Controlled Trials.

J Am Soc Nephrol 2024;35:1227–1239.

KLÍČOVÁ SLOVA: albuminurie – diabetes mellitus – chronické onemocnění ledvin – klinické studie – progresse – solubilní guanylátcykláza

Prevalence chronického onemocnění ledvin (CKD) se v posledních desetiletích zvyšuje. Inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu (ACEI) nebo blokátory receptoru AT₁ pro angiotenzin II (ARB), nově pak glifloziny (inhibitory sodíko-glukózového kotransportéru 2, SGLT2) se staly základem léčby založené na důkazech, která má za cíl zpomalení postupné ztráty funkce ledvin u pacientů s CKD. U diabetiků 2. typu s CKD se stali i antagonisté nesteroidních mineralokortikoidních receptorů, finerenon a agonisté receptoru pro glukagonu podobný peptid-1 (GLP-1 RA) další součástí doporučené léčby pacientů s diabetem a CKD. Navzdory těmto novějším léčebným postupům, které snižují míru poklesu funkce ledvin a riziko vzniku nežádoucích klinických účinků na ledviny a kardiovaskulárních následků, zůstává riziko progresse CKD vysoké, zejména u pacientů, u nichž albuminurie zůstává zvýšená.

Avenciguat je selektivní stimulator solubilní guanylátcyklázy (sGC) závislé na rozpustném oxidu dusnatém (NO), který se v poslední době stává předmětem zájmu při léčbě různých kardiovaskulárních a renálních onemocnění. Jeho mechanismus účinku spočívá v modulaci dráhy cyklického guanosinmonofosfátu (cGMP), což má za následek vazodilataci, protizánětlivé účinky a zlepšení funkce endotelu. S molekulou proběhly studie fáze 1b u 74 pacientů s diabetem 1. nebo 2. typu s CKD, které prokázaly, že avenciguat byl obecně dobře snášen, a naznačily příznivý účinek avenciguatu na snížení albuminurie u pacientů s diabetem a CKD. Následně se uskutečnily dvě studie 2. fáze, které představujeme.

Komentované klinické studie fáze 2 byly dvojitě zaslepené, randomizované, placebem kontrolované, probíhaly ve 110 centrech v 19 zemích. Během nich bylo testováno podání tří různých dávek avenciguatu v paralelních sku-

pinách dospělých pacientů s CKD a diabetem nebo bez diabetu. Avenciguat nebo placebo byly podávány denně ke stávající standardní terapii ACEI nebo ARB, podání gliflozinů bylo možné. Pacienti byli randomizováni do tří skupin v poměru 1 : 1 : 1, v nichž jim byl podáván avenciguat v dávkách 1 mg, 2 mg nebo 3 mg či placebo perorálně třikrát denně (TID). Titrovací interval byl čtyři týdny. Poměr aktivní léčby ku placebo byl ve všech větvích stejný, a to 3 : 1 ve prospěch aktivní léčby.

Hlavními kritérii pro zařazení byly věk 18 let a více s CKD charakterizovaným odhadovanou glomerulární filtrací (eGFR) ≥ 20 a < 90 ml/min/1,73 m² a poměrem albuminu ke kreatininu v moči (UACR) ≥ 200 a $< 3 500$ mg/g a léčba nejvyššími tolerovatelnými dávkami ACEI či ARB. V případě první studie museli mít pacienti diabetes mellitus prvního nebo druhého typu. Naopak pacienti s diabetem jako primární příčinou CKD byli ze druhé studie vyloučeni. Hlavní vyřazovací kritéria zahrnovala běžící náhradu funkce ledvin (renal replacement therapy, RRT) či předpoklad jejího časného zahájení, imunosupresivní terapii a akutní poškození ledvin (AKI) dle definice Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO).

Primárním cílovým ukazatelem byla změna oproti výchozí UACR měřená v desetihodinovém sběru moči (měřeno při použití logaritmické transformace) ve 20. týdnu.

Sekundární cílové ukazatele zahrnovaly: změnu UACR měřenou ve vzorku ranní moči (měřeno při použití logaritmické transformace) ve 20. týdnu a podíl pacientů, kteří dosáhli $\geq 20\%$ poklesu UACR v ranní moči či ve vzorku z desetihodinového sběru moči. Dalším cílovým ukazatelem byla změna eGFR oproti výchozí hodnotě.

Nežádoucí účinky byly kódovány pomocí Lékařského slovníku pro regulační činnosti v oblasti léčiv a klasifikovány jako mírné, středně závažné nebo závažné. Zvláštní

pozornost si zasloužily významná hypotenze, synkopa a potenciální závažné zvýšení aktivity jaterních enzymů.

Celkově vstoupilo do studie 500 pacientů, u kterých proběhla randomizace do tří skupin dle dávky podávaného avenciguatu: do skupiny s dávkou 1 mg 3× denně (125 pacientů), 2 mg 3× denně (126 pacientů) a konečně 3 mg 3× denně (127 pacientů), a dále do skupiny s podáváním placebo (122 pacientů). Celková doba sledování dosahovala 24 týdnů. Všechny důležité vstupní demografické a klinické charakteristiky patientských skupin byly srovnatelné. Celkem 461 (92,2 %) pacientů dokončilo léčbu. Nejčastějšími příčinami nedokončení studie byly úmrtí (n = 3 [0,6 %]), ztráta sledování (n = 5 [1,0 %]) a rozhodnutí účastníka (n = 12 [2,4 %]). Nejčastějším důvodem ukončení léčby byly nežádoucí účinky (n = 33 [6,6 %]). Celkem 14 (2,8 %) léčených pacientů přerušilo léčbu během čtyřtýdenní upitrační fáze. Nedodržování léčby, definované jako vynechání čtyř nebo více po sobě jdoucích dávek nebo podle názoru zkoušejícího pacienta, který nedodržel pokyny pro podávání léku, bylo zaznamenáno u 18,4 % případů.

Primární cílový ukazatel – změny desetihodinového UACR v čase – ve skupině s placebem 10hodinový UACR zůstal v průběhu času stabilní. Ve 20. týdnu ve skupině s avenciguatem 1 mg, 2 mg, a 3 mg TID činily geometrické průměry procentuálních změn oproti výchozí hodnotě -13,5 % (95% interval spolehlivosti [CI] -21,5, -4,7), -11,2 % (-19,7, -1,8) a -19,7 % (-27,3, -11,3). Tyto hodnoty odpovídaly geometrickým průměrným změnám korigovaným placebem -15,5 % (95% CI -26,4, -3,0), -13,2 % (-24,6, -0,1) a -21,5 % (-31,7, -9,8). Účinek avenciguatu 3 mg TID na desetihodinový UACR se plně projevil v šestém týdnu a přetrvával až do 20. týdne. Celkem čtyři týdny po ukončení podávání avenciguatu se hodnoty UACR vrátily ve směru výchozích hodnot a průměrná procentuální změna UACR oproti výchozí hodnotě byla podobná u všech skupin s avenciguatem a placebem. Výsledky byly obecně konzistentní v jednotlivých studiích s diabetiky jako výsledky studií s diabetiky s nediabetickým onemocněním ledvin.

Sekundární cílové ukazatele – změny UACR ve vzorku první ranní moči – byly konzistentní se změnami pozorovanými u desetihodinových vzorků moči. Ve 20. týdnu byly placebem korigované hodnoty geometrického průměru změn UACR v prvním ranním vzorku moči u avenciguatu v dávkách 1, 2 a 3 mg TID -19,4 % (95% CI -30,0 až -7,3), -15,5 % (95% CI -26,9 až -2,5) a -23,4 % (95% CI -33,5 až -11,8) v tomto pořadí.

Při hodnocení změny více než $\geq 20\%$ snížení UACR v 10hodinovém sběru po 20 týdnech podávání placebo nebo avenciguatu v dávce 1, 2 nebo 3 mg TID dosáhlo snížení 39,7 %, 37,7 %, resp. 48,3 % pacientů s avenciguatem v dávce 1, 2 nebo 3 mg. Při hodnocení změny $\geq 20\%$ snížení UACR ve vzorku první ranní moči dosáhlo snížení 41,3 %, 34,2 %, resp. 46,6 % pacientů. Poměr šancí

na dosažení $\geq 20\%$ snížení UACR v 10hodinovém sběru byl u avenciguatu 1, 2 nebo 3 mg TID oproti placebo 2,2 (95% CI 1,3–3,9), 2,0 (95% CI 1,2–3,6) a 3,1 (95% CI 1,8–5,5). Podobný podíl pacientů dosáhl $\geq 20\%$ snížení UACR při stanovení z prvního vzorku ranní moči. Je zajímavé, že účinky léčby byly konzistentní bez ohledu na užívání inhibitoru SGLT2 na počátku léčby.

Změny v eGFR – akutní mírné snížení eGFR bylo pozorováno při podávání avenciguatu v dávkách 2 a 3 mg TID během prvních šesti týdnů léčby. Průměrné rozdíly eGFR oproti placebo a oproti výchozí hodnotě v 6. týdnu byly 0,2 (95% CI -1,4 až 1,7), -1,0 (95% CI -2,4 až 0,5) a -1,0 ml/min/1,73 m² (95% CI -2,5 až 0,5) pro dávky avenciguatu 1, 2 a 3 mg. Nominálně větší snížení eGFR ve skupinách s avenciguatem 2 a 3 mg oproti placebo přetrvávalo až do 20. týdne -0,6 ml/min/1,73 m² (95% CI -2,1 až 1,0) a -0,7 ml/min/1,73 m² (95% CI -2,3 až 0,9). Oproti placebo byly tyto změny v obou skupinách trvalé a nebyly statisticky významné. Během čtyřtýdenního vymývacího období po vysazení placebo, resp. avenciguatu zůstala eGFR stabilní.

Změny tlaku krve – ve 20. týdnu dosahovaly průměrné rozdíly v systolickém krevním tlaku mezi placebem a avenciguatem v dávkách 1, 2 a 3 mg TID -5,4 (95% CI -9,4 až -1,3), -3,0 (95% CI -7,4 až 1,4) a -0,4 (95% CI -4,6 až 3,8) mm Hg.

Nežádoucí účinky – během 20týdenní léčby se podíl pacientů, u nichž se vyskytl jakýkoli nežádoucí účinek nebo závažný nežádoucí účinek (SAE), nelišil mezi skupinami s avenciguatem a placebem. Průjem byl nejčastěji hlášeným nežádoucím účinkem. Hypotenze se vyskytovala u pacientů s diabetickým onemocněním ledvin i bez něj a více a častěji u pacientů užívajících avenciguat ve srovnání s placebem. Několik pacientů během 20týdenní léčby snížilo dávkování antihypertenzní medikace. Hodnoty sérového sodíku, draslíku a jaterních testů se mezi jednotlivými léčebnými skupinami klinicky významně nelišily. Bylo zaznamenáno jedno úmrtí ve skupině s avenciguatem 3 mg TID (infarkt myokardu).

Autoři uzavírají, že v této předem specifikované souhrnné analýze dvou stejně navržených randomizovaných klinických studií fáze 2b bylo zjištěno, že avenciguat snižuje UACR u pacientů s CKD, kteří užívali standardní léčbu, včetně ACEI nebo ARB; všechny testované dávky avenciguatu snížily UACR oproti placebo – nejvyšší dávka (3 mg TID) vedla k největšímu snížení. Účinky avenciguatu 3 mg TID na snížení UACR byly robustní a statisticky významné u jednotlivých studií, do kterých byli zařazeni pacienti s diabetickým onemocněním ledvin nebo bez něj. Kromě toho účinky avenciguatu 3 mg TID byly do značné míry konzistentní napříč více podskupinami. Avenciguat byl obecně dobře snášen, jen málo pacientů přerušilo léčbu ve studii z důvodu nežádoucích účinků nebo SAE. Autoři vidí limity studie v jejím krátkém trvání a nutnosti užívat lék TID.

KOMENTÁŘ

MUDr. Eva Jančová, CSc.

I přes velké pokroky v léčbě CKD, kterých jsme za posledních pět let svědky, zůstává riziko terminálního selhání ledvin u nemocných stále vysoké. Mezi hlavní rizikové faktory patří proteinurie, arteriální hypertenze a snížená eGFR.

Studie představuje účinnost a bezpečnost inovativní léčby albuminurie za použití aktivátoru sGC nezávislého na NO – avenciguatu. Endoteliální dysfunkce je u pacientů s CKD běžná. Solubilní guanylylcykláza je základním faktorem, který funguje jako receptor pro oxid dusnatý. Je rovněž klíčovým mediátorem, který se podílí na vzniku NO-cyklického guanosinmonofosfátu v ledvinách. Avenciguat působí prostřednictvím aktivace sGC, což vede ke zvýšené produkci cGMP. Tato molekula hraje klíčovou roli v relaxaci hladkého svalstva cév, regulaci krevního tlaku, ochraně tkání před oxidačním stresem a inhibici zánětlivých procesů. U CKD je kromě nedostatečné produkce NO přítomno i zvýšené odbourávání NO a snížená reaktivita na dostupný NO. Zhoršená signalizace NO-sGC-cGMP je spojována se zvýšeným rizikem progresu CKD, což podporuje terapeutické strategie zaměřené na tuto dráhu. Aktivace sGC a zvýšení koncentrací cGMP pomocí avenciguatu mohou zlepšit průtok krve ledvinami a snížit zátěž na glomeruly. Experimentální studie na zvířatech ukázaly, že stimulace cGMP má potenciál zpomalit progresi CKD a snížit proteinurii, která je rizikovým faktorem kardiovaskulárního onemocnění u CKD.

Byl zvolen poměrně neobvyklý primární cíl studie: ovlivnění albuminurie v desetihodinovém sběru moči. Realizátoři studie toto sami vysvětlili: chtěli mít jistotu, že při užívání léku TID bude pokles UACR dostatečně podchycen. A proto ovlivnění UACR v ranním vzorku moči bylo až sekundárním cílem. Oba tyto cíle byly splněny a avenciguat prokázal statisticky významný, na dávce závislý pokles UACR jak ve sběru, tak v ranním vzorku.

Statistickou sílu neměly sekundární ukazatele, a to snížení UACR o 20 a více procent. I když jednoznačný trend byl doložen. Je otázkou, zda hranice 20% snížení UACR nebyla zvolena moc vysoko. V obdobných studiích s glifloziny je dokumentováno, že k poklesu UACR dochází, a to v řádu o přibližně

15 %.¹ Bylo by proto zajímavé, zda by se při zvolení takového hranice výsledky poklesu neukázaly jako statisticky významné.

Molekula avenciguatu není jediným zástupcem aktivátoru sGC nezávislým na NO. Hledání látek modulujících sGC se datuje od roku 1994. Postupně byla identifikována látka označovaná jako YC-1 – na hemu závislý a na NO nezávislý stimulator sGC – a ta byla následně farmakokineticky optimalizována a výsledkem byl riociguat. Ten byl jako první lék ze skupiny stimulatorů sGC schválen americkým Úřadem pro kontrolu potravin a léčiv (Food and Drug Administration, FDA) pro léčbu primární plicní arteriální hypertenze (PAH) a pro léčbu inoperabilní nebo reziduální chronické tromboembolické plicní hypertenze (CTEPH) v říjnu 2013. V březnu 2014 byl v obou indikacích schválen také Evropskou lékovou agenturou. Lékaři, resp. především kardiologové mají s touto molekulou již desetileté zkušenosti. Lze spekulovat, že by se efekt na albuminurii mohl za tak dlouhou dobu používání u této molekuly prokázat. Je však bohužel krutou realitou, že vyjma nefrologů je zájem ostatních specialistů o vyšetření moči, resp. albuminurie minimální. A to i přesto, že přítomnost a velikost albuminurie jsou silně prognosticky spojeny s předpovědí rizika vzniku kardiovaskulární příhody i její progresu, a to bez ohledu na eGFR.² Ze zkušenosti s riociguatem a jeho známým působením i na systémový tlak krve bylo zřejmé u komentované studie zacíleno sledování nežádoucích účinků s apelem na hypotenzi. Další molekulou s obdobným mechanismem účinku je vericiguat, který byl schválen pro nemocné se srdečním selháním se sníženou ejekční frakcí.³

Kromě nefrologických studií^{4,5} pokračují vzhledem k mechanismu účinku avenciguatu studie u nemocných s diagnózou progresivní systémové sklerodermie a jaterní cirhózy.⁶ Zde je fokus cílen na zlepšení plicních a jaterních funkcí.⁷

V rámci komentované studie se podařilo prokázat, že podávání avenciguatu vede ke snížení albuminurie a že je jeho podání bezpečné a dobře tolerované. K ozřejmení robustnosti účinku na albuminurii a eGFR si budeme muset počkat na výsledky studií vyšších stadií. Komentovaná studie dává naději, že čekání by mohlo být zakončeno pozitivně.⁸

LITERATURA

- EMPA-KIDNEY Collaborative Group. Impact of primary kidney disease on the effects of empagliflozin in patients with chronic kidney disease: secondary analyses of the EMPA-KIDNEY trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2024;12:51–60.
- Khan MS, Shahid I, Anker SD, et al. Albuminuria and Heart Failure: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol* 2023;81:270–282.
- Voors AA, Mulder H, Reyes E, et al. Renal function and the effects of vericiguat in patients with worsening heart failure with reduced ejection fraction: insights from the VICTORIA (Vericiguat Global Study in Subjects with HFrEF) trial. *Eur J Heart Fail* 2021;23:1313–1321.
- Kraehling JR, Benardeau A, Schomber T, et al. The sGC activator runcaciguat has kidney protective effects and prevents a decline of kidney function in ZSF1 rats. *Int J Mol Sci* 2023;24:13226.
- Stehle D, Xu MZ, Schomber T, et al. Novel soluble guanylylcyase activators increase glomerular cGMP, induce vasodilation and improve blood flow in the murine kidney. *Br J Pharmacol* 2022;179:2476–2489.
- Lawitz EJ, Ertle J, Schoelch C, et al. Hepatic improvement within 27 days of avenciguat treatment in Child-Pugh A cirrhosis detected by an oral cholate challenge test. *Liver Transpl* 2024;30:982–990.
- Podcast. In: asn-online.org. Dostupné z: https://dts.podtrac.com/redirect.mp3/www.asn-online.org/media/podcast/JASN/2024_06_27_ASNOoooooooooooo418.mp3. [citováno 2024-11-21].
- Jager KJ, Kovesdy C, Langham R, et al. A single number for advocacy and communication-worldwide more than 850 million individuals have kidney diseases. *Nephrol Dial Transplant* 2019;34:1803–1805.