

Budesonid – nová naděje v léčbě IgA nefropatie

Fellström BC, Barratt J, Cook H, et al.

Targeted-release budesonide versus placebo in patients with IgA nephropathy (NEFIGAN): a double-blind, randomised, placebo-controlled phase 2b trial. Lancet 2017;389:2117–2127.

IgA nefropatie (IgAN) je z hlediska prevalence celosvětově nejčastější primární glomerulonefritidou. Diagnóza se většinou manifestuje již v mladém věku a bohužel stále u 20–40 % pacientů onemocnění progreduje do terminálního selhání ledvin (ESRD) během 10–20 let od stanovení diagnózy. Nejvýznamnějšími faktory spojenými s progresí choroby do ESRD jsou přítomnost proteinurie, hypertenze a snížení glomerulární filtrace (GFR) již v době stanovení diagnózy. Léčba většinou bývá málo účinná. Základním předpokladem zpomalení progresu choroby je snížení proteinurie, proto i guidelines KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes) z roku 2012 doporučují (úroveň doporučení 1B) jako léčbu první volby u nemocných s proteinurií > 1 g/den blokátory systému renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS) (inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu [ACEI] či sartany).¹ Dávku je potřeba titrovat tak, abychom dosáhli proteinurie < 1 g/den anebo do maximálně tolerované dávky s ohledem na symptomatickou hypotenzi (úroveň doporučení 2D). U nemocných s GFR > 50 ml/min/1,73 m², kde se po šesti měsících podávání maximálních dávek inhibitorů RAAS nedosáhne proteinurie < 1 g/den, je pak doporučena léčba vysokými dávkami kortikosteroidů (úroveň doporučení 2C). Tato léčba bývá ale u řady nemocných špatně tolerována, a navíc je zatížena řadou závažných nežádoucích účinků, jako jsou infekce, hypertenze, vzestup hmotnosti, diabetes či osteoporóza. Vliv systémové imunosuprese na pokles proteinurie a stabilizaci GFR ale není jistý a ani v kombinaci s dietními opatřeními nemusí být přínosem (studie STOP-IgAN).²

Přínosem by tedy mohla být cílená terapie. Ukazuje se totiž, že v patogenezi IgAN hraje roli imunitní systém střeva a to tak, že B lymfocyty lokalizované v Peyerských placích střevní mukózy zvýšeně produkují galaktóza-deficientní imunoglobuliny A₁ (IgA₁) (GdIgA₁), které následně formují velké imunokomplexy s antiglykanovými protilátkami IgG. Tyto komplexy mohou být vychytávány z cirkulace a vázát se na povrch mezangiálních buněk glomerulů, výsledkem čehož je jejich proliferace, uvolňování

mediátorů zánětu a fibrotická remodelace. Důsledkem těchto změn je proteinurie a pokles renální funkce. Lokální imunosuprese ovlivňující tyto slizniční B lymfocyty by tedy mohla snížit produkci GdIgA₁, a tím i tvorbu imunokomplexů, následně pak vést k poklesu proteinurie a ke stabilizaci renální funkce.

Budesonid je glukokortikosteroid s převážně lokálním působením, který je již dlouho využíván v léčbě astmatu či nespecifických střevních zánětů. Nová forma perorálního budesonidu cíleně uvolňovaná v distálním ileu (targeted-release form; TRF-budesonid, Nefecon) byla vyvinuta s cílem snížit počet B lymfocytů v této oblasti (vysoká koncentrace Peyerských plaků je právě v distálním ileu) a tím snížit produkci GdIgA₁. V pilotních studiích s touto látkou se ukázalo, že celkové systémové účinky přípravku Nefecon byly velmi malé kvůli tomu, že se látka nejprve metabolizuje v játrech (first-pass effect) a jen asi 10 % se dostává do systémové cirkulace. Ve studii s 16 nemocnými vedl Nefecon podávaný celkem šest měsíců k významnému snížení proteinurie.³

Cílem komentované studie je randomizovaná, dvojitě zaslepená, placebem kontrolovaná studie fáze IIb u nemocných s bioticky verifikovanou IgAN, u kterých byla zjištěna významná proteinurie (i přes maximální blokádu RAAS) a riziko progresu do ESRD. Do studie bylo celkem randomizováno 150 nemocných z 62 center v celé Evropě, 149 jich bylo nakonec hodnoceno ve výsledné analýze. Vstupní kritéria zahrnovala nemocné s GFR ≥ 45 ml/min/1,73 m² a s poměrem protein/kreatinin (UPCR) > 0,5 g/g (50 mg/mmol) nebo s celkovou proteinurií > 0,75 g/den.

Nemocní byli nejprve šest měsíců sledováni a léčeni ACEI/sartany do maximální tolerované dávky a cílového tlaku < 130/80 mm Hg. Pokud během této doby neklesla proteinurie na hodnotu < 0,5 g/g (či < 0,75 g/den) a TK nebyl vyšší než 160/100 mm Hg, byli nemocní randomizováni v poměru 1 : 1 : 1 k podávání placebo nebo k užívání přípravku Nefecon v dávce 8 mg/den či 16 mg/den. Pacienti užívali lék celkem devět měsíců ve formě tablet

jedenkrát denně, vždy ráno jednu hodinu před jídlem. Léčba inhibitory RAAS nesměla být v dalším průběhu studie měněna. Poté následovalo období sledování v délce tři měsíce. Primárním cílovým ukazatelem studie byl pokles UPCR na konci devítiměsíčního období léčby.

Po devíti měsících léčby se ukázalo, že léčba přípravkem Nefecon (dohromady obě léčebné větve) vedla k signifikantnímu poklesu proteinurie v porovnání s placebem o 24,4 % (UPCR se u léčených nemocných snížil o 0,74 g/g; 95% CI 0,59–0,94, $p = 0,0066$). U skupiny léčené přípravkem Nefecon v dávce 16 mg/den dosahoval průměrný pokles UPCR 27,3 % (48 nemocných), ve skupině s 8 mg/den to bylo 21,5 % (51 nemocných). Ve skupině léčené placebem došlo naopak k vzestupu UPCR o 2,7 procenta. Pokles proteinurie přetrvával i po celou dobu tří měsíců v průběhu sledování; ve skupině léčené přípravkem Nefecon v dávce 16 mg/den byl pokles UPCR po 12 měsících dokonce o 32 % nižší v porovnání se vstupními hodnotami.

Odhadovaná GFR (eGFR) zůstala během celých 12 měsíců stabilní v obou léčených skupinách, zatímco ve skupině užívající placebo došlo k jejímu poklesu zhruba o 10 %, změny v eGFR po devíti měsících léčby

představovaly: –9,8 % v placebové větvi, +0,6 % ve větvi s přípravkem Nefecon 16 mg a –0,9 % ve větvi s přípravkem Nefecon 8 mg/den.

Výskyt nežádoucích příhod byl ve všech skupinách poměrně vysoký; nelišil se v počtu pacientů mezi skupinami (u 88 % nemocných léčených přípravkem Nefecon 16 mg, 94 % pacientů užívajících Nefecon 8 mg a 84 % nemocných užívajících placebo), ale celkový počet příhod byl u léčených nemocných vyšší než u nemocných užívajících placebo. Dvě ze třinácti závažných nežádoucích příhod byly pravděpodobně spojeny s terapií přípravkem Nefecon (jedenkrát hluboká žilní trombóza a jedenkrát nevysvětlitelný pokles GFR v období sledování). Terapie přípravkem Nefecon nebyla spojena se zvýšeným výskytem hypertenze, diabetu ani nevedla ke zvýšení krevního tlaku, ale větší procento léčených nemocných ukončilo léčbu předčasně pro výskyt nežádoucích příhod. Nikdo z nemocných během studie nezemřel a u nikoho nedošlo k progresi do ESRD.

Autoři tedy na závěr konstatují, že TRF-budesonid je velmi slibnou léčbou pro nemocné s IgA nefropatií a perzistující proteinurií, kteří mají zachovanou GFR a neodpovídají adekvátně na maximální léčbu RAAS.

KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Romana Ryšavá, CSc.

Účinná léčba IgAN zůstává i dnes velkou výzvou pro současnou medicínu. Použití TRF-budesonidu u této diagnózy vycházelo z hypotézy, že dysfunkce imunitního systému střevní mukózy hraje významnou roli ve formování imunitních komplexů a v patogenezi IgAN. Ukazuje se, že potlačení tohoto imunitního stimulu přímo ve střevě je účinné a vcelku dobře tolerované.

Komentovaná studie je jednou z mála, které v poslední době přinesly pozitivní výsledky v nefrologii a splnily očekávané cílové ukazatele. Efekt léčby s TRF-budesonidem byl prokázán v obou léčebných větvích, nicméně vyšší dávka (16 mg/den) a delší trvání léčby bylo spojeno s lepšími výsledky. Příznivé je také to, že pokles UPCR přetrvával i po vysazení terapie během celého sledovacího období, ve skupině léčené přípravkem Nefecon 16 mg/den dokonce ještě dále klesal (na konci sledovaného období o 32 %). Tomuto poklesu odpovídal i pokles celkové proteinurie za 24 hodin. To je nesmírně důležité, protože v řadě jiných studií často dochází po ukončení léčby k rebound fenoménu a proteinurie se opět zvyšuje. Pokles proteinurie je nepochybně tím klíčovým momentem, který z dlouhodobého hlediska ovlivňuje GFR a progresi do ESRD. To ukázala i metaanalýza 11 studií provedených u nemocných s IgAN, kde byl pokles proteinurie po devíti měsících léčby o 50 % proti vstupní hodnotě spojen s polovičním rizikem progresu CKD a poklesu GFR (HR 0,40) v následném období.⁴ Pokles proteinurie dosažený podáváním kortikosteroidů (systémově) měl zhruba dvojnásobně lepší vliv na výsledný pokles GFR v porovnání s poklesem, kterého bylo dosaženo léčbou ACEI/sartany.

Pokles GFR v placebové větvi komentované studie o 10 % proti vstupní hodnotě jen za devět měsíců se může zdát poměrně velký v porovnání s jinými studii (např. STOP-IgAN) i s našimi klinickými zkušenostmi. Vzhledem k absenci znalostí nálezů z renálních biopsií u těchto nemocných (a tím třeba i znalosti o rozsahu glomerulosklerózy či stupně intersticiální fibrózy) nelze dělat jasné závěry, nicméně z laboratorních dat vyplývá, že nejvyšší pokles GFR měli nemocní s vysokou vstupní proteinurií. Jedním z možných vysvětlení může být také skutečnost, že v komentované studii dostávalo maximální tolerovanou dávku ACEI/sartan jen 68 % nemocných v placebové větvi, zatímco ve studii STOP-IgAN to bylo 78 %; navíc zde nemocní ještě dodržovali striktní dietní opatření ve smyslu omezení příjmu bílkovin, ale i soli. To vše jistě mohlo také přispět k tomu, že pokles GFR byl ve studii STOP-IgAN nižší.

Ve studii STOP-IgAN přidání imunosupresivní léčby vysokými dávkami kortikosteroidů nevedlo v porovnání s podpůrnou léčbou (maximální blokáda RAAS, dietní opatření) ke snížení počtu nemocných, u kterých došlo k definovanému poklesu GFR v průběhu tříletého sledování; jinými slovy, imunosupresivní léčba nebyla spojena s lepším renálním přežíváním, naopak byla provázána vyšším výskytem nežádoucích účinků.² Vysokým výskytem nežádoucích účinků systémové kortikoterapie byla zatížena i další studie TESTING, která nakonec musela být kvůli tomu předčasně ukončena.⁵ I v komentované studii byl celkový počet nežádoucích účinků léčby

vyšší v obou větvích s aktivní medikací a předčasně léčbu ukončili zejména nemocní léčení TFR-budesonidem, přesto byla léčba podstatně lépe tolerována než systémová kortikoterapie.

Léčba přípravkem Nefecon 16 mg byla spojena i se snížením výskytu hematurie, i když její prognostický význam není zcela jasný.

Za největší nedostatky studie lze asi označit relativně krátký čas jejího trvání a zejména krátkou dobu sledování nemocných po vysazení léčby, dále převahu účasti bělochů a poté velmi rozdílnou dobu od provedení renální biopsie a zařazení do studie spolu s nemožností posoudit vliv histologických změn na riziko progresse chronického onemocnění ledvin. I přesto má studie velký klinický význam.

LITERATURA

1. KDIGO Guidelines: Chapter 10: Immunoglobuline A nephropathy. *Kidney Int Suppl* 2012;2:209–217.
2. Rauen T, Eitner F, Fitzner C, et al. Intensive supportive care plus immunosuppression in IgA nephropathy. *N Eng J Med* 2015;373:2225–2236.
3. Smerud HK, Bárány P, Lindström K, et al. New treatment for IgA nephropathy: enteric budesonide targeted to the ileocecal region ameliorates proteinuria. *Nephrol Dial Transplant* 2011;26:3237–3242.
4. Inker LA, Mondal H, Greene T, et al. Early Change in Urine Protein as a Surrogate End Point in Studies of IgA Nephropathy: An Individual-Patient Meta-analysis. *Am J Kidney Dis* 2016;68:392–401.
5. Lv J, Zhang H, Perkovic V, on behalf of TESTING Study Group. The Therapeutic Evaluation of Steroids in IGA Nephropathy Global (TESTING) Study. Abstrakt na ERA-EDTA 2016.