

Sparsentan v léčbě FSGS – studie DUET

Trachtman H, Nelson P, Adler S, et al. DUET: A Phase 2 Study Evaluating the Efficacy and Safety of Sparsentan in Patients with FSGS.

J Am Soc Nephrol 2018;29:2745–2754.

Fokálně segmentální glomeruloskleróza (FSGS) je progresivní onemocnění glomerulů se zvláště vysokým výskytem u Afroameričanů, které končí zhruba u 50 % pacientů do deseti let od diagnózy vývojem terminálního selhání ledvin. Morfologický obraz je charakterizován glomerulárním poškozením primárně zaměřeným na glomerulární viscerální epitelální buňku (podocyt) a definován přítomností sklerózy pouze v částech glomerulů (segmentální postižení) a pouze v některých glomerulech (fokální postižení) při vyšetření vzorku ve světelném mikroskopu. V postižených segmentech glomerulů jsou úseky kolabovaných kapilárních klíčků se zmnožením mesangia a část kapiláry je uzavřena depozicí amorfní matrix a hyalínu, glomerulus v těchto úsecích často adhezuje k Bowmanovu pouzdru. FSGS postihuje jak dospělé, tak i děti, charakteristický je obraz nefrotického syndromu, s možnou progresí nemoci až do obrazu terminálního selhání ledvin. Renální poškození může vzniknout bez identifikovatelné příčiny, tzv. primární FSGS, nebo jako reakce na předchozí glomerulární poškození, glomerulární hypertenzi nebo na genetické vady, virové infekce či léky, tzv. sekundární FSGS. Jako primární FSGS je obvykle označována FSGS s předpokládanou imunologickou etiopatogenezí – s přítomností cirkulujících permeabilních faktorů, které poškozují podocyty a zvyšují tak glomerulární permeabilitu pro proteiny.^{1,2}

Jedním z klíčových cílů léčby glukokortikoidy a další imunosupresivní terapie (zejména blokátorů kalcineurinových inhibitorů) je snížení proteinurie, nezávislého prediktoru renálního přežití u pacientů s primární FSGS. I když jsou tyto léky téměř vždy kombinovány s blokátory systému renin-angiotenzin (RAS), vede jejich podávání velmi často k navození celé řady nežádoucích účinků.

Velmi slibnou skupinu léků při ovlivnění proteinurie představují antagonisté endotelinového receptoru typu A (ET_A). Receptor ET_A zprostředkovává většinu potenciálně nebezpečných účinků endotelinu, zejména systémovou vazokonstrikci charakterizovanou vzestupem krevního tlaku, proteinurií a retencí soli a tekutin. Dále navozuje zvýšenou produkci reaktivních forem kyslíku, stimulaci zánětu a fibrózy. V renálních cévách endotelin cestou receptoru ET_A navozuje vazokonstrikci, aktivaci koagulace

a vede k endotelové dysfunkci. K rozvoji proteinurie přispívá snížením exprese nefrinu v podocytech, ovlivněním funkce podocytárního cytoskeletu s následnou fúzí pedicel podocytů. V mesangiálních buňkách vyvolává hypertrofii, stimuluje produkci extracelulární matrix a přispívá tak ke glomeruloskleróze. V tubulárních buňkách pak indukuje transformaci v mezenchymální buňky a podílí se tak na vzniku intersticiální fibrózy.³

V randomizované, dvojitě zaslepené, kontrolované studii DUET (A Randomized, Double-blind, Active-Control, Dose-Escalation Study) ve fázi II byl sledován účinek sparsentanu, duálního antagonisty receptoru AT₁ pro angiotenzin II (ARB) a receptoru ET_A, na pokles proteinurie u primární FSGS ve srovnání se samostatně podávaným ARB – irbesartanem.

Do studie byli zařazeni pacienti ve věku 8–75 let ze Spojených států amerických a ve věku 18–75 let z Evropy. U všech pacientů byla biopticky verifikována či genetickou analýzou stanovena diagnóza primární FSGS. Vstupním kritériem byl poměr protein/kreatinin v moči $\geq 1,0$ g/g (urine – protein/creatinine, UP/C) a odhadovaná glomerulární filtrace (estimated glomerular filtration, eGFR) > 30 ml/min/1,73 m² (dle rovnice MDRD [Modification of Diet in Renal Disease] u dospělých, dle rovnice podle Schwartze u dětí). Užívání imunosupresivní medikace (kromě cyklofosfamidu a rituximabu) nebylo překážkou pro zařazení do studie, dávka užívaných imunosupresiv však musela být stabilní v období jednoho měsíce před randomizací, dále se nesměla měnit v průběhu následujících osmi týdnů, tedy ve dvojitě zaslepené fázi studie. Po dvoutýdenním vysazení inhibitorů angiotenzin konvertujícího enzymu (ACEI) a ARB byli pacienti randomizováni do skupin s postupným zvyšováním dávky sparsentanu (200 mg, 400 mg, 800 mg), nebo irbesartanu v dávce 300 mg/den. Vstupně byli do první skupiny zařazeni pouze dospělí (starší 18 let) pacienti s nejnižší dávkou sparsentanu (200 mg). U osmi pacientů byla po čtyřech týdnech léčby na základě vyhodnocení bezpečnosti povolena randomizace dalších sledovaných skupin ve věkové skupině 8–17 let (sparsentan v dávce 400 mg nebo irbesartan v dávce 300 mg). Podobně byly prováděny postupně bezpečnostní kontroly po užívání sparsentanu v dávce

400 mg a později 800 mg. Irbesartan byl u randomizované skupiny podán v prvním týdnu v dávce 150 mg/den, s eskalací dávky na 300 mg/den po dobu dalších sedmi týdnů. Pacienti s tělesnou hmotností ≤ 50 kilogramů dostávali dávku sníženou o 50 %. Po ukončení dvojité zaslepené fáze (osm týdnů) měli pacienti možnost pokračovat již v otevřené periodě léčby sparsentanem po dobu následujících 144 týdnů.

Primárním sledovaným parametrem bylo hodnocení vývoje proteinurie (poměru UP/C) po osmi týdnech léčby. Sekundárním sledovaným parametrem pak bylo hodnocení dosažení parciální remise FSGS, definované $UP/C \leq 1,5$ g/g a přítomností více než 40% snížení proteinurie oproti výchozím hodnotám. Dalšími sledovanými parametry byly změny systémového krevního tlaku, eGFR a jiné vybrané laboratorní nálezy.

V období od dubna 2014 do dubna 2016 bylo do studie randomizováno celkem 109 pacientů, z nichž 18 pacientů bylo ve věku do 18 let. Třiašedesát účastníků užívalo sparsentan a 36 účastníků užívalo irbesartan. Dvojité zaslepenou fází studie dokončilo 94 % pacientů, 88 % pacientů poskytlo vstupní vzorek moči a po osmi týdnech trvání studie vzorek moči ke stanovení primárních cílových ukazatelů. Mezi sledovanými skupinami nebyly v době randomizace shledány významné rozdíly v užívání antihypertenzní medikace a imunosupresivní léčby.

Podávání sparsentanu vedlo ve srovnání s irbesartanem po osmi týdnech léčby k signifikantnímu snížení proteinurie (44,8 % vs. 18,5 %, $p = 0,006$), výraznější snížení UP/C

bylo přitom zřejmé ve skupinách pacientů léčených vyššími dávkami (400 mg a 800 mg) sparsentanu (47,4 % vs. 19 %, $p = 0,01$). Parciální remise byla navozena u 28 % pacientů léčených sparsentanem ve srovnání s 9 % pacientů léčených irbesartanem ($p = 0,04$). Kompletní remise ($UP/C < 0,3$ g/g) bylo dosaženo u tří pacientů užívajících sparsentan. U žádného pacienta léčeného irbesartanem nebyla navozena kompletní remise. Léčba sparsentanem ve vyšších dávkách (ve skupině užívající 800 mg) vedla k lepší kontrole krevního tlaku ve srovnání se skupinou užívající irbesartan ($p < 0,05$). Ve stanovení odhadované glomerulární filtrace nebyly zaznamenány změny v průběhu léčby sparsentanem ani irbesartanem. Také hodnoty sérového albuminu a kreatininu byly podobné v obou srovnávaných skupinách. Při léčbě sparsentanem byl pozorován sklon k rozvoji hyperkalemie a k poklesu koncentrace hemoglobinu a hematokritu.

Ve výskytu nežádoucích účinků nebyly mezi skupinami užívajícími sparsentan a irbesartan pozorovány významné rozdíly. U pacientů léčených sparsentanem byly častěji přítomny hypotenze, závratě, otoky a zažívací obtíže v podobě nauzey, zvracení či průjmů. U skupiny pacientů léčených irbesartanem byly naproti tomu častěji pozorovány únava, sklon k infekcím horních cest dýchacích, svalové křeče a hyperkalemie. V rozvoji otoků nebyly zaznamenány zřetelné rozdíly ve sledovaných skupinách, užívání kličkových diuretik bylo však častěji nutné ve skupině léčené sparsentanem. Žádné nežádoucí účinky léčby nevedly k nutnosti přerušeni či ukončení studie.

KOMENTÁŘ

MUDr. Karolína Krátká, Ph.D.; MUDr. Nikola Mejzlíková; prof. MUDr. Ivan Rychlík, CSc., FASN, FERA

Z výsledků komentované studie je zřejmé, že krátkodobá duální blokáda ARB a receptorů ET_A sparsentanem (zejména v dávce 400 mg a 800 mg) vede k signifikantnímu poklesu proteinurie ve srovnání s podáváním samotného ARB (irbesartanu), užívání sparsentanu navíc vede třikrát častěji k navození parciální remise.

Vliv duální blokády ARB a ET_A na proteinurii byl již detailněji studován u nemocných s diabetickou nefropatií.⁴⁻⁶ Oproti tomu zkušenosti s touto duální blokádou jsou u nediatetických nefropatií dosud limitované. V práci britských autorů byl popsán účinek blokátoru endotelinových receptorů sitaxsentanu podávaného společně s blokátorem RAS u pacientů s primárními a sekundárními nediatetickými glomerulopatiemi.⁷ Zvýšená účinnost duální blokády je vysvětlována ovlivněním prakticky všech ledvinných buněk, s protektivním účinkem zejména na podocyty.⁸ Ve spektru dalších účinků nelze opominout nefroprotektivní antifibrogenní, protizánětlivý a antioxidační účinek.^{9,10}

Ačkoliv dosažení remise vymizením proteinurie je zásadní pro dlouhodobé udržení renální funkce u pacientů s FSGS, výpovědní hodnota krátkodobých změn proteinurie pro hod-

nocení účinnosti léku je široce diskutována.¹¹ K přesnějšímu stanovení účinnosti léčby byla na základě analýzy několika souborů pacientů s primární FSGS definována parciální remise určená poklesem $UP/C > 40$ % k hodnotám $\leq 1,5$ g/g. Dosažení parciální remise bylo v mnoha studiích asociováno se zlepšením renální prognózy nemocných.¹² Zvýšení počtu dosažených parciálních remisí po dvojité zaslepené fázi studie DUET představuje nadějný výsledek v pokračující, otevřené periodě léčby sparsentanem.

Na základě zkušeností z předchozích studií s léčbou selektivními blokátory endotelinu byla zvláštní pozornost věnována vlivu na retenci tekutin. Rozvoj otoků byl častěji pozorován v kohortě pacientů léčených sparsentanem, současně byl přítomen mírný pokles koncentrace hemoglobinu či hematokritu, nejspíše v souvislosti s hemodilucí. Počet pacientů s masivními otoky vzrostl z 2 % na 5 %, s adekvátní nutností navýšení dávky kličkových diuretik. Posouzení vlivu samotného antagonisty endotelinu na rozvoj edémů je však obtížné z důvodu multifaktoriální etiologie otoků u nemocných s nefrotickou proteinurií.

Ačkoliv ve studii byla zařazena velká část pacientů s malou až střední proteinurií nedosahující nefrotického stupně, tedy

s mírnější formou FSGS a nižším rizikem rozvoje terminálního selhání ledvin, mnoho z těchto pacientů mělo anamnesticky plně rozvinutý nefrotický syndrom, při randomizaci však s již navozenou parciální remisí při imunosupresivní léčbě. Kromě léčby pacientů s nefrotickou proteinurií se předpokládá také pozitivní vliv léčby sparsentanem na reziduální proteinurii.

Závěrem lze shrnout, že podávání duálního antagonisty receptoru AT₁ pro angiotenzin II a receptoru ET_A (sparsentanu) ve studii DUET vedlo po osmi týdnech léčby (v dávce ≥ 400 mg/den) k signifikantnějšímu snížení proteinurie

ve srovnání s terapií izolovaným ARB (irbesartanem, v dávce 300 mg/den). Účinnost léčby sparsentanem bude dále vyhodnocena po ukončení pokračující, otevřené fáze studie DUET a zejména pak ve fázi III studie DUPLEX (A Randomized, Multicenter, Double-Blind, Parallel, Active-Control Study of the Effects of Sparsentan, a Dual Endothelin Receptor and Angiotensin Receptor Blocker, on Renal Outcomes in Patients With Primary FSGS). Zajímavé bude jistě také vyhodnocení účinku dlouhodobé léčby sparsentanem na zachování renální funkce.

LITERATURA

1. Reiser J, Nast CC, Alachkar N. Permeability factors in focal and segmental glomerulosclerosis. *Adv Chronic Kidney Dis* 2014;21:417–421.
2. Kronbichler A, Leierer L, Oh J, et al. Immunologic changes implicated in the pathogenesis of focal segmental glomerulosclerosis. *Biomed Res Int* 2016;2016:2150451.
3. Kohan DE. Endothelin, hypertension and chronic kidney disease: new insights. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2010;19:134–139.
4. Kohan DE, Pritchett Y, Molitch M, et al. Addition of atrasentan to renin-angiotensin system blockade reduces albuminuria in diabetic nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2011;22:763–772.
5. De Zeeuw D, Coll B, Andress D, et al. The endothelin antagonist atrasentan lowers residual albuminuria in patients with type 2 diabetic nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2014;25:1083–1093.
6. Mann JF, Green D, Jamerson K, et al. ASCEND study Group: Avosentan for overt diabetic nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2010;21:527–535.
7. Dhaun N, MacIntyre IM, Kerr D, et al. Selective endothelin-A-receptor antagonism reduces proteinuria, blood pressure, and arterial stiffness in chronic proteinuric kidney disease. *Hypertension* 2011;57:772–779.
8. Buelli S, Rosanò L, Gagliardini E, et al. β -arrestin-1 drives endothelin-1-mediated podocyte activation and sustain renal injury. *J Am Soc Nephrol* 2014;25:523–533.
9. Kohan DE, Barton M. Endothelin and endothelin antagonists in chronic kidney disease. *Kidney Int* 2014;86:896–904.
10. Komers R, Plotkin H. Dual inhibition of renin-angiotensin-aldosterone system and endothelin-1 in treatment of chronic kidney disease. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2016;310:R877–R884.
11. Troyanov S, Wall Ca, Miller JA, et al. Focal and segmental glomerulosclerosis: Definition and relevance of a partial remission. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:1061–1068.
12. Troost JP, Trachtman H, Nachman PH, et al. An outcomes-based definition of proteinuria remission in focal segmental glomerulosclerosis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2018;13:414–421.