

Budesonid potvrdil efekt v léčbě IgA nefropatie ve studii NeflgArd: konec éry systémových kortikosteroidů?

Barratt J, Lafayette R, Kristensen J, et al.; for the NeflgArd Trial Investigators. Results from part A of the multi-center, double-blind, randomized, placebo-controlled NeflgArd trial, which evaluated targeted-release formulation of budesonide for the treatment of primary immunoglobulin A nephropathy.

Kidney Int 2023;103:391–402.

KLÍČOVÁ SLOVA: budesonid – IgA nefropatie – Nefecon – osa střevo-ledviny – systémové kortikoidy

Mesangioproliferativní glomerulonefritida s depozity IgA imunoglobulinu (IgAN) je nejčastější primární glomerulonefritidou (GN) v našich zeměpisných šířkách. Základním patofyziologickým rysem této GN je ukládání imunokomplexů obsahujících galaktóza-deficitní IgA₁ do renálního mesangia, což vede ke spuštění celé řady dějů. Tím hlavním je imunitní zánět, jehož výsledkem bývá mesangiální proliferace s možností tvorby srpků, což ve svém důsledku může vést až k nezvratnému poškození glomerulů ve formě glomerulosklerózy. Současně ale dochází i k poškození tubulointersticia (TI) s jeho zvýšenou infiltrací lymfocytů a rozvojem TI fibrózy. I přes původní představu, že IgAN je vcelku benigním onemocněním, se dnes ukazuje, že u neléčených jedinců s proteinurií vyšší než 1 g/24 h dochází k selhání ledvin do 20 let od stanovení diagnózy až v 50 % případů.^{1–3} Základní opatření zpomalující progresi onemocnění doposud zahrnovala důslednou léčbu vysokého krevního tlaku, ideálně inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu (ACEI), zanechání kouření a změnu diety; specifická léčba dosud neexistovala, i když u jedinců s vyšší proteinurií a rychlým poklesem odhadované glomerulární filtrace (eGFR) se podávaly kortikosteroidy (KS). Užívání KS ale bylo spojeno s často nemalými nežádoucími účinky, což bránilo jejich dlouhodobějšímu podávání.

Zásadní průlom ve směřování léčby přineslo zjištění, že při formování galaktóza-deficitních IgA₁ hraje klíčovou roli slizniční imunitní systém tenkého střeva, zejména pak Peyerovy plaky lokalizované v oblasti ilea. Zde dochází k akumulaci galaktóza-deficitních IgA₁, které jsou po uvolnění do cirkulace rozpoznány jako antigeny, na něž se následně váže IgG či IgA za vzniku imunokomplexů.⁴ A právě

na snížení produkce a uvolňování galaktóza-deficitních IgA₁ je zaměřena léčba přípravkem Nefecon, speciálně upraveným budesonidem, což je KS uvolňující se právě v oblasti distálního jejunum a ileum. Nefecon následně proniká přes portální řečiště do jater, kde je ho 90 % odbouráno, a jen zbylých 10 % se dostává do systémové cirkulace. To je důvod, proč má tato molekula jen minimum nežádoucích účinků v porovnání se systémovými KS. Léčba přípravkem Nefecon byla již u jedinců s IgAN testována, a to ve studii fáze 2b NEFIGAN, kde léčba přípravkem Nefecon v délce devět měsíců prokázala signifikantní efekt na zpomalení poklesu eGFR i na snížení poměru protein/kreatinin v moči (uPCR) (urinary protein-creatinine ratio) proti standardní podpůrné léčbě.⁵

Komentovaná studie NeflgArd (*Efficacy and Safety of Nefecon in Patients With Primary IgA Nephropathy*) navazovala na studii NEFIGAN a měla pozitivní výsledky přípravku Nefecon potvrdit i v klinické studii fáze 3. Jde o multicentrickou, randomizovanou, dvojitě zaslepenou a placebem kontrolovanou studii. V části A studie, která je předmětem sdělení komentovaného článku, bylo celkem 199 nemocných s IgAN randomizováno k léčbě přípravkem Nefecon (v dávce 16 mg) nebo placebem po dobu devíti měsíců s následnými třemi měsíci sledování. Primárním cílem studie byl pokles uPCR po devíti měsících. Sekundární cíle zahrnovaly vyhodnocení eGFR a uPCR po 12 měsících od randomizace. Základním předpokladem před zařazením do studie byla léčba maximálně tolerovanou a stabilní dávkou ACEI či sartanu po dobu alespoň tří měsíců.

Vstupní kritéria umožňovala zahrnout do studie nemocné s biopticky verifikovanou IgAN a se setrvalým uPCR $\geq 0,8$ g/g

(≥ 1 g/24 h) a s eGFR mezi 35–90 ml/min/1,73 m². Do studie mohli být zařazeni i nemocní s dobře kompenzovaným diabetes mellitus 1. a 2. typu. Hlavními vylučovacími kritérii pak byly sekundární formy IgAN (např. parainfekční), jiné GN v renální biopsii (RB), nedobře kompenzovaný krevní tlak či léčba systémovými KS v posledních 12 měsících. Pacienti byli randomizováni v poměru 1 : 1 k užívání přípravku Nefecon či ke standardní léčbě.

Muži představovali 68 % zařazených nemocných a běloši 86 %. Průměrný věk jedinců byl v obou větvích kolem 44 let a více než polovina pacientů byla mladších než 45 let. Průměrná vstupní hodnota uPCR byla 1,26 g/g (60 % jedinců mělo vstupní proteinurii ≥ 2 g/24 h) a průměrná eGFR dosahovala 55 ml/min/1,73 m². Celkem tři nemocní v nefeconové větvi a dva v kontrolní větvi byli z výsledné analýzy vyřazeni, protože dostali „rescue“ terapii na konci devátého měsíce studie. Celkem 144 jedinců pokračovalo ve sledování po dobu 12 měsíců a delší.

Po devíti měsících léčby byl zaznamenán pokles uPCR o 27 % větší v nefeconové větvi v porovnání s placebem ($p = 0,0003$); tento pozitivní trend pokračoval i po ukončení léčby a celkový rozdíl v uPCR byl 48 % ($p < 0,0001$) po 12 měsících (tedy tři měsíce po vysazení přípravku Nefecon). Hodnoty albuminurie kopírovaly ty s uPCR, přičemž po devíti měsících léčby byl rozdíl v poklesu po-

měru exkrece albuminu/kreatininu v moči (uACR) 31 % a po 12 měsících 54 %.

Celkový pokles eGFR v nefeconové větvi byl po devíti měsících o 3,87 ml/min/1,73 m² menší než u kontrolní skupiny ($-0,17$ ml/min/1,73 m² vs. $-4,04$ ml/min/1,73 m²; $p = 0,0014$). Větší benefit z hlediska poklesu eGFR zaznamenali nemocní, kteří měli vstupně uPCR $\geq 1,5$ g/g.

Nefecon byl celkově velmi dobře tolerován a s léčbou asociované nežádoucí účinky byly vesměs jen mírné či středně závažné. Mezi ty nejčastější patřila arteriální hypertenze, periferní otoky, svalové spasmy a akné. Léčbu muselo přerušit celkem 9 % nemocných v nefeconové větvi a 1 % nemocných ve větvi kontrolní. Závažné nežádoucí účinky byly v obou větvích referovány stejně často (dva případy) a rovněž výskyt infekcí byl obdobný.

Fáze B studie ještě probíhá a zahrnuje nadále zaslepené sledování pacientů po dobu dalších dvou let s cílem verifikovat příznivý trend nastolený během devítiměsíční léčby. Výsledky této extendované fáze studie se očekávají v letošním roce.

Autoři tedy uzavírají studii NefIgArd jako první studii fáze 3 u IgAN nefropatie verdiktem, že tato fáze prokázala signifikantní zlepšení jak uPCR, tak zpomalení poklesu eGFR v porovnání s placebem u jedinců léčených přípravkem Nefecon.

KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Romana Ryšavá, CSc.

Tato studie navázala na již výše zmíněnou studii NEFIGAN, která prokázala statisticky signifikantní pokles uPCR po léčbě přípravkem Nefecon v porovnání s placebem, současně také ukázala zpomalení poklesu eGFR po devíti měsících léčby v porovnání s placebem (rozdíl 12 %, $p = 0,0026$), přičemž tento trend zůstal zachován i po 12 měsících (11% rozdíl mezi větví s přípravkem Nefecon a placebem; $p = 0,0134$).⁵ V této studii se testoval Nefecon ve dvou účinných dávkách (8 a 16 mg), kdy efekt léčby byl výraznější při vyšší dávce (výsledky srovnatelné s komentovanou studií), a to vedlo k tomu, že ve studii NefIgArd byla testovaná medikace podávána již jen v jedné dávce 16 mg. V obou studiích se ukázalo, že efekt na zpomalení poklesu eGFR je jednoznačně navázán na pokles uPCR – čím větší je pokles proteinurie, tím lepší je i výsledná eGFR. Obě studie také demonstrovaly, že z léčby více profitují jedinci, kteří mají vyšší proteinurii (nad 2 g/24 h). Efekt na pokles eGFR u pacientů s nižší proteinurií není tak veliký, nicméně z dlouhodobého hlediska (několik let) se předpokládá, že i tito jedinci z léčby profitovat budou. Zda tomu tak bude, by měla ukázat extenze studie (část B).

Zajímavým a dosud ne zcela dobře vysvětleným pozorováním v této studii je skutečnost, že u pacientů léčených přípravkem Nefecon došlo po třech měsících léčby ke zlepšení eGFR proti vstupní hodnotě a teprve poté začala renální funkce mírně klesat, zatímco v placebové větvi eGFR klesala kontinuálně.

Autoři se nedomnívají, že by mohlo jít o hemodynamický efekt přípravku Nefecon, jelikož se u tohoto léku moc neočekává, a navíc by tento efekt měl logicky být spojen se vzestupem uPCR, k čemuž nedošlo. Také případná sarkopenie spojená s léčbou není pravděpodobná, protože systémový efekt léku by měl být minimální, u pacientů nedošlo ke změně tělesné hmotnosti ani ke změně v množství vylučovaného kreatininu do moči. Na objasnění (a potvrzení) této skutečnosti si tedy budeme muset ještě počkat.

Nesmírně důležitým benefitem této léčby je její bezpečnost. Ve studii NefIgArd nebyl zaznamenán ani jeden případ hospitalizace pacienta z důvodu infekce; stejně tak v léčebné větvi nebylo více případů fraktur, osteonekróz či výskytu diabetu v porovnání s placebem. To je v kontrastu s ostatními studiemi podávajícími systémové KS v léčbě IgAN (STOP-IgA a TESTING), kde byla léčba KS spojena s vyšším rizikem hospitalizací (a dokonce i úmrtí) z infekčních příčin.^{6–8} Tento nepříznivý trend byl pozorován i u jedinců, kteří dostávali menší dávky systémových KS, odpovídající 30–40 mg prednisolonu/den.

Podíváme-li se na některé výsledky týkající se účinnosti systémově podávaných KS, zdá se, že mohou být v určitém ohledu i o něco lepší než terapie přípravkem Nefecon. Ve studii TESTING byl zaznamenán pokles proteinurie za šest měsíců léčby o 50 % (z průměru z 2,5 g na 1,2 g/den), zatímco ve studii NefIgArd to bylo „jen“ 27 % (pokles uPCR o 0,41 g/g).

Ve studii TESTING ale došlo po roce sledování od ukončení léčby k opětovnému vzestupu proteinurie, zatímco se předpokládá, že ve studii NefIgArd tomu tak nebude. Trochu překvapivý je i poměrně velmi rychlý pokles eGFR v kontrolní větvi nemocných ve studii NefIgArd ($-4,04 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) v průběhu devíti měsíců, zatímco ve studii STOP-IgA to bylo jen $-1,6 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ za 12 měsíců. Proč tomu tak je, není zcela jasné, ale může to mírně „nadhodnocovat“ vliv přípravku Nefecon na eGFR.

Studie má i řadu limitací. Tou hlavní je, že velká většina zařazených nemocných byla kavkazské rasy a nezahrnovala i další etnika, kde se sice efekt přípravku Nefecon dá také předpokládat, ale nemusí být tak jednoznačný (např. Asiaté). Jako další může být skutečnost, že k zařazení do studie nebylo potřeba mít recentní biopsii; stejně tak výstupní biopsie nebyla prováděna. S tím souvisí i skutečnost, že se nemocní nestratifikovali podle skóre MEST-C (skóre aktivity IgAN), což je dnes

považováno za velmi důležitý parametr k posouzení efektu terapie a odhadu rizika progresu do renálního selhání. Dá se totiž předpokládat, že např. nemocní s pokročilejší TI fibrózou či s přítomností srpků budou z hlediska eGFR progredovat rychleji. Znalost nálezů v renální biopsii by nám přitom mohla pomoci lépe demonstrovat efekt přípravku Nefecon přímo v renální tkáni, včetně možnosti objasnění vzestupu eGFR po zahájení léčby.

Na závěr lze konstatovat, že Nefecon představuje zcela unikátní léčbu, která dominantně necílí na potlačení imunitních procesů přímo v ledvinách (i když zčásti ano), ale ovlivňuje kauzálně místa zvýšené produkce galaktóza deficitních IgA ve střevě.⁹ IgAN se tak řadí k dalším chorobám, kde ovlivnění střeva může hrát klíčovou roli v patogenezi onemocnění, a mluvíme tak o ose „střevo-ledvina“. Nefecon je prvním specifickým lékem schváleným americkým Úřadem pro kontrolu potravin a léčiv (FDA) k léčbě nemocných s IgAN.

LITERATURA

1. Gutierrez E, Carvaca-Fontan F, Luzardo L, et al. A personalized update on IgA nephropathy: a new vision and new future challenges. *Nephron* 2020;144:555–571.
2. Reich HN, Troyanov S, Scholey JW, et al. Remission of proteinuria improves prognosis in IgA nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2007;18:3177–3183.
3. Yeo SC, Cheung CK, Barratt J. New insights into the pathogenesis of IgA nephropathy. *Pediatr Nephrol* 2018;33:763–777.
4. Wyatt RJ, Julian BA. IgA nephropathy. *N Engl J Med* 2013;368:2402–2414.
5. Fellstrom 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.
6. Lv J, Zhang H, Wong MG, et al. Effect of oral methylprednisolone on clinical outcomes in patients with IgA nephropathy: the TESTING randomized clinical trial. *JAMA* 2017;318:432–442.
7. Rauen T, Eitner F, Fitzner C, et al. Intensive supportive care plus immunosuppression in IgA nephropathy. *N Engl J Med* 2015;373:2225–2236.
8. Lv J, Wong MG, Hladunewich MA, et al. Effect of oral methylprednisolone on decline in kidney function or kidney failure in patients with IgA nephropathy: the TESTING randomized clinical trial. *JAMA* 2022;327:1888–1898.
9. Coppo R. A disease-modifying approach to the treatment of IgA nephropathy targeting mucosal IgA synthesis and beyond. *Kidney Int* 2023;103:251–263.