

Budesonid s cíleným uvolňováním v terminálním ileu v léčbě IgA nefropatie

Targeted-release budesonide in the terminal ileum in the treatment of IgA nephropathy

Prof. MUDr. Dita Maixnerová, Ph.D.; prof. MUDr. Vladimír Tesař, DrSc., MBA

Klinika nefrologie 1. LF UK a VFN, Praha

SOUHRN

Onemocnění IgA nefropatie (IgAN) je celosvětově nejčastější primární glomerulonefritida. Zásadní úlohu v patogenezi IgAN představují imunokomplexy, které jsou složeny z galaktóza-deficitního imunoglobulinu A1 (Gd-IgA1) a autoprotilátek proti Gd-IgA1. Ukládají se v mezangiu glomerulů, kde vyvolávají komplementem zprostředkovaný zánět, který může vyústit ke zhoršení funkce ledvin až k renálnímu selhání. Nová léčba je cílena na imunopatogenezi IgAN, včetně ovlivnění tvorby Gd-IgA1 imunitními buňkami. Tento článek se zabývá terapeutickým potenciálem perorálního budesonidu s cíleným uvolňováním pro léčbu IgAN, který byl prokázán v klinické studii fáze III (NeflgArd).

Klíčová slova: IgA nefropatie, TRF budesonid, proteinurie, renální insuficience

Maixnerová D, Tesař V. Budesonid s cíleným uvolňováním v terminálním ileu v léčbě IgA nefropatie. Farmakoter Revue 2023;8(5):382–386.

SUMMARY

IgA nephropathy (IgAN) is the most common primary glomerulonephritis worldwide. The key role in the pathogenesis of IgAN play the immune complexes, composed of galactose-deficient immunoglobulin A1 (Gd-IgA1) and Gd-IgA1 autoantibodies, deposited in mesangial area of glomeruli, where they induce complement-mediated inflammation that may result in the progression of kidney function to end stage kidney failure. New treatment options are aimed at immunopathogenesis of IgAN including the activity of Gd-IgA1 producing immune cells. This article reviews the therapeutic potential of targeted-release formulation of oral budesonide for the treatment of IgAN which was demonstrated by the phase III clinical trial (NeflgArd).

Key words: IgA nephropathy, TRF-budesonide, proteinuria, renal insufficiency

Maixnerova D, Tesar V. Targeted-release budesonide in the terminal ileum in the treatment of IgA nephropathy. Farmakoter Revue 2023;8(5):382–386.

ÚVOD

Onemocnění IgA nefropatie (IgAN), celosvětově nejčastější primární glomerulonefritida, až u 40 % pacientů způsobuje selhání ledvin v průběhu dvaceti let od diagnózy.¹ Genetické faktory a vlivy zevního prostředí hrají

zásadní úlohu v patogenezi onemocnění spuštěním tvorby galaktóza-deficitního imunoglobulinu A1 (Gd-IgA1) a protilátek proti Gd-IgA1, které vytvářejí imunitní komplexy. Tyto imunitní komplexy se ukládají v mezangiu glomerulů, aktivují komplementový systém, vedou

k chronickému zánětu, mezangiální proliferaci, glomeruloskleróze a ztrátě funkce ledvin.^{2,3}

NOVÉ LÉČEBNÉ MOŽNOSTI U IgAN

V současné době jsou k dispozici nové léčebné možnosti, které ovlivňují vlastní

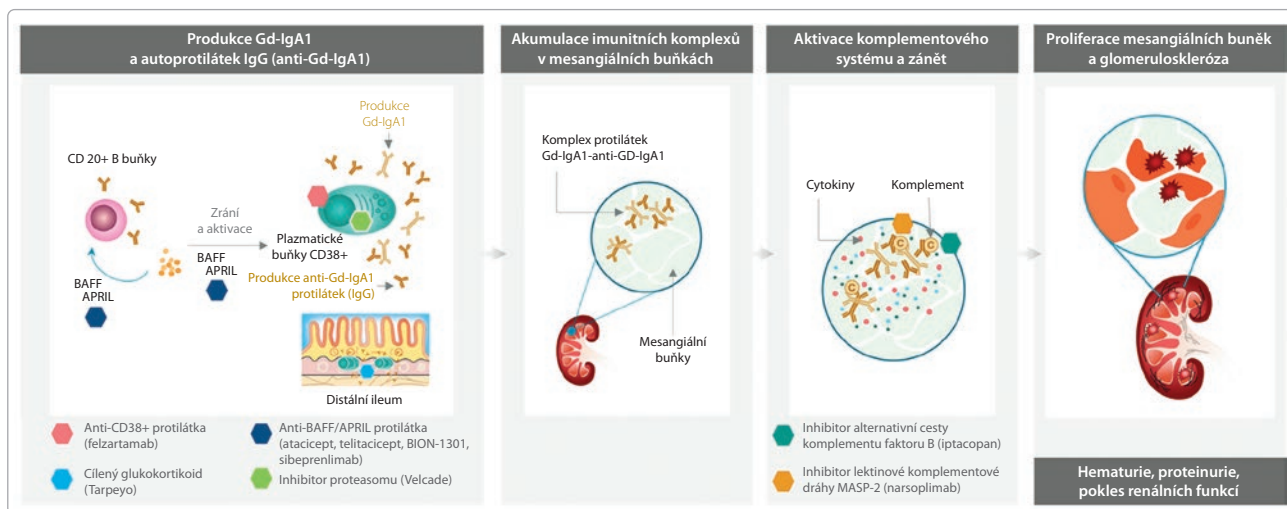


Schéma 1 Nové léčebné možnosti u pacientů s IgAN

APRIL – ligand vyvolávající proliferaci, proliferation inducing ligand; BAFF – faktor aktivující B-buňky, B cell activating factor; CD, cluster of differentiation; GD-IgA1 – imunoglobulin A1 s nedostatkem galaktózy, galactose-deficient immunoglobulin A1; GFR – glomerulární filtrace, glomerular filtration rate; MASP – serinová proteáza vázající lektin mannan, mannan-binding lectin serine protease

Zdroj: upraveno podle citace 4

imunopatogenezi IgAN, včetně imunitních buněk vytvářejících hlavní spouštěč onemocnění, mezi které patří Gd-IgA1.^{4,5}

Recentní studie ukázala účinnost a bezpečnost budesonidu s cíleným uvolňováním (TRF-budesonide, targeted release formulation of budesonide), která ovlivňuje imunitní buňky ve střevě, dlouho žijící plazmatické buňky i paměťové B buňky (schéma 1).⁶⁻⁹ TRF budesonid působí cíleně na oblast distálního ilea, snižuje aktivitu imunitních buněk včetně buněk tvořících Gd-IgA1 a tlumí tvorbu imunitních komplexů, čímž omezuje zánět a snižuje riziko poškození ledvin (schéma 2).^{7,10,11} V klinické studii NEFIGAN (NCT01738035, fáze 2b) zahrnující 150 pacientů s IgAN s přetrvávající proteinurií i přes optimální blokádu renin-angiotenzinového systému (RAS) TRF budesonid (ve studii označen jako Nefecon) významně snížil proteinurii a stabilizoval parametry funkce ledvin.¹²

Klinická studie fáze III testovala účinnost a bezpečnost devítiměsíční léčby TRF budesonidem (16 mg) vůči placebo u dospělých pacientů s primární IgAN s rizikem progresu do renálního selhání (NeflgArd, NCT03643965). V části A studie NeflgArd byl 199 pacientům s IgAN podán TRF budesonid nebo placebo po dobu devíti měsíců a sledování byli další tři měsíce (včetně dvou týdnů se snižováním dávky). Primárním cílem v části A bylo posouzení poměru protein/kreatinin v moči (urine protein creatinine ratio, UPCR) ze sběru moči za 24 hodin po devíti měsících léčby. Sekundárním cílem bylo zhodnocení odhadu glomerulární filtrace (estimated

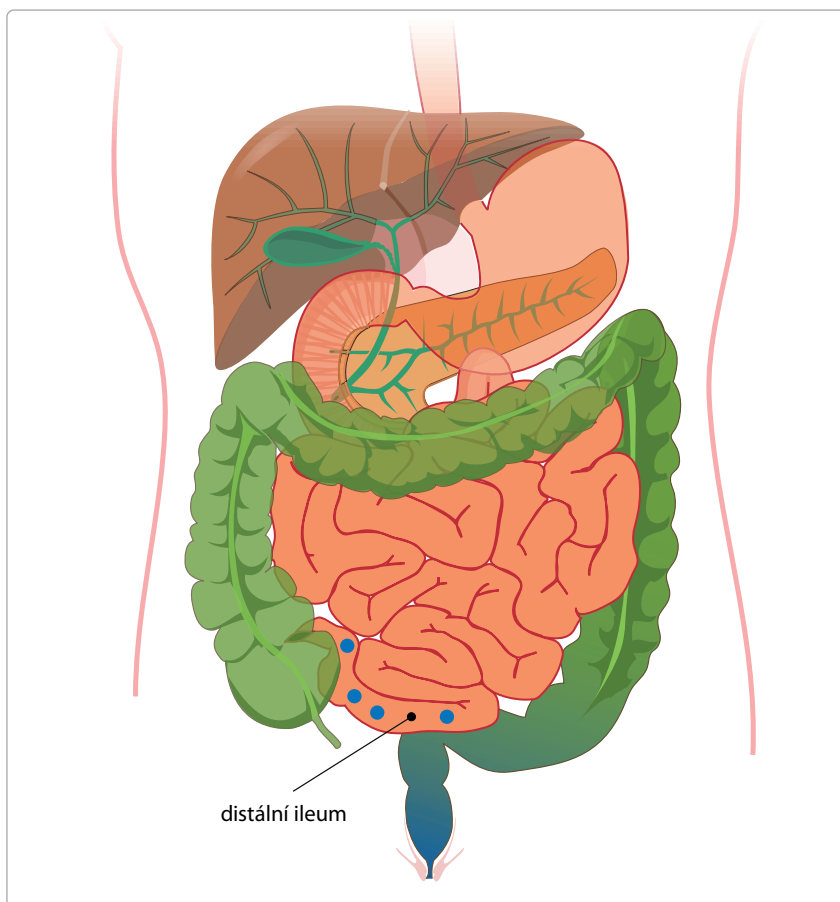


Schéma 2 Mechanismus účinku TRF budesonidu

TRF budesonid snižuje aktivitu imunitních buněk produkujících Gd-IgA1 v oblasti distálního ilea (modré tečky). Do krve je transportováno méně Gd-IgA1, snižují se i sérové koncentrace protilátek anti-Gd-IgA1, stejně jako tvorba a ukládání imunitních komplexů vyvolávajících zánět a poškození ledvin.

TRF budesonid – budesonid s cíleným uvolňováním, targeted release formulation of budesonide

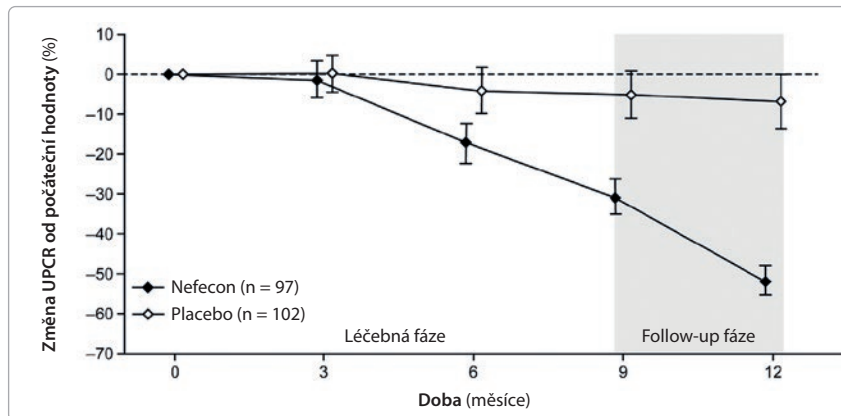
Zdroj: upraveno podle www.wikipedia.org

glomerular filtration rate, eGFR) za devět a dvanáct měsíců léčby a UPCR po dvanácti měsících léčby.

Po devíti měsících léčby u všech pacientů s maximálně tolerovanou blokádu RAS a současně léčených

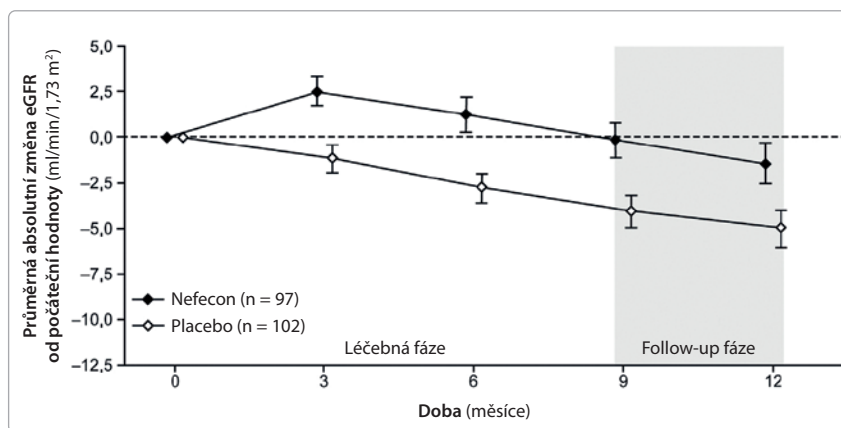
TRF budesonidem došlo k významnému snížení UPCR o 27 % ve srovnání s placebem ($p = 0,0003$), což vedlo k urychlenému schválení FDA (U.S. Food and Drug Administration) (NeflgArd; NCT03643965) (**graf 1**).^{9,13} Výsledky byly stejné bez ohledu na vstupní hodnoty UPCR, eGFR a proteinurie/24 hodin.⁹ U pacientů léčených TRF budesonidem došlo k dalšímu zlepšení UPCR i tři měsíce po ukončení léčby TRF budesonidem (48% pokles UPCR při léčbě TRF budesonidem ve srovnání s placebem, $p < 0,0001$) (**graf 2**). Podobně u pacientů významně poklesl poměr UACR o 31 % po devítiměsíční léčbě TRF budesonidem ($p = 0,0005$) a po dvanácti měsících dokonce o 54 % ($p < 0,0001$).⁹

Po devíti měsících léčby byl pokles eGFR u pacientů léčených TRF budesonidem 0,17 ml/min/1,73 m² ve srovnání s poklesem eGFR 4,04 ml/min/1,73 m² v placebové skupině, což dokazuje statisticky významné zlepšení eGFR o 3,87 ml/min/1,73 m² při léčbě TRF budesonidem ($p = 0,0014$), které zůstalo podobné i po třech měsících od ukončení léčby (**graf 2**). Zlepšení v poklesu eGFR za jeden rok bylo 3,37 ml/min/1,73 m² ($p = 0,0111$). V podskupině pacientů se vstupní UPCR $\geq 1,5$ g/g bylo zlepšení eGFR významnější u pacientů léčených TRF budesonidem ve srovnání se všeobecnou populací (**graf 2**).⁹ U pacientů s nižší vstupní UPCR ($< 1,5$ g/g) toto zlepšení v eGFR zaznamenáno nebylo.⁹ Nicméně u těchto pacientů se předpokládá účinek léčby TRF budesonidem v delším časovém horizontu, což bylo zhodnoceno v observační části B studie NeflgArd.¹⁴ Do observační části B studie NeflgArd bylo zařazeno 364 pacientů, kteří byli randomizováni v poměru 1 : 1 k léčbě TRF budesonidem (v dávce 16 mg den) a k placebu, byli léčeni po dobu devíti měsíců a sledováni patnáct měsíců.¹⁴ V průběhu léčby a sledování došlo k poklesu eGFR v průměru o 2,47 ml/min/1,73 m² u pacientů léčených TRF budesonidem versus 7,52 ml/min/1,73 m² u pacientů s placebem.¹⁴ V průběhu dvou let sledování činil rozdíl v eGFR 5,05 ml/min/1,73 m² u pacientů léčených TRF budesonidem oproti placebu ($p < 0,0001$).¹⁴ Po dvou letech, ačkoli pacienti byli bez léčby již patnáct měsíců, byly změny v eGFR - 6,11 ve skupině s TRF budesonidem a -12,00 ml/min/1,73 m² ve skupině s placebem.¹⁴ Tyto výsledky ukazují přibližně 50% zhoršení eGFR za dvacet čtyři měsíců v placebové skupině oproti



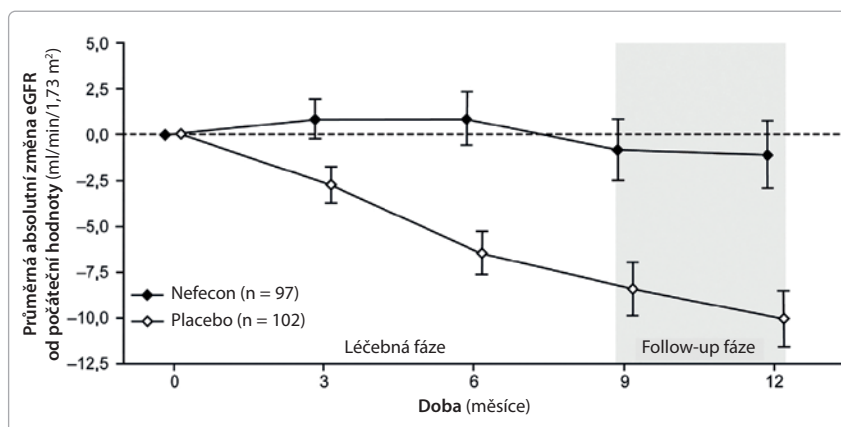
Graf 1 Procentuální změny v UPCR v průběhu sledování ve srovnání se vstupními hodnotami

eGFR – odhad glomerulární filtrace, estimated glomerular filtration rate; UPCR – poměr protein/ kreatinin v moči, urine protein creatinine ratio, jednotka g/g Zdroj: upraveno podle citace 9



Graf 2 Průměrná absolutní změna eGFR od počáteční hodnoty (ml/min/1,73 m²)

eGFR – odhad glomerulární filtrace, estimated glomerular filtration rate; UPCR – poměr protein/ kreatinin v moči, urine protein creatinine ratio, jednotka g/g Zdroj: upraveno podle citace 9

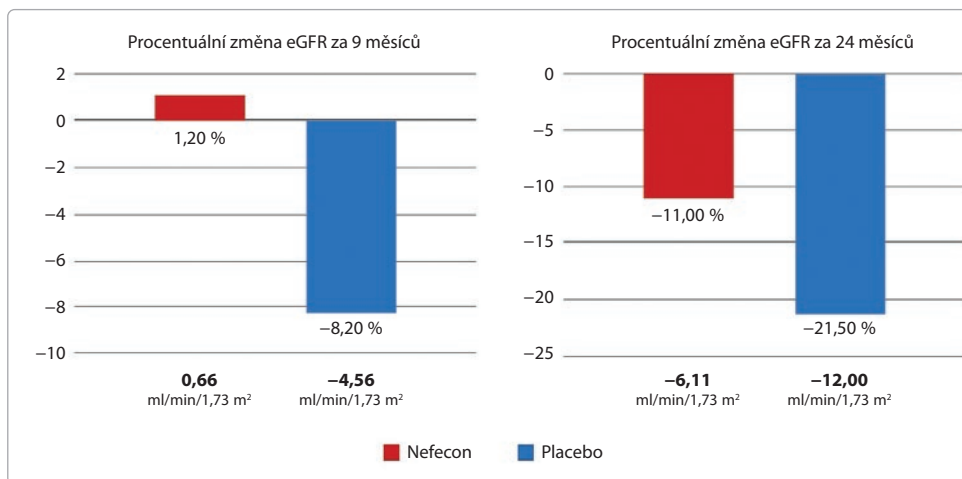


Graf 3 Změny v glomerulární filtraci (eGFR) v průběhu sledování ve srovnání se vstupními hodnotami u pacientů s UPCR > 1,5 g/g

eGFR – odhad glomerulární filtrace, estimated glomerular filtration rate; UPCR – poměr protein/ kreatinin v moči, urine protein creatinine ratio, jednotka g/g Zdroj: upraveno podle citace 9

ti pacientům léčených TRF budesonidem prvních devět měsíců (**graf 3**).¹⁴ Výsledky eGFR byly potvrzeny u všech pacientů bez ohledu na vstupní hodnoty UPCR.¹⁴ TRF budesonid v dávce šestnáct miligramů za den byl velmi dobře tolerován.¹⁴

Zajímavostí ve výsledcích části A studie NeflgArd byl neočekávaný akutní vzestup eGFR po třech měsících léčby TRF budesonidem, což není dosud detailně vysvětleno. Často jsou totiž takovéto akutní změny v eGFR dávány do souvislosti s hemodynamickým účinkem



Graf 4 Změny v eGFR za 9 a 24 měsíců
eGFR – odhad glomerulární filtrace, estimated glomerular filtration rate

Zdroj: upraveno podle citace 14

léčby. Pouze hemodynamický účinek se ale nepředpokládá, očekáván by byl rovněž vzestup proteinurie, což nebylo potvrzeno.⁹ Podobně i sarkopenický účinek je nepravděpodobný, protože nebyly zaznamenány změny ve vylučování kreatininu močí v průběhu devítiměsíční léčby TRF budesonidem.⁹

ZÁVĚR

Klinická studie fáze III NeflgArd prokázala bezpečnou a účinnou devítiměsíční léčbu TRF budesonidem u pacientů s IgAN přidanou k optimální a maximálně tolerované blokádě RAS, která vedla k signifikantnímu zlepšení UPCR, UACR a stabilizaci renálních parametrů (eGFR) ve srovnání s optimální podpůrnou léčbou samotnou.⁹ Klinická randomizovaná studie NeflgArd je dosud největší komerčně sponzorovaná studie u pacientů s IgAN, která jako první potvrdila účinnost léku, jenž dokáže cíleně ovlivnit patogenezi nejčastější primární glomerulonefritidy. Na základě výsledků studie NeflgArd byl TRF budesonid navržen jako první „disease-

-modifying“ lék pro pacienty s IgAN s rizikem selhání ledvin.^{9,14}

DISKUSE

Maximální podpůrná léčba s kombinací blokátorů RAS (inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu [angiotensin-converting enzyme, ACE] či blokátorů receptorů AT₁ pro angiotenzin II [angiotensin receptor blocker, ARB]) a inhibitorů sodíko-glukózo-vého transportéru 2 [sodium-glucose cotransporter 2, SGLT2]) a v budoucnu možná i inhibitorů endotelinového systému zůstává základem léčby IgAN. TRF budesonid by měl nahradit systémové kortikoidy u pacientů s vyšší proteinurií a aktivním histologickým nálezem při renální biopsii.

Využití systémových kortikoidů bude v budoucnu zřejmě dále omezeno pravděpodobně pouze jen pro pacienty s omezeným přístupem k novým léčebným možnostem. Měli bychom upřednostňovat nové léčebné možnosti s nižším rizikem nežádoucích účinků spojených s imunosupresivní léčbou s kortikoidy.

Všichni pacienti s progresivní IgAN by měli být léčeni rozsáhlou a v současné době stále se rozšiřující podpůrnou léčbou včetně inhibitorů RAS a SGLT2 a možná v blízké budoucnosti i endotelinovými antagonisty. TRF budesonid by měl nahradit systémové kortikoidy s lepší účinností a bezpečností.

Současná léčba nejčastější primární glomerulonefritidy IgAN je stále nedostatečně efektivní. Potenciálně těžká toxicita a nedostatečná účinnost léčby kortikoidy byla nepochybně velmi dobře potvrzena.^{13,15} Nové znalosti a lepší porozumění patogeneze IgAN pomůže zlepšit možnosti léčby IgAN. Rozšiřující se možnosti léčby mohou změnit i definice nových léčebných cílů (např. proteinurie 0,5 g/den) a časnou intervenci u pacientů s méně závažným onemocněním (proteinurie ≥ 0,5 g/den). Cílená léčba by měla být nasazena včas a bez prodlžení zejména u pacientů s velmi aktivním onemocněním tak, jak je navrženo recentně vydanými doporučeními Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDGO).¹⁶

LITERATURA

- Schena FP, Nistor I. Epidemiology of IgA nephropathy: a global perspective. *Semin Nephrol* 2018;38:435–442.
- Knoppova B, Reily C, Maillard N, et al. The origin and activities of IgA1-containing immune complexes in IgA nephropathy. *Front Immunol* 2016;7:117.
- Rizk DV, Maillard N, Julian BA, et al. The emerging role of complement proteins as a target for therapy of IgA nephropathy. *Front Immunol* 2019;10:504.
- Maixnerova D, Tesar V. New treatment strategies for IgA nephropathy: targeting plasma cells as the main source of pathogenic antibodies. *J Clin Med* 2022;11:2810.
- Maixnerova D, Tesar V. Emerging role of monoclonal antibodies in the treatment of IgA nephropathy. *Expert Opin Biol Ther* 2023; 23:419–427.
- FDA. Highlights of prescribing information – Tarpeyo, 2021 [online]. Dostupné na: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2021/215935s000lbl.pdf
- Barratt J, Rovin BH, Cattran D, et al.; NeflgArd Study Steering Committee. Why target the gut to treat IgA nephropathy? *Kidney Int Rep* 2020;5:1620–1624.
- Lanzillotta M, Della-Torre E, Milani R, et al. Increase of circulating memory B cells after glucocorticoid-induced remission identifies patients at risk of IgG4-related disease relapse. *Arthritis Res Ther* 2018;20:222.
- Barratt J, Lafayette R, Kristensen J, et al.; 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.
10. Floege J. Mucosal corticosteroid therapy of IgA nephropathy. *Kidney Int* 2017;92:278–280.
 11. Coppo R, Mariat C. Systemic corticosteroids and mucosal-associated lymphoid tissue-targeted therapy in immunoglobulin A nephropathy: insight from the NEFIGAN Study. *Nephrol Dial Transplant* 2020;35:1291–1294.
 12. 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.
 13. Rauen T, Wied S, Fitzner C, et al. After ten years of follow-up, no difference between supportive care plus immunosuppression and supportive care alone in IgA nephropathy. *Kidney Int* 2020;98:1044–1052.
 14. Lafayette R, Kristensen J, Stone A, et al.; on behalf of the NeflgArd Trial Investigators. Long-term renal benefit over 2 years with Nefecon verified: the NeflgArd phase III full trial results [online]. Congress ERA/EDTA. Milano, Italy, June 2023. Dostupné na: <https://www.calliditas.se/en/wp-content/uploads/sites/2/2023/06/Presentation-European-Renal-Association-ERA-Congress-2023.pdf>
 15. 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.
 16. Rovin BH, Adler SG, Barratt J, et al. Executive summary of the KDIGO 2021 Guideline for the Management of Glomerular Diseases. *Kidney Int* 2021;100:753–779.