

Bardoxolon – lze glomerulární filtraci dlouhodobě bezpečně zvýšit i u pacientů s pokročilou renální insuficiencí?

Vladimír Tesař

Klinika nefrologie 1. LF UK a VFN, Praha

Chronická onemocnění ledvin mají při dosažení určitého stupně poklesu glomerulární filtrace obvykle progresivní charakter. Inhibice systému renin-angiotenzin sice progresi chronické renální insuficience zpomaluje, ale nezastavuje. Kromě hemodynamických faktorů (glomerulární hypertenze) hrají zřejmě s progresí renální insuficience stále důležitější roli mikrozánět a oxidační stres. Bardoxolon aktivuje systém Keap1/Nrf2 a má antioxidační a protizánětlivé účinky. Roční léčba pacientů s pokročilou chronickou renální insuficiencí bardoxolonem zvýšila jejich glomerulární filtraci o cca 50 %. Studie BEACON, která měla potvrdit dlouhodobou účinnost a bezpečnost léčby bardoxolonem, byla ale bohužel předčasně zastavena pro vyšší výskyt nežádoucích účinků v aktivní větvi. Teprve další studie, včetně podrobného rozboru dat ze studie BEACON ukáží, zda bude možné alespoň pro některé podskupiny pacientů udržet příznivý účinek bardoxolonu a vyhnout se potenciálním rizikům této léčby.

Klíčová slova: bardoxolon, progresse renální insuficience, inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu, angiotenzin II, Nrf2, oxidační stres.

Bardoxolone – can glomerular filtration rate be increased safely in the long term even in patients with advanced renal insufficiency?

Chronic kidney diseases are usually of progressive nature when a certain degree of reduced glomerular filtration rate is achieved. Inhibition of the renin-angiotensin system slows but does not stop the progression of chronic renal insufficiency. In addition to haemodynamic factors (glomerular hypertension), microinflammation and oxidative stress along with the progression of renal insufficiency obviously play an increasingly important role. Bardoxolone activates the Keap1/Nrf2 system and has antioxidative and anti-inflammatory effects. One-year treatment of patients with advanced chronic renal insufficiency with bardoxolone increased their glomerular filtration rate by approximately 50 %. The BEACON study designed to assess the long-term efficacy and safety of treatment with bardoxolone was discontinued because of increased incidence of adverse effects in the active arm. Only further studies, including a detailed analysis of data from the BEACON study, will show whether it will be possible, for at least some subgroups of patients, to maintain the favourable effect of bardoxolone and avoid the potential risks of this therapy.

Key words: bardoxolone, progression of renal insufficiency, angiotensin-converting enzyme inhibitors, angiotensin II, Nrf2, oxidative stress.

Klin Farmakol Farm 2012; 26(4): 171–174

Mechanismy progresse chronické renální insuficience

Pacienti s chronickou renální insuficiencí jsou ohroženi vysokou (zejména kardiovaskulární) mortalitou a rizikem progresse do terminálního selhání ledvin. Tato rizika jsou ještě vyšší u pacientů s diabetickým onemocněním ledvin. Za hlavní mechanismus progresse chronické renální insuficience je u diabetiků i nediabetiků pokládána kompenzační hyperfiltrace v reziduálních nefronech, jejímž důsledkem je glomerulární hypertenze s následnou glomerulosklerózou (1).

Hlavním mediátorem glomerulární hyperfiltrace by měl být dle této představy angiotenzin II (2). Významná role angiotenzinu II v progresi chronické renální insuficience u diabetiků i nediabetiků byla prokázána v řadě randomizovaných kontrolovaných studií. Podávání blokátorů receptoru pro angiotenzin II, typu 1 losartanu (3) nebo irbesartanu (4) zpomalilo u diabetiků 2. typu s proteinurií a sníženou glomerulární

filtrací progresi renální insuficience (zdvojnásobení sérového kreatininu či vývoj terminálního chronického selhání ledvin) o cca 20–30 %. Léčba inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu nebo antagonisty angiotenzinu tedy progresi renální insuficience pouze zpomaluje, většina pacientů (pokud dříve nezemře, obvykle na kardiovaskulární komplikace) přes léčbu vyvine terminální selhání ledvin vyžadující léčbu dialýzou či transplantací. Angiotenzin II má i nehemodynamické nežádoucí účinky (např. profibrotické) (2), inhibice systému renin-angiotenzin ale evidentně k zastavení progresse chronické renální insuficience nestačí.

Chronická renální insuficience je také spojena, zejména pro progresi do stadia 4 chronického onemocnění ledvin (s glomerulární filtrací < 30 ml/min/m²) s mikrozánětem a oxidačním stresem, které mohou přispívat k endotelové dysfunkci, skleróze glomerulů a fibróze renálního intersticia, a tím i progresi chronické renální insuficience (5,6).

V regulaci zánětu a oxidačního stresu hraje důležitou (zřejmě rozhodující) roli Nrf2 (nuclear factor erythroid 2-related factor 2), jehož aktivace byla prokázána v glomerulárních endoteliích i podocytech. Nrf2 je normálně suprimován faktorem KEAP-1 (Kelch-like ECH-associated protein 1).

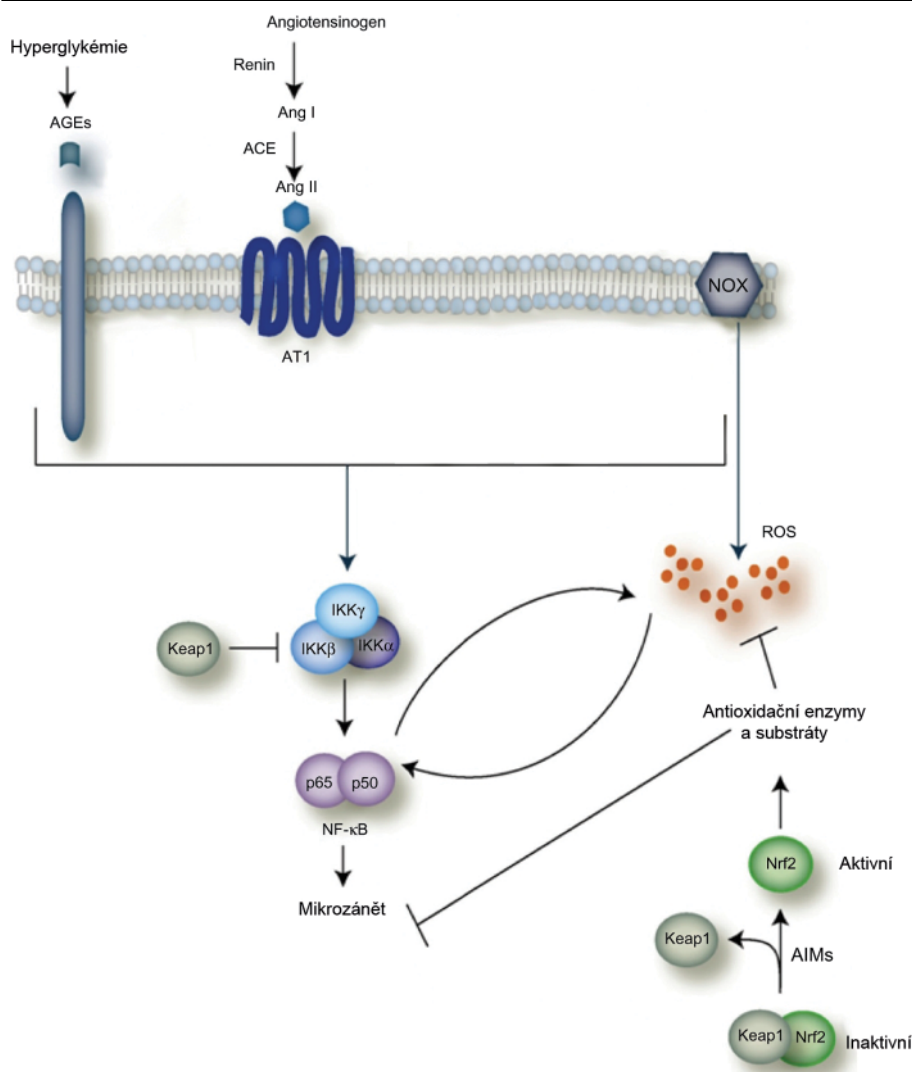
U pacientů s diabetem 2. typu je Nrf2 mírně zvýšeně exprimován zřejmě jako odpověď na oxidační stres (7), stimulace Nrf2 ale může být vzhledem ke stupni oxidačního stresu a rozsahu mikrozánětu zejména u pacientů s pokročilou renální insuficiencí nedostatečná.

Potlačení zánětu a oxidačního stresu by mohlo zpomalit, zastavit, nebo event. zvrátit pokles glomerulární filtrace u pacientů s chronickou renální insuficiencí krátkodobými funkčními (hemodynamickými) a dlouhodobými (strukturálními) účinky.

Mechanismus účinku bardoxolonu

Bardoxolon metyl (přírodní derivát oleanolové kyseliny) má antioxidační a protizánětlivé účinky.

Obrázek 1. Systém Keap1-Nrf2 u diabetu a mechanismus účinku bardoxolonu; aktivace Nrf2 stimuluje antioxidační enzymy a substráty, Keap1 inhibuje NFκB



NOX – NADPH oxidáza; ROS – reaktivní formy kyslíku; NFκB – prozánětlivý transkripční faktor; IKK – inhibitor NFκB; AIM – antioxidant inflammation modulators – skupina léků, do které je řazen i bardoxolon

nětlivé účinky, aktivuje systém Keap1-Nrf2, který hraje důležitou roli v udržování funkce a struktury ledvin (8, 9). Bardoxolon interaguje s cysteinovými zbytky Keap1, a tím umožňuje translokaci Nrf2 do jádra s následnou stimulací transkripce řady cytoprotektivních genů. Struktura a aktivita bardoxolu připomíná prostaglandiny s cyklopentenonovým kruhem, které jsou endogenními aktivátory Nrf2 a přispívají k regresi zánětu (10). Protizánětlivé účinky bardoxolonu jsou podobné jako u cyklopentenonových prostaglandinů zprostředkovány inhibicí prozánětlivého transkripčního faktoru NFκB (11 – obrázek 1).

Působení bardoxolonu na systém Keap1-Nrf2 má protizánětlivé i antioxidační účinky. Vyřazení Nrf2 v myším modelu má za následek strukturální a funkční poškození ledvin s aktivací zánětu a oxidačního stresu. V experimentálním modelu akutního poškození ledvin bardoxolon

indukoval Nrf2 v glomerulárních endoteliích a kortikálních peritubulárních kapilárách a potlačil zánětlivé změny v renálním intersticiu s následným poklesem sérových hladin urey a zmírněním glomerulárního i tubulárního poškození. Delece Nrf2 také zhoršuje toleranci glukózy a je v myším diabetu 1. typu spojena se zhoršenou kontrolou glykémie (12), zlepšená kontrola diabetu by tedy také mohla přispět k příznivému efektu bardoxolonu na diabetické onemocnění ledvin.

Ve studii fáze 2 bylo prokázáno, že osmítýdenní podávání bardoxolonu významně zvýšilo odhadovanou glomerulární filtraci (13). Zajímavé je, že zvýšení glomerulární filtrace bylo mnohem výraznější u pacientů s pokročilejší renální insuficiencí, pravděpodobně v důsledku větší aktivace mikrozanětu a oxidačního stresu u pacientů s nižší vstupní glomerulární filtrací.

Studie BEAM

Zatím nejdůležitější informace o možném vlivu bardoxolonu na glomerulární filtraci u pacientů s chronickou renální insuficiencí přinesla nedávno publikovaná studie BEAM (14). Ve studii (BEAM) byl sledován po 24, resp. 52 týdnech vliv léčby bardoxolonem na odhadovanou glomerulární filtraci u pacientů s diabetem a pokročilou chronickou renální insuficiencí.

Do studie byli zařazeni pacienti s diabetem 2. typu a středně těžkým až těžkým chronickým onemocněním ledvin s odhadovanou glomerulární filtrací 20–45 ml/min/1,73 m², minimálně (s výjimkou těch, kteří tuto léčbu netolerovali) 8 týdnů na léčbě inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu nebo antagonisty angiotenzinu. Mezi vylučovací kritéria patřil diabetes 1. typu, nediabetické onemocnění ledvin, glykovaný hemoglobin vyšší než 10%, jaterní dysfunkce a kardiovaskulární příhoda v posledních 3 měsících před zařazením do studie.

Do studie, která probíhala pouze v USA, bylo zařazeno 227 pacientů, kteří byli náhodně randomizováni v poměru 1 : 1 : 1 k placebu nebo léčbě 25, 75 nebo 150 mg bardoxolonu jednou denně po dobu 52 týdnů. Cílová dávka byla nastavena dle tolerance postupně během 8–20 týdnů a poté podávána až do konce sledovaného období. Pacienti byli dále sledováni 4 týdny po skončení studie. Pacienti byli vstupně stratifikováni dle glomerulární filtrace odhadované dle vzorce s čtyřmi proměnnými ze studie MDRD (< 30 ml vs. > 30 ml/min / 1,73 m²), poměru albumin/kreatinin v moči (< 300 vs. > 300 mg/g) a glykovaného hemoglobinu (< 7% a > 7%).

Primárním sledovaným parametrem byla změna odhadované glomerulární filtrace na léčbě bardoxolonem ve srovnání se vstupní odhadovanou glomerulární filtrací 24, resp. 52 týdnů po zahájení léčby.

Předem určenou dávku bardoxolonu dosáhlo během 20 týdnů a užívalo v 52. týdnu léčby 81% pacientů randomizovaných k 25 mg, 42% randomizovaných k 75 mg a 25% randomizovaných k 150 mg bardoxolonu. Podskupiny se mezi sebou nelišily ve vstupních parametrech, průměrný věk byl 67 let, glykémie byla dobře kontrolována, 98% pacientů užívalo inhibitor angiotenzin konvertujícího enzymu, antagonistu angiotenzinu, nebo obojí. Dvě procenta pacientů tuto léčbu (inhibici systému renin-angiotenzin) netolerovaly. Průměrná vstupní odhadovaná glomerulární filtrace byla 32,4 ± 6,9 ml/min/1,73 m². 37% pacientů bylo normoalbuminurických, 29% mikroalbuminurických a 34% makroalbuminurických.

Odhadovaná glomerulární filtrace vzrostla během 4 týdnů po zahájení léčby ve všech třech skupinách léčených bardoxolonem, hodnoty glomerulární filtrace dosáhly vrcholu ve 12. týdnu a poté zůstávaly relativně stabilní během 52 týdnů. Po 24 týdnech byla odhadovaná glomerulární filtrace ve srovnání s placebem signifikantně vyšší ve všech třech skupinách léčených bardoxolonem (o $8,2 \pm 1,5$ ml ve skupině léčené 25 mg, o $11,4 \pm 1,5$ ml ve skupině léčené 75 mg a o $10,4 \pm 1,5$ ml ve skupině léčené 150 mg ($p < 0,001$ pro srovnání s placebem). Rozdíl mezi skupinou léčenou 25 a 75 mg byl statisticky významný ($p = 0,04$), ale rozdíl mezi skupinou léčenou 75 a 150 mg již statisticky významný nebyl. Po 52 týdnech byly rozdíly mezi jednotlivými skupinami léčenými bardoxolonem a placebem podobné ($5,8 \pm 1,8$ ml, vs. $10,5 \pm 1,8$, vs. $9,3 \pm 1,9$ ml). V placebové větvi se odhadovaná glomerulární filtrace během doby sledování nezměnila.

Po 52 týdnech odhadovaná glomerulární filtrace klesla u 54 % pacientů léčených placebem, ale jen u 20 %, 21 %, resp. 27 % pacientů léčených jednotlivými dávkami bardoxolonu. 4 týdny po podání poslední dávky studijní medikace zůstávala u pacientů léčených bardoxolonem odhadovaná glomerulární filtrace mírně vyšší než v placebové skupině (o $0,7 \pm 1,6$ ml, $2,5 \pm 1,6$ ml, resp. $2,3 \pm 1,7$ ml v jednotlivých bardoxolonových skupinách) a korelovala s dosaženou odhadovanou glomerulární filtrací na konci 52. týdne. V placebové větvi byla odhadovaná glomerulární filtrace v 56. týdnu ve srovnání se vstupní hodnotou mírně nižší ($-0,6 \pm 1,1$ ml). Vzestup glomerulární filtrace byl ve všech třech bardoxolonových skupinách provázen na konci 24. týdne studie ve srovnání s placebem statisticky významným poklesem sérových koncentrací urey, fosfátů, kyseliny močové a magnézie, negativně korelujícím se vzestupem glomerulární filtrace. Ve skupinách léčených 75 a 150 mg bardoxolonu byl ve 24. i 52. týdnu zaznamenán mírný, ale statisticky významný vzestup poměru albumin/kreatinin. Na konci 56. týdne (4 týdny po vysazení bardoxolu) se poměr albumin/kreatinin vrátil ke vstupním hodnotám.

Nežádoucí účinky (většina z nich mírná nebo středně závažná) se vyskytovaly častěji u pacientů léčených bardoxolonem než ve skupině léčené placebem. Výskyt závažných nežádoucích účinků byl stejný v placebové a bardoxolonových skupinách. Nejčastějším nežádoucím účinkem u pacientů léčených bardoxolonem byly svalové křeče, které se vyskytly u 42 % pacientů ve skupině na 25 mg, 61 % ve skupině na 75 mg a 59 % ve skupině na 150 mg bardoxolonu, ale jen

u 18 % pacientů v placebové větvi. Svalové křeče se nejčastěji objevovaly v prvních 12 týdnech studie, postihovaly zejména lýtka a ustupovaly i bez vysazení studijní medikace. U pacientů užívajících bardoxolon se také častěji vyskytovala hypomagnezémie, ale bez bezprostřední souvislosti s výskytem křečí. U 71 % pacientů léčených bardoxolonem se vyskytl mírný vzestup aminotransferáz (u 11 % vyšší než trojnásobek horního limitu normy), který vrcholil v 2.–4. týdnu po zahájení terapie nebo zvýšení dávky léku a obvykle ustoupil (bez rekurence) i při pokračování v léčbě.

Hodnocení studie BEAM

Ve studii BEAM denní podávání bardoxolonu vedlo u pacientů s diabetem 2. typu a pokročilou chronickou renální insuficiencí k trvalému významnému vzestupu glomerulární filtrace. Rychlost nástupu účinku (během cca 12 týdnů) ukazuje na krátkodobý efekt, který může být následován efektem dlouhodobým, pro který svědčí zejména částečné přetrvávání účinku bardoxolonu 4 týdny po jeho vysazení (po 17 poločasech bardoxolonu).

Pacienti léčení ve studii BEAM bardoxolonem měli vyšší albuminurii, jejíž mechanismus je nejasný a nebyl ve studii BEAM studován. Autoři spekulují, že mírný a reverzibilní vzestup albuminurie může souviset s vyšší glomerulární filtrací a nižší tubulární absorpcí albuminu. U některých pacientů ve studii BEAM došlo k mírnému vzestupu krevního tlaku (bez korelace se vzestupem krevního tlaku a albuminurie), dle autorů vyšší krevní tlak mohl u některých pacientů přispět k vzestupu glomerulární filtrace, rozhodně to však nebyl rozhodující mechanismus. Pokud by byl hlavní mechanismus vzestupu glomerulární filtrace a albuminurie hemodynamický, existovalo by zde pochopitelně riziko, že delším důsledkem podávání bardoxolonu může být naopak akcelerovaná glomeruloskleróza v důsledku bardoxolonem navozené hyperfiltrace.

Vzestup glomerulární filtrace neměl ve studii BEAM žádný vztah k vývoji albuminurie, podobně jako tomu bylo v jiné studii při podávání protizánětlivého a antifibrotického léku pirfenidonu. Předchozí studie ukázaly, že bardoxolon není tubulotoxický. I když to ve studii BEAM nebylo studováno, snížené hladiny fosfátů, kyseliny močové a magnézie u pacientů léčených bardoxolonem naznačují, že bardoxolon ale může mít přímé účinky na tubulární transport. V experimentu na opicích bylo skutečně prokázáno, že bardoxolon významně snižuje tubulární expresi megalinu, který hraje důležitou roli v tubulární resorpci albuminu (15). Albuminurie

korelovala se sníženou expresí albuminu a nebyla spojena s žádnými nepříznivými histopatologickými změnami v ledvinách.

Mechanismus bardoxolonem indukovaných svalových spasmů je nejasný, ale může souviset se zvýšeným inzulinem indukovaným vychytáváním glukózy ve svalectech.

Studie BEAM otvírá možnost nejen zpomalit, ale zastavit, nebo dokonce i zvrátit progresi chronické renální insuficience. Velmi důležité je, že bardoxolon zvýšil glomerulární filtraci u pacientů s velmi pokročilou renální insuficiencí, u kterých bychom očekávali velmi omezenou renální funkční rezervu (schopnost zvýšit glomerulární filtraci) a také, že tento účinek byl zaznamenán u pacientů léčených inhibitory konvertujícího enzymu a antagonisty angiotenzinu. Je tedy na inhibici systému renin-angiotenzin nezávislý a účinky bardoxolonu jsou aditivní. Velmi důležité je přesnější pochopení mechanismu účinku bardoxolonu. Převažuje efekt funkční – hemodynamický, nebo strukturní – vliv na glomerulosklerózu a intersticiální fibrózu? Čistě hemodynamický účinek by mohl být pochopitelně, jak je výše uvedeno, z dlouhodobého hlediska nevýhodný.

Pozitivní účinky bardoxolonu na riziko vývoje terminálního selhání ledvin měla potvrdit velká randomizovaná dvojité slepá studie BEACON, která randomizovala více než 2 200 pacientů v 300 centrech po celém světě a srovnávala vliv bardoxolu a placeba na kombinovaný primární sledovaný parametr definovaný jako doba do progresu do terminálního selhání ledvin nebo kardiovaskulární smrt. Studie byla bohužel v polovině října 2012 předčasně zastavena z bezpečnostních důvodů pro větší počet závažných nežádoucích účinků a vyšší mortalitu u pacientů randomizovaných k bardoxolonu. V současné době probíhá analýza dat a bližší informace nejsou zatím k dispozici.

Závěry

Bardoxolon je prvním lékem, který významným způsobem zvyšuje glomerulární filtraci u pacientů s pokročilou chronickou renální insuficiencí. Prodloužení času do zahájení léčby náhradou funkce ledvin by znamenalo významné zvýšení kvality života pacientů a přineslo by pravděpodobně i snížení nákladů na léčbu těchto pacientů. Předčasné zastavení studie BEACON pro vyšší výskyt závažných nežádoucích účinků bohužel ukázalo, že cesta k tomuto cíli bude pravděpodobně komplikovanější, s definitivními závěry je ale nutno vyčkat na podrobný rozbor dat z této studie.

Literatura

1. Brenner BM, Meyer TW, Hostetter TH. Dietary protein intake and the progressive nature of kidney disease: the role of hemodynamically mediated glomerular injury in the pathogenesis of progressive glomerular sclerosis in aging, renal ablation, and intrinsic renal disease. *N. Engl. J. Med.* 1982; 307: 652–659.
2. Taal MW, Brenner BM. Renoprotective benefits of RAS inhibition: from ACEI to angiotensin II antagonists. *Kidney Int.* 2000; 57: 1803–1817.
3. Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D, et al. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N. Engl. J. Med.* 2001; 345: 861–869.
4. Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, et al. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N. Engl. J. Med.* 2001; 20: 851–860.
5. Cachofeiro V, Goicochea M, de Vinuesa SG, et al. Oxidative stress and inflammation, a link between chronic kidney disease and cardiovascular disease. *Kidney Int. Suppl.* 2008; 111: S4–S9.
6. Rojas-Rivera J, Ortiz A, Egido J. Antioxidants in kidney diseases: the impact of bardoxolone methyl. *Int. J. Nephrol.* 2012; doi: 10.1155/2012/321714.
7. McCullough PA, Ali S. Cardiac and renal function in patients with type 2 diabetes who have chronic kidney disease: potential effects of bardoxolone methyl. *Drug Des. Devel. Ther.* 2012; 6: 141–149.
8. Serhan CN, Chiang N, Van Dyke TE. Resolving inflammation: dual anti-inflammatory and pro-resolution lipid mediators. *Nat. Rev. Immunol.* 2008; 8: 349–361.
9. Sporn MB, Liby KT, Yore MM, et al. New synthetic triterpenoids: potent agents for prevention and treatment of tissue injury caused by inflammatory and oxidative stress. *J. Nat. Prod.* 2011; 17: 537–545.
10. Kobayashi M, Yamamoto M. Molecular mechanisms activating the Nrf2-Keap1 pathway of antioxidant gene regulation. *Antioxid. Redox Signal.* 2005; 7: 385–394.
11. Straus DS, Pascual G, Li M, et al. 15-Deoxy-delta 12, 14-prostaglandin J2 inhibits multiple steps in the NF-kappa B signaling pathway. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2000; 97: 4844–4849.
12. Aleksunes LM, Reisman SA, Yeager RL, et al. Nuclear factor erythroid 2-related factor 2 deletion impairs glucose tolerance and exacerbates hyperglycemia in type 1 diabetic mice. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2010; 333: 140–151.
13. Pergola P, Krauth M, Huff JW, et al. Effect of bardoxolone on kidney function in patients with T2D and stage 3b-4 CKD. *Am. J. Nephrol.* 2011; 33: 469–476.
14. Pergola PE, Raskin P, Toto RD, et al. Bardoxolone methyl and kidney function in CKD with type 2 diabetes. *N. Engl. J. Med.* 2011; 365: 327–336.
15. Reisman SA, Chertow GM, Hebbar S, et al. Bardoxolone methyl decreases megalin and activates Nrf2 in the kidney. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2012; 23: doi: 10.1681/ASN.2012050457.

Článek přijat redakcí: 17. 10. 2012

Článek přijat k publikaci: 10. 12. 2012

prof. MUDr. Vladimír Tesař, DrSc., MBA

Klinika nefrologie 1. LF UK a VFN, Praha
U Nemocnice 2, 128 08 Praha 2
Vladimir.Tesar@vfn.cz
