

Atrasentan u pacientů s IgA nefropatií

Heerspink HJL, Jardine M, Kohan DE, et al. Atrasentan in Patients with IgA Nephropathy.

N Engl J Med Oct 25 2024; doi: 10.1056/NEJMoa2409415. Online ahead of print.

KLÍČOVÁ SLOVA: atrasentan – IgA nefropatie – studie ALIGN

Komentovaný článek hodnotí primární výsledek studie ALIGN (NCT04573478) u pacientů s IgA nefropatií. Uspořádání studie a základní charakteristiky pacientů byly popsány v samostatném článku.¹ Sponzorem studie je společnost Novartis a její pracovníci byli i členy řídicí komise a hodnotili výsledky publikované v komentovaném článku. Studie probíhala ve 133 centrech v Evropě (Francie, Německo, Itálie, Polsko, Velká Británie, Portugalsko, Španělsko), Severní Americe (Spojené státy americké, Kanada), Jižní Americe (Argentina, Brazílie, Kolumbie), Asii (Čína, Indie, Japonsko, Tchaj-wan, Hongkong, Jižní Korea) a v Austrálii a na Novém Zélandu.

Studie zařadila 340 pacientů do hlavní skupiny a 64 pacientů do exploratorní skupiny užívající inhibitory sodíko-glukózového kotransportéru 2 (SGLT2). Protože exploratorní skupina byla přidána až po začátku randomizace, bylo osm pacientů užívajících inhibitory SGLT2 randomizováno do hlavní skupiny a čtyři pacienti bez inhibitorů SGLT2 byli omylem zařazeni do exploratorní větve SGLT2.

Základními kritérii pro zařazení do studie byly věk alespoň 18 let, IgA nefropatie prokázaná biopsií, glomerulární filtrace alespoň 30 ml/min/1,73 m² (0,5 ml/s/1,73 m²). Byla vyžadována léčba stabilní optimální dávkou inhibitoru angiotenzin konvertujícího enzymu (ACEI) nebo sartanu po dobu 12 týdnů před screeningem. Bylo možno zařadit i pacienty, kteří inhibici systému renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS) netolerují, ale tito nemocní směli představovat maximálně 5 % celkového počtu pacientů ve studii. Hlavními vylučovacími kritérii byla sekundární IgA nefropatie, srdeční selhání nebo jiné současné onemocnění ledvin.

Obě skupiny byly po screeningové periodě randomizovány v poměru 1 : 1 k atrasentanu 0,75 mg/den nebo k placebu na 132 týdnů. Randomizace byla stratifikována podle příslušnosti k regionu (Asie vs. ostatní) a proteinurie ($\geq 2\,000$ mg/g a $< 2\,000$ mg/g, tj. ≥ 226 mg/mmol a < 226 mg/g). Poté má následovat čtyřtýdenní fáze bez léčby. Pacienti, kteří ukončí studii v této fázi, mohou být

dále zařazeni do open-label prodloužení studie, kdy budou dostávat 0,75 mg atrasentanu celkem 48 týdnů, po nichž budou následovat opět čtyři týdny sledování bez medikace.

Primárním výsledným parametrem studie je změna proteinurie po 36 týdnech (poměr protein/kreatinin v moči [UPCR] z 24hodinového sběru moči) u prvních 270 pacientů z hlavní skupiny. Klíčový sekundární výsledný parametr představuje změna odhadované glomerulární filtrace ([eGFR] podle vzorce Chronic Kidney Disease – Epidemiology Collaboration [CKD-EPI] pro kreatinin) u všech pacientů z hlavní skupiny od začátku do poslední studijní návštěvy ve 136 týdnech.

Komentovaný článek popisuje primární výsledný parametr studie. Celkem bylo zařazeno po 135 pacientech do větve s atrasentanem a větve s placebem. Průměrný věk byl 45,7 roku vs. 44,1 roku, pacientů identifikujících se jako Asijci bylo 55,6 % vs. 58 %, i když z asijského regionu bylo jen 47,4 % vs. 46,7 % pacientů. Medián proteinurie ze sběru za 24 hodin byl 1 847 mg/den vs. 1 851 mg/den. Hodnoty jsou vždy uvedeny pro větev s atrasentanem vs. větev s placebem. Inhibici RAAS na začátku studie mělo 99,3 % vs. 97,8 % pacientů, diuretika mělo naopak jen 15,7 % pacientů vs. 11,9 % pacientů. Přesto průměr systolického i diastolického tlaku byl u obou větví v normě. Chronické onemocnění ledvin (CKD) I–II mělo 41,5 % (40 %) pacientů, CKD ve stadiu G3a 18,5 % (20,7 %) a 40 CKD G3b (39,3 %). Do doby analýzy po 26 týdnech ukončilo užívání studijní medikace 7,4 % (16,3 %) pacientů, 3,0 % (8,1 %) pacientů ukončilo studii předčasně. Data pro primární výsledný parametr byla tedy k dispozici pro 124 (114) pacientů a bezpečnostní data byla analyzována pro 169 (170) pacientů. Chybějící pacient v atrasentanové větvi nedostal ani jednu dávku léku. V závorkách jsou uvedena data pro placebovou větev.

Ve skupině s atrasentanem geometrický průměr UPCR poklesl z 1 450,2 na 882,2 v týdnu 36 (–38,1 %; 95% interval spolehlivosti [CI] –43,9 až –31,7). V placebové větvi došlo k poklesu ze 1 484,3 na 1 374,8 v týdnu 36 (–3,1 %; 95% CI –12,4–7,3). Tyto výsledky odpovídají rozdílu mezi

skupinami $-36,1$ procentního bodu (95% CI $-44,6$ až $-26,4$; $p < 0,001$). Pokles proteinurie po atrasentanu byl významný v 6. týdnu a přetrvával do 36. týdne.

V exploratorní skupině dokončilo 36 týdnů celkem 29 pacientů. Změna PCR byla $-39,6$ % (95% CI $-54,1$ až $-20,4$) ve skupině s atrasentanem (14 pacientů) a $-3,4$ % (95% CI $-26,3$ až $26,5$) v placebové skupině (15 pacientů). Rozdíl mezi skupinami byl $-37,4$ procentního bodu (95% CI $-57,2$ až $-8,5$).

Analýza bezpečnostních výsledných parametrů prokázala podobný počet nežádoucích příhod v obou skupi-

nách – 82,2 % pacientů ve skupině s atrasentanem a 84,7 % pacientů v placebové skupině. Nelišil se počet závažných příhod a počet pacientů, kteří přestali užívat studijní medikaci z důvodu nežádoucích příhod. Nazofaryngitida, periferní otoky, anémie, horečky a infekce horních cest dýchacích byly častější u pacientů s atrasentanem. Zvláště sledované nežádoucí příhody jako anémie, retence tekutin, vazodilatace nebo hypotenze byly také častější ve skupině s atrasentanem. Tyto příhody ale nevedly k vysazení léčby a žádný pacient s anémií nepotřeboval transfuzi, nebylo hlášeno srdeční selhání, těžké otoky nebo úmrtí.

KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Věra Čertíková Chábová, Ph.D.

Po období, kdy proteinurie byla odmítána jako náhradní marker tvrdých dat, se opět používá ve studiích u IgA nefropatie. Jde o onemocnění, které má dlouhodobý průběh, což komplikuje případné studie, jež mají dosáhnout statisticky hodnotitelného výsledku ohledně glomerulární filtrace. Prognóza IgA nefropatie koreluje se snížením proteinurie a pokles proteinurie může pravděpodobně předvídat efektivitu léků z hlediska zachování renální funkce.

Duální antagonisty angiotenzinových a endotelinových receptorů sparsentan je už registrován pro léčbu IgA nefropatie na základě studie PROTECT,³ kde snížil proteinurii o 35 procentních bodů oproti placebu. Vliv na glomerulární filtraci po dvouleté terapii byl však z hlediska statistické významnosti hraniční. U nás je sparsentan registrován pod názvem Filspari, ale nemá stanovenou úhradu a není v distribuci.

Podobná studie u pacientů s fokálně segmentální glomerulosklerózou porovnávala sparsentan s irbesartanem po dobu dvou let a prokázala také významnější snížení proteinurie, ale žádný vliv na pokles glomerulární filtrace.³

Na základě těchto výsledků se dalo předpokládat, že podobného efektu lze dosáhnout kombinací blokády RAAS a endotelinového antagonisty.

Ve stejném čísle New England Journal of Medicine, jako byla otištěna komentovaná studie, vychází i průběžná analýza studie APPLAUSE-IgAN s iptakopanem, inhibitorem alternativní cesty komplementu.⁴ Na základě významného snížení protein-

urie byl už také schválen pro léčbu IgA nefropatie u pacientů s velkým rizikem progresu. Stejně jako v komentovaném článku nejsou data o glomerulární filtraci zatím k dispozici a budou získána teprve v roce 2025. Lék je pod obchodním názvem Fabhalta v České republice registrován, také bez úhrady, ale informace o přípravku zatím hovoří o tom, že lék je indikován pro léčbu paroxysmální noční hemoglobinurie, ale IgA nefropatie v indikacích zahrnuta není.

Zajímavá budou data z exploratorní skupiny, i když vzhledem k počtu pacientů nelze očekávat statistickou významnost. Zatím výsledky vypadají tak, že blokáda endotelinových receptorů dále snižuje proteinurii i u pacientů s blokádou RAAS v kombinaci s glifloziny.

Dobrou zprávou pro pacienty a nejspíše i pro výrobce studovaných léků je bezpečnost podávané medikace.

Z metodologického hlediska je nutno podotknout, že bylo obtížné najít uspořádání studie, protože článek s popisem je dosud v tisku. Nedá se najít v databázi PubMed a je v plném znění uveřejněn pouze na stránkách Kidney International Reports, odkud se dá volně stáhnout.

IgA nefropatie je relativně častým onemocněním, které u značné části pacientů vede k terminálnímu renálnímu selhání. Nástup nových léků je tedy velmi povzbudivý, ale zatím neprokazuje zásadní vliv na pokles glomerulární filtrace. Doufejme, že dlouhodobá data tyto první příznivé výsledky potvrdí.

LITERATURA

1. Heerspink HJL, Jardine M, Kohan DE, et al. Study Design and Baseline Characteristics of ALIGN, a Randomized Controlled Study of Atrasentan in Patients With IgA Nephropathy. *Kidney Int Rep* October 10, 2024, in press.
2. Rovin BH, Barratt J, Heerspink HJL, et al. Efficacy and safety of sparsentan versus irbesartan in patients with IgA nephropathy (PROTECT): 2-year results from a randomised, active-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2023;402:2077–2090.
3. Rheault MN, Alpers CE, Barratt J, et al. Sparsentan versus Irbesartan in Focal Segmental Glomerulosclerosis. *N Engl J Med* 2023;389:2436–2445.
4. Perkovic V, Barratt J, Rovin B, et al. Alternative Complement Pathway Inhibition with Iptacopan in IgA Nephropathy. *N Engl J Med* Oct 25 2024; doi: 10.1056/NEJMoa2410316. Online ahead of print.