

Iptakopan v léčbě IgA nefropatie – komplement nepochybně hraje roli!

Perkovic V, Barratt J, Rovin B, et al. Alternative complement pathway inhibition with iptacopan in IgA nephropathy.

N Engl J Med 2025;392:531–543.

KLÍČOVÁ SLOVA: atrasentan – glomerulární filtrace – chronické onemocnění ledvin – IgA nefropatie – iptakopan – proteinurie

V poslední době se zpřesňují poznatky o roli komplementu v patogenezi řady autoimunitních onemocnění, včetně IgA nefropatie (IgAN). Z histologických nálezů od pacientů s IgAN se již dlouho ví, že depozice komplementárních proteinů v postižených ledvinách je velmi častá a že zejména aktivace alternativní cesty komplementu zde pravděpodobně hraje důležitou roli. Proběhla řada studií u IgAN, které se v léčbě zaměřily na blokádu jak klasické, tak lektinové cesty aktivace komplementu; nověji se pozornost upřela ale právě na blokádu alternativní cesty aktivace komplementu.^{1,2}

Jedním z inhibitorů komplementu, který se zkouší (nejen u IgAN), je iptakopan, perorální monoklonální protilátka blokující komplementární faktor B (CFB). Ten patří, spolu s komplementárním faktorem C3, k hlavním proteinům aktivujícím alternativní cestu komplementu. Inhibice CFB vede k zablokování formování C3 konvertázy, což následně zabrání vzniku C3a a C5a a MAC (membrane attack complex).

Studie fáze 2 s iptakopaniem u IgAN, který se podával v různém dávkování, ukázala, že iptakopan snižoval proteinurii.³ Komentovaná studie APPLAUSE-IgAN je randomizovanou, dvojitě zaslepenou a placebem kontrolovanou studií fáze 3 u nemocných s IgAN, která se zaměřila na efekt iptakopanu na snížení proteinurie a stabilizaci renální funkce u nemocných v riziku progresu onemocnění. Tato první publikovaná interim analýza se zaměřila na zhodnocení účinků léčby na proteinurii u prvních 250 nemocných z celkem 443 randomizovaných pacientů (222 randomizováno do větve s iptakopaniem a 221 do placebové větve). Kromě proteinurie se sledovala také potřeba podávat záchranou terapii či podstoupení některé z metod náhrady funkce ledvin (dialýza či transplantace). Vyhodnocení proběhlo po devíti měsících léčby nebo tam, kde

k ukončení léčby došlo do devíti měsíců od randomizace. Sledovaly se také bezpečnostní parametry léčby.

Pacienti, kteří měli vstupně proteinurii více než 1 g/g (definováno jako poměr protein/kreatinin z 24hodinového sběru moči – uPCR; odpovídá zhruba proteinurii kolem 1 g/den), byli v poměru 1 : 1 randomizováni k perorální terapii iptakopaniem v dávce 200 mg 2× denně nebo k placebo. Randomizace byla stratifikována podle etnika (Asiaté versus ostatní etnika), proteinurie (uPCR < 2 g/g anebo > 2 g/g) a podle úrovně odhadované glomerulární filtrace – eGFR (eGFR 30 až < 45 ml/min/1,73 m² versus ≥ 45 ml/min/1,73 m²). Diagnóza IgAN musela být verifikována renální biopsií; u jedinců s eGFR ≥ 45 ml/min/1,73 m² mohla být biopsie provedena v posledních pěti letech, u pacientů s eGFR 30 až < 45 ml/min/1,73 m² pak neměla být starší dvou let a v biopsii fibróza tubulointersticia nesměla přesahovat 50 %. Všichni nemocní dostávali také standardní léčbu blokádu pomocí systému renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS) (inhibitor angiotenzin konvertujícího enzymu [ACEI] či sartan), která byla během tří měsíců před randomizací titrována do maximální tolerované dávky. U všech pacientů bylo vyžadováno provedení vakcinace proti *Neisseria meningitidis* a proti *Streptococcus pneumoniae* a očkování proti *Haemophilus influenzae* typu B bylo doporučováno podle lokálních možností a dostupnosti.

Průměrný věk pacientů ve studii dosahoval 39 let, 47,6 % byly ženy a 51,2 % tvořili Asiaté. Průměrná hodnota eGFR činila 62,7 ml/min/1,73 m² v iptakopanové větvi a 65,5 ml/min/1,73 m² v placebové větvi. Průměrné hodnoty uPCR byly 1,81 g/g (interkvartilový rozptyl 1,36–2,66) v iptakopanové větvi a 1,87 (1,48–2,83) g/g v placebové větvi. Inhibitory sodíko-glukózoového kotransportéru 2 (SGLT2) dostávalo kolem 13 % jedinců, v obou větvích podobně.

Po devíti měsících léčby byl adjustovaný geometrický průměr hodnoty uPCR v iptakopanové větvi o 38,3 % nižší než v placebové větvi (95% interval spolehlivosti [CI] 26,0–48,6; $p < 0,001$). Podobné hodnoty byly zaznamenány i u proteinurie měřené jako PCR z prvního ranního vzorku moči; iptakopan vykazoval o 35,8 % nižší hodnoty v porovnání s placebem. Lepší léčebný efekt byl při léčbě iptakopanem zaznamenán ve všech podskupinách definovaných podle věku, etnicity, vstupní hodnoty uPCR, eGFR, přítomnosti hematurie, skóre MEST či předchozí podávané imunosupresivní léčby. Procento pacientů, kteří měli po devíti měsících uPCR < 1 g/g a nevyžadovali žádnou záchrannou nebo alternativní léčbu a nedospěli do potřeby náhrady funkce ledvin, bylo v iptakopanové větvi vyšší než v placebové (42,5 % vs. 21,9 %, poměr šancí [odds ratio, OR] 3,12).

V době provádění interim analýzy méně nemocných v iptakopanové větvi přerušilo léčbu nebo ukončilo studii než v placebové větvi (16,0 % vs. 28 %). Hlavními důvody pro ukončení studie byly dosažení renálních cílových ukazatelů nebo potřeba podávat záchrannou či alternativní

terapii (u 1,6 % pacientů v iptakopanové větvi vs. u 8 % nemocných v placebové větvi). Žádný nemocný na iptakopanu nedospěl po devíti měsících léčby do dialýzy, v placebové větvi to byli dva nemocní.

Ve studii nebyla zaznamenána žádná neočekávaná bezpečnostní rizika při léčbě iptakopanem. Výskyt nežádoucích účinků léčby byl v obou větvích srovnatelný; většina nežádoucích účinků byla mírných a reverzibilních. Léčba iptakopanem nebyla spojena se zvýšeným rizikem infekčních komplikací, což není až tak překvapivé, protože léčba inhibitory komplementu obecně nevykazuje významnější imunosupresivní efekt. Jen malé procento pacientů (2,7 % v obou větvích) vysadilo léčbu z důvodů nějakých nežádoucích příhod.

Závěrem autoři této první analýzy studie APPLAUSE-IgAN uzavírají, že iptakopan je velmi efektivní ve snižování proteinurie u této skupiny nemocných. Na vyhodnocení efektu léčby na renální funkci si ještě budeme muset počkat, nicméně dostupná data naznačují, že i v tomto ohledu můžeme očekávat pozitivní výsledky.

KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Romana Ryšavá, CSc.

V poslední době byla publikována celá řada studií, které se zaměřily na léčbu IgAN jako nejčastější primární glomerulonefritidy, která může u řady nemocných vést k renálnímu selhání. Většina z nich ukázala pozitivní efekt na snížení proteinurie a stabilizaci eGFR v podobném rozsahu jako komentovaná studie s iptakopanem. Šlo například o topicky působící kortikoid budesonid (Nefecon),⁴ sparsentan (kombinovaný antagonist receptoru pro angiotenzin a endotelin)^{5,6} nebo samotný inhibitor endotelinového receptoru typu A atrasentan.⁷ Naproti tomu studie s narsoplimabem, inhibitorem lektinové cesty aktivace komplementu, neukázala přesvědčivý efekt této léčby na sledované renální parametry.⁸

Terapie iptakopanem v komentované studii vedla k výraznějšímu snížení proteinurie v porovnání s placebem (o 38,3 %) a vyšší procento pacientů dosáhlo hodnoty uPCR < 1 g/g, resp. $< 0,5$ g/g. To je nesmírně důležité z pohledu snížení rizika další progresu chronického onemocnění ledvin a stabilizace eGFR. Proto také v aktivní větvi žádný z nemocných nedospěl k náhradě funkce ledvin dialýzou či transplantací. Efekt na snížení proteinurie byl patrný již od druhého týdne léčby a přetrvával (nebo se ještě zlepšoval) během celého období devíti měsíců. Stejněho efektu na snížení proteinurie bylo dosaženo i u jedinců, kteří byli kromě blokády RAAS léčeni i inhibitory SGLT2; to nepřímo podporuje skutečnost, že je zde aditivní efekt kombinací léčby. Do budoucna tedy

nelze vyloučit, že „standardem“ léčby u IgAN bude kombinace blokády RAAS + inhibitor SGLT2 + inhibitor komplementu, potencovaná eventuálně ještě o antagonisty endotelinu.

Kromě ovlivnění proteinurie jako nejdůležitějšího parametru studie ale ukázala i vliv léčby na některé další biomarkery, jako jsou hematurie či normalizace vstupně výrazně zvýšených hodnot MAC měřených v moči pacientů. Toto pozorování nepřímo ukazuje na pozitivní vliv léčby na utlumení aktivity alternativní cesty komplementu v renální tkáni, a tím zklidnění „zánětu“ doprovázejícího aktivní renální léze. MAC navíc vyvolává apoptózu a disrupci glomerulární filtrační bariéry, což vede ke zvýšenému uvolnění proteáz a cytokinů a ke zvýšené tvorbě extracelulární matrix.² Výsledkem všech těchto dějů je pak akcelerace jizvení v ledvinách postižených IgAN.

Nezanedbatelným pozitivem léčby iptakopanem je to, že léčba byla velmi dobře tolerována a že jde o perorální léčbu. To výrazně zvyšuje compliance nemocných k léčbě a nezatěžuje systém zdravotní péče dalšími náklady, jako je podávání intravenózních infuzí či léčba nežádoucích účinků, zejména infekcí.

I když studie APPLAUSE-IgAN ještě dále pokračuje do celkové doby léčby dva roky, kdy bude zejména sledovat efekt na pokles eGFR, tato pozitivní data o ovlivnění proteinurie vedla k tomu, že americký Úřad pro kontrolu potravin a léčiv (Food and Drug Administration, FDA) povolil u iptakopanem zrychlené schvalovací řízení pro léčbu IgAN.

LITERATURA

1. 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.
2. Maillard N, Wyatt RJ, Julian BA, et al. Current understanding of the role of complement in IgA nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2015;26:1503–1512.
3. Zhang H, Rizk DV, Perkovic V, et al. Results of a randomized double-blind placebo-controlled phase 2 study propose iptacopan as an alternative complement pathway inhibitor for IgA nephropathy. *Kidney Int* 2024;105:189–199.
4. Lafayette R, Kristensen J, Stone A, et al. Efficacy and safety of a targeted-release formulation of budesonide in patients with primary IgA nephropathy (NeflgArd): 2-year results from a randomised phase 3 trial. *Lancet* 2023;402:859–870.
5. Heerspink HJL, Radhakrishnan J, Alpers CE, et al. Sparsentan in patients with IgA nephropathy: a prespecified interim analysis from a randomised, double-blind, active-controlled clinical trial. *Lancet* 2023;401:1584–1594.
6. 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.
7. Heerspink HJL, Jardine M, Kohan DE, et al. Atrasentan in Patients with IgA Nephropathy. *N Engl J Med* 2025;392:544–554.
8. Omeros Corporation provides update on interim analysis of ARTEMIS-IGAN phase 3 trial of narsoplimab in IgA nephropathy. Press release of Omeros. Online. In: investor.omeros.com. Seattle, October 16, 2023. Dostupné z: <https://investor.omeros.com/news-releases/news-release-details/omeros-corporation-provides-update-interim-analysis-artemis-igan> [citováno 2025-03-04].