

# Inhibitory komplementu v léčbě C3 glomerulopatie

Prof. MUDr. Ondřej Viklický, CSc.

Klinika nefrologie TC IKEM, Praha

**KLÍČOVÁ SLOVA:** C3 nefropatie – komplement – membranoproliferativní glomerulonefritida – terapie

C3 glomerulopatie představuje vzácnou diagnózu, která vždy znamenala pro nefrology diagnostickou a terapeutickou výzvu, protože se její klasifikace v posledních letech často měnila a dosavadní terapie nebyla účinná. Morfologickým podkladem je vždy membranoproliferativní glomerulonefritida (MPGN), která se podle dominance barvení komplementu C3 v imunofluorescenci rozděluje na C3 glomerulonefritidu a primární imunokomplexovou MPGN. Onemocnění je vzácné s incidencí 1–4 případy na milion obyvatel a rok.<sup>1</sup> Klinicky se onemocnění manifestuje někdy až nefrotickou proteinurií, hematurií a sníženou renální funkcí. Močový nález proto může být jak nefrotický, tak i nefritický. V laboratoři bývá koncentrace C3 v séru snížena. Progrese onemocnění do selhání může být rychlá, takže může připomínat rychle progredující glomerulonefritidu. V polovině případů se onemocnění manifestuje v dětském věku, v druhé polovině případů v rané dospělosti, což předpokládá hereditární podklad nemoci. Po transplantaci ledviny onemocnění rekuruje velmi často a velmi časně, zachytí se v biopsiích provedených během prvního měsíce po transplantaci, kdy ještě není vyvinutý močový nález.<sup>2</sup>

Po vyloučení sekundárních forem onemocnění (nejčastěji infekční a monoklonální gamapatie), kdy jako v jiných případech zbývá jen renoprotekce, je nyní k dispozici terapie, která prokazatelně zpomaluje průběh nemoci a její klinické projevy. Kromě imunosuprese založené na steroidech a mykofenolát mofetilu (doporučení KDIGO) jsou to inhibitory komplementu.

Protože je na počátku patogeneze C3 glomerulopatií pravděpodobně hereditární dysregulace komplementu, byla zpočátku jako *ultimum refugium* léčby použita blokáda C5 komplementu dostupným ekulizumabem. Nejzvěrubnější informace poskytuje publikace vycházející z francouzského registru.<sup>3</sup> Ekulizumab byl účinný jen v méně než polovině případů, úplná remise a částečná remise byly navozeny shodně jen u 23 % případů. Efekt terapie s ekulizumabem byl pozorován převážně u rychle progredující formy onemocnění, kdy byla použita vedle imunosuprese také plazmaferéza.

Kromě ekulizumabu byly a stále jsou testovány ostatní inhibitory komplementu v klinických studiích fází 1–3. Avakopan, perorální antagonist receptoru pro C5a, ve studii s C3 glomerulopatií a nemocí denzních depozit (NCT03301467) neuspěl. Během 26 týdnů nedošlo ke změně indexu histologické aktivity onemocnění, v podskupině pacientů ale došlo k poklesu proteinurie.<sup>4</sup> Podobně neúspěšná byla fáze 2 klinické studie s inhibitorem faktoru D danikoplanem v indikaci C3G.<sup>5</sup> Do 3. fáze klinických studií pokročil inhibitor faktoru B iptakopan a inhibitor C3 pegcetakoplan. Oba přípravky ve studiích s C3 anebo C3/MPGN uspěly, a proto jsou nyní zaváděny do klinické praxe.

Pegcetakoplan (Aspaveli, Empaveli, Apelis) je malý peptid, který blokuje C3 složku komplementu a aktivaci C3b, takže zabrání štěpení C3, a tak dojde k inhibici aktivace komplementu. Používá se v subkutánní infuzi, která se podává dvakrát týdně ve fixní dávce. Přípravek je již registrován pro léčbu paroxysmální noční hemoglobinurie, makulární degenerace sítnice a je dokončena studie 3. fáze v indikaci C3/IK-MPGN.

Ve studii 2. fáze klinického zkoušení<sup>6</sup> s názvem DISCOVERY byl pegcetakoplan podáván u osmi pacientů s C3 glomerulopatií. Pacienti měli odhadovanou glomerulární filtraci (eGFR) > 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> a proteinurii > 750 mg/g, lék byl podáván po dobu 48 týdnů, primárním cílem byl pokles proteinurie: oproti začátku studie bylo dosaženo jejího snížení o 48 %. Došlo k šestinásobnému poklesu koncentrace C3 v séru. Další dokončenou studií fáze 2 byla NOBLE.<sup>7</sup> V této otevřené studii byl pegcetakoplan podáván deseti pacientům po transplantaci ledviny, u kterých byla biopsií prokázána rekurence C3/IK-MPGN. Již po 12 týdnech došlo v protokolárních biopsiích ke snížení histologických známek aktivity onemocnění o 70 %, úplná

eliminace histologických známek aktivity byla pozorována u šesti z devíti pacientů, u kterých byla provedena biopsie rok po začátku terapie. VALIANT (NCT05067127) byla studie fáze 3 u pacientů s C3G nebo primární IK-MPGN, která byla randomizovaná, placebem kontrolovaná, dvojitě zaslepená, porovnávací 63 pacientů léčených pegcetaplanem oproti 61, kteří dostávali placebo. Primárním cílem byl pokles proteinurie po 26 týdnech, následovala otevřená část studie, kdy všichni pacienti dostávali po dalších 26 týdnů účinnou látku 1 080 mg dvakrát týdně v subkutánní infuzi. Léčba pokračuje i po ukončení studie a pacienti jsou sledováni v rámci observační studie VALE do doby, než bude přípravek komerčně dostupný. V této studii bylo 55 adolescentů, 69 dospělých, 9 pacientů mělo rekurenci v transplantované ledvině, C3G byla zastoupena u 96 pacientů, IK-MPGN u 28 nemocných. Kontrolní biopsie byly provedeny po 26 týdnech a po 52 týdnech. Při hodnocení primárního cíle bylo zjištěno, že pegcetaplan snížil proteinurii o 67,2 % v léčebném rameni, kdežto v kontrolním rameni došlo k nárůstu proteinurie o 2,9 %. K signifikantnímu snížení proteinurie došlo u všech podskupin včetně skupiny s rekurencí po transplantaci ledviny. Během 26 týdnů došlo ke stabilizaci renálních funkcí, kdy v kontrolním rameni poklesla eGFR o 7,8 ml/min/1,73 m<sup>3</sup>, kdežto pouze o 1,5 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> u pacientů léčených s pegcetaplanem. Po 26 týdnech došlo k významnému poklesu intenzity barvení C3 v biopsiích a 71 % nemocných nemělo detekováno C3 v biopsii. Tyto informace zatím byly prezentovány na kongresech ve Spojených státech amerických a v Evropě. Přípravek již byl v červenci 2025 registrován americkým Úřadem pro kontrolu potravin a léčiv (FDA) pro léčbu C3G a IK-MPGN. V prosinci 2025 pak vyšla finální publikace v *New England Journal of Medicine*.<sup>8</sup>

Do klinické praxe míří také iptakopan. Iptakopan (Fabhalta, Novartis) již byl registrován FDA pro léčbu

C3 glomerulopatie v březnu 2025 a v květnu jej schválila Evropská léková agentura (EMA). Iptakopan je perorální inhibitor faktoru B, čímž dochází k inhibici alternativní cesty aktivace komplementu. Již byl schválen také pro léčbu paroxysmální noční hemoglobinurie a je dále úspěšně testován i pro léčbu IgA nefropatie (viz výše).

V indikaci C3 glomerulopatie byl iptakopan testován v několika studiích u pacientů jak s onemocněním nativních ledvin, tak i s rekurencí po transplantaci ledviny. Ve studii fáze 2,<sup>9</sup> která byla otevřená a jednoramenná, byl iptakopan podáván dvakrát denně u 16 pacientů s C3G v nativních ledvinách a u 11 pacientů s rekurujícím onemocněním. Primárním cílem bylo opět snížení proteinurie, u nativních ledvin se proteinurie snížila o 45 % oproti výchozím hodnotám a u rekurencí po transplantaci byly prováděny biopsie, ve kterých bylo patrné 2,5násobné snížení koncentrace depozit C3 ve štěpu. V extenzi této studie<sup>10</sup> byly analyzovány výsledky po 12 měsících léčby, proteinurie poklesla o 57 % a renální funkce se oproti výchozím hodnotám zlepšila o 6,83 ml/min. U pacientů s rekurencí se funkce štěpu nezměnila a došlo ke zvýšení koncentrací C3 v séru. V současnosti stále probíhá studie fáze III APPEAR-C3G, která je randomizovaná a placebem kontrolovaná. Po šesti měsících byli v této studii všichni nemocní převedeni na aktivní léčbu s iptakopanem 200 mg dvakrát denně *per os*.<sup>11</sup> Výsledky studie jsou očekávány v roce 2026.

Inhibitory komplementu tak vstupují do další oblasti nefrologie a je jisté, že pro pacienty se vzácnými nemocemi – C3 glomerulopatií a primární imunokomplexovou membranoproliferativní glomerulonefritidou – budou představovat naději na plnohodnotný život bez dialýzy či transplantace.

Článek vyšel jako část článku Petr V, Viklický O. Moderní léčba IgA nefropatie a C3 glomerulopatie v *Med Prom* 2025;26:2–7.

#### LITERATURA

- Smith RJH, Appel GB, Blom AM, et al. C3 glomerulopathy – understanding a rare complement-driven renal disease. *Nat Rev Nephrol* 2019;15:129–143.
- Tarragón B, Peleg Y, Jagannathan G, et al. C3 Glomerulopathy Recurs Early after Kidney Transplantation in Serial Biopsies Performed within the First 2 Years after Transplantation. *Clin J Am Soc Nephrol* 2024;19:1005–1015.
- Le Quintrec M, Lionet A, Kandel C, et al. Eculizumab for treatment of rapidly progressive C3 glomerulopathy. *Am J Kidney Dis* 2015;65:484–489.
- Bomback AS, Herlitz LC, Kedia PP, et al.; ACCOLADE Study Group. Safety and Efficacy of Avacopan in Patients with Complement 3 Glomerulopathy: Randomized, Double-Blind Clinical Trial. *J Am Soc Nephrol* 2025;36:487–499.
- Nester C, Appel GB, Bomback AS, et al. Clinical Outcomes of Patients with C3G or IC-MPGN Treated with the Factor D Inhibitor Danicopan: Final Results from Two Phase 2 Studies. *Am J Nephrol* 2022;53:687–700.
- Dixon BP, Greenbaum LA, Huang L, et al. Clinical Safety and Efficacy of Pegcetapoplan in a Phase 2 Study of Patients with C3 Glomerulopathy and Other Complement-Mediated Glomerular Diseases. *Kidney Int Rep* 2023;8:2284–2293.
- Bomback AS, Daina E, Remuzzi G, et al. Efficacy and Safety of Pegcetapoplan in Kidney Transplant Recipients With Recurrent Complement 3 Glomerulopathy or Primary Immune Complex Membranoproliferative Glomerulonephritis. *Kidney Int Rep* 2024;10:87–98.
- Fakhouri F, Bomback AS, Ariceta G, et al.; VALIANT Trial Investigators Group. Trial of Pegcetapoplan in C3 Glomerulopathy and Immune-Complex MPGN. *N Engl J Med* 2025;393:2210–2220.
- Wong E, Nester C, Cavero T, et al. Efficacy and Safety of Iptacopan in Patients With C3 Glomerulopathy. *Kidney Int Rep* 2023;8:2754–2764.
- Nester CM, Eisenberger U, Karras A, et al. Iptacopan Reduces Proteinuria and Stabilizes Kidney Function in C3 Glomerulopathy. *Kidney Int Rep* 2024;10:432–446.
- Bomback AS, Kavanagh D, Vivarelli M, et al. Alternative Complement Pathway Inhibition With Iptacopan for the Treatment of C3 Glomerulopathy – Study Design of the APPEAR-C3G Trial. *Kidney Int Rep* 2022;7:2150–2159.