

Vliv poklesu proteinurie po léčbě sparsentanem na výslednou glomerulární filtraci u IgA nefropatie

Heerspink HJL, Rovin BH, Komers R, et al. Association between complete proteinuria remission and kidney function in the phase 3 PROTECT trial of sparsentan in IgA nephropathy.

Clin J Am Soc Nephrol 2026;21:578–592.

KLÍČOVÁ SLOVA: IgA nefropatie - proteinurie - sparsentan - duální antagonist endotelinu a angiotenzinu II - DEARA - glomerulární filtrace

V randomizované dvojitě zaslepené studii fáze III PROTECT (NCT037262850) byli pacienti s prokázanou IgA nefropatií a vstupní proteinurií ≥ 1 g/den léčeni po dobu 110 týdnů sparsentanem (duálním antagonistou receptorů pro endotelin a angiotenzin II, kategorie léků označovaná zkratkou DEARA odvozená od dual endothelin angiotensin receptor antagonist) anebo irbesartanem podávaným v maximálním dávkovacím schématu.

Jako primární cílový ukazatel studie byly stanoveny změny proteinurie po 36 týdnech léčby. Studie prokázala vyšší míru redukce proteinurie a dále také vyšší míru ochrany ledvinných funkcí u pacientů léčených sparsentanem ve srovnání s pacienty léčenými irbesartanem.

V aktuální *post hoc* analýze studie PROTECT byla hodnocena asociace mezi kompletní remisí (CR) proteinurie a vývojem ledvinných funkcí, resp. jejich protekcí.

Kompletní remise byla definována jako vylučování bílkovin močí $< 0,3$ g/den. V rámci *post hoc* analýzy byla sledována funkce ledvin u pacientů, u kterých bylo dosaženo CR do 36. týdne (CR36) nebo v jakémkoli čase do 110. týdne (CR110), a její vývoj byl porovnáván s pacienty, kteří CR nedosáhli (non-CR), a to bez ohledu na druh poskytnuté léčby.

Cílovým ukazatelem hodnoceným na podkladě zjištěného statusu CR (CR vs. non-CR) byly změny v proteinurii, odhadované glomerulární filtraci (eGFR), krevním tlaku, rychlosti poklesu eGFR, ve složeném ledvinovém cílovém ukazateli a v bezpečnosti.

Složený ledvinový cílový ukazatel byl definován jako potvrzený 40% pokles eGFR, selhání ledvin nebo zahájení náhrady funkce ledvin, případně úmrtí z jakýchkoli příčin.

Z 404 pacientů, kteří byli na podkladě randomizace léčeni příslušnou léčbou, dosáhlo 43 (11 %) CR36 a 85 (21 %) CR110.

Pacienti, u kterých bylo dosaženo CR, vykazovali větší a rychlejší míru redukce proteinurie v porovnání s non-CR pacienty. U pacientů, u kterých bylo dosaženo CR110, byly pozorovány menší absolutní změny eGFR ve srovnání se změnami u non-CR110 pacientů ($-4,0$ ml/min/1,73 m² vs. $-8,6$ ml/min/1,73 m²) a pomalejší pokles eGFR (1. den až 110. týden; $-0,7$ ml/min/1,73 m²/rok vs. $-4,2$ ml/min/1,73 m²/rok).

U celého souboru pacientů účastnících se studie, nezávisle na druhu alokované léčby (sparsentan vs. irbesartan), u kterých byla v 36. či 110. týdnu prokázána proteinurie v kategoriích $< 0,3$ g/den, $0,3$ až $< 0,5$ g/den, $0,5$ – $1,0$ g/den a $> 1,0$ g/den, byl patrný strmější pokles eGFR v závislosti na zvyšujícím se stupni proteinurie.

Například u jedinců s proteinurií mezi $0,3$ g/den a $< 0,5$ g/den byl pokles eGFR $-2,3$ ml/min/1,73 m² za rok a u jedinců s proteinurií $\geq 1,0$ g/den dosahoval až $-6,3$ ml/min/1,73 m² za rok.

Složený ledvinový cílový ukazatel byl pozorován u menšího počtu CR110 pacientů (1 %) ve srovnání s non-CR pacienty (14 %). Ve skupině CR110 bylo výrazně více jedinců užívajících sparsentan (81,4 %) v porovnání s irbesartanem (16,6 %).

U CR110 pacientů byla v návaznosti na poskytnutou studijní léčebnou medikaci pozorována vyšší pravděpodobnost vývoje nežádoucích příznaků spojených s hypotenzí (hypotenze, ortostatická hypotenze či pokles systolického krevního tlaku) a nižší pravděpodobnost vývoje nežádoucích příznaků spojených s hypertenzí než u non-CR pacientů.

Bylo zde také více referovaných bolestí hlavy a infekcí covidem-19 (studie probíhala v době epidemie covidu-19).

U většího počtu non-CR pacientů byla ve srovnání s CR pacienty ukončena léčba z důvodů nežádoucích účinků (11 % vs. 4 %) či z rozhodnutí pacienta (8 % vs. 2 %).

U pacientů účastnících se studie PROTECT, u kterých bylo dosaženo CR36 či CR110, bylo možno prokázat vyšší

míru zachování eGFR, méně případů selhání ledvin a obdobný bezpečnostní profil ve srovnání s non-CR účastníky studie.

Tyto údaje ještě více posilují váhu doporučení udržet úroveň proteinurie optimálně < 0,3 g/den s cílem poskytnout maximální renoprotektivní účinek.

KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Romana Ryšavá, CSc.

Aktuální post hoc analýza bezprostředně navazuje na předchozí publikace vztahující se ke studii PROTECT, z nichž některé byly rovněž komentovány v Postgraduální nefrologii.^{1,2} Představuje vyhodnocení některých významných klinických a laboratorních parametrů v delším časovém odstupu od studie se specifickým zaměřením na vztah mezi dosažením CR a zachováním/ochranou funkce ledvin.

Výsledky této post hoc analýzy studie PROTECT dokazují, že u účastníků studie, u kterých bylo dosaženo poklesu proteinurie na velmi nízké hodnoty kompatibilní s definicí CR (< 0,3 g/den), byl celkový pokles eGFR mírnější a případy dosažení složeného ledvinového cílového ukazatele byly méně časté než u těch, u kterých CR dosaženo nebylo.

Kompletní remise byla podstatně častěji přítomna ve skupině pacientů léčených sparsentanem než ve skupině s irbesartanem, což je v souladu s předchozími pozorováními, ve kterých byl po 36 týdnech léčby ve studii PROTECT prokázán výraznější antiproteinurický účinek sparsentanu (o 41 %) než při léčbě irbesartanem titrovaným do maximálního dávkování (primární cílový ukazatel studie PROTECT).³

Z bezpečnostního hlediska je důležité uvést, že u pacientů, kteří dosáhli CR, došlo sice ke zřetelnějšímu poklesu krevního tlaku než u non-CR pacientů, avšak závažnější nežádoucí účinky (otoky, anémie, hyperkalemie), které by potenciálně souvisely s mechanismem účinku studijní medikace, nebyly zaznamenány.

Korelace mezi stupněm dosaženého antiproteinurického účinku a úrovní eGFR byla patrná napříč všemi kategoriemi proteinurie.

Ačkoli studie PROTECT nepřináší jednoznačné doklady o kauzálním působení proteinurie na pokles eGFR, neboť nelze zcela vyloučit, že kromě antiproteinurického působení může být nefroprotektivní účinek podané léčby ovlivněn i některými dalšími, dosud neobjasněnými mechanismy, výsledky studie potvrzují, že proteinurie je vhodný léčebný cíl a parametr pro volbu terapie a hodnocení její účinnosti.^{3,4} Je vysoce pravděpodobné, že tyto závěry platí nejen pro velkou část pacientů

s IgA nefropatií, ale že je lze také extrapolovat na některé další skupiny pacientů s glomerulárními chorobami.⁵

Post hoc analýza studie PROTECT tak přináší další dobře dokumentované doklady svědčící ve prospěch současných doporučení pro léčbu IgA nefropatie, zdůrazňujících význam redukce proteinurie na < 0,5 g/den (optimálně < 0,3 g/den) pro dosažení optimální nefroprotektce, tak jak jsou formulována v posledních guidelines Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO).⁶

Mechanismus působení sparsentanu není dosud plně objasněn; kromě pravděpodobného hemodynamického účinku na snížení intraglomerulárního tlaku (čemuž nasvědčuje významný akutní pokles eGFR v 6. týdnu u pacientů s CR ve srovnání s pacienty, kteří CR nedosáhli) jsou předpokládány i další možné mechanismy, které jsou studovány především experimentálně.⁷

Patří mezi ně např. zmírnění poškození podocyty, omezení mesangiální proliferace a zánětu a také redukce rozvoje glomerulosklerózy.

Dosavadní výsledky studie také ukazují, že i když optimální redukce proteinurie bylo možno dosáhnout různými léčebnými variantami (zejména sparsentanem, ale i irbesartanem), sparsentan představoval významně účinnější variantu léčby.

Výsledky studie PROTECT tedy nasvědčují tomu, že sparsentan by mohl oprávněně zaujmout významnou roli v léčbě IgA nefropatie, jelikož umožňuje poskytnout významný nefroprotektivní účinek při zachování příznivého bezpečnostního profilu.

S ohledem na skutečnost, že IgA nefropatie je jednou z nejčastějších glomerulonefritid a její kauzální léčba dosud není přesvědčivě stanovena, mohl by se sparsentan stát jedním z pilířů léčby těchto pacientů a spolu s dalšími léky s odlišným mechanismem účinku, např. protizánětlivým (budesonid, felzartamab či sibeprenlimab) nebo blokujícím komplement (iptakopan), přispět k účinnému ovlivnění tohoto závažného onemocnění ledvin, které může vést k jejich nezvratnému selhání.⁸⁻¹⁰

LITERATURA

1. 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.
2. Rovin BH, Barratt J, Heerspink HJL, et al. Efficacy and safety of sparsentan versus irbesartan in patients with IgA nephropathy (PRO-

TECT): 2-year results from a randomised, active-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2023;402:2077-2090.

3. Abbate M, Zoja C, Remuzzi G. How does proteinuria cause progressive renal damage? *J Am Soc Nephrol* 2006;17:2974-2984.

4. Thompson A, Carroll K, Inker LA, et al. Proteinuria reduction as a surrogate end point in trials of IgA nephropathy. *Clin J Am Soc Nephrol* 2019;14:469–481.
5. Inker LA, Heerspink HL. Evaluation of surrogate end points for progression to ESKD: necessary and challenging. *Am J Kidney Dis* 2018;72:771–773.
6. Rovin BH, Barratt J, Cook HT, et al.; Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) IgAN and IgAV Work Group. KDIGO 2025 clinical practice guideline for the management of immunoglobulin A nephropathy (IgAN) and immunoglobulin A vasculitis (IgAV). *Kidney Int* 2025;108(Suppl 4):S1–S71.
7. Kohan DE, Bedard PW, Jenkinson C, et al. Mechanism of protective actions of sparsentan in the kidney: lessons from studies in models of chronic kidney disease. *Clin Sci (Lond)* 2024;138:645–662.
8. Donadio JV, Bergstralh EJ, Grande JP, et al. Proteinuria patterns and their association with subsequent end-stage renal disease in IgA nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* 2002;17:1197–1203.
9. Reich HN, Troyanov S, Scholey JW, et al.; Toronto Glomerulonephritis Registry. Remission of proteinuria improves prognosis in IgA nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2007;18:3177–3183.
10. Pitcher D, Braddon F, Hendry B, et al. Long-term outcomes in IgA nephropathy. *Clin J Am Soc Nephrol* 2023;18:727–738.