

Inhibitor komplementu iptakopan zpomaluje progresi IgA nefropatie

Barratt J, Eren N, Kashihara N, et al; APPLAUSE-IgAN Study Group. Iptakopan in IgA nephropathy – final 24-month data.

N Engl J Med 2026; Mar 29. Online ahead of print. DOI: 10.1056/NEJMoa2600743.

KLÍČOVÁ SLOVA: IgA nefropatie – iptakopan – alternativní cesta aktivace komplementu – proteinurie – glomerulární filtrace – nefroprotektice

IgA nefropatie má u pacientů léčených současnou standardní léčbou velmi špatnou prognózu a u cca 50 % pacientů s IgA nefropatií onemocnění v průběhu života progreduje do chronického selhání ledvin vyžadujícího náhradu funkce ledvin.¹ Kromě udržovací léčby zaměřené na snížení krevního tlaku a proteinurie (ovlivněním glomerulární hypertenze) byly u IgA nefropatie v posledních letech testovány další přístupy zaměřené na cílené ovlivnění patogeneze onemocnění.² Aktuální doporučení KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes) doporučují v léčbě IgA nefropatie od začátku současně ovlivňovat jak imunologické faktory hrající roli v patogenezi IgA nefropatie, tak nespecifické mechanismy vedoucí k další ztrátě nefronů a progresi chronického onemocnění ledvin.³

V patogenezi IgA nefropatie hraje klíčovou roli zvýšená aktivita alternativní cesty aktivace komplementu, která významně přispívá k rozvoji glomerulárního zánětu a poškození ledvin. Depozice C3 v glomerulech je přítomna u 90 % pacientů s IgA nefropatií a je asociována s progresí onemocnění a jeho horší prognózou. Aktivace komplementu mimo glomerulus navíc přispívá k poškození tubulů, k zánětu renálního intersticia, rozvoji intersticiální fibrózy a k rychlejší ztrátě funkce ledvin.⁴ Inhibice komplementu by tak u IgA nefropatie mohla mít pozitivní účinky jak v glomerulech, tak v renálním intersticiu.

Iptakopan je perorálně podávaný vysoce aktivní inhibitor faktoru B alternativní cesty aktivace komplementu.⁵ Inhibice faktoru B brání štěpení C3 zprostředkovanému faktorem B s následným spuštěním amplifikační smyčky a tím inhibuje aktivaci membranolýtického komplexu (C5b-9), který je zodpovědný za tkáňové poškození.

Iptakopan výrazně zlepšil prognózu pacientů s C3 glomerulopatií a s paroxysmální noční hemoglobinurií, tedy

u dalších onemocnění spojených s dysregulací alternativní cesty aktivace komplementu.

Výsledky studie fáze II a interim analýza studie fáze III APPLAUSE po devíti měsících ukázaly, že iptakopan je účinný u pacientů s IgA nefropatií ve vysokém riziku progresivního onemocnění.^{6,7} Interim analýza studie APPLAUSE ukázala,⁷ že léčba iptakopánem vede ve srovnání s placebem ke statisticky významnému snížení poměru protein/kreatinin v 24hodinovém vzorku moči (PCR) o 38,3 % ($p < 0,001$). Komentovaná publikace ukazuje finální data po 24 měsících léčby iptakopánem.

Celkem 478 pacientů s biopsicky (méně než pět let před zařazením do studie) potvrzenou IgA nefropatií starších 18 let a odhadovanou glomerulární filtrací (eGFR) > 30 ml/min/1,73 m² a PCR > 1 g/g i přes maximální tolerovanou a stabilní dávku inhibitoru angiotenzin konvertujícího enzymu (ACE) nebo blokátoru receptoru AT₁ pro angiotenzin II po dobu alespoň 90 dní (s možnou, ale nevyžadovanou léčbou inhibitorem sodíko-glukózového kotransportéru typu 2 [SGLT2]) bylo randomizováno v poměru 1 : 1 k léčbě iptakopánem v dávce 200 mg dvakrát denně nebo k podávání placeba (standardní podpůrné léčbě). U pacientů s eGFR 30–45 ml/min/1,73 m² musela být renální biopsie provedena před méně než dvěma lety a muselo v ní být méně než 50 % intersticiální fibrózy. Randomizace byla stratifikována podle geografie (Asie vs. ostatní), vstupní proteinurie (PCR < 2 g/g vs. > 2 g/g kreatininu) a eGFR (30–45 ml/min/1,73 m² vs. ≥ 45 ml/min/1,73 m²). Pacienti zařazení do studie museli být povinně očkovaní proti *Neisseria meningitidis* a *Streptococcus pneumoniae*, očkovaní proti *Haemophilus influenzae* typu b bylo doporučeno v souladu s místními opatřeními.

Primárním cílovým parametrem byla průměrná roční rychlost ztráty eGFR sledované po dobu 24 měsíců.

Sekundárním cílovým parametrem byl poměr protein/kreatinin z 24hodinového vzorku moči < 1 g/g po devíti měsících léčby, aniž by pacient musel užívat záchrannou terapii a aniž by musela být zahájena náhrada funkce ledvin. Složený cílový parametr zahrnoval trvalý pokles eGFR < 15 ml/min/1,73 m² po dobu ≥ 4 týdnů, zahájení dialyzační léčby nebo transplantaci ledvin nebo úmrtí v souvislosti se selháním ledvin. Hodnoceny byly také změna indexu únavy FACIT (Functional Assessment of Chronic Illness Therapy) a bezpečnost léčby.

Průměrný věk studijní populace byl 39 let, 53 % tvořili muži, 46 % pacientů bylo bělošské rasy, 52 % asijské rasy, střední doba od renální biopsie byla 0,9 roku, významná část pacientů měla již přesto v ledvinách (parametr T1 – 35 % nebo T2 – 3 % podle Oxfordské klasifikace IgA nefropatie MEST [mesangiální hypercelularita, endokapilární proliferace, segmentární skleróza, tubulární atrofie/intersticiální fibróza]) přítomny chronické změny. Střední vstupní proteinurie byla 1,7 g/g, u cca 60 % pacientů byl poměr protein/kreatinin < 2 g/g a u cca 40 % pacientů byl PCR ≥ 2 g/g. Průměrná eGFR byla u pacientů při vstupu do studie cca 64 ml/min/1,73 m².

Během dvouletého sledování přerušilo léčbu 18,9 % pacientů léčených iptakopánem a 36,8 % pacientů užívajících placebo. Nejčastějším důvodem přerušování léčby byl (přespecifikovaný) pokles eGFR ≥ 30 %. Demografické a klinické parametry pacientů v aktivním a placebovém

rameni se významně nelišily. Studijní populace dobře reprezentovala širší populaci pacientů s IgA nefropatií. Celkem 19,3 % pacientů bylo při vstupu do studie léčeno inhibitorem SGLT2. Záchranná léčba z důvodu progresivního onemocnění byla zahájena u 4,6 % pacientů léčených iptakopánem a 13,4 % pacientů užívajících placebo.

Pacienti léčení iptakopánem měli ve srovnání s pacienty užívajícími placebo statisticky významně pomalejší roční ztrátu eGFR (3,1 ml/min/1,73 m²/rok vs. 6,1 ml/min/1,73 m²/rok, $p < 0,001$), přičemž tento efekt byl významný ve všech prespecifikovaných skupinách. Pacienti léčení iptakopánem měli také významně větší pokles proteinurie po devíti měsících léčby (43,9 % vs. 17 %, $p < 0,001$) a významně nižší riziko (relativní riziko 0,57) dosažení složeného parametru selhání ledvin ($p < 0,003$). Iptakopan také snížil podíl pacientů s mikroskopickou hematurií. Rozdíl ve skóre FACIT (Functional Assessment of Chronic Illness Therapy) nebyl statisticky významný.

Celkový výskyt nežádoucích účinků byl v průběhu studie u pacientů užívajících iptakopan i placebo srovnatelný. Většina nežádoucích účinků u pacientů léčených iptakopánem byla navíc jen mírné nebo střední závažnosti. Závažné nežádoucí účinky se vyskytly u 12,2 % pacientů léčených iptakopánem a 11,7 % pacientů užívajících placebo. Nežádoucí účinky vedoucí k vysazení léků se vyskytly v každé skupině u 4,6 % pacientů. Žádný pacient během sledování nezemřel.

KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Vladimír Tesař, DrSc., MBA, FASN, FERA, FISN

Pacienti léčení v komentované studii APPLAUSE iptakopánem měli cca o 50 % pomalejší rychlost ztráty funkce ledvin než pacienti na standardní podpůrnou léčbu, a tedy také významně menší celkový pokles glomerulární filtrace během celé doby sledování.

I tato studie tedy mimo jiné potvrdila špatnou prognózu pacientů s IgA nefropatií léčených standardní podpůrnou léčbou. Účinek léčby iptakopánem byl konzistentní ve všech prespecifikovaných podskupinách. Iptakopan měl podobný (nebo spíše ještě mírně výraznější) účinek u pacientů léčených inhibitory SGLT2, což podporuje léčbu IgA nefropatie kombinací obou léků. Iptakopan také snížil riziko „tvrdého“ složeného renálního cílového parametru. Pacienti léčení iptakopánem měli významně větší pokles proteinurie již po devíti měsících a tento rozdíl byl zachován i po 24 měsících. Pozorovaný pokles počtu pacientů s mikroskopickou hematurií svědčí pro významný protizánětlivý účinek iptakopanu v glomerulech. Absence účinku iptakopanu na index únavy zřejmě souvisí s tím, že vstupní hodnota indexu únavy byla u pacientů s IgA nefropatií v této studii srovnatelná se zdravou populací podobného věku.

Nežádoucí účinky iptakopanu byly během jeho 24měsíčního podávání v této studii v souladu se známým bezpečnostním

profilem iptakopanu.⁷ Iptakopan vysadil kvůli nežádoucím účinkům jen malý počet pacientů. Inhibice komplementu zvyšuje riziko infekcí opouzdřenými bakteriemi. V této studii byl sice opravdu pozorován vyšší výskyt infekcí u pacientů léčených iptakopánem, infekce opouzdřenými bakteriemi se však vyskytovaly stejně často v aktivní i placebové větvi, jistě i díky očkování. Infekce Streptococcus pneumoniae se vyskytly u dvou pacientů léčených iptakopánem, v obou případech s příznivou odpovědí na léčbu antibiotiky. Meningitida ani meningokoková sepsis se u pacientů léčených iptakopánem v této studii (ani v jiných studiích s iptakopánem) nevyskytly.

Pacienti zařazení do této studie představovali reprezentativní populaci pacientů s progresivní IgA nefropatií, a to jak z hlediska věku, pohlaví, tak z hlediska geografického zastoupení. Vstupní charakteristiky pacientů zařazených do studie se významně nelišily od pacientů zařazených do jiných recentních studií u pacientů s IgA nefropatií.^{8,9}

Iptakopan snížil rychlost ztráty glomerulární filtrace z více než 6 ml/min/1,73 m² na 3 ml/min/1,73 m², to je však stále výrazně více, než činí fyziologická ztráta glomerulární filtrace u zdravých jedinců starších 35 let (< 1 ml/min/1,73 m²). Léčbu iptakopánem tedy bude zřejmě do budoucna vhodné kombinovat s dalšími léky (KDIGO, 2025).³

Některé otázky týkající se možného využití iptakopanu v léčbě IgA nefropatie zůstávají otevřené, např. již zmíněná kombinální nebo sekvenční léčba. Dále chybějí informace týkající se bezpečnosti dlouhodobé léčby (delší než dva roky) iptakopanem. Probíhající malá mechanistická studie (NCT06797518), ve kte-

ré jsou pacienti léčení iptakopanem opakovaně bioprováni, by měla umožnit lépe pochopit mechanismus léčebného účinku iptakopanu. Nejasné také zůstává to, zda by měl iptakopan pozitivní efekt i u pacientů s nižším renálním rizikem (nižší proteinurii), kteří nebyli do této studie zařazeni.

LITERATURA

1. Pitcher D, Braddon F, Hendry B, et al. Long-term outcomes in IgA nephropathy. *Clin J Am Soc Nephrol* 2023;18:727–738.
2. Floege J, Bernier-Jean A, Barratt J, et al. Treatment of patients with IgA nephropathy: a call for a new paradigm. *Kidney Int* 2025;107:640–651.
3. Floege J, Barratt J, Cook HT, et al. Executive summary of the KDIGO 2025 Clinical Practice Guideline for the Management of Immunoglobulin A Nephropathy (IgAN) and Immunoglobulin A Vasculitis (IgAV). *Kidney Int* 2025;108:548–554.
4. Petr V, Thurman JM. The role of complement in kidney disease. *Nat Rev Nephrol* 2023;19:771–787.
5. Schubart A, Anderson K, Mainolfi N, et al. Small-molecule factor B inhibitor for the treatment of complement-mediated diseases. *Proc Natl Acad Sci USA* 2019;116:7926–7931.
6. 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.
7. 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.
8. Lafayette R, Kristensen J, Stone A, et al. Efficacy and safety of a targeted-release formulation of budesonide in patients with primary IgA nephropathy (NefIgArd): 2-year results from a randomised phase 3 trial. *Lancet* 2023;402:859–870.
9. 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.