

ZIELGERICHTETE WIRKANSÄTZE BEI C3-GLOMERULOPATHIE IN DER ENTWICKLUNG

Prof. Dr. med. Danilo Fliser,

Klinik für Innere Medizin IV,
Universitätsklinikum des Saarlandes, Homburg

Prof. Dr. rer. nat. Peter F. Zipfel,

Leibniz-Institut für Naturstoff-Forschung und Infektionsbiologie,
Hans-Knöll-Institut Jena, Jena

VNR: 2760909013891050017 | Gültigkeit: 18.10.2024 – 18.10.2025

1 EINLEITUNG

Die C3-Glomerulopathie (C3G) gehört zu den Komplement-vermittelten Nierenkrankheiten und wird durch eine Dysregulation des alternativen Komplementaktivierungswegs verursacht, woraus die namensgebende Ablagerung von Komplementfaktor C3 und dessen Spaltprodukten in den Glomeruli resultiert. Es handelt sich um eine komplexe, chronische und sehr seltene Erkrankung, deren jährliche Inzidenz etwa 1 – 3 Fälle pro 1 Mio. Menschen beträgt [Caravaca-Fontán et al. 2020, Smith et al. 2019]. Die Prävalenz in Europa wird auf 0,2 – 1,0 Fälle pro 1 Mio. Einwohner*innen geschätzt, während in den USA nach Schätzungen 5 von 1 Mio. Menschen betroffen sind [Smith et al. 2019]. Die C3G tritt bei beiden Geschlechtern gleichermaßen auf und wird in allen Altersgruppen diagnostiziert, besonders häufig jedoch bei jungen Erwachsenen, sodass das mediane Alter zum Diagnosezeitpunkt bei 22 Jahren liegt [Meuleman et al. 2022].

Das klinische Bild der C3G ist insgesamt sehr heterogen und reicht von einer asymptomatischen Proteinurie und/oder Hämaturie bis hin zu den typischen Symptomen einer progressiven Nierenerkrankung, wie (höhergradige) Proteinurie, arterielle Hypertonie und Ödeme. Es handelt sich um eine progressive Krankheit,

in deren Folge bei ca. 70 % der Kinder und ca. 50 % der Erwachsenen innerhalb von zehn Jahren eine terminale Niereninsuffizienz eintritt [Smith et al. 2019]. Neben den Nieren können bei Menschen mit C3G auch die Augen durch extrazelluläre Ablagerungen in der Macula – ähnlich wie in den Nieren – geschädigt werden, was mit einer Einschränkung der Sehkraft einhergehen kann [Ponticelli et al. 2023]. Zudem kann eine partielle Lipodystrophie (Barraquer-Simons-Syndrom) auftreten, welche zum Verlust von subkutanem Fettgewebe in typischen Regionen des Körpers (Gesicht, Arme, Brustkorb) führt. Der Verlust des Fettgewebes wird mit einer durch den C3-Nephritischer Faktor (C3NeF) induzierten Lyse von Adipozyten, welche die Komplementprotease Faktor D exprimieren, erklärt [Ponticelli et al. 2023].

Da derzeit keine spezifischen Therapien zur Behandlung der C3G zugelassen sind, besteht die Standardtherapie im Wesentlichen aus einer symptomatischen, renoprotektiven Therapie mit *Angiotensin-Converting-Enzyme*-(ACE-)Inhibitoren oder Angiotensin-Rezeptor-Blockern zur Behandlung der Proteinurie und Blutdruckkontrolle [Smith et al. 2019]. Bei mäßiger bis schwerer Erkrankung, definiert durch Proteinurie im

Bereich von 1 – 2 g/Tag (bei Kindern > 0,5 g/Tag) trotz renoprotektiver Behandlung, wird zudem der Einsatz von Mycophenolat-Mofetil (MMF) und Glukokortikoiden zur Immunsuppression empfohlen [Vivarelli et al. 2024]. Aktuell finden auf dem Gebiet der Komplement-vermittelten Nierenkrankheiten intensive Forschungs- und Entwicklungsbemühungen statt,

sodass zahlreiche potenzielle Wirkstoffe in klinischen Studien erprobt werden. Ziel der vorliegenden CME-Fortbildung ist es, die vielversprechendsten neuen zielgerichteten Wirkansätze zur Behandlung der C3G vorzustellen und die jeweiligen Angriffspunkte in unterschiedlichen Ebenen des Komplementsystems näher zu beleuchten.

2 KLASSIFIKATION UND DIAGNOSE VON C3G

Unter C3G werden membranproliferative Glomerulopathien mit dominanter Ablagerung von C3b bei fehlender oder geringfügiger Ablagerung von Immunglobulinen zusammengefasst [Pickering et al. 2013]. Diese Klassifikation macht für die sichere Diagnosestellung eine Nierenbiopsie und deren histopathologische Untersuchung erforderlich. Das lichtmikroskopische Erscheinungsbild kann eine mesangioproliferative, membranproliferative, endokapillär proliferative oder extrakapillär proliferative Glomerulonephritis darstellen [Meuleman et al. 2022, Zipfel et al. 2015]. Bei der Immunfluoreszenzfärbung zeigt sich eine starke C3-Intensität, welche per definitionem um mindestens zwei Größenordnungen stärker ausgeprägt ist als die der Immunglobuline [Hou et al. 2014]. Die weitere Subklassifikation der C3G erfolgt mithilfe der Elektronenmikroskopie. Während die *Dense Deposit Disease* (DDD) durch überwiegend intramembranöse Ablagerungen mit hoher Elektronendichte charakterisiert ist, präsentiert sich die C3-Glomerulonephritis (C3GN) mit mesangialen Ablagerungen und Ablagerungen in Kapillarwänden schwächerer Intensität. Differenzialdiagnostisch muss eine infektionsbedingte Glomerulonephritis ausgeschlossen werden, da diese als akute Erkrankung eingestuft wird und primär eine Behandlung der zugrundeliegenden Infektion erfordert [KDIGO 2021, Smith et al. 2019].

Neben der obligatorischen histopathologischen Untersuchung können verschiedene Biomarker zusätzliche Hinweise auf eine Komplementaktivierung liefern. So zeigt ein niedriger AH50-Wert im hämolytischen Test eine starke Aktivität des alternativen Komplementaktivierungswegs an. Der C3-Serumspiegel ist wiederum ein Biomarker für die C3-Konvertase-Aktivität, da C3 bei einer hohen Proteaseaktivität verstärkt umgesetzt wird. Bei 50 – 70 % der Menschen mit C3G ist daher der C3-Serumspiegel gegenüber dem Referenzwert erniedrigt. Bei 20 – 50 % der Betroffenen sind darüber hinaus erhöhte Plasmakonzentrationen des löslichen terminalen Komplementkomplexes sC5b-9 nachweisbar, was einen Biomarker der C5-Konvertase-Aktivität darstellt [Meuleman et al. 2022, Schmidt et al. 2022]. Zusätzlich wurde, indikativ für eine Aktivierung der Komplementkaskade, eine Erhöhung verschiedener Komplementspaltprodukte (C3d, Ba, Bb, C5a) beobachtet. Bei einzelnen Komponenten, z. B. C5a, zeigten sich Unterschiede zwischen DDD und C3GN, sodass diese möglicherweise als Biomarker zur Differenzierung beider Subtypen dienen könnten [Zhang et al. 2014]. Ebenfalls wurden im Jahr 2024 Apolipoprotein-E-Ablagerungen als ein neuer Marker für die Unterscheidung von DDD und C3GN vorgestellt [Madden et al. 2024]. Es bedarf jedoch noch weiterer Forschung, um Biomarker etablieren zu können, die zur Subtypenidentifikation, Krankheitsprognose oder Prädiktion bzw. Überwachung des Therapieansprechens geeignet sind.

DEFINITION

Die C3G ist definiert durch proliferative Läsionen mit C3-Ablagerungen, deren Immunfluoreszenzfärbung mindestens zwei Größenordnungen stärker ist als die der Immunglobuline.

3 DAS KOMPLEMENTSYSTEM

Das Komplementsystem ist eine Protein-Kaskade, die einen wesentlichen Bestandteil des angeborenen Immunsystems zur Elimination pathogener Mikroorganismen darstellt und darüber hinaus Einfluss auf die adaptive Immunantwort nimmt. Die zahlreichen unterschiedlichen Komplementproteine werden überwiegend in der Leber produziert und machen etwa 5 % der gesamten Plasmaproteine aus [Zelek et al. 2019, Zipfel und Skerka 2009]. Insgesamt setzt sich das Komplementsystem aus drei verschiedenen Aktivierungswegen – dem alternativen Signalweg, dem Lektin-Signalweg und dem klassischen Signalweg – zusammen, die schließlich alle die Spaltung von C3 in C3a und C3b initiieren und in einen gemeinsamen terminalen Abschnitt münden, der final zu der Spaltung von C5 in C5a und C5b sowie der Bildung des Membranangriffskomplexes führt [Murphy 2012, Zipfel und Skerka 2009]. Eine vereinfachte Übersicht des Komplementsystems zeigt Abbildung 1.

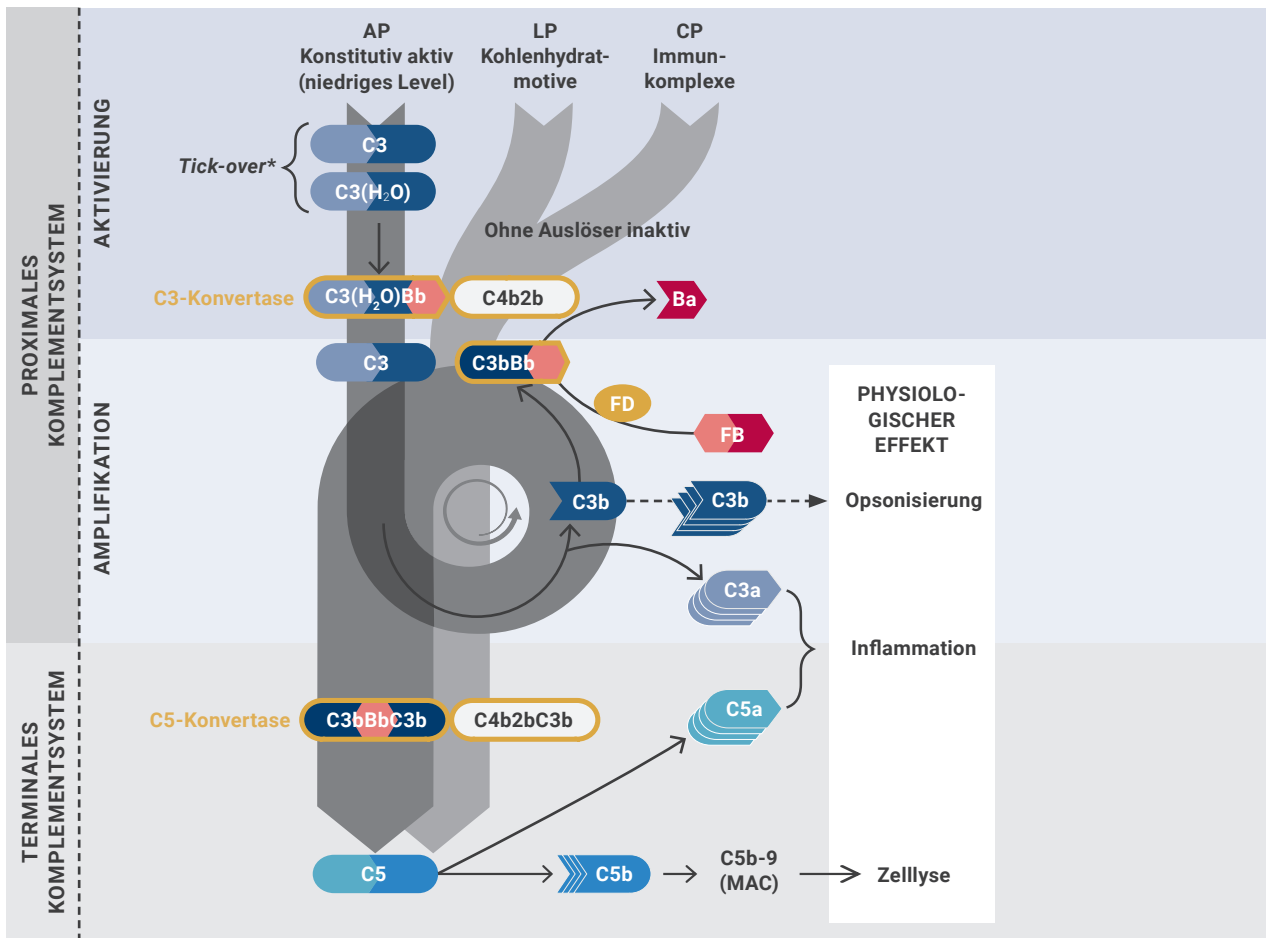
Die drei Aktivierungswege des Komplementsystems unterscheiden sich sowohl durch ihre Auslöser als auch die beteiligten Proteine. So wird der alternative Signalweg spontan und kontinuierlich in geringem Maße durch den sogenannten „Tick-over“ aktiviert. Dabei kommt es zur spontanen Hydrolyse von C3 zu C3(H₂O) und in der Folge zur Bildung einer kurzlebigen, ungebundenen (*Fluid Phase*) C3-Konvertase (C3(H₂O) Bb), welche C3 zu C3a und C3b spaltet. Ein Großteil des so gebildeten ungebundenen C3b wird schnell inaktiviert, doch wenn C3b an mikrobielle Oberflächen oder Oberflächen ohne Regulatoren bindet, kann die unten beschriebene Amplifikationsschleife mit der oberflächengebundenen (*Solid Phase*) C3-Konvertase ausgelöst werden [Zipfel und Skerka 2009].

Der Lektin-Signalweg wird durch die Bindung von Mannose-bindendem Lektin oder Ficolinen an bakterielle Zuckerstrukturen ausgelöst, wohingegen der klassische Signalweg durch die Bindung des C1-

Proteinkomplexes an Antigen-Antikörper-Komplexe auf mikrobiellen Oberflächen aktiviert wird. Alle drei Wege führen über mehrere proteolytische Schritte zur Bildung der C3-Konvertase, C3bBb bzw. C4b2b, welche C3 in C3a und C3b spaltet.

C3a ist ein Anaphylatoxin, das die lokale Entzündungsreaktion fördert, und C3b stellt eines der wichtigsten Effektormoleküle des Komplementsystems dar. Zum einen ist es Bestandteil der C5-Konvertasen und damit essenziell für den Übergang in den terminalen Abschnitt der Komplementkaskade, zum anderen dient C3b durch die kovalente Bindung an mikrobielle Oberflächen der Opsonierung und initiiert die Elimination der infektiösen Erreger über die Aktivierung von Komplementrezeptoren auf Phagozyten. Zusammen mit einem Spaltprodukt von Faktor B (Bb), das unter Einfluss von Faktor D generiert wird, bildet C3b außerdem die *Solid-Phase-C3-Konvertase* C3bBb des alternativen Signalwegs. Diese amplifiziert die Proteolyse von C3 zu C3a und C3b in einer positiven Rückkopplungsschleife. Ebenfalls spielt die oberflächengebundene C3-Konvertase des alternativen Signalwegs eine wichtige Rolle als Verstärkungsmechanismus aller drei Aktivierungswege.

Insgesamt führt der Verstärkungsmechanismus dazu, dass der alternative Signalweg – unabhängig vom ursprünglichen Auslöser – für einen Großteil der terminalen Komplementaktivierung und für die Bildung des Anaphylatoxins C5a sowie des lytischen Komplexes verantwortlich ist. C5a hat eine stark chemotaktische Wirkung und rekrutiert Neutrophile, Eosinophile, Monozyten und T-Lymphozyten. Darüber hinaus ist es in die Aktivierung von Phagozyten und die Exozytose bakterieller Substanzen sowie die Bildung von Oxidantien involviert [Guo und Ward 2005]. Das zweite Spaltprodukt, C5b, bildet zusammen mit den Komplementproteinen C6 – C9 den Membranangriffskomplex, der eine lytische Pore in der bakteriellen Lipidmembran bildet [Murphy 2012, Zipfel und Skerka 2009].



Legende: AP = alternativer Signalweg; CP = klassischer Signalweg; LP = Lektin-Signalweg; MAC = Membranangriffskomplex
FB = Faktor B (bestehend aus Fragmenten Bb und Ba); **FD** = Faktor D; **Konvertase** = Konvertase

Abbildung 1: Übersicht über das Komplementsystem mit Fokus auf den alternativen Signalweg; modifiziert nach [Zipfel und Skerka 2009].

**Tick-over:* Der alternative Signalweg wird spontan und kontinuierlich in geringem Maße aktiviert.

4 PATHOGENESE VON C3G

Das Komplementsystem ist für die Bekämpfung von Infektionen und die Beseitigung von veränderten Körperzellen von besonderer Bedeutung, doch im Falle einer Dysregulation bzw. Überaktivierung kann es für ernsthafte Erkrankungen, wie die C3G, verantwortlich sein. Aufgrund der hohen Filtrationsleistung sowie der strukturellen und funktionellen Eigenschaften sind die Nieren besonders anfällig für Komplement-vermittelte Schädigungen. Vermutlich trägt eine geringere Expression von Komplementregulatoren dazu bei, ebenso wie Unterschiede in der Zusammensetzung der Gly-

kokalyx und das fenestrierte Endothel, das Komplementaktivatoren den Zugang zum zellfreien sub-endothelialen Gewebe gewährt [De Vriese et al. 2015].

Als Ursache für die Entstehung der C3G kommen Autoantikörper und auch genetisch bedingte Veränderungen infrage. So sind bei 40 – 80 % der Betroffenen Autoantikörper gegen ein Neoepitop der C3-Konvertase des alternativen Signalwegs (C3-Nephritisfaktor, C3NeF) nachweisbar [Meuleman et al. 2022]. Diese Autoantikörper stabilisieren den Proteinkomplex und verhindern

die Dissoziation der Konvertase, sodass deren Aktivität langfristig erhalten bleibt. Die Prävalenz von C3NeF ist bei DDD höher als bei C3GN, wobei generell starke interindividuelle Unterschiede bestehen [Smith et al. 2019]. Mit einer deutlich geringeren Inzidenz wurden Autoantikörper gegen weitere Bestandteile des Komplementsystems identifiziert, wie Faktor H, C3b, Faktor B und die C5-Konvertase (C5-Nephritisfaktor, C5NeF). C5NeF sind häufiger bei C3GN nachweisbar als bei DDD und mit einem hohen Serumspiegel von sC5b-9 assoziiert [Marinozzi et al. 2017a, Marinozzi et al. 2017b].

Aberrationen der Komplement-kodierenden Gene sind bei 10 – 20 % der Menschen mit C3G nachweisbar [Meuleman et al. 2022]. Am häufigsten betrifft dies die Gene von Regulatoren der C3-Konvertase und die Komponenten der C3-Konvertase C3 und Faktor B (C3 und *CFB*). Die C3-Mutationen sind insbesondere in Domänen lokalisiert, die für die Bindung an Faktor B, die Interaktion der Konvertase mit dem Substrat oder die Bindung von Komplementregulatoren verantwortlich sind. Ebenso befinden sich die *CFB*-Mutationen in Domänen, welche die Interaktion von Faktor B mit C3 vermitteln [Iatropoulos et al. 2016]. Des Weiteren wurden Aberrationen in Genen der Komplementregulatoren Faktor H (*CFH*), den fünf Faktor-H-verwandten Proteinen FHR1, FHR2, FHR3, FHR4 und FHR5, in Properdin und in Faktor I (*CFI*) beschrieben [Zipfel et al. 2020]. Mutationen im *CFH*-Gen waren vorwiegend im Bereich der regulatorischen C3b-Bindungsstelle lokalisiert und Mutationen im *CFI*-Gen in der Domäne, die an der Degradation von C3b beteiligt ist. Insgesamt lässt sich zusammenfassen, dass genetische Aberrationen bei Menschen mit C3G entweder zu einem Funktionsgewinn bei Komponenten der C3-Konvertase oder zu einem Funktionsverlust bei Regulatoren der C3-Konvertase führen und somit eine verstärkte Aktivität dieses zentralen Enzyms hervorrufen [Iatropoulos et al. 2016]. Beim Vergleich der C3G-Subtypen zeigt sich, dass genetische Varianten häufiger die Ursache von C3GN als von DDD sind [Smith et al. 2019].

Die Beschreibung der Antikörper-vermittelten und der genetischen Ursache der C3G unterstreicht bereits die Rolle der C3-Konvertase des alternativen Signalwegs bei der Pathogenese der Erkrankung. Zusammenfassend basiert diese auf einer Dysregulation des alter-

nativen Signalwegs, die zur vermehrten Aktivierung und Spaltung von C3 und zur Anreicherung von Komplementspaltprodukten führt. Dabei sind C3-Fragmente deutlich dominierend und mittels Laser-Mikrodissektion und Massenspektrometrie fünf- bis zehnmal häufiger nachweisbar als Immunglobuline. Zurückzuführen ist dies auf die erhöhte Bildung und Aktivität der C3-Konvertase. Die Ablagerung von C3-Spaltprodukten in den Glomeruli und die Freisetzung von C3a über einen langen Zeitraum führt schließlich zu Entzündung und hat strukturelle und funktionelle Gewebeschädigungen zur Folge [Meuleman et al. 2022, Schmidt et al. 2022]. Dass die C3-Konvertase für die Pathogenese der C3G hauptverantwortlich ist, wurde unter anderem in einem Schweine- und in einem Mausmodell mit *CFH*^{-/-}-Tieren gezeigt [Hegasy et al. 2002, Pickering et al. 2002]. Das Fehlen von Faktor H, dem wichtigsten negativen Regulator der C3-Konvertase-Aktivität, führte bereits kurz nach der Geburt zu einem klinischen und histopathologischen Bild ähnlich dem der humanen C3G. Ein zusätzlicher Knockout von Faktor B, als Bestandteil der Konvertase, verhinderte in dem Mausmodell die Spaltung von C3 und die Ausbildung des C3G-Phänotyps [Pickering et al. 2002].

Die Existenz von C5NeF und die erhöhte Plasmakonzentration von sC5b-9 bei Betroffenen zeigt, dass die hochaktive C3-Konvertase auch zur Überaktivierung der C5-Konvertase führt und in der Ausbildung des terminalen Komplexes resultieren kann. Die C5-Konvertase scheint an der Ausprägung des Phänotyps und der Schwere der Erkrankung beteiligt zu sein. Dafür spricht die unterschiedliche Prävalenz von C5NeF, welche die C5-Konvertase stabilisieren, sowie die unterschiedliche Serumkonzentration von Komponenten des terminalen Abschnitts bei Menschen mit C3GN und DDD [Marinozzi et al. 2017a, Zhang et al. 2014]. Im oben beschriebenen *CFH*^{-/-}-Mausmodell führte die zusätzliche Deletion des C5-kodierenden Gens zwar zu einer Reduktion der Mortalität, der glomerulären Zellularität und der Neutrophilenzahl, kennzeichnend für einen weniger schweren Krankheitsverlauf, doch die Entstehung der C3G konnte nicht vollständig verhindert werden [Pickering et al. 2006]. Damit ist nach aktuellem Stand der Wissenschaft eine Dysregulation des alternativen Signalwegs durch Überaktivierung der C3-Konvertase C3bBb der vornehmliche Pathomechanismus der C3G.

5 ZIELGERICHTETE WIRKANSÄTZE BEI C3G IN DER ENTWICKLUNG

Die Fortschritte bei der Entschlüsselung der Pathogenese von C3G und anderen Komplement-vermittelten Nierenkrankheiten haben die Tür für die Entwicklung bis dato fehlender zielgerichteter komplementbasierter Wirkansätze geöffnet. So sind in den letzten Jahren zahlreiche neue Komplementwirkstoffe in klinischen Studien untersucht worden, die im folgenden Abschnitt näher beschrieben werden (ab Phase II der klinischen Entwicklung, Stand 06.05.2024). Tabelle 1 gibt hierzu eine Übersicht. Weitere Substanzen befinden sich in früheren Phasen, werden aber aus Gründen der Übersichtlichkeit und dynamischen Entwicklung hier nicht besprochen. Lediglich auf den Wirkstoff KP104 soll an dieser Stelle hingewiesen werden, da eine Phase-

II-Studie mit etwa 42 Menschen mit Immunglobulin-A-(IgA-)vermittelter Nephropathie und etwa zehn Personen mit C3G bereits geplant ist (NCT05517980). Es handelt sich um ein Fusionsprotein aus einem Anti-C5-Antikörper zur Inhibition der C5-Spaltung und einem regulativen Element des Komplementregulators Faktor H zur Hemmung der C3-Konvertase-Aktivität [Tarragon Estebanez und Bomback 2024]. Generell greifen die neuen zielgerichteten Wirkstoffe an unterschiedlichen Stellen in das Komplementsystem ein, woraus sich unterschiedliche Wirk- und Nebenwirkungsspektren ergeben. Die Reihenfolge der nachfolgend beschriebenen Wirkstoffe richtet sich nach deren Angriffspunkt in der Komplementkaskade.

Tabelle 1: Übersicht über die zielgerichteten Wirkansätze in der klinischen Entwicklung (ab Phase II) zur Behandlung der C3G.

Wirkstoff	Zielstruktur	Wirkmechanismus	Wirkstoffklasse	Anwendungsart	Klinische Entwicklung für Indikation C3G	Identifikationsnummer
Danicopan	Faktor D	Inhibition von Faktor D verhindert Spaltung von Faktor B	<i>Small Molecule</i>	Oral	Phase II (Entwicklung eingestellt)	NCT03369236 NCT03459443
Iptacopan	Faktor B	Inhibition von Faktor B und damit Hemmung der C3- und C5-Konvertase des alternativen Signalwegs	<i>Small Molecule</i>	Oral	Phase III	NCT04817618
Pegcetacoplan	C3	Inhibierung der C3-Spaltung und des Aufbaus der C3-Konvertase	Pegyliertes Peptid	Subkutan	Phase III	NCT05067127 NCT05809531
Eculizumab	C5	Bindung an und Inhibition der Spaltung durch die C5-Konvertase	Monoklonaler Antikörper	Intravenös	Phase II, <i>Off-Label-Anwendung</i>	<i>EU Clinical Trials Register</i> 2013 – 003826 – 10
Avacopan	C5a-Rezeptor	Antagonist des C5a-Rezeptors inhibiert anaphylatoxische Wirkung von C5a	<i>Small Molecule</i>	Oral	Phase II	NCT03301467

5.1 ALLGEMEINE ANMERKUNGEN

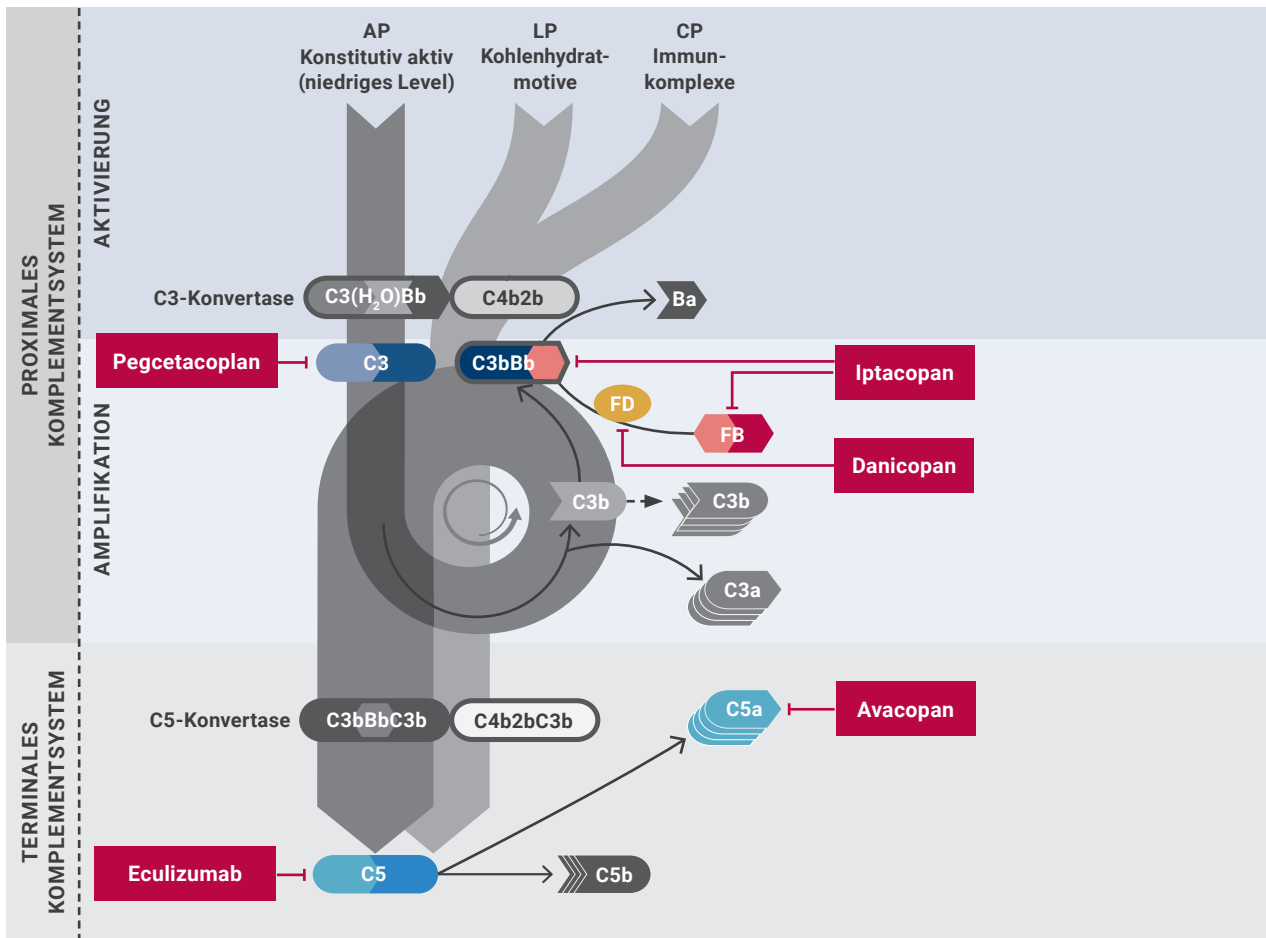
Aufgrund seiner bedeutenden Funktion bei der angeborenen Immunabwehr kann ein Eingriff in das Komplementsystem mit einem erhöhten Risiko für bakterielle Infektionen verbunden sein. Da derzeit noch keine Studienergebnisse dazu vorliegen, ob das Infektionsrisiko vom Angriffspunkt des Wirkstoffs in der Komplementkaskade abhängig ist, müssen bei allen diskutierten Wirkansätzen mit Ausnahme von Avacopan, welches einen selektiven Angriffspunkt in der Komplementkaskade adressiert, Impfungen oder Antibiotikatherapien als prophylaktische Maßnahmen zum Schutz vor Infektionen mit bekapselten Bakterien, wie *Neisseria meningitidis*, *Haemophilus influenzae* und *Streptococcus pneumoniae*, durchgeführt werden [EMA 2024]. Das entspricht auch den aktuellen Empfehlungen der Ständigen Impfkommission (STIKO) [RKI 2024]. Die Adressierung von Zielstrukturen oberhalb der C3-Konvertase ermöglicht allerdings eine selektive Inhibition des alternativen Signalwegs und der Amplifikations-schleife, ohne durch die anderen beiden Signalwege die Opsonierung und die terminale Komplementaktivität zu beeinträchtigen, sodass womöglich ein gewisser immunologischer Schutz aufrechterhalten werden kann [Tarragon Estebanez und Bomback 2024]. Entsprechend der nachfolgend beschriebenen Wirkmechanismen und wie in Abbildung 2 ersichtlich haben sowohl Eculizumab als auch Avacopan keinen direkten Einfluss auf den oberen, initialen Teil der Komplementkaskade. Im Gegensatz dazu greifen Iptacopan und Pegcetacoplan direkt in die frühe Aktivierung ein, die für den Pathomechanismus der C3G relevant erscheint. So wird die Bildung der C3-Spaltprodukte inhibiert.

5.2 DANICOPAN

Bei Danicopan handelt es sich um einen oral verabreichten *Small-Molecule*-Inhibitor, der Faktor D mit hoher Affinität bindet und dessen proteolytische Aktivität hemmt (Abbildung 2). Dies unterbindet die Spaltung von Faktor B und folglich die Bildung der aktiven C3-Konvertase (C3bBb) des alternativen Signalwegs [Yuan

et al. 2017]. In Japan ist Danicopan seit Februar 2024 als Zusatztherapie zur Behandlung der paroxysmalen nächtlichen Hämoglobinurie (PNH) zugelassen; zur selben Zeit empfahl auch der Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP) der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) die Zulassung für diese Indikation.

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Danicopan bei C3G wurde in zwei Phase-II-Studien untersucht (NCT03369236, NCT03459443). Eine doppelblinde, Placebo-kontrollierte Studie schloss 13 Menschen mit C3G im Alter von ≥ 17 Jahren ein (Danicopan-Gruppe: $n = 6$, Placebo-Gruppe: $n = 7$) und eine unverblindete, einarmige Studie schloss 22 Menschen mit C3G oder Immunkomplex-vermittelter membranoproliferativer Glomerulonephritis (IC-MPGN) im Alter von ≥ 12 Jahren ein. Die beiden primären Endpunkte waren zum einen die Veränderung des Biopsie-Scores gegenüber Therapiebeginn und zum anderen der Anteil an Teilnehmenden mit einer 30%igen Reduktion der Proteinurie nach sechs oder zwölf Monaten gegenüber Therapiebeginn. Zwar konnte kurz nach der Medikamenteneinnahme eine Reduktion der Aktivität des alternativen Signalwegs festgestellt werden, es wurde jedoch keine ausreichende systemische Konzentration zur vollständigen und anhaltenden Inhibition des Signalwegs erreicht. Vor diesem Hintergrund wurde insgesamt kein konsistentes Ansprechen beobachtet, obwohl einige Patient*innen eine stabile Erkrankung oder eine Verbesserung im Behandlungsverlauf aufwiesen. Das Sicherheitsprofil von Danicopan war insgesamt vorteilhaft: Übelkeit und Erbrechen (16,7 %, 1 Person) bzw. Fieber (50 %, 11 Personen) und periphere Ödeme (36,4 %, 8 Personen) waren in den beiden Studien die häufigsten unerwünschten Ereignisse (UE). Die häufigsten Infektionen waren Nasopharyngitis (33,4 %, 2 Personen) und Infektionen der oberen Atemwege (16,7 %, 1 Person) bzw. Gastroenteritis und Pharyngitis (je 27,3 %, 6 Personen) [Nester et al. 2022]. Aufgrund der unzureichenden Wirksamkeit wurde jedoch die einarmige Studie vorzeitig beendet und schließlich die Entwicklung von Danicopan für die C3G-Indikation eingestellt.



Legende: AP = alternativer Signalweg; CP = klassischer Signalweg; LP = Lektin-Signalweg; MAC = Membranangriffskomplex
FB = Faktor B (bestehend aus Fragmenten Bb und Ba); **FD** = Faktor D; **□** = Konvertase

Abbildung 2: Vereinfachtes Schema für die Angriffspunkte von zielgerichteten Wirkansätzen zur Behandlung der C3G, die mindestens Phase II der klinischen Entwicklung erreicht haben; modifiziert nach [Zipfel und Skerka 2009].

C3G: C3-Glomerulopathie

5.3 IPTACOPAN

Iptacopan ist ebenfalls ein oral verabreichter *Small-Molecule*-Inhibitor, der reversibel, selektiv und mit hoher Affinität an Faktor B bindet und dessen Enzymaktivität hemmt [Schubart et al. 2019] (Abbildung 2). Folglich wird sowohl die Initiation des alternativen Signalweges als auch die Aktivität der C3- und der C5-Konvertase und damit auch die Verstärkungsschleife des alternativen Komplementsystems gehemmt. Hingegen bleibt der direkte Aktivierungsweg des klassischen oder des Lektin-Signalwegs mit den entsprechenden Konvertasen unbeeinflusst, da diese unabhängig von Faktor B fungieren [Schubart et al. 2019]. Seit Dezember 2023 ist Iptacopan in den USA

für die Behandlung erwachsener Patient*innen mit PNH zugelassen und auch die europäische Zulassung für Erwachsene mit PNH, die eine hämolytische Anämie aufweisen, wurde kürzlich erteilt.

Hinsichtlich der Wirksamkeit und Sicherheit bei Menschen mit C3G liegen die Ergebnisse einer klinischen Phase-II-Studie (NCT03832114) sowie einer Extensionsstudie (NCT03955445) vor. Bei ersterer handelte es sich um eine unverblindete, einarmige Studie, die 16 Erwachsene mit C3G (native Kohorte) sowie elf Personen mit C3G-Rezidiv nach einer Nierentransplantation (NTx-Kohorte) einschloss. Alle Teilnehmen-

den waren vor Therapiebeginn gegen *Neisseria meningitidis* und *Streptococcus pneumoniae* geimpft, wohingegen drei Personen nicht gegen *Haemophilus influenzae* geimpft waren, jedoch eine prophylaktische Antibiotikatherapie erhielten [Wong et al. 2023]. Der primäre Endpunkt in der nativen Kohorte war die Veränderung des Protein/Kreatinin-(P/K-)Quotienten im Urin in Woche 12 im Vergleich zur Ausgangsmessung. Hier zeigte sich ein signifikanter Rückgang um 45 %. In der NTx-Kohorte war der primäre Endpunkt die Veränderung der C3-Ablagerung gemessen anhand des C3-Deposit-Scores (Skala von 0 bis 12), dessen Median signifikant von 3,0 vor Therapiebeginn auf 0,5 nach zwölf Wochen Therapie zurückging. Bei den meisten Teilnehmenden beider Kohorten war zudem eine Normalisierung der C3-Serumspiegel festzustellen. Die Nierenfunktion, gemessen anhand der geschätzten glomerulären Filtrationsrate (eGFR), blieb während der Studie in beiden Kohorten stabil. Insgesamt traten bei vier Patient*innen schwerwiegende UE auf, darunter Hämaturie nach Nierenbiopsie und Hyperkaliämie. Die häufigsten UE in der nativen Kohorte waren Oberbauchschmerzen, Anämie, erhöhte Kreatin-Phosphokinase-Werte und Übelkeit (je 12,5 %, 2 Personen) und in der NTx-Kohorte Kopfschmerzen (18,2 %, 2 Personen). Bei jeweils fünf Patient*innen pro Kohorte traten Infektionen auf, jedoch keine Infektionen mit bekapselten Bakterien [Wong et al. 2023]. 26 Teilnehmende der Phase-II-Studie gingen anschließend in die Extensionsstudie über, welche die langfristige Wirksamkeit und Sicherheit der Iptacopan-Behandlung untersucht. Der primäre Endpunkt, der sich aus einer stabilen bzw. verbesserten eGFR, einer Reduktion des P/K-Quotienten im Urin um ≥ 50 % und einem Anstieg des C3-Serumspiegels um ≥ 50 % zusammensetzt, wurde nach einem Zeitraum von zwölf Monaten von 53 % der Patient*innen in der nativen Kohorte erreicht. In der NTx-Kohorte wurde die Veränderung der Proteinurie nicht bestimmt, da die Werte vor Behandlungsbeginn im Normalbereich lagen, aber auch bei diesen Patient*innen zeigte sich eine stabile eGFR und eine Erhöhung der C3-Konzentration um 96 % [Nester et al. 2023]. Nach einem insgesamt 33-monatigen Follow-up erfüllten in der nativen Kohorte (n = 14) 42,9 % der Teilnehmenden den zusammengesetzten Endpunkt aus eGFR-Stabilität und Reduktion der Proteinurie. Zudem blieb auch in der

NTx-Kohorte (n = 8) die mittlere eGFR stabil. Eine Person dieser Kohorte erlitt eine schwerwiegende Pneumokokken-Pneumonie, darüber hinaus traten keine neuen Sicherheitssignale auf [Nester et al. 2024].

Auf Basis dieser Studienergebnisse wurde die randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Phase-III-Studie APPEAR-C3G (NCT04817618) initiiert, die nicht transplantierte Menschen mit bestätigter C3G einschließt. Nach einer sechsmonatigen Parallelgruppenphase (Iptacopan vs. Placebo) schließt sich eine unverblindete sechsmonatige Behandlungsphase mit Iptacopan für alle Teilnehmenden an. Primärer Endpunkt ist auch hier die Verbesserung des P/K-Quotienten im Urin [Bomback et al. 2022b]. Die Ergebnisse der Studie sind entscheidend für eine potenzielle Zulassung von Iptacopan als zielgerichtete Therapie der C3G. Kürzlich wurden die ersten Ergebnisse nach Abschluss der Parallelgruppenphase berichtet, in der 74 Erwachsene 1:1 randomisiert wurden. Mit einer signifikanten Reduktion der Proteinurie um 35,1 % unter Iptacopan gegenüber Placebo wurde der primäre Endpunkt erfüllt. Darüber hinaus deutete sich ein vorteilhafter Effekt auf den eGFR-Verlauf an und die eGFR zeigte nach sechs Monaten eine numerische Verbesserung unter Iptacopan [Kavanagh et al. 2024].

5.4 PEGCETACOPLAN

Pegcetacoplan ist ein Wirkstoff aus der Compstatin-Familie und besteht aus zwei identischen Peptiden mit jeweils 50 Aminosäuren, die an Polyethylenglycol (PEG) gebunden sind. Die Verabreichung erfolgt per subkutaner Injektion. Compstatine binden selektiv an C3 (Abbildung 2) und inhibieren dadurch die Bindung von C3 an die Konvertasen sowohl des alternativen als auch des klassischen und Lektin-Signalwegs. Als Konsequenz kann keine Spaltung von C3 stattfinden [Janssen et al. 2007]. Bereits seit dem Jahr 2021 ist Pegcetacoplan von der *Food and Drug Administration* (FDA) und der EMA als PNH-Therapie zugelassen. Auch eine Zulassung für die Behandlung der geografischen Atrophie (Form der altersabhängigen Makula-Degeneration) wurde von der FDA erteilt, jedoch kürzlich vom CHMP nicht empfohlen.

Die unverblindete Phase-II-Studie DISCOVERY (NCT03453619) untersuchte die Wirksamkeit und Sicherheit von Pegcetacoplan bei C3G und anderen Komplement-vermittelten Nierenkrankheiten. Nach einem Behandlungszeitraum von 48 Wochen zeigte sich bei Teilnehmenden mit C3G in der *Intention-to-Treat*-Population (n = 7) eine durchschnittliche Reduktion der Proteinurie (primärer Endpunkt) um 50,9 % gegenüber dem Ausgangswert. Darüber hinaus war die eGFR stabil und die durchschnittlichen C3-Serumspiegel stiegen um das Sechsfache. Die Analyse der Sicherheitsdaten aller 21 Teilnehmenden ergab, dass Erytheme an der Injektionsstelle, Übelkeit und Kopfschmerzen (je 19 %, 4 Personen) die häufigsten UE waren. Infektionen der oberen Atemwege traten bei 23,8 % (5 Personen) auf [Dixon et al. 2023]. Des Weiteren untersuchte die randomisierte Phase-II-Studie NOBLE (NCT04572854) die Wirksamkeit von Pegcetacoplan bei Menschen mit rezidivierender C3G (n = 9) oder IC-MPGN (n = 4) nach Nierentransplantation. Dabei wurden die Patient*innen im Verhältnis 3:1 auf Pegcetacoplan zusätzlich zur Standardbehandlung oder ausschließlich die Standardbehandlung randomisiert. Nach zwölf Wochen wiesen 50 % (5 Personen) eine Reduktion der C3c-Färbung in der Nierenbiopsie um ≥ 2 Größenordnungen und 80 % (8 Personen) eine Reduktion um ≥ 1 Größenordnung auf [Bomback et al. 2023]. Im Anschluss an die zwölfwöchige Placebo-kontrollierte Phase wurden alle Teilnehmenden für weitere 40 Wochen mit Pegcetacoplan behandelt. Nach den insgesamt 52 Wochen wiesen sieben von elf auswertbaren Teilnehmenden (64 %) eine Reduktion der C3c-Färbung um ≥ 2 Größenordnungen gegenüber der Erstbiopsie auf. Ebenso viele waren gemessen am *C3G Histologic Index Activity Score* frei von Entzündung. Eine stabile oder verbesserte eGFR erreichten neun von zwölf Patient*innen (75 %) [Fakhouri et al. 2024].

Die Studienergebnisse führten zur Initiierung der doppelblinden, randomisierten Phase-III-Studie VALIANT (NCT05067127) und der daran anknüpfenden unverblindeten Extensionsstudie VALE (NCT05809531), welche aktuell die Wirksamkeit und Sicherheit von Pegcetacoplan im Vergleich zu Placebo (VALIANT) bzw. im Langzeitverlauf (VALE) bei Menschen ≥ 12 Jahre mit C3G bzw. C3G-Rezidiv oder IC-MPGN untersuchen.

5.5 ECULIZUMAB

Der humanisierte monoklonale Anti-C5-Antikörper Eculizumab ist die einzige Komplementtherapie, die gelegentlich bereits heute – allerdings *off-label*, ohne Zulassung und ohne ausreichende Datenlage – bei Betroffenen mit C3G angewendet wird. Von der EMA und der FDA zugelassen ist der Wirkstoff lediglich zur Behandlung von Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen mit PNH oder atypischem hämolytisch-urämischem Syndrom sowie von Erwachsenen mit refraktärer generalisierter Myasthenia gravis oder Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankungen. Dennoch wird in der *Kidney-Disease-Improving-Global-Outcomes*-(KDIGO-)Leitlinie empfohlen, die Anwendung von Eculizumab bei Patient*innen mit C3G in Betracht zu ziehen, wenn eine Behandlung mit MMF und Glukokortikoiden versagt [Vivarelli et al. 2024]. Der Antikörper wird intravenös appliziert und hemmt die Bindung von C5 an die C5-Konvertase, sodass keine Spaltung in C5a und C5b erfolgt (Abbildung 2) [Tarragon Estebanez und Bomback 2024].

In der Leitlinie wird indes auch angemerkt, dass die Wirksamkeit von Eculizumab bei C3G bisher nicht eindeutig belegt werden konnte. Erstmals wiesen die klinischen und histopathologischen Ergebnisse einer *Proof-of-Concept*-Studie mit sechs C3G-Patient*innen, die über ein Jahr mit Eculizumab behandelt wurden, auf ein Ansprechen bei einigen, aber nicht allen Betroffenen hin [Bomback et al. 2012, Herlitz et al. 2012]. In einer späteren Phase-II-Studie (*EU Clinical Trials Register* 2013 – 003826 – 10) wurde der Effekt eines *On-Off-On*-Therapieschemas untersucht, bei dem zwei 48-wöchige Eculizumab-Behandlungen von einer *Washout*-Phase über zwölf Wochen unterbrochen wurden. Bei allen zehn eingeschlossenen Patient*innen mit IC-MPGN (n = 6) oder C3G (n = 4) normalisierten sich die initial und während der *Washout*-Phase erhöhten sC5b-9-Plasmaspiegel unter Eculizumab. In Übereinstimmung mit den Kenntnissen zum Pathomechanismus, bei dem der terminale Abschnitt des Komplementsystems eine untergeordnete Rolle zu spielen scheint, zeigten nur drei Personen ein klinisches Ansprechen in Form einer signifikanten Reduktion der Proteinurie am Ende der ersten und zweiten Behand-

lungsphase gegenüber Therapiebeginn. In dieser Studie traten zwei schwerwiegende UE auf, darunter ein Fall einer Pneumokokken-Pneumonie während der *Washout*-Phase. Weitere UE während der Eculizumab-Infusion waren fünf Fälle von Kopfschmerzen, einmal in Kombination mit verschwommenem Sehen, ein Fall von akutem Brustschmerz mit Übelkeit und ein Fall von Hypotonie [Ruggenti et al. 2019].

Da Eculizumab bereits im klinischen Alltag angewendet wird, liegen weiterhin die Ergebnisse von zwei retrospektiven Studien vor. In einer Fallserie mit 26 pädiatrischen und erwachsenen C3G-Patient*innen wiesen nach einer medianen Behandlungsdauer von 14 Monaten je sechs Personen (23 %) ein vollständiges bzw. partielles klinisches Ansprechen auf und 14 Personen (54 %) zeigten kein Ansprechen. Mit einem vollständigen Ansprechen assoziiert waren eine niedrige eGFR, ein progressiver Verlauf und vermehrte extrakapillare Proliferationen in der Nierenbiopsie [Le Quintec et al. 2018]. Die zweite retrospektive Studie schloss elf Patient*innen mit Eculizumab-Therapie (mediane Therapiedauer: zehn Monate) und drei Personen mit Standardbehandlung ein. Während die Zwischenergebnisse nach zwei Monaten auf eine kurzzeitige Wirksamkeit von Eculizumab hinwiesen, hatten bei Ende der Antikörpertherapie fünf Personen eine stabile und sechs Personen eine progressive Erkrankung. Unter Standardbehandlung hatten eine Person eine stabile und zwei Personen eine progressive Erkrankung. Betroffene mit stabiler Erkrankung waren jünger und hatten eine kürzere Dauer bis zum Therapiebeginn [Welte et al. 2023].

5.6 AVACOPAN

Ein proximaler Effektor der Komplementkaskade, die C5a-vermittelte Inflammation, ist der Angriffspunkt von Avacopan. Der C5a-Rezeptorantagonist aus der Wirkstoffgruppe der *Small Molecules* hemmt die Bindung von C5a an den Komplementrezeptor C5aR1 und inhibiert so die anaphylatoxische Effektorfunktion von C5a (Abbildung 2). Der oral verabreichte Wirkstoff ist in Europa, den USA und Japan zur Behandlung der Granulomatose mit Polyangiitis und der mikroskopischen Polyangiitis zugelassen.

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Avacopan bei Menschen mit C3G wurde in der doppelblinden, Placebo-kontrollierten Phase-II-Studie ACCOLADE (NCT03301467) untersucht. Zunächst wurden dazu 57 Teilnehmende 1:1 auf die Avacopan- und Placebo-Gruppe randomisiert und über 26 Wochen entsprechend behandelt. Anschließend erhielten alle Patient*innen für weitere 26 Wochen Avacopan. Primärer Endpunkt der Studie war die Veränderung des *C3HI Disease Activity Score* zur Bemessung der akuten glomerulären Entzündung nach 26 Wochen Therapie. Diesbezüglich wurde kein signifikanter Unterschied zwischen der Avacopan- und der Placebo-Gruppe festgestellt [clinicaltrials.gov 2023]. Hingegen betrug die durchschnittliche prozentuale Veränderung des *C3HI Disease Chronicity Score* zur Bemessung der Progression der Nierenfibrose 31,7 % unter Avacopan und 57,5 % unter Placebo, was auf eine Verlangsamung der Krankheitsprogression hindeutet [Bomback et al. 2022a]. In der Avacopan-Gruppe traten bei drei Personen (10,7 %) schwerwiegende UE auf, darunter Salmonellen-Gastroenteritis, neutropenische Sepsis und Pneumonie. Die häufigsten UE unter Avacopan waren periphere Ödeme, Kopfschmerzen (je 17,9 %, 5 Personen) und Erbrechen (14,3 %, 4 Personen) [clinicaltrials.gov 2023].

6 THERAPIEFORTSETZUNG NACH NIEREN-TRANSPLANTATION

Als progressive Krankheit, die bei ca. 70 % der Kinder und ca. 50 % der Erwachsenen innerhalb von zehn Jahren in einer terminalen Niereninsuffizienz resultiert [Smith et al. 2019], erfordert die C3G nicht selten eine Nierentransplantation. Doch die genetische oder Antikörper-vermittelte Komplementdysregulation bleibt auch nach einer Transplantation bestehen. So ist ein C3G-Rezidiv bei 50 % der Patient*innen die Ursache für einen Transplantatverlust innerhalb von zehn Jahren [Smith et al. 2019]. In der Regel ist daher eine Fortführung der Behandlung auch nach der Transplantation notwendig. Wenn die Krankheit bis zur Nierentransplantation unerkannt bleibt, wird die Therapie mitunter auch erst nach erfolgter Transplantation begonnen. Aktuell gibt es jedoch keine Therapie mit ausreichender Evidenz für die Reduktion des Rezidiv-

risikos nach erfolgreicher Transplantation. Die Entwicklung neuer Therapien ist daher auch für transplantierte Betroffene von hoher Relevanz. Im Falle der vorgestellten zielgerichteten Wirkansätze stellt sich die Frage, welche Konsequenzen eine zusätzliche Inhibition der Komplementkaskade bei bereits bestehender Immunsuppression zur Vermeidung einer Transplantatabstoßung hat. Ob hier die spezifische Inhibition des alternativen Signalwegs gegenüber einer vollständigen Inhibition des Komplementsystems einen Vorteil bringt, bleibt zu untersuchen. Dazu bedarf es aber entsprechender klinischer Studien, wie z. B. die erwähnten Studien NOBLE und VALIANT, sowie realer Behandlungsdaten aus der klinischen Praxis, die die Wirksamkeit und Sicherheit der Wirkstoffe speziell bei transplantierten Patient*innen untersuchen.

7 AUSBLICK

Die intensive Entwicklung neuer zielgerichteter Wirkansätze könnte die Behandlungssituation von Menschen mit C3G nachhaltig verändern. Doch es gibt viele offene Fragen, die es noch zu beantworten gilt, z. B. ob die Komplementinhibition die aktuell empfohlene Behandlung mit MMF und Glukokortikoiden ergänzen oder vielmehr ersetzen sollte. Darüber hinaus bleibt zu klären, welche Patient*innen besonders von möglichen Wirkansätzen profitieren bzw. welche Therapiestrategie für welche Patient*innen im Sinne einer personalisierten Medizin am besten geeignet ist. Zukünftig könnte eine verbesserte Diagnostik und Stratifizierung der Patient*innen hinsichtlich eines

umfassenden Komplementprofilings die Basis für eine personalisierte Therapie darstellen. Die KDIGO-Leitlinie empfiehlt bereits jetzt bei Betroffenen mit membranproliferativen Läsionen ohne Hinweise auf eine IC-MPGN eine umfangreiche Komplementanalyse durchzuführen, welche neben der Immunfluoreszenzfärbung der Nierenbiopsie auch die Bestimmung der Komplementaktivität insgesamt, die Messung der Serumspiegel von Komplementproteinen, Komplementregulatoren und deren Spaltprodukten, sowie eine umfassende Untersuchung auf Autoantikörper beinhalten sollte (Tabelle 2) [KDIGO 2021].

Tabelle 2: Empfohlene Tests zur Detektion einer Dysregulation des alternativen Komplementaktivierungswegs; modifiziert nach [KDIGO 2021].

Immunfluoreszenzfärbung der Nierenbiopsie	IgA, IgG, IgM, C1q, C3, C4d, Fibrinogen, Kappa- und Lambda-Leichtketten
Funktionelle Tests	CH50, AH50, Faktor-H-Funktion
Quantifizierung von Komplementkomponenten und -regulatoren	C3, C4, Faktor I, Faktor H, Faktor B, Properdin
Messung der Komplementaktivität	C3d, Ba, Bb, sMAC (C5b-9)
Autoantikörper	Anti-Faktor H, Anti-Faktor B, Nephritisfaktoren C3, C4, C5
Genetische Testung	C3, CFH, CFI, CFB, CFHR1, CFHR2, CFHR3, CFHR4, CFHR5, MLPA
Plasmazellerkrankungen	Freie Leichtketten im Serum, Serum- und Urin-Elektrophorese, Immunfixation

AH50: Aktivierung des alternativen Signalwegs im hämolytischen Test, Ba/Bb: Spaltprodukte von Faktor B, C: Komplementkomponente, CH50: Aktivierung des klassischen Signalwegs im hämolytischen Test, Ig: Immunglobulin, MLPA: multiplexe ligationsabhängige Sondenamplifikation, sMAC: löslicher Membranangriffskomplex, auch C5b-9 genannt

Auch in Bezug auf das Monitoring und die Therapiedauer müssen noch einige Fragen beantwortet werden: Welche Dosierung ist über welchen Zeitraum erforderlich? Ist eine Therapiepause möglich? Falls ja, welche individuellen Voraussetzungen müssen dafür erfüllt sein und wie lange kann die Unterbrechung der Behandlung andauern? Auch ist noch unklar, ob es nach

Beendigung der Komplementinhibition zu weiteren Schädigungen durch abgelagerte Spaltprodukte kommt. Nicht zuletzt werden Daten zur Langzeitsicherheit der zielgerichteten Wirkansätze benötigt, insbesondere in Bezug auf das Infektionsrisiko, um die langfristige Anwendbarkeit bei dieser chronischen Erkrankung beurteilen zu können.

8 FAZIT

Bestimmte genetische Aberrationen und Autoantikörper sind Ursache für die Entstehung der C3G. Sie führen zu einer Dysregulation des alternativen Komplementaktivierungswegs, wobei eine erhöhte Bildung und Aktivität der C3-Konvertase im Vordergrund steht. Die dadurch vermehrt gebildeten C3-Spaltprodukte lagern sich in den Glomeruli ab, was Entzündungsreaktionen, Infiltration von Immunzellen und schließlich strukturelle und funktionelle Gewebeschädigungen zur Folge hat. Derzeit sind keine spezifischen Therapien zur Behandlung der C3G zugelassen, doch dank inten-

siver Forschungs- und Entwicklungsarbeit auf dem Gebiet der Komplement-vermittelten Nierenkrankheiten sind nun potenzielle Wirkansätze in der Entwicklung. Diese neuen Wirkstoffe greifen an unterschiedlichen Stellen in das Komplementsystem ein und weisen daher unterschiedliche Wirk- und Nebenwirkungsspektren auf. Bis zur möglichen Anwendung in der klinischen Praxis müssen noch einige Fragen beantwortet werden, doch insgesamt können zielgerichtete Wirkansätze die Möglichkeit bieten, die Behandlungssituation von Menschen mit C3G nachhaltig zu verändern.

9 LITERATUR

- Bomback A**, Daina E, Kanellis J, et al. Efficacy of 12-week pegcetacoplan in kidney transplant recipients with recurrent C3 glomerulopathy (C3G) or immune complex membranoproliferative glomerulonephritis (IC-MPGN). *Kidney Week*, Philadelphia, USA, 2023
- Bomback A**, Herlitz LC, Yue H, et al. POS- 112 Effect of avacopan, a selective C5a receptor inhibitor, on complement 3 glomerulopathy histologic index of disease chronicity. *Kidney Int Rep* 2022a;7(2):S47 – S8
- 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* 2022b;7(10):2150 – 9
- Bomback AS**, Smith RJ, Barile GR, et al. Eculizumab for dense deposit disease and C3 glomerulonephritis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2012;7(5):748 – 56
- Caravaca-Fontán F**, Lucientes L, Cavero T, et al. Update on C3 glomerulopathy: a complement-mediated disease. *Nephron* 2020;144(6):272 – 80
- clinicaltrials.gov**. 2023. <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03301467?term=NCT03301467&rank=1&tab=results>. Abgerufen am 30.04.2024
- De Vriese AS**, Sethi S, Van Praet J, et al. Kidney disease caused by dysregulation of the complement alternative pathway: an etiologic approach. *J Am Soc Nephrol* 2015;26(12):2917 – 29
- Dixon BP**, Greenbaum LA, Huang L, et al. Clinical safety and efficacy of pegcetacoplan in a phase 2 study of patients with C3 glomerulopathy and other complement-mediated glomerular diseases. *Kidney Int Rep* 2023;8(11):2284 – 93
- EMA**. Summary of product characteristics. 2024. www.ema.europa.eu/en/homepage. Abgerufen am 04.06.2024
- Fakhouri F**, Bomback A, Kavanagh D, et al. Pegcetacoplan maintains early improvements seen in post-transplant recurrent C3G and IC-MPGN: 1-year results from the phase II NOBLE trial. ERA congress, Stockholm, Schweden, 2024
- Guo RF** und Ward PA. Role of C5a in inflammatory responses. *Annu Rev Immunol* 2005;23:821 – 52
- Hegasy GA**, Manuelian T, Hogasen K, et al. The molecular basis for hereditary porcine membranoproliferative glomerulonephritis type II: point mutations in the factor H coding sequence block protein secretion. *Am J Pathol* 2002;161(6):2027 – 34
- Herlitz LC**, Bomback AS, Markowitz GS, et al. Pathology after eculizumab in dense deposit disease and C3 GN. *J Am Soc Nephrol* 2012;23(7):1229 – 37
- Hou J**, Markowitz GS, Bomback AS, et al. Toward a working definition of C3 glomerulopathy by immunofluorescence. *Kidney Int* 2014;85(2):450 – 6
- Iatropoulos P**, Noris M, Mele C, et al. Complement gene variants determine the risk of immunoglobulin-associated MPGN and C3 glomerulopathy and predict long-term renal outcome. *Mol Immunol* 2016;71:131 – 42
- Janssen BJC**, Halff EF, Lambris JD, et al. Structure of compstatin in complex with complement component C3c reveals a new mechanism of complement inhibition. *J Biol Chem* 2007;282(40):29241 – 7
- Kavanagh D**, Bomback A, Vivarelli M, et al. Efficacy and safety of iptacopan in patients with C3 glomerulopathy: results from the phase 3 APPEAR-C3G trial. ERA congress, Stockholm, Schweden, 2024
- KDIGO**. KDIGO 2021 clinical practice guideline for the management of glomerular diseases. *Kidney Int* 2021;100(4s):S1 – s276
- Le Quintrec M**, Lapeyraqe AL, Lionet A, et al. Patterns of clinical response to eculizumab in patients with C3 glomerulopathy. *Am J Kidney Dis* 2018;72(1):84 – 92
- Madden B**, Singh RD, Haas M, et al. Apolipoprotein E is enriched in dense deposits and is a marker for dense deposit disease in C3 glomerulopathy. *Kidney Int* 2024;105(5):1077 – 87
- Marinozzi MC**, Chauvet S, Le Quintrec M, et al. C5 nephritic factors drive the biological phenotype of C3 glomerulopathies. *Kidney Int* 2017a;92(5):1232 – 41
- Marinozzi MC**, Roumenina LT, Chauvet S, et al. Anti-factor b and anti-c3b autoantibodies in c3 glomerulopathy and Ig-associated membranoproliferative GN. *J Am Soc Nephrol* 2017b;28(5)
- Meuleman MS**, Grunenwald A und Chauvet S. Complement C3-targeted therapy in C3 glomerulopathy, a prototype of complement-mediated kidney diseases. *Semin Immunol* 2022;60:101634
- Murphy KP**. Chapter 2: Innate immunity: the first lines of defense. (Hrsg.), *Janeway's Immunobiology*. Garland Science, Taylor & Francis Group, 2012;57 – 9
- 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(10):687 – 700
- Nester C**, Eisenberger U, Karras A, et al. Update to the long-term safety and efficacy of iptacopan in C3G: 33-month extension study data from patients enrolled in a phase 2 study. ERA Congress, Stockholm, Schweden, 2024
- Nester CM**, Eisenberger U, Karras A, et al. WCN23 – 0403 An open-label, non-randomized extension study to evaluate long-term efficacy, safety, and tolerability of Inp023 in subjects with C3 glomerulopathy: interim analysis of phase 2 study. *Kidney Int Rep* 2023;8(3, Supplement):S270 – S1
- Pickering MC**, Cook HT, Warren J, et al. Uncontrolled C3 activation causes membranoproliferative glomerulonephritis in mice deficient in complement factor H. *Nat Genet* 2002;31(4):424 – 8
- Pickering MC**, D'Agati VD, Nester CM, et al. C3 glomerulopathy: consensus report. *Kidney Int* 2013;84(6):1079 – 89
- Pickering MC**, Warren J, Rose KL, et al. Prevention of C5 activation ameliorates spontaneous and experimental glomerulonephritis in factor H-deficient mice. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2006;103(25):9649 – 54
- Ponticelli C**, Calatroni M und Moroni G. C3 glomerulopathies: dense deposit disease and C3 glomerulonephritis. *Front Med* 2023;10
- RKI**. Empfehlungen der Ständigen Impfkommission beim Robert Koch-Institut. *Epid Bull* 2024;4
- Ruggenti P**, Daina E, Gennarini A, et al. C5 convertase blockade in membranoproliferative glomerulonephritis: a single-arm clinical trial. *Am J Kidney Dis* 2019;74(2):224 – 38
- Schmidt T**, Afonso S, Perie L, et al. An interdisciplinary diagnostic approach to guide therapy in C3 glomerulopathy. *Front Immunol* 2022;13:826513
- Schubart A**, Anderson K, Mainolfi N, et al. Small-molecule factor B inhibitor for the treatment of complement-mediated diseases. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2019;116(16):7926 – 31

- Smith RJH**, Appel GB, Blom AM, et al. C3 glomerulopathy – understanding a rare complement-driven renal disease. *Nat Rev Nephrol* 2019;15(3):129 – 43
- Tarragon Estebanez B** und Bomback AS. C3 glomerulopathy: novel treatment paradigms. *Kidney Int Rep* 2024;9(3):569 – 79
- Vivarelli M**, Barratt J, Beck LH, Jr., et al. The role of complement in kidney disease: conclusions from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) controversies conference. *Kidney Int* 2024:S0085-2538(24)00389 – 2
- Welte T**, Arnold F, Westermann L, et al. Eculizumab as a treatment for C3 glomerulopathy: a single-center retrospective study. *BMC Nephrol* 2023;24(1):8
- Wong E**, Nester C, Caverio T, et al. Efficacy and safety of iptacopan in patients with C3 glomerulopathy. *Kidney Int Rep* 2023;8(12):2754 – 64
- Yuan X**, Gavriilaki E, Thanassi JA, et al. Small-molecule factor D inhibitors selectively block the alternative pathway of complement in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria and atypical hemolytic uremic syndrome. *Haematologica* 2017;102(3):466 – 75
- Zelek WM**, Xie L, Morgan BP, et al. Compendium of current complement therapeutics. *Mol Immunol* 2019;114:341 – 52
- Zhang Y**, Nester CM, Martin B, et al. Defining the complement biomarker profile of C3 glomerulopathy. *Clin J Am Soc Nephrol* 2014;9(11):1876 – 82
- Zipfel PF** und Skerka C. Complement regulators and inhibitory proteins. *Nat Rev Immunol* 2009;9(10):729 – 40
- Zipfel PF**, Skerka C, Chen Q, et al. The role of complement in C3 glomerulopathy. *Mol Immunol* 2015;67(1):21 – 30
- Zipfel PF**, Wiech T, Stea ED, et al. CFHR gene variations provide insights in the pathogenesis of the kidney diseases atypical hemolytic uremic syndrome and C3 glomerulopathy. *J Am Soc Nephrol* 2020;31(2):241 – 56



<https://cmemedipoint.de/nephrologie/c3g-therapien/>

LERNKONTROLLFRAGEN

Bitte kreuzen Sie jeweils nur **eine** Antwort an.

1. Welche Aussage zur C3-Glomerulopathie (C3G) ist falsch?

- a. Die Erkrankung wird besonders häufig bei älteren Menschen (> 50 Jahre) diagnostiziert.
- b. Klinisch kann sich die C3G als asymptomatische Proteinurie und/oder Hämaturie präsentieren.
- c. Bei etwa der Hälfte der betroffenen Erwachsenen tritt innerhalb von zehn Jahren eine terminale Niereninsuffizienz ein.
- d. Extrazelluläre Ablagerungen in der Macula können auch die Augen schädigen.
- e. Bei mäßiger bis schwerer Erkrankung wird mangels spezifischer Therapien die Behandlung mit Mycophenolat-Mofetil und Glukokortikoiden empfohlen.

2. Wie stark muss die C3-Intensität in der Immunfluoreszenzfärbung ausgeprägt sein, damit die Definition der C3G erfüllt ist?

- a. Mindestens zwei Größenordnungen schwächer als die der Immunglobuline
- b. Mindestens eine Größenordnung schwächer als die der Immunglobuline
- c. Mindestens eine Größenordnung stärker als die der Immunglobuline
- d. Mindestens zwei Größenordnungen stärker als die der Immunglobuline
- e. Mindestens drei Größenordnungen stärker als die der Immunglobuline

3. Welche Aussage zum Komplementsystem ist falsch?

- a. Der alternative Signalweg wird durch den sogenannten „Tick-over“ aktiviert.
- b. Der klassische Signalweg wird durch Antigen-Antikörper-Komplexe auf mikrobiellen Oberflächen aktiviert.
- c. Der Lektin-Signalweg wird durch Immunglobuline aktiviert.
- d. C3a und C5a sind Anaphylatoxine, die die lokale Entzündungsreaktion fördern.
- e. C3b ist Bestandteil der *Solid-Phase*-C3-Konvertase des alternativen Signalwegs.

4. Welche Aussage zu den Ursachen der C3G ist richtig?

- a. Am häufigsten werden bei Menschen mit C3G Autoantikörper gegen Faktor B nachgewiesen.
- b. C3-Nephritisfaktoren (C3NeF) verhindern die Bildung der C3-Konvertase.
- c. Die Prävalenz von C3NeF ist bei Personen mit C3-Glomerulonephritis (C3GN) höher als bei solchen mit *Dense Deposit Disease* (DDD).
- d. Genetische Aberrationen bei Menschen mit C3G führen zu einem Funktionsverlust bei Komponenten der C3-Konvertase.
- e. Genetische Varianten sind häufiger die Ursache von C3GN als von DDD.

5. Welcher Signalweg des Komplementsystems ist bei der C3G dysreguliert?

- a. Der klassische Signalweg
- b. Der Lektin-Signalweg
- c. Der alternative Signalweg
- d. Der terminale Signalweg
- e. Alle Signalwege gleichermaßen

- 6. Was ist die Zielstruktur von Iptacopan in der Komplementkaskade?**
- Faktor D
 - Faktor B
 - C3
 - C5
 - C5a-Rezeptor
- 7. Bei welchem Wirkstoff handelt es sich um ein subkutan appliziertes pegyliertes Peptid?**
- Danicopan
 - Iptacopan
 - Pegcetacoplan
 - Eculizumab
 - Avacopan
- 8. Welche Aussage zu den Studienergebnissen der zielgerichteten Wirkansätze aus der klinischen Entwicklung für die C3G-Indikation ist falsch?**
- Unter Danicopan wurde keine ausreichende systemische Konzentration erreicht und kein konsistentes Ansprechen beobachtet.
 - Unter Iptacopan reduzierte sich in der Phase-III-Studie die Proteinurie nach sechs Monaten im Vergleich zu Placebo um 35,1 %.
 - Unter Pegcetacoplan waren in der Phase-II-Studie nach 48 Wochen die C3-Serumspiegel um das Sechsfache angestiegen.
 - Unter Eculizumab normalisierten sich die sC5b-9-Plasmaspiegel in der Phase-II-Studie.
 - Unter Avacopan zeigte sich in der Phase-II-Studie nach 26-wöchiger Behandlung eine signifikant größere Veränderung des *C3HI Disease Activity Score* als unter Placebo.
- 9. Bei wie vielen Patient*innen ist ein C3G-Rezidiv die Ursache für einen Transplantatverlust innerhalb von zehn Jahren nach einer Nierentransplantation?**
- 20 %
 - 30 %
 - 40 %
 - 50 %
 - 60 %
- 10. Was gehört nicht zu den empfohlenen Tests zur Detektion einer Dysregulation des alternativen Komplementaktivierungswegs?**
- Immunfluoreszenzfärbung der Nierenbiopsie
 - Massenspektroskopische Urin-Analyse
 - Bestimmung der Komplementaktivität insgesamt
 - Messung der Serumspiegel von Komplementproteinen
 - Untersuchung auf Autoantikörper

IMPRESSUM

AUTOR

Prof. Dr. med. Danilo Fliser

Klinik für Innere Medizin IV, Universitätsklinikum des Saarlandes
Homburg

INTERESSENKONFLIKTE

Amgen, Astellas, AstraZeneca, Bayer, Boehringer Ingelheim, MSD, Novartis, Novo-Nordisk, CSL Vifor

AUTOR

Prof. Dr. rer. nat. Peter F. Zipfel

Leibniz-Institut für Naturstoff-Forschung und Infektionsbiologie – Hans-Knöll-Institut Jena
Jena

INTERESSENKONFLIKTE

Novartis, eleva biologics, Samsung Bioepis, Bayer, CSL-Vifor, Alnylam

REDAKTION & LAYOUT

Dr. Silke Jennrich & Stefanie Blindert
KW MEDIPOINT, Bonn

Die Zertifizierung dieser Fortbildung durch die Bayerische Landesärztekammer wurde von CME MEDIPOINT, Neusäß organisiert.

Diese Fortbildung wurde von Novartis Pharma GmbH mit insgesamt 26.220 € finanziert.
Die Ausarbeitung der Inhalte der Fortbildung wird dadurch nicht beeinflusst.

BEGUTACHTUNG

Diese Fortbildung wurde von zwei unabhängigen Gutachter*innen auf wissenschaftliche Aktualität, inhaltliche Richtigkeit und Produktneutralität geprüft. Jede*r Gutachter*in unterzeichnet eine Konformitätserklärung.

Diese Fortbildung ist auf www.cmemedipoint.de online verfügbar.