
An Update on Novel Targeted Treatments for IgA Nephropathy

Hansa Kidkaem¹, Eakalak Lukkanalikitkul²

¹Division of Nephrology, Department of Medicine, Faculty of Medicine, Khon Kaen University, Khon Kaen, Thailand

²Center of Excellence in Kidney Disease, Department of Medicine, Faculty of Medicine, Khon Kaen University, Khon Kaen, Thailand

Abstract

Immunoglobulin A nephropathy (IgAN) stands as the most prevalent primary glomerular disease globally. Its pathogenesis is multifaceted, primarily characterized by elevated circulating levels of Gd-IgA1, which is targeted by autoantibodies. This interaction leads to the formation of circulating immune complexes that subsequently deposit in the glomeruli, triggering intrarenal inflammation. Current therapeutic approaches primarily focus on conservative measures, such as optimized control of blood pressure and proteinuria, aimed at enhancing renal function. Additionally, immunosuppressive therapy, including corticosteroids, may be considered for patients exhibiting persistent proteinuria (>1 g/day) after a minimum of 90 days of conservative management. Recent advancements have led to the development of novel drugs targeting the underlying pathogenic mechanisms of IgAN, particularly those involving immune response and mucosal immunity, with the goal of reducing Gd-IgA1 levels and immune complex deposition in the glomeruli. Furthermore, other treatments, including drugs affecting the complement pathway, endothelin-1 receptor inhibitors, and SGLT2 inhibitors, have demonstrated potential in reducing proteinuria and kidney inflammation. These emerging strategies are promising improving outcomes in IgAN.

Keywords: glomerulonephritis; IgA; CKD; kidney disease; IgA nephropathy; targeted therapy

Corresponding author: Hansa Kidkaem

Email: giggyonny@gmail.com

Received: 4 March 2024; Revised: 30 March 2024; Accepted: 8 April 2024



All material is licensed under terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International (CC-BY-NC-ND 4.0) license unless otherwise stated.

ยามุ่งเป้าชนิดใหม่สำหรับการรักษาโรคไตอักเสบชนิดไอจีเอ

หรรษา คิตเข้ม¹, เอกลักษณ์ ลักษณะลิขิตกุล²

¹สาขาวิชาโรคไต, ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์มหาวิทยาลัยขอนแก่น

²ศูนย์ความเป็นเลิศทางการแพทย์โรคไต ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์มหาวิทยาลัยขอนแก่น

บทคัดย่อ

ภาวะไตอักเสบชนิดไอจีเอ เป็นภาวะไตอักเสบชนิดปฐมภูมิที่พบบ่อยที่สุดทั่วโลก พยาธิกำเนิดของโรคเกิดจากหลายปัจจัย ปัจจัยหลักเกิดจากการมีระดับ Gd-IgA1 ในเลือดเพิ่มขึ้น และไปรวมกับแอนติบอดี เกิดเป็น immune complex ที่บริเวณโกลเมอรูลัส ทำให้เกิดอาการอักเสบของไต การรักษาในปัจจุบันอาศัยการรักษาแบบประคับประคอง ได้แก่ ยาควบคุมความดันโลหิตและลดโปรตีนรั่วในปัสสาวะ เพื่อช่วยชะลอการเสื่อมของไต ในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาแบบประคับประคองมาแล้วอย่างน้อย 90 วัน แต่โปรตีนรั่วมากกว่า 1 กรัมต่อวัน อาจพิจารณาการให้ยากดภูมิคุ้มกัน โดยเฉพาะคอร์ติโคสเตอรอยด์ ในปัจจุบันได้มีการพัฒนาชนิดใหม่ที่ช่วยลดการสร้าง Gd-IgA1 และลดการสะสมของ immune complex ที่บริเวณโกลเมอรูลัส ได้แก่ ยาที่ออกฤทธิ์ต่อระบบภูมิคุ้มกันของร่างกาย และ ยาที่ออกฤทธิ์ต่อระบบภูมิคุ้มกันระบบเยื่อ นอกจากนี้ยังมียามุ่งเป้าเฉพาะ ได้แก่ ยาที่ออกฤทธิ์ต่อระบบคอมพลีเมนต์ ยาที่เป็นตัวรับของ endothelin-1 และยาในกลุ่ม SGLT2 inhibitors ที่จากการศึกษาพบว่าอาจสามารถลดโปรตีนในปัสสาวะและการอักเสบในไตได้ จึงคาดว่าจะมีบทบาทในการรักษาภาวะไตอักเสบชนิดไอจีเอในอนาคตได้

คำสำคัญ: โรคไตอักเสบ; โปรตีนรั่ว; ไตอักเสบ; ไตวาย; ไตเสื่อม; เม็ดเลือดแดงในปัสสาวะ

บทนำ

IgA nephropathy (IgAN) เป็นภาวะไตอักเสบชนิดปฐมภูมิที่พบบ่อยที่สุดทั่วโลก โดยเฉพาะในชาวเอเชียและชาวยุโรป รายงานครั้งแรกในปี 1968 โดย Berger และ Hinglais ปัจจุบันพบอุบัติการณ์การเกิด IgAN ทั่วโลกสูงถึง 2.5 รายต่อประชากรหนึ่งแสนคน โดยเฉพาะภูมิภาคเอเชียที่พบอุบัติการณ์มากที่สุดคือ 4.5 รายต่อประชากรหนึ่งแสนคน เมื่อเทียบกับภูมิภาคแอฟริกา ยุโรป และอเมริกา ซึ่งมีอุบัติการณ์ 0.03, 0.31 และ 0.57 รายต่อประชากรหนึ่งแสนคนตามลำดับ¹ IgAN พบได้ทุกช่วงอายุ แต่พบอุบัติการณ์สูงสุดในช่วงอายุ 20-30 ปี พบในเพศชายมากกว่าเพศหญิง ผู้ป่วยส่วนใหญ่อาจตรวจพบเม็ดเลือดแดงหรือโปรตีนในปัสสาวะโดยไม่พบอาการอื่น หรืออาจมีปัสสาวะเป็นเลือดตามหลังการติดเชื้อระบบทางเดินหายใจส่วนต้นใน 1-2 วัน (synpharyngitis) นอกจากนี้ยังมักพบความดันโลหิตสูง หรือโรคไตเรื้อรัง ร่วมด้วย ผู้ป่วยส่วนน้อย

มาด้วยอาการแสดงของกลุ่มอาการเนโฟรติก (nephrotic syndrome) หรือกลุ่มอาการไตอักเสบรุนแรง (rapidly progressive glomerulonephritis; RPGN)

ปัจจุบันได้มีการศึกษาถึงกลุ่มยาชนิดใหม่ๆ เพื่อใช้ในการรักษา IgAN โดยกลไกการออกฤทธิ์ของยาอ้างอิงตามพยาธิกำเนิดของโรค เช่น ยาที่ออกฤทธิ์ต่อระบบภูมิคุ้มกันระบบเยื่อหรือทั่วร่างกาย ระบบคอมพลีเมนต์ ระบบการอักเสบของไต และกระบวนการกินตัวเองของเซลล์ เป็นต้น บทความนี้จะกล่าวถึงยากดภูมิคุ้มกันและยามุ่งเป้าชนิดใหม่ในการรักษา IgAN

พยาธิกำเนิดและการวินิจฉัย²

IgAN เกิดจากการมีระดับ immunoglobulin A subclass 1 (IgA1) ที่มีความผิดปกติบริเวณ hinge region โดยมีการขาดไปของ galactose บริเวณตำแหน่ง O-glycans ทำให้มีส่วนที่เหลืออยู่

ผู้ประพันธ์บรรณกิจ: หรรษา คิตเข้ม

อีเมล: giggynny@gmail.com

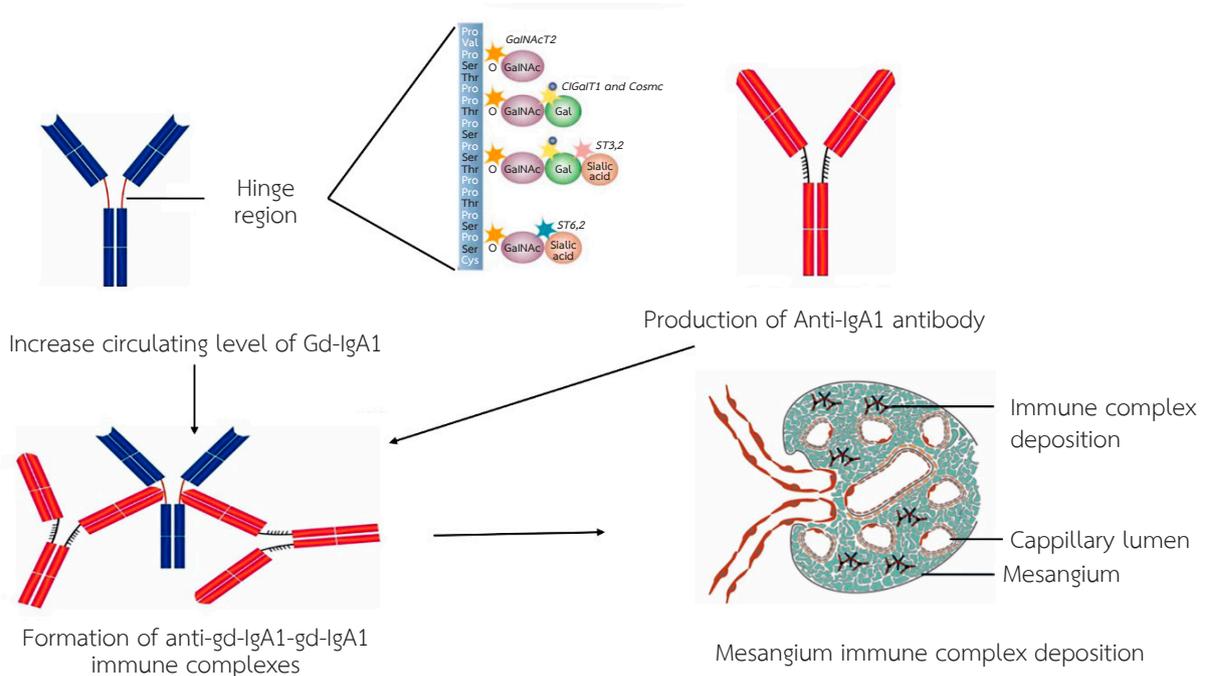
รับบทความ: 4 มีนาคม 2567; ปรับปรุงแก้ไข: 30 มีนาคม 2567; รั้งตีพิมพ์: 8 เมษายน 2567



All material is licensed under terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International (CC-BY-NC-ND 4.0) license unless otherwise stated.

คือ N-acetylgalactosamine (GalNac) เรียกว่า galactose deficiency IgA1 (Gd-IgA1) เพิ่มมากขึ้น หลังจากนั้นร่างกายสร้างแอนติบอดีชนิด IgG ต่อ Gd-IgA1 ซึ่งเป็น specific glycan-antibody มาจับกับ epitope ที่อยู่บน GalNac เกิดเป็น immune complex ที่ส่วน mesangium ของโกลเมอรูลัส จากนั้นไปกระตุ้นการสร้างสารก่อการอักเสบและระบบคอมพลีเมนต์ ผ่านทาง alternative pathway หรือ mannose binding lectin pathway ทำให้เกิดการอักเสบของโกลเมอรูลัสตามมา^{3,4} (รูปที่ 1) การวินิจฉัย IgAN อาศัยการเจาะชิ้นเนื้อไต โดยลักษณะทางพยาธิวิทยาที่สำคัญ

ที่สุดคือ การย้อมติด IgA เหน้บริเวณ mesangium ของโกลเมอรูลัส และอาจย้อม immunofluorescence ติด IgG, IgM หรือคอมพลีเมนต์ C3 ได้ แต่ต้องไม่เด่นกว่า IgA นอกจากนี้ยังพบการติดยาฟลูออเรสเซนต์ lambda light chain เหน้กว่า kappa light chain อย่างไรก็ตามการย้อมติด IgA ที่โกลเมอรูลัส สามารถเจอในโรคอื่นๆ ได้ เช่น โรคไตอักเสบลูปัส โรคไตอักเสบภายหลังการติดเชื้อ แต่จะมีการสะสมของ IgG มากกว่า IgA และมีการสะสมของ C1q ร่วมด้วย ในผู้ป่วยโรคไตอักเสบลูปัสเกิดจากมีการกระตุ้นผ่านทาง classical complement pathway



รูปที่ 1 พยาธิกำเนิดโรค IgA Nephropathy

ร่างกายมีการสร้าง Anti-glycan IgG ที่ specific ต่อ epitope ของ GalNac ของ Gd-IgA1 เกิดเป็น immune complex แล้ว ไปสะสมที่ mesangium ของโกลเมอรูลัส ทำให้เกิดการอักเสบผ่านการกระตุ้น complement pathway

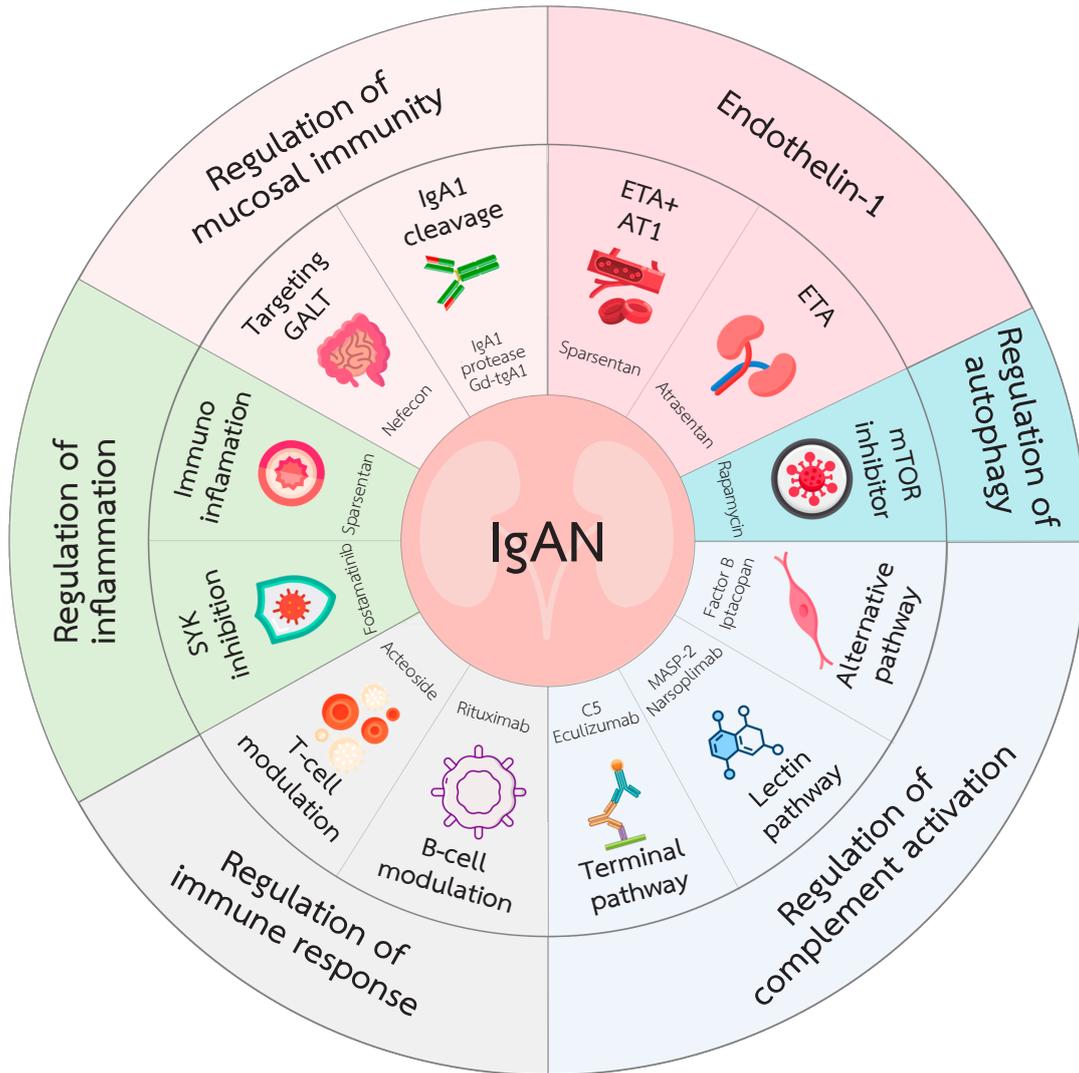
Gd-IgA1; galactose deficiency immunoglobulin A subclass 1; GalNac, N-acetylgalactosamine; IgG, immunoglobulin G. ดัดแปลงจาก Magistroni R, et al. New developments in the genetics, pathogenesis, and therapy of IgA nephropathy. *Kidney Int* 2015;88:974-89

แนวทางการรักษา

การรักษาแบบประคับประคอง (conservative treatment)

การรักษาแบบประคับประคองมีเป้าหมายเพื่อลดปริมาณโปรตีนในปัสสาวะ และชะลอการเสื่อมของไต และการรักษาด้วยยากด

ภูมิคุ้มกัน (immunosuppressive treatment) เพื่อลดการอักเสบที่ไต โดยยาหลักที่ใช้คือยาในกลุ่มคอร์ติโคสเตอรอยด์ อย่างไรก็ตามในปัจจุบันมีการศึกษาชนิดใหม่ (novel therapy) โดยแบ่งออกตามกลไกการออกฤทธิ์ ดังแสดงในแผนภูมิที่ 1



แผนภูมิที่ 1 ยามุ่งเป้าที่ใช้ในการรักษา IgA nephropathy จำแนกตามกลไกการออกฤทธิ์
 ETA; Endothelin type A receptor, AT1; Angiotensin II subtype 1 receptor
 ดัดแปลงมาจาก Huang X, Xu G. An update on targeted treatment of IgA nephropathy: an autoimmune perspective. *Front Pharmacol* 2021;12

การรักษา IgAN ตามคำแนะนำของ Kidney Disease: Improving Global Outcome (KDIGO) 2021⁵ คือ ให้รักษาแบบประคับประคองเป็นระยะเวลาอย่างน้อย 90 วันในผู้ป่วยที่มีโปรตีนรั่วในปัสสาวะ 0.75-1 กรัมต่อวัน โดยเฉพาะผู้ป่วยที่มีความดันโลหิตสูง โดยการให้ยาในกลุ่ม angiotensin converting enzyme inhibitor (ACEI) หรือยาในกลุ่ม angiotensin II receptor blockers (ARB) เพื่อลดโปรตีนในปัสสาวะและควบคุมความดันโลหิต โดยอาศัยการลดความดันในโกลเมอรูลัส เพื่อเพิ่มประสิทธิภาพการกรองของโกลเมอรูลัส จึงช่วยชะลอการเสื่อมของไตได้^{6,7} เป้าหมายของความดันโลหิตซิสโตลิกควรต่ำกว่า 120 มิลลิเมตรปรอท⁵ ให้ลดการบริโภคโซเดียมน้อยกว่า 2 กรัมต่อวัน ลดการบริโภคโปรตีน

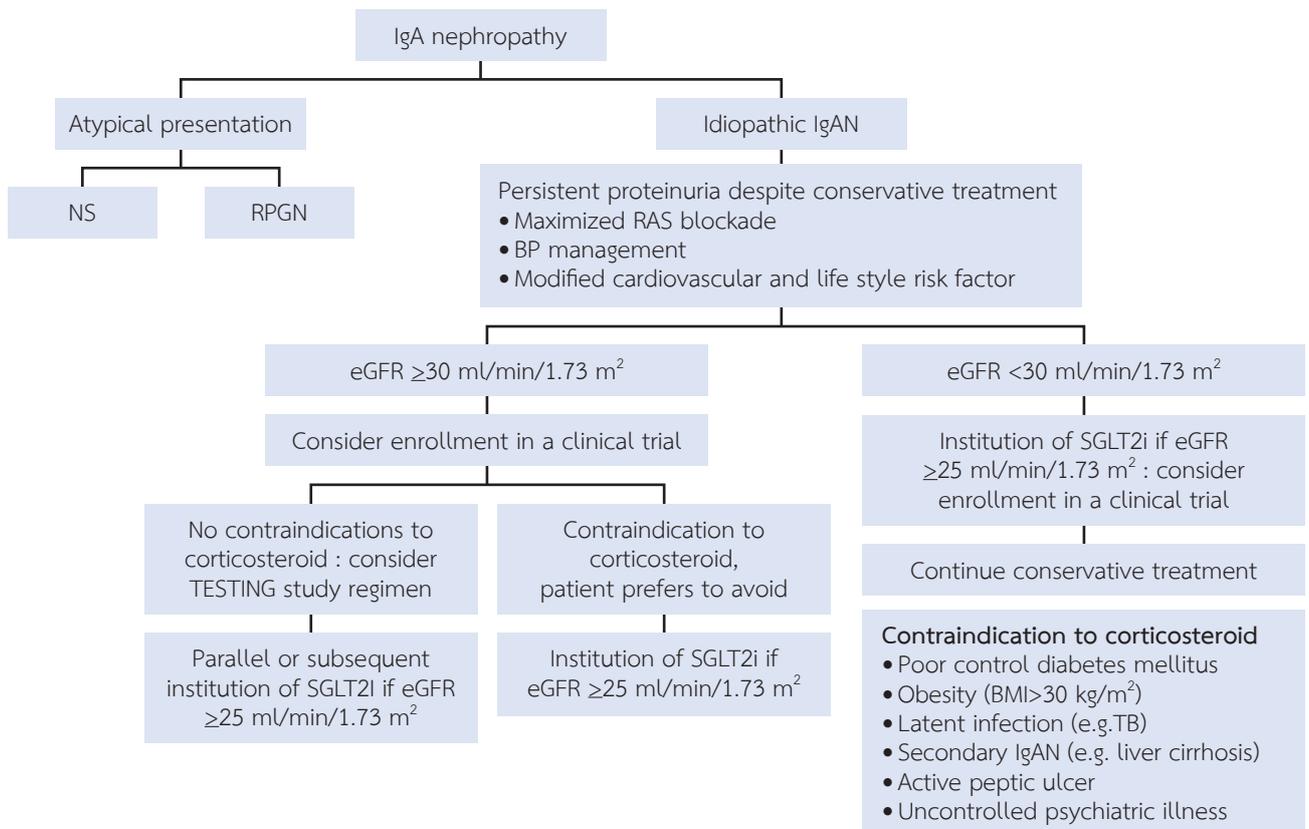
เหลือ 0.8-1 กรัมต่อกิโลกรัมต่อวัน งดการสูบบุหรี่ และการลดน้ำหนักในผู้ป่วยที่มีภาวะอ้วน ซึ่งสามารถช่วยชะลอการเสื่อมของไตได้เช่นเดียวกัน

ยาคอร์ติโคสเตอรอยด์

สำหรับการรักษาด้วยยากดภูมิคุ้มกัน ให้พิจารณาในผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงสูง ได้แก่ ผู้ป่วยที่มีโปรตีนในปัสสาวะมากกว่า 1 กรัมต่อวัน ภายหลังจากการรักษาแบบประคับประคองอย่างน้อย 90 วัน หรือผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตลดลงอย่างรวดเร็ว โดยคำนึงถึงประโยชน์ที่จะได้รับควบคู่กับผลข้างเคียงของยากดภูมิคุ้มกัน โดยเฉพาะผู้ป่วยที่มีอัตราการกรองไตน้อยกว่า 50 มิลลิลิตรต่อนาทีต่อ

1.73 ตารางเมตร⁵ โดยแนะนำให้ใช้คอร์ติโคสเตอรอยด์เป็นระยะเวลา 6 เดือน ในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาแบบประคับประคองแล้วยังคงมีโปรตีนในปัสสาวะมากกว่า 1 กรัมต่อวัน และมีอัตราการกรองไตมากกว่า 50 มิลลิลิตรต่อนาทีต่อ1.73 ตารางเมตร⁵ โดยอ้างอิงจากการศึกษาของ Manno และคณะ พบว่ายาคอร์ติโคสเตอรอยด์สามารถลดโปรตีนในปัสสาวะ ชะลอการเสื่อมของไต ในผู้ป่วยที่มีอัตราการกรองไตมากกว่า 50 มิลลิลิตรต่อนาทีต่อ1.73 ตารางเมตร⁶ อย่างไรก็ตามจากการศึกษา STOP-IgAN พบว่าการให้ prednisolone ในผู้ป่วยที่มีอัตราการกรองไตมากกว่า 60 มิลลิลิตรต่อนาทีต่อ1.73 ตารางเมตร หรือ prednisolone ร่วมกับยากดภูมิอื่น ในผู้ป่วยที่มีอัตราการกรองไต 30-59 มิลลิลิตรต่อนาทีต่อ1.73 ตารางเมตร สามารถลดปริมาณโปรตีนในปัสสาวะได้เท่านั้น แต่ไม่ชะลอการเสื่อมของไต และยังทำให้ผู้ป่วยมีน้ำหนักตัวเพิ่มขึ้น โอกาสเกิดเบาหวานสูงขึ้น รวมถึงมีแนวโน้มการเกิดการติดเชื้อมากกว่ากลุ่มที่ไม่ได้ยากดภูมิคุ้มกัน⁷ an angiotensin-converting-enzyme inhibitor or an angiotensin II-receptor blocker ในขณะที่การศึกษา TESTING พบว่าการให้ยา methylprednisolone รับประทาน ขนาด 0.6-0.8 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม สามารถลดปริมาณโปรตีนในปัสสาวะและชะลอการลดลงของอัตราการกรองไตได้

อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ อย่างไรก็ตามการศึกษานี้ต้องหยุดการศึกษา ก่อนกำหนด เนื่องจากกลุ่มที่ได้รับยา Methylprednisolone เกิดการติดเชื้อมากกว่ากลุ่มที่ได้ยาหลอกถึง 5 เท่า (ร้อยละ 14.7 เทียบกับร้อยละ 3.2)¹⁰ ล่าสุดมีการศึกษา TESTING low dose โดยลดขนาดยา methylprednisolone เป็น 0.4 มิลลิกรัมต่อน้ำหนักตัวเป็นกิโลกรัม ในผู้ป่วยที่มีโปรตีนในปัสสาวะมากกว่า 1 กรัมต่อวัน และมีอัตราการกรองไต 20-120 มิลลิลิตรต่อนาทีต่อ1.73 ตารางเมตร ร่วมกับให้ยา co-trimoxazole เพื่อป้องกันการติดเชื้อ พบว่าสามารถลดผลลัพธ์รวมระหว่างอัตราการกรองไตลดลงมากกว่าร้อยละ 40 จากเดิม การบำบัดทดแทนไต และการเสียชีวิตจากโรคไตได้ร้อยละ 47 (p-value < 0.001) และพบว่ากลุ่มที่ได้ methylprednisolone ขนาดที่ลดลง มีผลข้างเคียงไม่ว่าจะเป็น การติดเชื้อ หรือการนอนโรงพยาบาล น้อยกว่ากลุ่มที่ได้ยาขนาดสูง¹¹ จากข้อมูลดังกล่าวปัจจุบันแนะนำให้พิจารณาการรักษาด้วยคอร์ติโคสเตอรอยด์ในผู้ป่วย IgAN ที่มีอัตราการกรองไตมากกว่า 30 มิลลิลิตรต่อนาทีต่อ1.73 ตารางเมตร โดยไม่มีข้อห้ามของการให้ยา เช่น โรคติดเชื้อ โรคเบาหวาน หรือโรคจิตเภทที่ยังควบคุมไม่ได้ และโรคผลในกระเพาะ หรือโรคกระดูกพรุนที่รุนแรง¹² (แผนภูมิที่ 2)



แผนภูมิที่ 2 แนวทางการรักษา IgA nephropathy ด้วย corticosteroid และยาในกลุ่ม SGLT2 inhibitor
 NS; nephrotic syndrome, RPGN; rapid progressive glomerulonephritis, SGLT2i; Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor
 ดัดแปลงมาจาก Reich HN, Floege J. How I Treat IgA nephropathy. Clin J Am Soc Nephrol 2022; 17 1243-6.

ยากกลุ่มใหม่ (Novel therapy)

ยาที่ออกฤทธิ์ต่อระบบภูมิคุ้มกันระบบเยื่อ (Regulation of mucosal immunity)

Targeted released formulation (TRF) – budesonide

การเกิด IgAN เกิดจากการที่มี polymeric Gd-IgA1 ในกระแสเลือดเพิ่มขึ้น โดยพบว่าสร้างมาจากเซลล์พลาสมาบริเวณเยื่อต่างๆ โดยเฉพาะเยื่อผนังลำไส้ ดังนั้นจึงมีการผลิตยาเพื่อไปลดการสร้าง Gd-IgA1 บริเวณเยื่อผิวโดยตรง ได้แก่ TRF–budesonide ที่จะออกฤทธิ์เฉพาะที่บริเวณ ileocecal Peyer's patch จากการศึกษา NEFIGAN ในผู้ป่วย IgAN ที่มีอัตราการกรองไตมากกว่า 45 มิลลิลิตรต่อนาทีต่อ 1.73 ตารางเมตร และโปรตีนในปัสสาวะมากกว่า 0.75 กรัมต่อวัน หลังได้รับการรักษาแบบประคับประคองเป็นเวลา 6 เดือน แล้วให้ยา TRF–budesonide (Nefecon) 8 และ 16 มิลลิกรัม เป็นระยะเวลา 9 เดือน เทียบกับยาหลอก พบว่ากลุ่มที่ได้ Nefecon มีอัตราการกรองไตคงที่ และมีปริมาณโปรตีนในปัสสาวะลดลงต่ำกว่ากลุ่มที่ได้รับยาหลอกร้อยละ 24.4 (p-value = 0.0066) โดยกลุ่มที่ได้ Nefecon ขนาด 16 มิลลิกรัม พบว่ามีการลดลงของปริมาณโปรตีนในปัสสาวะมากกว่ากลุ่มที่ได้รับยาขนาด 8 มิลลิกรัม (ร้อยละ 27.3 เปรียบเทียบกับร้อยละ 21.5 ค่า p-value 0.029)¹³ ในปัจจุบันมีการศึกษา NEFIGARD ซึ่งเป็นการศึกษาระยะที่ 3 เพื่อดูประสิทธิภาพและความปลอดภัยของยา Nefecon ขนาด 16 มิลลิกรัม เป็นระยะเวลา 9 เดือน และติดตามต่อไปอีกหลังจากหยุดยาไปแล้ว 3 เดือน พบว่าสามารถลดโปรตีนปัสสาวะได้ร้อยละ 27 เมื่อเทียบกับยาหลอก¹⁴ อย่างไรก็ตามผู้วิจัยวางแผนติดตามหลังการรักษาไปนาน 12 เดือน เพื่อดูการเปลี่ยนแปลงอัตราการกรองไตซึ่งยังต้องรอผลการศึกษาต่อไป

ยาที่ออกฤทธิ์ต่อระบบภูมิคุ้มกันของร่างกาย (Regulation of immune response)

B - cell modulation

B-cell activating factor (BAFF) และ A proliferation-inducing ligand (APRIL) เป็นไซโตไคน์ที่อยู่ในกลุ่ม Tumor necrosis factor (TNF) เป็นปัจจัยที่สำคัญต่อการอยู่รอดและการเพิ่มขึ้นของบีเซลล์ และการเจริญเติบโตของบีเซลล์ไปเป็นพลาสมาเซลล์ ซึ่งนำไปสู่การสร้างแอนติบอดีต่อไป จากการศึกษาในสัตว์ทดลองที่เป็น IgAN พบว่าระดับ APRIL ในเลือดมีความสัมพันธ์กับการสร้าง polymeric Gd-IgA1 ที่เพิ่มขึ้น และการรักษาด้วยยาที่มีฤทธิ์ยับยั้ง APRIL พบว่าสามารถทำให้ polymeric Gd-IgA1 ในเลือดมีระดับลดลง และลดการสะสมของ Gd-IgA1 ในโกลเมอรูลัส ช่วยลดการบาดเจ็บของโกลเมอรูลัส และลดปริมาณโปรตีนในปัสสาวะ¹⁴ ปัจจุบันมีการศึกษาที่จำเพาะกับ BAFF และ APRIL ดังนี้

Rituximab

เป็นโมโนโคลนอลแอนติบอดีต่อ CD20 แอนติเจนที่อยู่บนผิว

ของบีเซลล์ ทำให้มีการลดลงของบีเซลล์ จากการศึกษาพบว่า rituximab สามารถลดปริมาณโปรตีนในปัสสาวะ และช่วยให้การทำงานของไตในผู้ป่วย IgAN ดีขึ้น อย่างไรก็ตามการศึกษาโดยใช้ rituximab ขนาด 1 กรัมทุก 2 สัปดาห์ เมื่อเริ่มรักษาและที่ 6 เดือน ในคนไข้ IgAN จำนวน 34 รายที่มีปริมาณโปรตีนในปัสสาวะมากกว่า 1 กรัมต่อวัน และอัตราการกรองไต <90 มิลลิลิตรต่อนาทีต่อ 1.73 ตารางเมตร จากนั้นติดตามผู้ป่วยไป 1 ปี พบว่าไม่มีการเปลี่ยนแปลงของปริมาณโปรตีนในปัสสาวะ และไม่มีการเปลี่ยนแปลงของระดับ Gd-IgA1 และระดับแอนติบอดีต่อ Gd-IgA1 ในเลือดของผู้ป่วยที่ได้รับ rituximab¹⁵ ดังนั้นการใช้ rituximab ในการรักษาผู้ป่วย IgAN ยังจำเป็นต้องอาศัยการศึกษาเพิ่มเติมต่อไป

VIS649 (Sibeprenlimab) เป็นโมโนโคลนอลแอนติบอดี IgG2 ที่มีฤทธิ์ยับยั้ง APRIL โดยยาอยู่ในรูปแบบยาฉีดเข้าทางหลอดเลือดดำ การศึกษาในอาสาสมัครจำนวน 51 ราย ในขนาด 0.5, 2, 6 และ 12 มิลลิกรัมต่อน้ำหนักตัว 1 กิโลกรัม พบว่าสามารถลดระดับ APRIL และ Gd-IgA1 ได้สัมพันธ์กับปริมาณยาที่ได้รับ โดยไม่พบภาวะแทรกซ้อนจากการใช้ยา¹⁶

BION-1301 เป็นโมโนโคลนอลแอนติบอดีที่ยับยั้ง APRIL โดยยาอยู่ในรูปแบบยาฉีดเข้าทางหลอดเลือดดำหรือฉีดเข้าชั้นใต้ผิวหนัง จากการศึกษาในผู้ป่วย IgAN 20 ราย ที่มีโปรตีนในปัสสาวะมากกว่า 0.5 กรัมต่อวัน โดยให้ยาขนาด 450 มิลลิกรัม ทุก 2 สัปดาห์เป็นเวลา 3 เดือน พบว่าสามารถลดปริมาณโปรตีนในปัสสาวะลดระดับ APRIL และระดับ Gd-IgA1 ในเลือดได้ โดยไม่พบภาวะแทรกซ้อนจากการใช้ยา¹⁷

Atacicept เป็นโปรตีนผสม (recombinant protein) ระหว่าง IgG1, transmembrane activator และ cyclophilin ligand ออกฤทธิ์ยับยั้งทั้ง BAFF และ APRIL จากการศึกษาในระยะที่ 2 ในผู้ป่วย IgAN จำนวน 16 ราย ที่มีปริมาณโปรตีนในปัสสาวะมากกว่า 1 กรัมต่อวัน โดยให้ยาขนาด 25 และ 75 มิลลิกรัม ฉีดใต้ผิวหนังทุกสัปดาห์เป็นระยะเวลา 72 สัปดาห์ พบว่าสามารถลดโปรตีนในปัสสาวะได้ร้อยละ 24 และ 25 และลดระดับเซรัม Gd-IgA1 ได้ร้อยละ 25 และ 60 ในผู้ป่วยที่ได้ยาขนาด 25 และ 75 มิลลิกรัม ตามลำดับ โดยในกลุ่มที่ได้ยามีการทำงานคงที่และไม่มีความเสี่ยงที่รุนแรง¹⁸

T - cell modulation

พบว่าในผู้ป่วย IgAN มีสัดส่วนของ T-helper2 (Th2), T follicular helper cells (Tfh), T helper 17 cells (Th17), T helper 22 cells (Th22) สูงในขณะที่มี T helper 1 cells (Th1) และ Regulatory T Cell (Treg) ค่อนข้างต่ำ ทำให้มีสัดส่วน Th1 ต่อ Th2 ที่ไม่สมดุลกัน เกิดการกระตุ้นบีเซลล์ ทำให้สร้าง Gd-IgA1 เพิ่มขึ้น จากการศึกษาการให้ยา artemisinin ร่วมกับ

hydroxychloroquine ในสัตว์ทดลองที่เป็น IgAN พบว่าสามารถลดการเพิ่มขึ้นของ mesangial cell และทำให้การทำงานของไตดีขึ้น โดยจะปลดปล่อยส่วนของ Th2 และ Th17 และเพิ่มการสร้าง Th1 และ Treg¹⁹ นอกจากนี้ยังมีการศึกษาการให้ 1,25-dihydroxyvitamin D3 พบว่าช่วยเพิ่มสมดุลระหว่าง Th17 และ Treg และลดโปรตีนในปัสสาวะ ในสัตว์ทดลองที่เป็น IgAN ได้²⁰

การมี c-c motif chemokine ligand (CCL) มากเกินไปสามารถก่อให้เกิดการอักเสบที่เนื้อเยื่อไตได้ โดยเฉพาะ CCL20, CCL22, CCL27 ซึ่งจะไปกระตุ้น Th2 ผ่านตัวรับ c-c motif chemokine receptor ที่ 4, 6 และ 10 ทำให้เกิดการอักเสบที่ไกลเมอรูลัส จึงได้มีการศึกษายา Acteoside ซึ่งมีส่วนประกอบที่สกัดจากสมุนไพร *Rehmannia Glutinosa* ที่มีฤทธิ์ต้านการอักเสบและควบคุมการตอบสนองของระบบภูมิคุ้มกัน พบว่าสามารถชะลอการเสื่อมของไตใน IgAN ได้ โดยสามารถลดปริมาณโปรตีนในปัสสาวะและลดการสร้าง Th2 ในสัตว์ทดลอง²¹ อย่างไรก็ตามยังจำเป็นต้องอาศัยการศึกษาเพิ่มเติม ทั้งในด้านประสิทธิภาพและความปลอดภัยของยาดังกล่าว

**ยาที่ออกฤทธิ์ต่อระบบการอักเสบ (Regular of inflammation)
Inhibition of spleen tyrosine kinase activation**

Spleen Tyrosine Kinase (SYK) พบมากในบีเซลล์และเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือด ทำให้เกิดการบาดเจ็บของไกลเมอรูลัสและการอักเสบที่ท่อไตและเนื้อเยื่อ²² ผ่านกลไกการกระตุ้นการสร้างไซโตไคน์ interleukin-6, interleukin-8, Nuclear Factor κB (NF-κB) และ Mitogen-activated protein kinase (MAPK) ทำให้มีการเพิ่มขึ้นของเซลล์บริเวณ mesangium และเกิดการอักเสบของไตตามมา ปัจจุบันมีการพัฒนายาที่มีฤทธิ์ยับยั้ง SYK ได้แก่

Fostamatinib จากการศึกษาการให้ยา fostamatinib ขนาด 100 และ 150 มิลลิกรัม รับประทานวันละ 2 ครั้งในผู้ป่วย IgAN 76 รายที่มีโปรตีนรั่วในปัสสาวะและอัตราการกรองไตมากกว่า 30 มิลลิลิตรต่อนาทีต่อ 1.73 ตารางเมตร เป็นระยะเวลา 24 สัปดาห์ พบว่า สามารถลดปริมาณโปรตีนในปัสสาวะได้แต่ไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญกับกลุ่มที่ได้รับยาหลอก และเมื่อทำการศึกษาเฉพาะกลุ่มที่มีโปรตีนในปัสสาวะมากกว่า 1 กรัมต่อวัน พบว่าสามารถลดโปรตีนในปัสสาวะได้ 720 และ 803 มิลลิกรัมต่อกรัมครีเอตินีน ในกลุ่มที่ได้รับยาขนาด 100 และ 150 มิลลิกรัม ตามลำดับ เทียบกับการลดลงของปริมาณโปรตีนในปัสสาวะเพียง 177 มิลลิกรัมต่อกรัมครีเอตินีนในกลุ่มที่ได้รับยาหลอก โดยไม่พบว่ามีอาการเปลี่ยนแปลงของการทำงานของไต อย่างไรก็ตามมีผู้ป่วยจำนวน 6 รายเกิดผลข้างเคียงจากการรักษาทำให้ต้องออกจากการศึกษา และมีผู้ป่วย 7 รายที่ได้รับยา Fostamatinib แล้วมีโปรตีนในปัสสาวะเพิ่มขึ้นมากกว่าร้อยละ 50 ดังนั้นยังจำเป็นต้องมีการศึกษาประสิทธิภาพและความปลอดภัยของยา fostamatinib

เพิ่มเติมในอนาคต²³

ยาที่ออกฤทธิ์ต่อระบบการส่งสัญญาณการอักเสบ (Regulation of Inflammation – Related Signaling Pathway)

Nucleotide-binding oligomerization domain (NOD)-like receptor family pyrin domain containing 3 (NLRP3) inflammasome เป็นปรากฏการณ์แรกของร่างกายที่ทำให้หน้าทีรับรู้เมื่อมีสิ่งแปลกปลอมเข้าสู่ร่างกาย โดยอาศัยโปรตีนตัวรับจากรูปแบบ ในคนไข้ IgAN เมื่อ Gd-IgA1 เข้าสู่ร่างกาย NLRP3 inflammasome จะไปกระตุ้นให้เกิดการสร้างไซโตไคน์ interleukin-1β และ interleukin-18 เพิ่มมากขึ้น²⁴ นอกจากนี้พบว่าการกระตุ้น NF-κB เป็นส่วนสำคัญในการเกิดการอักเสบของไตในผู้ป่วย IgAN โดยพบว่าการกระตุ้น NF-κB จะไปกระตุ้นให้เกิดการสร้างไซโตไคน์อักเสบ เช่น Tumor necrosis factor (TNF-α), interleukin-6 และ Monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1) เพิ่มขึ้น ซึ่งการกระตุ้นดังกล่าวให้ผลคล้ายกับการกระตุ้น NLRP3 inflammasome ทำให้เกิดการอักเสบที่ไตเพิ่มขึ้น ในปัจจุบันมียาที่ออกฤทธิ์ยับยั้งการส่งสัญญาณการอักเสบได้แก่

Schisandrin B คือสารสกัดจาก Schisandra chinensis ซึ่งเป็นสมุนไพรจีน ออกฤทธิ์ยับยั้ง TNF-α โดยตรง ทำให้ไม่สามารถส่งสัญญาณการอักเสบได้ ทำให้อักเสบของไตลดลง จากการศึกษาในสัตว์ทดลองที่เป็น IgAN พบว่าสารสกัดดังกล่าวสามารถลดการเพิ่มขึ้นของเซลล์บริเวณ mesangium ได้²⁵

Hydroxychloroquine (HCQ) เป็นยาที่ใช้รักษามาลาเรียและนำมารักษาโรคภูมิคุ้มกันต้านตนเอง จากการศึกษาโดยให้ HCQ ในผู้ป่วย IgAN ที่ได้รับยา ACEI หรือ ARB แล้วยังมีโปรตีนรั่วในปัสสาวะ 0.75-3.5 กรัมต่อวันและมีอัตราการกรองไตมากกว่า 30 มิลลิลิตรต่อนาทีต่อ 1.73 ตารางเมตร พบว่าสามารถลดโปรตีนในปัสสาวะได้อย่างมีนัยสำคัญเมื่อเปรียบเทียบกับยาหลอก (ลดลงร้อยละ 48.4 เปรียบเทียบกับเพิ่มขึ้นร้อยละ 10 ค่า p-value < 0.001)²⁶ patients with immunoglobulin A nephropathy (IgAN โดยกลไกของ HCQ ในการลดโปรตีนในปัสสาวะยังไม่ทราบแน่ชัด จากการศึกษาการให้ยา artemisinin ร่วมกับ HCQ พบว่าการลดลงของโปรตีนในปัสสาวะเกิดจากการที่ยามีผลไปลดการกระตุ้นของ NLRP3 inflammasome และ NF-κB นอกจากนี้ยังไปลดสัดส่วนของ Th2 และ Th17 และเพิ่มการสร้าง Th1 และ Treg

ยาที่ออกฤทธิ์ต่อระบบคอมพลีเมนต์ (Regulation of complement activation)

ระบบคอมพลีเมนต์ เป็นส่วนหนึ่งของภูมิคุ้มกันโดยกำเนิดมี 3 pathway ได้แก่ classical, alternative และ lectin pathway ไม่ว่าจะกระตุ้นด้วย pathway ใด ก็เกิดการกระตุ้นให้เกิด C5-C9 เป็นชั้นตอนสุดท้าย หรือที่เรียกว่า terminal pathway เกิดเป็น membrane attack complex (MAC) ในปัจจุบันพบว่า ยาที่

ออกฤทธิ์มุ่งเป้าต่อระบบคอมพลิเมนต์กำลังเป็นที่สนใจ เนื่องจากมีหลักฐานเพิ่มขึ้นเรื่อยๆ ว่า ทั้ง alternative และ lectin pathway มีบทบาทสำคัญในการเกิดโรค IgAN

จากการศึกษา Genome-wide association study (GWAS) พบว่า มียีนที่เกี่ยวข้องกับการเกิด IgAN ถึง 22 ตำแหน่ง ซึ่งมีความสัมพันธ์กับการกระตุ้นระบบคอมพลิเมนต์ โดยร้อยละ 90 พบการติดสารฟลูออเรสเซนต์ของ C3 ตำแหน่งเดียวกับ IgA และพบว่าการติดสารฟลูออเรสเซนต์ของ C3 ที่บริเวณ mesangium

การลดลงของระดับ C3 ในเลือดสัมพันธ์กับผลลัพธ์ทางไตที่ไม่ดี ในคนไข้ IgAN นอกจากนี้การพบ mannan-binding lectin (MBL), L-ficolin, MBL-associated serine proteases (MASPs) และ C4d สะสมในโกลเมอรูลัส ยังบ่งบอกว่ามีการกระตุ้นคอมพลิเมนต์ผ่าน lectin pathway และสามารถพยากรณ์การกำเริบของโรคได้²⁷ ปัจจุบันมีการศึกษาที่มีฤทธิ์ยับยั้งการกระตุ้นระบบคอมพลิเมนต์ ทั้ง alternative, lectin และ terminal pathway ซึ่งส่วนใหญ่ยังอยู่ในระยะที่ 2 หรือเป็นการศึกษานำร่อง ดังแสดงในตารางที่ 1

ตารางที่ 1 การศึกษาที่มีฤทธิ์ยับยั้งการกระตุ้นระบบคอมพลิเมนต์ในการรักษาผู้ป่วย IgAN

ชื่อยา	ออกฤทธิ์ยับยั้ง	การศึกษา	ผลการศึกษา
Iptacopan ³⁶	Factor B	ระยะที่ 2	ลดโปรตีนในปัสสาวะได้ร้อยละ 23 ในวันที่ 90 หลังการรักษา โดยการทำงานของไตเปลี่ยนแปลงเล็กน้อย
IONIS-FB-LRx ³⁷	Factor B	ระยะที่ 2	ลดโปรตีนในปัสสาวะได้ร้อยละ 44 ในสัปดาห์ที่ 29 หลังการรักษา
Narsoplimab ³⁸	MASP-2	ระยะที่ 3	ลดโปรตีนในปัสสาวะได้ร้อยละ 61.4 โดยการทำงานของไตคงที่ในสัปดาห์ที่ 31-54 และไม่พบผลข้างเคียงรุนแรงของยา
Cemdisiran ³⁹	การสร้าง C5	ระยะที่ 2	ลดโปรตีนในปัสสาวะได้ร้อยละ 37.4 ในสัปดาห์ที่ 32
Eculizumab ⁴⁰	C5	รายงานผู้ป่วยเฉพาะราย	ลดโปรตีนในปัสสาวะ และการทำงานของไตคงที่
Ravulizumab	C5	ระยะที่ 2	อยู่ระหว่างการศึกษา
Avacopan ⁴¹	C5a	ระยะที่ 2	ลดโปรตีนในปัสสาวะได้ร้อยละ 50 ในสัปดาห์ที่ 12

ยาที่ออกฤทธิ์ต่อกระบวนการกลืนกินตัวเองของเซลล์ (Regulation of Autophagy)

กระบวนการออโตฟาจีเป็นกระบวนการกลืนกินตัวเองของเซลล์ ที่เกิดขึ้นในภาวะอดอาหาร การติดเชื้อทั้งไวรัสและแบคทีเรีย การเสียหายของออร์แกเนล และในการเกิดโรคต่างๆ โดยพบว่า ในผู้ป่วย IgAN จะมีกระบวนการออโตฟาจีของ podocyte ลดลง ซึ่งเป็นผลจาก TGF- β 1 ที่หลั่งจาก mesangial cell ผ่านการกระตุ้นโดย mammalian target of rapamycin complex 1 (mTORC1)²⁸ ดังนั้นการเพิ่มกระบวนการออโตฟาจีของ podocyte น่าจะมีประโยชน์ในการรักษา IgAN จึงได้มีการนำยาที่ยับยั้ง mTOR มาใช้ พบว่าสามารถลดโปรตีนในปัสสาวะ และลดการเพิ่มของเซลล์บริเวณ mesangium ในสัตว์ทดลองได้²⁹ อย่างไรก็ตามการเพิ่มกระบวนการออโตฟาจีเป็นกระบวนการที่ค่อนข้างซับซ้อน และมีบทบาทแตกต่างกันในแต่ละเซลล์ ดังนั้นการเพิ่มขึ้นของกระบวนการออโตฟาจี อาจจะส่งผลแตกต่างกันในแต่ละอวัยวะ ฉะนั้นหากนำยาดังกล่าวมาใช้ในการรักษา IgAN จำเป็นต้องมีการศึกษาเพิ่มเติมถึงประสิทธิภาพและความปลอดภัยของยา

ยาที่ออกฤทธิ์ปิดกั้นตัวรับ เอนโดทีลินไทป์เอ และแองจิโอเทนซิน 2 ซับไทป์ 1

Endothelin-1

เอนโดทีลิน เป็นสารประเภทเปปไทด์ที่ถูกผลิตจากเซลล์ในผนังหลอดเลือดแดง ออกฤทธิ์กระตุ้นให้หลอดเลือดแดงหดตัว สำหรับเอนโดทีลินที่มีผลโดยตรงกับไตคือ เอนโดทีลิน 1 (Endothelin-1; ET-1) ซึ่งทำหน้าที่ใกล้เคียงกับแองจิโอเทนซิน 2 (Angiotensin II) โดย ET-1 จะไปทำลาย podocyte ทำให้เกิดการหดตัวของผนังหลอดเลือดที่ไต มีการเพิ่มขึ้นของเซลล์ในบริเวณ mesangium ทำให้เกิดการอักเสบ ตามมาด้วยพังผืด และภาวะไตเสื่อมในที่สุด โดย ET-1 จะออกฤทธิ์โดยจับกับ Endothelin type A receptor ปัจจุบันมีการนำยาที่มีผลยับยั้งหรือปิดกั้นตัวรับของ ET-1 ในการรักษาผู้ป่วย IgAN ได้แก่

Sparsentan ออกฤทธิ์ปิดกั้นตัวรับทั้ง Endothelin type A receptor และ Angiotensin II subtype 1 receptor โดยพบว่า sparsentan สามารถลดโปรตีนในปัสสาวะในผู้ป่วย IgAN ที่ยังมีโปรตีนรั่วในปัสสาวะหลังการรักษาด้วย ACEI หรือ ARB ได้มากกว่า

Irbesartan อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (ร้อยละ 49.8 เทียบกับ ร้อยละ 15.1) ซึ่งขณะนี้กำลังอยู่ในการศึกษาในระยะที่ 3³⁰

Atrasentan ออกฤทธิ์ปิดกั้นตัวรับชนิด Endothelin type A receptor จากการศึกษาการใช้ยา Atrasentan ในผู้ป่วย IgAN พบว่ายาสามารถลดโปรตีนในปัสสาวะได้ร้อยละ 43.6 ที่ 12 สัปดาห์ อย่างไรก็ตามขณะนี้กำลังทำการศึกษาระยะที่ 3 (ALIGN study) เพื่อดูการเปลี่ยนแปลงของโปรตีนในปัสสาวะในสัปดาห์ที่ 24 จึงต้องรอดูตามผลการรักษาต่อไป³¹

ยาที่มีฤทธิ์ยับยั้ง Sodium-glucose cotransporter 2

ยาในกลุ่มที่มีฤทธิ์ยับยั้งโซเดียม - กลูโคส โคทรานสปอร์ตเตอร์-2 (Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor; SGLT2i) เป็นยารักษาเบาหวาน ที่สามารถช่วยชะลอการเสื่อมของไต โดยยับยั้งการดูดกลับของโซเดียมและกลูโคสที่ proximal tubule ทำให้มีโซเดียมและกลูโคสไปที่ macula densa เพิ่มมากขึ้น ซึ่งจะไปกระตุ้นขบวนการ tubuloglomerular feedback ส่งผลให้มีการหดตัวของหลอดเลือด afferent arteriole ทำให้ความดันภายในโกลเมอรูลัสลดลง และลดอัตราการกรองของไตที่สูงผิดปกติ ลดการบาดเจ็บต่อเซลล์ภายในโกลเมอรูลัส โดยเฉพาะอย่างยิ่งเซลล์ podocyte และลดปริมาณโปรตีนในปัสสาวะได้ในที่สุด ซึ่งผลจากการเพิ่มการขับโซเดียมและน้ำตาลกลูโคสทางปัสสาวะสามารถช่วยลดน้ำหนักและความดันโลหิตได้ นอกจากนี้ยังช่วยลด oxidative stress ส่งผลให้มีการกระตุ้นขบวนการการอักเสบลดลง³² การศึกษาและวิเคราะห์แบบอภิมานของการใช้ยา SGLT2i ในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังที่มีสาเหตุมาจาก IgAN จำนวน 270 ราย และ 817 ราย จาก DAPA-CKD³³ และ EMPA-Kidney³⁴ ตามลำดับ พบว่า SGLT2i สามารถลดผลรวมของการเกิดโรคไตเรื้อรังระยะที่ 5 อัตราการกรองไตลดลงจากเดิมมากกว่าร้อยละ 50 การเสียชีวิตด้วยโรคไต และอัตราการกรองไตลดลงจนน้อยกว่า 15 มิลลิลิตรต่อนาทีต่อ 1.73 ตารางเมตร ได้ร้อยละ 51³⁵ โดยอาจพิจารณาให้ SGLT2i ในผู้ป่วย IgAN ที่มีอัตราการกรองไตมากกว่า 30 มิลลิลิตรต่อนาทีต่อ 1.73 ตารางเมตร และมีปริมาณโปรตีนในปัสสาวะมากกว่า 1 กรัมต่อวัน หลังจากได้รับการรักษาแบบประคับประคองและยาคอร์ติโคสเตอรอยด์ หรือมีข้อห้ามในการให้ยาคอร์ติโคสเตอรอยด์ หรือมีอัตราการกรองไต 25-30 มิลลิลิตรต่อนาทีต่อ 1.73 ตารางเมตร และไม่มีข้อห้ามในการให้ยา SGLT2i (แผนภูมิที่ 2)

สรุป

พยาธิกำเนิดของโรค IgAN เกิดจากหลายปัจจัย โดยปัจจัยที่สำคัญคือการมีระดับ Gd-IgA1 ในเลือดเพิ่มขึ้น แล้วไปรวมกับแอนติบอดี เกิดเป็น immune complex มาจับที่บริเวณโกลเมอรูลัส ทำให้เกิดการอักเสบของไตตามมา ดังนั้นยาที่สามารถรักษา IgAN

ที่ต้นเหตุได้ จึงควรมีฤทธิ์ยับยั้งการสร้าง Gd-IgA1 และลดการสะสมของ immune complex ที่โกลเมอรูลัส ได้แก่ ยาในกลุ่มที่ออกฤทธิ์ต่อระบบภูมิคุ้มกันของร่างกาย โดยยับยั้ง BAFF และ APRIL และยาที่ออกฤทธิ์ต่อระบบภูมิคุ้มกันของระบบเยื่อ โดยไปลดการสร้าง Gd-IgA1 บริเวณเยื่อผิวของลำไส้ นอกจากนี้ยังมียามุ่งเป้าเฉพาะ ได้แก่ ยาที่ออกฤทธิ์ต่อระบบคอมพลีเมนต์ ยาที่ออกฤทธิ์ปิดกั้นตัวรับของ ET-1 และยาในกลุ่ม SGLT2i ที่เริ่มมีข้อมูลการศึกษาทางคลินิกที่แสดงให้เห็นว่าสามารถลดปริมาณโปรตีนในปัสสาวะ และลดการอักเสบของไตในผู้ป่วย IgAN ได้ ซึ่งคาดว่า จะมียาที่มียาที่สำคัญในการรักษา IgAN ในอนาคต

เอกสารอ้างอิง

- Rodrigues JC, Haas M, Reich HN. IgA Nephropathy. Clin J Am Soc Nephrol 2017;12:677-86.
- Lai KN, Tang SCW, Schena FP, Novak J, Tomino Y, Fogio AB, et al. IgA nephropathy. Nat Rev Dis Primers 2016;2:16001.
- Magistroni R, D'Agati VD, Appel GB, Kiryluk K. New developments in the genetics, pathogenesis, and therapy of IgA nephropathy. Kidney Int 2015;88:974-89.
- Boyd JK, Cheung CK, Molyneux K, Feehally J, Barratt J. An update on the pathogenesis and treatment of IgA nephropathy. Kidney Int 2012;81:833-43.
- Rovin BH, Adler SG, Barratt J, Bridoux F, Burdge KA, Chan TM, et al. KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Glomerular Diseases. Kidney Int 2021;100: S1-276.
- Coppo R, Peruzzi L, Amore A, Piccoli A, Cochat P, Stone R, et al. IgACE: A Placebo-Controlled, Randomized Trial of Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors in Children and Young People with IgA Nephropathy and Moderate Proteinuria. J Am Soc Nephrol 2007;18:1880-8.
- Praga M, Gutiérrez E, González E, Morales E, Hernández E. Treatment of IgA Nephropathy with ACE Inhibitors: A Randomized and Controlled Trial. J Am Soc Nephrol 2003;14:1578-83.
- Manno C, Torres DD, Rossini M, Pesce F, Schena FP. Randomized controlled clinical trial of corticosteroids plus ACE-inhibitors with long-term follow-up in proteinuric IgA nephropathy. Nephrol Dial Transplant 2009;12:3694-701.
- Rauen T, Eitner F, Fitzner C, Sommerer C, Zeier M, Otte B, et al. Intensive Supportive Care plus Immunosuppression in IgA Nephropathy. N Engl J Med 2015;373:2225-36.

10. Lv J, Zhang H, Wong MG, Jardine MJ, Hladunewich M, Jha V, et al. Effect of Oral Methylprednisolone on Clinical Outcomes in Patients With IgA Nephropathy. *JAMA* 2017;318:432–42.
11. Lv J, Wong MG, Hladunewich MA, Jha V, Hooi LS, Monaghan H, et al. Effect of Oral Methylprednisolone on Decline in Kidney Function or Kidney Failure in Patients With IgA Nephropathy. *JAMA* 2022;327:1888–98.
12. Reich HN, Floege J. How I Treat IgA Nephropathy. *Clin J Am Soc Nephrol* 2022;17:1243–6.
13. Fellström BC, Barratt J, Cook H, Coppo R, Feehally J, de Fijter JW, et al. Targeted-release budesonide versus placebo in patients with IgA nephropathy (NEFIGAN): a double-blind, randomised, placebo-controlled phase 2b trial. *Lancet* 2017;389:2117–27.
14. Barratt J, Lafayette R, Kristensen J, Stone A, Cattran D, Floege J, et al. Results from part A of the multi-center, double-blind, randomized, placebo-controlled NefIgArd trial, which evaluated targeted-release formulation of budesonide for the treatment of primary immunoglobulin A nephropathy. *Kidney Int* 2023;103(2):391–402
15. Kim YG, Alvarez M, Suzuki H, Hirose S, Izui S, Tomino Y, et al. Pathogenic Role of a Proliferation-Inducing Ligand (APRIL) in Murine IgA Nephropathy. *PLoS One* 2015;10(9):e0137044.
16. Lafayette RA, Canetta PA, Rovin BH, Appel GB, Novak J, Nath KA, et al. A Randomized, Controlled Trial of Rituximab in IgA Nephropathy with Proteinuria and Renal Dysfunction. *J Am Soc Nephrol* 2017;28:1306–13.
17. Mathur M, Barratt J, Suzuki Y, Engler F, Pasetti MF, Yarbrough J, et al. Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of VIS649 (Sibeprenlimab), an APRIL-Neutralizing IgG2 Monoclonal Antibody, in Healthy Volunteers. *Kidney Int Rep* 2022;7:993–1003.
18. Barratt J, Hour B, Sibley C, Mittan A, Roy S, Stromatt C, et al. FC 040 interim results of phase 1 and 2 trials to investigate the safety, tolerability, pharmacokinetics, pharmacodynamics, and clinical activity of BION-1301 in patients with IgA nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* 2021;36 Suppl 1:gfab117.004.
19. Barratt J, Tumlin J, Suzuki Y, Kao A, Aydemir A, Pudota K, et al. Randomized Phase II JANUS Study of Ataccept in Patients With IgA Nephropathy and Persistent Proteinuria. *Kidney Int Rep* 2022;7:1831–41.
20. Bai L, Li H, Li J, Song J, Zhou Y, Liu B, et al. Immunosuppressive effect of artemisinin and hydroxychloroquine combination therapy on IgA nephropathy via regulating the differentiation of CD4+ T cell subsets in rats. *Int Immunopharmacol* 2019;70:313–23.
21. Zhang X, Wu X, Xiong L, Yi Z, He Q, He X, et al. Role of vitamin D3 in regulation of T helper cell 17 and regulatory T-cell balance in rats with immunoglobulin a nephropathy. *Iran J Kidney Dis* 2014;8:363–70.
22. Gan L, Li X, Zhu M, Chen C, Luo H, Zhou Q. Acteoside relieves mesangial cell injury by regulating Th22 cell chemotaxis and proliferation in IgA nephropathy. *Ren Fail* 2018;40:364–70.
23. McAdoo SP, Bhangal G, Page T, Cook TH, Pusey CD, Tam FWK. Correlation of disease activity in proliferative glomerulonephritis with glomerular spleen tyrosine kinase expression. *Kidney Int* 2015;88:52–60.
24. Tam WK F, Tumlin J, Barratt J, Rovin H B, Roberts SD I, Roufosse C, et al. SUN-036 spleen tyrosine kinase (SYK) Inhibition in IgA nephropathy: a global, phase II, randomize placebo-controlled trial of FOSTAMATINIB. *Kidney Int Rep* 2019;4:S168.
25. Chang A, Ko K, Clark MR. The Emerging Role of the Inflammasome in Kidney Diseases. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2014;23:204–10.
26. Qin JH, Lin JR, Ding WF, Wu WH. Schisandrin B Improves the Renal Function of IgA Nephropathy Rats Through Inhibition of the NF- κ B Signalling Pathway. *Inflammation* 2019;42:884–94.
27. Liu LJ, Yang YZ, Shi SF, Bao YF, Yang C, Zhu SN, et al. Effects of Hydroxychloroquine on Proteinuria in IgA Nephropathy: A Randomized Controlled Trial. *Am J Kidney Dis* 2019;74:15–22.
28. Rizk DV, Maillard N, Julian BA, Knoppova B, Green TJ, Novak J, et al. The Emerging Role of Complement Proteins as a Target for Therapy of IgA Nephropathy. *Front Immunol* 2019; 10:504.
29. Sato S, Yanagihara T, Ghazizadeh M, Ishizaki M, Adachi A, Sasaki Y, et al. Correlation of Autophagy Type in Podocytes with Histopathological Diagnosis of IgA Nephropathy. *Pathobiology* 2009;76:221–6.
30. Liu D, Liu Y, Chen G, He L, Tang C, Wang C, et al. Rapamycin Enhances Repressed Autophagy and Attenuates Aggressive Progression in a Rat Model of IgA Nephropathy. *Am J Nephrol* 2017;45:293–300.

31. Barratt J, Rovin B, Diva U, Mercer A, Komers R. Implementing the Kidney Health Initiative Surrogate Efficacy Endpoint in Patients With IgA Nephropathy (the PROTECT Trial). *Kidney Int Rep* 2019;4:1633–7.
32. Kim SG, Vo N, Lee SH, Ranganathan D, Inker L, El-Shahawy M, et al. FC052: Atrasentan for the Treatment of IGA Nephropathy: Interim Results from the Affinity Study. *Nephrol Dial Transplant* 2022;37 Suppl 3:gfac107.004.
33. Vasquez-Rios G. SGLT2 Inhibitors for the Management of IgA Nephropathy: A New Therapeutic Paradigm for an Old Entity. *Kidney News* 2022;14:22-22.
34. Heerspink HJL, Stefánsson BV, Correa-Rotter R, Chertow GM, Greene T, Hou FF, et al. Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med* 2020;383:1436–46.
35. Herrington WG, Staplin N, Wanner C, Green JB, Hauske SJ, Emberson JR, et al. Empagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med* 2023;388:117–27.
36. Nuffield Department of Population Health Renal Studies Group, SGLT2 inhibitor Meta-Analysis Cardio-Renal Trialists' Consortium. Impact of diabetes on the effects of sodium glucose co-transporter-2 inhibitors on kidney outcomes: collaborative meta-analysis of large placebo-controlled trials. *Lancet* 2022;400:1788–801.
37. Barratt J, Rovin B, Zhang H, Kashihara N, Maes B, Rizk D, et al. POS-546 Efficacy and safety of Iptacopan in IgA nephropathy: result of a randomized double-blind placebo-controlled phase 2 study at 6 months. *Kidney Int Rep* 2022;7:S236.
38. Nesbitt H. American Society of Nephrology | Kidney Week- Abstract Details[Internet].2022 [cited 2023 Jan 16]. Available from: <https://www.asn-online.org/education/kidneyweek/2022/program-abstract.aspx?controlId=3766973>
39. Lafayette RA, Rovin BH, Reich HN, Tumlin JA, Floege J, Barratt J. Safety, Tolerability and Efficacy of Narsoplimab, a Novel MASP-2 Inhibitor for the Treatment of IgA Nephropathy. *Kidney Int Rep* 2020;5:2032–41.
40. Barratt J, Yeo SC, Fernström A, Barbour SJ, Sperati CJ, Villanueva R, et al. Results from the Phase 2 Study of Cemdisiran in Adult Patients with IgA Nephropathy. *J Am Soc Nephrol-Abstract Details[Internet].2022 [cite 2023 Jan 16]. Available from: <https://www.asn-online.org/education/kidneyweek/2022/program-abstract.aspx?controlId=3797891>*
41. Rosenblad T, Rebetz J, Johansson M, Békássy Z, Sartz L, Karpman D. Eculizumab treatment for rescue of renal function in IgA nephropathy. *Pediatr Nephrol* 2014;29:2225–8.
42. Bruchfeld A, Magin H, Nachman P, Parikh S, Lafayette R, Potarca A, et al. C5a receptor inhibitor avacopan in immunoglobulin A nephropathy-an open-label pilot study. *Clin Kidney J* 2022;15:922–8.