

# Mezinárodní multicentrická studie hodnotící léčbu rituximabem u dětí se steroid-rezistentním nefrotickým syndromem

Chan EY, Sinha A, Yu ELM, et al. An international, multi-center study evaluated rituximab therapy in childhood steroid-resistant nephrotic syndrome.

*Kidney Int 2024;106:1146–1157.*

**KLÍČOVÁ SLOVA:** relaps - remise - rituximab - steroid-rezistentní nefrotický syndrom

Steroid-rezistentní nefrotický syndrom (SRNS) postihuje 10–20 % všech pacientů s nefrotickým syndromem. Je definován jako neschopnost dosáhnout remise onemocnění při podávání standardní dávky prednisonu po dobu čtyř týdnů. Kalcineurinové inhibitory (CNI) jsou v současnosti považovány za léky první volby v léčbě SRNS. Odpověď na tuto léčbu se v jednotlivých studiích liší a je ovlivněna mnoha faktory, jako je závažnost onemocnění, genetický podklad a rozdílná míra expozice CNI. Pacienti, u kterých nedojde k navození remise, se navíc nacházejí ve vysokém riziku progresu chronického onemocnění ledvin.

Rituximab (RTX), chimérická monoklonální protilátka proti CD20, prokázal vysokou účinnost při léčbě dětí se steroid-dependentním nefrotickým syndromem a jeho podávání bylo spojeno s akceptovatelným profilem nežádoucích účinků. Nicméně účinnost a bezpečnost RTX u dětí se SRNS zůstávají nejisté. Podle současných doporučení je RTX u pacientů se SRNS považován za záchrannou léčbu v případech, kdy nelze pacienta zařadit do klinické studie. S cílem objasnit efekt RTX byla provedena rozsáhlá retrospektivní studie ve 28 centrech dětské nefrologie, jež zahrnovala pacienty z 19 zemí Evropy, Asie, Severní Ameriky a Oceánie. Hlavním záměrem autorů studie bylo nejen posoudit účinnost RTX při navození remise SRNS, ale také identifikovat prediktivní faktory spojené s odpovědí na léčbu.

Do studie byli zařazeni jedinci ve věku 1–18 let v době manifestace onemocnění, kteří nereagovali na léčbu kortikoidy a CNI ani částečnou, ani plnou remisí. RTX jim byl podán před dosažením 21 let jako záchranná terapie s cílem navodit remise. Pacienti byli sledováni minimál-

ně šest měsíců po podání RTX. SRNS byl definován jako selhání dosažení remise při podávání prednisonu v dávce 60 mg/m<sup>2</sup>/den nebo 2 mg/kg/den po dobu čtyř týdnů od manifestace onemocnění. Všichni pacienti byli dále léčeni CNI (cyklosporinem A v dávce 3–5 mg/kg/den nebo takrolimem v dávce 0,05–0,2 mg/kg/den) po dobu alespoň jednoho měsíce před podáním RTX. Pozdní steroidní rezistence byla definována jako počáteční citlivost na steroidy (dosažení remise) následovaná steroid-rezistentním relapsem. Pacienti byli rozděleni do dvou skupin podle délky užívání CNI: ≥ 6 měsíců a < 6 měsíců. Mezi vylučovací kritéria patřila recentní léčba RTX (do šesti měsíců), podání jiné biologické léčby, terapie plazmaferézami či jiným biologikem v souvislosti s onemocněním do 12 měsíců od podání RTX, kongenitální nefrotický syndrom, geneticky podmíněný nefrotický syndrom, sekundární nefrotický syndrom, rekurence nefrotického syndromu po transplantaci ledviny a stadium 4 nebo 5 chronického onemocnění ledvin v době podání RTX. Autoři studie shromáždili řadu údajů, včetně demografických dat, výsledků renální biopsie, režimu podávání RTX, míry deplece B lymfocytů, současné imunosupresivní léčby, nežádoucích účinků a výsledků léčby. Celková dávka RTX se pohybovala mezi 375 a 1 500 mg/m<sup>2</sup> podle rozhodnutí ošetřujícího lékaře. Bylo také evidováno případné další podání RTX v průběhu 12 měsíců po první dávce.

Primárním cílem studie bylo zhodnotit dosažení kompletní nebo částečné remise (CR/PR) ve 3., 6., 12. a 24. měsíci po podání RTX. Sekundární cíle zahrnovaly dokumentaci rozvoje selhání ledvin, posouzení změn v proteinurii, v odhadované glomerulární filtraci a analýzu deplece

B lymfocytů a výskytu nežádoucích účinků. CR byla definována jako poměr celkové bílkoviny/kreatininu (CB/kreatinin)  $< 20$  mg/mmol nebo negativní/stopový výsledek moči při použití diagnostického proužku Albustix po dobu tří dní. PR byla definována jako lehká subnephrotická proteinurie (CB/kreatinin  $20$ – $200$  mg/mmol) nebo výsledek testu proužkem Albustix  $1+$  až  $2+$  se současnou sérovou koncentrací albuminu  $\geq 30$  g/l. eGFR byla vypočítána podle Schwartzovy rovnice a rovnice CKD-EPI (Chronic Kidney Disease – Epidemiology Collaboration) 2021. Renální selhání bylo definováno jako zahájení dlouhodobé náhrady funkce ledvin. Deplece a replece B lymfocytů byly definovány jako počet CD19+ B buněk  $< 1\%$  a  $\geq 1\%$ .

Do studie bylo původně zařazeno 309 dětí, z nichž 209 (112 s časnou a 134 s pozdní rezistencí, 136 chlapců) bylo zahrnuto do konečné analýzy. Renální biopsie byla provedena u 96,3 % pacientů. Nejčastějším histologickým nálezem byla fokálně segmentální glomeruloskleróza (57,4 %) následovaná syndromem minimálních změn (33 %). Ze zařazených pacientů bylo 146 dlouhodobě léčeno cyklosporinem A ( $\geq 6$  měsíců) a 100 pacientů dostávalo cyklosporin A po dobu kratší než šest měsíců. Všichni nemocní byli léčeni inhibitory osy renin-angiotenzin-aldosteron a většina z nich užívala další imunosupresiva druhé volby, jako jsou takrolimus, mykofenolát mofetil nebo cyklosporin A. Před zahájením léčby RTX nebyl žádný pacient v remisi (sérová koncentrace albuminu  $> 30$  g/l) a proteinurie se pohybovala od subnephrotického pásma (13,8 %) až po nephrotické (86,2 %). Medián eGFR činil 93 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> a medián močového poměru CB/kreatinin byl 361 mg/mmol. Medián doby od diagnózy SRNS do podání RTX činil 10,4 měsíce.

## KOMENTÁŘ

Doc. MUDr. Jakub Zieg, Ph.D.

*Tato práce ukazuje, že významná část pacientů se SRNS dosáhne remise po přidání RTX ke stávající imunosupresivní léčbě. Jedná se o dosud nejrozsáhlejší studii hodnotící účinnost RTX u dětí se SRNS. Až 35 % pacientů dosáhlo CR/PR během 12 měsíců od podání RTX. Pacienti s kratší dobou podávání (CNI  $< 6$  měsíců) profitovali z léčby více, přičemž remise dosáhlo 55 % z nich do 12 měsíců od podání RTX. U těchto pacientů však nelze vyloučit účinek samotných CNI, jejichž plný efekt se může projevit až ke konci šestiměsíční léčby. Asi polovina zařazených pacientů měla pozdní steroidní rezistenci, což odráží tendenci dětských nefrologů častěji předepisovat RTX právě v této indikaci, pravděpodobně kvůli předpokládané imunitní dysregulaci. Iniciální steroidní senzitivita předpokládá vyšší pravděpodobnost účinnosti léčby RTX.<sup>1</sup> Naopak časná steroidní rezistence bývá často spojena s genetickou predispozicí, která je provázána výrazně nižší odpovědí na imunosupresivní terapii.<sup>2</sup> Z tohoto důvodu nebyli do studie zařazeni pacienti se známou genetickou příčinou SRNS. Pozoruhodné je, že 40–60 % dětí dosáhlo remise až po podání další dávky RTX,*

Většina pacientů (46,3 %) dostala celkovou dávku RTX 750 mg/m<sup>2</sup>, 40,7 % dětí bylo léčeno dávkou 1 500 mg/m<sup>2</sup> a pouze 13 % pacientů dostalo dávku nižší (375 mg/m<sup>2</sup>). Medián doby sledování od podání RTX byl 32,4 měsíce. Většina pacientů současně užívala další imunosupresivní léčbu, přičemž medián doby kombinované léčby s CNI činil 10,7 měsíce. U pacientů s rezistencí k CNI bylo CR/PR dosaženo ve 26 % případů ve 3. měsíci, ve 35,6 % v 6. měsíci, ve 35,1 % ve 12. měsíci a ve 39,1 % ve 24. měsíci od podání RTX. Ve skupině léčených CNI  $< 6$  měsíců byla CR/PR pozorována u 42 % pacientů ve 3. měsíci, u 52 % v 6. měsíci, u 54 % ve 12. měsíci a u 60 % ve 24. měsíci od podání RTX. Významně vyšší podíl dětí léčených CNI  $< 6$  měsíců tedy dosáhl remise ve srovnání s dětmi, které byly léčeny CNI  $\geq 6$  měsíců. Plné deplece B buněk (CD19+  $< 1\%$ ) dosáhlo 99,2 % pacientů během dvou týdnů od podání RTX. Medián času k repopulaci B buněk byl 7,2 měsíce. Z dětí, které dosáhly remise, zrelabovalo 53,1 % s mediánem doby do relapsu 9,2 měsíce.

Během sledování zemřeli tři pacienti, kteří byli v konečném stadiu chronického selhání ledvin. Všichni zemřeli na komplikace dialyzační léčby, žádný případ však nesouvisel přímo s podáním RTX. Celkem 19,5 % sledovaných dětí dospělo do konečného stadia renálního selhání vyžadujícího chronickou eliminační léčbu. Dvacet pacientů podstoupilo transplantaci ledviny, přičemž u jedné čtvrtiny došlo k rekurenci SRNS. Nedosažení plné remise bylo spojeno se zvýšeným rizikem rozvoje renálního selhání. Nejčastější komplikací léčby RTX byla hypogamaglobulinemie. Mezi další nežádoucí účinky patřily infuzní reakce, infekce a neutropenie.

*což poukazuje na pozitivní vliv dlouhodobé deplece B buněk u pacientů s nefrotickým syndromem.<sup>3</sup> Tato práce prokázala, že dosažení CR má klíčový význam pro dlouhodobé přežívání ledvin i pacientů. Žádné dítě s CR SRNS 12 měsíců po podání RTX nezemřelo ani se u něj nerozvinulo renální selhání. Naopak renální prognóza dětí s PR byla významně horší, přičemž během sledování (od 24 měsíců po podání RTX) došlo u 50 % pacientů bez odpovědi na léčbu k selhání ledvin. Tyto výsledky odpovídají závěrům studie (PodoNet), kde 60 % pacientů, u kterých nebylo možné navodit remisi, dospělo do selhání ledvin během deseti let.<sup>4</sup>*

*Léčba SRNS zůstává nadále velkou terapeutickou výzvou. Díky pokrokům v molekulární genetice je dnes možné stanovit genetickou diagnózu u řady pacientů, čímž je možné některé z nich ušetřit dlouhodobého podávání kortikoidů. Genetická příčina je identifikována u 30–40 % dětí se SRNS, kdy nacházíme varianty genů spojené s poruchou funkce či struktury podocyty.<sup>5</sup> Molekulárněgenetické vyšetření však není indikováno u pacientů s časnou steroidní senzitivitou. Efekt RTX byl*

u pacientů se SRNS dosud popsán zejména v malých souborech, kazuistikách a případových sériích, přičemž terapeutická odpověď je velmi variabilní (30–80 %).<sup>3,6</sup> Komentovaná práce je tedy prvním analyzujícím komplexně velkým souborem dětských pacientů. Léčba RTX je obecně dobře tolerována, mezi nejčastější nežádoucí účinky patří infuzní reakce, hypogamaglobulinémie a infekce.<sup>7,8</sup> Ve vzácných případech byly

zaznamenány i závažné komplikace, jako je plicní postižení, fulminantní myokarditida nebo protrahovaná neutropenie.<sup>9–11</sup> Tato studie ukázala, že RTX představuje účinnou léčebnou možnost pro část dětí se SRNS. Odpověď na léčbu byla spojena s příznivou dlouhodobou renální prognózou. Další studie jsou však nezbytné pro lepší definování kohorty pacientů, u kterých lze očekávat optimální odpověď na léčbu RTX.

### LITERATURA

1. Hodson EM, Craig JC. Therapies for steroid-resistant nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2008;23:1391–1394.
2. Vivarelli M, Gibson K, Sinha A, Boyer O. Childhood nephrotic syndrome. *Lancet* 2023;402:809–824.
3. Chan EY, Yap DY, Colucci M, et al. Use of Rituximab in Childhood Idiopathic Nephrotic Syndrome. *Clin J Am Soc Nephrol* 2023;18:533–548.
4. Trautmann A, Schnaidt S, Lipska-Zietkiewicz BS, et al. Long-Term Outcome of Steroid-Resistant Nephrotic Syndrome in Children. *J Am Soc Nephrol* 2017;28:3055–3065.
5. Pitekova B, Bezdicka M, Konopasek P, et al. Genetic nephrotic syndrome associated with disturbed function of glomerular slit membrane and podocyte cytoskeleton in children. *Clin Exp Nephrol* 2023;27:101–109.
6. Kallash M, Smoyer WE, Mahan JD. Rituximab Use in the Management of Childhood Nephrotic Syndrome. *Front Pediatr* 2019;7:178.
7. Kamei K, Ogura M, Sato M, et al. Infusion reactions associated with rituximab treatment for childhood-onset complicated nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2018;33:1013–1018.
8. Bonanni A, Calatroni M, D'Alessandro M, et al. Adverse events linked with the use of chimeric and humanized anti-CD20 antibodies in children with idiopathic nephrotic syndrome. *Br J Clin Pharmacol* 2018;84:1238–1249.
9. Spatafora M, Bellini T, Giordano C, Ghiggeri GM. A mild form of rituximab-associated lung injury in two adolescents treated for nephrotic syndrome. *BMJ Case Rep* 2015;2015:bcr2015212694.
10. Grenda R, Jarmuzek W, Rubik J, et al. Fatal rituximab-associated lung injury syndrome in a patient treated with rituximab for recurrence of post-transplant nephrotic syndrome. *Pediatr Transplant* 2015;19:E115–E120.
11. Sellier-Leclerc AL, Belli E, Guerin V, et al. Fulminant viral myocarditis after rituximab therapy in pediatric nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2013;28:1875–1879.