

Rituximabem indukovaná remise nefrotického syndromu u pacientů s membranózní nefropatií

Segarra A, Praga M, Ramos N, et al. Successful treatment of membranous glomerulonephritis with rituximab in calcineurin inhibitor-dependent patients. Clin J Am Soc Nephrol 2009;4:1083–1088.

Pacienti s membranózní nefropatií a perzistujícím nefrotickým syndromem jsou ohroženi (obvykle pomalou) progresí do terminálního selhání ledvin (vyvine se asi u 40 % pacientů s idiopatickou membranózní nefropatií do 10 let od diagnózy). Inhibitory kalcineurinu – cyklosporinem (Cattran et al., 2001) nebo tacrolimem (Praga et al., 2007) – lze navodit alespoň parciální remisi nefrotického syndromu zhruba u 70 % pacientů. Asi u 60 % pacientů s membranózní nefropatií léčených inhibitory kalcineurinu se však vyvinou opakované relapsy nefrotického syndromu, anebo se tito pacienti stávají závislími na dlouhodobém podávání cyklosporinu nebo tacrolimu. Dlouhodobá léčba inhibitory kalcineurinu je spojena se zvýšeným rizikem chronické nefrotoxicity, která může přispívat k progresi chronické renální insuficience. Rozhodující roli v patogenezi idiopatické membranózní nefropatie hrají zřejmě protilátky proti povrchovým antigenům podocytů (např. receptoru typu M pro fosfolipázu A₂ – Beck et al., 2009), které jsou produkovány B lymfocyty nebo plazmatickými buňkami. Infiltrace ledvin B lymfocyty (CD20 pozitivními buňkami) lze prokázat v renálních

biopsiích pacientů s membranózní nefropatií (Cohen et al., 2005). Remise nefrotického syndromu lze asi u 60 % pacientů s idiopatickou membranózní nefropatií dosáhnout léčbou monoklonální protilátkou proti CD20 pozitivním buňkám (rituximabem), která navozuje dlouhodobou depleci B lymfocytů (Remuzzi et al., 2002).

V komentované studii byl rituximab podán 13 pacientům s idiopatickou membranózní nefropatií, normální renální funkcí (glomerulární filtrací > 1 ml/s), dlouhodobě dependentním na léčbě inhibitory kalcineurinu (cyklosporinem nebo tacrolimem), kterou nebylo možno zvrátit ani vysokými dávkami intravenózních imunoglobulinů (u 10 pacientů), ani mykofenolát mofetilem (u 11 pacientů), podávanými po dobu alespoň šesti měsíců; mykofenolát byl zcela neúčinný u osmi pacientů a u tří umožnil redukci dávky, ale nikoli vysazení inhibitoru kalcineurinu. Závislost na léčbě inhibitory kalcineurinu byla definována jako výskyt alespoň čtyř relapsů nefrotického syndromu vždy odpovídajících na znovuzahájení léčby cyklosporinem či tacrolimem. Poslední relaps se musel vyskytnout méně než dva měsíce před podáním rituximabu. Kontraindikacemi pro zařazení do studie byly těhotenství, infekce (včetně hepatitidy B, C a HIV), diabetes mellitus, malignity, glomerulopatie jiné než membranózní nefropatie a systémová onemocnění s postižením ledvin. Všichni pacienti byli léčeni stabilní dávkou inhibitoru ACE nebo blokátory receptorů AT₁ pro angiotensin II, event. dalšími antihypertenzivy, s cílem dosáhnout hodnoty krevního tlaku nižší než 130/80 mm Hg.

Při vstupu do studie byli čtyři pacienti léčeni samotným tacrolimem, tři dostávali tacrolimus v kombinaci s nízkou dávkou kortikosteroidů, tři byli léčeni kombinací tacrolimu a mykofenolátu a tři byli léčeni jen cyklosporinem. Všichni pacienti byli léčeni dle tzv. lymfomového protokolu podávání rituximabu (4 dávky po 375 mg/m² v týdenních intervalech), vždy v kombinaci s methylprednisolonom v dávce 125 mg. Měsíc po ukončení měsíčního cyklu infuzí byly vysazeny steroidy a mykofenolát mofetil, inhibitory kalcineurinu byly redukovány každý měsíc o 30 % až do úplného ukončení léčby (event. do vzestupu proteinurie na více než 3,5 g/24 hodin). Relapsy byly u pacientů s trvalou deplecí B lymfocytů léčeny opětovným podáním inhibitorů kalcineurinu, pacientům, u nichž došlo k replaci B lymfocytů, byl podán další (obvykle zkrácený) cyklus rituximabu (do dosažení deplece B lymfocytů). Renální biopsie byla před podáním rituximabu provedena u devíti ze 13 pacientů s cílem kvantifikovat glomerulosklerózu a intersticiální fibrózu.

Pacienti zařazení do studie měli před podáním rituximabu v průměru sedm relapsů nefrotického syndromu, průměrná doba léčby inhibitory kalcineurinu byla 48 (22–83) měsíců a vstupní proteinurie (před podáním rituximabu při léčbě inhibitory kalcineurinu) se pohybovala v rozmezí 0,7–3,2 g/24 hodin (pacienti měli požadovanou kontrolu krevního tlaku – viz výše – a byli v parciální remisi). U pacientů, kteří byli před podáním rituximabu opakovaně biotováni, byl prokázán významný vzestup počtu sklerotických glomerulů a rozsahu intersticiální fibrózy. Podání rituximabu nebylo spojeno se žádnými nežádoucími účinky. Deplece B lymfocytů byla dosažena již po první dávce rituximabu a trvala sedm (6–11) měsíců. U všech léčených pacientů bylo možno do šesti měsíců po podání rituximabu vysadit cyklosporin nebo tacrolimus. Ukončení léčby inhibitory kalcineurinu vedlo během tří měsíců k vzestupu glomerulární filtrace z 95,4 ± 11 na 109,4 ± 13 ml/min (průměrný vzestup o 15,3 %). Rok po vysazení inhibitorů kalcineurinu byli všichni pacienti v remisi (4 kompletní, 9 parciální). U tří pacientů se v průběhu sledování (30 měsíců) vyvinul relaps nefrotického syndromu (po 19, 23 a 28 měsících) a remise byla úspěšně navozena podáním dalšího (modifikované) cyklu rituximabu (jedna

dávka po 650 mg/m²). Na konci sledování byli všichni pacienti v parciální nebo kompletní remisi (sedm dlouhodobě sledovaných pacientů zůstalo v remisi i po 60 měsících od podání první dávky rituximabu) s průměrnou proteinurií 0,78 ± 0,34 g/24 hodin a průměrnou glomerulární filtrací 107 ± 23 ml/min.

■ KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Vladimír Tesař, DrSc.

Komentovaná studie významně rozšiřuje omezené informace o možnostech léčby idiopatické membranózní nefropatie rituximabem. Podání rituximabu umožnilo v této otevřené observační studii u všech léčených pacientů vysazení dlouhodobě podávaného inhibitoru kalcineurinu (cyklosporinu nebo tacrolimu) s následným vzestupem glomerulární filtrace. Hlavním nedostatkem studie je malý počet léčených pacientů a chybění kontrolní skupiny. Není tedy vyloučeno, že by se u části pacientů udržela remise i po vysazení rituximabu, je to však málo pravděpodobné vzhledem k tomu, že šlo o vysoce selektovanou skupinu s řadou opakovaných relapsů při předchozích pokusech o ukončení léčby cyklosporinem nebo tacrolimem. Dlouhodobá léčba inhibitory kalcineurinu byla u těchto pacientů účinná (udržela minimálně parciální remise nefrotického syndromu), ale za cenu progrese glomerulosklerózy a intersticiální fibrózy dokumentované u opakovaně biotovaných pacientů, která byla pravděpodobně způsobena (kromě přirozeného vývoje onemocnění) také chronickou nefrotoxitou inhibitorů kalcineurinu. Vzhledem k ne zcela dostatečným informacím o vývoji proteinurie ve vztahu k dávce a délce léčby cyklosporinem či tacrolimem je také definice závislosti na kalcineurinových inhibitech nejistá. Dávka inhibitoru kalcineurinu byla zřejmě snižována bezprostředně po poklesu proteinurie. Není vyloučeno, že by se vyšší dávkou cyklosporinu či tacrolimu podávanou delší dobu (alespoň jeden rok bez snahy o detrakci) dosáhlo i u těchto pacientů většího a trvalejšího účinku (Fervenza, 2010). Významným pozorováním je také úspěšné navození remise nefrotického syndromu druhým cyklem rituximabu u tří pacientů, kteří po replaci B lymfocytů relabovali.

Autoři komentované studie použili k navození deplece B lymfocytů podání rituximabu dle tzv. lymfomového protokolu (4 × 375 mg/m² v týdenních intervalech), který je komplikovanější a vyžaduje vyšší dávky rituximabu než protokol používaný v léčbě revmatoidní artritidy (2 × 1 g s odstupem 14 dnů). Při léčbě relapsů ale podali s úspěchem pouze jednu dávku rituximabu (650 mg/m²) a potvrdili dřívější pozorování, že zkrácená léčba rituximabem se současnou monitorací počtu cirkulujících CD 19 pozitivních buněk může být ve srovnání s lymfomovým protokolem u pacientů s idiopatickou membranózní nefropatií stejně účinná a výrazně levnější (Cravedi et al., 2007).

Mechanismus příznivého účinku rituximabu u idiopatické membranózní nefropatie není zcela jasný a nekoreluje s deplecí B lymfocytů. Zatímco deplece B lymfocytů byla navozena prakticky u všech pacientů bezprostředně po podání rituximabu, alespoň parciální remise nefrotického syndromu se vyvinula s odstupem několika týdnů maximálně u 60 % pacientů (Remuzzi et al., 2002; Fervenza et al., 2008). V komentované studii se vyvinul relaps nefrotického syndromu u tří pacientů až 7–14 měsíců po normalizaci počtu cirkulujících B lymfocytů. Účinek rituximabu tedy nemusí souviset bezprostředně s deplecí B lymfocytů, ale např. s ovlivněním jejich funkce (prezentace antigenu, interakce s T lymfocyty).

Nadějně účinky rituximabu u idiopatické membranózní nefropatie by měly být potvrzeny randomizovanou kontrolovanou

studií. Bude také velmi zajímavé zjistit, zda rituximab sníží u pacientů s idiopatickou membranózní nefropatií titr cirkulujících protilátek proti M-typu receptoru pro fosfolipázu A₂ a zda bude tento případný účinek korelovat s terapeutickou odpovědí (navozením remise nefrotického syndromu).

Literatura

Beck LH, Jr, Bonegio RGB, Lambeau G, et al. M-type phospholipase A2 receptor as target antigen in idiopathic membranous nephropathy. *N Engl J Med* 2009;361:11–21.

Cattran DC, Appel GB, Hebert LA, et al. Cyclosporine in patients with steroid-resistant membranous nephropathy: a randomised trial. *Kidney Int* 2001;59:1484–1490.

Cohen CD, Calvaresi N, Armelloni S, et al. CD20-positive infiltrates in human membranous glomerulonephritis. *J Nephrol* 2005;18:328–333.

Cravedi P, Ruggenti P, Sghirlanzoni MC, et al. Titrating rituximab to circulating B cells to optimize lymphocytolytic therapy in idiopathic membranous nephropathy. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007;2:932–937.

Fervenza FC, Cosio FG, Erickson SB, et al. Rituximab treatment of idiopathic membranous nephropathy. *Kidney Int* 2008;73:117–125.

Fervenza FC. Overcoming calcineurin dependence in membranous nephropathy: is rituximab the answer? *Clin J Am Soc Nephrol* 2009;4:1017–1019.

Praga M, Barrio V, Juarez GF, et al. Tacrolimus monotherapy in membranous nephropathy: a randomized controlled trial. *Kidney Int* 2007;71:924–930.

Remuzzi G, Chiurchi C, Abbate M, et al. Rituximab for idiopathic membranous nephropathy. *Lancet* 2002;360:923–924.