

Eculizumab v léčbě atypického hemolyticko-uremického syndromu

Legendre CM, Licht C, Muus P et al. Terminal complement inhibitor eculizumab in atypical hemolytic-uremic syndrome. N Eng J Med 2013;368:2169-2181.

Atypický hemolyticko-uremický syndrom (aHUS) je život ohrožující onemocnění, které je způsobeno trombotickou mikroangiopatií (TMA) vyvolanou aktivací alternativní cesty komplementu. Může být geneticky vázaný, nebo získaný. Geneticky vázané formy způsobují mutace v genech pro proteiny regulující aktivaci komplementu a vedou buď k funkčnímu deficitu těchto proteinů, nebo k poruše jejich syntézy. Získané formy jsou pak charakterizovány vznikem protilátek proti některým komplementárním faktorům, což ve svém důsledku opět vede k jejich porušené funkci. V průběhu onemocnění může dojít k poškození řady orgánů, nejčastěji bývají zasaženy ledviny (s těžkým poškozením renální funkce až renálním selháním), dále pak centrální nervový systém, srdce či gastrointestinální trakt. Jeho poškození se může projevovat i jako pankreatitida. Často mají nemocní i průjemy, což nezřídka vede k diagnóze typického HUS, vyvolaného ale na rozdíl od aHUS střevní infekcí bakteriemi produkujícími Shiga toxin. Během první

ataky onemocnění aHUS je riziko rozvoje ESRD či smrti 33–40 %, v průběhu prvního roku od vypuknutí choroby pak je riziko trvalého poškození ledvin, selhání ledvin či úmrtí ještě vyšší a pohybuje se kolem 65 % (Caprioli et al, 2006; Fremeaux-Bacchi et al, 2013). Tuto nelichotivou prognózu často neovlivní ani dlouhodobá léčba plazmaferézami (PF) či infuzemi plazmy. Selhání ledvinných štěpů u nemocných, kde důvodem ESRD byl aHUS, je velmi časté a pohybuje se mezi 60–90 %. Kombinované transplantace ledviny a jater, které měly současně odstranit aktivaci komplementu u některých typů genetických mutací, byly ale spojeny s vysokou morbiditou i mortalitou nemocných (až 14 %). Novou nadějí pro nemocné je monoklonální protilátka namířená proti C5 složce komplementu, eculizumab, která zabraňuje vzniku C5a a C5b-9 složek komplementu. Tento lék je centrálně registrován v Evropě (a tudíž i v ČR) pro diagnózu paroxysmální noční hemoglobinurie a aHUS. Malé, nerandomizované studie prokázaly pozitivní účinek léčby eculizumabem na zastavení aktivace komplementu a stabilizaci či zlepšení renální funkce u řady nemocných.

Proto byly koncipovány dvě větší, separátní studie, které sledovaly účinek eculizumabu u nemocných s progresivním průběhem onemocnění (studie 1) a u nemocných s dlouhodobou aktivitou choroby a s renálním poškozením a dependencí na PF či infuzích plazmy (studie 2). Do obou studií bylo možné zařadit nemocné s aHUS starší 12 let a s hmotností > 40 kg. Nemocní pocházeli celkem z 27 center v Evropě a Severní Americe. V obou studiích byli nemocní léčeni eculizumabem 26 týdnů s následnou možností pokračovat v léčbě.

Kritéria pro zařazení ve studii 1 byla následující: progredující TMA s trombocytopenií < $150 \times 10^9/l$ v době screeningu a současně pokles trombocytů o > 25 % proti průměru ze tří posledních měření před atakou TMA; ≥ 4 PF či infuze mražené plazmy v posledním týdnu před randomizací; důkaz o probíhající hemolýze (přítomnost schistocytů, LD vyšší a haptoglobin nižší než norma v dané laboratoři); poškození ledvin (S-kreatinin nad normu v dané laboratoři); aktivita ADAMTS13 v plazmě > 5 % a současně nepřítomnost STEC infekce (infekce bakteriemi produkujícími Shiga toxin); genetický původ aHUS nemusel být prokázán. Do této studie bylo zařazeno 17 nemocných, 15 pacientů dokončilo 26týdenní periodu „indukční léčby“ a 13 vstoupilo do pokračující léčby. Průměrná doba léčby a vyhodnocení proběhlo v 64. týdnu studie. Primární cílové ukazatele této studie byly dva: inhibice komplementem zprostředkované TMA definované změnou počtu trombocytů a dále normalizace hematologických parametrů (normální počet trombocytů a LD nejméně dvě měření po sobě v průběhu čtyř týdnů). Sekundárním cílovým ukazatelem pak byla doba bez výskytu ataky TMA.

Kritéria pro zařazení do studie 2 byla následující: trombocyty nesměly poklesnout o > 25 % proti výchozí hodnotě během osmi týdnů před zahájením léčby eculizumabem (observační perioda); nemocní museli být závislí na léčbě PF či infuzemi plazmy, což bylo definováno jako ≥ 1 PF či infuze plazmy v průběhu dvou týdnů a současně ≤ 3 krát týdně po dobu alespoň osmi týdnů; důkaz o probíhající hemolýze (přítomnost schistocytů, LD vyšší a haptoglobin nižší než norma v dané laboratoři); poškození ledvin (S-kreatinin nad normu v dané laboratoři); aktivita ADAMTS13 v plazmě > 5 % a současně nepřítomnost STEC infekce (infekce bakteriemi produkujícími Shiga toxin); genetický původ aHUS nemusel být prokázán. Do studie bylo na základě vyšetření zařazeno 23 nemocných, 20 nemocných bylo nakonec léčeno 26 týdnů a stejný počet pacientů vstoupil do extendované fáze studie. Průměrná doba léčby a vyhodnocení proběhlo v 62. týdnu studie. Primární cíle této studie byly opět dva: dosažení periody bez výskytu ataky

TMA po dobu nejméně 12 týdnů (bez poklesu trombocytů > 25 %, bez PF či infuze plazmy a bez nutnosti zahájit dialyzační léčbu) a dále normalizace hematologických parametrů (normální počet trombocytů a LD nejméně dvě měření po sobě v průběhu čtyř týdnů). Sekundárními cíli obou studií bylo sledování změn renálních parametrů, změn v kvalitě života (hodnocené pomocí dotazníku EQ-5D), výskyt nežádoucích účinků léčby a další.

Eculizumab byl podáván v dávce 900 mg/týden v prvních čtyřech týdnech, pátý týden byla aplikována dávka 1 200 mg a od 6. týdne dostávali nemocní dávku 1 200 mg 1krát za 14 dní. U nemocných, kteří současně vyžadovali pokračovat v léčbě PF či infuzemi plazmy, byla podána přídatná dávka eculizumabu 600 mg bezprostředně před aplikací infuze plazmy či během jedné hodiny od ukončení PF. Všichni nemocní museli absolvovat vakcinaci proti meningokokové meningitidě minimálně 14 dní před aplikací první dávky eculizumabu. Pokud musela být léčba zahájena dříve, spolu s vakcinací byli nemocní ještě zajištěni profylaktickou antibiotickou léčbou, která trvala ještě dalších 14 dní po skončení vakcinace. Jako referenční byly brány výsledky studie na konci 26. týdne léčby.

Medián věku byl v obou studiích 28 let (rozptyl 17–68 ve studii 1 a 13–63 ve studii 2), medián doby od stanovení diagnózy aHUS do screeningu byl 9,7, resp. 48,3 měsíce. Anamnézu transplantace ledviny mělo 7 nemocných (41 %), resp. 8 nemocných (40 %) a závislých na léčbě dialýzou před zahájením léčby eculizumabem bylo 6 nemocných (35 %), resp. 2 nemocní (10 %). Medián sérové koncentrace kreatininu byl 256 (124–787) $\mu\text{mol/l}$, resp. 234 (106–893) $\mu\text{mol/l}$. Genetický původ onemocnění nebyl nalezen u 4 (24 %), resp. 6 (30 %) nemocných.

Ve studii 1 bylo podávání eculizumabu spojeno se signifikantním absolutním zvýšením počtu trombocytů v průměru o $73 \times 10^9/l$ v 26. týdnu (95% CI $40\text{--}105 \times 10^9/l$; $p < 0,001$) a o $91 \times 10^9/l$ v 64. týdnu (95% CI $67\text{--}116 \times 10^9/l$; $p < 0,001$). Nejvýznamnější vzestup trombocytů byl zaznamenán okolo sedmého dne od zahájení léčby. Normální počet trombocytů sedmý den léčby mělo 53 % nemocných a u 87 % nemocných byly normální trombocyty ve 26. a 64. týdnu léčby. K normalizaci laboratorních parametrů hemolýzy došlo u 88 % nemocných a u stejného počtu nemocných nedošlo během léčby k relapsu TMA. Během léčby se renální funkce kontinuálně zlepšovaly a v 26. týdnu léčby byl zaznamenán průměrný vzestup GF o 32 ml/min ($14\text{--}49$ ml/min; $p = 0,001$), stejný trend byl i v 64. týdnu. Současně se zlepšováním GF se také snižovala proteinurie. U čtyř pětina dialyzovaných nemocných došlo k obnovení renální funkce a mohlo u nich být ukončeno dialyzační léčení. Čím časněji bylo zahájeno podávání eculizumabu, tím větší byla šance na zlepšení GF.

Ve studii 2 bylo primárního cíle dosaženo u 80 % nemocných v 26. týdnu léčby a u 85 % v 64. týdnu léčby. Čtyři nemocní měli mírný pokles trombocytů během léčby (proto nesplnili primární ukazatel), ale u všech nemocných ve studii bylo možné ukončit léčbu PF či podávání infuzí plazmy, a nikdo nemusel nově zahájit dialyzační léčbu. K normalizaci laboratorních parametrů hemolýzy došlo u 90 % nemocných. I v této studii se během léčby renální funkce kontinuálně zlepšovaly a v 26. týdnu léčby byl zaznamenán průměrný vzestup GF o 6 ml/min ($3\text{--}9$ ml/min; $p < 0,001$), v 64. týdnu to bylo ještě lepší (9 ml/min; $p = 0,003$).

Parametry kvality života se v obou studiích zlepšily, dle očekávání došlo ke zlepšení zejména u nemocných ve studii 1 (o 0,32 na stupnici od 0 do 1, zlepšení celkem u 87 %; i ve studii 2 byla překročena klinicky pozorovatelná hranice pro zlepšení, celkem zlepšeno 73 % nemocných).

Mezi nejčastější závažné nežádoucí účinky potenciálně související s podáváním eculizumabu patřily výskyt těžké hypertenze, jedenkrát peritonitida, chřipka a poškození žíly v místě aplikace infuze. Nebyla zaznamenána žádná epizoda meningitidy či úmrtí v souvislosti s léčbou.

Závěrem tedy autoři konstatovali, že podávání eculizumabu u nemocných s aHUS významným způsobem zlepšuje prognózu nemocných a snižuje ataky TMA za současného zlepšení renální funkce.

■ KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Romana Ryšavá, CSc.

Tyto dvě prospektivní, observační studie jasně ukázaly, že léčba eculizumabem u nemocných s aHUS je spojena se zlepšením celkového přežívání a současně také se zlepšením renální funkce. Čtyři z pěti nemocných závislých na dialýze přestali být během léčby eculizumabem léčeni dialýzou. Toto pozorování je nesmírně důležité a je velkou nadějí i pro ty nemocné, kteří jsou již dialýzou léčeni či mají těžké poškození ledvin. Léčbu má smysl zahájit i po delší době trvání onemocnění, protože i zde je (zejména jde-li o mladší pacienty) šance na alespoň částečnou reparaci renální funkce. Ve studii 2 této komentované práce byl medián od stanovení diagnózy do zahájení léčby 48 měsíců, z čehož vyplývá, že i onemocnění trvající několik let má šanci na zlepšení. Léčba eculizumabem by měla v každém případě být zahájena co nejdříve od stanovení diagnózy. Podle některých novějších publikací (Campistol et al., 2013) je eculizumab první léčebnou alternativou u dětských nemocných, u dospělých pak lze léčbu odložit do doby, než je dostupná či nutná, a do té doby léčit pacienty intenzivně PF.

I když se celková prognóza onemocnění v posledních letech zlepšila, zůstává aHUS smrtelným onemocněním. Mortalita dětí byla v souboru nemocných z Francie 6,7 % v prvním roce onemocnění, u dospělých to bylo 0,8 % (Fremeaux-Bacchi et al., 2013). Riziko těžkého poškození ledvin či dokonce ESRD bylo naopak vyšší u dospělých (46 % vs. 16 %, $p < 0,001$), pravděpodobně v důsledku již preexistujícího renálního poškození či fyziologického úbytku fungujících glomerulů. Tato studie také jasně ukázala, že aHUS není onemocněním jen dětí, ale především pak dospělých. V tomto souboru bylo dospělých nemocných 58,4 % a se vzrůstajícím věkem se zvyšovala pravděpodobnost rozvoje onemocnění. Důležité je také zdůraznit, že ne u všech nemocných s aHUS se podaří odhalit genetický původ onemocnění a jeho detekce rozhodně není podmínkou zahájení léčby eculizumabem. Jak komentovaná studie, tak tato francouzská ukazují, že nejsou rozdíly ve výsledcích léčby u nemocných s průkazem či bez průkazu genetického původu aHUS.

Během léčby eculizumabem je potřeba dodržovat některé zásady, mezi něž patří již výše zmíněné očkování proti meningokokové meningitidě a dále striktní dodržování dávkovacího intervalu. Jakékoli porušení dávkovacího intervalu a zejména jeho prodloužení vede k rychlé reaktivaci TMA. Léčba byla v obou studiích poměrně dobře tolerována, závažnější infekční komplikace nebyly zaznamenány.

I když léčba eculizumabem nebyla srovnávána v randomizovaných studiích proti léčbě PF či infuzím plazmy, je z dosavadních výsledků jasné, že je výrazně účinnější než tato dosud aplikovaná léčba. Současně je třeba zdůraznit, že léčba jak PF, tak opakovanými infuzemi plazmy, má řadu potenciálních nežádoucích účinků. Patří mezi ně zejména alloimunitizace pacientů, která může znesnadňovat následnou transplantaci ledviny, alergické až anafylaktoidní reakce. V případě PF pak jsou to i rizika spojená s kanylací centrální žíly (George, 2010).

Literatura

- Campistol JM, Arias M, Ariceta G et al. An update for atypical haemolytic uraemic syndrome: diagnosis and the treatment. A consensus document. *Nephrologia* 2013;33:27–45.
- Caprioli J, Noris M, Briosi S, et al. Genetics of HUS: the impact of MCP, CFH, and IF mutations on clinical presentation, response to treatment, and outcome. *Blood* 2006;108:1267–1279.
- Fremeaux-Bacchi V, Fakhouri F, Garnier A, et al. Genetics and outcome of atypical hemolytic uremic syndrome: a nationwide French series comparing children and adults. *Clin J Am Soc Nephrol* 2013;8:554–562.
- George JN. How I treat patients with thrombotic thrombocytopenic purpura. 2010. *Blood* 2010;116:4060–4069.