

Léčba lupusové nefritidy rituximabem: studie LUNAR

Rovin BH, Furie R, Latinis K, et al. Efficacy and safety of rituximab in patients with active proliferative lupus nephritis: The LUPus Nephritis Assessment with Rituximab (LUNAR) Study. *Arthritis Rheum* 2012; e-pub ahead of print.

Lupusová nefritida se v průběhu života vyvine až u 50 % pacientů se systémovým lupus erythematoses (SLE). Přestože se prognóza pacientů s lupusovou nefritidou v posledních 40 letech dramaticky zlepšila, současné indukční režimy (kortikosteroidy a cyklofosfamid nebo mykofenolát mofetil) navodí kompletní remisi jen u menšiny léčených nemocných a odpověď na léčbu je relativně pomalá (střední doba do dosažení většinou jen parciální remise je cca 9 měsíců). Není tedy pochyb o tom, že jsou zapotřebí účinnější a rychleji působící léčebné režimy.

B-lymfocyty hrají významnou roli v patogenezi SLE: prezentují antigeny, produkují cytokiny, interagují s T-lymfocyty a vyzrávají do plazmatických buněk, které produkují autoprotilátky. Rituximab je chimerická monoklonální protilátka, která reaguje s antigenem CD20 na povrchu B-lymfocytů a navozuje jejich dlouhodobou depleci. Rituximab se používá v léčbě ne Hodgkinsonských lymfomů a nedávno byla prokázána účinnost rituximabu v léčbě ANCA-asociované vaskulitidy. Retrospektivní studie prokázaly účinnost rituximabu u lupusové nefritidy refrakterní na jiné terapeutické postupy (Pepper et al., 2009; Ramos-Casals et al., 2009; Catapano et al., 2010; Garcia-Carrasco et al., 2010; Terrier et al., 2010).

Ve studii LUNAR bylo testováno, zda přidání rituximabu (nebo placebo) k indukční léčbě aktivní proliferativní lupusové nefritidy kombinací mykofenolátu a kortikosteroidů zvýší pravděpodobnost dosažení remise (renální odpovědi).

Do studie byli zařazeni pacienti se SLE (dle kritérií ACR) ve věku 16–75 let s lupusovou nefritidou III nebo IV (fokální nebo difúzní proliferativní nefritidou) dle klasifikace ISN/RPS z roku 2003. Bioptická diagnóza nesměla být starší než 12 měsíců a pacienti museli mít poměr bílkovina/kreatinin v moči (v g/g kreatininu) > 1 (což velmi zhruba odpovídá proteinurii 1 g/24 hodin). Pokud byla biopsie starší než tři měsíce, byl požadován i aktivní močový sediment (> 10 erytrocytů na zorné pole). Do studie nebyli zařazeni pacienti s více než 50% glomerulosklerózou a intersticiální fibrózou a odhadovanou glomerulární filtrací < 25/ml/min/1,73 m².

Všichni pacienti byli léčeni mykofenolátem ve vstupní dávce 1,5 g/den ve třech dávkách, která byla v případě dobré tolerance zvýšena během jednoho měsíce na 3 g denně a neměnila se alespoň jeden rok. Vstupně byly podány tři pulsy 1 000 mg methylprednisolonu a 100 mg methylprednisolonu bylo podáno před každou dávkou rituximabu nebo placebo. Vstupní perorální dávka prednisolonu byla 0,75 mg/kg hmotnosti (maximálně 60 mg denně), dávka byla postupně snížena na maximálně 10 mg denně na konci čtvrtého měsíce

léčby. Pacienti v aktivní větvi dostali v i.v. infuzi 1 g rituximabu 1., 15., 168. a 182. den studie, v placebové větvi byla ve stejné dny podána infuze placebo. Pokud dostávali pacienti jiná imunosupresiva, byla vysazena před zahájením studie a nemohla být během ní podávána. Záchránná léčba (vysoké dávky kortikosteroidů po více než dva týdny nebo přidání dalšího imunosupresiva) znamenala ukončení podávání studijní medicíny a pacient byl hodnocen jako non-responder. Bylo dovoleno podávat antimalarika (v neměnicí se dávce) i inhibitory ACE nebo blokátory receptorů AT₁ pro angiotensin II. Zakázána byla nesteroidní antirevmatika. K vyřazení ze studie vedl pokles odhadované glomerulární filtrace o 50 % a více v průběhu léčby.

Primárním sledovaným parametrem byla „renální odpověď“, která byla hodnocena na konci 52. týdne jako kompletní (normální sérová koncentrace kreatininu, inaktivní močový sediment a poměr bílkovina/kreatinin v moči < 0,5), parciální (stabilizace sérové koncentrace kreatininu, 50% pokles erytrocytů a alespoň 50% pokles poměru bílkovina/kreatinin v moči < 1, pokud byl vstupně < 3; nebo < 3, pokud byl vstupně > 3) nebo žádná (nesplnění kritérií kompletní či parciální odpovědi).

K sekundárním sledovaným parametrům patřilo i hodnocení systémové aktivity SLE (skóre BILAG) a hodnocení SF-36, změna titru anti-ds-DNA protilátek a hladin C3 a C4. Počet pacientů byl kalkulován tak, aby bylo možno (s 90% statistickou silou) prokázat rituximabem indukované zvýšení počtu kompletních a parciálních odpovědí o 20 %, resp. o 5 %.

Celkem bylo k léčbě rituximabem nebo placebem randomizováno 144 pacientů v 52 centrech v USA (74 %) a jižní Americe. Studii ukončilo 88 % pacientů v placebové a 93 % v rituximabové větvi. Přerušení léčby bylo častější v placebové větvi (25 %) než v rituximabové větvi (10 %). Většinu vzorku (90 %) tvořily ženy, průměrný věk zařazených pacientů byl 30,6 ± 9,5 roku. Dle etnicity byli pacienti rozděleni zhruba na třetiny: počet černochů byl v obou větvích stejný, v placebové větvi mírně převládali běloši a v rituximabové větvi pacienti hispánského původu. U 54 % pacientů byla nefritida v době zařazení do studie nová, u 66 % pacientů byla diagnostikována maximálně dva roky před zařazením do studie. Lupusovou nefritidu třídy IV mělo 66 % pacientů, průměrná vstupní sérová koncentrace kreatininu byla 88,4 ± 44,2 μmol/l, průměrný poměr protein/kreatinin v moči byl 4,0 ± 2,9 g/g kreatininu. V době zařazení do studie bylo 44 % pacientů léčeno antimalariky, 47 % pacientů inhibitory ACE nebo blokátory receptorů AT₁, a 55 % pacientů užívalo alespoň šest měsíců před zařazením do studie kortikosteroidy. Průměrná denní dávka mykofenolátu v průběhu roční léčby byla v placebové větvi 2,4 ± 0,6 g a v rituximabové větvi 2,7 ± 0,4 g.

V 52. týdnu dosáhlo kompletní renální odpovědi 26,4 % pacientů v rituximabové větvi a 30,6 % pacientů v placebové větvi, parciální renální odpovědi dosáhlo 30,6 % pacientů v rituximabové větvi a 15,3 % v placebové větvi, celkově tedy odpovědělo 56,9 % pacientů léčených rituximabem a 45,8 % pacientů na placebo (rozdíl nebyly statisticky významné). Mezi pacienty s parciální odpovědí dosáhlo kompletní proteinurické odpovědi 32 % pacientů léčených rituximabem, ale jen 9 % pacientů užívajících placebo. Kompletní odpovědi z hlediska sérové koncentrace kreatininu dosáhlo 86 % pacientů na rituximabu a 64 % pacientů na placebo. Trend k výraznější odpovědi na rituximab byl zaznamenán u černochů (celková odpověď u 70 % pacientů na rituximabu a u 45 % pacientů na placebo), šlo především o častější parciální odpověď a vzhledem k malému počtu pacientů nebyl rozdíl statisticky významný.

Na konci 52. týdne klesla proteinurie významněji u pacientů léčených rituximabem (p < 0,05) a rozdíl dále vzrostl 78. týden sledování. Na konci 78. týdne dosáhli pacienti léčení rituximabem ve srovnání

s placebem statisticky významně častěji ($p < 0,05$) kompletní nebo parciální odpovědi proteinurie. Trend k větší odpovědi sérového kreatininu (80,6 % vs. 68,1 %) ve prospěch rituximabu byl statisticky nevýznamný. Záchranou terapií cyklofosfamidem bylo nutno použít u osmi pacientů užívajících placebo, ale jen u dvou pacientů léčených rituximabem ($p < 0,02$). U pacientů léčených rituximabem byla také v průběhu léčby nižší průměrná dávka steroidů. Pacienti léčení rituximabem dosáhli po roce léčby většího poklesu titru anti-ds-DNA ($p < 0,007$) a většího průměrného vzestupu C3 ($p < 0,03$). V obou léčebných větvích byl pokles proteinurie větší u pacientů, u nichž došlo k většímu než střednímu poklesu titru anti-ds-DNA.

Nežádoucí účinky (včetně infekcí) se vyskytly stejně často v rituximabové i placebové větvi, pacienti léčení rituximabem měli častěji leukopenii, neutropenii a hypotenzi. Závažné nežádoucí účinky se vyskytly častěji v placebové větvi (šlo o hospitalizace, které neměly vztah k infekcím). Závažné nežádoucí účinky po aplikaci infuze (generalizované edémy, anémie) se vyskytly u dvou pacientů na placebo a u jednoho pacienta na rituximabu.

Rituximab navodil pokles B-lymfocytů pod dolní limit normy u všech léčených pacientů s výjimkou jednoho. U pacientů s renální odpovědí na konci roku léčby byla zaznamenána větší tendence k časné rekonstituci B-lymfocytů než u non-responderů.

■ KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Vladimír Tesař, DrSc.

LUNAR je zatím největší randomizovaná, placebem kontrolovaná studie, která sledovala vliv přidání rituximabu k indukční léčbě aktivní proliferativní lupusové nefritidy. Zatímco řada menších nekontrolovaných studií a retrospektivních hodnocení prokázala účinnost rituximabu u pacientů s refrakterní lupusovou nefritidou, studie LUNAR neprokázala v daném uspořádání u pacientů s aktivní (nikoli refrakterní) lupusovou nefritidou významný vliv přidání rituximabu na výskyt kompletní a parciální renální odpovědi.

Jaké jsou důvody těchto rozdílů? Na první pohled by se mohlo zdát, že randomizovaná, placebem kontrolovaná studie musí v hodnocení účinnosti rituximabu nad nekontrolovanými pozorováními jednoznačně převážet. Interpretace dostupných dat ale není zdaleka tak snadná. V nekontrolovaných studiích byl rituximab obvykle použit u pacientů dříve léčených cyklofosfamidem a/nebo mykofenolátem, kteří byli pokládáni za refrakterní na standardní léčbu. Ve studii LUNAR refrakterní pacienti nebyli, polovina pacientů byla léčena rituximabem či placebem již při první klinické manifestaci lupusové nefritidy. U pacientů s vysoce aktivním (refrakterním) onemocněním lze snadněji prokázat účinnost léčby než u pacientů s jen mírnou či střední aktivitou, kteří jsou navíc léčeni vysokou dávkou mykofenolátu a na začátku i vysokou dávkou kortikosteroidů. Je třeba znovu zdůraznit, že studie LUNAR nesrovnávala indukční léčbu rituximabem s indukční léčbou cyklofosfamidem (jako tomu bylo ve studiích RITUXVAS a RAVE u ANCA-asociované vaskulitidy) či mykofenolátem, ale snažila se ukázat, že rituximab zvýší pravděpodobnost terapeutické odpovědi u pacientů léčených plnou indukční terapií (kombinací mykofenolátu a kortikosteroidů). Léčba rituximabem byla i u těchto již výrazně imunosuprimovaných pacientů bezpečná a nebyla spojena s novými, nečekanými, nebo častými nežádoucími účinky.

Přidání rituximabu k mykofenolátu a kortikosteroidům vedlo ve srovnání s placebem k častější (byť vzhledem k malému počtu pacientů statisticky nevýznamně) renální odpovědi u Afroameričanů. Afroameričané mají obvykle průběh lupusové nefritidy závažnější a ve srovnání s bílou populací hůře odpovídají na cyklofosfamid.

Přestože studie LUNAR neprokázala na konci roku sledování celkově lepší renální odpověď na přidání rituximabu ke standardní indukční léčbě, u pacientů léčených rituximabem došlo častěji k poklesu proteinurie i zlepšení renální funkce, méně často bylo nutno podat záchranou terapií cyklofosfamidem. Rituximab také vedl k významně většímu poklesu titru anti-ds-DNA protilátek a vzestupu hodnot komplementu. Sérologická odpověď korelovala s odpovědí proteinurie. Vzhledem ke krátké době sledování nebylo možno posoudit, zda mohly mít rozdíly v poklesu titru anti-ds-DNA protilátek, vzestupu C3 a proteinurii dopad na riziko relapsů lupusové nefritidy a dlouhodobou, zejména renální prognózu těchto pacientů (zdvojnásobení sérové koncentrace kreatininu či vývoj terminálního selhání ledvin).

Studie LUNAR bohužel zdaleka neměla optimální uspořádání. V klinické praxi nepotřebujeme rituximab jako přídatnou léčbu k cyklofosfamidů či mykofenolátu, ale jako léčbu pacientů, kteří nedostatečně odpovídají na léčbu cyklofosfamidem či mykofenolátem, nebo tuto léčbu netolerují. Budoucí rozšíření využití rituximabu v léčbě lupusové nefritidy tak bude zřejmě záviset na postupném přibývání dalších observačních dat (léčby refrakterních pacientů ve specializovaných centrech), a event. na zkušenostech z klinických studií, které budou hodnotit přínos rituximabu jako alternativní indukční či udržovací léčby, zejména u pacientů s těžším průběhem onemocnění. Do té doby by měl být rituximab dostupný jako záchraná léčba pacientům s onemocněním refrakterním na léčbu cyklofosfamidem i mykofenolátem a pacientům, kteří tuto léčbu netolerují, nebo by museli být léčeni příliš vysokými kumulativními dávkami cyklofosfamidů (> 15 g).

Literatura

- Catapano F, Chaudhry AN, Jones RB, et al. Long-term efficacy and safety of rituximab in refractory and relapsing systemic lupus erythematosus. *Nephrol Dial Transplant* 2010;25:3586–3592.
- Garcia-Carrasco M, Mendoza-Pinto C, Sandoval-Cruz M, et al. Anti-CD20 therapy in patients with refractory systemic lupus erythematosus: a longitudinal analysis of 52 Hispanic patients. *Lupus* 2010;19:213–219.
- Pepper R, Griffith M, Kirwan C, et al. Rituximab is an effective treatment for lupus nephritis and allows a reduction in maintenance steroids. *Nephrol Dial Transplant* 2009;24:3717–3723.
- Ramos-Casals M, Soto MJ, Cuadrado MJ, et al. Rituximab in systemic lupus erythematosus: a systematic review of off-label use in 188 cases. *Lupus* 2009;18:767–776.
- Terrier B, Amoura Z, Ravaud P, et al. Safety and efficacy of rituximab in systemic lupus erythematosus: results from 136 patients from the French AutoImmunity and Rituximab registry. *Arthritis Rheum* 2010;62:2458–2466.