

Deplece B lymfocytů je podmínkou účinnosti rituximabu u pacientů s lupusovou nefritidou

Gomez Mendez LM, Cascino MD, Garg J, et al. Peripheral blood B cell depletion after rituximab and complete response in lupus nephritis.

Clin J Am Soc Nephrol 2018;13:1502–1509.

B lymfocyty hrají důležitou roli v patogenezi lupusové nefritidy. B lymfocyty jsou atrahovány chemokiny do renálního intersticia, kde podstupují pod vlivem faktoru stimulujícího B lymfocyty (BAFF) klonální expanzi a dochází v nich k somatickým hypermutacím se selekcí B lymfocytů reagujících na místní antigeny.¹ Zánět intersticia je jedním z faktorů přispívajících u lupusové nefritidy k progresi chronické renální insuficience. Terapie zaměřená na depleci B lymfocytů (rituximab) nebo na modulaci jejich aktivity (protilátky proti BAFF – např. belimumab) by tak mohla mít u lupusové nefritidy příznivý vliv na průběh onemocnění.

Rituximab byl u lupusové nefritidy srovnáván s placebem ve studii LUNAR (The Lupus Nephritis Assessment with Rituximab).² V této studii nebyl prokázán příznivý vliv rituximabu na vývoj kompletní a parciální remise lupusové nefritidy přesto, že bylo dosaženo poklesu počtu B lymfocytů v periferní krvi na méně než 20/μl. V myších modelech ale bylo ukázáno, že podání rituximabu nevede konzistentně ke kompletní a dostatečně dlouhé depleci B lymfocytů a že také deplece B lymfocytů v tkáních (včetně renálního intersticia) může být inkompletní.³ Již dříve bylo prokázáno, že inkompletní deplece B lymfocytů je u systémového lupus erythematoses (SLE) spojena s nedostatečnou terapeutickou odpovědí⁴ a s představou, že úplné deplece B lymfocytů by bylo možno dosáhnout např. obinutuzumabem.⁵

Komentovaná studie je retrospektivní analýzou dynamiky deplece B lymfocytů ze studie LUNAR. Autoři předpokládali, že variabilita ve stupni a délce deplece B lymfocytů měla v této studii vztah ke klinické odpovědi (pravděpodobnosti vývoje kompletní remise B lymfocytů).

Do studie LUNAR bylo v letech 2006–2009 v USA a Latinské Americe randomizováno 144 pacientů s lupusovou nefritidou ve věku 16–75 let. Pacienti splnili kritéria American College of Rheumatology (ACR) pro diagnózu SLE, měli (alespoň v minulosti) pozitivní antinukleární

protilátky, v renální biopsii lupusovou nefritidu typu III nebo IV (buď samostatně, nebo v kombinaci s typem V) a poměr protein/kreatinin < 1 g/g (tj. cca 0,1 g/mmol). Pacienti s více než 50% glomerulosklerózou v renální biopsii a/nebo s odhadovanou glomerulární filtrací nižší než 25 ml/min/1,73 m² nebyli do studie zařazeni. Pacienti byli randomizovaně rozděleni v poměru 1 : 1 k léčbě rituximabem nebo placebem. V této retrospektivní analýze byli hodnoceni pouze pacienti, kteří byli léčeni rituximabem. Z analýzy byli vyřazeni pacienti, u kterých nebyla dostatečná data k posouzení stupně a délky deplece B lymfocytů. K hodnocení tak nakonec zbylo 68 pacientů léčených rituximabem.

Pacienti dostali čtyři dávky rituximabu à 1 g (ve dnech 1, 15, 168 a 182). Současně byli léčeni mykofenolátem v dávce 3 g denně. Pacienti rovněž dostali pulsy methylprednisolonu v dávce 100 mg (ve dnech 15, 168 a 182) a dále byli léčeni perorálním prednisonem ve vstupní dávce 0,75 mg/kg/den, která byla snížena do 16. týdne na 10 mg denně (podobně jako ve studii ALMS). Celková doba sledování byla 78 týdnů.

Hodnoty B lymfocytů byly měřeny pomocí laboratorní metody průtokové cytometrie (FACS) v prvním měsíci studie každé dva týdny, poté každé čtyři týdny do 52. týdne a poté každých 12 týdnů do 78. týdne. Deplece B lymfocytů byla definována trojím způsobem: 1. podle protokolu studie LUNAR (počet CD19 buněk < 20 buněk/μl), 2. podle dřívějších studií u SLE (počet CD19 buněk < 5 buněk/μl) a 3. nejpřísněji, jako počet CD19 buněk 0/μl. Tento počet byl označen jako kompletní deplece B lymfocytů.

Jako kompletní odpověď (remise) byl ve studii definován pokles poměru proteinu a kreatininu < 0,5 g/g kreatininu (z 24hodinového sběru) současně s normální sérovou koncentrací kreatininu nebo u pacientů, u kterých byla sérová koncentrace kreatininu normální před zahájením léčby, se vzestupem sérové koncentrace kreatininu o < 15 %. Složený primární cílový ukazatel ve studii zahrnoval výše

popsanou kompletní odpověď, navíc s inaktivním močovým sedimentem (< 5 erytrocytů na zorné pole). Vzhledem k chybějícím datům a nedávným publikacím, které ukázaly, že aktivní močový sediment není u lupusové nefritidy prediktorem prognózy,⁶ nebyl v této sekundární analýze složený cílový ukazatel hodnocen. Kompletní odpověď (remise) byla hodnocena v týdnu 52 a 78. Byl také hodnocen čas do první kompletní odpovědi.

Všech 68 pacientů dosáhlo během 86 dnů poklesu počtu B lymfocytů pod 20/μl a během 182 dnů poklesu na méně než 5/μl B lymfocytů, kompletní deplece B lymfocytů (0 buněk/μl) ale dosáhlo během 365 dnů jen 53 (78 %) pacientů. U žádného z pacientů nedošlo k depleci B lymfocytů po 365 dnech. Dvanáct procent pacientů dosáhlo kompletní deplece B lymfocytů již po první infuzi, 35 % po druhé infuzi, 7 % po třetí a 24 % po čtvrté infuzi. Dvaadvacet procent pacientů kompletní deplece B lymfocytů nedosáhlo nikdy.

Pacienti, u nichž došlo ke kompletní periferní depleci B lymfocytů, měli vstupně významně vyšší odhadovanou glomerulární filtraci (79 ml/min/1,73 m² vs. 58 ml/min/1,73 m², $p = 0,02$), nižší poměr protein/kreatinin (3,3 g/g vs. 5,2 g/g, $p = 0,008$), vyšší průměrnou sérovou koncentraci albuminu (28 g/l vs. 21 g/l, $p < 0,001$), byli méně často nefrotičtí (28 % vs. 73 %, $p = 0,002$), měli

vyšší hodnotu C₃ (69 mg/dl vs. 59 mg/dl, $p = 0,03$), měli častěji pozitivní anti-Sm protilátky (32 % vs. 7 %, $p = 0,05$) a měli vyšší maximální (vrcholovou) koncentraci rituximabu (456 mg/ml vs. 386 mg/ml, $p = 0,05$). V multivariátní analýze byly nezávislými prediktory ovlivňujícími dosažení kompletní deplece B lymfocytů: vstupně nefrotický syndrom a pozitivita anti-Sm protilátek a dále vrcholové koncentrace rituximabu.

Čtyřicet procent (resp. 47 %) pacientů, kteří dosáhli kompletní periferní deplece B lymfocytů, mělo v 52. týdnu (resp. v 78. týdnu) kompletní odpověď na léčbu. Dosažení kompletní deplece B lymfocytů výrazně (téměř šestinásobně) zvyšovalo šanci na dosažení kompletní remise v 78. týdnu (relativní riziko 5,8, $p = 0,03$). Střední doba, po kterou byli pacienti v kompletní depleci B lymfocytů, byla 64 dnů (mezi 52. a 71. týdnem). Delší než průměrná doba, ve které byli pacienti v kompletní depleci B lymfocytů, byla asociována s vyšší pravděpodobností kompletní remise v 78. týdnu (relativní riziko 4,1, $p = 0,008$). Střední doba do dosažení kompletní deplece B lymfocytů představovala 182 dní. Střední doba do dosažení kompletní remise byla 170 dní. Každých dalších 30 dní navíc do dosažení kompletní deplece B lymfocytů bylo spojeno s nižší pravděpodobností dosažení kompletní remise v 78. týdnu (relativní riziko 0,89, $p = 0,02$).

KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Vladimír Tesař, DrSc., FASN, FERA

Komentovaná studie tedy potvrdila hypotézu autorů, že vyšší stupeň a delší trvání deplece B lymfocytů má u lupusové nefritidy vliv na pravděpodobnost dosažení kompletní odpovědi (remise). Prediktory kompletní terapeutické odpovědi v 78. týdnu (ale nikoliv v 52. týdnu) byly kompletní periferní deplece B lymfocytů, délka kompletní periferní deplece i čas do dosažení kompletní deplece. Zdá se tedy, že k dosažení kompletní odpovědi je u pacientů s lupusovou nefritidou i při léčbě rituximabem třeba více než 52 týdnů. U pacientů, kteří dosáhli periferní deplece B lymfocytů, došlo mezi 52. a 78. týdnem k dalšímu zvýšení počtu těch, kteří dosáhli kompletní odpovědi.

Existuje několik možných vysvětlení pozdní terapeutické odpovědi na kompletní depleci B lymfocytů. Kromě pomalého hojení imunitně zprostředkovaného poškození ledvin může jít i o postupné vyčerpání B lymfocytů v lymfoidních strukturách renálního intersticia, které jsou sice vůči podávání rituximabu refrakterní, nemohou však být při kompletní periferní depleci B lymfocytů adekvátně doplňovány. Inkompletní periferní deplece B lymfocytů zřejmě nedokáže obnovování lymfoidních struktur v renálním intersticiu zabránit.

Kompletní odpovědi (remise) ale dosáhla stále jen méně než polovina pacientů, u kterých bylo docíleno kompletní periferní deplece B lymfocytů, pravděpodobně v důsledku perzistence autoreaktivních B lymfocytů a plazmatických buněk nejen

v lymfoidních strukturách renálního intersticia, ale i v kostní dřeni.⁷ Podání rituximabu navíc vede k vzestupu sérových koncentrací faktoru stimulujícího B lymfocyty (BAFF), který mj. prodlužuje přežívání autoreaktivních B lymfocytů. V současné době je proto testována strategie podání protilátky proti BAFF, belimumabu, sekvenčně po navození deplece B lymfocytů rituximabem (NCT02284984). Účinnost deplece B lymfocytů lze také zvýšit podáním nových protilátek proti antigenu CD20 (tzv. 2. typu), např. obinutuzumabu, který navíc navozuje deplece B lymfocytů i v lymfatických uzlinách (a potenciálně i v ledvinách). V současné době probíhá studie fáze II, která srovnává účinnost obinutuzumabu (NCT01905943) vs. placebo u pacientů s lupusovou nefritidou léčených mykofenolátem a kortikosteroidy.

Dosažené sérové koncentrace rituximabu jsou i u pacientů se SLE bez proteinurie významně nižší než u pacientů s revmatoidní artritidou, pravděpodobně v důsledku zvýšeného katabolismu imunoglobulinu G u SLE.⁸ U nefrotických pacientů s lupusovou nefritidou navíc dochází ke zvýšeným ztrátám rituximabu do moči. U pacientů se SLE a zejména u nefrotických pacientů s lupusovou nefritidou může být tedy režim podávání rituximabu užíván u revmatoidní artritidy nedostatečný a měl by být adekvátně modifikován.

Důvody, proč byla kompletní periferní deplece B lymfocytů u pacientů s lupusovou nefritidou asociována s anti-Sm pro-

tilátkami (které jsou obvykle prediktorem špatné prognózy), nejsou jasné.

Komentovaná studie dle mého názoru zásadně ovlivňuje náš přístup k léčbě pacientů s lupusovou nefritidou rituximabem a k hodnocení účinnosti periferní deplece B lymfocytů. Post hoc analýza dat ze studie LUNAR jasně ukázala, že rituximab je účinný u značné části pacientů, ale že podmín-

kou jeho účinnosti je dosažení kompletní periferní deplece B lymfocytů. Nedosažení kompletní odpovědi (remise) u více než 50 % pacientů, kteří dosáhli kompletní periferní deplece, ale ukazuje, že je nutno najít ještě účinnější terapeutické režimy, z nichž dva jsou v současné době testovány: kombinace rituximabu s belimumabem a nahrazení rituximabu obinutuzumabem.

LITERATURA

1. Chang A, Henderson SG, Brandt D, et al. In situ B cell-mediated immune responses and tubulointerstitial inflammation in human lupus nephritis. *J Immunol* 2011;186:1849–1860.
2. 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 study. *Arthritis Rheum* 2012;64:1215–1226.
3. Albert D, Dunham J, Khan S, et al. Variability in the biological response to anti-CD20 B cell depletion in systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 2008;67:1724–1731.
4. Vital EM, Dass S, Buch MH, et al. B cell biomarkers of rituximab responses in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2011;63:3038–3047.
5. Reddy V, Dahal LN, Cragg MS, et al. Optimising B-cell depletion in autoimmune disease: is obinutuzumab the answer? *Drug Discov Today* 2016;21:1330–1338.
6. Tamirou F, Lauwerys BR, Dall'Era M, et al. A proteinuria cut-off level of 0.7 g/day after 12 months of treatment best predicts long-term renal outcome in lupus nephritis: data from the MAINTAIN Nephritis Trial. *Lupus Sci Med* 2015;2:e000123.
7. Ahuja A, Shupe J, Dunn R, et al. Depletion of B cells in murine lupus: efficacy and resistance. *J Immunol* 2007;179:3351–3361.
8. Reddy V, Croca S, Gerona D, et al. Serum rituximab levels and efficiency of B cell depletion: differences between patients with rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus. *Rheumatology (Oxford)* 2013;52:951–952.