

Rituximab v léčbě membranózní nefropatie – je čas změnit doporučení?

Fervenza FC, Appel GB, Barbour SJ, et al.; MENTOR Investigators. Rituximab or Cyclosporine in the Treatment of Membranous Nephropathy.

N Engl J Med 2019;381:36–46.

Membranózní nefropatie (MN) patří k celosvětově nejčastějším příčinám nefrotického syndromu. U části nemocných se vyvine spontánní remise, ale pacienti, kteří mají nadále nefrotický syndrom, jsou ohroženi vysokým rizikem rozvoje terminálního selhání ledvin.¹ Celkem 70–80 % pacientů s MN má cirkulující protilátky proti receptoru pro fosfolipázu A₂ (PLA₂R)² a 1–3 % proti THSD7A (thrombospondin type-1 domain-containing 7A).³

Iniciální terapie pacientů s MN je podpůrná, imunosupresivní terapie je doporučena pro pacienty s perzistujícím nefrotickým syndromem.⁴ Režim se střídavým podáním cyklofosfamidu a kortikosteroidů je efektivní u 60–70 % pacientů, ale je spojen s významnými nežádoucími účinky. Kalcineurinové inhibitory, včetně cyklosporinu, jsou také účinné a jsou preferovány v léčbě MN v Severní Americe, ale jsou spojeny s vysokým výskytem relapsu po ukončení terapie i s častým výskytem nežádoucích účinků (např. hypertenze či nefrotoxicity).

Dysfunkce B lymfocytů hraje roli v patogenezi MN, a selektivní deplece B lymfocytů navozená rituximabem se tedy zdá slibným přístupem. V nekontrolovaných studiích vedlo jeho podávání k redukci proteinurie o 60–80 % u většiny pacientů. Jedna randomizovaná studie⁵ porovnávala u MN rituximab s podpůrnou terapií, a přestože studie nedosáhla primárního cíle v šesti měsících, v dalším sledování po dobu 12–24 měsíců prokázala častější remisi při podávání rituximabu.

Cílem komentované, otevřené, randomizované multicentrické studie MENTOR bylo zjistit, zda je rituximab non-inferiorní vůči cyklosporinu v navození a udržení remise proteinurie u pacientů s primární MN. Do studie byli zařazeni pacienti s biopticky prokázanou diagnózou MN ve věku 18–80 let s proteinurií vyšší než 5 g/24 hodin a s clearance kreatininu vyšší než 40 ml/min/1,73 m². Všichni pacienti byli aspoň tři měsíce před randomizací léčeni podpůrnou terapií, včetně léčby blokátory renin-angiotenzinového systému. Pokud trvala proteinurie, pacienti byli následně randomizováni v poměru 1 : 1 buď k léčbě rituximabem, nebo cyklosporinem.

Rituximab byl podán v dávce 1 g ve dnech 1 a 15. Pokud po šesti měsících došlo k poklesu proteinurie o alespoň 25 %, ale nebylo dosaženo kompletní remise, byl podán druhý cyklus léčby rituximabem, bez ohledu na počet B lymfocytů. V případě kompletní remise nebyl druhý cyklus podáván, stejně jako v případě, že došlo k poklesu proteinurie o méně než 25 %, což bylo považováno za selhání léčby.

Cyklosporin byl podáván v úvodní dávce 3,5 mg/kg/den s cílovou údolní koncentrací cyklosporinu 125–175 ng/ml. Pokud bylo po šesti měsících dosaženo kompletní remise, byl cyklosporin postupně během dvou měsíců vysazen. Pokud nedošlo po šesti měsících k poklesu proteinurie ani o 25 %, bylo to považováno za selhání léčby. V případě poklesu proteinurie o více než 25 % bylo v léčbě cyklosporinem pokračováno po dobu 12 měsíců, poté byly dávky cyklosporinu postupně sníženy a po dvou měsících byl cyklosporin vysazen.

Primárním hodnoceným ukazatelem byla sdružená kompletní nebo parciální remise po 24 měsících. Kompletní remise byla definována jako proteinurie nižší než 0,3 g/24 hodin s koncentrací albuminu v séru vyšší než 35 g/l. Parciální remise byla definována jako redukce proteinurie o aspoň 50 % plus proteinurie v rozmezí 0,3–3,5 g/24 hodin na konci léčebného cyklu.

Do studie bylo zařazeno celkem 130 pacientů v Severní Americe s průměrným věkem 52 let, 77 % bylo mužů, 74 % pacientů bylo anti-PLA₂R pozitivních, jeden pacient měl anti-THSD7A protilátky. Medián vstupní proteinurie byl 8,9 g/den v obou skupinách. Po 24 měsících se 39 pacientů (60 %) ve větví s rituximabem a 13 (20 %) ve větví s cyklosporinem nacházelo v kompletní nebo parciální remisi (rozdíl 40 % splňuje kritéria pro non-inferioritu i superioritu, $p < 0,001$). Kompletní remise po 24 měsících byla přítomna u 23 pacientů (35 %) léčených rituximabem a u žádného pacienta léčeného cyklosporinem.

V sekundární analýze byly splněny požadavky na non-inferioritu rituximabu v remisi proteinurie po 12 měsících ($p = 0,004$, kompletní nebo parciální remise byla přítomna

u 39 [60 %] pacientů léčených rituximabem a u 34 [52 %] léčených cyklosporinem). Do měsíce 24 došlo u 2 ze 39 (5 %) pacientů v remisi po léčbě rituximabem k selhání terapie, zatímco po cyklosporinu bylo selhání v tomto časovém intervalu pozorováno u 21 z 34 pacientů (62 %).

Účinek rituximabu v porovnání s cyklosporinem byl srovnatelný ve všech podskupinách (dle věku, proteinurie, positivity anti-PLA₂R, předchozí imunoprese) s výjimkou pohlaví, kde byl vyšší přínos rituximabu zaznamenán u žen, ale rozdíl vymizel po adjustaci na vstupní koncentrace anti-PLA₂R. U pacientů anti-PLA₂R pozitivních byl pokles koncentrace anti-PLA₂R rychlejší, výraznější a s delším trváním u pacientů léčených rituximabem než u těch, jimž byl podáván cyklosporin.

Průměrná proteinurie u pacientů v remisi po 24 měsících byla 0,3 g/24 hodin ve skupině s rituximabem a 1,02 g/24 hodin ve skupině s cyklosporinem. Clearance

kreatininu po 24 měsících byla u pacientů v remisi po léčbě rituximabem v průměru o 18 ml/min vyšší než po terapii cyklosporinem.

Celkový výskyt nežádoucích účinků byl mezi pacienty léčenými rituximabem a cyklosporinem srovnatelný (71 % vs. 78 %), závažné nežádoucí účinky se vyskytly u 11 pacientů (17 %) léčených rituximabem a u 20 (31 %) léčených cyklosporinem ($p = 0,06$). Rituximab byl častěji spojen s výskytem reakcí na infuzi a s pruritem, zatímco při podávání cyklosporinu byly častější gastrointestinální komplikace a zvýšení koncentrace kreatininu v séru.

Závěrem autoři shrnují, že rituximab byl u pacientů s MN s vysokým rizikem progresivního onemocnění non-inferiorní v porovnání s cyklosporinem v dosažení parciální nebo kompletní remise proteinurie po 12 měsících a byl superiorní v udržení remise proteinurie po 24 měsících.

KOMENTÁŘ

MUDr. Zdenka Hrušková, Ph.D.; prof. MUDr. Vladimír Tesař, DrSc., FASN, FERA

Membranózní nefropatie je v našich podmínkách u dospělých pacientů nejčastější příčinou nefrotického syndromu a dle údajů z celorepublikového registru renálních biopsií to je po Iga nefropatii druhá nejčastější primární glomerulonefritida.⁶ Objev anti-PLA₂R protilátek v roce 2009³ otevřel cestu k možné neinvazivní diagnostice MN (aspoň u pacientů bez anamnézy komplikujících onemocnění s normální renální funkcí a pozitivitou protilátek), ale zatím je toto téma ještě kontroverzní a renální biopsie byla vyžadována i v komentované studii.

Dle platných doporučení KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes)⁴ je imunosupresivní terapie indikována u pacientů s MN se závažným až život ohrožujícím nefrotickým syndromem ihned nebo u pacientů s trvajícím proteinurií po předchozí šestiměsíční podpůrné terapii. Právě tato druhá skupina pacientů byla zařazena do komentované studie MENTOR, kde byla ale vyžadována pouze tříměsíční doba observace před randomizací. Zkrácení doby podpůrné terapie se zdá logickým krokem zejména u pacientů s vysokou (a neklesající) koncentrací anti-PLA₂R protilátek, kde je spontánní remise méně pravděpodobná,⁷ ale očekávaný přínos léčby musí převažovat nad riziky podávané terapie.

*Lékem volby dle doporučení KDIGO by u MN i dnes měla být šestiměsíční léčba po měsíci se střídajícího podávání cyklofosfamidů a kortikosteroidů, cyklosporin (nebo takrolimus) je pak dle těchto doporučení alternativou u pacientů, kteří si tento režim nepřejí nebo je u nich kontraindikován. Léčba alkylačními cytostatiky je ale spojena s relativně častými nežádoucími účinky (např. infekce, myelotoxicita, gonadotoxicita), a proto je ve Spojených státech amerických preferován režim s kalci-
neurinovými inhibitory, které byly jako komparátor zvoleny i v komentované studii. Její výsledky pak potvrzují vcelku dobrý bezpečnostní profil cyklosporinu s jen mírně vyššími závažnými nežádoucími účinky ve srovnání s rituximabem, zatímco re-*

žim s alkylačními cytostatiky zvyšuje dle retrospektivní studie výskyt nežádoucích účinků významně více.⁸

Rituximab, chimérická monoklonální protilátka proti antigenu CD20 navozující depleci periferních B lymfocytů, se stále častěji využívá v léčbě autoimunitních onemocnění i nefropatií. V léčbě MN byl poprvé použit již před více než 15 lety a mnohá data z observačních a nekontrolovaných studií potvrzovala jeho dobrý vliv u pacientů s MN, a to i v případě jeho využití jako imunosupresivní léčby první linie.^{9,10}

V dříve publikované randomizované francouzské studii GEMRITUX,⁵ srovnávající skupinu pacientů s MN léčených iniciálně dvěma dávkami rituximabu à 375 mg/m² s pacienty léčenými konvenční neimunosupresivní antiproteinurickou terapií, však nebyl splněn primární cíl (vyšší výskyt remise po šesti měsících léčby), nicméně studie ukázala vyšší výskyt remise ve skupině s rituximabem na konci observační fáze studie (medián 17 měsíců). V několika studiích včetně studie GEMRITUX bylo zjištěno, že léčba rituximabem je spojena s rychlým poklesem titru protilátek proti fosfolipáze A₂, a právě tato „imunologická“ remise je známá jako důležitý prediktor klinické remise, která může následovat později.^{2,5,10} Komentátoři studie se proto shodují, že hodnotit vliv léčby po šesti měsících zřejmě bylo předčasné.

Uspořádání studie, délka sledování i výběr pacientů do studie může hrát velkou roli v jejím (ne)úspěchu. Zatímco vliv léčby rituximabem byl např. potvrzen u ANCA-asociované vaskulitidy jak v léčbě indukční, tak udržovací, studie s rituximabem u systémového lupus erythematoses i u lupusové nefritidy nespĺnily očekávání a nedosáhly primárních cílů. Hodnocení (lépe zvoleného) primárního ukazatele po 24 měsících ve studii MENTOR tak dosáhlo nejen non-inferiority, ale dokonce i superiority, zejména díky narůstajícímu rozdílu mezi oběma léčenými skupinami mezi 13. a 24. měsícem. Zdůraznit

je třeba i významný rozdíl v dosažení kompletní remise, spojené s dlouhodobě dobrou prognózou,¹¹ ve prospěch rituximabu (35 % vs. 0 %). Jak je obecným rizikem léčby kalcineurinovými inhibitory, u mnoha pacientů i ve studii MENTOR došlo k relapsu po vysazení terapie cyklosporinem, které bylo poměrně rychlé, ale pomalejší způsob by asi jen zmírnil rozdíly zjištěné za 24 měsíců či odsunul hlavní rozdíl do pozdější doby.

Pro klinickou praxi je důležitý i fakt, že dávka rituximabu použitá ve studii MENTOR byla 2 × 1 g po 14 dnech, s eventuálním opakováním cyklu po šesti měsících u pacientů, kteří nedosáhli kompletní remise, a není důvod, aby se tento režim nestal základním pro pacienty s MN, u nichž bude indikována léčba rituximabem. Původně mnohdy používaný „lymfomový“ režim v dávce 375 mg/m² podané celkem 4× po týdnu je pro pacienta i lékaře složitější, vede k více infuzím a k vyšší spotřebě rituximabu.⁹ I když italská autoři později přešli na podávání jedné dávky 375 mg/m² a další dávky indikovali jen dle hodnot B lymfocytů,^{9,10} jednotný režim v dávce 2 × 1 g po 14 dnech je nepochybně jednodušší. Bylo by ale zajímavé vidět, jaké byly koncentrace B lymfocytů ve studii MENTOR u jednotlivých podskupin pacientů léčených rituximabem a zda existovala souvislost mezi deplecí a trváním klinické odpovědi, autoři

prezentují celková data, kde byly hodnoty CD19+ lymfocytů po roce obecně nízké, a odvolávají se na své dřívější publikace, kde nebyl zjištěn vztah mezi odpovědí proteinurie a hodnotou B lymfocytů po 12 měsících.¹²

Přestože je studie MENTOR důležitým a úspěšným krokem na cestě k účinnější a ideálně i bezpečnější terapii MN, pro definitivní závěry je vhodné vyčkat ještě na výsledky randomizované kontrolované studie RI-CYCLO (NCT03018535) srovnávající rituximab a tzv. Ponticelliho protokol s cyklofosfamidem. Očekávána jsou také data z evropské randomizované kontrolované multicentrické studie STARMEN (NCT01955187) srovnávající kombinaci rituximabu a takrolimu s léčbou cyklofosfamidem a kortikosteroidy. Již dnes je však možné využít rituximab u pacientů s MN nejen tam, kde předchází („standardní“) imunosupresivní léčba selhává či není tolerována, ale i tam, kde není možná či žádoucí, a studie MENTOR volbu rituximabu nepochybně posouvá na přednější místa. Využití rituximabu jako léku první volby u všech pacientů s MN je kromě (vstupní) ceny limitováno i jeho neúčinností u přibližně 25–30 % pacientů, a do budoucna tak bude nutné zejména identifikovat podskupiny pacientů, kteří by z léčby mohli vyléčit nejvíce, což by mělo být hlavní prioritou dalších studií.¹¹

LITERATURA

1. Troyanov S, Wall CA, Miller JA, et al. Idiopathic membranous nephropathy: definition and relevance of a partial remission. *Kidney Int* 2004;66:1199–1205.
2. Beck Jr LH, Bonegio RG, Lambeau G, et al. M-type phospholipase A2 receptor as target antigen in idiopathic membranous nephropathy. *N Engl J Med* 2009;361:11–21.
3. Tomas NM, Beck LH Jr, Meyer-Schwesinger C, et al. Thrombospondin type-1 domain-containing 7A in idiopathic membranous nephropathy. *N Engl J Med* 2014;371:2277–2287.
4. KDIGO Clinical Practice Guidelines for Glomerulonephritis. *Kidney Int* 2012;(Suppl.2):1–143.
5. Dahan K, Debiec H, Plaisier E, et al. Rituximab for severe membranous nephropathy: A 6-month trial with extended follow-up. *J Am Soc Nephrol* 2017;28:348–358.
6. Jančová E a kol. Český registr biopsií nativních ledvin 1994–2017. Dostupné online z: www.nefrol.cz/force-download/1291
7. Ruggenti P, Fervenza FC, Remuzzi G. Treatment of membranous nephropathy: time for a paradigm shift. *Nat Rev Nephrol* 2017;13:563–579.
8. van den Brand JAJG, Ruggenti P, Chianca A, et al. Safety of rituximab compared with steroids and cyclophosphamide for idiopathic membranous nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2017;28:2729–2737.
9. Ruggenti P, Cravedi P, Chianca A, et al. Rituximab in idiopathic membranous nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2012;23:1416–1425.
10. Ruggenti P, Debiec H, Ruggiero B, et al. Phospholipase A2 receptor antibody titer predicts post-rituximab outcome of membranous nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2015;26:2545–2558.
11. Ruggenti P, Remuzzi G. A First Step toward a New Approach to Treating Membranous Nephropathy. *N Engl J Med* 2019;381:86–88.
12. Fervenza FC, Abraham RS, Erickson SB, et al. Rituximab therapy in idiopathic membranous nephropathy: a 2-year study. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010;5:2188–2198.