

# Kombinace takrolimu s nízkodávkovanými kortikosteroidy pro léčbu nefrotického syndromu na podkladě minimálních změn u dospělých

Chin HJ, Chae DW, Kim YC, et al. Comparison of the Efficacy and Safety of Tacrolimus and Low-Dose Corticosteroid with High-Dose Corticosteroid for Minimal Change Nephrotic Syndrome in Adults.

*J Am Soc Nephrol* 2021;32:199–210.

Syndrom minimálních změn (minimal change disease, MCD) patří mezi nejčastější primární glomerulonefritidy. Je typický nefrotickou proteinurií. V dětství je MCD příčinou až 90 % idiopatických nefrotických syndromů. Vzhledem k vysoké odpovědi na léčbu kortikosteroidy (KS) je u pediatrických pacientů označován jako „kortikosenzitivní nefrotický syndrom“. S věkem odpověď na léčbu kortikosteroidy klesá. Do navození remise je potřeba delší čas léčby, relapsy jsou časté. Četnost relapsů je uváděna mezi 48–76 %, vyšší je u pacientů mladších 45 let. Vysoká kortikoidová nálož je asociována s mnoha nežádoucími účinky, jež zahrnují osteoporózu, hmotnostní přírůstek, metabolický syndrom, steroid-dependentní diabetes, infekční komplikace, vředovou chorobu, a v neposlední řadě kosmetické nežádoucí účinky, strie nebo měsícovitý obličej. U pacientů často relabujících při léčbě kortikosteroidy nebo dependentních na této terapii je snaha o redukci dávek kortikosteroidů při kombinaci s jinými přípravky nebo je přímo indikována „steroid-free“ léčba kalcineurinovými inhibitory (CNI), alkylačními látkami nebo antimetabolity. Kombinovaná terapie takrolimem a nízkou dávkou kortikosteroidů by s ohledem na nižší množství nežádoucích účinků asociovaných se steroidy a vzhledem k podocytoprotektivnímu účinku mohla být potenciálně úspěšnou léčbou.

Jedná se o multicentrickou randomizovanou otevřenou („open-label“) studii prováděnou v univerzitních nemocnicích v Koreji v letech 2012–2017. Cílem studie bylo zhodnocení přínosu kombinace léčby takrolimem a steroidy oproti standardní terapii u pacientů s MCD s ohledem na časnou odpověď a četnost relapsů v dlouhodobém průběhu. Základním předpokladem setrvání ve studii bylo dosažení remise (poměr protein/kreatinin < 0,2 g/g) během osmi týdnů od zahájení terapie. Pacienti, kteří nedosáhli remise nebo u nichž došlo k poklesu odhadované glomerulární filtrace (eGFR) na méně než 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, byli

ze studie vyřazeni. Pacienti, kteří dosáhli remise onemocnění, byli rozděleni do dvou ramen: 1. léčba takrolimem s nízkou dávkou kortikosteroidů a 2. monoterapie standardní dávkou kortikosteroidů. Za tzv. fázi remise bylo považováno období ještě dva týdny po dosažení remise. Poté byla hodnocena tzv. udržovací fáze trvající od 15. dne po dosažení remise až do 24. týdne od vstupu do studie. V této fázi byla dávka kortikosteroidů v obou ramenech redukována. Skupina 1 byla od zahájení léčby po dobu fáze remise léčena kombinací kortikosteroidů v dávce 0,5 mg/kg/den a takrolimu v dávce 0,05 mg/kg 2× denně s cílem dosáhnout hodnoty 5–10 ng/ml, v udržovací fázi byly dávky kortikosteroidů snižovány o 5 mg/týden a hodnota takrolimu udržována v rozmezí 3–8 ng/ml. Skupina 2 byla léčena do ukončení fáze remise kortikosteroidy v dávce 1 mg/kg/den, která byla od začátku udržovací fáze snižována o 5 mg/týden. Cílová dávka kortikosteroidů byla stejná v obou skupinách – 7,5 mg/den pro pacienty s hmotností ≥ 80 kg a 5 mg/den pro pacienty s hmotností < 80 kg.

Celkem bylo zahrnuto 67 pacientů ve skupině takrolimus + KS a 69 pacientů ve skupině s vysokou dávkou KS. Studii dokončilo 113 pacientů. Jedenáct ji předčasně ukončilo na vlastní přání, důvod nesouvisel s léčebnou terapií, dalších 11 (srovnatelně v obou skupinách) pro nežádoucí účinky terapie (tuberkulóza, alopecie, bolesti břicha, slabost v dolních končetinách ve skupině kombinované imunosuprese [IS], pneumonie, bronchitida, otok v obličeji, palpitace, herpes zoster ve skupině s vysokodávkovanými KS). Kompletní remise během osmi týdnů dosáhlo 53/67 (79,1 %) pacientů ve skupině s kombinovanou IS a 53/69 (76,8 %) ve skupině s monoterapií KS (nevýznamné [NS]). Střední čas k dosažení remise byl 15 (14–27) dní ve skupině s kombinovanou IS a 25 (14–28) dní ve skupině s vysokodávkovanými kortikosteroidy ( $p = 0,16$ ). K relapsu došlo u 3/53 (5,7 %) pacientů léčených takrolimem a u 12/53

(22,6 %) ve skupině s monoterapií KS při jejich detrakci ( $p = 0,01$ ). V obou skupinách u více než 50 % pacientů během sledovaného období nedošlo k relapsu onemocnění. Interval bez relapsů byl významně delší u pacientů léčených takrolimem ( $p = 0,02$ ). Nejčastěji udávanými nežádoucími účinky léčby v obou skupinách byly gastrointestinální obtíže, ve skupině s kombinovanou IS neurologická symptomatologie, ve skupině s vysokými dávkami kortikosteroidů infekční komplikace. V průběhu 24 týdnů

sledování nedošlo k významnému poklesu renální funkce ani v jedné skupině.

Lze shrnout, že kombinovaná léčba takrolimem a nízkou dávkou kortikosteroidů byla srovnatelně účinná v porovnání se standardní monoterapií kortikosteroidy v dosažení remise nefrotického syndromu na podkladě minimálních změn. Četnost relapsů během 24týdenního sledování byla ve skupině s takrolimem při detrakci kortikosteroidů výrazně nižší.

## KOMENTÁŘ

Doc. MUDr. Alena Paříková, Ph.D.

*Syndrom minimálních změn je v dospělosti příčinou přibližně 15 % idiopatických nefrotických syndromů. Typickým patologickým znakem je absence viditelných změn ve světelném mikroskopu. Imunofluorescenční vyšetření je většinou negativní, i když může být patrná mezangiálně nízká intenzita imunoglobulinu M (IgM), často současně s konvertázami C3 nebo C1q, nebo příležitostně může být MCD doprovázen glomerulárními depozity IgA. V elektronovém mikroskopu jsou zachyceny difúzní ztráty podocytních výběžků. Jakékoliv jiné nálezy vylučují MCD, histologicky jde o diagnózu per exclusionem. Příčina onemocnění není přesně známa, nicméně se považuje za imunitně mediovanou podocytopatii (podobně jako primární fokálně segmentální glomeruloskleróza). Alterace podocytů přispívá ke změně integrity glomerulární membrány a tímto determinuje hodnotu proteinurie. Patogenetické faktory zapříčiňující podocytní postižení se různí a do jisté míry tak ovlivňují pravděpodobnost úspěšnosti léčby. Podocytopatie způsobené přítomností permeabilního faktoru secernovaného T lymfocyty se klinicky manifestují relativně náhlým vznikem nefrotického syndromu, dobrou odpovědí na léčbu imunosupresí, na druhou stranu tendencí k častým relapsům. Genetické mutace způsobující strukturální a funkční abnormality podocytů se projevují nefrotickým syndromem většinou v prvních letech života, ale mohou se objevit až v dospělosti. Nejčastěji se prezentují jako steroid-rezistentní nefrotický syndrom nebo chronické onemocnění ledvin se sníženou renální funkcí a proteinurií. Toxické podocytopatie s přímým poškozením podocytů, cytokiny mediováným poškozením nebo toxickým poškozením jako druhého hitu u pacientů s renálně rizikovou mutací genu pro apolipoprotein L1 (APOL1) se spíše manifestují jako kolabující formy fokálně segmentální glomerulosklerózy, ale mohou se prezentovat i jako MCD. Mají různou klinickou symptomatologii, často pomalu progredující renální insuficienci současně s nefrotickým syndromem.*

Lékem volby při zahájení léčby MCD dle doporučení KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes) z roku 2012 jsou kortikosteroidy v dávce 1 mg/kg/den podávané po dobu 4–16 týdnů s postupnou detrakcí po dosažení remise během šesti měsíců. U řídce relabujícího nefrotického syndromu (méně než dva relapsy během šesti měsíců nebo čtyři relapsy za 12 měsíců) je opět doporučeno nasazení kortikosteroidů v původním

dávkování a trvání léčby opět s postupnou detrakcí během následujících šesti měsíců. S ohledem na vysoké dávky kortikosteroidů a vysokou nálož u dospělých pacientů, u nichž při redukcí dávek nebo vysazení kortikosteroidů dojde v 60–80 % k relapsu onemocnění, jsou tato doporučení diskutabilní. Na druhou stranu u kortikosenzitivních dospělých pacientů s MCD bývá osmitýdenní krátkodobá léčba kortikosteroidy efektivní. Vzhledem k malému množství dat jsou doporučení odvozena od klinických studií v dětské populaci. Prakticky žádná adekvátně velká kontrolovaná prospektivní studie prokazující efekt perorální kortikoterapie v navození remise nefrotického syndromu u dospělých pacientů s MCD neexistuje. Intravenózní podávání kortikosteroidů neukázalo užitek oproti perorální léčbě. Další z kontroverzních otázek je rychlost redukce kortikosteroidů po dosažení remise onemocnění. Kontrolované studie definující detrakční režim nejsou k dispozici, pomalá redukce vede k navýšení kumulativní dávky, rychlá by mohla zvýšit riziko relapsu. Všeobecně je přijímáno snižování dávky kortikosteroidů o 5–10 mg/týden během osmi týdnů při celkové době léčby 24 týdnů. Steroid-šetrčí režimy s GNI, alkylačními látkami nebo antimetabolity jsou v současnosti u dospělých užívány až jako léčba druhé nebo třetí linie u často relabujících nebo steroid-rezistentních forem MCD. Cyklofosfamid (CPA) se ukázal jako účinnější než cyklosporin A (CyA) ve studii u pacientů s MCD často relabujících a steroid-dependentních, kdy 63 % pacientů léčených CPA zůstalo v remisi déle než dva roky, zatímco z pacientů léčených CyA udrželo remisi pouze 25 %. Kombinovaná léčba CyA a kortikosteroidy vedla k navození remise při prvním relapsu rychleji než kortikosteroidy. Doporučována je dávka CyA 3–5 mg/kg/den. Při vysazení CyA někteří pacienti relabují. Cyklofosfamid je dle doporučení KDIGO lékem volby u pacientů s MCD často relabujících nebo steroid-dependentních, variantou je cyklosporin u pacientů v reprodukčním věku. Mykofenolát je doporučováno podávat pouze pacientům s intolerancí výše uvedených. V posledním desetiletí stoupá evidence o účinnosti rituximabu.

Před více než deseti lety studie porovnávající intravenózní CPA a takrolimus u často relabujících a steroid-dependentních pacientů s MCD, kteří byli iniciálně léčeni prednisonem, potvrdily srovnatelnou efektivitu v dosažení a udržení remise po dobu dvou let, v jedné z nich bylo navození remise takrolimi-

mem rychlejší v porovnání s intravenózním cyklofosfamidem. V randomizované kontrolované studii s 50 pacienty porovnávací monoterapii takrolimem a prednisonem u de novo MCD pacientů z roku 2020 byla léčba takrolimem stejně efektivní jako terapie prednisonem. Po čtyřech týdnech léčby bylo ve skupině s prednisonem více pacientů s navozenou kompletní remisí. V několika studiích již byla prokázána vyšší účinnost takrolimu v kombinaci s prednisonem než při užití cyklosporinu v kombinaci. Komentovaná studie je unikátní zvolenými skupinami: takrolimem podávaným v kombinaci s nízkou dávkou kortikosteroidů vs. standardní dávkou kortikosteroidů a vysokým počtem pacientů zahrnutých do studie. Nevýhodou je poměrně krátká doba sledování. Vliv délky léčby na riziko relapsu není jasný. Ve studiích v dětské populaci nevedla extenzivní délka léčby k redukci četnosti relapsů. V dospělé populaci Li a spol. zjistili, že kratší doba léčby byla nezávislým prediktorem relapsu. V komentované studii byla četnost relapsů ve skupině s takrolimem nižší, což je pravděpodobně způsobeno déletrvajícím imunosuprimovaným stavem při dosažených hodnotách takrolimu.

U pacientů s rezistentním nefrotickým syndromem je v některých případech s úspěchem užíván rituximab, anti-CD20 monoklonální protilátka vedoucí k depleci B lymfocytů. Me-

chanismů, které se v této terapii uplatňují, je pravděpodobně několik. Deplecí B buněk je ovlivněna kostimulační kaskáda aktivující T lymfocyty; in vitro byla prokázána přímá vazba rituximabu na podocyty, a tím jeho antiproteinurický efekt nezávislý na B buněčné depleci. U některých pacientů rituximab navodí prolongovanou remisi přes rekonstituci B lymfocytů, u dětí s často relabujícím nebo steroid-dependentním nefrotickým syndromem je rekonstituce paměťových buněk prediktorem relapsu. U pacientů s geneticky zapříčiněným MCD imunosupresivní terapie nemá bezprostřední užitek. U některých je patrná redukce proteinurie při léčbě kalcineurinovými inhibitory, které stabilizují cytoskelet.

Co říci závěrem? Syndrom minimálních změn není homogenní chorobou, onemocnění se manifestuje v různých formách. Rozpoznání jednotlivých podskupin pacientů je základním předpokladem pro určení prognózy choroby a nastavení optimální terapeutické strategie. Co se týče účinnosti, bezpečnosti, optimálního dávkování a délky léčby kortikosteroidy, zůstává stále mnoho otázek nezodpovězeno. Kalcineurinové inhibitory se podstatou svého účinku na stabilizaci podocytů nabízejí jako vhodná alternativa nebo přídatná terapie zvláště u kortikodependentních forem onemocnění.

#### LITERATURA

1. Ahn W, Bomback A. Approach to diagnosis and management of primary glomerular diseases due to podocytopathies in adults: core curriculum 2020. *Am J Kidney Dis* 2020;75:955–964.
2. Kidney Disease Improving Global Outcomes Glomerulonephritis Work Group: KDIGO clinical practice guideline for glomerulonephritis. *Kidney Int* 2012;2(Suppl 2):139–274.
3. Vivarelli M, Massella L, Ruggiero B, Francesco E. Minimal change disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2017;12:332–345.
4. Li X, Li H, Chen J, et al. Tacrolimus as a steroid-sparing agent for adults with steroid-dependent minimal change nephrotic syndrome. *Nephrol Dial Transplant* 2008;23:1919–1925.
5. Lee H, Yoo KD, Oh YK, et al. Predictors of relapse in adult-onset nephrotic minimal change disease. *Medicine* 2016;95:3179.
6. Medjeral-Thomas NR, Lawrence C, Condon M, et al. Randomized, Controlled Trial of Tacrolimus and Prednisolone Monotherapy for Adults with De Novo Minimal Change Disease: A Multicenter, Randomized, Controlled Trial. *Clin J Am Soc Nephrol* 2020;15:209–218.