

Je cyklofosfamid s kortikosteroidy v léčbě membranózní nefropatie účinnější než takrolimus a rituximab?

Fernández-Juárez G, Rojas-Rivera J, van de Logt AE, et al. The STARMEN trial indicates that alternating treatment with corticosteroids and cyclophosphamide is superior to sequential treatment with tacrolimus and rituximab in primary membranous nephropathy.

Kidney Int 2021;99:986–998.

Membranózní nefropatie je u starších dospělých nejčastější příčinou nefrotického syndromu. Celkem 70–80 % pacientů s membranózní nefropatií má pozitivní protilátky proti receptoru pro fosfolipázu A₂ (PLA₂R) a další pacienti s membranózní nefropatií mají v séru protilátky proti několika dalším minoritním antigenům nebo lze v renální biopsii prokázat vazbu těchto protilátek na podocyty. Prognóza membranózní nefropatie je nejistá. Zatímco asi u třetiny pacientů dochází do půl roku ke spontánní remisi, přibližně u 50 % pacientů s perzistujícím nefrotickým syndromem dochází během deseti let k progresi do terminálního selhání ledvin s nutností náhrady funkce ledvin.¹

Imunosupresivní léčba je indikována zejména u těch pacientů s membranózní nefropatií, u nichž nenastane do půl roku od diagnózy spontánní remise, ale také (bezodkladně) u pacientů s těžkým nefrotickým syndromem a horšící se renální funkcí. Kombinace kortikosteroidů a cyklofosfamidů² byla po mnoho let nejčastěji používaným druhem imunosupresivní léčby s přijatelnou účinností (k remisi dojde přibližně u 70 % léčených pacientů), ale se závažnými nežádoucími účinky. Inhibitory kalcineurinu (cyklosporin nebo takrolimus) jsou z hlediska navození remise podobně účinné jako cyklofosfamid (nebo chlorambucil), ale u značné části takto léčených pacientů dochází po vysazení cyklosporinu k relapsu nefrotického syndromu.^{3,4} Riziko relapsu nefrotického syndromu lze snížit podáním rituximabu v době vysazování inhibitoru kalcineurinu. Recentně publikovaná studie MENTOR ukázala lepší dlouhodobý efekt monoterapie rituximabem ve srovnání s léčbou cyklosporinem.⁵

Komentovaná studie STARMEN (Sequential Treatment with Tacrolimus and Rituximab Versus Alternating Corticosteroids and Cyclophosphamide in PMN) srovnávala alternativní léčbu kortikosteroidy a cyklofosfamidem se sekvenční léčbou takrolimem a rituximabem.

STARMEN byla multicentrická, prospektivní, otevřená, randomizovaná kontrolovaná studie, která probíhala ve dvaceti centrech ve Španělsku a Nizozemsku.

Pacienti starší 18 let s biopsicky prokázanou primární membranózní nefropatií byli bez imunosupresivní léčby sledováni alespoň šest měsíců. Vstupní kritéria představovala: odhadovaná glomerulární filtrace > 45 ml/min/1,73 m² a nefrotická proteinurie (> 4 g/24 hodin bez poklesu o > 50 % během minimálně půlroční doby sledování se současnou hypoalbuminemií [< 35 g/l]). Pacienti museli být před vstupem do studie léčení alespoň dva měsíce inhibitory systému renin-angiotenzin (RAS) a krevní tlak musel být alespoň po tři měsíce nižší než 150/90 mm Hg. Léčbu inhibitory RAS nedostávali jen pacienti, kteří ji netolerovali nebo kteří měli nízký krevní tlak. Do studie nebyli zařazováni mj. pacienti se sekundární membranózní nefropatií, předchozí léčbou kortikosteroidy nebo jinými imunosupresivy (tři, resp. šest měsíců před zařazením do studie), rituximabem nebo jinými biologickými léky (minimálně dva roky před zařazením do studie).

Pacienti byli randomizováni v poměru 1 : 1 buď k alternující léčbě kortikosteroidy a cyklofosfamidem (v prvním, třetím a pátém měsíci léčby tři pulsy metylprednisolonu v dávce 1 g následované perorálním metylprednisolonem v dávce 0,5 mg/den ve dnech 4–30 každého lichého měsíce a ve druhém, čtvrtém a šestém měsíci perorální cyklofosfamid v dávce 1–2 mg/kg/den – s adjustací na věk a renální funkci), nebo k sekvenční léčbě takrolimem a rituximabem (perorální takrolimus v dávce 0,05 mg/kg/den s cílem dosáhnout cílové koncentrace v krvi 5–7 ng/ml po dobu šesti měsíců s redukcí podle renální funkce a postupnou detrakcí a úplným vysazením takrolimu do konce devátého měsíce, rituximab v dávce 1 g byl podán jednorázově 180. den studie). Všichni pacienti dostávali profylaxi s trimetoprimem/sulfametoxazolem v dávce 160 mg/800 mg třikrát týdně.

Primárním cílovým ukazatelem byl kompozit kompletní nebo parciální remise ve 24 měsících. Sekundární cílové ukazatele představovaly kompozit kompletní nebo parciální remise v 6., 12., 18. a 24. měsíci, imunologická odpověď (pokles hodnot protilátek proti PLA2R) ve 3. a 24. měsíci a procento pacientů s méně než 50% vzestupem hodnoty kreatininu v séru a zachovanou renální funkcí (odhadovaná glomerulární filtrace $> 45 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) ve 24. měsíci studie.

Kompletní remise byla definována jako pokles proteinurie pod hodnotu $0,3 \text{ g/24 hodin}$ se stabilní renální funkcí, parciální remise jako pokles proteinurie o více než 50 % na hodnotu $< 3,5 \text{ g/24 hodin}$ při stabilizované renální funkci (odhadovaná glomerulární filtrace $> 45 \text{ ml/min/1,73 m}^2$). Relaps byl definován jako znovuobjevení se proteinurie vyšší než $3,5 \text{ g/24 hodin}$ s alespoň 50% vzestupem proteinurie u pacientů, u nichž předtím došlo ke kompletní nebo k parciální remisi.

Ze 130 screenovaných pacientů jich bylo nakonec 86, kteří splnili vstupní kritéria, randomizováno do jedné z obou terapeutických větví. Vstupně nebyly mezi pacienty zařazenými do obou větví studie statisticky významné rozdíly (s výjimkou zastoupení mužů – viz níže); 77 % pacientů bylo v době zařazení do studie anti-PLA2R pozitivních, anti-PLA2R pozitivní pacienti se ale v žádném parametru významně nelišili od pacientů, kteří byli anti-PLA2R negativní. U 85 % pacientů šlo o první prezentaci onemocnění, u 15 % pacientů o relaps membranózní nefropatie. Celková kumulativní dávka metylprednisolonu (pulsního i perorálního) byla přibližně $1,5 \text{ g}$, kumulativní dávka cyklofosfamidu činila $10 \pm 3,5 \text{ g}$. Pouze tři pacienti dostali druhou dávku rituximabu. V každé z větví bylo u pěti pacientů nutno zahájit pro nedostatek efektu léčbu nestudijní medikací.

Primárního cílového ukazatele dosáhlo 83,7 % pacientů léčených kortikosteroidy a cyklofosfamidem a jen 58,1 % pacientů léčených takrolimem a rituximabem (rozdíl byl statisticky významný, relativní riziko [RR] 1,44). Rozdíly mezi oběma větvemi byly patrné a statisticky významné již po třech měsících, ve 24. měsíci dosáhlo kompletní remise 60 % pacientů léčených kortikosteroidy a cyklofosfamidem

a jen 26 % pacientů léčených takrolimem a rituximabem (rozdíl byl také statisticky významný, RR 2,36). Tendence k větší účinnosti byla pozorována ve všech predefinovaných podskupinách (podle věku, vstupní proteinurie, albuminémie, hodnot kreatininu v séru či anti-PLA2R) s výjimkou ženských pacientek, kde nebyl rozdíl mezi oběma větvemi léčby statisticky významný. Mezi non-respondéry bylo významně vyšší zastoupení mužů (80 % vs. 57 %) a non-respondéři měli také ve srovnání s pacienty, u nichž došlo k remisi, významně vyšší vstupní proteinurii.

Proteinurie klesla během 24 měsíců ze $7,4 \text{ g/24 hodin}$ na $0,35 \text{ g/24 hodin}$ u pacientů léčených kortikosteroidy a cyklofosfamidem a ze $7,4 \text{ g/24 hodin}$ na $1,0 \text{ g/24 hodin}$ u pacientů léčených takrolimem a rituximabem. Rozdíl v proteinurii mezi oběma větvemi byl ve 24. měsíci statisticky významný ($p < 0,005$). Po 24 měsících došlo k vzestupu hodnot kreatininu v séru o více než 50 % u 2 % pacientů léčených kortikosteroidy a cyklofosfamidem a u 12 % pacientů léčených takrolimem a rituximabem ($p = 0,2$).

Hodnoty anti-PLA2R protilátek významně poklesly v obou větvích, ale imunologická odpověď byla častější a rychlejší u pacientů léčených kortikosteroidy a cyklofosfamidem ve srovnání s pacienty léčenými takrolimem a rituximabem (po třech měsících 77 % vs. 45 %, $p = 0,036$ a po šesti měsících 92 % vs. 70 %, $p = 0,005$); u 80 % pacientů, kteří měli imunologickou odpověď, nastala do 24 měsíců remise nefrotického syndromu. Imunologická odpověď po třech a šesti měsících byla asociována s remisí po 24 měsících. Non-respondéři měli pomalejší pokles titru anti-PLA2R protilátek a méně často u nich nastala imunologická remise.

Relaps nastal u 2,7 % pacientů léčených kortikosteroidy a cyklofosfamidem ve srovnání s 12 % pacientů léčených takrolimem a rituximabem.

Nežádoucí účinky se objevily u většiny pacientů v obou větvích studie, významně častější ale byly u pacientů léčených kortikosteroidy a cyklofosfamidem (leukopenie, Cushingův syndrom) než u pacientů léčených takrolimem a rituximabem (akutní poškození ledvin, hyperkalemie, průjem, třes). U 84 % byly nežádoucí účinky mírné, u 13 % středně závažné a jen u 4 % závažné.

KOMENTÁŘ

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

Komentovaná studie nepotvrdila u pacientů s primární membranózní nefropatií vstupní hypotézu, že sekvenční terapie takrolimem a rituximabem je účinnější než alternativní léčba kortikosteroidy a cyklofosfamidem. Právě naopak, v použitém režimu dávkování byla léčba kortikosteroidy a cyklofosfamidem z hlediska navození remise účinnější než sekvenční léčba takrolimem a rituximabem, a k vývoji remise navíc docházelo rychleji (s významným rozdílem již po třech měsících). U pacientů léčených kortikosteroidy a cyklofos-

famidem byl navíc vyšší podíl kompletních remisí, zatímco u pacientů léčených takrolimem a rituximabem převládaly remise parciální.

Antiproteinurický účinek inhibitorů kalcineurinu byl v minulosti vysvětlován jednak hemodynamicky, jednak přímým vlivem inhibitorů kalcineurinu na cytoskeleton podocyty. Rychlý pokles titru protilátek proti PLA2R u pacientů léčených v této studii takrolimem ale svědčí i pro přímý imunosupresivní účinek takrolimu.

Hlavním problémem inhibitorů kalcineurinu je vysoké riziko relapsu po jejich vysazení (u 40–60 % pacientů). Ve studii MENTOR⁵ bylo riziko relapsu výrazně vyšší u pacientů léčených cyklosporinem ve srovnání s pacienty léčenými rituximabem (60 % vs. 20 %).

Ve studii STARMEN došlo v šestém měsíci u pacientů léčených takrolimem k remisi méně často než u pacientů léčených kortikosteroidy a cyklofosfamidem, následné podání rituximabu zvýšilo u pacientů léčených vstupně takrolimem výskyt kompletních remisí a také významně snížilo výskyt relapsů (ve srovnání např. s pacienty léčenými ve studii MENTOR monoterapií cyklosporinem a ve shodě s některými předchozími studiemi).

Patogeneze relapsů nefrotického syndromu u pacientů s membranózní nefropatií po vysazení takrolimu ani mechanismus, jakým rituximab riziko relapsů snižuje, nejsou jasné. Nižší výskyt relapsů u pacientů léčených takrolimem a rituximabem v této studii částečně kompenzoval výskyt remisí, který byl nižší než ve větvi s kortikosteroidy a cyklofosfamidem. Odpověď na konci 24. měsíce tak byla (58 %) podobná jako u pacientů léčených v jiných studiích pouze rituximabem, ale lepší než u pacientů léčených jen inhibitory kalcineurinu.

Je třeba zdůraznit, že k horší odpovědi na léčbu ve větvi s takrolimem a rituximabem mohlo přispět významně vyšší zastoupení mužů v této větvi (72 % vs. 55 %), které bylo spojeno s trendem k vyššímu titru anti-PLA2R protilátek i k vyšší proteinurii a nižší albuminurii u mužů ve srovnání se ženami.

Oba léčebné režimy navodily pokles titru protilátek proti PLA2R, u pacientů léčených kortikosteroidy a cyklofosfamidem byl ale tento efekt rychlejší a výraznější než u pacientů léčených takrolimem a rituximabem. Tento rozdíl může souviset s přímým a širším efektem cyklofosfamidů na leukocyty a plazmatické buňky, který takrolimus a rituximab postrádají. To může být také příčinou většího efektu cyklofosfamidů ve srovnání s rituximabem u pacientů se vstupně vysokým titrem anti-PLA2R protilátek. Také studie STARMEN potvrdila těsný vztah mezi časnou imunologickou odpovědí a následným vývojem remise onemocnění.

Problémem jistě zůstává hematotoxicita cyklofosfamidů přesto, že v této studii byla (vzhledem k relativně nízké kumulativní dávce cyklofosfamidů) poměrně nízká. Autoři navrhuji, že by bylo do budoucna možné zvážit zkrácení doby léčby cyklofosfamidem u pacientů, u nichž dojde k časné imunologické odpovědi, pro takovéto doporučení ale chybí adekvátní data. Toxicitu cyklofosfamidů lze také zmírnit podáváním pulsů místo kontinuálního perorálního cyklofosfamidů. U membranózní nefropatie však není jasné, zda by tato redukce kumulativní dávky cyklofosfamidů nebyla spojena i s jeho sníženým efektem.

Studie také ponechává otevřenou otázku optimálního dávkování takrolimu a rituximabu (např. prodloužení léčby takrolimem, podání více cyklů a vyšších dávek rituximabu, ev. léčba rituximabem samotným bez takrolimu).

Hlavní nedostatek studie spočívá dle mého názoru v jejím uspořádání. Jako komparátor byl zvolen archaický režim cyklického podávání cyklofosfamidů, který je dnes používán ve většině evropských zemí i ve Spojených státech amerických jen zcela výjimečně, v řadě zemí (včetně České republiky) je perorální cyklofosfamid velmi obtížně dostupný. Tento režim

má navíc poměrně (možná zbytečně) vysokou kumulativní dávku cyklofosfamidů. Pokud by byl zvolen nějaký akceptovatelnější režim s nižší kumulativní dávkou cyklofosfamidů (např. pulsní cyklofosfamid v podobném režimu, který se používá u ANCA-asociované vaskulitidy), vstoupili by sice autoři na poněkud nejistou půdu, ale případně by nabídli životaschopnou alternativu méně toxické léčby rituximabem. Sami ostatně diskutují o tom, že by dávka cyklofosfamidů měla být snížena vzhledem k vyšší toxicitě v jejich cyklofosfamidové větvi, ovšem k představě o tom, jak by tato redukce měla vypadat, nám nyní bohužel chybí jakákoli pozitivní data.

Ve světle informací ze studie MENTOR⁵ byla problematicky koncipována i větev s takrolimem a rituximabem. Za prvé není vůbec jisté, zda má (až na výjimky) smysl volit do první linie takrolimus, když je rituximab ve srovnání s inhibitory kalcineurinu účinnější, jedinou výhodou takrolimu (nebo cyklosporinu) může být rychlejší pokles proteinurie. V každém případě se ale domnívám, že jedna paušální (bez ohledu na hmotnost) dávka rituximabu (bez monitorace dosažení deplece B lymfocytů) mohla být nedostatečná. Studie tedy srovnávala dva problematické léčebné postupy, z nichž ani jeden zřejmě není do budoucna příliš perspektivní. Nedostatkem studie je také relativně nízký počet zařazených pacientů, který prakticky znemožnil efektivní analýzu dat v jednotlivých podskupinách. Chybí rovněž detailnější informace o dynamice poklesu hodnot anti-PLA2R protilátek.

Relativní místo jednotlivých léčebných postupů u pacientů s membranózní nefropatií tedy stále zůstává poněkud nejasné a příznivý efekt kortikosteroidů a cyklofosfamidů z hlediska účinnosti je negativně kompenzován vyšším výskytem nežádoucích účinků.

Jaké je tedy místo cyklofosfamidů, inhibitorů kalcineurinu a rituximabu v léčbě primární membranózní nefropatie?⁶ Léčba inhibitory kalcineurinu je s výjimkou možného rychlého poklesu proteinurie nejméně účinná s menší a opožděnou imunologickou odpovědí, nižší pravděpodobností vývoje kompletní remise, vysokým rizikem relapsu po vysazení a s rizikem chronické nefrotoxicity u pacientů, kteří jsou léčeni inhibitory kalcineurinu déle než rok. Cyklofosfamid je ve srovnání s inhibitory kalcineurinu účinnější jak z hlediska navození imunologické odpovědi, tak i kompletní a dlouhodobé remise nefrotického syndromu a má prokázaný efekt na dlouhodobou renální prognózu pacientů (snižuje riziko vývoje do terminálního stadia selhání ledvin). Nevýhodou je ale jeho vyšší toxicita, zejména leukopenie se zvýšeným rizikem infekcí. Rituximab se jeví u většiny pacientů jako optimální léčba první linie, jeho účinnost je srovnatelná s účinností cyklofosfamidů a má významně nižší riziko závažných nežádoucích účinků. Nevýhodou může být jeho cena, která se však s vývojem biosimilárního rituximabu podstatně snížila.

V současné době probíhá u membranózní nefropatie řada dalších studií (jiné léky navozující depleci B lymfocytů – obinituzumab, inhibitory alternativní cesty aktivace komplementu – iptacopan, monoklonální protilátky proti CD38 – felzartamab), takže se v blízké době pravděpodobně rozšíří spektrum léčebných postupů a léčba bude snad moci být více individualizována.

LITERATURA

1. Couser W. Primary membranous nephropathy. *Clin J Am Soc Nephrol* 2017;12:983–997.
2. Ponticelli C, Zucchelli P, Passerini P, et al. A randomized trial of methylprednisolone and chlorambucil in idiopathic membranous nephropathy. *N Engl J Med* 1989;320:8–13.
3. Cattarun D, Appel GB, Hebert LA, et al. Cyclosporine in patients with steroid-resistant membranous nephropathy: a randomised trial. *Kidney Int* 2001;59:1484–1490.
4. Praga M, Barrio V, Juárez GF, et al. Tacrolimus monotherapy in membranous nephropathy: a randomised controlled trial. *Kidney Int* 2007;71:924–930.
5. Fervenza F, Appel GB, Barbour SJ, et al. Rituximab or cyclosporine in the treatment of membranous nephropathy. *N Engl J Med* 2019;381:36–46.
6. Floege J, Rovin BH. The STARMEN trial: rethinking calcineurin inhibitor therapy in membranous nephropathy. *Kidney Int* 2021;99:811–813.