

Možnosti použití biologické léčby u nemocných s glomerulárními chorobami

doc. MUDr. Romana Ryšavá, CSc.

Klinika nefrologie 1. LF UK a VFN, Praha

U nefrologických onemocnění v poslední době přibývá stále více pacientů, kteří nereagují na standardní léčbu, nebo relabují po jejím ukončení. Použití biologických léků, přípravků proteinové povahy vzniklých nejčastěji fúzí proteinů různého původu (zvířecí či lidské protilátky), je možným řešením pro tyto nemocné. Za nejstarší biologickou terapii lze považovat intravenózní lidské imunoglobuliny, které vyvázáním autoprotiátok vedou ke kontrole imunitního procesu. Používají se zejména u nemocných s těžkým průběhem SLE či ANCA asociovaných vaskulitid. V současné době je k dispozici celá škála monoklonálních protilátek, ať již chimerických, tak plně humánních, které jsou cílené přímo na klíčové antigeny či cytokiny. Nejčastěji podáváme rituximab, který je indikován u nemocných s relabujícím či refrakterním průběhem ANCA asociovaných vaskulitid nebo u nemocných s torpidním průběhem lupusové nefritidy. Malé studie popisují pozitivní efekt rituximabu i u nemocných s relapsy membranózní glomerulonefritidy či u nemocných s idiopatickým nefrotickým syndromem. Se střídavými úspěchy byly používány inhibitory TNF-alfa (infliximab, etanercept a adalimumab) u nemocných s ANCA asociovanými vaskulitidami. Nověji se jako slibná léčba u této skupiny pacientů jeví alemtuzumab. Belimumab vykazuje pozitivní výsledky s poklesem SLEDAI skóre u nemocných se SLE, a to zejména na aktivitu extrarenálních projevů onemocnění. Nadějným se zdá použití eculizumabu u onemocnění, kde klíčovou roli v patogeneze hraje aktivace alternativní cesty komplementu, jako je tomu třeba u hemolyticko-uremického syndromu či u některých forem membranoproliferativní glomerulonefritidy.

Klíčová slova: ANCA asociované vaskulitidy, SLE, monoklonální protilátky, rituximab.

Possibilities of using biological therapy in patients with glomerular disease

Recently, there have been increasing numbers of patients with kidney disease who fail to respond to standard treatment or relapse following its termination. The use of biological drugs, products of protein nature most commonly prepared by fusion of proteins of various origin (animal or human antibodies), is a possible solution for these patients. Intravenous human immunoglobulins that, by binding autoantibodies, result in the control of the immune process can be considered to be the earliest form of biological therapy. They are particularly used in patients with a severe course of SLE or ANCA-associated vasculitides. Currently, a wide range of monoclonal antibodies are available, both chimeric and fully human ones, that are targeted directly at key antigens or cytokines. Most frequently, rituximab is administered that is indicated in patients with a relapsing or refractory course of ANCA-associated vasculitides or in those with an indolent course of lupus nephritis. Small studies have reported a positive effect of rituximab even in patients with relapses of membranous glomerulonephritis or in those with idiopathic nephrotic syndrome. TNF-alpha inhibitors (infliximab, etanercept, and adalimumab) have also been used in patients with ANCA-associated vasculitides with varying success. More recently, alemtuzumab has shown promise in this group of patients. Belimumab shows positive results with a reduction in the SLEDAI score in patients with SLE, particularly in terms of the activity of extrarenal manifestations of the disease. Also promising appears the use of eculizumab in diseases where alternative complement pathway activation plays a key role in the pathogenesis, as is the case with haemolytic-uraemic syndrome or in some forms of membranoproliferative glomerulonephritis.

Key words: ANCA-associated vasculitides, SLE, monoclonal antibodies, rituximab.

Urol. praxi, 2012; 13(6): 246–252

Úvod

V poslední době se stále častěji setkáváme s pacienty, u nichž standardní léčba navodí parciální či kompletní remisi onemocnění, ale po určitém čase u nich dojde k relapsu onemocnění, někdy i opakovanému. Současně přibývá nemocných vyššího věku s řadou komorbidit a intolerancí standardní léčby. Ve všech těchto situacích je třeba hledat nestandardní postupy léčby, které by vedly k potlačení projevů základního onemocnění. Jednou z možností léčby je použití novějších preparátů, tzv. biologických léků, pro které je typická výrazně vyšší selektivita účinku díky

vazbě na specifické cíle (povrchové antigeny, receptory či cirkulující faktory, např. charakteru cytokinů či jejich receptorů). Aplikaci této léčby je nutné volit s ohledem na patogenetický podklad onemocnění a při respektování kontraindikací jejich podávání. Většina těchto léků se vyznačuje dobrou tolerancí a minimem nežádoucích účinků, nicméně některá rizika se v souvislosti s jejich podáváním mohou vyskytnout. Je proto nutné těmto komplikacím předcházet a minimalizovat důsledky, například tím, že budeme respektovat doporučení výrobců a odborných společností pro jejich podávání.

Biologika používaná v nefrologii a jejich charakteristika

Asi nejčastěji používanou protilátkou v klinické nefrologické praxi je rituximab (RTX). Je to chimerická monoklonální protilátka obsahující lidskou konstantní oblast protilátky IgG1 a myší variabilní oblasti těžkého a lehkého řetězce cílené proti molekule CD20. RTX navozuje selektivní depleci CD20+ subpopulace lymfocytů. CD20 je ideální cílovou terapeutickou strukturou. Jde o povrchový antigen, který je téměř výlučně a vysoce exprimován na B lymfocytech. Nenachází se ve všech vývojových stádiích B buněk. Je přítomen na povrchu tzv. preB buněk a zralých B lymfo-

cytů. CD20 není přítomen na kmenových buňkách, dendritických a dále plazmatických buňkách (1). Tento fakt spolu s vysokou expresí na povrchu B lymfocytů činí antigen CD20 obzvláště atraktivním pro terapeutickou intervenci. Na jedné straně ani dlouhotrvající deplece B buněk nevedla k významnému poklesu produkce imunoglobulinů (protože plazmatické buňky přežívají), na druhé straně kmenové buňky zajistí po určité době (individuálně, ale převážně po 4–8 měsících) návrat periferních buněk. Monitorování bezpečnosti léčby RTX je obdobné jako u ostatních cytotoxických léků. Navíc se doporučuje provádět vyšetření hladiny imunoglobulinů, zejména IgM, a to v tříměsíčních intervalech. Protože RTX je chimerická monoklonální protilátka, byl popsán výskyt antichimérických protilátek (HACA), a to až v 9,2% léčených případů. Ačkoliv jsou alergické nežádoucí příhody ve vztahu k HACA protilátkám vzácné, byly popsány případy závažné alergické reakce u pacientů, kde HACA protilátky bránily depleci B buněk. V literatuře byla dále popsána pozdní neutropenie až u 8% pacientů v rámci kombinované léčby. Proto se doporučuje monitorování krevního obrazu. Zatím nemáme k dispozici žádné bezpečnostní signály týkající se malignit po léčbě RTX, ale je nutné získat další data z registrů biologické léčby (2). Mezi možné nežádoucí účinky podávání RTX patří reaktivace virových onemocnění (zejména virových hepatitid, cytomegaloviru a vzácně JC polyoma viru způsobujícího progresivní multifokální leukoencefalopatii – PML). Ocrelizumab je humanizovaná forma protilátky cílená proti molekule CD20. Vykazuje podobné vlastnosti jako RTX a lze ji použít ve stejných indikacích.

Alemtuzumab je humanizovaná IgG1 kappa monoklonální protilátka, která je cílena proti povrchovému antigenu CD52, lokalizovanému především na cirkulujících T lymfocytech a makrofázích. Efekt podané terapie na autoreaktivní T lymfocyty přetrvává po mnoho měsíců, v některých případech dokonce i let. Alemtuzumab částečně ovlivňuje i B lymfocyty a monocyty, ale jejich repopulace bývá rychlejší než v případě T lymfocytů (během 3–6 měsíců). Na kmenové buňky vliv nemá. Aplikace léku je často spojena se zvýšením teploty a rashem, proto se standardně doporučuje nemocné premedikovat podáváním paracetamolu a pulzy metylprednisolonu. Z nejčastějších nežádoucích účinků je třeba jmenovat výskyt infekcí, zejména reaktivace herpetických infekcí včetně CMV či hepatitidy B. Až u 10% nemocných také byla po léčbě popsána tyreopatie a středně těžká pancytopenie.

TNF α (tumor necrosis factor) inhibitory jsou používány zejména v revmatologii, ale své místo

mají i u nemocných se systémovými chorobami. Infliximab je chimerická IgG1k monoklonální protilátka (složená z lidské konstantní a myší variabilní části) namířená proti TNFα cytokinu. Před zahájením léčby je nutné u nemocných vyloučit TBC infekci a přítomnost jiných, zejména mykotických, infekcí. Vzhledem k charakteru protilátky je občas možné po léčbě pozorovat vznik HACA protilátek. Etanercept je fúzní protein skládající se ze 2 extracelulárních domén lidského TNFα receptoru p75 spojených s Fc částí lidské protilátky IgG1. Adalimumab je plně humanizovaná anti-TNFα protilátka, která má oproti infliximabu výhodu v menší imunogenicitě a také možnosti podkožního podání.

Belimumab je plně humánní monoklonální protilátka IgG1λ, která se váže na solubilní BlyS (B-lymphocyte stimulator) cytokin a inhibuje jeho aktivitu. Selektivně redukuje počet CD20+ B lymfocytů a plazmatických buněk s krátkým poločasem. U nemocných se systémovým lupem erythematosidem (SLE) snižuje tvorbu anti-dsDNA protilátek.

Epratuzumab je humanizovaná IgG1k forma myší protilátky LL2, která je cílena proti povrchovému antigenu CD22. CD22 je transmembránový sialoglykoprotein exprimovaný v různé míře na povrchu řady B lymfocytů, zejména lymfocytů plášťové a marginální zóny. CD22 funguje jako regulátor funkce a přežívání B lymfocytů, především v periferních orgánech. Protilátky proti epratuzumabu jsou označovány jako HAAA.

Ecuzumab je rekombinantní humanizovaná monoklonální IgG2/4κ protilátka, která obsahuje lidskou IgG2 a IgG4 oblast a myší variabilní části lehkých a těžkých řetězců cílené proti C5 složce komplementu. Ecuzumab se specificky a velmi těsně váže na C5 složku komplementu, zabraňuje jejímu štěpení na C5a a C5b složky a tím následně i vzniku komplexu C5b-9. Tímto

mechanismem přerušuje alternativní cestu aktivace komplementu, která se uplatňuje v patogenezi řady imunitních stavů. Nežádoucí účinky dlouhodobého podávání ecuzumabu nejsou známy; karcinogeneze a mutagenese nebyly na zvířecích modelech dosud testovány. Vzhledem k blokádě terminální cesty aktivace komplementu jsou nemocní více náchylní k infekčním komplikacím. Z těchto důvodů je podmínkou podání proběhlé očkování proti meningokokové meningitidě a vysoké opatrnosti je potřeba u infekcí *Streptococcus pneumoniae* a *Haemophilus influenza*. Z vedlejších nežádoucích účinků se nejčastěji vyskytují bolesti hlavy a zad a nazofaryngitidy.

ANCA asociované vaskulitidy (AAV)

Standardní imunosupresivní léčba kombinací kortikosteroidů s pulzním cyklofosfamidem v indukci a azatioprinem v udržovací léčbě navodí remisi AAV u 70–90% nemocných. U 30–50% nemocných na udržovací léčbě ale dochází k relapsu onemocnění. Tito pacienti spolu s těmi, kteří omezeně reagují na podávání cyklofosfamidů, či je léčba u nich spojena s vysokou toxicitou, jsou kandidáty pro použití alternativních léčebných postupů.

RTX byl podáván u pacientů s AAV refrakterních na běžnou terapii v několika menších studiích, kde se podařilo eliminaci B lymfocytů RTX (4 dávky RTX 375 mg/m² podané v odstupu 1 týdne, nebo 2 dávky RTX 1 g podané v odstupu 2 týdnů) úspěšně navodit kompletní, ale často dočasnou remisi onemocnění (3, 4). Zároveň se ukázalo, že někteří pacienti, zejména pacienti s dominujícím granulomatózním postižením, na RTX odpovídají omezeně (5). Terapie RTX byla obvykle kombinována s podáním pulzů metylprednisolonu či cyklofosfamidů. V některých studiích nebyla předchozí imunosupresivní terapie různými cytotoxickými látkami ukon-

Tabulka 1. Přehled monoklonálních protilátek s možností uplatnění v nefrologii

Přípravek	Cílová struktura	Možnosti uplatnění
Rituximab (ocrelizumab)	CD20 antigen	ANCA asociované vaskulitidy; LN; membranózní GN; idiopatický nefrotický syndrom
Alemtuzumab	CD52 antigen	ANCA asociované vaskulitidy
Infliximab, etanercept, adalimumab	Tumor necrosis factor alfa	ANCA asociované vaskulitidy
Epratuzumab	CD22 antigen	LN
Belimumab	BlyS	SLE, LN
Ecuzumab	C5 složka komplementu	Hemolyticko-uremický syndrom, membranoproliferativní GN
Abatacept	B7 protein na povrchu APC	LN
Tocilizumab	Interleukin 6	AA amyloidóza
Anakinra	Interleukin 1 receptor	AA amyloidóza
ANCA – anti-neutrophil cytoplasmic antibody; LN – lupusová nefritida; SLE – systémový lupus erythematosus; GN – glomerulonefritida; LyS – B lymphocyte stimulator; APC – antigen presenting cells		

čována. RTX může být (a úspěšně byl) podán i opakovaně po obnovení počtu B lymfocytů – zde však hrozí zvýšené riziko tvorby HACA protilátek a protrahovaná hypogamaglobulinémie (6). Případný relaps onemocnění ale u většiny nemocných nebyl závislý ani na replaci B lymfocytů v periferní krvi, ani na vzestupu titru ANCA protilátek. Předpokládá se totiž, že relaps může být způsoben obnovením aktivity B lymfocytů přímo ve tkáních, což většinou nejsme schopni adekvátně monitorovat (7, 8).

Jednou z prvních větších studií, která posuzovala efekt různých režimů podání RTX (lymfomový x revmatický), byla retrospektivní analýza ze 4 britských pracovišť (9). Hodnocení se celkem týkalo 65 nemocných s relapsy či trvale aktivní AAV. Střední doba onemocnění před zahájením léčby RTX byla 72 měsíců a medián počtu postižených orgánů byl 2 (1–6). Podání pulzů steroidů a cyklofosfamidů spolu s RTX nebylo standardizováno a lišilo se podle zvyklostí pracoviště i aktivity onemocnění u jednotlivých nemocných. Kompletní remise onemocnění bylo dosaženo u 49 pacientů (75 %), parciální remise u 15 nemocných (23 %) a pouze v jednom případě nebyla léčba účinná. Střední doba do dosažení remise byla 2 měsíce. Léčba umožnila snížení průměrných denních dávek prednisonu z 12,5 na 9 mg a ukončení stávající imunosupresivní léčby u 62 % pacientů. Třicet osm nemocných obdrželo i druhý či další cyklus léčby RTX, kdy v 27 případech byl indikací relaps (střední doba do relapsu byla 11,5 měsíce) a v 6 případech byl podán preemptivně. Opakované podání RTX vedlo k tomu, že 32/38 nemocných mělo dlouhodobou remisi. S ohledem na skutečnost, že RTX byl podáván u silně předléčených nemocných, byl výskyt infekčních či jiných závažných komplikací poměrně malý.

V loňském roce byly publikovány 2 větší, multicentrické studie, které se snažily posoudit efekt RTX i v indikaci indukční léčby AAV – evropská studie RITUXVAS (10) a americká studie RAVE (11). Ve studii RITUXVAS (otevřená, randomizovaná) byl RTX použit jako indukční léčba u nově diagnostikovaných AAV s těžkým renálním postižením (vstupní průměrná GFR byla 18 ml/min/1,73 m²). Třicet tři nemocných bylo randomizováno k léčbě RTX v dávce 375 mg/m² celkem 4× v týdenním intervalu spolu se 2 pulzy iv. cyklofosfamidů v 1. a 3. týdnu; 11 nemocných bylo v kontrolní skupině léčené iv. pulzy cyklofosfamidů po dobu 3–6 měsíců, která byla následována podáváním azatioprinu jako udržovací léčby. Primárním cílem byla trvalá remise onemocnění ve 12. měsíci od randomizace. Trvalé remise bylo dosaženo u 76 % nemocných léčených RTX a 82 % léčených cyklofosfamidem

($p = 0,68$). Obě skupiny měly srovnatelný výskyt závažných nežádoucích účinků či úmrtí. Do studie RAVE (randomizovaná, dvojité slepá) bylo zařazeno 197 nemocných s AAV, a to jak nově diagnostikovaných, tak relabujících. RTX byl podáván v dávce 375 mg/m² celkem 4× v týdenním intervalu, cyklofosfamid v kontrolní větvi se aplikoval perorálně v dávce 2 mg/kg/den. Ani v jedné větvi nebyla podávána udržovací imunosuprese a steroidy byly rychle detrahovány. Primárním cílem studie byla remise 6 měsíců po randomizaci bez použití steroidů. Šedesát čtyři procent nemocných ve větvi s RTX a jen 53 % ve větvi s cyklofosfamidem dosáhlo primárního cíle ($p < 0,001$). RTX byl účinnější než cyklofosfamid i v dosažení remise u podskupiny relabujících onemocnění (67 % vs. 42 %, $p = 0,01$), srovnatelně účinný pak byl v léčbě podskupin s těžkým renálním postižením či krvácením do plic. Výskyt závažných nežádoucích účinků byl v obou skupinách srovnatelný.

Jaká jsou tedy na základě výše zmíněných studií doporučení pro léčbu AAV pomocí RTX? Odpověď na tuto otázku přinesla práce Guerry, a spol. (12). U nově diagnostikovaných AAV je použití RTX preferováno tam, kde není možné podat cyklofosfamid. V této indikaci byla léčba RTX a cyklofosfamidem srovnatelná v počtu navozených remisí. V léčbě refrakterních či relabujících AAV byla léčba RTX účinnější než léčba cyklofosfamidem (studie RAVE) a byla schopna navodit remisi až u 80 % nemocných. Proto u této skupiny nemocných by měla být léčba RTX preferována. V případě léčby relabujících forem AAV s postižením v ORL oblasti bývá odpověď opožděná a doporučuje se vyčkat efektu léčby až po 2 cyklech RTX (tedy nejméně po 6 měsících léčby). Zvolený léčebný režim (lymfomový x revmatický) nemá vliv na procento navozených remisí. Preemptivní podávání 1 g RTX pravidelně po 6 měsících bez ohledu na supresi B-lymfocytů se doporučuje u velmi rizikových a opakovaně relabujících nemocných a je spojeno s menším výskytem relapsů (10 % v porovnání se 73 % ve skupině bez opakovaného podání). Shrnutí těchto doporučení je možné najít v české verzi na webu: www.mojemedicina.cz.

Alemtuzumab byl u nemocných s AAV podáván jako záchranná terapie, pokud standardní léčba či podávání jiných biologických léků nebylo účinné. Jedna z mála prací, která retrospektivně sledovala podávání alemtuzumabu u 71 nemocných s refrakterní/relabující formou AAV, pochází z Cambridge (13). Terapie byla podávána silně předléčeným pacientům (medián kumulativní dávky cyklofosfamidů byl 150 g!), z nichž 42 % mělo těžší renální postižení a 18 % bylo pro

špatný zdravotní stav hospitalizováno na jednotce intenzivní péče. Alemtuzumab byl podáván v celkové dávce 134 mg iv. v průběhu 1 týdne. U 60 nemocných (85 %) byla navozena remise onemocnění, ale 2/3 z nich zrelabovaly (medián do relapsu byl 9,2 měsíce). U 24 z nich trvala remise déle než 1 rok a 10 z nich bylo v remisi dokonce více jak 3 roky. Během 5letého sledování 31 nemocných zemřelo (medián přežívání byl 106 měsíců). Rizikovými faktory úmrtí byl věk nad 50 let, závislost na dialýze v době léčby a vznik těžší infekce. U intenzivně předléčených nemocných představuje alemtuzumab záchrannou terapii, před jejímž podáním je potřeba velmi pečlivě zvážit rizika léčby. Efekt přidání alemtuzumabu ke stávající terapii jsme zaznamenali i u některých našich pacientů (obrázek 1).

Účinnost terapie intravenózními imunoglobuliny (IVIg) byla popsána u pacientů s chronicky mírně aktivní vaskulitidou (tzv. „chronic grumbling disease“) nereagujících na standardní imunosupresivní terapii i u pacientů s onemocněním v akutní fázi. Jayne se svými kolegy provedl malou kontrolovanou studii s IVIg (podáními v 1 cyklu v celkové dávce 2 g/kg) u pacientů s chronicky aktivní chorobou. Tato léčba sice vedla k významnému klinickému zlepšení, její efekt byl ale pouze krátkodobý – nepřetržoval déle než 3 měsíce (14). Novější práce francouzských autorů potvrdila pozitivní efekt IVIg, které byly přidávány ke stávající léčbě v době relapsu onemocnění (15). Po 9 měsících bylo dosaženo remise u 13/22 nemocných.

Rovněž další terapie cílená na T lymfocyty by mohla najít v terapii vaskulitidy uplatnění. Ve studii SOLUTION bylo léčeno anti-tymocytárním globulinem (ATG) 15 pacientů s refrakterní AAV, z nichž 13 na terapii odpovědělo příznivě. Zdá se tedy, že ATG je možné využít u pacientů se závažnou formou refrakterní AAV. V rozvaze o jeho podání je však třeba pečlivě zvážit poměr možného přínosu a nebezpečí terapie, neboť léčba ATG je spjata s vysokým rizikem infekčních komplikací i toxicitou (16).

Podkladem pro využití látek blokujících TNFα v léčbě refrakterní vaskulitidy byly poznatky o jeho úloze v patogenezi AAV. Důkazy pramení jak z in vitro studií, tak z pozorování in vivo, kdy u pacientů s AAV dochází k expanzi cirkulujících CD28–efektorových paměťových buněk Th1 typu produkujících TNFα, které jsou přítomny také v místě granulomatózního zánětu. Jak infliximab, tak etanercept byly úspěšně podány v terapii refrakterní AAV v menších studiích (17, 18). Popsány ale byly relativně časté relapsy a také občasné infekční komplikace. Randomizovaná americká studie WGET, ve které byli pacienti randomizováni buď

Obrázek 1. Computerová tomografie nemocného s ANCA asociovanou vaskulitidou před a po léčbě alemtuzumabem



k podání etanerceptu nebo placebo spolu s podáním standardní imunosupresivní terapie v obou větvích, účinnost etanerceptu ale nepotvrdila. Mezi skupinou pacientů léčených etanerceptem a placebem nebyl rozdíl v době do dosažení remise, v době trvání remise, ani v počtu relapsů. Navíc byl ve skupině léčené etanerceptem diagnostikován v 6 případech solidní tumor, což vzbudilo velkou pozornost (19). Přestože se tedy účinnost etanerceptu v terapii AAV nepodařilo prokázat, blokáda TNF α infliximabem by mohla být v indukční terapii AAV přínosem – bude to však nutné potvrdit v kontrolovaných studiích. Zatímco se etanercept váže pouze na cirkulující TNF α , infliximab se váže také na TNF α v komplexu s TNF α receptorem a jeho mechanismus účinku by proto mohl být komplexnější. Prospektivní studie z nedávné doby na 14 nemocných s primární manifestací AAV či jejím relapsem posuzovala efekt adalimumabu na navození remise onemocnění po 14 týdnech léčby (20). Ukázalo se, že adalimumab v dávce 40 mg sc. podávaný ve 14denním intervalu spolu se standardní terapií cyklofosfamidem vedl k navození remise u 78,5 % pacientů, skóre aktivity (BVAS) pokleslo z 11,9 na 2,0. Během léčby bylo možné významně snížit dávky podávaného prednisonu (z počátečních 37 na 8 mg/den). Autoři studie ji uzavírají s tím, že tato kombinovaná léčba byla velmi efektivní s minimem nežádoucích účinků a své místo by mohla mít u vysoce rizikových nemocných, kde není žádoucí podávání vyšších dávek steroidů.

Systémový lupus erythematoses a lupusová nefritida (LN)

Podávání RTX u nemocných se SLE se zdá být opodstatněným zejména proto, že jedním

z rysů onemocnění je ztráta tolerance B lymfocytů s následnou tvorbou protilátek (21). První pilotní práce zkoušely podávání RTX v různých dávkách a režimech, přičemž nesetřvalá odpověď na léčbu spočívala zejména v klinickém zlepšení kožních a kloubních obtíží, imunologická odpověď byla většinou velmi malá a nekonzistentní (22). RTX se zkoušel především u nemocných s refrakterními formami onemocnění, kteří byli rezistentní na jinou dříve podávanou léčbu (23). Efekt léčby, někdy opakované, byl většinou dobrý a v některých sděleních byl dokumentován i zlepšení histologických nálezů (24). V této práci hodnotili efekt podávaného RTX u celkem 20 nemocných: 12 z nich mělo refrakterní onemocnění, 6 relabujících a ve 2 případech šlo o léčbu první linie. 9 nemocných podstoupilo rebiopsii ledvin, kdy u všech došlo k poklesu indexu aktivity (z 9 na 2,5), a to i přesto, že laboratorně nebylo u některých remise dosaženo. Pozitivem léčby bylo i významné snížení dávek steroidů (z 0,7 mg/kg/den na 0,1 mg/kg/den). Důležité bylo, že i u skupiny non-responderů bylo možné steroidy snížit a to na zhruba polovinu iniciační dávky.

Problémem opakované léčby u nemocných se SLE se zdá být větší výskyt HACA protilátek a PML, než u jiných diagnóz, což je dáváno do souvislosti s větší komorbiditou těchto nemocných (25). Protilátková odpověď na podání RTX je variabilní, většinou se pozoruje pokles titru či vymizení antinukleosomových anti-dsDNA, anti-C1q a ACLA protilátek, naopak nezměněný bývá titr ANAb či ENA protilátek.

Asi největším zklamáním v poslední době byly závěry studie LUNAR (LUPus Nephritis Assessment with Rituximab), která měla za cíl ukázat lepší odpověď LN na léčbu kombinací RTX a mykofenolát mofetilu oproti samotnému mykofenolátu (zpravidaj ASN 2009; nepublikovaná data). Šlo o randomizovanou, placebem kontrolovanou studii, do které bylo zařazeno 144 nemocných s proliferativními formami LN (class III a IV). Nemocní s těžší renální dysfunkcí nebyli zařazováni (GF < 25 ml/min). Primární endpoint studie v 52. týdnu (renální odpověď – kompletní či parciální remise LN) byl dosažen u 57 % nemocných léčených kombinací s RTX a u 45,9 % nemocných na mykofenolátu. Remise tedy dosáhlo o něco více nemocných léčených RTX, ale rozdíl mezi skupinami nebyl signifikantní. Pokud se skupiny rozdělily podle etnika, pak se ukázalo, že nejmenší rozdíl v počtu navozených remisí byl u kavkazské rasy (52,6 % u RTX s mykofenolátem, 50 % u samotného mykofenolátu), naopak nejvíce z léčby RTX profitovala

skupina Afroameričanů (70 % remisí u RTX s mykofenolátem, 45 % u samotného mykofenolátu). Skupina s RTX byla také na konci studie léčena menšími udržovacími dávkami steroidů než skupina na mykofenolátu (10,9 vs. 12,9 mg prednisonu). Výskyt vedlejších nežádoucích účinků byl v obou skupinách srovnatelný. Celkem došlo ke dvěma úmrtím; jednou to byla sepsa a jedenkrát pneumonitida. K podobných závěrům dospěla i studie EXPLORER, která sledovala efekt podávání RTX u nemocných se středně a vysoce aktivním SLE bez renálního postižení (26). Efekt přidaného RTX na parametry aktivity onemocnění (BILAG) nebyl celkově větší, než byl efekt původně podávané léčby. I zde se ale ukázala lepší účinnost RTX u Afroameričanů a Hispánců v porovnání s kavkazskou rasou.

Jak již bylo řečeno výše, hrají B-lymfocyty zásadní roli v patogenezi SLE. Proto je celkem logické, že terapeutické intervence se zaměřují především tímto směrem. BlyS je klíčovým cytokinem pro přežívání B lymfocytů. U nemocných se SLE ale bývá jeho aktivita zvýšená a vede ke zvýšení produkce anti-dsDNA protilátek. Studie BLISS-52 měla za cíl posoudit efekt podávání belimumabu na aktivitu SLE posuzovanou pomocí skóre aktivity SELENA-SLEDAI (27). Belimumab byl přidáván ke stávající standardní léčbě ve dvou dávkovacích schématech (1 mg/kg a 10 mg/kg) po dobu 52 týdnů. Celkem bylo hodnoceno 865 nemocných. Podávání belimumabu v obou dávkách bylo spojeno s lepší odpovědí na léčbu než léčba placebem. Ve skupině léčené belimumabem v dávce 10 mg/kg docházelo ke kontinuálnímu snižování indexu aktivity, které se stalo signifikantním v porovnání s placebem od 28. týdnu léčby ($p = 0,048$), v 52. týdnu studie pak byl rozdíl významně signifikantní ($p = 0,0006$). U skupiny léčené belimumabem v dávce 1 mg/kg byl významný efekt v porovnání s placebem zaznamenán v 28. týdnu léčby ($p = 0,0074$), zatímco v 52. týdnu studie byl rozdíl také významný ($p = 0,0129$), ale ne již tak dramaticky. Léčba belimumabem vedla také ke snížení incidence relapsů a prodloužení času do relapsu SLE (rozdíl byl patrný již od 12. týdne léčby). Ve skupině s 10 mg/kg belimumabu bylo navíc riziko vzniku závažného relapsu sníženo o 43 %. U obou skupin léčených nemocných se také podařilo snížit dávky podávaného prednisonu a dále u nich došlo k významnému zlepšení imunologických parametrů (vzestup C3 a C4 složky komplementu ($p < 0,0001$) a pokles anti-dsDNA protilátek ($p = 0,0008$)).

Pokud jde o výskyt nežádoucích účinků, nebyl mezi skupinami léčenými belimumabem

a placebem významný rozdíl. Závěrem tedy autoři studie konstatují, že belimumab je nadějnou, přímo cílenou léčbou s velmi dobrým efektem a minimálními nežádoucími účinky.

O použití epratuzumabu u SLE je zatím poměrně málo dat. Studie se 14 nemocnými podávala epratuzumab v dávce 360 mg/m² iv. každé 2 týdny celkem ve 4 dávkách (28). V 6., 10., 18. a 32. týdnu byla vyhodnocena aktivita onemocnění pomocí BILAG skóre a sledovány bezpečnostní kritéria (včetně výskytu HAHA protilátek). Celkové BILAG skóre pokleslo o $\geq 50\%$ u všech 14 nemocných; u 92% přetrvával alespoň částečný efekt léčby po více než 18 týdnech. Epratuzumab byl velmi dobře tolerován.

Některá kazuistická sdělení se zabývají i možností použití RTX a epratuzumabu v léčbě primárního a sekundárního antifosfolipidového syndromu či v léčbě Sjögrenova syndromu (29). Výsledky ale nejsou přesvědčivé a je potřeba si počkat na závěry větších studií.

Minimální změny glomerulů (MCN) a fokálně segmentální glomeruloskleróza (FSGS)

Zprávy o účinnosti RTX u idiopatického nefrotického syndromu (NS) pocházejí zejména z pediatrické literatury, kdy se autoři pokoušeli léčit dětské pacienty s opakovanými relapsy onemocnění. Opodstatnění měla tato léčba zejména tehdy, když nemocní předléčení celou řadou imunosupresiv měli další komplikace, jako např. autoimunní hemolytickou anémii či trombocytopenickou purpuru (30). Práce Peterse, a spol. popisovala nekonzistentní efekt podávání RTX u 4 adolescentů, kteří byli léčeni pro refrakterní MCN, FSGS a v jednom případě pro rekurenci FSGS po transplantaci ledviny. Ve 2 případech (MCN a FSGS) nebyl efekt jednorázového podání RTX žádný (31). V 1 případě FSGS stačila na navození remise 1 dávka RTX. U nemocného po Tx ledviny bylo jednorázové podání RTX přechodné a vyžádalo si pokračování dalšího podávání. Odpověď na léčbu byla odlišná i přesto, že u všech nemocných byla navozena kompletní deplece CD19+ buněk. Nedostatečný efekt jedné dávky RTX potvrzuje i jiná práce u 4 nemocných s FSGS či MCN (32). Naopak v práci japonských autorů došlo k remisi NS u 10 nemocných již po podání jedné série RTX (33). Tato skupina nemocných ale na rozdíl od předcházejících pacientů v řadě případů pokračovala v léčbě cyklosporinem A a RTX byl přidán jako doplňující léčba. Asi nejobjektivnější zhodnocení efektu léčby RTX u pediatrických nemocných lze nalézt v práci iniciované International Paediatric

Nephrology Association (34). Zde byl na řadu pediatrických pracovišť rozeslán dotazník vyhodnocující efekt podávání RTX u nemocných s idiopatickým NS. Použití RTX bylo rozděleno do tří skupin: 1. skupina steroid-dependetních a frekventně relabujících NS, 2. skupina steroid-rezistentních NS a 3. skupina rekurence NS po Tx ledviny. Pozitivní efekt na podání RTX byl zaznamenán u 82% nemocných ve skupině 1 (z celkem 28 referovaných nemocných), 44% ve skupině 2 (z 27 nemocných) a 60% ve skupině 3 (z 15 nemocných). Autoři zde spekulují, že efekt RTX ve skupině 3 mohl být pozitivně zkreslen podáváním současné imunosuprese po Tx ledviny. Celkem bylo zaznamenáno 27% vedlejších nežádoucích účinků.

Multicentrická studie z Indie zahrnovala 57 nemocných s idiopatickým NS (33 nemocných steroid-rezistentních, SRNS; 24 nemocných steroid-dependetních, SDNS) (35). Po 6 měsících od podání RTX byla jakákoli forma remise zaznamenána u poloviny nemocných s SRNS; po 1,5 roce byla kompletní remise pozorována u 7/33 nemocných a parciální u 8/33 nemocných. U skupiny s SDNS byl efekt léčby dle očekávání lepší: 83,3% nemocných mělo nějakou formu remise po 12 měsících od podání a u 71% pacientů remise přetrvávala ještě dalších 16 měsíců. U této skupiny pacientů došlo ke snížení počtu relapsů o 3,9 epizod/pacienta/rok.

Celkově lze tedy konstatovat, že poměrně pozitivní efekt léčby RTX lze očekávat u SDNS a to dokonce po podání 1 série léčby. U SRNS je efekt léčby menší a lze předpokládat nutnost jeho opakovaného podání.

Membranózní glomerulonefritida

Idiopatická membranózní glomerulonefritida (MGN) odpovídá na standardní léčbu v 60–70% případů, ale existuje řada nemocných s refrakterním průběhem onemocnění, kteří nereagují ani na podávání alkylačních cytostatik, ani na léčbu kalcineurinovými inhibitory. První zprávy o pozitivním efektu RTX u MGN přišly od skupiny kolem G. Remuzziho (36, 37), kteří ukázali, že podávání RTX v lymfomovém režimu vedlo ke snížení proteinurie o 65–70% do 20 týdnů po léčbě spolu se vzestupem sérového albuminu o 31%. Postupně se objevovaly další práce, které tento efekt potvrzovaly. Dvouletá studie z Rochesteru srovnávala oba režimy podávání RTX – lymfomový (4× 375 mg/m² v týdenním intervalu) či revmatický (2× 1 g ve čtrnáctidenním intervalu); u obou pak byla podávána preemptivní dávka 1 g po 6 měsících bez ohledu na subpopulaci lymfocytů (38). Oba režimy byly srovnatelně účinné, proteinurie poklesla v celém

souboru z průměrných 11,9 g/den na 4,2 g/den ve 12. měsíci a na 2,0 g/den ve 24. měsíci sledování. Celkově se také zlepšila GF z 72,4 na 88,4 ml/min. Práce také ukázala, že ani vstupní, ani průběžné hodnocení subpopulací lymfocytů (resp. počet CD19+ buněk) nebylo prediktorem odpovědi na léčbu. Naopak dobrým markrem k monitoraci účinnosti léčby by mohla být přítomnost anti-PLA2R protilátek (protilátky proti M-typu receptoru fosfolipázy A2). Ve studii Becka, a spol. bylo prokázáno, že nemocní se vstupní pozitivitou a následným vymizením anti-PLA2R protilátek po léčbě RTX měli lepší terapeutickou odpověď na léčbu: u 59% byla navozena kompletní a u 88% parciální remise onemocnění, zatímco u skupiny s přetrvávající pozitivitou protilátek byla remise v 0%, resp. 33% případů (39). Pokles anti-PLA2R protilátek navíc předcházal poklesu proteinurie, takže mohl být použit i jako indikátor předpokládané odpovědi na léčbu a rozhodování o tom, zda v léčbě pokračovat, či ne. Zdá se, že RTX je účinný i v léčbě rekurence MGN, která vznikla v transplantované ledvině u nemocných s terminálním renálním selháním (40). Ta se v daném souboru vyskytla u 44% nemocných s mediánem času do rekurence 13,6 měsíce. U všech nemocných léčených RTX bylo dosaženo minimálně stabilizace onemocnění či redukce proteinurie.

Glomerulonefritidy s depozicí monoklonálních imunoglobulinů

Pozitivní efekt RTX na regresi NS byl pozorován v několika kazuistických sděleních u nemocných s kryoglobulinemickou nefritidou, kteří měli současně HCV infekci a lymfom, ale i u membranoproliferativní non-kryoglobulinemické nefritidy, kde byla v renální biopsii detekována depozice monoklonálních Ig, zejména IgG3 (41). Do této studie byli zahrnuti i nemocní s MGN, u kterých byl detekován monoklonální paraprotein IgG1. Jen u 9/26 nemocných v souboru byla monoklonální gamapatie součástí hematologické malignity (mnohočetný myelom, lymfom). Velká část nemocných, kteří byli refrakterní na standardní léčbu, odpověděla kompletní remisí nefrotického syndromu po podání RTX.

Trombotická mikroangiopatie (TMA)

RTX našel své uplatnění i u poměrně vzácných onemocnění, která se projevují TMA. Podle převažující klinické manifestace je dělíme na trombotickou trombocytopenickou purpuru (TTP) s predilekčním neurologickým postižením či hemolyticko-uremický syndrom (HUS), manifestující se především renálním selháním. U získaných forem TTP hraje klíčovou roli přítomnost protilátek

proti ADAMTS13 faktoru (proteáza, která je nezbytná ke štěpení multimerů vonWillebrandova faktoru na monomery). Jen asi 30% TTP je idiopatických, zbytek je navozen léky, přítomností jiných onemocnění (malignity, autoimunitní choroby) či souvisí s graviditou. Přestože většina případů TTP reaguje na léčbu infuzemi plazmy či výměnnými plazmaferézami, zůstává stále velká skupina nemocných, kde je onemocnění refrakterní na tuto léčbu nebo relabuje po jejím ukončení. Právě u refrakterních či relabujících forem TTP, kde závažný nedostatek ADAMTS13 je navozen vznikem protilátek proti němu, se využívá podávání RTX, i když jeho mechanismus účinku není zcela jasný. Metaanalýza Elliottové, a spol. (42) vyhodnocovala efekt RTX podávaného celkem u 73 nemocných, kteří splnili kritéria imunitně navozeného TTP refrakterního na léčbu. Devadesát pět procent pacientů dosáhlo kompletní remise onemocnění během několika týdnů (medián počtu dnů do dosažení remise byl v jednotlivých studiích 11–35 dní). Obvykle se pokračovalo v provádění plazmaferéz, RTX byl podáván bezprostředně po proceduře. RTX byl podáván v klasickém lymfomovém protokolu, celkem 4 týdny po sobě. Dlouhodobý efekt léčby je ale nutné hodnotit opatrně, jelikož medián sledování pacientů byl jen 10 měsíců. Léčba byla tolerována dobře, ale u 3 nemocných došlo k závažným infekčním komplikacím (reaktivace virových onemocnění). Na potvrzení pozitivního efektu podávání RTX u TTP je nutné ale vyčkat větších, randomizovaných studií (v současné době probíhá nábor do studie STAR).

U atypických forem HUS (aHUS) hraje klíčovou roli ztráta kontroly nad aktivací alternativní cesty komplementu. K ní dochází z důvodů genetických (mutace v genech pro faktory komplementu; faktor H, I, MCP a trombomodulin), získáním inaktivních protilátek proti faktorům komplementu (např. protilátky proti faktoru H) či ztrátou kontroly nad C3 konvertázou, která je odpovědná za aktivaci C3 složky komplementu. Tuto nekontrolovanou aktivaci komplementu můžeme zastavit podáním eculizumabu, který blokádu štěpení C5 složky komplementu potlačuje negativní důsledky aktivace komplementu. Eculizumab se dnes používá v léčbě všech forem aHUS. Zkušenosti s podáváním eculizumabu jsou zatím převážně kazuistické a to zejména u dětských pacientů s mutacemi v komplementárních faktorech (43, 44). Menší klinické studie u dětí s aHUS již proběhly, ale řada z nich zatím nebyla publikována (např. studie C09–001, Alexion). Některé z nich byly prezentovány profesorkou Ch. Loirat na ASN Kidney Week v roce 2011. Bylo konstatováno, že podávání eculizumabu vedlo u 100% nemocných k výraz-

nému zlepšení projevů TMA a možnosti redukovat ostatní léčbu; 93% pacientů stabilizovalo či zlepšilo renální funkci a v 67–80% případů došlo k ukončení dialyzační léčby. V souhrnu lze uzavřít, že u dětí je léčba eculizumabem první léčebnou linií aHUS, u dospělých je léčba rezervována pro případy, kdy: a) pacienti neodpovídají na léčbu infuzemi plazmy či výměnnými plazmaferézami, b) pokud nemocní relabují při ukončování léčby plazmaferézami a c) nedojde k úplné úpravě renálních funkcí i přesto, že vymizely známky TMA. V případě geneticky prokázaného onemocnění jde o léčbu doživotní. V případě přítomnosti protilátek proti některých faktorům komplementu je možné léčbu ukončit za předpokladu, že došlo po léčbě k vymizení protilátek.

Závěr pro klinickou praxi

Používání cílené biologické terapie je v současné medicíně velmi slibným krokem, který vede k omezení nežádoucích účinků léků u velmi těžce nemocných pacientů, kteří navíc byli předléčeni řadou jiných imunosupresivních režimů. Asi nejširší uplatnění má RTX, který se s úspěchem využívá u relabujících forem AAV, SLE i řady jiných glomerulonefritid. Nevýhodou těchto léčivých přípravků je nejen jejich vysoká cena, ale i dočasné trvání efektu. U naprosté většiny nemocných je nutné léčbu opakovat či podávat dlouhodobě, jinak jsou nemocní vystaveni riziku opětovného relapsu onemocnění. Je třeba zdůraznit, že jde o léky druhé či třetí linie, o jejichž podání by měl rozhodnout odborník obeznámený se všemi klady i zápory této léčby. Podávání této terapie by mělo probíhat na specializovaných pracovištích, která jsou schopna monitorovat účinnost a nežádoucí účinky této léčby.

Seznam zkratk

AAV – ANCA asociované vaskulitidy
 ACLA – antikardiolipinové protilátky
 ANAb – antinukleární protilátky
 ANCA – anti-neutrophil cytoplasmic antibody
 APC – antigen presenting cells
 ATG – anti-tymocytární globulin
 BILAG – British Isles Lupus Assessment Group
 BlyS – B lymphocyte stimulator
 BVAS – Birmingham Vasculitis Activity Score
 CMV – cytomegalovirus
 dsDNA – dvouvláknová DNA
 ENA – extrahovatelný nukleární antigen
 FSGS – fokálně segmentální glomeruloskleróza
 GN – glomerulonefritida
 HACA – human anti-chimeric antibodies
 HAAH – human anti-human antibodies

HCV – virová hepatitida C
 HUS – hemolyticko-uremický syndrom
 aHUS – atypický hemolyticko-uremický syndrom
 IVIG – intravenózní imunoglobuliny
 LN – lupusová nefritida
 MCN – minimální změny glomerulů
 MCP – membrane cofactor protein
 MGN – membranózní glomerulonefritida
 NS – nefrotický syndrom
 PLA2R – receptor pro fosfolipázu A2
 PML – progresivní multifokální leukoencefalopatie
 RTX – rituximab
 SDNS – steroid-dependentní nefrotický syndrom
 SELENA-SLEDAI – Safety of Estrogen in Lupus Erythematosus National Assessment -SLE Disease Activity Index
 SLE – systémový lupus erythematosus
 SRNS – steroid-rezistentní nefrotický syndrom
 TBC – tuberkulóza
 TNF – tumor necrosis factor
 TMA – trombotická mikroangiopatie
 TTP – trombotická trombocytopenická purpura
 Tx – transplantace

Literatura

1. Keystone EC. B cells in rheumatoid arthritis: from hypothesis to the clinic. *Rheumatology* 2005; 44(Suppl. 2): 8–12.
2. Pavelka K. Rituximab v léčbě revmatoidní artritidy. *Remedia* 2007; 5: 440–447.
3. Keogh KA, Ytterberg SR, Fervenza FC, Carlson KA, Schroeder DR, Specks U. Rituximab for refractory Wegener's granulomatosis: report of a prospective, open-label pilot trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006; 173: 180–187.
4. Stasi R, Stipa E, Del Poeta G, Amadori S, Newland AC, Provan D. Long-term observation of patients with anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis treated with rituximab. *Rheumatology*. 2006; 45: 1432–1436.
5. Aries PM, Hellmich B, Voswinkel J, et al. Lack of efficacy of rituximab in Wegener's granulomatosis with refractory granulomatous manifestations. *Ann Rheum Dis*. 2006; 65: 853–858.
6. Jayne D. What place for the new biologics in the treatment of necrotising vasculitides. *Clin Exp Rheumatol*. 2006; 24(Suppl 41): 1–5.
7. Ferraro AJ, Smith SW, Neil D, et al. Relapsed Wegener's granulomatosis after rituximab therapy – B cells are present in new pathological lesions despite persistent „depletion” of peripheral blood. *Nephrol Dial Transplant* 2008; 23: 3030–3032.
8. Vos K, Thurlings RM, Wijnbrandts CA, et al. Early effects of rituximab on the synovial cell infiltrate in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2007; 56: 3909–3918.
9. Jones RB, Ferraro AJ, Chaudhry AN, et al. A multicenter survey of rituximab therapy for refractory antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Arthritis Rheum* 2009; 60: 2156–2168.
10. Jones RB, Tervaert JWC, Hauser T, et al. Rituximab versus cyclophosphamide in ANCA-associated renal vasculitis. *N Engl J Med* 2010; 363: 211–220.
11. Stone JH, Merkel PA, Spiera R et al. Rituximab versus cyclophosphamide for ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med* 2010; 363: 221–232.
12. Guerry MJGJ, Brogan P, Bruce IN, et al. Recommendations for the use of rituximab in anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Rheumatology* 2011, online, first published online May 25, 2011.

13. Walsch M, Chaudhry A, Jayne D. Long-term follow-up of relapsing/refractory anti-neutrophil cytoplasm antibody associated vasculitis treated with the lymphocyte depleting antibody alemtuzumab (CAMPATH-1H). *Ann Rheum Dis* 2008; 67: 1322–1327.
14. Jayne DR, Chapel H, Adu D, et al. Intravenous immunoglobulin for ANCA-associated systemic vasculitis with persistent disease activity. *QJM*. 2000; 93: 433–439.
15. Martinez V, Cohen P, Pagnoux Ch, et al. Intravenous immunoglobulin for relapses of systemic vasculitides associated with antineutrophil cytoplasmic antibodies. *Arthritis & Rheumatism* 2008; 58: 308–317.
16. Schmitt WH, Hagen EC, Neumann I, Nowack R, Flores-Suarez LF, van der Woude FJ; European Vasculitis Study Group. Treatment of refractory Wegener's granulomatosis with antithymocyte globulin (ATG): an open study in 15 patients. *Kidney Int*. 2004; 65: 1440–1448.
17. Booth A, Harper L, Hammad T, et al. Prospective study of TNF α blockade with infliximab in anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated systemic vasculitis. *J Am Soc Nephrol*. 2004; 15: 717–721.
18. Stone JH, Uhlfelder ML, Hellmann DB, Crook S, Bedocs NM, Hoffman GS. Etanercept combined with conventional treatment in Wegener's granulomatosis: a six-month open-label trial to evaluate safety. *Arthritis Rheum*. 2001; 44: 1149–1154.
19. Wegener's Granulomatosis Etanercept Trial (WGET) Research Group. Etanercept plus standard therapy for Wegener's granulomatosis. *N Engl J Med*. 2005; 352: 351–361.
20. Laurino S, Chaudhry A, Booth A, et al. Prospective study of TNF α blockade with adalimumab in ANCA-associated systemic vasculitis with renal involvement. *Nephrol Dial Transplant* 2010; 25: 3307–3314.
21. Kazkaz H, Isenberg D. Anti B cell therapy (rituximab) in the treatment of autoimmune diseases. *Curr Opin Pharmacol* 2004; 4: 398–402.
22. Anolik JH, Campbell D, Felgar R, et al. B lymphocyte depletion in the treatment of systemic lupus (SLE): phase I/II trial of rituximab (Rituxan) in SLE. *Arthritis Rheum* 2002; 46: 289.
23. Smith KGC, Jones RB, Burns SM, Jayne DRW. Long-term comparison of rituximab treatment for refractory systemic lupus erythematosus and vasculitis. *Arthritis Rheum* 2006; 54(9): 2970–2982.
24. Melander C, Sallée M, Trolliet P, et al. Rituximab in severe lupus nephritis: early B-cell depletion affects long-term renal outcome. *CJASN* 2009; 4: 579–587.
25. Driver CB, Ishimori M, Weismann MH. The B cell in systemic lupus erythematosus: a rational target for more effective therapy. *Ann Rheum Dis* 2008; 67: 1374–1381.
26. Merrill JT, Neuwelt CM, Wallace DJ, et al. Efficacy and safety of rituximab in moderately-to-severely active systemic lupus erythematosus: the randomized, double-blind, phase II/III systemic lupus erythematosus evaluation of rituximab trial. *Arthritis Rheum* 2010; 62(1): 222–233.
27. Navarra SV, Guzmán RM, Gallacher AE, et al. Efficacy and safety of belimumab in patients with active systemic lupus erythematosus: a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2011; 377: 721–731.
28. Dörner T, Kaufmann J, Wegener WA, et al. Initial clinical trial of epratuzumab (humanized anti-CD22 antibody) for immunotherapy of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Res Ther* 2006; 8(3): 74.
29. Hughes G. Rituximab in lupus and beyond: the state of art. *Lupus* 2009; 18: 639–644.
30. Benz K, et al. Change of the course of steroid-dependent nephrotic syndrome after rituximab therapy. *Pediatr Nephrol* 2004; 19: 794–797.
31. Peters HPE, van de Kar NCAJ, Wetzels JFM. Rituximab in minimal change nephropathy and focal segmental glomerulosclerosis: report of four cases and review of the literature. *Netherl J Med* 2008; 66: 408–415.
32. Kari JA, El-Morshedy SM, El-Desoky S, et al. Rituximab for refractory cases of childhood nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2011; 26(5): 733–737.
33. Fujinaga S, Hirano D, Nishizaki N, et al. Single infusion of rituximab for persistent steroid-dependent minimal-change nephrotic syndrome after long-term cyclosporine. *Pediatr Nephrol* 2010; 25(3): 539–544.
34. Prytula A, Lijima K, Kamei K, et al. Rituximab in refractory nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2010; 25(3): 461–468.
35. Gulati A, Sinha A, Jordan SC, et al. Efficacy and safety of treatment with rituximab for difficult steroid-resistant and -dependent nephrotic syndrome: multicentric report. *CJASN* 2010; 5: 2207–2212.
36. Remuzzi G, Chiurciu C, Abbate M, et al. Rituximab for idiopathic membranous nephropathy. *Lancet* 2002; 360: 923–924.
37. Ruggenenti P, Chiurciu C, Brusagan V, et al. Rituximab in idiopathic membranous nephropathy: A one-year prospective study. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14: 1851–1857.
38. Fervenza FC, Abraham RS, Erikson SB, et al. Rituximab therapy in idiopathic membranous nephropathy: A 2-year study. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010; 5: 2188–2198.
39. Beck LH Jr, Fervenza FC, Beck DM, et al. Rituximab-induced depletion of anti-PLA2R autoantibodies predicts response in membranous nephropathy. *A Am Soc Nephrol* 2011; 22: 1543–1550.
40. Sprangers B, Lefkowitz I, Cohen SD, et al. Beneficial effect of rituximab in the treatment of recurrent idiopathic membranous nephropathy after kidney transplantation. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010; 5(5): 790–797.
41. Guiard E, Karras A, Plaisier E, et al. Patterns of noncryoglobulinemic glomerulonephritis with monoclonal Ig deposits: correlation with IgG subclass and response to rituximab. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011; 6: 1609–1616.
42. Elliot MA, Heit JA, Pruthi RK, et al. Rituximab for refractory and or relapsing thrombotic thrombocytopenic purpura related to immune-mediated severe ADAMTS13-deficiency: a report of four cases and systematic review of the literature. *Eur J Hematol* 2009; 83: 365–372.
43. Gruppo RA, Rother RP. Eculizumab for congenital atypical hemolytic-uremic syndrome. *NEJM* 2009; 360: 544–546.
44. Nürnberger J, et al. Eculizumab for atypical hemolytic-uremic syndrome. *NEJM* 2009; 360: 542–544.

Článek přijat redakcí: 25. 1. 2012

Článek přijat k publikaci: 9. 2. 2012

doc. MUDr. Romana Ryšavá, CSc.

Klinika nefrologie 1. LF UK a VFN
U Nemocnice 2, 128 08 Praha 2
rysavar@vfn.cz



Komentář

Komentář k článku Ryšavá R. „Možnosti použití biologické léčby u nemocných s glomerulárními chorobami“ *Urol. praxi*, 2012; 13(6): 246–252.

Urol. praxi, 2012; 13(6): 252–253

Imunosupresiva jsou používána v léčbě glomerulopatií již od padesátých let 20. století. Vzhledem k nedostatečným znalostem o patogeneze řady primárních i sekundárních glomerulonefritid a jejich relativní vzácnosti byly základní algoritmy léčby pro většinu těchto onemocnění na základě různých kvalitních dokladů postupně vytvářeny od začátku osmdesátých let minulého století a v posledním desetiletí proběhly důležité studie, které pomohly upřesnit roli některých novějších imunosupresiv (např. mykofenolát mofetilu) v léčbě ANCA-asociované vaskulitidy a lupusové nefritidy (1).

V posledních letech došlo k významným pokrokům v pochopení patogeneze některých glomerulonefritid. Rutinou se stalo využívání titrů protilátek proti cytoplasmě neutrofilních leukocytů (ANCA) v diagnostice a monitorování aktivity ANCA-asociované vaskulitidy, byl poznán význam titru anti-C1q protilátek pro hodnocení poškození ledvin u systémového lupus erythematosus a nedávno byly objeveny protilátky proti M-typu receptoru pro fosfolipázu A2 (PLA2R), které jsou relativně specifické pro více než 2/3 pacientů s idiopatickou membranózní nefropatií.

Právě lepší pochopení role lymfocytárních subpopulací, cytokinů a autoprotilátek v patogeneze některých glomerulonefritid umožnilo větší využití cílené (biologické) léčby zaměřené proti B-lymfocytům (rituximab, belimumab), T-lymfocytům (alemtuzumab), komplementu (eculizumab) nebo TNF α (infliximab, adalimumab, etanercept). Přesto lze říci, že u většiny glomerulonefritid jsou zkušenosti s biologickou léčbou

nedostatečné (malé nekontrolované často retrospektivní studie) a v těchto indikacích (membranózní nefropatie, fokálně segmentální glomeruloskleróza) by měla být v současné době biologická léčba používána jen na vysoce specializovaných pracovištích u refrakterních pacientů.

Výjimku v současné době představují ANCA-asociovaná vaskulitida a lupusová nefritida. Studie popsané v přehledovém článku ukázaly, že rituximab je u nově diagnostikované ANCA-asociované vaskulitidy (i u těžkých forem s těžkou renální insuficiencí) srovnatelně účinný jako zatím standardní léčba cyklofosfamidem a že u pacientů s relapsy je dokonce významně účinnější než cyklofosfamid (2, 3). To vedlo FDA (Food and Drug Administration) 19. 4. 2011 k schválení ANCA-asociované vaskulitidy jako indikace rituximabu. V Evropě je zatím přístup EMA rezervovanější, čeká se na výsledky francouzské studie s udržovací léčbou rituximabem, které by měly být k dispozici koncem letošního roku. Lze ale očekávat, že v brzké době budou i v České republice ve specializovaných centrech pacienti s refrakterní či relabující ANCA-asociovanou vaskulitidou léčeni rituximabem jako standardní léčbou.

U systémového lupus erythematoses mají podobně průlomový význam velké randomizované kontrolované studie s belimumabem, který je prvním biologickým lékem registrovaným v této indikaci. Bohužel do těchto studií byli zařazeni pouze pacienti s nepříliš závažným renálním postižením a renální parametry nebyly samostatně hodnoceny (4). Jsou tedy potřebné další studie, které jasně ukáží místo belimumabu v léčbě lupusové nefritidy. Bohatě diskutovány byly negativní výsledky studie LUNAR (5). Rituximab byl v této studii přidán jako další léčba ke kortikosteroidům a mykofenolátu u pacientů s relativně nízkou aktivitou lupusové nefritidy a po roce sledování byly sice prokázány rozdíly v titrech protilátek proti ds-DNA a hladinách C3, ale nebyl zjištěn významný rozdíl v renálních parametrech. Dle (nejen) mého názoru byl hlavním problémem této studie suboptimální design. Je opravdu obtížné prokázat příznivý efekt léčby u pacientů s nízkou aktivitou onemocnění na plné imunosupresivní léčbě navíc sledovaných nedostatečně dlouhou dobu, aby se klinický efekt vůbec mohl projevit. Další studie by tedy měly u lupusové nefritidy srovnávat léčbu rituximabem bez další imunosuprese s jinou imunosupresivní terapií (např. kortikosteroidy a mykofenolátem) u pacientů s vyšší aktivitou onemocnění a dobou sledování minimálně dva roky. Na základě velmi přesvědčivých dat z retrospektivních analýz by ale již dnes měl být rituximab ve specializovaných centrech dostupný pro pacienty refrakterní na standardní léčbu kortikosteroidy a mykofenolátem nebo kortikosteroidy a nízkými dávkami pulzního cyklofosfamidu nebo u pacientů tuto léčbu netolerujících.

Biologická léčba je u primárních i sekundárních glomerulonefritid žhavé téma. Pacienti refrakterní na standardní léčbu kortikosteroidy a staršími nízkomolekulárními imunosupresivy jsou ve vysokém riziku progresu do terminálního selhání ledvin. I když je biologická léčba nákladná, náklady na dialyzační a transplantační léčbu jsou zpravidla výrazně vyšší, v této indikaci je tedy biologická léčba i nákladově efektivní. Příští roky tedy budou nepochybně svědky dalších studií s biologickou léčbou u primárních i sekundárních glomerulopatií a velmi pravděpodobně i postupně se rozšiřujících terapeutických indikací.

Literatura

1. Radhakrishnan J, Cattran DC. The KDIGO practice guidelines on glomerulonephritis: reading between the (guide) lines – application to the individual patient. *Kidney Int* 2012; doi: 10(1038): 280.
2. Jones RB, Tervaert JWC, Hauser T, et al. Rituximab versus cyclophosphamide in ANCA-associated renal vasculitis. *N Engl J Med* 2010; 363: 211–220.
3. Stone JH, Merkel PA, Spiera R, et al. Rituximab versus cyclophosphamide for ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med* 2010; 363: 221–232.
4. Navarra SV, Guzmán RM, Gallacher AE, et al. Efficacy and safety of belimumab in patients with active systemic lupus erythematosus: a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2011; 377: 721–731.
5. 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.

prof. MUDr. Vladimír Tesař, DrSc.
Klinika nefrologie 1. LF UK a VFN, Praha
U Nemocnice 2, 128 08 Praha 2
vladimir.tesar@lf1.cuni.cz