

Biologická léčba v nefrologii

doc. MUDr. Romana Ryšavá, CSc.

Klinika nefrologie 1. LF UK a VFN, Praha

Biologická léčba se stává stále častější součástí naší každodenní praxe. U nefrologických onemocnění, díky delšímu přežívání pacientů, přibývá těch, kteří nereagují na standardní léčbu, nebo relabují po jejím ukončení. Biologické léky jsou látky proteinové povahy, které jsou zaměřeny proti cílovému antigenu nebo cytokinu a tím se stávají šetrnější pro organismus. Neznamená to ale, že použití těchto látek nemůže být spojeno s nežádoucími účinky. Mezi látky používané zejména v minulosti patří intravenózní lidské imunoglobuliny, které vyvázáním autoprotilátek vedou ke kontrole imunitního procesu. Jejich použití je poměrně univerzální u řady autoimunitních onemocnění. V současné době je k dispozici i celá škála monoklonálních protilátek ať již chimerických, tak plně humánních. 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 u nemocných s ANCA asociovanými vaskulitidami i inhibitory TNF-alfa (infliximab, etanercept a adalimumab). Nověji se jako slibná léčba u této skupiny pacientů jeví alemtuzumab. Belimumab vykazuje pozitivní výsledky u pacientů se systémovým lupem erythematosus, a to zejména za přítomnosti extrarenálních projevů onemocnění. Nadějným se zdá použití ecilizumabu u onemocnění, kde klíčovou roli v patogenezi hraje aktivace alternativní cesty komplementu, jako je tomu třeba u hemolyticko-uremického syndromu či u některých forem membranoproliferativní glomerulonefritidy.

Klíčová slova: biologická léčba, nefrologická onemocnění.

Biological therapy in nephrology

Biological therapy is becoming increasingly common in everyday practice. In nephrological disease there are more patients, due to improved survival, who fail to respond to standard treatment or relapse following its termination. Biological drugs are substances of protein nature that are targeted against a target antigen or cytokine, thereby becoming more sparing of the body. This does not imply, however, that the use of these agents cannot be associated with adverse events. Among those, used particularly in the past, are intravenous human immunoglobulins that, by binding autoantibodies, result in the control of the immune process. Their use is relatively universal in a number of autoimmune diseases. Currently, a wide range of monoclonal antibodies are available, both chimeric and fully human ones. 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 a varying success. More recently, alemtuzumab has shown promise in this group of patients. Belimumab shows positive results in patients with systemic lupus erythematosus, particularly in the presence of extrarenal manifestations of the disease. Also promising appears the use of ecilizumab 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: biological therapy, nephrological disease.

Med. praxi 2012; 9(5): 214–219

Seznam zkratk

AAV – ANCA asociované vaskulitidy
 ACLA – antikardiolipinové protilátky
 ANAb – antinukleární protilátky
 ANCA – anti-neutrophil cytoplasmic antibody
 APC – antigen presenting cells
 ATG – anti-thymocytární 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
 FMF – familiární středozezemní horečka
 FSGS – fokálně segmentální glomeruloskleróza

GN – glomerulonefritida
 HACA – human anti-chimeric antibodies
 HAHA – human anti-human antibodies
 HCV – virová hepatitida C
 HUS – hemolyticko-uremický syndrom
 aHUS – atypický hemolyticko-uremický syndrom
 IVIG – intravenózní imunoglobuliny
 IL-1, IL-6 – interleukin 1, interleukin 6
 KS – kortikosteroidy
 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
 RA – revmatoidní artritida
 RTX – rituximab
 SAA – sérový amyloid A
 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
TRAPS – TNF receptor associated periodic syn-
drome
TTP – trombotická trombocytopenická purpura
Tx – transplantace

Úvod

Rozvoj medicínského výzkumu v oblasti cílení terapie na struktury molekulární úrovně se v posledních dvou desetiletích významně urychlil. Exponenciálnímu nárůstu počtu těchto biologických přípravků charakteru monoklonálních protilátek brání jen obrovské finanční náklady spojené s jejich výzkumem a požadavky na vysokou účinnost a minimum nežádoucích účinků ze strany regulačních autorit. V případě biologické léčby u nefrologických pacientů jsou tyto přípravky zatím používány zejména jako léčba druhé či třetí volby, kdy léky první linie selhaly. Opakované relapsy onemocnění či intolerance léků první linie jsou nejčastější důvody k podávání biologické léčby. Výhodou této terapie je to, že má výrazně vyšší selektivitu účinku díky vazbě na specifické cíle (povrchové antigeny, receptory či cirkulující faktory, např. charakter cytokinů či jejich receptorů). Podávání této léčby je nutné volit s ohledem na patogene-
netický podklad onemocnění a při respektování kontraindikací jejich podávání. Většina těchto léků se vyznačuje dobrou tolerancí a minimem nežádoucích účinků, nicméně některá rizika v souvislosti s jejich podáváním se mohou vyskytnout (tabulka 1).

Biologika používaná v nefrologii a jejich charakteristika

Asi nejčastěji používanou protilátkou v nefrologické praxi je **rituximab** (RTX). Je to chimerická monoklonální protilátka (složená z lidské konstantní a myší variabilní části)

cílená 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 lymfocytů. 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 antichimerických protilátek (HACA), a to až u 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, cy-

tomegaloviru 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 monoklonální protilátka, která je cílená 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 u revmatoidní artritidy, ale své místo mají i u nemocných se systémovými chorobami postihujícími ledviny. **Infliximab** je chimerická monoklonální protilátka 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 fuzní protein, skládající se ze 2 extracelulárních domén lidského TNFα receptoru p75, spojených s Fc částí lidské protilátky IgG. **Adalimumab** je plně humanizovaná

Tabulka 1. Nejčastější nežádoucí účinky léčby monoklonálními protilátkami v nefrologii

Nežádoucí účinek	Výskyt při léčbě
Alergická reakce (kožní, systémová)	Většina monoklonálních protilátek (více pravděpodobné u chimerických)
Leukopenie	Rituximab, alemtuzumab, anakinra
Infekční komplikace (virové, bakteriální, TBC; reaktivace HBV, HCV)	Infliximab, rituximab, alemtuzumab, anakinra
Meningitida (meningokoková)	Eculizumab
Pokles hladiny imunoglobulinů (zejména IgG a IgM)	Rituximab
Tyreopatie	Alemtuzumab
Progresivní multifokální leukoencefalopatie	Rituximab
Nádory (NHL)	Infliximab
Tvorba protilátek proti monoklonální protilátce	Časté u všech chimerických protilátek (označované jako HACA) Možnost vzniku i u humanizovaných protilátek (označované jako HAHA)
TBC – tuberkulóza, HBV – virová hepatitida B, HCV – virová hepatitida C, NHL – nehodgkinský lymfom, HACA – human anti-chimeric antibody, HAHA – human anti-human antibody	

Tabulka 2. 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
Eculizumab	C5 složka komplementu	Hemolyticko-uremický syndrom, membranoproliferativní GN
Abatacept	B7 protein na povrchu APC	LN
Tocilizumab	Interleukin 6 receptor	AA amyloidóza
Anakinra	Interleukin 1 receptor	AA amyloidóza

ANCA – anti-neutrophil cytoplasmic antibody, LN – lupusová nefritida, SLE – systémový lupus erythematodes, GN – glomerulonefritida, BLyS – B lymphocyte stimulator, APC – antigen presenting cells

anti-TNFα protilátka, která má oproti infliximabu výhodu v menší imunogenicitě a také možnosti podkožního podání.

Belimumab je plně humánní monoklonální protilátka, 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 erythematodem (SLE) snižuje tvorbu anti-dsDNA protilátek.

Epratuzumab je humanizovaná 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 HAHA.

Eculizumab je rekombinantní humanizovaná monoklonální protilátka cílená proti C5 složce komplementu. Eculizumab 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 eculizumabu 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 bo-

lesti hlavy a zad a nazofaryngitidy. **Tocilizumab** je humanizovaná monoklonální protilátka proti receptoru pro interleukin 6 (IL-6R). IL-6 hraje klíčovou roli v řadě autoimunních procesů, současně je také velmi důležitým hráčem v patogenezi mnohočetného myelomu a karcinomu prostaty. Mezi nejčastější nežádoucí účinky léčby patří respirační infekce, bolesti hlavy a hypertenze. **Anakinra** je antagonist receptoru pro interleukin 1 (IL-1RA). Je to neglykosylovaná verze antagonisty receptoru připravená rekombinantní DNA technologií z kultur *E. coli*. Mezi nejčastější nežádoucí účinky léčby patří infekce a zažívací obtíže (nauzea, průjemy, bolesti břicha). Jak tocilizumab, tak anakinra, se používají v léčbě revmatoidní artritidy (RA), která je nejčastějším vyvolávajícím onemocněním u AA amyloidózy (sekundární, reaktivní amyloidóza). Přehled používaných monoklonálních protilátek a léčivých přípravků, které je obsahují, je dán v tabulkách 2, 3.

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 cyklofosfamidu, 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 á 1 g podané v odstupu 2 týdnů) úspěšně navodit kompletní, ale často dočasnou remisi onemocnění (3, 4). Terapie RTX byla obvykle kombinována s po-

Tabulka 3. Přehled názvů léčivých přípravků obsahujících monoklonální protilátky

Monoklonální protilátka	Léčivý přípravek
Rituximab Ocrelizumab	Mabthera <i>dosud v ČR není registrován</i>
Alemtuzumab	Mabcampath
Infliximab Etanercept Adalimumab	Remicade Enbrel Humira
Epratuzumab	<i>dosud v ČR není registrován</i>
Belimumab	Benlysta
Eculizumab	Soliris
Abatacept	Orencia
Tocilizumab	Roactemra
Anakinra	Kineret

dáním pulzů metylprednisolonu či cyklofosfamidu. V některých studiích nebyla předchozí imunosupresivní terapie různými cytotoxickými látkami ukončována. RTX může být (a úspěšně byl) podán i opakovaně po obnovení počtu B lymfocytů – zde však hrozí zvýšené riziko tvorby HACA protilátek a protrahovaná hypogamaglobulinemie (5). 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 (6, 7).

V loňském roce byly publikovány 2 větší multicentrické studie, které se snažily posoudit efekt RTX v indikaci indukční léčby AAV – evropská studie RITUXVAS (8) a americká studie RAVE (9). Ve studii RITUXVAS byl RTX použit jako indukční léčba u nově diagnostikovaných AAV s těžkým renálním postižením. 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 bylo zařazeno 197 nemocných s AAV a to jak nově diagnostikovaných, tak relabujících. 64 % nemocných ve větvi s RTX a jen 53 % ve větvi s cyklofosfamidem dosáhlo remise onemocnění 6 měsíců po randomizaci. 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. (10). 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 remise 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). 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. Ve studii z Cambridge byla u 85 % nemocných navozena remise onemocnění, ale 2/3 z nich zrelabovaly (medián do relapsu byl 9,2 měsíce). U 24 (z 60) trvala remise déle než 1 rok a 10 z nich bylo v remisi dokonce více jak 3 roky (11). Během 5letého sledování skoro polovina nemocných zemřela. 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.

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. Tato léčba sice většinou vede k významnému klinickému zlepšení, její efekt ale bývá krátkodobý (3–6 měsíců) (12, 13). Další možnou terapií u pacientů s refrakterní AAV může být anti-tymocytární globulin (ATG). Před jeho podáním je však třeba pečlivě zvážit poměr možného přínosu a nebezpečí terapie, neboť léčba ATG je spjata s vysokým rizikem infekčních komplikací i toxicitou (14).

Jak infliximab, tak etanercept byly úspěšně podány v terapii refrakterní AAV v menších studiích (15, 16). Popsány ale byly relativně časté relapsy a také občasné infekční komplikace. Randomizovaná americká studie WGET, ve které byli pacienti randomizováni buď 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 (17). 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. Prospektivní studie z nedávné doby na 14 nemocných s primomaniestací AAV či jejím relapsem posuzovala efekt adalimumabu na navození remise onemocnění po 14 týdnech léčby (18). Ukázalo se, že adalimumab 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

(19). První pilotní práce zkoušely podávání RTX v různých dávkách a režimech, přičemž nese-trvalá odpověď na léčbu spočívala zejména v klinickém zlepšení kožních a kloubních obtíží, imunologická odpověď byla většinou velmi malá a nekonzistentní (20). RTX se zkoušel především u nemocných s refrakterními formami onemocnění, kteří byli rezistentní na jinou dříve podávanou léčbu (21). Efekt léčby, někdy opakované, byl většinou dobrý a v některých sděleních byl dokumentován i zlepšením histologických nálezů (22). 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 pacientů (23). 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.

Prokázat pozitivní efekt RTX na průběh LN měla studie LUNAR (LUPus Nephritis Assessment with Rituximab), kdy ke standardní léčbě kombinací KS a mykofenolát mofetil byl v jedné větvi přidán RTX a v druhé placebo (24). Šlo o randomizovanou studii, do které bylo zařazeno 144 nemocných s proliferativními formami LN (class III a IV), kdy diagnóza nesměla být starší 12 měsíců. Nemocní s těžší renální dysfunkcí nebyli zařazováni ($GF < 25$ ml/min). Remise dosáhlo o něco více nemocných léčených RTX, ale rozdíl mezi skupinami nebyl signifikantní. Pokud se skupiny rozdělily podle etnika, nejvíce z léčby RTX profitovala skupina Afroameričanů. Skupina s RTX byla také na konci studie léčena menšími udržovacími dávkami steroidů než skupina na placebo. Hlavní důvod, proč studie nezaznamenala výrazně lepší výsledky při léčbě RTX lze hledat v jejím nepříliš dobře postaveném designu. Do studie byli zařazováni převážně noví nemocní s aktivní LN, kde je většinou odpověď na indukční léčbu obecně dobrá a navíc RTX zde byl přidáván k indukční léčbě vysokými dávkami mykofenolát mofetilu, což je léčba, která sama o sobě je schopná navodit remise u velké části nemocných. RTX by (podobně jako v léčbě AAV) měl být rezervován spíše pro nemocné s refrakterním onemocněním a měl by být porovnáván se standardní léčbou a ne k ní být přidáván. K podobných závěrům jako studie LUNAR dospěla i studie EXPLORER, která sledovala efekt podávání RTX u nemocných se středně a vysoce aktivním SLE bez renálního postižení (25). 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 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 měřenou pomocí skóre aktivity SELENA-SLEDAI (26). 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. Léčba belimumabem vedla také ke snížení incidence relapsů a prodloužení času do relapsu SLE (rozdíl by patrný již od 12. týdne léčby). Ve skupině s vyšší dávkou belimumabu bylo 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. 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.

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 (27). Asi nejobjektivnější zhodnocení efektu léčby RTX u pediatrických nemocných lze nalézt v práci iniciované International Paediatric Nephrology Association (28). 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 rela-

bujících 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 současně 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) (29). Pozitivní efekt léčby RTX byl zaznamenán u SDNS, a to někdy již 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 (30, 31), kteří ukázali, že podávání RTX 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. Tyto práce také ukázaly, 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), které byly před nedávnou dobou u nemocných s MGN identifikovány. 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 % partiální remise onemocnění, zatímco u skupiny s přetrvávající pozitivitou protilátek byla remise v 0 %, resp. 33 % případů (32). 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 (33).

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 (34). 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. U získaných forem TTP hraje klíčovou roli přítomnost protilátek proti ADAMTS13 faktoru (proteáza, která je nezbytná ke štěpení multimerů von-Willebrandova faktoru na monomery a jež brání adhezi trombocytů na povrch endotelu). 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. 95 % pacientů dosáhlo kompletní remise onemocnění během několika týdnů. Dlouhodobý efekt léčby je však nutné hodnotit opatrně.

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 inaktivačních 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

(35, 36). Podávání eculizumabu vede u 100 % nemocných k výraznému zlepšení projevů TMA a možnosti redukovat ostatní léčbu; až 93 % pacientů stabilizuje či zlepšuje renální funkci a v 67–80 % případů může být ukončena dialyzační léčba. V souhrnu lze uzavřít, že u dětí je léčba eculizumabem první léčebnou linií aHUS, u dospělých je léčba rezervována pro refrakterní případy.

Amyloidóza

AA amyloidóza (amyloidóza s depozicí AA proteinu) obsahuje jako fibrilární prekurzor SAA (sérový amyloid A), což je protein patřící do skupiny proteinů akutní fáze. K jeho zvyšování dochází u všech chronických zánětlivých stavů v organismu. Zvýšený je zejména u chronických infekcí (osteomyelitida, dekubity, bronchiektázie), imunitně navozených onemocnění (RA, ankylozující spondylartritida, Crohnova choroba) či některých dědičných onemocnění (FMF – familiární středomední horečka či u autoinflatorních syndromů). Dlouhodobé zvýšení SAA může vést ke vzniku AA amyloidózy s postižením ledvin, které se manifestuje nefrotickým syndromem. Produkce SAA je u autoimunitních onemocnění zvyšována některými prozánětlivými cytokiny jako je IL-1 a IL-6. Využívání těchto cytokinů pomocí blokády jejich receptorů významným způsobem snižuje aktivitu základního onemocnění a tím i koncentraci SAA v séru. Výsledkem snížení aktivity autoimunitního procesu je pak zmenšení depozit amyloidu v ledvinách a dalších orgánech a snížení proteinurie (37, 38). U tocilizumabu byl kromě pozitivního efektu na ledviny popsán i příznivý efekt na postižení střeva (39). Anakinra je používána ke snížení koncentrace SAA zejména u FMF a autoinflatorních syndromů jako TRAPS či Muckle-Wells syndrom (40, 41, 42).

Závěr pro klinickou praxi

Používání cílené biologické terapie významnou měrou rozšířilo naše terapeutické možnosti u řady dosud velmi obtížně ovlivnitelných onemocnění či tam, kde tyto choroby mají tendenci k relapsům. Díky pokrokům v genetice se také podařilo odhalit základní patogenetický podklad řady onemocnění a tím pádem vyvinout léky, které cíleně korigují tyto odchylky. 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 (doživotně), jinak jsou nemocní vystaveni riziku opětovného relapsu onemocnění. Je třeba zdůraznit, že jde u většiny onemocnění o léky druhé či třetí linie, o jejichž

podání by měl rozhodnout odborník obeznámený se všemi klady i zápory této léčby. Jako léky první volby lze použít v případech geneticky podmíněných onemocnění, kde známe přesný mechanismus vzniku choroby a monoklonální protilátky zde fungují jakou kauzální léčbu (aHUS, autoinflatorní syndromy). Podávání této terapie by mělo probíhat ve specializovaných centrech, která jsou schopna monitorovat účinnost a nežádoucí účinky této léčby. Praktičtí lékaři by měli být seznámeni s existencí této léčby s možnostmi jejího použití. Jejich úkol lze spatřovat zejména ve spolupráci se specializovaným pracovištěm a v zajišťování provádění bezpečnostních kontrol během léčby (odběry krevního obrazu, jaterních testů či zánětlivých parametrů).

Literatura

1. Keystone EC. B cells in rheumatoid arthritis: from hypothesis to the clinic. *Rheumatology* 2005; 44(Suppl 2): ii8–ii12.
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. Jayne D. What place for the new biologics in the treatment of necrotising vasculitides. *Clin Exp Rheumatol*. 2006; 24(Suppl 41): S1–S5.
6. 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.
7. 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.
8. Jones RB, Tervaert JWC, Hauser T, et al. Rituximab versus cyclophosphamide in ANCA-associated renal vasculitis. *N Engl J Med* 2010; 363: 211–220.
9. Stone JH, Merkel PA, Spiera R, et al. Rituximab versus cyclophosphamide for ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med* 2010; 363: 221–232.
10. Guerry MJGJ, Brogan P, Bruce IN, et al. Recommendations for the use of rituximab in anti-neutrophil cytoplasm antibody-associated vasculitis. *Rheumatology* 2011, online, first published online May 25, 2011.
11. 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.
12. Jayne DR, Chapel H, Adu D, et al. Intravenous immunoglobulin for ANCA-associated systemic vasculitis with persistent disease activity. *QJM*. 2000; 93: 433–439.
13. 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.
14. Schmitt WH, Hagen EC, Neumann I, Nowack R, Flores-Suárez LF, van der Woude FJ; European Vasculitis Study Group. Treatment of refractory Wegener's granulomatosis with anti-thymocyte globulin (ATG): an open study in 15 patients. *Kidney Int*. 2004; 65: 1440–1448.

15. Booth A, Harper L, Hammad T, et al. Prospective study of TNFalpha blockade with infliximab in anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated systemic vasculitis. *J Am Soc Nephrol*. 2004; 15: 717–721.
16. Stone JH, Uhlir 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.
17. Wegener's Granulomatosis Etanercept Trial (WGNET) Research Group. Etanercept plus standard therapy for Wegener's granulomatosis. *N Engl J Med*. 2005; 352: 351–361.
18. Laurino S, Chaudhry A, Booth A, et al. Prospective study of TNFα blockade with adalimumab in ANCA-associated systemic vasculitis with renal involvement. *Nephrol Dial Transplant* 2010; 25: 3307–3314.
19. Kazkaz H, Isenberg D. Anti B cell therapy (rituximab) in the treatment of autoimmune diseases. *Curr Opin Pharmacol* 2004; 4: 398–402.
20. 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: S289.
21. 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.
22. 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.
23. 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.
24. 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 (LUNAR) Study. *Arthritis Rheum* 2012; e-pub ahead of print.
25. Merrill JT, Newell 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.
26. 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.
27. Benz K, et al. Change of the course of steroid-dependent nephrotic syndrome after rituximab therapy. *Pediatr Nephrol* 2004; 19: 794–797.
28. Prytula A, Lijima K, Kamei K, et al. Rituximab in refractory nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2010; 25(3): 461–468.
29. 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.
30. Remuzzi G, Chiurciu C, Abbate M, et al. Rituximab for idiopathic membranous nephropathy. *Lancet* 2002; 360: 923–924.
31. Ruggenti P, Chiurciu C, Brusegan V, et al. Rituximab in idiopathic membranous nephropathy: A one-year prospective study. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14: 1851–1857.
32. 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.
33. 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.
34. 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.
35. Gruppo RA, Rother RP. Ecilizumab for congenital atypical hemolytic-uremic syndrome. *NEJM* 2009; 360: 544–546.

36. Nürnberg J, et al. Eculizumab for atypical hemolytic-uremic syndrome. NEJM. 2009; 360: 542–544.

37. Nishida S, Hagihara K, Shima Y, et al. Rapid improvement of AA amyloidosis with humanised anti-interleukin 6 receptor antibody treatment. Ann Rheum Dis. 2009; 68(7): 1235–1236.

38. Magro-Checa C, Navas-Parejo Casado A, Borrego-García E, et al. Successful use of tocilizumab in a patient with nephrotic syndrome due to a rapidly progressing AA amyloidosis secondary to latent tuberculosis. Amyloid. 2011; 18(4): 235–239.

39. Inoue D, Arima H, Kawanami C, et al. Excellent therapeutic effect of tocilizumab on intestinal amyloid a deposition secondary to active rheumatoid arthritis. Clin Rheumatol. 2010; 29(10): 1195–1197.

40. Stankovic Stojanovic K, Delmas Y, Ureña Torres P, et al. Dramatic beneficial effect of interleukin-1 inhibitor treatment in patients with familial Mediterranean fever complicated with amyloidosis and renal failure. Nephrol Dial Transplant. 2011 Sep 29. Epub ahead of print.

41. Obici L, Meini A, Cattalini M, et al. Favourable and sustained response to anakinra in tumour necrosis factor receptor-associated periodic syndrome (TRAPS) with or without AA amyloidosis. Ann Rheum Dis. 2011; 70(8): 1511–1512.

42. Kuemmerle-Deschner JB, Tyrrell PN, Koetter I, et al. Efficacy and safety of anakinra therapy in pediatric and adult patients with the autoinflammatory Muckle-Wells syndrome. Arthritis Rheum. 2011; 63(3): 840–849.

Článek přijat redakcí: 28. 3. 2012
Článek přijat k publikaci: 19. 4. 2012

doc. MUDr. Romana Ryšavá, CSc.

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

