

Wieloośrodkowa analiza skuteczności i bezpieczeństwa stosowania leczenia immunosupresyjnego rituximabem w grupie dzieci z idiopatycznym zespołem nerczycowym

Zachwieja Jacek¹, Silska-Dittmar Magdalena¹, Żurowska Aleksandra², Drożyńska-Duklas Magdalena², Hyla-Klekot Lidia³, Kucharska Grażyna³, Stankiewicz Roman⁴, Olszak-Szot Ilona⁴, Drożdż Dorota⁵, Moczulska Anna⁵, Zwolińska Danuta⁶, Medyńska Anna⁶, Sikora Przemysław⁷, Bieniaś Beata⁷, Tkaczyk Marcin⁸, Rogowska-Kalisz Anna⁸, Ostalska-Nowicka Danuta¹

Cel pracy

- Analiza porównawcza skuteczności i bezpieczeństwa stosowania rituximabu w grupie dzieci ze steroidoopornym i steroidozależnym zespołem nerczycowym w zależności od stosowanego schematu leczenia, ze szczególnym uwzględnieniem możliwości całkowitego odstawienia lub redukcji dawki pozostałych leków immunosupresyjnych.

Grupa badana

- Grupę badaną stanowiło 64 dzieci z idiopatycznym zespołem nerczycowym, 36 chłopców i 28 dziewczynek, w wieku od 9 do 17 lat, nie odpowiadających na standardowe leczenie immunosupresyjne, hospitalizowanych w latach 2010-2016 w 8 ośrodkach nefrologii dziecięcej w Polsce.

Grupa badana

- Pacjentów podzielono na grupy 1a (n=15 SDNS), 1b (n=30 SRNS) i 2 (n=19 SDNS).
- Dzieci w grupie 1a i 1b otrzymały początkową pojedynczą infuzję rituximabu w dawce 375 mg/m^2 powierzchni ciała.
- Dzieci z grupy 2 (n=19) otrzymały podwójną początkową infuzję rituximabu w dawce jednorazowej 375 mg/m^2 powierzchni ciała w odstępach jedno tygodniowych.
- Białkomocz, podaż dobową glikokortykosteroidów i cyklosporyny oceniano w chwili włączenia leczenia i po 6 mc od jego rozpoczęcia.

Protokół leczenia

- Rituximab podawano w postaci preparatu Mabthera w dożylniej pojedynczej (grupa 1) lub dwukrotnej (grupa 2) infuzji w tygodniowym odstępie czasu
- Pojedyncza dawka leku wynosiła 375 mg/m^2 pc w 500ml 0,9% NaCl.
- Początkowa szybkość wlewu i.v. wynosiła 50 ml/h i była stopniowo redukowana do 20ml/h w przypadku pojawienia się objawów niepożądanych fazy ostrej
- W trakcie podaży leku prowadzono ścisłe monitorowanie stanu ogólnego pacjentów i podstawowych czynności życiowych (czynność serca, ciśnienie tętnicze krwi, liczba oddechów i saturacja oraz ciepłota ciała)
- Donacji towarzyszyło każdorazowo profilaktyczne podanie klemastyny

Protokół leczenia

- Leczenie prowadzono pod kontrolą liczby limfocytów B CD20 we krwi obwodowej metodą cytometrii przepływowej w odstępach kolejno 1 i 4 tygodni, a następnie 3 i 6 miesięcy od podania rituximabu i odnoszono do ich liczby wyjściowej przed rozpoczęciem terapii
- W interwałach czasowych jednego, 3 i 6 miesięcy od infuzji leku monitorowano całkowitą liczbę leukocytów w morfologii krwi obwodowej i białkomocz w dobowej zbiorce moczu
- Oceniano także wykładniki biochemiczne funkcji filtracyjnej nerek i aktywność aminotransferaz
- Wszyscy pacjenci przez okres 3 miesięcy od podania rituximabu otrzymywali profilaktycznie trimetoprim-sulfametoksazol w dawce 240mg co drugi dzień
- Monitorowano obecność potencjalnych działań niepożądanych leku. W przypadku infekcji w drogach oddechowych każdorazowo wykonywano kontrolne zdjęcie rentgenowskie klatki piersiowej.

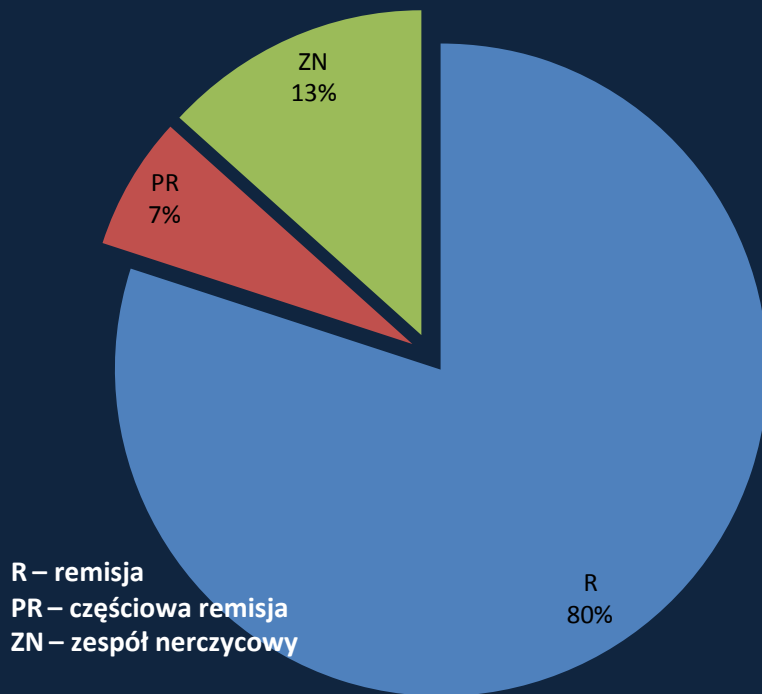
Protokół leczenia

- Pod pojęciem remisji rozumiano redukcję białkomoczu do wartości poniżej 150 mg/24h
- Pod pojęciem częściowej remisji rozumiano obecność białkomoczu nie przekraczającego 25mg/kgmc/24h
- W przypadku wcześniejszej podaży inhibitorów kalcyneuryny i / lub glikokortykosteroidów w okresie od 6 do 12 miesięcy od pierwszorazowego podania rituximabu podjęto próbę stopniowej redukcji, aż do ich całkowitego odstawienia.
- W przypadku pacjentów, którzy rozpoczynali leczenie rituximabem przed osiągnięciem remisji przy początkowej dawce prednizonu 2mg/kgmc/24h, dawkę tę kontynuowano przez okres 6 tygodni od włączenia GKS, a następnie zmniejszano do 1,3mg/kgmc/24h kontynuując przez kolejne 6 tygodni i dalej redukując po 5mg co 7 dni, aż do całkowitego odstawienia.
- W grupie pacjentów otrzymujących cyklosporynę A od chwili podania pierwszego pulsu rituximabu prowadzono stopniową redukcję dawki leku o średnio 10 mg na miesiąc, aż do całkowitego odstawienia w ciągu 6 do 12 miesięcy

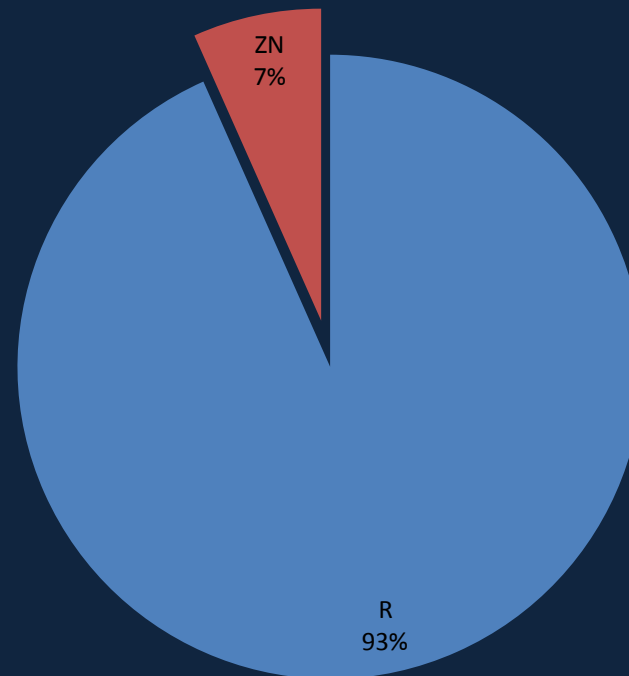
Wyniki.....

Grupa 1a (n=15 SDNS)

**Białkomocz w chwili podania
I dawki rtx**

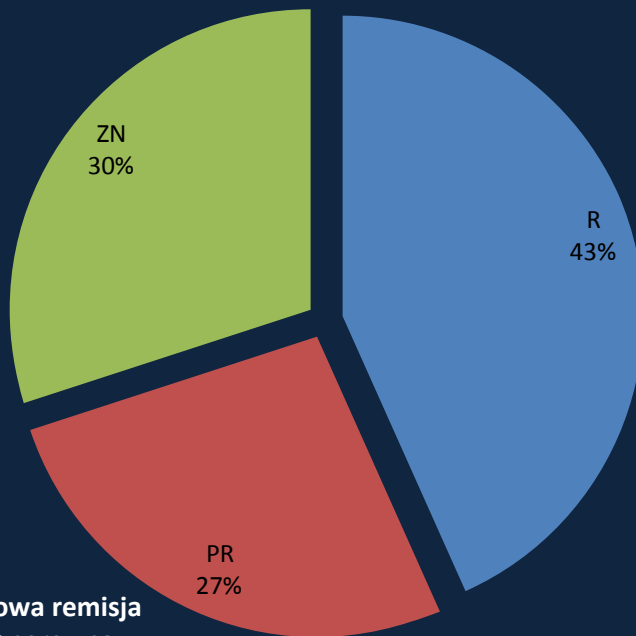


**Białkomocz 6mc po podaniu
I dawki rtx**



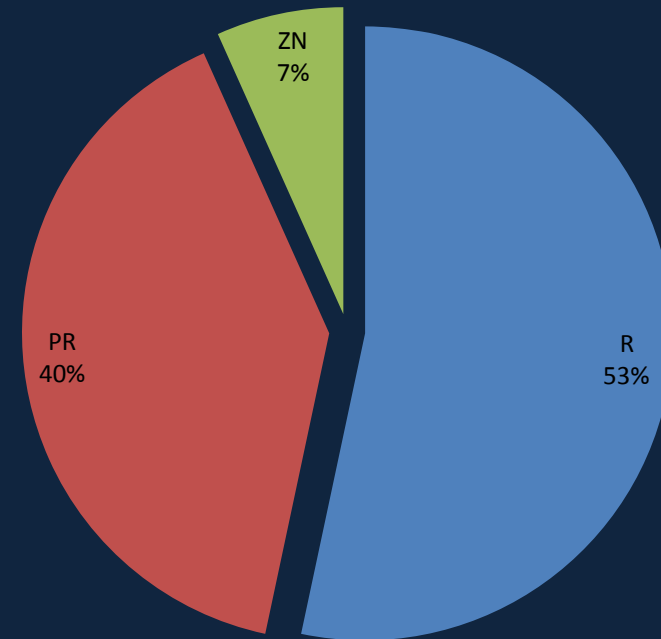
Grupa 1b (n=30 SRNS)

**Białkomocz w chwili podania
I dawki rtx**



R – remisja
PR – częściowa remisja
ZN – zespół nerczycowy

**Białkomocz 6mc po podaniu
I dawki rtx**



Ocena białkomoczu po 6mc od podania 1 dawki początkowej rtx – grupa 1a+1b

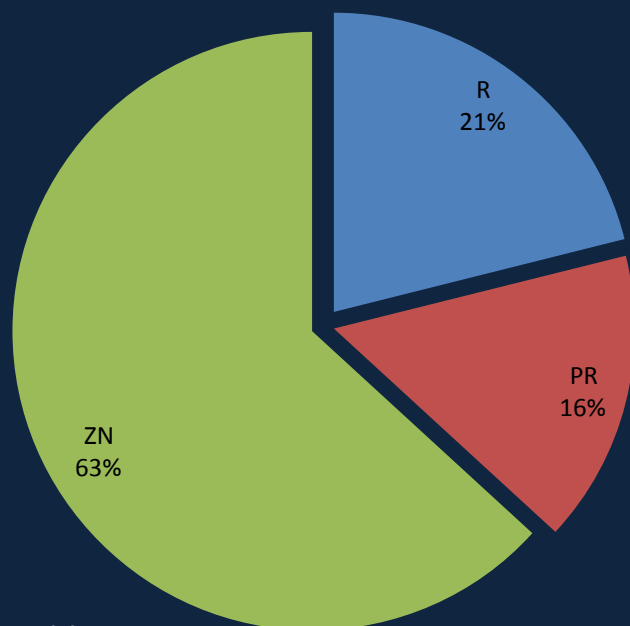
Pacjenci 15 SDNS + 30 SRNS	0m	6m	p
R	25 (55%)	30 (66%)	0,2858
PR	9 (20%)	12 (26%)	0,4989
R+PR	34 (75%)	42 (92%)	0,0298
ZN	11(25%)	3 (8%)	0,0298

Ocena biakomoczu po 6mc od podania 1 dawki początkowej rtx – grupa 1b

SRNS	0m	6m	p
R	13 (43%)	16 (53%)	0,4382
PR	8 (26%)	12 (40%)	0,2489
R+PR	21(69%)	28 (93%)	0,0178
ZN	9 (31%)	2 (7%)	0,0178

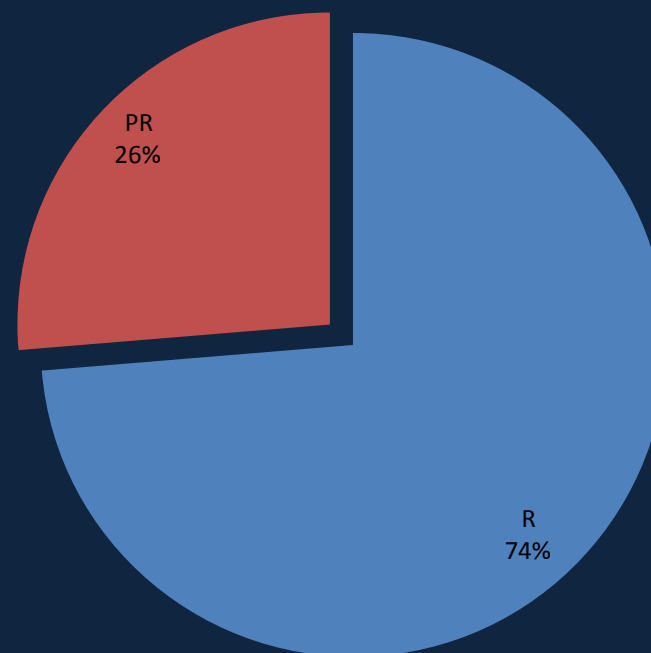
Grupa 2 (n=19 SDNS)

Białomocz w chwili podania
I dawki rtx



R – remisja
PR – częściowa remisja
ZN – zespół nerczycowy

Białkomocz 6mc po podaniu
I dawki rtx



Ocena białkomoczu po 6mc od podania 2 dawek początkowych rtx – grupa 2

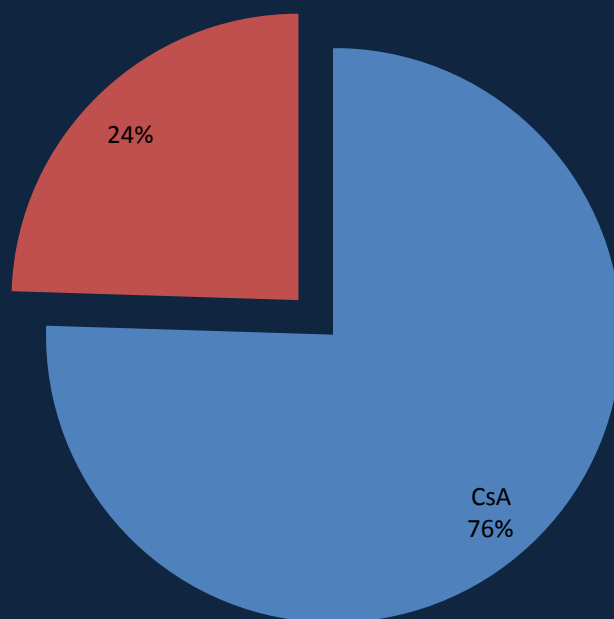
SDNS	0m	6m	p
R	4 (22%)	14 (74%)	0,013
PR	3(15%)	5(26%)	0,401
R+PR	7(37%)	19(100%)	0,000
NS	12 (63%)	0	0,000

Analiza redukcji podaży cyklosporyny A w grupach badanych 6 mc po podaniu rtx

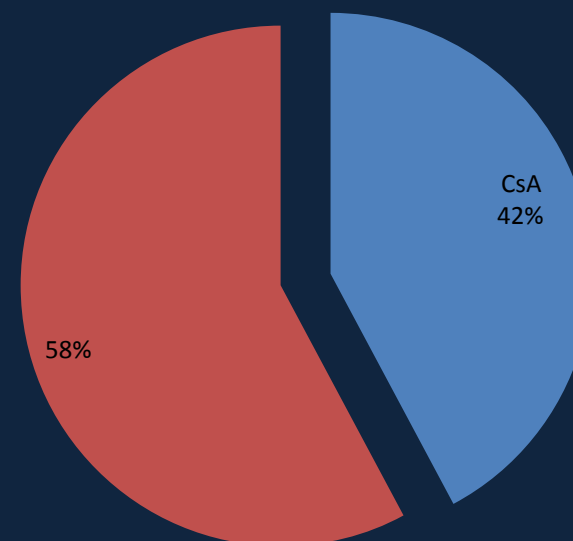
Pacjenci	Cyclosporyna A		
1x375mg/m2	0m	6m	p
SDNS + SRNS - 1	34 - 75,55%	19 - 42,22%	0,0015
SDNS – 1a	11 - 73,33%	4 - 26,66%	0,0118
SRNS – 1b	23 - 76,66%	15 - 50,00%	0,0298
2x375mg/m2	0m	6m	p
SDNS - 2	8 – 42,10%	3 – 15,78%	0,0774

Analiza redukcji podaży cyklosporyny A w grupie 1, 6 mc po podaniu rtx

Odsetek pacjentów otrzymujących
cyklosporynę w chwili podania
I dawki rtx

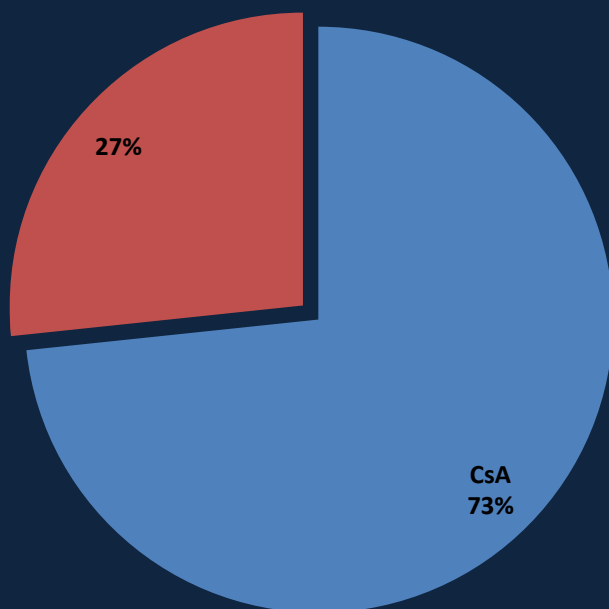


Odsetek pacjentów otrzymujących
cyklosporynę 6mc po podaniu
I dawki rtx

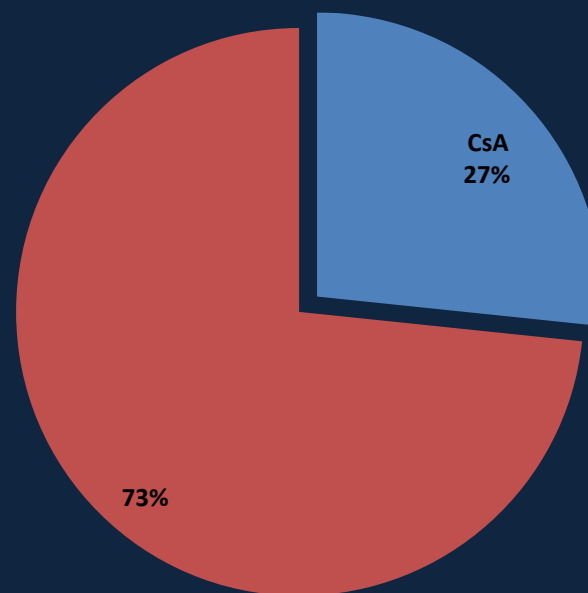


Analiza redukcji podaży cyklosporyny A w grupie 1a, 6 mc po podaniu rtx

Odsetek pacjentów otrzymujących
cyklosporynę w chwili podania
I dawki rtx

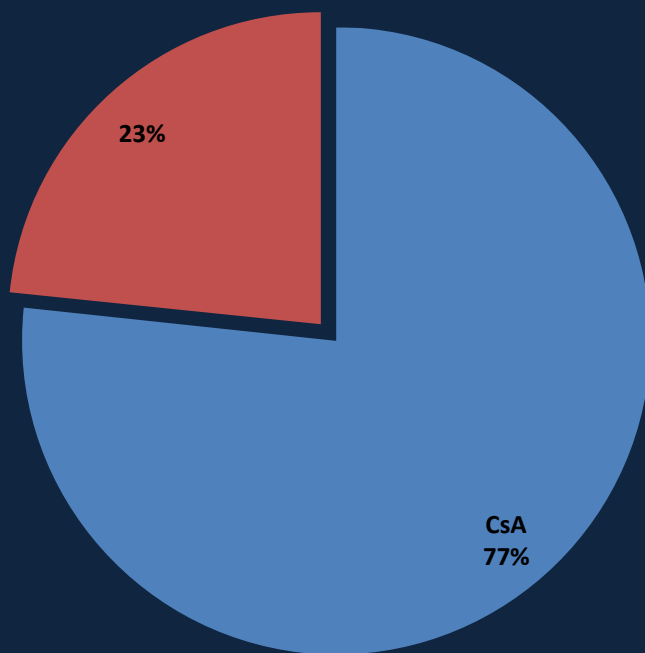


Odsetek pacjentów otrzymujących
cyklosporynę 6mc po podaniu
I dawki rtx

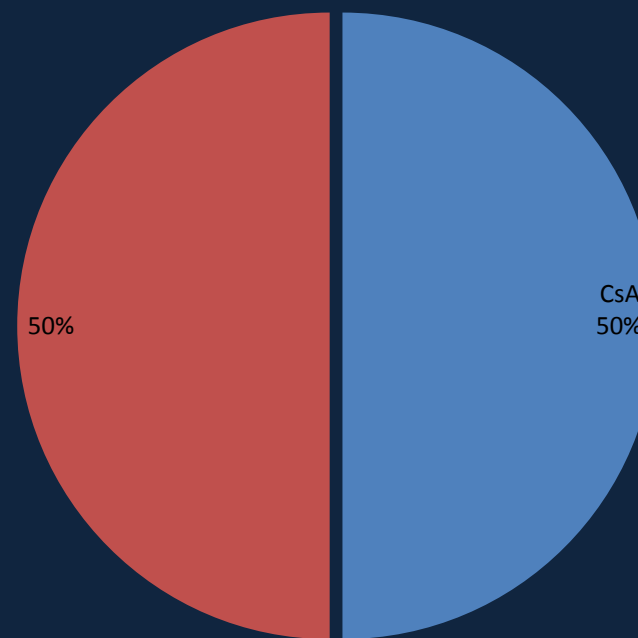


Analiza redukcji podaży cyklosporyny A w grupie 1b, 6 mc po podaniu rtx

Odsetek pacjentów otrzymujących
cyklosporynę w chwili podania
I dawki rtx

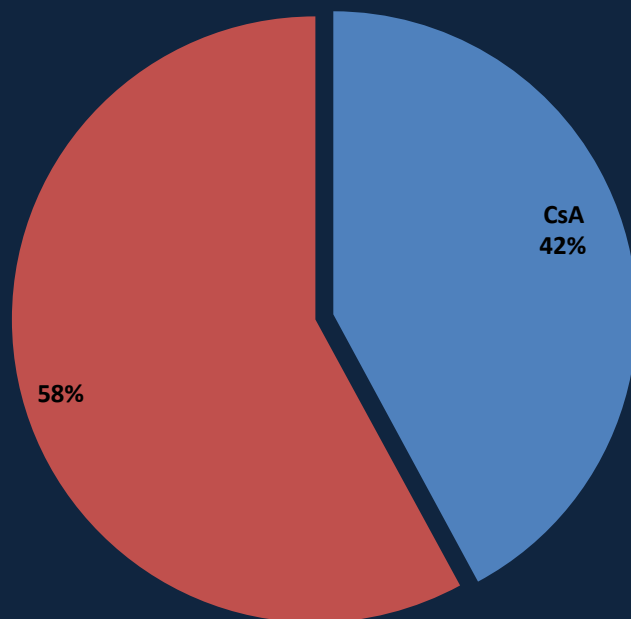


Odsetek pacjentów otrzymujących
cyklosporynę 6mc po podaniu
I dawki rtx

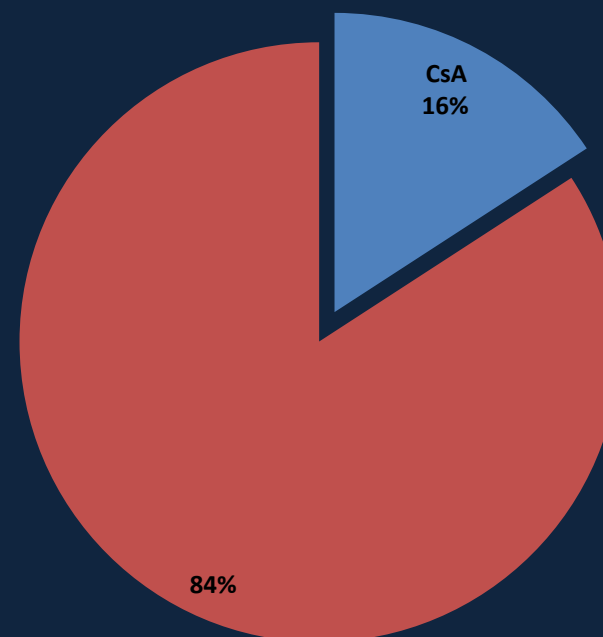


Analiza redukcji podaży cyklosporyny A w grupie 2, 6 mc po podaniu rtx

Odsetek pacjentów otrzymujących
cyklosporynę w chwili podania
I dawki rtx



Odsetek pacjentów otrzymujących
cyklosporynę po 6mc od podania
I dawki rtx

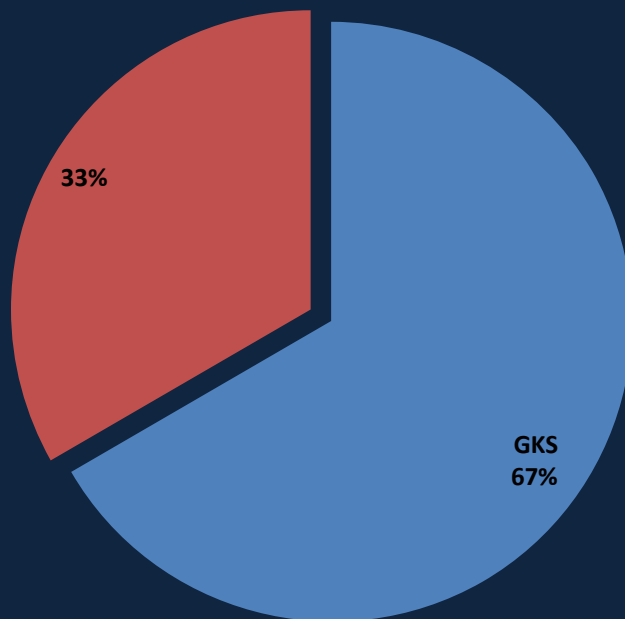


Analiza redukcji podaży steroidów w grupach badanych 6 mc po podaniu rtx

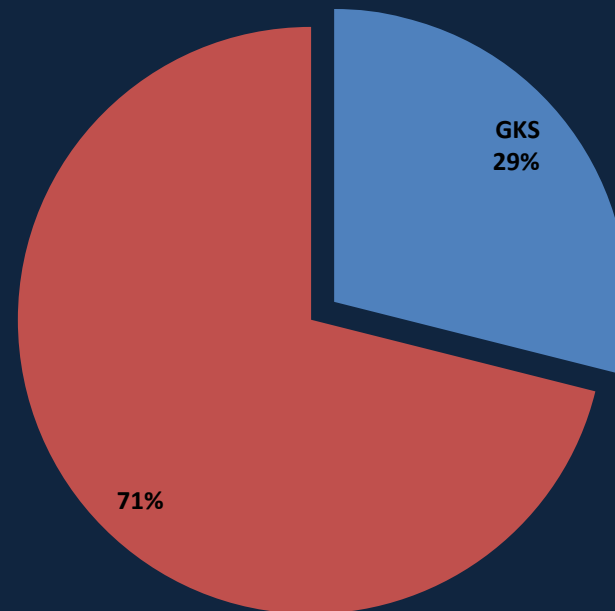
Pacjenci	Glikokortykosteroidy		
1x375mg/m2	0m	6m	
SDNS + SRNS - 1	30 -66,66%	13 - 28,88%	0,0003
SDNS – 1a	12 – 80,00%	5 -33,33%	0,0094
SRNS – 1b	18 – 60,00%	8 - 26,66%	0,0099
2x375mg/m2	0m	6m	p
SDNS - 2	19 – 100,00%	16 – 84,21%	0,0691

Analiza redukcji podaży steroidów w grupie 1, 6 mc po podaniu rtx

Odsetek pacjentów otrzymujących
glikokortykosteroidy w chwili podania
I dawki rtx

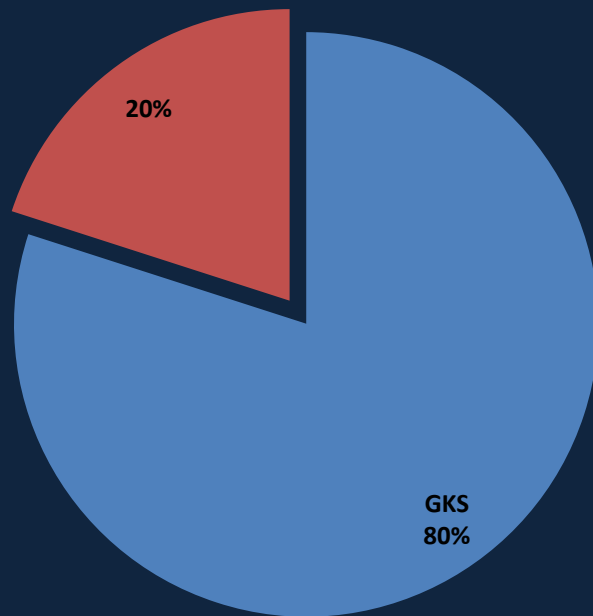


Odsetek pacjentów otrzymujących
glikokortykosteroidy 6mc popodaniu
I dawki rtx

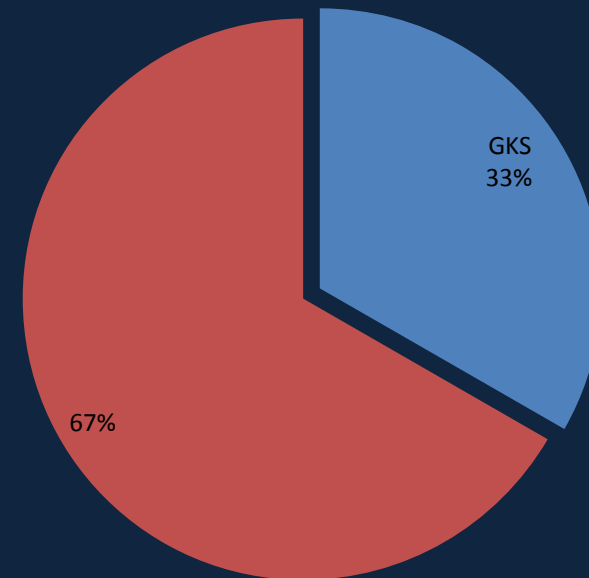


Analiza redukcji podaży steroidów w grupie 1a, 6 mc po podaniu rtx

Odsetek pacjentów otrzymujących
glikokortykosteroidy w chwili podania
I dawki rtx

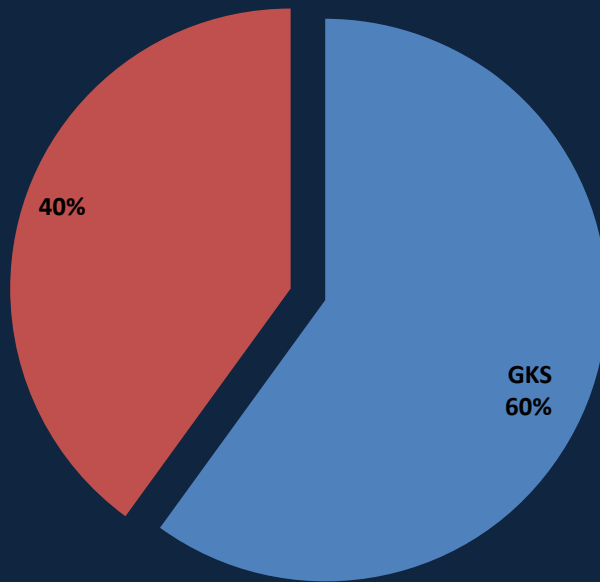


Odsetek pacjentów otrzymujących
glikokortykosteroidy 6 mc po podaniu
I dawki rtx

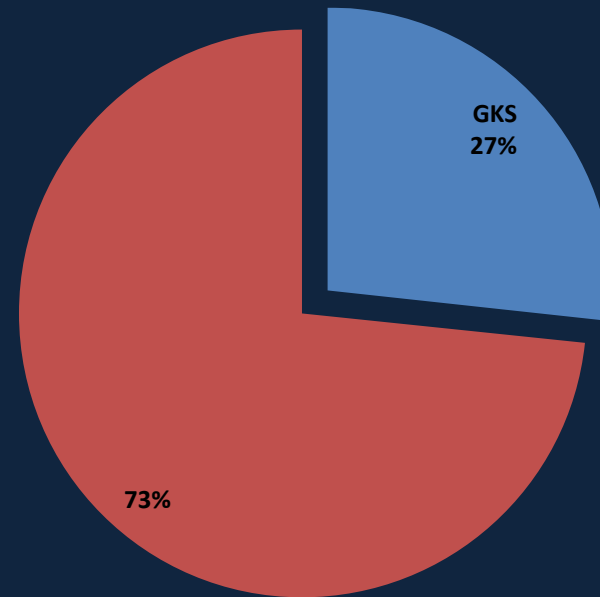


Analiza redukcji podaży steroidów w grupie 1b, 6 mc po podaniu rtx

Odsetek pacjentów otrzymujących
glikokortykosteroidy w chwili podania
I dawki rtx

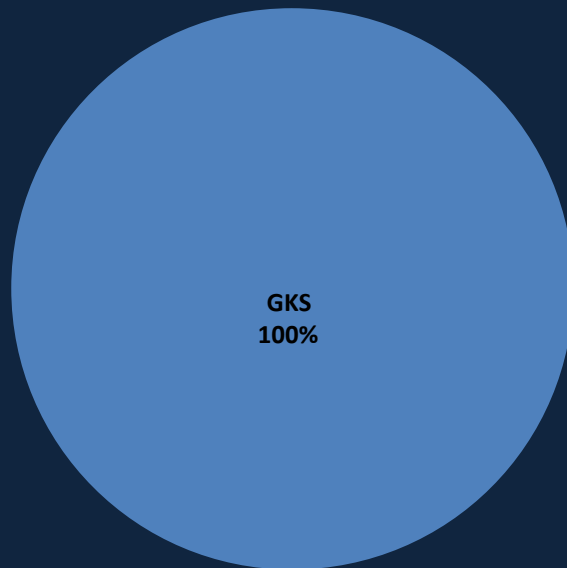


Odsetek pacjentów otrzymujących
glikokortykosteroidy 6 mc
po podaniu I dawki rtx

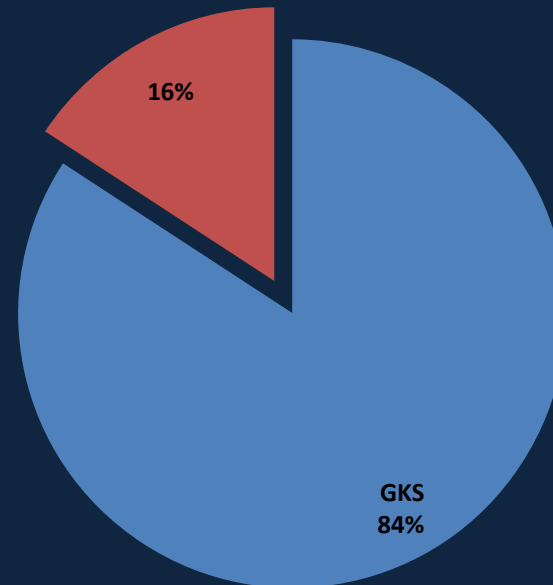


Analiza redukcji podaży steroidów w grupie 2, 6 mc po podaniu rtx

Odsetek pacjentów otrzymujących
glikokortykosteroidy w chwili
podania I dawki rtx



Odsetek pacjentów otrzymujących
glikokortykosteroidy 6 mc
po podaniu I dawki rtx



Działania niepożądane

- W trakcie podaży leku obserwowano u połowy badanych reakcje grypopodobne, z towarzyszącym wzrostem temperatury, bólami głowy, brzucha i mięśni. U jednego pacjenta obserwowano zaostrzoną reakcję alergiczną ostrej fazy
- Wśród badanych dzieci poza okresową leukopenią i zakażeniami skóry lub błon śluzowych wirusem Herpes simplex o niewielkim stopniu nasilenia, stwierdzono u 2 pacjentów atypowe zapalenie płuc wywołane przez *Mycoplasma pneumoniae* i *Pneumocystis jirovecii*
- U 1 pacjentka w trakcie rzutu zespołu nerczycowego doszło do rozwoju ostrej niewydolności nerek
- U 2 pacjentów pomimo stosowanego leczenia doszło do dalszej progresji przewlekłej choroby nerek do stadium V niewydolności

Podsumowanie

- Całkowitą remisję obserwowano po 6mc u 66,6% badanych dzieci, które otrzymały pojedynczą początkową infuzję rituximabu, w tym u 93,3% pacjentów z SDNS i u 53,3% pacjentów z SRNS.
- W grupie dzieci z SDNS, które otrzymały dwie początkowe infuzje rituximabu w odstępie tygodniowym, po 6 miesiącach od podania leku w remisji pozostawało 73,6% pacjentów.

Podsumowanie

- Po 6mc obserwacji w grupie pacjentów, którzy otrzymali pojedynczą dawkę rituximabu odsetek dzieci nie wymagających podaży glikokortykosteroidów wzrósł z 33% do 71%. W grupie pacjentów , którzy otrzymali 2 początkowe dawki rituximabu po 6mc obserwacji odsetek pacjentów nie wymagających steroidoterapii wynosił 16%.
- Po 6mc obserwacji w grupie pacjentów, którzy otrzymali pojedynczą dawkę rituximabu odsetek dzieci nie wymagających podaży cyklosporyny wzrósł z 24% do 58%. W grupie pacjentów , którzy otrzymali 2 początkowe dawki rituximabu po 6mc obserwacji odsetek pacjentów nie wymagających podaży cyklosporyny wzrósł z 58% do 84%.

Podziękowania

- Aleksandra Żurowska¹, Magdalena Drożyńska-Duklas¹
- Lidia Hyla-Klekot², Grażyna Kucharska²
- Roman Stankiewicz Roman³, Ilona Olszak-Szot Ilona³
- Dorota Drożdż⁴, Anna Moczulska Anna⁴
- Danuta Zwolińska⁵, Anna Medyńska⁵
- Przemysław Sikora, Beata Bieniaś⁶
- Marcin Tkaczyk⁷, Anna Rogowska-Kalisz⁷

- ¹ Klinika Pediatrii, Nefrologii i Nadciśnienia, Gdański Uniwersytet Medyczny
- ² Klinika Nefrologii Dziecięcej, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach
- ³ Klinika Nefrologii Dziecięcej, Uniwersytet im. Mikołaja Kopernika w Toruniu
- ⁴ Klinika Nefrologii Dziecięcej, Uniwersytet Jagielloński w Krakowie
- ⁵ Klinika Nefrologii Dziecięcej, Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu
- ⁶ Klinika Nefrologii Dziecięcej, Uniwersytet Medyczny w Lublinie
- ⁷ Klinika Pediatrii, Immunologii i Nefrologii, Instytut Centrum Zdrowia Matki Polki w Łodzi