

Multioborové stanovisko k léčbě voklosporinem u lupusové nefritidy

Prof. MUDr. Romana Ryšavá, CSc.¹; prof. MUDr. Ivan Rychlík, CSc., FASN, FERA²; prof. MUDr. Ondřej Viklický, CSc.³; prof. MUDr. Pavel Horák, CSc.⁴; prof. MUDr. Jakub Závada, Ph.D.⁵; prof. MUDr. Ladislav Šenolt, Ph.D.⁵; prof. MUDr. Vladimír Tesař, DrSc., FASN, FERA¹

¹ Klinika nefrologie, 1. LF UK a VFN v Praze; ² Interní klinika 3. LF UK a FNKV, Praha; ³ Klinika nefrologie IKEM, Praha;

⁴ III. interní klinika – nefrologická, revmatologická a endokrinologická FN Olomouc; ⁵ Revmatologický ústav, Praha, a 1. LF UK, Praha

KLÍČOVÁ SLOVA: glomerulární filtrace – kalcineurinové inhibitory – lupusová nefritida – proteinurie – voklosporin

Úvod

Voklosporin je nový kalcineurinový inhibitor (CNI), který se aktuálně dostává do léčby lupusové nefritidy (LN) v ČR. Jde o první a jediný CNI oficiálně schválený pro léčbu pacientů s touto diagnózou. Předchází dva léky, cyklosporin A a takrolimus, se v léčbě nemocných s LN používají již dlouho, ale v obou případech jde o léčbu off-label. U žádného z těchto léků nebyly provedeny dostatečně velké randomizované kontrolované studie na evropské populaci. Toto multioborové stanovisko pracovní skupiny expertů má za cíl seznámit širší veřejnost s novým lékem a vymezit místo přípravku Lupkynis (s účinnou látkou voklosporin) v léčbě pacientů s LN.

Lupusová nefritida a definice léčebné odpovědi a remise u nemocných s LN

Systémový lupus erythematoses (SLE) je chronické autoimunitní onemocnění, které může postihovat téměř jakýkoliv orgán. LN je závažnou orgánovou komplikací SLE a postihuje přibližně 40–50 % pacientů s tímto onemocněním, přičemž u 10–30 % z nich může do 10–15 let stav progredovat do terminálního renálního selhání.^{1–3} Poškození ledvin se nejčastěji projevuje patologickým močovým nálezem (erytrocyturie, sterilní leukocyturie a různě velká proteinurie) a někdy i relativně rychlým poklesem odhadované glomerulární filtrace (eGFR). Velikost močových nálezů a rychlost poklesu eGFR závisí zejména na histologické třídě LN, ale také na včasnosti její detekce, věku a komorbiditách pacienta.

Dosáhnout léčebné odpovědi, či dokonce kompletní remise u LN je velmi obtížné a u mnoha pacientů to trvá měsíce až roky. Dlouho navíc nebyla kritéria pro různé úrovně léčebné odpovědi jasně definována, což omezovalo možnost srovnání výsledků starších studií. Až nedávno

se dosáhlo konsenzu a podle Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) z roku 2024 jsou jednotlivé léčebné odpovědi definovány následovně:⁴

Kompletní odpověď (remise):

- proteinurie < 50 mg/mmol měřená jako poměr protein/kreatinin v moči (uPCR) z 24hodinového sběru moči;
- stabilizace nebo zlepšení renálních funkcí (± 10 –15 % oproti výchozí hodnotě);
- dosažení odpovědi do 6–12 měsíců od zahájení léčby (někdy to může trvat i déle).

Primární efektivní léčebná odpověď:

- proteinurie ≤ 70 mg/mmol měřená jako uPCR z 24hodinového sběru moči,
- eGFR nezhoršená o více než 20 % oproti hodnotě před relapsem nebo $\geq 1,0$ ml/s/1,73 m²,
- bez použití záchranné terapie pro selhání léčby.

Parciální odpověď (parciální remise):

- pokles proteinurie o ≥ 50 % proti výchozí hodnotě a současně < 300 mg/mmol měřená jako uPCR z 24hodinového sběru moči,
- stabilizace nebo zlepšení renálních funkcí (± 10 –15 % oproti výchozí hodnotě),
- dosažení odpovědi do 6–12 měsíců od zahájení léčby.

Bez odpovědi na léčbu (selhání léčby):

- nedosažení kompletní či parciální remise do 6–12 měsíců od zahájení léčby.

Cílem terapie LN by mělo být dosažení alespoň primární efektivní léčebné odpovědi, jelikož dosažení této úrovně

odpovědi je spojeno s výrazně lepší dlouhodobou renální prognózou.⁵ Ideálem je dosažení kompletní renální odpovědi během 6–12 měsíců léčby.

O voklosporinu

Voklosporin je imunosupresivum inhibující kalcineurin. Při aktivaci lymfocytů dochází ke zvýšení intracelulárních koncentrací vápníku. Kalcineurin je vápník/kalmodulin-dependentní fosfatáza, jejíž aktivita je nezbytná pro vyvolání produkce lymfokinů a proliferaci T buněk. Imunosupresivní aktivita voklosporinu vede k inhibici této proliferace, snížení produkce cytokinů těmito buňkami a omezení exprese povrchových antigenů aktivujících T buňky.

Bezpečnost a účinnost voklosporinu byly ověřovány ve dvou placebem kontrolovaných klinických studiích AURA-LV (fáze 2) a AURORA 1 (fáze 3) u pacientů s LN třídy III nebo IV (s třídou V nebo bez ní) nebo u pacientů s izolovanou LN třídy V.^{6,7} Všichni pacienti užívali souběžně mykofenolát mofetil (2 g/den) a perorální glukokortikoidy. Ve studii AURORA 1 dosáhlo v 52. týdnu léčby 40,8 % pacientů s voklosporinem renální odpovědi oproti 22,5 % v placebové skupině (poměr šancí [OR] 2,65). Ve větvi s voklosporinem dosáhlo hodnoty uPCR $\leq 0,5$ mg/mg (zhruba odpovídá 50 mg/mmol) více pacientů (64,8 % vs. 43,8 % u placeba), a to za významně kratší dobu (medián doby do odpovědi činil 169 dní oproti 372 dnům ve skupině placebo, poměr rizik [HR] 2,02; 95% interval spolehlivosti [CI] 1,51–2,70; $p < 0,001$). Více než 80 % pacientů v této studii dosáhlo ve 24. týdnu snížení dávky prednisolonu na $\leq 2,5$ mg/den a více než 75 % pacientů na této dávce zůstalo i v 52. týdnu. Pacienti, kteří dokončili studii AURORA 1, mohli pokračovat ve dvouleté pokračovací studii (AURORA 2).⁸ Tato studie kromě potvrzení výrazného efektu na setrvalé snížení proteinurie také prokázala pozitivní vliv na zpomalení poklesu eGFR, který během dvouleté léčby činil $-0,2$ ml/min/1,73 m² (95% CI $-3,0$ až $2,7$) ve větvi s voklosporinem a $-5,4$ ml/min/1,73 m² (95% CI $-8,4$ až $-2,3$) v placebové větvi.

Voklosporin v aktuálních doporučeních pro léčbu LN

Podle aktuálních doporučení European Alliance of Associations for Rheumatology (EULAR)⁹ a KDIGO⁴ by indukční léčba LN měla (kromě glukokortikoidů a antimalarika) obsahovat jednu ze čtyř následujících modalit:

- analoga kyseliny mykofenolové,
- cyklofosfamid (intravenózní či perorální),
- belimumab + analoga kyseliny mykofenolové,
- CNI + analoga kyseliny mykofenolové.

Mezi CNI je voklosporin preferován pro svoji efektivitu a příznivý bezpečnostní profil. Jediným omezením pro jeho použití je eGFR, která by měla být > 45 ml/min/1,73 m² (tedy $> 0,75$ ml/s/1,73 m²). Pokud je léčba kombinací voklosporinu a analogu kyseliny mykofenolové účinná a dobře tolerována, lze v ní pokračovat i v udržovacím režimu, který je doporučován na minimálně 36 měsíců.

Dávkování voklosporinu

Doporučená dávka je 23,7 mg (tři 7,9mg měkké tobolky) dvakrát denně, přičemž interval mezi dávkami by měl být 12 hodin. Minimální interval mezi dávkami by neměl být kratší než osm hodin. Při vynechání dávky je třeba další podat co nejdříve, ideálně do čtyř hodin; pokud toto není možné, je třeba pokračovat další dávkou podle plánu. Velkou výhodou voklosporinu je, že není třeba monitorovat jeho plazmatické koncentrace jako u ostatních CNI. Léčba by měla být vyhodnocena nejpozději po 24 týdnech od zahájení. Cílem je dosáhnout výše definovaných kritérií – primární efektivní léčebné odpovědi či ideálně kompletní remise LN.

Voklosporin je metabolizován cytochromem CYP3C4 a působí jako inhibitor P-glykoproteinu (P-gp) a polypeptidů transportujících organické anionty OATP1B1 a OATP1B3. Při léčbě tímto přípravkem je proto nutné dbát na možné lékové interakce.

Mezi nejčastější nežádoucí účinky spojené s léčbou voklosporinem (podobně jako u jiných CNI) patří: arteriální hypertenze, hyperkalemie a infekce. Pravidelně je také třeba kontrolovat EKG (kvůli riziku prodloužení intervalu QT) a známky neurotoxicity.

Aktuální úhradové podmínky pro Lupkynis v ČR

Voklosporin (Lupkynis) je hrazen ze zdravotního pojištění v kombinaci s mykofenolát mofetilem v terapii dospělých pacientů s aktivní LN třídy III, IV nebo V (včetně kombinací III/V a IV/V) a eGFR > 45 ml/min/1,73 m² ($> 0,75$ ml/s/1,73 m²). Terapie je hrazena po dobu maximálně 36 měsíců a může být podávána pouze ve specializovaných centrech.

Voklosporin tak může jako zvlášť účtovaný přípravek vykazovat zdravotní pojišťovně pouze specializované pracoviště, a to na základě smlouvy se zdravotní pojišťovnou. Z tohoto důvodu není možné poskytovat léčbu na jakémkoli pracovišti pečujícím o pacienty s LN, ale pouze ve specializovaných centrech, která mají možnost provádět renální biopsii a dále mají zkušenost s léčbou těchto pacientů.

Pacienti vhodní pro léčbu voklosporinem

Voklosporin je vhodný zejména pro pacienty s nově diagnostikovanou, biopticky verifikovanou LN třídy III, IV nebo V (včetně kombinací III/V a IV/V) a eGFR > 45 ml/min/1,73 m² ($> 0,75$ ml/s/1,73 m²). Vstupní úroveň proteinurie není rozhodující pro zahájení léčby, ale voklosporin se jeví jako zvláště účinný u pacientů s vyšší proteinurií (≥ 3 g/24 h),¹⁰ kde jiné léčebné režimy často selhávají. Proto je vhodné zvážit léčbu i u pacientů s dříve diagnostikovanou LN, u nichž předchází indukční léčba (např. mykofenolát mofetilem či i.v. cyklofosfamidem) nevedla po 3–6 měsících k remisi LN a dostatečnému snížení proteinurie (uPCR < 70 mg/mmol). Léčba voklosporinem je také vhodná při nefrotickém relapsu LN u pacientů, kteří před relapsem nebyli aktivně léčeni

nebo dostávali stabilní či snižující se dávku udržovací terapie. Díky relativně rychlému nástupu účinku (v porovnání s jinými režimy) je voklosporin preferovanou volbou pro pacienty, u nichž je nutné rychle snižovat dávky glukokortikoidů, zejména kvůli jejich nežádoucím účinkům.¹¹

U všech výše uvedených skupin pacientů je vhodné zvážit jejich referování do specializovaných center.

Naopak se léčba voklosporinem jeví jako nevhodná u pacientů s významnou sklerotizací a jizvením v renální biopsii a u těch, kteří mají eGFR < 0,75 ml/s/1,73 m²; u těchto pacientů by léčba voklosporinem neměla být zahajována.

LITERATURA

1. Hanly JG, O’Keeffe AG, Su L, et al. The frequency and outcome of lupus nephritis: results from an international inception cohort study. *Rheumatology (Oxford)* 2016;55:252–262.
2. Tektonidou MG, Dasgupta A, Ward MM. Risk of end-stage renal disease in patients with lupus nephritis, 1971–2015: a systematic review and Bayesian meta-analysis. *Arthritis Rheumatol* 2016;68:1432–1441.
3. Mahajan A, Amelio J, Gairy K, et al. Systemic lupus erythematosus, lupus nephritis and end-stage renal disease: a pragmatic review mapping disease severity and progression. *Lupus* 2020;29:1011–1020.
4. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Lupus Nephritis Work Group. KDIGO 2024 Clinical Practice Guideline for the management of LUPUS NEPHRITIS. *Kidney Int* 2024;105(Suppl 1S):S1–S69.
5. Tamirou F, Lauwerys BR, Dall’Era M, et al. A proteinuria cut-off level of 0.7 g/day after 12 months of treatment best predicts long-term renal outcome in lupus nephritis: data from the MAINTAIN Nephritis Trial. *Lupus Sci Med* 2015;2:e00012.
6. Rovin BH, Solomons N, Pendergraft WF 3rd, et al. A randomized, controlled double-blind study comparing the efficacy and safety of dose-ranging voclosporin with placebo in achieving remission in patients with active lupus nephritis. *Kidney Int* 2019;95:219–231.
7. Rovin BH, Teng YKO, Ginzler EM, et al. Efficacy and safety of voclosporin versus placebo for lupus nephritis (AURORA 1): a double-blind, randomised, multicentre, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2021;397:2070–2080.
8. Saxena A, Ginzler EM, Gibson E, et al. Safety and Efficacy of Long-Term Voclosporin Treatment for Lupus Nephritis in the Phase 3 AURORA 2 Clinical Trial. *Arthritis Rheumatol* 2024;76:59–67.
9. Fanouriakis A, Kostopoulou M, Andersen J, et al. EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus: 2023 update. *Ann Rheum Dis* 2024;83:15–29.
10. Menn-Josephy H, Hodge LS, Birardi V, Leher H. Efficacy of voclosporin in proliferative lupus nephritis with high levels of proteinuria. *Clin J Am Soc Nephrol* 2024;19:309–318.
11. Frangou E, Bruchfeld A, Fernandez-Juarez GM, et al. EULAR 2023 recommendations for SLE treatment: synopsis for the management of lupus nephritis – the European Renal Association (ERA) – Immunonephrology Working Group (ERA-IWG) perspective. *Nephrol Dial Transplant* 2024;39:727–730.