

Nová doporučení EULAR pro léčbu systémového lupus erythematoses s postižením ledvin

Fanouriakis A, Kostopoulou M, Anders HJ, et al. EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus with kidney involvement: 2025 update.

Ann Rheum Dis 2025 Oct 16;S0003-4967(25)04412-7. doi: 10.1016/j.ard.2025.09.007. Epub ahead of print.

KLÍČOVÁ SLOVA: biologická terapie - cíle léčby - imunosupresivní terapie - lupusová nefritida - renální biopsie

Postižení ledvin se vyskytuje u 20–60 % pacientů se systémovým lupus erythematoses (SLE) a má zásadní vliv na jejich prognózu. Přes všechny pokroky v terapii stále významná část pacientů s lupusovou nefritidou (LN) dospěje k selhání ledvin s nutností náhrady jejich funkce. Přetrvávající chronické onemocnění ledvin (CKD) je pak asociováno s dalšími možnými komplikacemi.

Evropská aliance revmatologických asociací (European Alliance of Associations for Rheumatology, EULAR) vydává doporučení pro léčbu SLE/LN pravidelně. Vzhledem k nedávným novým zjištěním a posunům v léčebných možnostech byla nyní aktualizována původní doporučení pro SLE s postižením ledvin z roku 2019. Skupina expertů postupovala podle standardních postupů EULAR a definovala čtyři zastřešující principy a 13 vlastních doporučení.

Zastřešující principy se dotýkají celkového přístupu k diagnostice a léčbě SLE/LN a zdůrazňují důležitost multidisciplinárního hodnocení i zapojení pacienta do procesu rozhodování. U pacientů se SLE je podle nich zásadní pravidelné sledování známek a symptomů postižení ledvin, posouzení odborníky a časná provedení biopsie. Přístup k pacientům s postižením ledvin by měl být v souladu s obecnými doporučeními pro SLE, včetně léčby hydroxychlorochinem. Zmiňují také riziko vzniku progresivního CKD v kontextu LN s důrazem na snahu o zpomalení progresu. Cílem péče by měla být prevence progresu CKD a vzplanutí LN, řešení komorbidit i zlepšení kvality života, a to za využití imunosupresivní i neimunitní terapie.

Z vlastních doporučení pak vybíráme tyto body (mírně zkráceno):

■ Biopsie ledvin se doporučuje zejména u pacientů s přetrvávající proteinurií ($\geq 0,5$ g/24 h nebo poměr protein-kreatinin [PCR] v moči ≥ 500 mg/g), s glomerulární

hematurií a/nebo s neobjasněným poklesem glomerulární filtrace.

- Cílem léčby by mělo být zachování nebo zlepšení funkce ledvin do tří měsíců doprovázené snížením proteinurie o alespoň 25 % do tří měsíců, o 50 % do šesti měsíců a dosažením PCR < 700 mg/g do 12 měsíců a následně s udržováním co nejnižší hodnoty.
- U pacientů s aktivní LN jsou doporučeny intravenózní pulzy metylprednisolonu následované perorálními glukokortikoidy (obvykle v dávce 0,3–0,7 mg ekvivalentu prednisonu/kg/den)) s postupným snižováním na hodnotu ≤ 5 mg/den po 4–6 měsících a při trvající renální odpovědi s dalším snižováním až vysazením.
- U pacientů s aktivní LN, zejména u pacientů se špatnými prognostickými faktory, je doporučena kombinovaná terapie: (a) mykofenolátem nebo nízkodávkovaným intravenózním cyklofosfamidem s belimumabem nebo (b) mykofenolátem s inhibitory kalcineurinu (voklosporin nebo takrolimus) nebo (c) mykofenolátem s obinutuzumabem. Alternativní možností je terapie pouze jedním lékem, a to buď mykofenolátem, nebo nízkodávkovaným intravenózním cyklofosfamidem.
- U pacientů s rychle progredující glomerulonefritidou lze zvážit i krátkodobý cyklus vysokodávkovaného intravenózního cyklofosfamidu (6–7 pulzů).
- Po dosažení renální odpovědi by léčba měla pokračovat nejméně tři roky; pacienti léčení v úvodu mykofenolátem samotným nebo v kombinaci (s belimumabem, inhibitory kalcineurinu nebo obinutuzumabem) by měli pokračovat v zavedené terapii, cyklofosfamid by měl být nahrazen mykofenolátem nebo azathioprinem.
- U pacientů s trvalou kompletní renální odpovědí by mělo být po třech letech od dosažení odpovědi zváženo po-

stupné vysazení imunosupresivní a/nebo biologické léčby (s přihlédnutím k riziku vzplanutí u daného pacienta).

- U pacientů s přetrvávající aktivitou či relapsem se doporučuje výměna za jinou imunosupresivní a/nebo biologickou terapii a odeslání pacienta do expertního centra.
- Rebiopsie ledvin by měla být zvážena zejména v případech klinických pochybností ke zhodnocení odpovědi na léčbu, při zhoršení renální funkce nebo močových nálezů nebo při uvažovaném ukončení imunosupresivní léčby.

KOMENTÁŘ

Doc. MUDr. Zdenka Hrušková, Ph.D.; prof. MUDr. Vladimír Tesaf, DrSc., FASN, FERA

Postižení ledvin je častou a závažnou komplikací SLE. Dlouhou dobu byl přístup k léčbě LN poměrně konzervativní a naše léčebné možnosti zahrnovaly pouze standardní kombinovanou imunosupresivní terapii kortikosteroidy a cyklofosfamidem, eventuálně později mykofenolátem.¹ Mnoho studií s novými léky, které byly u LN provedeny, nesplnilo své primární cíle (včetně např. studie s rituximabem),^{2,3} a doporučení pro léčbu se tak v podstatě významně neměnila. V posledních letech byla ale postupně publikována data ze studií, jež efekt nových léčebných možností (konkrétně belimumabu, voklosporinu a obinutuzumabu) prokazovaly,⁴⁻⁶ a ty pak byly následně zařazeny mezi doporučené postupy v léčbě LN.

Navíc se změnilo také tradiční chápání pohledu na léčbu LN, kdy bylo upuštěno od původně vžitého dělení na „indukční“ a „udržovací“ terapii LN.⁷ Bylo známo, že doba do zklidnění onemocnění je u pacientů s LN dlouhá, a v době převedení na tzv. udržovací terapii zdaleka neplatilo, že by byli všichni pacienti v remisi. Zároveň mohly být nové terapeutické možnosti ve výše zmíněných nedávných studiích kontinuálně využívány po celé období studie a (s výjimkou využití cyklofosfamidu v kombinaci s belimumabem) nebylo nutné pacienty převádět na jinou terapii a nebyl rozdíl mezi „úvodní“ a „pokračovací“ fází terapie.

Není proto divu, že významné recentní pokroky v možnostech léčby LN vedly i k formulaci nových doporučení KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes),⁸ ACR (American College of Rheumatology)⁹ a nyní i EULAR. Jednotlivá doporučení se v zásadních bodech vyplývajících z publikovaných studií pochopitelně hodně překrývají, ale existují mezi nimi i rozdíly dané jednak tím, že přece jen nebyla publikována úplně současně, jednak ovšem asi i trochu jiným postojem expertů k doporučenému postupu.

Hlavní změna v doporučeních z posledních let se dotýká samotné volby terapie aktivní LN. Zatímco doporučení KDIGO dávají pro léčbu LN na výběr ze čtyř srovnatelných možností (cyklofosfamid; mykofenolát; mykofenolát nebo cyklofosfamid + belimumab; mykofenolát + voklosporin), doporučení ACR i EULAR už jednoznačně stavějí na první místo kombinální terapie, v případě (nejnověji publikovaných) guidelines EULAR včetně možného využití obinutuzumabu. V čem se

- Doporučuje se také neimunitní léčba k ovlivnění progresu CKD a jiných komplikací onemocnění i léčby (blokáda systému renin-angiotenzin-aldosteron, inhibitory sodíko-glukózového kotransportéru typu 2 [SGLT2], statiny, prevence infekce a osteoporózy).

Poslední tři doporučení se týkají specifických situací, jako jsou příznaky trombotické mikroangiopatie (TMA), (plánovaní) těhotenství a možnosti náhrady funkce ledvin včetně transplantace ledviny, a nebudou zde podrobně zmíněna.

doporučení EULAR odlišují od ostatních, je fakt, že nerozlišují postup podle třídy LN (tedy platí i pro léčbu LN třídy V, tj. membranózní formy). EULAR také (na rozdíl od ACR a KDIGO) explicitně neuvádí, pro který typ pacientů může být daný postup vhodný, a spíše se kloní k individuálnímu přístupu ke každému pacientovi. Doporučení zdůrazňují nutnost dlouhodobé terapie (minimálně tři roky od dosažení odpovědi) a diskutují i otázku indikace k rebiopsii ledviny. Definice cílů terapie s hlavním, univerzálně přijímaným doporučením dosáhnout proteinurie < 0,7 g/den po 12 měsících léčby se sice příliš nezměnila, ale i s ohledem na dostupnost více možností terapie je kladen důraz na průběžnou kontrolu odpovědi a po případech časnou změnu zvoleného terapeutického postupu. Samozřejmostí zůstává využití hydroxychlorochinu a kortikosteroidů, jejichž dávku je možné volit v poměrně širokém rozmezí s přihlédnutím k tíži onemocnění, ale i preferenci pacienta.

Druhou větší změnou a nedílnou součástí terapie LN je dle současných doporučení EULAR kromě imunosupresivní a biologické terapie také terapie neimunitní, zahrnující obecně renoprotektivní postupy (inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu [ACEI] nebo sartany, glifloziny), ale i prevenci dalších komplikací samotného onemocnění i podané terapie, které mají význam zejména pro dlouhodobou prognózu a zamezení vzniku a progresu CKD.

Otázkou, na kterou odpoví spíše až čas, samozřejmě zůstává, jak rychle a do jaké míry se tato nově publikovaná doporučení promítnou do běžné klinické praxe. I doporučení EULAR připouštějí, že (zejména u pacientů s nízkým rizikem progresu či v případě obtížné dostupnosti terapie) je možné zahájit terapii LN samotným mykofenolátem nebo cyklofosfamidem a terapii pak akcentovat v případě nedostatečné odpovědi. Kromě přihlédnutí k nákladnosti terapie nám pro obecné doporučení zahájit i všech pacientů s LN léčbu kombinací léčiv také chybějí důkazy o dlouhodobém (např. desetiletém) přínosu této terapie pro přežití bez nutnosti náhrady funkce ledvin, neboť takto dlouhé sledování zatím není dostupné, i když kombinační terapie příznivě (a více než standardní terapie) ovlivnila různé (náhradní) cílové parametry ve všech třech provedených studiích.

Přesto je třeba vnímat nová doporučení jako velkou změnu zažitého přístupu a je jistě vhodné u každého pacienta již

v době vstupní renální biopsie pečlivě posoudit riziko progresivní onemocnění, zvážit charakteristiky pacienta, tíži extrarenálních

projevů SLE, komorbidit i přání pacienta a dle toho individuálně volit optimální léčebný postup.

LITERATURA

1. Tesar V, Hruskova Z. Treatment of proliferative lupus nephritis: a slowly changing landscape. *Nat Rev Nephrol* 2011;7:96–109.
2. Isenberg DA, Merrill JT. Why, why, why de-lupus (does so badly in clinical trials). *Expert Rev Clin Immunol* 2016;12:95–98.
3. Rovin BH, Furie R, Latinis K, et al; LUNAR Investigator Group. 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.
4. Furie R, Rovin BH, Houssiau F, et al. Two-Year, Randomized, Controlled Trial of Belimumab in Lupus Nephritis. *N Engl J Med* 2020;383:1117–1128.
5. 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.
6. Furie RA, Rovin BH, Garg JP, et al; REGENCY Trial Investigators. Efficacy and Safety of Obinutuzumab in Active Lupus Nephritis. *N Engl J Med* 2025;392:1471–1483.
7. Anders HJ, Lei Y, Rovin BH. Induction and maintenance therapy of lupus nephritis: an obituary. *Kidney Int* 2021;99:288–291.
8. 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(1S):S1–S69.
9. Sammaritano LR, Askanase A, Bermas BL, et al. 2024 American College of Rheumatology (ACR) Guideline for the Screening, Treatment, and Management of Lupus Nephritis. *Arthritis Rheumatol* 2025;77:1115–1135.