

Indukční a udržovací léčba lupusové nefritidy

Henderson LK, Masson P, Craig JC, Roberts MA, Flanc RS, Strippoli GF, Webster AC. Induction and maintenance treatment of proliferative lupus nephritis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Kidney Dis* 2013;61:74–87.

Lupusová nefritida (LN) se vyskytuje asi u poloviny všech nemocných s diagnózou systémový lupus erythematoses (SLE) a po deseti letech vede k chronickému selhání ledvin u 5–10 % pacientů. LN představuje přibližně 1 % všech případů, u kterých je zahajována chronická dialyzační léčba (USRDS, 2011). Diagnostika a histologická klasifikace LN do jednotlivých tříd (class) vždy vyžaduje provedení biopsie ledvin. Prognóza LN třídy I a II je příznivá a nevyžaduje specifickou léčbu. Proliferativní formy LN (WHO třídy III, IV a kombinace tříd III + V a IV + V) jsou podstatně závažnější a pro dosažení remise je nutno použít účinné léčebné postupy s podáním imunosupresiv. Léčba LN obsahuje typicky intenzivní indukční fázi (navození remise), která je následována méně intenzivní udržovací fází léčby. Nejagresivnější formou LN je třída IV. Léčebné režimy zahrnující kombinaci cyklofosfamidů (CFA) a kortikosteroidů (KS) poskytují vysoký stupeň ochrany ledvinových funkcí, avšak jejich působení je provázeno značným počtem nežádoucích účinků. Nová imunosupresiva se vyznačují významně příznivějším bezpečnostním profilem. Cílem studie bylo porovnat relativní účinek novějších látek používaných k indukční a udržovací léčbě LN ve srovnání se zavedenými (standardními) imunosupresivními látkami.

Byl proveden systematický přehled a metaanalýza s vyloučením náhodných jevů v databázích MEDLINE (1966–2012), EMBA-SE (1988–2011) a Cochrane Register. Byly vyhledávány údaje o randomizovaných kontrolovaných studiích (RCT) a quasi-RCT, zahrnujících populace pacientů s biopsicky ověřenou diagnózou proliferativní LN (třídy III, IV, III + V a IV + V), ve kterých byla testována účinnost intervenčních přístupů v indukční a udržovací fázi léčby. V metaanalýze byly hodnoceny následující parametry: mortalita, renální remise a relaps, dvojnásobné zvýšení sérové koncentrace kreatininu, proteinurie, incidence chronického selhání ledvin (CHSL), poškození ovarií, alopecie, infekce, průjem, zvracení, malignita a toxické poškození močového měchýře.

Do metaanalýzy bylo zahrnuto 45 RCT (celkem 2 559 účastníků) zaměřených na indukční léčbu a 6 RCT (celkem 614 účastníků) zaměřených na udržovací léčbu. Při porovnání léčebných režimů obsahujících mykofenolát mofetil (MMF) a léčebných režimů s intravenózním CFA v indukční léčbě nebyly prokázány rozdíly v mortalitě (7 studií, 710 pacientů; RR [risk ratio] 1,02 na hladině 95% pravděpodobnosti při IS [intervalu spolehlivosti – dále jen 95% IS] 0,52–1,98), v incidenci CHSL (3 studie, 231 pacientů; RR 0,71; 95% IS 0,27–1,84), v úplné renální remisi (6 studií, 686 pacientů; RR 1,39; 95% IS 0,99–1,95) a v renálních relapsech (1 studie, 140 pacientů; RR 0,97; 95% IS 0,39–2,44). U pacientů léčených MMF bylo prokázáno významně nižší riziko poškození ovarií (2 studie, 498 pacientů; RR 0,15; 95% IS 0,03–0,8) a alopecie (2 studie, 522 pacientů; RR 0,22; 95% IS 0,06–0,86) v porovnání s CFA. Nebyl prokázán přínos rituximabu, pokud byla tato látka přidána k indukční léčbě MMF či k CFA oproti režimům, které obsahovaly jen MMF či CFA. Při porovnání léčebných režimů obsahujících azathioprin a MMF v udržovací fázi léčby bylo prokázáno významně vyšší riziko renálního relapsu při užití azathioprinu (3 studie, 371 pacientů; RR 1,83; 95% IS 1,24–2,71). Udržovací léčba CFA (většinou podávaná jako intravenózní puls jednou za 3 měsíce) byla stejně účinná jako azathioprin. Cyklosporin A vykazoval ve srovnání s intravenózním CFA lepší účinek na pokles proteinurie, ale současně byl zaznamenán jeho negativní dopad na renální funkci (1 studie, 38 pacientů; střední rozdíl -0,27; 95% IS -0,43 až -0,11). Léčba azathioprinem byla spojena v vyšším rizikem infekčních komplikací než léčba cyklosporinem A (RR 2,18; 95% IS 1,01–4,73).

Závěrem metaanalýzy porovnávající účinek CFA a MMF na navození úplné remise u pacientů s proliferativní LN bylo prokázáno, že MMF je stejně účinný jako intravenózní CFA, a to jak z hlediska mortality, tak i všech sledovaných renálních parametrů. Významný rozdíl ve prospěch MMF bylo možno v těchto RCT prokázat z hlediska výskytu nežádoucích účinků (především trvalá ovariální dysfunkce, alopecie a leukopenie), s výjimkou častějších průjmů u pacientů léčených MMF. Při hodnocení udržovací léčby LN byla v metaanalýze prokázána vyšší účinnost MMF v prevenci renálního relapsu choroby oproti azathioprinu (při nižším výskytu leukopenie). Hlavním nedostatkem metaanalýzy je především značná heterogenita ve zvolených intervenčních postupech a také odlišná stanovení definice remise v rámci jednotlivých studií; dalším nedostatkem je také relativně krátká doba sledování.

■ KOMENTÁŘ

Doc. MUDr. Romana Ryšavá, CSc.

Komentovaná práce, která je zkrácenou verzí materiálu určeného pro Cochrane Library (www.thecochranelibrary), navazuje na předchozí metaanalýzu studií zabývajících se léčbou proliferativní LN, která byla publikována v roce 2004 (Flanc, 2004). Závěr této metaanalýzy svědčil pro to, že CFA zůstává optimální

léčebnou variantou při léčbě difuzní proliferativní LN, přičemž byla zdůrazněna potřeba užít tuto látku s ohledem na vysokou toxicitu v co nejnižších dávkách a v co nejkratších léčebných režimech. Pětileté renální přežití se při léčbě CFA pohybuje kolem 90 % a ačkoli léčbou CFA lze dosáhnout remise ve vysokém počtu případů, riziko relapsů zůstává nezanedbatelné (18–46 %). Léčba je často provázena závažnými nežádoucími účinky, včetně alopecie, myelotoxicity, gastrointestinálních příznaků, toxického poškození močového měchýře, infekcí, toxického poškození gonád a malignit. Od roku 2004 bylo realizováno množství klinických studií, jejichž cílem bylo navrhnout novější látky (MMF, tacrolimus, rituximab) jako účinnější a méně toxické alternativy standardní léčby proliferativní LN. Do současné metaanalýzy byly proto zahrnuty jednak studie starší, obsažené v původní metaanalýze (25 studií, 915 pacientů), ale ve značné míře také studie nové (25 studií, 1 909 pacientů). Zatímco závěr z metaanalýzy z roku 2004 vyzněl ve prospěch „standardní“ léčby proliferativní LN, výsledky současné metaanalýzy svědčí ve prospěch MMF, a to jak v indukční léčbě (srovnatelná účinnost s i.v. CFA při nižším počtu závažných nežádoucích účinků), tak i v léčbě udržovací (vyšší účinnost v prevenci renálních relapsů ve srovnání s azathioprinem). Data vycházejí zejména ze závěrů studie ALMS (Appel, 2009). Dostupnost léčby MMF i v ČR je nepochybně velkým přínosem pro naše nemocné a je to nesmírně cenná alternativa jak v indukční, tak udržovací terapii. Ještě lepšího účinku dosahuje tento lék u nebělošské populace, zejména u Asijců a Afroameričanů.

Přínos dalších nových imunosupresivních látek (rituximabu, tacrolimu) v léčbě proliferativní LN se nepodařilo prokázat, avšak je třeba dodat, že počet studií testujících tyto látky i počet pacientů účastnících se těchto studií byl relativně malý (2 studie s rituximabem se 163 pacienty a 1 studie s tacrolimem se 40 pacienty). Závěry American College of Rheumatology z roku 2012 doporučují použít pro indukční léčbu buď MMF (2–3 g/den) či intravenózní CFA v kombinaci s KS a pro udržovací léčbu buď azathioprin, či MMF. Výsledky současné metaanalýzy sice nejsou v rozporu s těmito doporučeními, avšak logickým výstupem z metaanalýzy by bylo spíše upřednostnit MMF před ostatními imunosupresivními látkami pro obě fáze léčby (indukční i udržovací). Zda se takový přístup uplatní v klinické praxi v budoucnu, je samozřejmě otázkou a nepochybně bude záležet na tom, zda i další probíhající studie potvrdí či posílí dosavadní závěry metaanalýzy. Metaanalýza napomohla také tomu, že byly detailně a systematicky analyzovány metodologické aspekty jednotlivých studií zabývajících se léčbou proliferativní LN. Ukázalo se, že studie se významně odlišují v řadě parametrů (různorodost patientských etnik, různá délka podávání indukční i udržovací léčby, celkové uspořádání studie atd.). Je zřejmé, že u tak relativně vzácné nemoci, jakou LN je, lze v budoucnu docílit objektivního vyhodnocení potenciálu nových léčebných variant pouze při sjednocení metodologie, vhodném uspořádání studií a zvýšení počtu pacientů zapojených do studií.

Literatura

- Appel GB, Contreras G, Dooley MA, et al. Mycophenolate mofetil versus cyclophosphamide for induction treatment of lupus nephritis. *J Am Soc Nephrol* 2009;20: 1101–1112.
- Flanc RS, Roberts MA, Strippoli GF, Chadban SJ, Kerr PG, Atkins RC. Treatment of diffuse proliferative lupus nephritis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Kidney Dis* 2004;43:197–208.
- US Renal Data System. USRDS 2011 Annual Data Report: Atlas of Chronic Kidney Disease and End-Stage Renal Disease in the United States. *Am J Kidney Dis* 2012;69 (Suppl 1):e1–e420.