

Léčba Wegenerovy granulomatózy etanerceptem, solubilním receptorem pro TNF α

The Wegener's Granulomatosis Etanercept Trial (WGET) Research Group: Etanercept plus standard therapy for Wegener's granulomatosis. N Engl J Med 2005;352:351–361.

Faktor nekrotizující tumory (TNF α) pravděpodobně hraje důležitou roli v patogenezi Wegenerovy granulomatózy. TNF α je produkován CD4-pozitivními lymfocyty pacientů s Wegenerovou granulomatózou a v glomerulech pacientů s ANCA-asociovanou renální vaskulitidou lze prokázat lokální tvorbu TNF α . Pacienti s aktivní ANCA-asociovanou renální vaskulitidou mají zvýšené sérové koncentrace TNF α , sérové koncentrace TNF α korelují s aktivitou Wegenerovy granulomatózy i jeho solubilních receptorů; u pacientů v remisi jsou koncentrace TNF α i jeho solubilních receptorů významně nižší, i když často zůstávají na vyšší úrovni než u zdravých osob (Tesař et al., 1998).

Podání protilátky proti TNF α (infliximabu) nebo solubilnímu receptoru TNF α (etanerceptu) by tak teoreticky mělo příznivě ovlivnit průběh Wegenerovy granulomatózy. Nedávno publikované výsledky otevřené, multicentrické, prospektivní studie léčby ANCA-asociované vaskulitidy ukázaly příznivý vliv léčby protilátkou proti TNF α (infliximabem) u pacientů s aktivním nebo chronicky perzistujícím onemocněním (Booth et al., 2004). Tato práce byla komentována v *Postgraduální nefrologie* (ročník 2, číslo 3).

V komentované randomizované, placebem kontrolované multicentrické studii byl u 180 pacientů s Wegenerovou granulomatózou testován etanercept, solubilní inhibitor TNF α skládající se ze dvou extracelulárních domén p75 receptoru pro TNF α , vázaných k Fc fragmentu lidského IgG1 (Stone et al., 2001). Do studie byli zařazeni pacienti s aktivní Wegenerovou granulomatózou (se skórem aktivity BVAS/WG > 3), a to jak s nově diagnostikovaným onemocněním, tak s relapsem již dříve diagnostikovaného onemocnění. Pacienti byli stratifikováni do dvou skupin: „těžká“ Wegenerova granulomatóza (s postižením ledvin typu rychle progredující glomerulonefritidy, krvácením do plic, vaskulitidou postihující periferní nervy) a „limitované“ onemocnění (cca 30 % pacientů – postižení ORL oblasti, kůže, kloubů nebo méně závažné postižení ledvin) a dále randomizováni k léčbě placebem nebo etanerceptem. Etanercept (Enbrel, Amgen) nebo placebo byly podávány dvakrát týdně subkutánně, jednotlivá dávka etanerceptu byla 25 mg.

Ve skupině léčené etanerceptem bylo statisticky významně méně pacientů s novým onemocněním (34,8 % vs. 53,9 %, $p = 0,01$) než v kontrolní skupině, mezi skupinou léčenou placebem a etanerceptem ale nebyl významný rozdíl v předchozí expozici cyklofosfamidem, methotrexatem či azathioprinem. Střední věk léčených pacientů byl 49,8 let, převládali muži (60 %), většina léčených byli běloši (92,2 %). Postižení ledvin mělo asi 54 % nemocných, průměrná vstupní sérová koncentrace kreatininu byla 149 $\mu\text{mol/l}$.

Všichni pacienti byli kromě experimentální terapie léčeni také „standardní“ léčbou, která byla u pacientů s „těžkou“

a u pacientů s „limitovanou“ Wegenerovou granulomatózou odlišná. Pacienti s „těžkou“ Wegenerovou granulomatózou byli léčeni 3–6 měsíců (do dosažení remise) perorálním kontinuálním cyklofosfamidem (v dávce 2 mg/kg) a poté byli 12 měsíců léčeni methotrexatem v dávce 0,25 mg/kg/týden (maximální týdenní dávka methotrexatu nepřekročila 25 mg), poté byl methotrexat postupně snižován o 2,5 mg každý měsíc až do vysazení. Pacienti, kteří měli při dosažení remise sérovou koncentraci kreatininu vyšší než 176 $\mu\text{mol/l}$, byli místo methotrexatem léčeni azathioprinem v dávce 2 mg/kg/den po dobu 12 měsíců, poté byl azathioprin snižován o 25 mg za měsíc až do vysazení. Pacienti s „limitovaným“ onemocněním byli od začátku léčeni methotrexatem. Paralelně byli všichni pacienti léčeni prednisonem v úvodní dávce 0,5 až 1 mg/den, která byla postupně dle protokolu snižována; po půl roce měly být kortikosteroidy dle protokolu úplně vysazeny. Velké relapsy byly léčeny kortikosteroidy a cyklofosfamidem, malé relapsy byly léčeny zvýšením dávky kortikosteroidů, methotrexatu nebo obou. Všichni pacienti byli profylakticky léčeni proti infekci pneumocystou a osteoporóze.

Primárním sledovaným parametrem bylo udržení dlouhodobé remise onemocnění (definované jako BVAS/WG = 0) po dobu alespoň šesti měsíců. Sekundárními sledovanými parametry byly počet relapsů, počet pacientů v remisi, procento pacientů s dlouhodobě nízkou aktivitou onemocnění (BVAS/WG < 2 alespoň 6 měsíců), nežádoucí účinky léčby a kvalita života.

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

VOL. 352 NO. 3

ESTABLISHED IN 1812

JANUARY 20, 2005

WWW.NEJM.ORG

Střední doba sledování celé kohorty pacientů byla 27 měsíců. Ze 174 hodnotitelných pacientů dosáhlo dlouhodobé (šestiměsíční) remise 126 (72,4 %) pacientů, ale pouze 86 (49,4 %) pacientů zůstalo v remisi po celou dobu trvání studie. Mezi skupinou pacientů léčených etanerceptem a placebem nebyly významné rozdíly ani ve výskytu dlouhodobé remise (69,7 % vs. 75,3 %, $p = 0,39$), ani ve výskytu dlouhodobých období nízké aktivity onemocnění (86,5 % vs. 90,6 %, $p = 0,32$), ani v době do dosažení remise (či nízké aktivity onemocnění). Významné rozdíly nebyly prokázány ani po rozdělení pacientů na „těžkou“ a „lokalizovanou“ formu onemocnění, ani po stratifikaci na pacienty s novým nebo relabujícím onemocněním. Relapsy byly běžné v obou skupinách. U pacientů léčených etanerceptem se vyskytlo 118 relapsů (23 velkých a 95 malých), u pacientů na placebo to bylo 134 relapsů (25 velkých a 109 malých). Rozdíl v relativním riziku výskytu relapsů na 100 patientských let nebyl statisticky významný.

Závažné (až život ohrožující) nežádoucí účinky a úmrtí se vyskytly v průběhu studie u 56,2 % pacientů léčených etanerceptem a u 57,1 % pacientů užívajících placebo. Mezi oběma skupinami nebyl významný rozdíl ani v počtu úmrtí (čtyři ve skupině léčené etanerceptem a dvě ve skupině placebové). Solidní nádory (dvakrát kolorektální karcinom,

jednou metastatický cholangiokarcinom, karcinom ledviny, karcinom prsu a liposarkom) se vyvinuly u šesti pacientů léčených etanerceptem, ale ani u jednoho pacienta na placebo ($p = 0,01$). Kožní nádory (bazocelulární a spinocelulární karcinom) se vyskytly u tří pacientů léčených etanerceptem a u čtyř pacientů užívajících placebo.

Dle autorů této studie tedy léčba etanerceptem nesnížila u pacientů s Wegenerovou granulomatózou riziko relapsů onemocnění. Dlouhodobé remise byly dosaženy jen u menšiny pacientů, výskyt komplikací souvisejících s léčbou byl vysoký.

KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Vladimír Tesař, DrSc.

Současná indukční léčba Wegenerovy granulomatózy kortikosteroidy a cyklofosfamidem je sice z hlediska navození remise velmi účinná, je však spojena s nemalou akutní (infekce) i chronickou (útlum kostní dřeně, osteoporóza, gonadotoxická, sekundární malignity) toxicitou a stále i s poměrně vysokou mortalitou. Současná udržovací léčba Wegenerovy granulomatózy (kortikosteroidy, azathioprin, methotrexat) nemá dobře definovanou ani délku ani intenzitu, je rovněž provázena závažnými nežádoucími účinky a navíc je spojena se stále vysokým rizikem relapsů vyžadujícím další léčbu cyklofosfamidem. Hledání alternativní, alespoň srovnatelně účinné, ale méně toxické léčby je tedy zcela na místě. Do léčby interferující s působením TNF α jsou tedy i u Wegenerovy granulomatózy vkládány nemalé naděje, podpořené pozitivním výsledkem studie ACTIVE s protilátkou proti TNF α infliximabem (Booth et al., 2004).

Pacienti s Wegenerovou granulomatózou zařazení do komentované studie WGET představovali nehomogenní skupinu pacientů s „limitovaným“ a „těžkým“ onemocněním. Pokud bychom použili klasifikace Evropské skupiny pro studium vaskulitidy (EUVAS), šlo by o pacienty s lokalizovanou, časnou systémovou i generalizovanou formou vaskulitidy. Z práce nelze posoudit, jaká část pacientů měla těžké postižení ledvin (sérový kreatinin $> 500 \mu\text{mol/l}$) nebo krvácení do plic, nízká mortalita zaznamenaná v celé skupině (6/180, tj. asi 3,3 % během 27 měsíců) ale ukazuje, že tito pacienti byli zřejmě v této studii výjimkou. Roční mortalita pacientů s generalizovanou vaskulitidou ve studii CYCAZAREM (Jayne et al, 2003) byla 6 % a tříměsíční mortalita pacientů s těžkou renální vaskulitidou (sérový kreatinin $> 500 \mu\text{mol/l}$) ve studii MEPEX byla dokonce 16 %.

Na druhé straně bylo ve studii WGET ve srovnání se studii CYCAZAREM zaznamenáno velmi vysoké procento relapsů. U pacientů ve studii CYCAZAREM se relapsy vyskytly jen u 15 % nemocných (u 7 % šlo o velké relapsy), zatímco ve studii WGET relabovalo 57 % pacientů (u 22 % šlo o velké relapsy). Ve studii CYCAZAREM byli sice na rozdíl od studie WGET zastoupeni i pacienti s mikroskopickou polyangiitidou, kteří měli výrazně nižší výskyt relapsů (8 % u pacientů s mikroskopickou polyangiitidou vs. 19 % u pacientů s Wegenerovou granulomatózou), a doba sledování byla ve studii WGET delší než ve studii CYCAZAREM (27 měsíců vs. 18 měsíců), rozdíl ve výskytu relapsů je ale pravděpodobně způsoben především podstatně přísnější definicí relapsů ve studii CYCAZAREM. Ve studii WGET byl jako relaps hodnocen každý vzestup aktivity dle BVAS/WG o jeden bod. Nedomnívám se, že ve stu-

dii CYCAZAREM byly relapsy podhodnoceny (jak soudí autoři studie WGET), spíše se domnívám, že (poměrně mlhavá) definice relapsů ve studii WGET vedla k mylnému hodnocení mírně perzistujících (a často fluktuujících) aktivity (tzv. „grumbling disease“) jako relapsů. Dalším významným faktorem, který mohl způsobit rozdíly ve výskytu „relapsů“ byly rozdíly v udržovací léčbě. Na rozdíl od studie CYCAZAREM, kde byli pacienti trvale léčeni alespoň 7,5 mg prednisolonu, byl ve studii WGET dle protokolu prednison po šesti měsících zcela vysazen. Ve studii CYCAZAREM byl jako udržovací terapie podáván azathioprin, zatímco ve studii WGET byli pacienti (s výjimkou nemocných s pokročilejší renální insuficiencí – sérovým kreatininem $> 176 \mu\text{mol/l}$) léčeni methotrexatem. V ne zcela optimálně uspořádané a dosud nepublikované evropské studii NORAM se u pacientů s ANCA-asociovanou, časně systémovou vaskulitidou, kteří byli léčeni methotrexatem, vyskytly do konce 18 měsíců sledování relapsy u 69 % pacientů léčených jeden rok methotrexatem, ale jen u 42 % pacientů léčených vstupně cyklofosfamidem. Právě studie NORAM ukázala velmi přesvědčivě, že předčasně ukončená udržovací léčba je spojena s vysokým rizikem relapsů.

Chybění terapeutického účinku etanerceptu nelze dle autorů přičíst nedostatečné dávce (vyšší dávky nejsou u revmatoidní artritidy spojeny s větším efektem, ale jsou provázeny vyšším výskytem nežádoucích účinků). Léčbu aktivní nebo chronicky perzistující ANCA-asociované vaskulitidy infliximabem (protilátkou proti TNF α) bylo možno v otevřené perspektivní studii ACTIVE, již dříve komentované v Postgraduální nefrologii (Booth et al., 2004), hodnotit jako efektivní (výrazný pokles aktivity BVAS i CRP), i když léčba byla spojena se závažnými (zejména infekčními) komplikacemi, a když ani tato léčba zcela nezabránila vzniku relapsů onemocnění (u 5 ze 30 léčených pacientů). Studii ACTIVE a studii WGET jistě nelze srovnávat (otevřená vs. placebem kontrolovaná studie, pacienti s refrakterním onemocněním s cílem dosáhnout remise vs. pacienti i jen s nízkou aktivitou s cílem udržet remisi), nelze však ani vyloučit, že v účinnosti infliximabu a etanerceptu mohou být rozdíly. Menší studie neprokázaly účinnost etanerceptu u jiných forem granulomatózního onemocnění, např. u Crohnovy choroby (Sandborn et al., 2001) a sarkoidózy (Utz et al., 2003).

Důležitou otázkou je jistě potenciální riziko vzniku nádorů u pacientů léčených etanerceptem. Je třeba zdůraznit, že všichni pacienti, u nichž se vyvinul nádor, byli současně léčeni cyklofosfamidem, a že ve skupině léčené etanerceptem bylo významně vyšší zastoupení pacientů s relapsem chronického onemocnění (a tedy velmi pravděpodobně již v minulosti léčených cyklofosfamidem) než ve skupině léčené placebem (přes obtížně pochopitelný údaj o stejných kumulativních dávkách cytotoxických léků u pacientů léčených etanerceptem i placebem). U pacientů s revmatoidní artritidou léčených etanerceptem nebyl zaznamenán zvýšený výskyt solidních tumorů (Nanda et al., 2004), diskutována je spíše otázka lymfomů (jediný tumor, který se vyskytl ve studii ACTIVE byl lymfom). Tato velmi důležitá otázka bezpečnosti léčby etanerceptem si ale jistě zaslouží další intenzivní pozornost.

Komentovaná studie bohužel užitečné informace o léčbě Wegenerovy granulomatózy anti-TNF terapií z důvodu neoptimálního designu nepřinesla. Místo, aby zaměřila – podobně jako studie ACTIVE – pozornost na pacienty se závažným

průběhem onemocnění a rizikem život ohrožujících komplikací (renální selhání, krvácení do plic), byl do studie WGET zařazen velký počet pacientů s „limitovaným“ (lokalizovaným či časně systémovým) onemocněním, které jistě není nutno léčit anti-TNF terapií už vzhledem k nákladům a malému riziku onemocnění. Zastoupení pacientů se závažným průběhem onemocnění bylo naopak zřejmě malé (není ani přesně definováno). Primárním sledovaným parametrem byl výskyt relapsů, tedy snaha ověřit účinnost dlouhodobé (potenciálně trvalé) léčby etanerceptem v udržovací léčbě. Hodnocení efektu léčby je však problematizováno příliš širokou definicí relapsů, která vedla k jejich neobvykle vysokému výskytu, částečně jistě i v důsledku neoptimální udržovací léčby (předčasné vysazení steroidů, použití methotrexátu místo obvyklejšího azathioprinu), která je pro dosažení dostatečného účinku anti-TNF terapie velmi důležitá. V takto neoptimálně definované situaci a spolu s neadekvátní bazální udržovací léčbou byl etanercept neúčinný. I když prezentovaný výsledek studie WGET zřejmě odradí jiné autory od testování etanerceptu u Wegenerovy granulomatózy, je třeba zdůraznit, že účinnost etanerceptu u pacientů s aktivním onemocněním refrakterních na standardní léčbu a jako doplněk adekvátní udržovací léčby zůstává dále otevřená.

Literatura

- Booth A, Harper L, Hammad T, et al. Prospective study of TNF α blockade with infliximab in anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated systemic vasculitis. *J Am Soc Nephrol* 2004;15:717–721.
- Jayne D, Rasmussen N, Andrassy K, et al. A randomized trial of maintenance therapy for vasculitis associated with antineutrophil cytoplasmic autoantibodies. *N Engl J Med* 2003;349:36–44.
- Nanda S, Bathon JM. Etanercept: a clinical review of current and emerging indications. *Expert Opin Pharmacother* 2004;5:1175–1186.
- Stone JH, Uhlfelder ML, Hellmann DB, et al. Etanercept combined with conventional treatment in Wegener's granulomatosis: a six-month open-label trial to evaluate safety. *Arthritis Rheum* 2001;44:1149–1154.
- Sandborn WJ, Hanauer SB, Katz S, et al. Etanercept for active Crohn's disease: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Gastroenterology* 2001;121:1088–1094.
- Tesař V, Mašek Z, Rychlík I, et al. Cytokines and adhesion molecules in renal vasculitis and lupus nephritis. *Nephrol Dial Transplant* 1998;13:1662–1667.
- Utz JP, Limper AH, Kalra S, et al. Etanercept for the treatment of stage II and III progressive pulmonary sarcoidosis. *Chest* 2003;124:177–185.

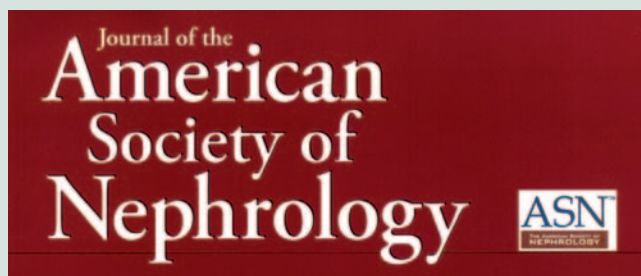
Diuretika zvyšují antiproteinurický účinek inhibitorů angiotensin konvertujícího enzymu a antagonistů angiotensinu

Esnaul VLM, Ekhlās A, Delcroix C, et al. Diuretic and enhance sodium restriction results in improved antiproteinuric response to RAS blocking agents. J Am Soc Nephrol 2005;16:474–481.

Proteinurie je spolu s hypertenzí hlavním rizikovým faktorem progresu chronické renální insuficience u diabetických i nediabetických nefropatií. Inhibitory angiotensin konvertujícího enzymu a antagonisté angiotensinu snižují proteinurii a současně zpomalují progresi chronické renální insuficience u diabetiků (např. Brenner et al., 2001) i nediabetiků (Jafar et al., 2001) s onemocněním ledvin. Krátkodobý antiproteinurický efekt (navozený během několika týdnů až měsíců) koreluje s dlouhodobým účinkem

renoprotektivním (v časovém horizontu let). Kombinace inhibitorů angiotensin konvertujícího enzymu a antagonistů angiotensinu může mít větší antiproteinurický a renoprotektivní účinek než léčba inhibitorem ACE či blokátorem receptorů AT₁ pro angiotensin II (AIIA) v dvojnásobné dávce, ale tento předpoklad byl zatím prokázán jen u pacientů s nediabetickým onemocněním ledvin a velmi dobrou kontrolou krevního tlaku (Nakao et al., 2003). U většiny pacientů s chronickou renální insuficiencí nedosáhneme ani kombinací inhibitorů ACE a AIIA optimální kontroly krevního tlaku (< 125/75 mm Hg), ani optimální kontroly proteinurie (< 1 g/24 hodin). Důležitou otázkou tedy je, jak (a zda lze) dále potencovat antihypertenzní, antiproteinurický a renoprotektivní účinek inhibitorů ACE a blokátorů receptorů AT₁ pro angiotensin II.

Cílem komentované studie bylo ověřit, zda má kombinace inhibitorů ACE a AIIA antiproteinurický účinek i u diabetiků, a to bez ohledu na vstupní krevní tlak, a zda může být antiproteinurický účinek kombinace inhibitorů ACE a AIIA dále potencován přidáním diuretika.



Do studie bylo zařazeno 18 pacientů ve věku 18–80 let s chronickými glomerulopatiemi (aktuálně neléčených imunosupresí) a proteinurií vyšší než 1 g/24 hodin, kteří byli alespoň šest měsíců léčeni kromě běžné antihypertenzní léčby (blokátory kalciového kanálu, β -blokátory, α -blokátory, centrální sympatolytika a furosemid v dávce 20 až 80 mg) ramipilem v dávce 5 mg denně. Do studie nebyli zařazeni pacienti se sérovou koncentrací kreatininu vyšší než 250 μ mol/l, vzestupem kreatininu o více než 20 % po zahájení léčby ramipilem, intolerancí inhibitorů ACE a AIIA a systolickým krevním tlakem nižším než 110 mm Hg. Pacienti byli převedeni v náhodném pořadí z ramiprilu 5 mg denně na čtyřtýdenní léčbu: 1) ramipilem v dávce 10 mg denně; 2) valsartanem 160 mg denně, nebo 3) kombinací ramiprilu 5 mg denně a valsartanu 80 mg denně. Převedení na další druh léčby vždy předcházela čtyřtýdenní vymývací perioda, po kterou pacienti dostávali opět 5 mg ramiprilu. Přestože byli někteří pacienti již léčeni furosemidem v dávce 20–80 mg, byli ve čtvrtém testovacím období léčeni vyšší dávkou furosemidu (40 mg u pacientů dosud furosemidem neléčených, zvýšení dávky furosemidu o 40 mg u pacientů již furosemidem léčených, u pacientů s nízkým systolickým tlakem a vyšší ureou a kreatininem byla dávka furosemidu zvýšena jen o 20 mg).

Ve studii bylo sledováno 12 mužů a 6 žen (všichni běloši), z nich 7 diabetiků, v průměrném věku 49,3 let s průměrnou sérovou koncentrací kreatininu $151,2 \pm 63,9$ μ mol/l. Střední počet užívaných antihypertenziv byl 2,6 (včetně diuretik). Domácí systolický tlak byl $149,1 \pm 29,1$ mm Hg, dávka furosemidu byla v průměru zvýšena z 21,1 na 47,8 mg/den.