

Mykofenolát mofetil udržuje remisi lupusové nefritidy lépe než azathioprin

Dooley MA, Jayne D, Ginzler EM, et al. Mycophenolate versus azathioprine as maintenance therapy for lupus nephritis. *N Engl J Med* 2011;365:1886–1895.

Léčbu lupusové nefritidy lze rozdělit na indukční (s cílem dosáhnout remise onemocnění) a udržovací (s cílem udržet remisi a zabránit relapsům a progresi onemocnění). V udržovací léčbě byla zatím nejčastěji doporučována perorální léčba azathioprinem či mykofenolátem obvykle se současným podáváním nízkých dávek kortikosteroidů. Studie ALMS (Aspreva Lupus Management Study) neprokázala u pacientů s aktivní lupusovou nefritidou (třídy III, IV a V) významné rozdíly v účinnosti a bezpečnosti indukční léčby mykofenolátem a intravenózními pulsy cyklofosfamidu (Appel et al., 2009).

V komentované udržovací fázi studie byli pacienti, kteří klinicky odpověděli na 24týdenní léčbu mykofenolátem nebo cyklofosfamidem, randomizováni v poměru 1 : 1 k udržovací léčbě mykofenolátem (1 g 2× denně) nebo azathioprinem (2 mg/kg váhy denně) a sledováni po dobu 36 měsíců. U pacientů, kteří netolerovali uvedené dávky mykofenolátu a azathioprinu, bylo možno dle tolerance snížit dávku mykofenolátu až na 1 g denně a azathioprinu na 50 mg denně. V rámci protokolu bylo tolerováno i přechodné (na dobu maximálně 14 dnů) vysazení obou léků na dobu ne delší než 14 dní. Změna dávků inhibitorů angiotensin konvertujícího enzymu (ACE), blokátoru receptorů AT₁ pro angiotensin II nebo nesteroidních antirevmatik musela být odsouhlasena monitorem studie.

Primárním sledovaným parametrem byla doba do selhání léčby, která byla hodnocena jako doba do prvního výskytu smrti, terminálního selhání ledvin (vyžadujícího náhradu funkce ledvin), trvalého zdvojnásobení sérové koncentrace kreatininu, renálního relapsu (proteinurického nebo nefritického), nebo potřeby záchranné léčby (kortikosteroidy, plazmaferézou, intravenózními imunoglobuliny nebo imunosupresivy nespecifikovanými v protokolu studie) při exacerbaci nefritidy nebo při progresi renální insuficience. Proteinurický relaps byl definován jako zdvojnásobení poměru protein/kreatinin v moči a/nebo proteinurie, nefritický relaps byl definován jako vzestup sérové koncentrace kreatininu minimálně o 25 % a současně buď zdvojnásobení proteinurie (minimálně na 2 g/24 h), nebo nové objevení hematurie, nebo nové zjištění buněčných válců v moči. Kompletní remise byla definována jako proteinurie < 500 mg/24 h, negativní hematurie, nepřítomnost buněčných válců v moči a zlepšená nebo stabilní sérová koncentrace kreatininu ± 25 % vstupních hodnot.

Do udržovací fáze studie bylo zařazeno 227 pacientů (72 z Asie, 60 z Latinské Ameriky, 47 ze Severní Ameriky, 40 z Evropy, 5 z jižní Afriky a 3 z Austrálie). Následně bylo 116 pacientů randomizováno k léčbě mykofenolátem a 111 k léčbě azathioprinem. Sledování

trvajících 36 měsíců ukončilo 127 pacientů (55,9 %), 73 (62,9 %) v mykofenolátové větvi a 54 (48,6 %) v azathioprinové větvi. Hlavními důvody pro vysazení byly v obou případech nežádoucí účinky léků a relaps onemocnění. Průměrná dávka mykofenolátu byla 1,87 ± 0,43 g, průměrná dávka azathioprinu byla 119,7 ± 47,91 mg. Zhruba 90 % pacientů dostávalo v průběhu studie prednison v dávce maximálně 10 mg denně.

Doba do selhání léčby byla statisticky signifikantně delší u pacientů léčených mykofenolátem než u pacientů léčených azathioprinem (relativní riziko 0,44). Selhání léčby se vyskytlo u 16,4 % pacientů léčených mykofenolátem a u 32,4 % pacientů léčených azathioprinem. Efekt byl konzistentní bez ohledu na typ indukční léčby, rasu a geografickou oblast a přetrvával i po korekci na sérovou koncentraci kreatininu a odhadovanou glomerulární filtraci na konci indukční léčby.

Mykofenolát byl také lepší než azathioprin v jednotlivých sledovaných parametrech selhání terapie: čas do renálního relapsu (relativní riziko 0,5 – renální relaps se vyvinul u 12,9 % na mykofenolátu a 23,4 % pacientů na azathioprinu) i čas do záchranné léčby (relativní riziko 0,39 – záchranná léčba byla podána u 7,8 % pacientů na mykofenolátu a u 17,9 % pacientů na azathioprinu) byl ve skupině s mykofenolátem významně delší než ve skupině s azathioprinem. Renální selhání se nevyvinulo v průběhu sledování u žádného pacienta na mykofenolátu a jen u tří pacientů na azathioprinu, k trvalému zdvojnásobení sérové koncentrace kreatininu došlo u jednoho pacienta na mykofenolátu a u pěti pacientů na azathioprinu (vzhledem k malému počtu nebyl tento rozdíl statisticky významný). Extrarenální relapsy se vyskytly v obou skupinách stejně často (6,9 % vs. 6,3 %). Pacienti léčení azathioprinem měli v průběhu sledování nižší hodnoty C3 a trend k vyšším titrům anti-ds-DNA protilátek, tedy zřejmě o něco vyšší imunologickou aktivitu onemocnění.

Kompletní remise dosáhlo na konci indukční fáze studie jen 8,6 % pacientů léčených mykofenolátem a 8,1 % pacientů léčených cyklofosfamidem, v průběhu udržovací léčby se pacienti dále zlepšovali a kompletní remise nakonec dosáhlo 62,1 % pacientů v mykofenolátové větvi a 59,5 % pacientů ve větvi azathioprinové.

Výskyt nežádoucích účinků byl v obou skupinách stejný: infekce se vyskytly u 79,1 % pacientů na mykofenolátu a u 78,4 % pacientů na azathioprinu, závažné infekce se vyskytly u 9,6 % pacientů na mykofenolátu a u 11,7 % pacientů na azathioprinu. Podíl pacientů, u nichž došlo v důsledku nežádoucích účinků k vysazení léčby, byl statisticky významně vyšší v azathioprinové skupině než ve skupině mykofenolátové (39,6 % vs. 25,2 %). Během sledování zemřel pouze jeden pacient na azathioprinu (dopravní nehoda) a vyskytl se jen jeden nádor (karcinom děložního čípku *in situ*), rovněž na azathioprinu.

■ KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Vladimír Tesař, DrSc.

V udržovací léčbě lupusové nefritidy byl dlouho doporučován protokol amerického National Health Institute, dle něhož se i v udržovací (dvouleté) fázi pokračovalo v podávání pulsů cyklofosfamidu, ale v dlouhých, obvykle tříměsíčních intervalech. Teprve poměrně nedávno bylo prokázáno, že perorální léčba mykofenolátem i azathioprinem má lepší výsledky (Contreras et al., 2004).

Ve zcela recentně publikované otevřené studii MAINTAIN u 105 převážně bělošských (79 %) pacientů s lupusovou nefritidou léčených v indukční fázi nízkými dávkami intravenózního cyklo-

fosfamidu dle protokolu EURO-LUPUS nebyl v udržovací léčbě ve výskytu relapsu mezi mykofenolátem (18,9 %) a azathioprinem (25 %) statisticky významný rozdíl (Houssiau et al., 2010).

Rozdíly mezi studií MAINTAIN a ALMS lze částečně vysvětlit rozdíly v etnicitě (odpověď na mykofenolát byla lepší u černošské než u bělošské populace – Houssiau, 2011). Jedním z důvodů, proč rozdíl ve výskytu relapsů mezi mykofenolátem a azathioprinem nebyl ve studii MAINTAIN oproti studii ALMS statisticky významný, může být ale také jen v nedostatečné statistické síle studie MAINTAIN demonstrovat při dokumentovaném trendu rozdíl mezi oběma způsoby léčby. Tento závěr znovu ukazuje, že pokud se máme vyhnout převážně negativním závěrům, je nutné i u vzácnějších onemocnění organizovat dostatečně velké multicentrické studie.

Podíl pacientů v kompletní remisi na konci indukční fáze byl velmi nízký, během udržovací terapie se počet pacientů v kompletní remisi dramaticky zvýšil. To ukazuje na určité terminologické i praktické problémy. Je zřejmé, že terapeutická odpověď nastupuje u lupusové nefritidy velmi pomalu (podstatně pomaleji než např. u ANCA-asociované renální vaskulitidy). Tato pomalá terapeutická odpověď může být hlavní příčinou vzniku ireverzibilních změn (glomerulosklerózy a intersticiální fibrózy) a pozdní progresy do renální insuficience, kterou stále pozorujeme u významné části pacientů (10–20 %). Novější terapeutické „indukční“ režimy by se tedy měly zejména zaměřit na rychlost terapeutické odpovědi. Z terminologického hlediska by měli pacienti přecházet z indukční fáze léčby do fáze udržovací v okamžiku, kdy již jsou v remisi. Udržovat neexistující remisi nedává smysl, místo o indukční a udržovací léčbě by tak bylo zřejmě smysluplnější mluvit při použití současných terapeutických režimů o intenzivní a méně intenzivní imunosupresivní léčbě. Na druhé straně je třeba zdůraznit, že kritérium kompletní remise je pro některé pacienty příliš náročné a že někteří pacienti mohou být ve velmi dobrém stavu s velmi dobrou dlouhodobou prognózou, aniž by kompletní remise vůbec někdy dosáhli (dlouhodobá reziduální proteinurie cca 1 g/24 hodin, perzistující malá mikroskopická hematurie).

Studie ALMS byla dosud největší, která byla provedena u pacientů s lupusovou nefritidou. Přesto měla nedostatečnou statistickou sílu na analýzu podskupin pacientů. Dalším nedostatkem jen, že u většiny pacientů nemáme k dispozici opakovaně renální biopsie, nemůžeme si tedy být zcela jisti, že klinické a laboratorní zlepšení bylo opravdu doprovázeno úplným vymizením aktivních a nepřítis výrazným nárůstem chronických histologických změn. Histologické změny jsou přitom stále nejlepším prediktorem dlouhodobé prognózy pacientů s lupusovou nefritidou. Dalším nedostatkem byla relativně krátká doba sledování pacientů (3 roky), dlouhodobá celková i renální prognóza (pěti-, deseti- či 20letá) tak zůstává nejistá. V současné době stále není jasné, jak dlouho by měla trvat udržovací léčba lupusové nefritidy, resp. za jakých podmínek si můžeme dovolit ji vysadit. Je také třeba vzít v úvahu, že pacienti, kteří neodpověděli na indukční šestiměsíční léčbu mykofenolátem či cyklofosfamidem, nebyli do udržovací fáze studie vůbec zařazeni, do studie tedy byli selektováni pacienti s lepší odpovědí na léčbu a velmi pravděpodobně i s lepší prognózou. Vzhledem k tomu, že u pacientů ve studii ALMS nebyly monitorovány sérové koncentrace léčiv, nelze také vyloučit, že u některých pacientů mohl vznik relapsu souviset s jejich nízkou (sub)terapeutickou hladinou.

Přes tyto limitace udržovací fáze studie ALMS jednoznačně ukázala, že mykofenolát je u pacientů s aktivní lupusovou nefritidou

v udržovací fázi léčby účinnější z hlediska udržení remise i prevence relapsů než azathioprin, a je tedy v této indikaci lékem volby.

Literatura

- Appel GB, Contreras G, Dooley MA, et al. Mycophenolate mofetil versus cyclophosphamide for induction treatment of lupus nephritis. *J Am Soc Nephrol* 2009;20:1103–1112.
- Contreras G, Pardo V, Leclercq B, et al. Sequential therapies for proliferative lupus nephritis. *N Engl J Med* 2004;350:971–980.
- Houssiau FA, D'Cruz D, Sangle S, et al. Azathioprine versus mycophenolate mofetil for long-term immunosuppression in lupus nephritis: results of the MAINTAIN nephritis trial. *Ann Rheum Dis* 2010;69:2083–2089.
- Houssiau FA. Toward better treatment for lupus nephritis. *N Engl J Med* 2011;365:1929–1930.