

Mykofenolát mofetil nemá v udržovací léčbě lupusové nefritidy lepší výsledky než azathioprin

Tamirou F, D'Cruz D, Sangle S, et al.

Long-term follow-up of the MAINTAIN Nephritis Trial, comparing azathioprine and mycophenolate mofetil as maintenance therapy of lupus nephritis. Ann Rheum Dis 2016;75:526–531.

Vzhledem k vysokému riziku relapsů musejí být pacienti s lupusovou nefritidou po dosažení remise onemocnění léčeni udržovací léčbou. Renální (nefritické) relapsy (spojené se znovuobjevením hematurie a se zhoršením renální funkce) významně zvyšují riziko progresu onemocnění do terminálního selhání ledvin. Dlouhodobá léčba kortikosteroidy přitom významně přispívá k narůstajícímu (ireverzibilnímu) orgánovému poškození (katarakta, osteoporóza, diabetes aj.).¹ Optimalizace (nekortikosteroidní) imunosuprese je proto pro dlouhodobou prognózu pacientů s lupusovou nefritidou velmi významná. Nejčastěji používanými imunosupresivy v udržovací léčbě lupusové nefritidy jsou v současné době azathioprin a mykofenolát mofetil.

Ve studii ALMS došlo u pacientů s lupusovou nefritidou (kteří odpověděli na šestiměsíční indukční léčbu cyklofosfamidem nebo mykofenolátem) léčených v udržovací fázi mykofenolátem významně méně často k selhání léčby než u pacientů léčených azathioprinem a také tříleté riziko relapsů bylo u pacientů léčených mykofenolátem nižší.² V evropské studii MAINTAIN však nevykázal mykofenolát mofetil u pacientů s lupusovou nefritidou léčených indukční tříměsíčním režimem nízkodávkovaného cyklofosfamidu (EURO-LUPUS) v průběhu čtyřletého sledování v udržovací fázi onemocnění lepší výsledky než azathioprin.³

Komentovaná práce ukazuje výsledky desetiletého sledování pacientů ze studie MAINTAIN, a to jak v průběhu pětiletého období, kdy byli léčeni podle protokolu studie, tak i v průběhu dalšího období, kdy již jejich další léčba nebyla protokolem studie nijak ovlivňována. Dalším cílem práce bylo identifikovat časné faktory predikující dlouhodobou prognózu pacientů s lupusovou nefritidou, zejména riziko vývoje terminálního selhání ledvin.

Mezi roky 2002–2006 bylo 105 evropských pacientů s biopsicky prokázanou proliferativní lupusovou nefritidou (třída III, IV, Vc nebo Vd) a s proteinurií vyšší než

500 mg/24 hodin léčených v indukční fázi podle protokolu EURO-LUPUS randomizováno v rámci investigátorské studie MAINTAIN na konci 12týdenní indukce (bez ohledu na jejich odpověď na indukční léčbu) k léčbě azathioprinem (s cílovou dávkou 2 mg/kg/den) nebo mykofenolátem (s cílovou dávkou 2 g/den). Azathioprin i mykofenolát měly být podávány podle protokolu po dobu pěti let. Rozhodnutí o eventuálním pokračování v udržovací léčbě (nebo o jejím zastavení) po pěti letech bylo ponecháno na uvážení ošetřujícího lékaře. Všem pacientům byly v úvodu indukční léčby podány tři intravenózní pulzy metylprednisolonu v dávce 750 mg a poté byli všichni pacienti léčeni perorálním prednisolonem ve vstupní dávce 0,5 mg/kg/den, která byla postupně snižována na 7,5 mg po 24 týdnech a na 5 mg po 52 týdnech. Kortikosteroidy měly být podle protokolu (pokud to bylo možné) po 76 týdnech od začátku léčby zcela vysazeny. Inhibitory angiotensin konvertujícího enzymu byly doporučeny u všech pacientů, jejich použití bylo podle protokolu nezbytné u všech pacientů s proteinurií vyšší než 3 g/den.

Primárním cílovým parametrem sledovaným ve studii MAINTAIN byl čas do renálního relapsu, který byl definován jako: 1) nový vývoj nefrotického syndromu nebo – u pacientů, kteří měli vstupní proteinurii vyšší než 0,5 g/24 hodin a nižší než 1 g/24 hodin, – trojnásobný vzestup 24hodinové proteinurie během tří měsíců (proteinurický relaps), nebo jako 2) zhoršení renální funkce (vyšší než 33% vzestup koncentrace sérového kreatininu během jednoho měsíce v předpokládaném vztahu k aktivitě lupusu potvrzený opakovaným měřením – nefritický relaps).

Během střední doby sledování (48 měsíců) byl renální relaps pozorován u 25 % pacientů léčených azathioprinem a u 19 % pacientů léčených mykofenolátem (13 pacientů vs. 10 pacientů).³ V lednu 2014 byli investigátoři požádáni o poskytnutí dat o dlouhodobé prognóze jejich pacientů se zaměřením na úmrtí, nové renální relapsy, renální funk-

ci a proteinurii na konci doby sledování, na kumulativní dávku imunosupresiv (a eventuálně biologických léků) a na závažné nežádoucí účinky. V době sběru dat byli pacienti 3,5–6 let po ukončení pětileté léčby podle protokolu studie MAINTAIN a byli v té době léčeni standardní léčbou podle názoru investigátorů.

Dlouhodobé sledování pacientů ze studie MAINTAIN (střední doba sledování byla 110 měsíců, resp. 18–156 měsíců) neodhalilo rozdíly mezi pacienty léčenými v udržovací fázi mykofenolátem nebo azathioprinem. Z původních 105 pacientů randomizovaných do studie 5 pacientů zemřelo a 13 bylo ztraceno ze sledování. Příčinou smrti byla u čtyř pacientů (dvou léčených mykofenolátem a dvou léčených azathioprinem) sepse (v 36., 47., 92. a 119. měsíci), v jednom případě byla příčinou smrti aktivita systémového lupus erythematoses (v 45. měsíci u pacienta léčeného mykofenolátem).

Doba do dosažení terminálního selhání ledvin se mezi oběma typy léčby nelišila (terminální selhání ledvin se vyvinulo jen u jednoho pacienta léčeného azathioprinem a u tří pacientů léčených mykofenolátem). Průměrná koncentrace sérového kreatininu byla na konci doby sledování 0,85 mg/dl (75 μmol/l) v obou větvích studie. Obě větve studie se nelišily ani v procentu pacientů s odhadovanou glomerulární filtrací nižší než 60 ml/min/1,73 m² (19 % a 11 % ve větví léčené azathioprinem, respektive mykofenolátem, $p = 0,39$). Průměrná proteinurie byla na konci sledování 0,55 g/den u pacientů léčených azathioprinem a 0,7 g/den u pacientů léčených mykofenolátem ($p = 0,58$).

Do konce sledování se renální relaps vyvinul u 22 pacientů léčených azathioprinem (u 18 pacientů šlo o proteinurický a u 4 pacientů o nefritický relaps) a u 19 pacientů léčených mykofenolátem (proteinurický u 12 pacientů, nefritický u 6 pacientů a blíže neurčený u jednoho pacienta).

I po deseti letech od diagnózy lupusové nefritidy byla více než polovina pacientů léčena stále nízkou dávkou kortikosteroidů a/nebo dalším imunosupresivem. Třetina pacientů užívala na konci doby sledování stále svoji původní udržovací léčbu, tedy azathioprin nebo mykofenolát mofetil v průměrné denní dávce 95 mg (azathioprin) a 1,8 g (mykofenolát). Celkem 20 % pacientů bylo převedeno z azathioprinu na mykofenolát a 14 % z mykofenolátu

látu na azathioprin. Potřeba další imunosuprese nebo její změny (v důsledku renálních nebo non-renálních relapsů) byla podobná v obou léčebných větvích. Plánované těhotenství vedlo k převedení z mykofenolátu na azathioprin.

Závažné nežádoucí účinky (definované potřebou hospitalizace) se vyskytly během desetiletého sledování stejně často v obou větvích (42 % při léčbě azathioprinem a 36 % při léčbě mykofenolátem). Úspěšná gravidita proběhla u 19 %, resp. u 21 % pacientek primárně randomizovaných k léčbě azathioprinem nebo mykofenolátem. U dvou pacientek randomizovaných k podávání azathioprinu byla diagnostikována rakovina děložního čípku, u jedné pacientky léčené mykofenolátem byl diagnostikován karcinom štítné žlázy.

Dobrá (a špatná) dlouhodobá renální prognóza byla definována podle koncentrace sérového kreatininu při poslední laboratorní kontrole: nižší než 120 % vstupní hodnoty u pacientů s dobrou prognózou ($n = 83$) a vyšší než 120 % vstupní hodnoty u pacientů se špatnou prognózou ($n = 21$).

Vstupní data (klinická, laboratorní ani patologická) nepredikovala dlouhodobou renální prognózu pacientů. Vstupní pokles proteinurie měl vysokou prediktivní hodnotu pro dlouhodobou renální prognózu. Proteinurie poklesla mnohem rychleji a významněji u pacientů s dobrou dlouhodobou renální prognózou. Pozitivní prediktivní hodnota časného poklesu proteinurie (na méně než 0,5 g/den) pro dobrou dlouhodobou renální prognózu (koncentrace sérového kreatininu při poslední kontrole nižší než 120 % vstupní hodnoty) byla vynikající, 89 % po třech měsících (24 pacientů s dobrou dlouhodobou renální prognózou mezi 27 pacienty, kteří dosáhli tohoto poklesu), 90 % po šesti měsících (38 ze 42 pacientů) a 92 % po 12 měsících (47 z 51 pacientů). Naproti tomu negativní prediktivní hodnota proteinurie vyšší než 0,5 g/den byla nízká (21 %, 29 % a 32 % po 3, 6 a 12 měsících), protože mnoho pacientů bez jednoznačně definovaného poklesu proteinurie také mělo dobrou desetiletou renální prognózu. Pokud byla mezi kritéria časné odpovědi zahrnuta i odpověď hematurie nebo změna renální funkce, predikce dlouhodobě dobré renální odpovědi se významně nezlepšila (s výjimkou mírného zlepšení predikce po třech a šesti měsících po zahrnutí odpovědi hematurie).

KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Vladimír Tesař, DrSc., MBA, FERA, FASN

Imunosupresivní léčba lupusové nefritidy se v současné době skládá z indukční fáze (která by měla v ideálním případě vést k dosažení kompletní renální remise) a z navazující udržovací fáze, která by měla s přijatelnou toxicitou dosaženou renální remisi udržet (tj. zabránit vývoji renálních, ale pochopitelně i non-renálních relapsů) a tím zamezit vývoji směrem k ter-

minálnímu selhání ledvin. Definovat optimální udržovací léčbu je (zejména vzhledem k její délce) obtížnější než definovat optimální indukční léčbu, a o indukční léčbě máme i proto výrazně více informací z randomizovaných klinických studií.

Do začátku tohoto století byly nejčastější udržovací léčbou lupusové nefritidy pulzy cyklofosfamidu podávané v třímě-

síčních intervalech.⁴ Průkaz lepší účinnosti (ve smyslu dožití i rizika terminálního selhání ledvin) udržovací léčby azathioprinem nebo mykofenolátem ve srovnání s tříměsíčními pulzy cyklofosfamidu použití pulzů cyklofosfamidu jako udržovací léčby výrazně omezil.⁵

Udržovací léčbu azathioprinem a mykofenolátem srovnávaly dvě randomizované kontrolované studie, které dospěly k různým závěrům.^{2,3} Podle studie ALMS je mykofenolát v udržovací léčbě lupusové nefritidy účinnější než azathioprin, podle studie MAINTAIN jsou oba léky v udržovací léčbě lupusové nefritidy srovnatelně účinné. Mezi důvody pro diskrepanci mezi oběma studiemi patří zejména jejich rozdílný design (ve studii ALMS dva rozdílné indukční režimy a randomizace pouze těch pacientů, kteří dosáhli v šesti měsících předem definované odpovědi, ve studii MAINTAIN stejná indukce u všech pacientů a randomizace k udržovací léčbě již po třech měsících – na konci indukční léčby – bez ohledu na to, jak odpověděli na indukční léčbu) a rozdílná etnicita pacientů (proporce nekavkazských – jiných než bílých – pacientů byla 56 % ve studii ALMS a jen 17 % ve studii MAINTAIN).

Dlouhodobé sledování pacientů zařazených do studie MAINTAIN ukázalo v souladu s histologickou studií založenou na opakovaných renálních biopsiích provedených u pacientů dva roky po zahájení léčby, kde nebyl prokázán rozdíl v rozsahu chronických změn mezi pacienty léčenými mykofenolátem a azathioprinem, srovnatelnou dlouhodobou účinností obou způsobů udržovací léčby lupusové nefritidy.⁶ Komentovaná práce je rovněž v souladu s recentně publikovanými metaanalýzami (vycházejícími pouze z dat z pětiletého sledování ve studii MAINTAIN), které také dospěly k závěru, že mykofenolát není v udržovací léčbě lupusové nefritidy lepší než azathioprin.⁷⁻⁹

Dlouhodobé sledování pacientů ze studie MAINTAIN také potvrzuje již dříve publikovaná data založená na výsledcích studie EURO-LUPUS¹⁰ a na závěrech americké studie testující efekt plazmaferézy u pacientů s lupusovou nefritidou¹¹ a dokládající, že časný pokles proteinurie má u pacientů s lupusovou nefritidou vysokou prediktivní hodnotu pro dlouhodobou renální prognózu. Pacienti s poklesem proteinurie do 12 měsíců pod 0,5 g/den (polovina sledované kohorty) mají velmi nízké (8%) riziko progresu do (i jen mírně) renální insuficience v průběhu deseti let sledování. Naproti tomu negativní prediktivní hodnota vstupního poklesu proteinurie je nízká, což znamená, že i většina pacientů bez přesně definovaného časného poklesu proteinurie má dobrou dlouhodobou (desetiletou) renální prognózu. Předpověď dlouhodobé renální prognózy nelze (na podkladě dat prezentovaných v komentované studii) významně vylepšit současným hodnocením časné odpovědi hematurie a časného vývoje renální funkce. Pro klinickou praxi to znamená, že pacienti s časným vývojem kompletní renální remise mohou být ujištěni, že jejich dlouhodobá renální prognóza by měla být dobrá, u pacientů bez časného vývoje kompletní renální remise ale přetrvává nejistota o dalším postupu: například vyvstává otázka, zda u nich má být prodloužena indukční léčba, zda mají být převedeni na jiný druh indukční nebo udržovací léčby.

Podle současných doporučení (EULAR/ERA-EDTA) má být hodnocení hematurie zahrnuto do hodnocení terapeutické odpovědi a vymizení hematurie je podmínkou kompletní renální remise.^{12,13} Klinické zkušenosti od té doby ale vedly k tomu, že v novějších randomizovaných kontrolovaných studiích není pro dosažení primárního cílového parametru vymizení hematurie vyžadováno.¹⁴ Data z dlouhodobého sledování pacientů ve studii MAINTAIN toto rozhodnutí podporují. Perzistující hematurie 12 měsíců po zahájení léčby lupusové nefritidy by tedy neměla ovlivňovat rozhodování o terapeutickém postupu.

Hodnocení dlouhodobého sledování pacientů, kteří byli původně zahrnuti do randomizované kontrolované studie, má pochopitelně řadu nedostatků. Prvním z nich je, že studie byla poměrně malá a tzv. tvrdých cílových ukazatelů (smrti, terminálního selhání ledvin) bylo velmi málo. Dalším problémem je, že po pěti letech léčby podle protokolu byli pacienti dále léčeni podle rozhodnutí ošetřujících lékařů, kteří iniciovali různé obtížně hodnotitelné změny léčby, často v důsledku extrarenální aktivity onemocnění, což ztěžuje interpretaci pozorovaných dat. Pozorovaná absence rozdílu v prognóze mezi pacienty léčenými udržovací léčbou mykofenolátem nebo azathioprinem však podporuje doporučení EULAR/ERA-EDTA i ACR (European League Against Rheumatism, European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association i American College of Rheumatology), která považují udržovací léčbu mykofenolátem a azathioprinem za rovnocennou.^{12,13} Komentovaná studie tedy ukázala, že ani při dlouhodobém sledování nejsou rozdíly v prognóze mezi pacienty léčenými udržovací terapií mykofenolátem a azathioprinem, že časný pokles proteinurie má vysokou pozitivní prediktivní hodnotu pro dlouhodobou renální prognózu pacientů s lupusovou nefritidou a že pokles proteinurie dostatečně dobře definuje kompletní remisi jako ukazatel dlouhodobé renální prognózy.

Další studie by měly mezi jiným optimalizovat délku udržovací léčby lupusové nefritidy, identifikovat biomarkery predikující renální prognózu u pacientů, u kterých nedojde k časnému poklesu proteinurie, a biomarkery, které umožní bezpečně ukončení mnohaleté udržovací léčby, ať už azathioprinem, mykofenolátem, nebo (v budoucnu) i jinými léky.

LITERATURA

1. Thamer M, Hernán MA, Zhang Y, et al. Prednisone, lupus activity, and permanent organ damage. *J Rheumatol* 2009;36:560–564.
2. 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.
3. Houssiau FA, D'Cruz D, Sangle S, et al. Azathioprine versus mycophenolate mofetil for long-term immunosuppression in lupus nephritis: results from the MAINTAIN Nephritis Trial. *Ann Rheum Dis* 2010;69:2083–2089.
4. Austin HA, Klippel JH, Balow JE, et al. Therapy of lupus nephritis. Controlled trial of prednisone and cytotoxic drugs. *N Engl J Med* 1986;314:614–619.
5. Contreras G, Pardo V, Leclercq B, et al. Sequential therapies for proliferative lupus nephritis. *N Engl J Med* 2004;350:971–980.

6. Stoenoiu MS, Aydin S, Tektonidou M, et al. Repeat kidney biopsies fail to detect differences between azathioprine and mycophenolate mofetil maintenance therapy for lupus nephritis: data from the MAIN-TAIN Nephritis Trial. *Nephrol Dial Transplant* 2012;27:1924–1930.
7. Feng L, Deng J, Huo DM, et al. Mycophenolate mofetil versus azathioprine as maintenance therapy for lupus nephritis: a meta-analysis. *Nephrology (Carlton)* 2013;18:104–110.
8. Henderson LK, Masson P, Craig JC, et al. Induction and maintenance treatment of proliferative lupus nephritis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Kidney Dis* 2013;61:74–87.
9. Maneiro JR, Lopez-Canoa N, Salgado E, et al. Maintenance therapy of lupus nephritis with mycophenolate or azathioprine: systematic review and meta-analysis. *Rheumatology (Oxford)* 2014;53:834–838.
10. Houssiau FA, Vasconcelos C, D'Cruz D, et al. Early response to immunosuppressive therapy predicts good renal outcome in lupus nephritis: lessons from long-term follow up of patients in the Euro-Lupus Nephritis Trial. *Arthritis Rheum* 2004;50:3934–3940.
11. Korbet SM, Lewis EJ, Collaborative Study Group. Severe lupus nephritis: the predictive value of a $\geq 50\%$ reduction in proteinuria at 6 months. *Nephrol Dial Transplant* 2013;28:2313–2318.
12. Bertsias GK, Tektonidou M, Amoura Z, et al. Joint European League Against Rheumatism and European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association (EULAR/ERA-EDTA) recommendations for the management of adult and paediatric lupus-nephritis. *Ann Rheum Dis* 2012;71:1771–1782.
13. Hahn BH, McMahon MA, Wilkinson A, et al. American College of Rheumatology guidelines for screening, treatment and management of lupus nephritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2012;64:797–808.
14. Access Trial Group. Treatment of lupus nephritis with abatacept: the Abatacept and Cyclophosphamide Combination Efficacy and Safety Study. *Arthritis Rheumatol* 2014;66:3096–3104.