

Takrolimus je účinnější než mykofenolát v léčbě steroid-rezistentního nefrotického syndromu

Sinha A, Gupta A, Kalaivani M, et al.

Mycophenolate mofetil is inferior to tacrolimus in sustaining remission in children with idiopathic steroid-resistant nephrotic syndrome. Kidney Int 2017;92:148–257.

Léčba dětských, ale i dospělých jedinců s idiopatickým nefrotickým syndromem (INS) bývá vcelku úspěšná a u většiny nemocných vede zahájení léčby kortikosteroidy (KS) k navození kompletní remise onemocnění. Problémem ale zůstává podskupina pacientů, kteří neodpovídají na KS a jejichž onemocnění označujeme jako steroid-rezistentní NS (SRNS). Kalcineurinové inhibitory (CNI) jsou uznávány jako terapeutická možnost pro tyto nemocné, nejasnosti však přetrvávají ohledně délky trvání léčby. Některá doporučení uvádějí délku terapie jeden rok i déle, ale dlouhodobější léčbě brání obava z častých nežádoucích účinků, mezi které patří porucha glukózové tolerance a jak akutní, tak chronická nefrotoxicita.^{1,2} Některé observační studie u nemocných s INS naznačovaly, že použití mykofelát mofetilu (MMF) místo CNI může být efektivní z hlediska udržení dlouhodobé remise a může vést k možnosti snížit dávky KS a zmírnit nežádoucí účinky, které jsou s použitím obou skupin léků spojeny. Data týkající se účinku této terapie i u nemocných se SRNS ovšem chybí.

Tato otevřená a kontrovaná studie byla provedena u dětí se SRNS ve věku od jednoho roku do osmnácti let, srovnávala podávání takrolimu s MMF v udržovací léčbě a proběhla v několika referenčních centrech v Indii. Studie byla koncipována jako non-inferiorní z pohledu MMF. Zastoupení minimálních změn glomerulů (MCN) a fokálně segmentální glomerulosklerózy (FSGS) se mezi větvemi nelišilo. Rezistence na steroidy byla definována jako přetrvávající nefrotická proteinurie i přes osmitýdenní léčbu KS v maximální dávce (2 mg/kg prednisonu denně čtyři týdny a poté 1,5 mg/kg v intervalu ob den další čtyři týdny). Pacienti, kteří po šestiměsíční léčbě takrolimem dosáhli kompletní (61,7 %) či parciální (38,3 %) remise onemocnění, byli randomizováni k udržovací léčbě MMF (29 nemocných) nebo k pokračování v léčbě takrolimem (31 pacientů) po dobu dalších 12 měsíců. Celkem bylo zařazení do studie zvažováno u 126 nemocných, ale 32

pacientů nebylo randomizováno, protože nedosáhlo odpovědi na iniciační léčbu takrolimem nebo byla léčba spojena s nefrotoxicitou. Iniciační dávka takrolimu byla standardní, tedy $0,10 \pm 0,01$ mg/kg a následně podle koncentrace takrolimu v séru. Průměrná podávaná dávka MMF byla $800,2 \pm 149,8$ mg/m², koncentrace MMF v séru nebyly měřeny. Současně byla snižována dávka KS, které se podávaly ve schématu ob den.

Vzhledem k tomu, že interim analýza prvních 25 nemocných v každé větvi ukázala dvojnásobně lepší účinek takrolimu na proteinurii, bylo zařazování dalších pacientů do studie předčasně zastaveno.

Výsledný vliv léčby byl hodnocen jako ITT (intention-to-treat) analýza a ukázal, že nemocní léčení MMF dosáhli signifikantně méně často sledovaného kompozitního cílového ukazatele (trvalá remise onemocnění či frekvence relapsů), než tomu bylo ve skupině léčené takrolimem (44,8 % vs. 90,3 %, $p = 0,0002$). Rozdíl mezi skupinami byl zejména ve vyšším výskytu relapsů u nemocných léčených MMF (o 20,7 % více) než takrolimem, zatímco pravděpodobnost udržení navozené remise choroby byla po 12 měsících léčby zhruba stejná (54,8 % ve skupině s takrolimem a 41,4 % ve skupině s MMF, $p = 0,30$). Nemocní léčení MMF měli i vyšší potřebu KS (jak během léčby relapsů, tak při podávání kumulativní dávky, která byla ve skupině s MMF $0,5 \pm 0,4$ mg/kg/den vs. $0,3 \pm 0,2$ mg/kg/den prednisonu ve větvi s takrolimem, $p = 0,024$), a dále i vyšší incidenci selhání léčby (zejména kvůli rezistenci na KS). Doba do prvního relapsu se mezi oběma skupinami nelišila.

V dalších subanalýzách se ukázalo, že trvalá remise onemocnění na konci sledování byla méně častá u nemocných, u nichž došlo k relapsu onemocnění již během iniciační šestiměsíční léčby takrolimem, a dále u nemocných, kteří měli pozdější výskyt kortikorezistence. Terapie takrolimem nebyla spojena se zásadnějším poklesem glomerulární filtrace (GFR) ani s jinými nežádoucími účinky;

naopak léčba MMF byla doprovázena větším výskytem závažných nežádoucích příhod, zejména infekcí, které ale byly pravděpodobně důsledkem častých relapsů onemocnění spíše než důsledkem vlastní léčby MMF.

KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Romana Ryšavá, CSc.

Léčba nemocných se SRNS, včetně FSGS, v mladém věku zůstává i nadále největší výzvou pro nefrology. Frekventní relapsy onemocnění či nemožnost navodit kompletní remisi nás často vedou k tomu, že nemocní jsou dlouhodobě či opakovaně léčeni vysokými dávkami KS, které je mutilují a způsobují jim nemalé zdravotní potíže. Použití CNI jako steroid-sparing) léčby se jeví z pohledu mladých jedinců a dětí jako relativně bezpečné, jelikož jen málo ovlivňuje růst či jejich fertilitu. Nicméně problémy, jakými jsou porucha glukózové tolerance (či dokonce vznik diabetu), hypertenze, hyperplazie gingiv s chronickou gingivitidou či chronická nefrotoxicita vedoucí k poklesu GFR, jsou důvodem, proč se zkouší alternativní léčba.

Dvě randomizované kontrolované studie srovnávající MMF s cyklosporinem A (CyA) u steroid-dependentního NS ukázaly, že nemocní léčení MMF mají větší riziko relapsů než pacienti léčení CyA, ale na druhé straně mají výrazně lepší GFR na konci sledovaného období.^{3,4} U SRNS jsou zkušenosti s MMF poměrně malé, nicméně jedna studie u nemocných se steroid-rezistentní FSGS ukázala, že MMF v kombinaci s dexamethasonem vykazuje srovnatelný účinek na navození remise jako kombinace CyA s KS.⁵ Některé další studie ukazují, že přidání MMF ke kombinaci KS s CNI vede k navození remise u 20–50 % nemocných, kteří byli dosud k léčbě refrakterní,⁶ anebo že MMF může být použit jako náhrada CNI či KS u nemocných s intolerancí této léčby či u pacientů na léčbě dependentních.⁷

Komentovaná studie tedy ukázala, že změna terapie SRNS z takrolimu, který navodil remisi, na MMF není vhodná a je spojena s trojnásobně vyšším rizikem horšího výsledku (ať již relapsu NS, či vzniku pozdější kortikorezistence). Guidelimes

Závěrem tedy autoři studie konstatují, že převedení nemocných se SRNS z takrolimu na MMF je spojeno s vyšším rizikem relapsů, a není tedy vhodnou alternativou udržovací léčby.

KDIGO z roku 2012 doporučují léčbu SRNS u dětí pomocí CNI jako první linii terapie po dobu 12 měsíců; pak se má zvážit ukončení podávání CNI, zejména kvůli obavě z jejich nefrotoxicity. Tato studie ale ukazuje, že i 18měsíční léčba může být bezpečná. Není však zcela jasné, jak je to s bezpečností dlouhodobé léčby takrolimem u dospělých pacientů, kde si lze představit větší riziko vzniku diabetu, hypertenze či jiných komplikací včetně neurotoxicity, než je tomu u dětí. Abychom zabránili těmto nežádoucím projevům léčby, je nezbytné pravidelně monitorovat terapeutické koncentrace takrolimu a léčbu podávat po co nejkratší dobu. Alternativou léčby CNI v této situaci by mohl být rituximab. Jeho vliv byl prokázán u komplikovaného průběhu INS i u dětí se SRNS.^{8,9}

Za největší nedostatky studie lze považovat její otevřené uspořádání, ale zejména malý počet nemocných a dále zařazení jak nemocných s MCN, tak s FSGS. Na druhé straně se zdá, že ve výsledku nehrála vstupní diagnóza roli, mnohem důležitější byla iniciální odpověď na KS; ta zůstává koneckonců jediným spolehlivým markerem dlouhodobé prognózy u pacientů dětského věku. Dalším nedostatkem může být skutečnost, že se ve studii neměřily koncentrace MMF, což také může hrát roli v navození remise. Gellermannova studie u SRNS z roku 2013 ukazuje, že pokud byli srovnáváni jedinci léčení MMF a s koncentrací MMF v terapeutickém rozmezí s jedinci léčenými cyklosporinem A, byl výskyt relapsů v obou skupinách podobný. To jen dokládá skutečnost, že u některých nemocných v komentované studii mohly být koncentrace MMF neterapeutické. Roli by také mohla hrát etnicita zařazovaných nemocných, jelikož obě studie s pozitivním vlivem MMF proběhly v Evropě.

LITERATURA

1. Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) Glomerulonephritis Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for Glomerulonephritis. Steroid-resistant nephrotic syndrome in children. *Kidney Int Suppl* 2012;2:172–176.
2. Samuel S, Bitzan M, Zappitelli M, et al. Canadian Society of Nephrology Commentary on the 2012 KDIGO clinical practice guideline for glomerulonephritis: management of nephrotic syndrome in children. *Am J Kidney Dis* 2014;63:354–362.
3. Dorresteijn EM, Kist-van Holthe JE, Levtschenko EN, et al. Mycophenolate mofetil versus cyclosporine for remission maintenance in nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2008;23:2013–2020.
4. Gellermann J, Weber L, Pape L, et al., Gesellschaft für Pädiatrische Nephrologie (GPN). Mycophenolate mofetil versus cyclosporin A in children with frequently relapsing nephrotic syndrome. *J Am Soc Nephrol* 2013;24:1689–1697.
5. Gipson DS, Trachtman H, Kaskel FJ, et al. Clinical trial of focal segmental glomerulosclerosis in children and young adults. *Kidney Int* 2011;80:868–878.
6. Jang HR, Jung HW, Lee YJ, et al. Combination treatment with corticosteroid, cyclosporine A, and mycophenolate in refractory nephrotic syndrome. *Clin Nephrol* 2011;75:511–517.
7. Fujinaga S, Ohtomo Y, Umino D, et al. A prospective study on the use of mycophenolate mofetil in children with cyclosporine-dependent nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2007;22:71–76.
8. Iijima K, Sako M, Nozu K, et al; for Rituximab for Childhood-onset Refractory Nephrotic Syndrome (RCRNS) Study Group. Rituximab for childhood-onset, complicated, frequently relapsing nephrotic syndrome or steroid-dependent nephrotic syndrome: a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet* 2014;384:1273–1281.
9. Sinha A, Bhatia D, Gulati A, et al. Efficacy and safety of rituximab in children with difficult-to-treat nephrotic syndrome. *Nephrol Dial Transplant* 2015;30:96–106.