

Má mykofenolát-mofetil místo v indukční léčbě ANCA-asociované vaskulitidy?

Jones RB, Hiemstra TF, Ballarin J, et al.; European Vasculitis Study Group (EUVAS). Mycophenolate mofetil versus cyclophosphamide for remission induction in ANCA-associated vasculitis: a randomised, non-inferiority trial.

Ann Rheum Dis 2019;78:399–405.

ANCA (AntiNeutrophil Cytoplasmic Antibodies, protilátky proti cytoplazmě neutrofilů) asociované vaskulitidy (AAV), které zahrnují granulomatózu s polyangiitidou (GPA) a mikroskopickou polyangiitidu (MPA), jsou vzácná, ale potenciálně život ohrožující onemocnění. Léčba AAV se dělí na indukční, jejímž cílem je dosáhnout remise onemocnění, a udržovací s cílem remise dlouhodobě udržet. Dle stávajících evropských doporučení¹ je pro navození remise u pacientů s nově diagnostikovanou vaskulitidou ohrožující funkci orgánu nebo život možno využít léčbu cyklofosfamidem (CYC) nebo rituximabem v kombinaci s kortikosteroidy. Cyklofosfamid spolu s vysokodávkovými kortikosteroidy byl standardní indukční léčbou závažné AAV v posledních 30 letech. Remise bývá tímto způsobem dosaženo až u 80–90 % pacientů, ale cyklofosfamid může způsobovat neplodnost nebo sekundární malignity. Rituximab je v indukční léčbě stejně úspěšný v navození remise jako cyklofosfamid, s podobným výskytem relapsů, ale biologický účinek rituximabu je dlouhodobý a variabilní, rituximab byl u AAV asociován s výskytem hypogamaglobulinemie, a navíc je v některých zemích jeho využití omezeno vysokou cenou.

V léčbě mírnější (funkci orgánu neohrožující) AAV je v evropských doporučeních¹ uvedeno možné podávání metotrexátu, který ale nelze využít u závažnějšího renálního poškození, nebo terapie mykofenolát-mofetilem (MMF), pro jehož účinnost v indukční terapii však dosud svědčily pouze výsledky menších studií.² Cílem komentované randomizované studie (MYCYC) bylo proto zjistit, zda je MMF non-inferiorní vůči cyklofosfamid v indukční léčbě pacientů s nově diagnostikovanou AAV.

Do studie byli zařazeni dospělí pacienti z 21 center v Evropě, Austrálii a na Novém Zélandě a dětské pacienti z Velké Británie. Pro vstup do studie byla vyžadována aktivní AAV (GPA nebo MPA) s pozitivitou protilátek ANCA nebo s histologicky prokázanou chorobou. Ze studie byli vyloučeni pacienti s bezprostředně život ohrožující vaskulitidou, s rychlým poklesem renální funkce,

s odhadovanou glomerulární filtrací (eGFR) nižší než 15 ml/min/1,73 m² nebo nemocní léčení MMF nebo cyklofosfamidem déle než dva týdny. Vyloučeny byly také děti mladší šesti let.

Pacienti byli randomizováni v poměru 1 : 1 buď k léčbě MMF v dávce 2 g/den s povoleným navýšením na 3 g/den po čtyřech týdnech, pokud nebylo dosaženo kontroly onemocnění (u dětí byla dávka MMF určena dle tělesného povrchu), nebo k léčbě intravenózním pulsním CYC v dávkách dle protokolu CYCLOPS (15 mg/kg/puls každé dva až tři týdny s redukcí na věk a renální funkci). Obě skupiny pacientů byly zároveň léčeny stejnou dávkou kortikosteroidů (1 mg/kg/den vstupně s postupnou detrakcí na 5 mg/den po šesti měsících). Po dosažení remise byli všichni pacienti po třech až šesti měsících převedeni na udržovací terapii azathioprinem, který byl spolu s prednisonem v nízké dávce podáván až do konce studie (18 měsíců).

Primárním cílovým ukazatelem studie byla remise v šesti měsících (definovaná jako Birmingham Vasculitis Activity Score [BVAS] = nula při dvou po sobě následujících kontrolách aspoň měsíc po sobě, spolu s adherencí k protokolem definované detrakci kortikosteroidů).

Do studie bylo randomizováno celkem 140 pacientů, do každé větve bylo zařazeno 70 pacientů (z toho byly v každé větvi čtyři děti). Obě skupiny pacientů měly srovnatelný věk, zastoupení typu diagnózy (GPA vs. MPA), typ protilátek ANCA, vstupní eGFR (medián 51 ml/min/1,73 m² v obou větvích), BVAS nebo orgánové poškození. Do konce šestiměsíčního léčebného období čtyři pacienti v každé větvi zemřeli, tři ve větvi s MMF a dva ve větvi s cyklofosfamidem byli ztraceni ze sledování nebo odvolali svůj souhlas. Aspoň šest pulsů cyklofosfamidu bylo podáno u 58 pacientů, léčba byla předčasně ukončena u šesti pacientů. Ve větvi s MMF byla maximální dávka 2 g/den podána u 76 % pacientů, 6 % bylo léčeno vyšší dávkou a 18 % dávkou nižší, u čtyř pacientů byla léčba MMF ukončena předčasně.

Primárního cílového ukazatele studie (remise po šesti měsících) bylo dosaženo u 47 (67 %) pacientů (z toho u jednoho dítěte) ve větvi s MMF a u 43 (61 %) pacientů (u jednoho dítěte) ve větvi s CYC (rozdíl rizika 5,7 %; 90% interval spolehlivosti [CI] -7,5 až 19 %, pro non-inferioritu byl požadován spodní okraj rozmezí CI do -12 %, který tedy byl splněn). U pacientů, kde byla plně dodržena léčba dle protokolu, bylo dosažení remise ve větvi s MMF a ve větvi s cyklofosfamidem rovněž srovnatelné (rozdíl rizika 11,9 %; 90% CI -2,6 až 26,3 %, splňuje non-inferioritu). Nebyl zjištěn vliv positivity ANCA proti proteináze 3 (PR3-ANCA), věku nebo renální funkce či přidatné indukční terapie na výskyt primárního cílového ukazatele.

Ze sekundárních analýz bylo zjištěno, že MMF nebyl inferiorní vůči cyklofosfamidu v době do dosažení remise či výskytu remise definované bez ohledu na compliance s léčbou kortikosteroidy. Po léčbě MMF byl ale pozorován vyšší výskyt relapsů (23/63 pacientů, 33 %) než u pacientů

léčených cyklofosfamidem (13/64 pacientů, 19 %, poměr výskytu relapsu 1,97; 95% CI 0,96–4,23, $p = 0,049$) a doba přežití bez relapsu byla významně kratší u pacientů léčených MMF než u pacientů užívajících cyklofosfamidu (HR 2,14; 95% CI 1,07–4,31, $p = 0,03$). Vyšší výskyt relapsů byl pozorován u PR3-ANCA pozitivních pacientů (48 % po MMF a 24 % po cyklofosfamidu), ale nikoliv u MPO (myeloperoxidáza)-ANCA pozitivních pacientů (15 %, resp. 12 %).

Závažné nežádoucí účinky se vyskytly u 50 % pacientů léčených MMF a u 40 % pacientů léčených cyklofosfamidem a nebyl zjištěn významný rozdíl ve výskytu infekce (26 % MMF, 17 % cyklofosfamidu; OR = 1,67; 95% CI 0,68–4,19, $p = 0,3$), úmrtí, terminálního selhání ledvin, tromboembolických komplikací nebo malignit.

Závěrem autoři shrnuli, že MMF byl non-inferiorní vůči cyklofosfamidu v indukční léčbě AAV, ale jeho podávání bylo spojeno s vyšším výskytem relapsu.

KOMENTÁŘ

MUDr. Zdenka Hrušková, Ph.D.

Mykofenolát-mofetil je perorálně podávaný imunosupresivní přípravek s rychlým nástupem účinku, jehož podání není významně limitováno ani renální insuficiencí, ani některými nežádoucími účinky typickými pro cyklofosfamidu (neplodnost, uroteliální malignity). MMF je dnes hojně využíván v indukční i udržovací léčbě pacientů s lupusovou nefritidou.³ U pacientů s AAV je poměrně často indikován v udržovací léčbě, zejména tehdy, je-li podání jiných možností (azathioprin, metotrexát) kontraindikováno nebo netolerováno, i když v dříve provedené randomizované studii bylo podání MMF v porovnání s azathioprinem spojeno s vyšším výskytem relapsů,⁴ a MMF by tak neměl být v udržovací terapii AAV lékem první volby.

Aktuálně komentovaná randomizovaná studie MYCYC je dosud největší provedenou studií ověřující účinek MMF v indukční léčbě AAV. Celkové výsledky jsou srovnatelné s dříve provedenými menšími studiemi u pacientů s AAV netolerujících cyklofosfamidu nebo u pacientů s AAV typu (pouze nebo převážně) MPA^{3,6,7} a potvrzují, že MMF je možné přinejmenším u části pacientů s AAV úspěšně využít jako indukční léčbu. Nižší numerický výskyt remise oproti předchozím pozorováním je jistě ovlivněn přísnějšími požadavky na její hodnocení ve studii i definicí remise zahrnující compliance s předepsanou dávkou kortikosteroidů.

Vyšší výskyt relapsů, pozorovaný ve studii MYCYC po terapii MMF, byl dříve obecně zaznamenán téměř ve všech studiích, kde byla snížena kumulativní dávka cyklofosfamidu,^{8,9} ale většinou v nich neměl vliv na celkovou mortalitu či morbiditu. Je obecně známo, že riziko relapsu je při AAV zvýšeno u pacientů s PR3-ANCA pozitivitou, což bylo potvrzeno i v komentované studii. Vyšší riziko relapsu při léčbě MMF může být vyváženo jiným bezpečnostním profilem tohoto přípravku, vhodným zejména pro mladé pacienty (absence infertility) nebo pro

pacienty s vyšším rizikem rozvoje malignity; výhody MMF ovšem nelze přeceňovat, neboť celkový výskyt nežádoucích účinků se ve studii mezi cyklofosfamidem a MMF nelišil (obě skupiny pacientů byly ale také léčeny poměrně vysokou dávkou kortikosteroidů, která může přispívat k výskytu infekcí během indukční terapie).

MYCYC byla také první randomizovanou studií European Vasculitis Study Group (EUVAS), kam byli zařazeni i pacienti dětského věku, a i když jejich počty nedovolují podrobnější analýzy či závěry, výskyt primárního cílového ukazatele se mezi větvemi léčenými MMF a cyklofosfamidem u dětských pacientů nelišil, a tak i u dětí s mírnější formou AAV je MMF pravděpodobně možnou alternativou.

Je třeba zdůraznit, že výsledky studie nelze zobecňovat na pacienty s AAV se závažnějším renálním či jiným více život ohrožujícím postižením, kteří nebyli do studie zařazeni, i když samotné renální postižení bylo přítomno u většiny pacientů a část pacientů měla i pokročilejší renální insuficienci 4. stupně. Studie také měla poměrně krátkou dobu sledování (18 měsíců), takže mnohé relapsy se mohly vyskytnout až po jejím skončení. Studie byla navíc zahájena v době, kdy rituximab teprve získával své důležité postavení v léčbě AAV, které dnes stále narůstá, a to nejen v léčbě indukční, ale i udržovací.¹⁰ MMF nebyl ve studii MYCYC proti rituximabu přímo porovnáván, ale je pravděpodobné, že vhodná skupina pacientů s indikací k léčbě rituximabem (hlavně pacienti s vysokým rizikem relapsu nebo již relabující, PR3-ANCA pozitivní) a MMF (hlavně pacienti s méně aktivní formou AAV, malým rizikem relapsu, MPO-ANCA pozitivní) se zásadně liší. Přestože v některých zemích je dnes již rituximab u AAV využíván jako lék první volby, je stále nutno mít na mysli jeho vyšší cenu, pro niž některé (i bohatší) země jeho využití omezují, a je jisté

vhodné ponechat v léčbě několik alternativ pro pacienty, kteří určitou terapii netolerují.

Závěrem lze shrnout, že komentovaná studie upevnila dříve formulované doporučení, dle něhož je MMF možné využít jako alternativu k cyklofosfamid v indukční léčbě méně závaž-

ných forem AAV, zejména u pacientů s nízkým rizikem relapsu (MPO-ANCA pozitivních). Před zahájením léčby je pak vhodné u každého pacienta individuálně zvážit poměr rizika (relapsu, gastrointestinální toxicity) a výhod (absence výskytu neplodnosti, intolerance cyklofosfamid) případného podání MMF.

LITERATURA

1. Yates M, Watts RA, Bajema IM, et al. EULAR/ERA-EDTA recommendations for the management of ANCA-associated vasculitis. *Ann Rheum Dis* 2016;75:1583–1594.
2. Han F, Liu G, Zhang X, et al. Effects of mycophenolate mofetil combined with corticosteroids for induction therapy of microscopic polyangiitis. *Am J Nephrol* 2011;33:185–192.
3. Bertias 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.
4. Hiemstra TF, Walsh M, Mahr A, et al. Mycophenolate mofetil vs azathioprine for remission maintenance in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: a randomized controlled trial. *JAMA* 2010;304:2381–2388.
5. Stassen PM, Tervaert JW, Stegeman CA. Induction of remission in active antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis with mycophenolate mofetil in patients who cannot be treated with cyclophosphamide. *Ann Rheum Dis* 2007;66:798–802.
6. Hu W, Liu C, Xie H, et al. Mycophenolate mofetil versus cyclophosphamide for inducing remission of ANCA vasculitis with moderate renal involvement. *Nephrol Dial Transplant* 2008;23:1307–1312.
7. Silva F, Specks U, Kalra S, et al. Mycophenolate mofetil for induction and maintenance of remission in microscopic polyangiitis with mild to moderate renal involvement – a prospective, open-label pilot trial. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010;5:445–453.
8. De Groot K, Rasmussen N, Bacon PA, et al. Randomized trial of cyclophosphamide versus methotrexate for induction of remission in early systemic antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Arthritis Rheum* 2005;52:2461–2469.
9. Harper L, Morgan MD, Walsh M, et al. Pulse versus daily oral cyclophosphamide for induction of remission in ANCA-associated vasculitis: long-term follow-up. *Ann Rheum Dis* 2012;71:955–960.
10. Guillevin L, Pagnoux C, Karras A, et al. Rituximab versus azathioprine for maintenance in ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med* 2014;371:1771–1780.