

Plazmaferéza a glukokortikoidy u těžké ANCA asociované vaskulitidy

Walsh M, Merkel PA, Peh CA, et al. Plasma Exchange and Glucocorticoids in Severe ANCA-Associated Vasculitis.

N Engl J Med 2020;382:622–631.

ANCA (antineutrophil cytoplasmic antibodies, protilátky proti cytoplasmě neutrofilů) asociovaná vaskulitida je onemocnění s vysokým rizikem terminálního selhání ledvin a úmrtí. Základním kamenem léčby je imunosupresivní terapie, která vždy zahrnuje indukci vysokými dávkami glukokortikoidů v kombinaci s dalšími imunosupresivy. U pacientů s těžkým průběhem se na začátku onemocnění provádí i plazmaferéza. Přestože tyto postupy zlepšily významně prognózu pacientů, v jejich používání stále zůstávají nezodpovězené otázky. U plazmaferézy nebylo dosud prokázáno, nakolik zlepšuje prognózu z hlediska úmrtí nebo terminálního selhání ledvin. Místo glukokortikoidů v terapii je nezpochybnitelné, mají ale závažné nežádoucí účinky závislé na kumulativní dávce. Zatím neexistuje standardizované doporučení založené na důkazech, jak rychle je možno dávky glukokortikoidů snižovat.

Studie PEXIVAS byla společně koordinována Birmingham Clinical Trials Unit a Lupus and Vasculitis Clinic, Addenbrooke's Hospital. Řídící výbor studie tvořili Michael Walsh (Kanada), Peter A. Merkel (USA) a David J. W. Jayne (Velká Británie). Za Českou republiku byl investigátorem Vladimír Tesař (1. LF UK, Praha).

Protokol byl navržen ve faktoriálním uspořádání 2×2 , kdy se testovala léčba s plazmaferézou a bez plazmaferézy a standardní a redukovaná dávka glukokortikoidů. Pacienti byli zařazováni od června 2010 do září 2016. Věkové rozmezí zahrnovalo pacienty od 15 let, horní hranice nebyla stanovena. Pacienti museli mít nově zjištěnou granulomatózu s polyangiitidou nebo mikroskopickou polyangiitidu nebo čerstvý relaps a pozitivní test protilátek proti myeloperoxidáze nebo proteináze 3 kdykoliv v minulosti. Museli mít ledvinové postižení s glomerulární filtrací méně než 50 ml/min/1,73 m² nebo plicní postižení s difúzním alveolárním krvácením.

Randomizace byla provedena počítačovým internetovým systémem v poměru 1 : 1 : 1 : 1 k léčbě plazmaferézou a standardní dávkou glukokortikoidů, plazmaferézou a redukovanou dávkou glukokortikoidů, standardní dávkou glukokortikoidů bez plazmaferézy a redukovanou dávkou

glukokortikoidů bez plazmaferézy. Všichni pacienti dostali indukční léčbu cyklofosfamidem nebo rituximabem. Při randomizaci byla zohledněna stratifikace podle věku (< 60 let vs. ≥ 60 let), renální funkce (kreatinin < 500 μmol/l vs. ≥ 500 μmol/l nebo dialýza), podtypu ANCA (proteináza 3 vs. myeloperoxidáza), závažnosti plicního postižení (žádné krvácení vs. nezávažné krvácení vs. závažné krvácení) a plánované imunosupresivní terapie (intravenózní cyklofosfamid vs. perorální cyklofosfamid vs. rituximab). Studie byla zcela otevřená, kdy všichni zúčastnění znali zařazení k léčbě.

Před randomizací rozhodl místní investigátor, zda pacient bude léčen cyklofosfamidem intravenózně nebo perorálně, nebo rituximabem. Všichni pacienti dostali intravenózní metylprednisolon 1–3 dny v celkové dávce 1–3 g podle rozhodnutí investigátora. Po randomizaci dostávali dávku perorálního prednisonu nebo prednisolonu podle tělesné hmotnosti (< 50 kg, 50–75 kg nebo > 75 kg). První týden byla léčba stejná pro všechny pacienty, ve skupině se standardní dávkou glukokortikoidů se snižovala podle protokolu od třetího týdne, zatímco u redukované dávky se snižovala od druhého týdne na dávku zhruba o 50 % nižší než ve standardní skupině. Po šesti měsících byla kumulativní dávka glukokortikoidů menší o přibližně 60 % oproti standardní dávce. Po 22 týdnech dostávaly obě skupiny 5 mg prednisonu nebo prednisolonu do týdne 52, poté byla udržovací dávka ponechána na zvážení místního investigátora. Pacienti randomizovaní k plazmaferéze dostali dávku odpovídající 60 ml albuminu/kg tělesné hmotnosti. Plazma místo albuminu byla povolena u pacientů s vysokým rizikem krvácení. V prvních 14 dnech bylo provedeno celkem sedm procedur, další nebyly podle protokolu povoleny. Pacienti s refrakterním nebo relabujícím onemocněním po randomizaci byli léčeni dalším pulsem glukokortikoidů bez plazmaferézy. Po třech až šesti měsících léčby cyklofosfamidem byli pacienti převedeni na azathioprin až do 52. týdne, poté byla léčba vedena podle místního investigátora.

Pacienti byli sledováni od randomizace do ukončení studie 30. 7. 2017. Původně se předpokládalo minimálně

dvouleté sledování, ale toto bylo zkráceno, protože většina sledovaných událostí se u pacientů projevila do 12 měsíců od zařazení.

Primárním výsledným ukazatelem byl složený výsledný ukazatel zahrnující úmrtí z jakékoliv příčiny nebo terminální selhání ledvin (ESRD) definované jako 12 a více týdnů souvislé léčby náhradou funkce ledvin. Sekundárními výslednými ukazateli byly úmrtí z jakékoliv příčiny, terminální selhání ledvin, setrvalá remise, závažné nežádoucí příhody, závažná infekce v prvním roce a kvalita života ve vztahu ke zdraví.

Metody statistických analýz jsou popsány velmi obsáhle a zájemce je najde v originální publikaci. Nejdůležitější údaje budou uvedeny u příslušných výsledků.

Do studie bylo zařazeno celkem 704 pacientů v 95 centrech 16 zemí; 352 pacientů bylo randomizováno k plazmaferéze a dalších 352 k režimu bez plazmaferézy; 353 pacientů mělo redukováný režim glukokortikoidů a 351 standardní režim. Medián sledování byl 2,9 roku. Léčbu podle protokolu dostávalo 338 pacientů (96 %) ve skupině s plazmaferézou a 322 pacientů (91,5 %) v kontrolní skupině; 330 pacientů (93,5 %) dostalo redukovanou dávku glukokortikoidů a 325 (92,6 %) standardní dávku glukokortikoidů podle protokolu.

Při analýze intention-to-treat hodnotící všechny zařazené pacienty nastalo úmrtí či ESRD u 100 z 352 pacientů randomizovaných k plazmaferéze a u 109 z 352 pacientů (31,0 %) v kontrolní skupině (poměr rizik [HR] 0,86, 95% interval spolehlivosti [CI] 0,65–1,13). V primárním výsledném ukazateli tedy nebyl rozdíl. Sekundární výsledné ukazatele se také nelišily mezi skupinami.

Ve skupině hodnocené podle protokolu došlo k úmrtí nebo ESRD u 92 z 330 pacientů (27,9 %) ve skupině s redukovanou dávkou a u 83 z 325 pacientů (25,5 %) ze skupiny se standardní dávkou. Redukovaná dávka tedy nebyla horší než standardní dávka, pokud jde o primární výsledný uka-

zatel. Analýza intention-to-treat, tedy zahrnující všechny randomizované pacienty bez ohledu na skutečnou dávku glukokortikoidů, přinesla podobný výsledek při hodnocení za celé sledované období a HR 0,80 (95% CI 0,58–1,1).

Za první rok od randomizace se rozvinulo 142 závažných infekcí u 96 pacientů (27,2 %) ve skupině s redukovanou dávkou a 180 u 116 pacientů (33 %) ve skupině se standardní dávkou glukokortikoidů (HR 0,69, 95 % CI 0,52–0,93). Skupina s redukovanou dávkou měla tedy infekcí významně méně. Jiné sekundární výsledné ukazatele se mezi skupinami nelišily.

Typy a četnost nežádoucích příhod se nelišily mezi skupinou s redukovanou dávkou a standardní dávkou. Pouze riziko renálních nežádoucích příhod bylo vyšší u skupiny s redukovanou dávkou (neadjustovaný poměr rizik [HR] 1,84; 95% CI 1,18–2,87). Těchto nežádoucích příhod bylo celkem 77 (50 u redukované dávky, 27 u standardní dávky), ale bohužel nejsou blíže specifikovány ani v dodatku dostupném online. Incidence ESRD se však mezi skupinami nelišila (HR 0,96, 95% CI 0,68–1,34).

V diskusi autoři uvádějí mezi silnými stránkami velikost studie a snadno hodnotitelný výsledek. Adherence k léčbě byla dobrá. Výsledky jsou dobře zobecnitelné vzhledem k širokým vstupním kritériím a mezinárodní spolupráci.

Mezi limitace studie řadí investigátoři její otevřený charakter, což může vést k potenciálnímu ovlivnění studie, odlišnému používání konkomitantní terapie a k odlišnému hodnocení výsledků. To však autoři nepovažují za pravděpodobné. Druhou limitací je šířka intervalů spolehlivosti, takže není vyloučeno, že by výsledky mohly být jiné při jinak vybrané populaci, stejně jako by mohly být jiné frekvence nežádoucích událostí.

Studie PEXIVAS tedy neprokázala přínos plazmaferézy v léčbě závažné ANCA asociované vaskulitidy, ale prokázala, že redukováná dávka glukokortikoidů není méně účinná než dávka standardní.

KOMENTÁŘ

Doc. MUDr. Věra Čertíková Chábová, Ph.D.

Vzhledem k tomu, že ANCA asociované vaskulitidy jsou relativně vzácnými onemocněními, je obtížné provést takto rozsáhlou studii a kritéria pro zařazení musejí být relativně široká. Tento aspekt se však může ukázat jako nevýhoda v okamžiku, kdy je v tomto případě plazmaferéza účinná pouze u vybrané skupiny pacientů, kteří se ovšem v širší pojaté studii rozřadí. ANCA asociované vaskulitidy mohou navíc vést k postižení nejrůznějších orgánů. Pokud by se to zohledňovalo při hodnocení, tak by v podstatě většina pacientů musela tvořit vlastní skupinu. Studie MEPEX¹ prokázala 50% redukci terminálního selhání ledvin ve skupině s plazmaferézou oproti podání intravenózního metylprednisolonu u pacientů s koncentrací kreatininu v séru převyšující 500 $\mu\text{mol/l}$, ale nelišilo se přežití pacientů. Takových pacientů bylo ve studii PEXIVAS jen 105, tedy zhru-

ba 29 %. Poměr rizik pro kombinovaný výsledný ukazatel byl u těchto nemocných 0,77 u skupiny s plazmaferézou oproti 0,98 u pacientů s koncentrací kreatininu nižší než 500 $\mu\text{mol/l}$, ale statisticky nebyl tento rozdíl významný. Zda by dosáhl významnosti při větší populaci pacientů, o tom lze jen spekulovat.

Další možnou překážkou jednoznačného hodnocení výsledků může být různá indukční terapie u zařazených pacientů. Zatímco studie MEPEX používala pouze perorální cyklofosfamid, pacienti v PEXIVAS měli tři různé indukční režimy – perorální cyklofosfamid, intravenózní cyklofosfamid a rituximab. Plazmaferéza vykazovala u všech skupin zhruba stejné výsledky. Pokud však jde o kortikoidní režim, u pacientů s rituximabem výsledky favorizovaly spíše standardní dávku. Vzhledem k tomu, že rituximab mělo jako indukční léčbu pouze

109 pacientů (15,5 %) a výsledek u nich není signifikantní, nelze z něho vyvodit jiný závěr, než že se výsledky neliší od ostatních. Rozhodnutí o druhu indukční léčby navíc nepodléhalo protokolu a bylo plně v kompetenci lokálního investigátora. Není tedy vyloučeno, že se tato skupina pacientů lišila i jinými parametry, ať již lepší dostupností moderní péče, nebo délkou sledování, věkem apod.

V současnosti se za nejkvalitnější data považují výsledky randomizovaných zaslepených studií, což prezentovaná studie není. V daném případě by však zaslepení naráželo na technické problémy – zaslepení dávky glukokortikoidů by vyžadovalo částečné použití shodných placebových tablet, což by studii prodražilo. Zaslepení plazmaferézy by pak pravděpodobně naráželo na problémy nejen technické a finanční, ale i etické. Vliv na kvalitu dat by byl v obou případech přinejmenším sporný.

K výsledkům studie vyšel ve stejném čísle editorial,² který komentuje některé další důležité aspekty studie, z nichž částečně vycházím.

První závažnou připomínkou bylo, že k zařazení do studie nebyla nutná renální biopsie. Nebylo tedy jasné, zda byla hodnota renální funkce u pacientů způsobena chronickým poškozením, nebo aktivními změnami. Vzhledem k tomu, že pacienti byli zařazeni i při relapsech, dá se chronické poškození ledvin očekávat. Ve vstupních kritériích bylo však jasně definováno, že pacienti s glomerulární filtrací < 50 ml/min/1,73 m² přetrvávající stabilně déle než tři měsíce před zařazením nemohou být do studie zařazeni. Renální biopsie u pacientů v těžkém stavu není vždy možná. Navíc při relapsu by nějaké chronické změny byly pravděpodobně prokázány v každém případě. Jejich podíl na zhoršení renální funkce by stejně musel být odhadován z poklesu glomerulární filtrace oproti předchozím hodnotám, a nikoliv z biotického nálezu. Naopak u nových pacientů mohla být renální funkce snížena premorbidně na podkladě jiného onemocnění a hodnota glomerulární filtrace nemusela být vůbec známa. Vzhledem k průměrnému věku 63 let se určitý stupeň glomerulosklerózy a intersticiální fibrózy dá očekávat. Překvapivě však u pacientů ve věku ≥ 60 let byl poměr rizik při plazmaferéze 0,75 (95% CI 0,54–1,04), riziko bylo tedy nižší o přibližně 25 % a tento rozdíl téměř dosáhl statistické významnosti. Požadavek biopsie na začátku studie by tedy podle mého názoru žádný z výše zmíněných problémů nevyřešil.

Dalším důležitým aspektem byl vliv plazmaferézy u pacientů s plicním krvácením. Takových pacientů bylo ve studii pouze 191 (přibližně 27 %). Přesto byl u nich trend k lepším výsledkům při plazmaferéze, nedosáhl však statistické významnosti. Interval spolehlivosti jsou vzhledem k malým počtům pacientů tak široké, že nemohou být podkladem žádného jednoznačného rozhodnutí.

Pokud jde o non-inferioritu redukováné dávky kortikoidů, jde o dobrou zprávu pro pacienty, i když se redukce nežádoucích účinků týká prakticky pouze infekcí. Z nefrologického hlediska je znepokojující vyšší výskyt renálních nežádoucích příhod, ale bez jejich přesného určení se k nim nelze blíže vyjádřit.

Ze studie je možno s určitou opatrností vyvodit následující závěry:

- Plazmaferéza by neměla být součástí standardní léčby ANCA asociované vaskulitidy s postižením ledvin, a to ani při významně snížené glomerulární filtraci. Otázkou stále zůstává, zda by z ní nemohla mít užitek skupina pacientů s rychle se zhoršující funkcí a nepřítomností chronického postižení ledvin v renální biopsii.
- U pacientů s plicním krvácením nebyl ve studii PEXIVAS prokázán lepší účinek plazmaferézy. Trend je však spíše v její prospěch. Nelze tedy jednoznačně říci, že by se neměla používat, a i autoři editorialem ji nadále doporučují.
- Redukovaná dávka kortikoidů není méně účinná než dávka standardní. Nelze ovšem vyloučit, že při indukční terapii rituximabem je vhodné podat dávku standardní.
- Přestože studie byla zaměřena na pacienty s těžkým průběhem ANCA asociované vaskulitidy, téměř tři čtvrtiny nemocných neměly alveolární krvácení a většina neměla renální selhání vyžadující náhradu funkce ledvin, alespoň ne při vstupu do studie. Přesto 22 % pacientů během prvního roku zemřelo nebo utrpělo terminální selhání ledvin. V průběhu celého sledování to pak bylo téměř 30 % pacientů. ANCA asociované vaskulitidy tedy zůstávají onemocněním s velmi závažnou prognózou. Používáním dosavadních způsobů léčby včetně plazmaferézy pravděpodobně dalšího významného zlepšení nelze dosáhnout a bude nutno vyčkat výsledků studií s novými léky. Do té doby budou konkrétní rozhodnutí včetně indikace indukční léčby, udržovací léčby, plazmaferézy a dávky kortikoidů záviset na ošetřujících lékařích a stavu pacienta, což se do velké míry dělo i ve studii PEXIVAS.

LITERATURA

1. Jayne DR, Gaskin G, Rasmussen N, et al. Randomized trial of plasma exchange or high-dosage methylprednisolone as adjunctive therapy for severe renal vasculitis. *J Am Soc Nephrol* 2007;18:2180–2188.
2. Derebail VK, Falk RJ. ANCA-Associated Vasculitis – Refining Therapy with Plasma Exchange and Glucocorticoids. *N Engl J Med* 2020;382:671–673.