

Lze u pacientů se systémovým lupus erythematoses bezpečně vysadit udržovací terapii mykofenolát-mofetilem?

Chakravarty EF, Utset T, Kamen DL, et al. Mycophenolate mofetil withdrawal in patients with systemic lupus erythematosus: a multicentre, open-label, randomised controlled trial.

Lancet Rheumatol 2024;6:e168–e177.

KLÍČOVÁ SLOVA: aktivita onemocnění – imunosuprese – lupusová nefritida – mykofenolát-mofetil – systémový lupus erythematoses – udržovací terapie

Systémový lupus erythematoses (SLE) je chronické autoimunitní onemocnění, které pro trvalejší zklidnění často vyžaduje dlouhodobě podávanou imunosupresivní terapii. Mykofenolát-mofetil (MMF) je jednou z běžně používaných alternativ v léčbě středně závažného až závažného SLE, zejména u pacientů s lupusovou nefritidou (LN), nese však zvýšené riziko výskytu infekcí či malignit a je teratogenní. Vysazení MMF po letech podávání je tedy žádoucí, ale optimální délka terapie MMF a rizika jeho vysazení jsou méně známa. Cílem komentované studie bylo zjistit vliv vysazení terapie MMF na riziko klinicky významné reaktivity SLE.

Této multicentrické otevřené randomizované studii se zúčastnilo 19 center ve Spojených státech amerických. Zařazováni byli pacienti se SLE ve věku 18 až 70 let s klinickým indexem aktivity SLE (SLEDAI) nižším než 4 (odpovídající definici klidné fáze onemocnění). Dávka MMF (1–3 g/den) musela být stabilní nebo snižována po aspoň dva roky u pacientů s postižením ledvin a aspoň jeden rok, pokud byla indikace jiná. Vyžadována byla stabilní dávka hydroxychlorochinu, dávka prednisonu musela být ≤ 10 mg/den, jiná imunosupresivní terapie nebyla povolena. Vylučovacími kritérii byly také poměr protein/kreatinin v moči > 1 mg/mg a hodnota S-kreatininu > 2 mg/dl (přibližně 177 μ mol/l). Pacienti byli v poměru 1 : 1 randomizováni buď k vysazení terapie MMF během 12 týdnů, nebo k ponechání terapie ve stejné dávce po dalších 60 týdnů. Primárním cílovým parametrem byla pravděpodobnost klinicky významné reaktivity do 60 týdnů definované jako jakýkoli typ aktivity hodnocené pomocí indexu SELENA-SLEDAI a trvalé navýšení dávky nebo zahájení nové imunosuprese.

Do studie bylo zařazeno 102 pacientů, z nichž 50 bylo alokováno k ponechání stejné dávky MMF a 52 k vysazení. Hodnoceno bylo nakonec 100 pacientů (49 pacientů v udržovací větvi a 51 pacientů ve vysazovací větvi) s průměrným věkem 42 let a 84% zastoupením žen. Průměrná délka trvání onemocnění byla 12,9 roku, průměrná délka podávání MMF 6,6 roku a většina (76 %) pacientů měla LN.

Do 60. týdne mělo klinicky významnou reaktivaci devět (18 %) z 51 pacientů po vysazení MMF a pět (10 %) z 49 pacientů s ponechaným MMF. Odhadované riziko klinicky významné reaktivity do 60. týdne činilo po vysazení MMF 18 % (95% interval spolehlivosti [CI] = 10–32 %) a při ponechání MMF 11 % (95% CI = 5–24 %), odhadovaný vzestup rizika byl 7 % s horní hranicí 15 % při 85% CI. U pacientů s postižením ledvin bylo riziko reaktivity onemocnění 23 % (95% CI = 12–40 %) při vysazení MMF a 8 % (95% CI = 3–24 %) při jeho ponechání.

Hodnoceny byly také různé další způsoby vyjádření aktivity onemocnění pomocí jiných skórovacích systémů (BILAG) či pouze závažné formy reaktivity, a přestože numericky bylo vždy vyšší riziko při vysazení MMF než při ponechání dávky, intervaly spolehlivosti se překrývaly a rozdíly nebyly statisticky významné. Kumulativní dávka kortikosteroidů v čase se mezi skupinami nelišila. Výskyt nežádoucích účinků byl stejně častý v obou skupinách (90 % při ponechání dávky MMF vs. 88 % při vysazení), ale infekce byly při ponechání MMF častější (64 %) než při jeho vysazení (46 %).

Závěrem autoři shrnují, že vysazení mykofenolát-mofetilu u pacientů se stabilním SLE není významně inferiorní vůči ponechání udržovací terapie. Odhady rizika reaktivity a vzestupu rizika po vysazení terapie mohou pomoci k individuálnímu rozhodování i diskusi s pacienty.

KOMENTÁŘ

MUDr. Zdenka Hrušková, Ph.D.;

prof. MUDr. Vladimír Tesař, DrSc., FASN, FERA

Terapie mykofenolát-mofetilem je dnes široce doporučována jak v indukční, tak v udržovací fázi léčby lupusové nefritidy, i když rozhraní mezi těmito fázemi se dnes u LN spíše stírá.¹ Vzhledem k chronickému charakteru SLE/LN, opakovaným atakám „vzplanutí“ a „zklidnění“ onemocnění a častému výskytu extrarenálních projevů aktivity bývá v klinické praxi terapie SLE/LN běžně dlouhodobá a ani mnoho let podávaná terapie MMF není u SLE/LN žádnou výjimkou. I dle mezinárodních doporučení KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes) je doporučována celková délka imunosupresivní terapie u LN delší než u jiného autoimunitního onemocnění postihujícího ledviny, ANCA asociované vaskulitidy (dle současné verze KDIGO ≥ 36 měsíců pro LN a ≥ 21 měsíců pro ANCA),^{1,2} i když je zdůrazňováno, že je při vysazování imunosuprese nutné postupovat vždy individuálně. Dlouhodobá terapie MMF se může zdát bezpečnější a svým způsobem pohodlnější, má však také své nežádoucí účinky, zejména zvýšené riziko výskytu infekcí i malignit,³ podávat ji nelze u pacientek plánujících graviditu apod.

Téma ideálního načasování a bezpečnosti vysazení udržovací imunosupresivní terapie (v tomto případě mykofenolát-mofetilu u SLE) je tedy stále velmi aktuální a relativně málo prozkoumané. Problematice vysazování udržovací imunosuprese u LN se věnovala předchozí studie WIN-Lupus,⁴ která neprokázala non-inferioritu vysazení udržovací imunosupresivní terapie (azathioprinu nebo mykofenolát-mofetilu), naopak vysazení bylo spojeno s vyšším rizikem renálních relapsů i vyšším celkovým výskytem závažných relapsů. V nyní komentované studii naproti tomu nebyly rozdíly mezi vysazením a ponecháním terapie statisticky významné, i když numericky vyšší riziko reaktivity bylo po vysazení také patrné, a to zejména právě u pacientů s postižením ledvin. Jak ale autoři sami uvádějí, je také možné, že dlouhé trvání předchozí terapie (průměrně přes šest let podávání MMF) pacienty na vysazení

lépe „připravilo“ než 2–3 roky podávání terapie, kterou měli pacienti ve studii WIN-Lupus.

Na tomto místě lze připomenout studii REMAIN,⁵ která se věnovala problematice vysazení udržovací imunosupresivní terapie u ANCA asociované vaskulitidy (AAV). Pacienti v remisi AAV v ní byli randomizováni k vysazení imunosuprese do 24 měsíců nebo k jejímu pokračování do 48 měsíců. Skupina pacientů, kde byla terapie vysazena dříve, měla nižší výskyt nežádoucích účinků, ale vyšší výskyt relapsů, a na konci sledování navíc vyšší výskyt selhání ledvin. Právě dlouhodobější sledování by i v komentované studii u SLE (kde trvalo jen 60 týdnů) mohlo více potvrdit či naopak vyloučit zjištěné závěry, napomoci by mohl i vyšší počet zařazených pacientů (nejen) s lupusovou nefritidou.

Jedním z hlavních závěrů studie je ale v každém případě potvrzení známé nejistoty, kterou při hodnocení aktivity SLE/LN máme, a nedostatek biomarkerů, které by ji spolehlivě odrážely,⁶ navíc, co platí pro skupinu obecně, nemusí platit pro jednotlivce. V předchozí studii věnované problematice opakovaných biopsií u pacientů s LN bylo prokázáno, že dosažení klinické odpovědi nemusí být spojeno s vymizením aktivity v biopsii, a naopak remise v biopsii může být doprovázena klinickými známkami aktivity.⁷ Autoři ze stejného centra také publikovali práci, kde ukázali na možný význam opakované biopsie pro rozhodnutí o vysazení udržovací terapie,⁸ nevýhodou je však nutnost opakovaného invazivního výkonu.

Obecně lze shrnout, že mykofenolát-mofetil je možné v klidné fázi SLE/LN bezpečně vysadit, ale po vysazení dojde k mírnému zvýšení rizika reaktivity choroby. Postup by tak měl být vždy konzultován s pacientem a při rozhodování zvážen poměr zvýšení rizika další reaktivity onemocnění proti přínosu vysazení terapie a poklesu rizika nežádoucích účinků. Biomarkery umožňující lepší posouzení (i mírné, doutnající či reziduální) aktivity by nám pak v budoucnu mohly napomoci při našem klinickém rozhodování u této velmi heterogenní choroby.

LITERATURA

- Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Lupus Nephritis Work Group. KDIGO 2024 Clinical Practice Guideline for the management of LUPUS NEPHRITIS. *Kidney Int* 2024;105(1S):S1–S69.
- Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) ANCA Vasculitis Work Group. KDIGO 2024 Clinical Practice Guideline for the Management of Antineutrophil Cytoplasmic Antibody (ANCA)-Associated Vasculitis. *Kidney Int* 2024;105(3S):S71–S116.
- Svobodova B, Hrušková Z, Rysava R, Tesař V. Brain diffuse large B-cell lymphoma in a systemic lupus erythematosus patient treated with immunosuppressive agents including mycophenolate mofetil. *Lupus* 2011;20:1452–1454.
- Jourde-Chiche N, Costedoat-Chalumeau N, Baumstarck K, et al. Weaning of maintenance immunosuppressive therapy in lupus nephritis (WIN-Lupus): results of a multicentre randomised controlled trial. *Ann Rheum Dis* 2022;81:1420–1427.
- Karras A, Pagnoux C, Haubitz M, et al. Randomised controlled trial of prolonged treatment in the remission phase of ANCA-associated vasculitis. *Ann Rheum Dis* 2017;76:1662–1668.
- Mejia-Vilet JM, Turner-Stokes T, Houssiau F, Rovin BH. Kidney involvement in systemic lupus erythematosus: From the patient assessment to a tailored treatment. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2023 Dec 26;101925. doi: 10.1016/j.berh.2023.101925
- Malvar A, Pirruccio P, Alberton V, et al. Histologic versus clinical remission in proliferative lupus nephritis. *Nephrol Dial Transplant* 2017;32:1338–1344.
- Malvar A, Alberton V, Lococo B, et al. Kidney biopsy-based management of maintenance immunosuppression is safe and may ameliorate flare rate in lupus nephritis. *Kidney Int* 2020;97:156–162.