

Michał NOWICKI

Klinika Nefrologii, Hipertensjologii,
Transplantologii i Chorób Wewnętrznych
Centralnego Szpitala Klinicznego Uniwersytetu
Medycznego w Łodzi

Słowa kluczowe:

- toczeń rumieniowaty układowy
- nefropatia toczniowa
- leki immunosupresyjne
- inhibitory kalcyneuryny
- woklosporyna

Key words:

- lupus erythematosus
- lupus nephropathy
- immunosuppressive therapy
- calcineurin inhibitors
- voclosporin

Nowości w leczeniu nefropatii toczniowej – woklosporyna

Nefropatia toczniowa (LN) pozostaje nadal znacznym wyzwaniem dla klinicystów, gdyż długoterminowe rokowanie jest w tej chorobie wciąż niepewne. W zakresie leczenia nefropatii toczniowej poza tradycyjnymi schematami leczenia immunosupresyjnego i przeciwzapalnego pojawiły się nowe leki blokujące CD20 (rytuksymab), z szybszą redukcją dawek steroidów (protokoły „oszczędzające”) i nowe terapie potencjalizujące efekty działania („add-ons”) – belimumab, anifrolumab i woklosporyna. Woklosporyna jest doustnym, niewymagającym monitorowania stężenia terapeutycznego, nowym półsyntetycznym lekiem z grupy inhibitorów kalcyneuryny o udowodnionej skuteczności i korzystnym profilu działań niepożądanych w nefropatii toczniowej. Woklosporyna znajduje, zgodnie z aktualnymi zaleceniami EULAR (2023) i KDIGO (2024), zastosowanie w leczeniu indukcyjnym i podtrzymującym LN w połączeniu z mykofenolanem i zredukowanymi dawkami steroidów.

(NEFROL DIAL POL 2024; 28: 21-26)

New methods of treating lupus nephropathy – voclosporin

Lupus nephropathy continues to remain a challenge for clinicians because the long-term prognosis of this disease is still uncertain. In the treatment of lupus nephropathy, in addition to traditional immunosuppressive and anti-inflammatory treatment regimens, new therapies have recently appeared that include CD20-blocking drugs (rituximab), protocols with more rapid reduction of steroid doses („sparing” protocols) and new therapies that enhance the effect of existing ones (so called „add-ons”) including belimumab, anifrolumab and voclosporin. Voclosporin is an oral, new semi-synthetic drug from the group of calcineurin inhibitors that does not require therapeutic drug level monitoring, with a proven efficacy in lupus nephropathy and a favorable safety profile. Voclosporin is recommended in a new editions of EULAR (2023) and KDIGO (2024) guidelines for use in both induction and maintenance therapy of lupus nephritis in combination with mycophenolate mofetil and reduced-dose steroids.

(POL NEPHROL DIAL 2024; 28: 21-26)

Wprowadzenie

Nefropatia toczniowa określana jest też jako toczniowe zapalenie nerek lub toczeń nerkowy. Nefropatia toczniowa (LN) występuje u około 50-60% chorych na toczeń układowy (SLE), prawie zawsze ujawnia się w czasie pierwszych 5 lat od rozpoznania choroby [1]. Częstość rozwoju LN jest większa u chorych z toczniem trzewnym o wczesnym

początku (juvenile-onset SLE), niż późnym (50-82% wzgl. 34-53%). Najczęściej LN rozwija się u młodych kobiet (20-40. r.ż.), a częstość występowania LN jest u nich 9-15 x większa niż u młodych mężczyzn. Natomiast LN jako powikłanie tocznia układowego występuje częściej u mężczyzn niż u kobiet (proporcja 1,1-1,7 : 1). Jeśli nefropatia wystąpi u chorego na toczeń układowy

Deklaracja konfliktu interesów: Honoraria za wykłady i udział w grupach doradczych: Sanofi, Takeda, Amicus, Pfizer, Astellas, Swiss Pharma, Travere, Chiesi, AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Otsuka, Omeros oraz sponsoring udziału w sympozjach/konferencjach: Sanofi, Amicus, Takeda, AstraZeneca, Swixx

Adres do korespondencji:

Prof. n. med. Michał Nowicki
Klinika Nefrologii, Hipertensjologii, Transplantologii i
Chorób Wewnętrznych
Centralnego Szpitala Klinicznego Uniwersytetu
Medycznego w Łodzi
ul. Pomorska 251, 92-213 Łódź,
tel.: 42 2014400, fax: 422014401
e-mail: nefro@wp.pl

to jego ryzyko zgonu zwiększa się ponad 3 razy, a 10-letnie ryzyko wystąpienia schyłkowej niewydolności nerek wynosi 10,1% [2].

Leczenie nefropatii występującej w przebiegu tocznia trzewnego cieszy się coraz większym zainteresowaniem lekarzy, głównie z powodu zwiększania się liczby dostępnych opcji terapeutycznych. Jest to także obszar coraz liczniejszych badań klinicznych. Liczba publikacji dotyczących „lupus nephritis” w bazie Pubmed w latach 1970-2023 wyniosła ponad 13 000, a w latach 2018-2023 było to już corocznie 650-907 publikacji. Wyniki badań klinicznych w tym wskazaniu były publikowane w najważniejszych czasopismach z dziedziny medycyny, jak *New England Journal of Medicine* (belimumab, anifrolumab) i *Lancet* (woklosporyna).

Według bazy clinicaltrials.gov obecnie prowadzonych jest 67 badań klinicznych we wskazaniu LN (stan na dzień 31.05.2024 (www.clinicaltrials.gov)).

Niezaspokojone potrzeby medyczne w nefropatii toczniowej

Pomimo postępów w leczeniu LN wciąż istnieją w przypadku tej choroby tzw. „niezaspokojone potrzeby medyczne”, gdyż u wielu chorych LN postępuje pomimo leczenia, a jakość życia chorych przy obecnych schematach leczenia wciąż jest niezadowalająca wskutek licznych działań niepożądanych tradycyjnie stosowanych leków.

Przyczyną tego jest też na pewno złożona i wieloetapowa patogeneza tej choroby, obejmująca w zasadzie wszystkie komórki układu odpornościowego oraz procesy zapalne i układ dopełniacza. Jest to przyczyną braku dobrej odpowiedzi na leczenie przy zastosowaniu jednego czy dwóch leków immunosupresyjnych i przeciwzapalnych i wymaga złożonych, wielolekowych schematów. Patogeneza LN obejmuje też pobudzenie reakcji zapalnej. Dochodzi też do nadmiernej aktywacji układu dopełniacza przez kompleksy immunologiczne co uszkadza bezpośrednio i pośrednio kłębuszki nerkowe poprzez oddziaływanie cytokin prozapalnych i chemokin, powodujących nacieczenie mięszu przez komórki zapalne. Wywołane tym z kolei zmiany naprawcze prowadzą do postępującej sklerotyzacji kłębuszków i włóknienia tkanki cewkowo-śródmiaższowej, co skutkuje rozwojem niewydolności wydalniczej nerek [1].

Czynniki ryzyka rozwoju nefropatii toczniowej w przebiegu tocznia trzewnego układowego zostały już dość dawno poznane i obejmują one zarówno predyspozycje genetyczne, takie jak określony układ antygenów zgodności tkankowej HLA A1, B8, DR2, DR3, wrodzone niedobory składników dopełniacza (zwłaszcza C1q, C2, C4) i polimorfizmy genów kodujących interferony, jak i czynniki środowiskowe - zakażenia wirusowe (Epstein-Barr - jego DNA stwierdza się prawie

u wszystkich chorych) i promieniowanie ultrafioletowe, które uszkadza i powoduje uwolnienie z nich materiału genetycznego miliony komórek w czasie ekspozycji skóry na światło słoneczne (opalenie). To właśnie ten ostatnio wymieniony proces jest częstym, chociaż nie jedynym, czynnikiem wyzwalającym rzut choroby (pierwszy i nawroty).

Obraz kliniczny nefropatii toczniowej

Obraz kliniczny LN obejmuje występowanie:

- Białkomoczu, który jest wykrywalny właściwie u 100% chorych, przy czym białkomocz nerczycowy występuje tylko u części z nich (45-65% chorych)
- Krwinkomoczu (80%) i u makroskopowego krwiomoczu i 1-2% chorych
- Nadciśnienia tętniczego (15-50%)
- Upośledzenia czynności wydalniczej nerek (z postępującym spadkiem przesączania kłębuszkowego) u 40 - 85% osób
- Obrazu gwałtownie postępującego zapalenia nerek u nawet 30% chorych
- Zaburzeń czynności cewek nerkowych (60 – 80% pacjentów)
- Ostrego uszkodzenia nerek u 1-2% chorych

Kryterium klinicznym rozpoznania LN jest obecność cech uszkodzenia nerek u pacjenta z rozpoznaniem toczniem układowym po wykluczeniu innych przyczyn nefropatii.

Tabela 1

Klasyfikacja morfologiczna nefropatii toczniowej wg Światowej Organizacji Zdrowia [3].

| Klasa morfologiczna | Rodzaj zmian |
|---------------------|--|
| I | Prawidłowe kłębuszki |
| II | Wyłącznie zmiany mezangialne |
| III | Ogniskowe segmentalne kłębuszkowe zapalenie nerek (w tym podklasy: a - z „aktywnymi” zmianami martwiczymi, b - ze zmianami „aktywnymi” i stwardniającymi i c - ze zmianami stwardniającymi) |
| IV | Rozlane kłębuszkowe zapalenie nerek lub błoniasto-rozplemowe lub nasilone komórkowe półksiężycowe podśródnabłonkowe (w tym podklasy a - bez zmian segmentowych, b - z „aktywnymi” zmianami martwiczymi, c - ze zmianami „aktywnymi” i stwardniającymi i d - ze zmianami stwardniającymi) |
| V | Rozlane błoniaste kłębuszkowe zapalenie nerek (w tym poklasy a - czyste błoniaste kłębuszkowe zapalenie nerek, b – połączone ze zmianami klasy II, c - połączone ze zmianami klasy II i d - połączone ze zmianami klasy IV) |
| VI | Zaawansowane stwardnienie kłębuszków nerkowych |

Biorąc pod uwagę opisany powyżej obraz kliniczny choroby, jak i dużą osobniczą zmienność pojawiania się poszczególnych zaburzeń potwierdzenie rozpoznania wymaga często biopsji nerki. Jeśli nie występują przeciwwskazania do przeprowadzenia tej inwazyjnej diagnostyki, biopsję nerki należy rozważać zawsze, gdy pojawią się wątpliwości diagnostyczne, gdy białkomocz (UPCR) wynosi $>0,5$ g/g kreatyniny w moczu lub powyżej 0,5 g/24h, oraz gdy pojawia się aktywny osad moczu (erytrocyturia) i/lub postępuje niewydolność wydalnicza nerek. Na podstawie biopsji nerki można też dokonać klasyfikacji rodzaju zmian w LN. Ma to istotne znaczenie rokownicze i pomaga w wyborze określonego rodzaju terapii. Klasyfikację morfologiczną nefropatii toczniowej [3] przedstawiono w tabeli 1.

W LN klasy I, II lub Va ryzyko postępu do schyłkowej niewydolności nerek jest bardzo niewielkie. W klasie III, IV, Vb, z kolei, ryzyko to jest bardzo duże, gdyż tylko 25% chorych przeżywa 10 lat bez niewydolności nerek. W przebiegu leczenia może dochodzić też do zmian klasy, częściej w kierunku tej o większym ryzyku szybszej progresji, choć obserwowano też zmiany w odwrotnym kierunku (choć głównie pod wpływem leczenia).

Leczenie nefropatii toczniowej

Celem leczenia LN według ostatnich zaleceń tj. EULAR/ERA 2023 [4] i KDIGO 2024 [5] jest zmniejszenie białkomoczu (UPCR) do poniżej 0,5–0,7 g/g kreatyniny/24 h po 12 miesiącach leczenia z równoczesną normalizacją/stabilizacją czynności wydalniczej nerek (eGFR).

Aktywne leczenie LN klasy I lub II z białkomoczem <1 g/24h i prawidłową czynnością nerek nie jest wskazane a jedynie należy regularnie powtarzać badanie ogólne moczu i monitorować stężenia kreatyniny z oszacowaniem GFR (eGFR) [5]. W przypadku jednak wystąpienia w tej klasie toczniowej białkomoczu w zakresie nerczycowym należy

dokonać dodatkowej oceny występowania podocytopatii toczniowej (w biopsji) i leczyć tak, jak nefropatię zmiany minimalnej za pomocą steroidów w monoterapii, a w leczeniu podtrzymującym remisję stosować małą dawkę glikokortykoidów lub alternatywnego leku immunosupresyjnego (inhibitor kalcyneuryny) [5].

Według zaleceń KDIGO 2024 leczenie aktywnego LN klasy III/IV(\pm V) jest już odmienne i znacznie bardziej intensywne. U takich pacjentów należy stosować początkowo glikokortykosteroidy w połączeniu z którymkolwiek z następujących leków: analog kwasu mykofenolowego (MPAA) (klasa zaleceń 1B), cyklofosfamid i.v. w zredukowanej dawce (1B), belimumab z MPAA lub cyklofosfamid i.v. w zredukowanej dawce (1B) lub MPAA z inhibitorem kalcyneuryny (CNI), jeśli eGFR >45 ml/min) (1B).

Z kolei, zgodnie z zaleceniami EULAR 2023 [4] pacjenci z aktywną proliferacyjną nefropatią toczniową powinni otrzymywać dożylnie zredukowaną dawkę (tzw. dawka EuroLupus) cyklofosfamidu (1a/A) lub mykofenolanu (1a/A) oraz glikokortykosteroidy (pulsy dożylnego metyloprednizolonu, a następnie mniejsze dawki doustne). Należy rozważyć leczenie skojarzone z belimumabem (z cyklofosfamidem albo mykofenolanem (1b/A)) lub inhibitorem kalcyneuryny (zwłaszcza woklosporynę lub takrolimus w skojarzeniu z mykofenolanem 1b/A).

W leczeniu należy też uwzględnić wspomagające postępowanie nerkochronne oparte na podawaniu inhibitora konwertazy angiotensyny lub antagonisty receptora angiotensyny II wraz z flozyną oraz ewentualnie profilaktykę zakrzepów u chorych z cechami zespołu antyfosfolipidowego (antagoniści witaminy K lub heparyna).

Nowe leki w nefropatii toczniowej

Możliwości terapeutyczne w LN poszerzyły się wraz z wprowadzeniem w ostatnich latach nowych leków w tym przede wszystkim ani-

frolumabu, belimumabu i woklosporyny, które zostały zarejestrowane m.in. w krajach Unii Europejskiej. Pomimo tego, że leki te stosowane są od niedawna, wiadomo już na podstawie wyników badań klinicznych, jak i doświadczeń z praktyki lekarskiej, że leki te nie są całkowicie równoważne i zamienne. Najnowsze zalecenia ekspertów dostarczyły m.in. praktycznych wskazówek, jakie czynniki uwzględniać przy wyborze schematu leczenia LN zawierającego belimumab, a jakie przy wyborze schematu z woklosporyną. Przedstawia je tabela 2.

Pomimo jednak niekwestionowanego postępu w leczeniu LN, wciąż istnieją obszary, w którym powinna nastąpić poprawa. Są to, w szczególności:

- Uzyskanie większego odsetka całkowitych, długotrwałych remisji (obecnie jest ich jedynie 15–25%)
 - Poprawa prognozowania długoterminowego poprzez identyfikację nowych biomarkerów
 - Brak walidacji nowych biomarkerów (brak powtórnej biopsji, czy nawet biopsji protokolarnych)
 - Zbyt mało alternatyw dla steroidów, toksyczność tradycyjnych leków (zwiększone ryzyko zakażeń i postępu miażdżycy naczyń, wzrost ciśnienia tętniczego, osteoporoza, bezpłodność)
- Ograniczone możliwości doboru leków w okresie ciąży i karmienia piersią

Zbyt mało badań kontrolowanych z randomizacją, zwłaszcza długoterminowych

Nowe leki wprowadzane w nefropatii toczniowej powinny skutecznie hamować proces chorobowy, a jest to wciąż znaczne wyzwanie z uwagi na, wspomnianą już powyżej, złożoną patogenezę i wieloetapowość procesu w tej chorobie.

Nawet w dziedzinie nowych terapii biologicznych, które w innych chorobach o podłożu zapalnym przyniosły znaczną poprawę rokowania, większość badań w LN nie wykazała ewidentnych korzyści z ich stosowania i nie mamy obecnie żadnego

Tabela 2

Leczenie aktywnego LN wg KDIGO 2024 – czynniki, które należy rozważyć przy wyborze nowych leków (woklosporyna, belimumab) [5].

| Czynnik | Woklosporyna | Belimumab |
|------------------------------|--|---|
| Czynność wydalnicza nerek | Stosować ostrożnie przy eGFR <45 ml/min | Można zastosować, jedynie jeśli GFR wynosi co najmniej 30 ml/min |
| Białkomocz | Skuteczna w całym zakresie białkomoczu; szczególnie skuteczny przy znacznym białkomoczu i przy dużym uszkodzeniu podocytów | Skuteczniejszy przy białkomoczu <3 g/24h |
| Ryzyko zaostrzenia/nawrotów | Brak wpływu na ryzyko zaostrzenia | Może zmniejszać ryzyko nawrotów o ciężkim przebiegu |
| Podstawowa immunosupresja | Brak badań oceniających skojarzenie z cyklofosfamidem | Skuteczny jako dodatek do MMF, niepewny po dodaniu do cyklofosfamid |
| Konieczność podaży dożylniej | Jedynie postać doustna | Jedynie postać dożylna/podskórna |
| Istotne objawy pozanerkowe | Pozostaje do ustalenia | Są długoterminowe obserwacje |
| Profil bezpieczeństwa | Po dodaniu leku nie było większego ryzyka działań niepożądanych, należy monitorować wahania eGFR | Po dodaniu leku nie było większego ryzyka działań niepożądanych |
| Ciąża | Niezalecana (należy rozważyć takrolimus) | Niezalecany |

leku z tej klasy, który przyniósłby przełom. W analizie przeprowadzonych badań klinicznych leków biologicznych w LN wykazano, że ponad 70% badań zakończono przedwcześnie z powodu nieskuteczności lub niekorzystnego profilu bezpieczeństwa badanego leku [6].

Metaanaliza ta pokazała też, że pomimo większego efektu klinicznego niż placebo, ryzyko zakażeń było istotnie większe u chorych z LN leczonych biologicznie [6].

Z tego też powodu dalsze badania nowych postaci tradycyjnych leków małowcząsteczkowych (chemicznych) w LN wydaje się konieczny.

Jedną z takich grup leków, które w ostatnim czasie są badane, są inhibitory kalcyneuryny. Tradycyjne leki immunosupresyjne z tej grupy to cyklosporyna A i takrolimus. Są one obecnie stosowane w szeregu chorób zapalnych i z autoagresji, i po przeszczepieniu narządów i szpiku aby zapobiec ich odrzuceniu. Inhibitory kalcyneuryny nie tylko wpływają na proliferację limfocytów T wywołując silny efekt immunosupresyjny, ale też mają specyficzny wpływ na nerki głównie poprzez stabilizację cytoszkieletu podocytów. Stanowiło to powód zaprojektowania szeregu badań skuteczności tych leków, również w LN. Pierwsze badania objęły cyklosporynę A i takrolimus. W przypadku tego ostat-

niego leku przeprowadzono analizę 10-letniego leczenia chorych z aktywną postacią nefropatii toczniowej MMF lub TAC w połączeniu z dużą dawką prednizolonu. Pacjentom odpowiadającym na leczenie po 6 miesiącach zmieniono te leki na azatioprynę (AZA) + TAC. Analiza wyników obejmowała zaostrzenie tocznia, pogorszenie czynności nerek i śmiertelność. W analizie tej wykazano nie mniej skuteczny efekt kliniczny schematu leczenia opartego na TAC-AZA i MMF-AZA [7]. Przeprowadzono też otwarte, 18-miesięczne, wieloośrodkowe badanie w 19 chińskich ośrodkach nefrologicznych. Oceniano skuteczność i bezpieczeństwo wielocelowego leczenia podtrzymującego u pacjentów, u których wystąpiła wcześniej odpowiedź po 24 tygodniach fazy indukcyjnej. Porównywano tzw. terapię „wielocelową” (takrolimus 2–3 mg/d; mykofenolan mofetylu 0,50–0,75 g/d; prednizon 10 mg/d) z leczeniem azatiopryna (2 mg/kg na dzień) plus prednizon (10 mg/dzień). Zrekrutowano 116 pacjentów w grupie terapii wielocelowej i 90 pacjentów w grupie azatiopryny. Wykazano, że skumulowany odsetek nawrotów choroby nerek wynosił odpowiednio 5,5% w porównaniu z 7,6%, eGFR był podobnie stabilny w każdej z grup. U chorych, którzy otrzymywali aza-

tioprynę było więcej zdarzeń niepożądanych (44,4% w porównaniu z 16,4% w przypadku terapii wielocelowej). Rzadziej zachodziła też konieczność zaprzestania leczenia u leczonych wielocelowo niż u otrzymujących azatioprynę (1,7% w porównaniu z 8,9%) [8].

Woklosporyna – wyniki badań klinicznych, doświadczenie w stosowaniu i miejsce w schematach leczenia

Od niedawna w leczeniu LN dostępny jest inhibitor kalcyneuryny nowej generacji – woklosporyna. Jest to inhibitor kalcyneuryny, w którego cząsteczce modyfikacja strukturalna (dodanie pojedynczego węgla w pozycji aminokwasu-1) pozwoliła uzyskać cząsteczkę o większej (niż CyA) sile działania i korzystniejszym profilu farmakokinetycznym, bez konieczności monitorowania terapeutycznego stężenia leku. Lek ten tworzy heterodimerski kompleks z cyklofiliną A, która wiąże się i hamuje kalcyneurynę, zależną od wapnia fosfatazę zaangażowaną w wytwarzanie cytokin i aktywację limfocytów [9].

AURA-LV było badaniem fazy II, z randomizacją, kontrolowanym placebo. Porównano w nim dwie dawki woklosporyny (23,7 mg lub 39,5 mg, podawane dwa razy dziennie) z placebo, każde w połączeniu

z mykofenolanem mofetylu (2 g/d) i szybko zmniejszonymi dawkami kortykosteroidów dla indukcji remisji. Pierwszorzędownym punktem końcowym była całkowita remisja (CRR) w 24. tygodniu, a drugorzędowym punktem końcowym była CRR w 48. tygodniu. Zakwalifikowano łącznie 265 chorych z 20 krajów. Całkowitą remisję w 24. tygodniu osiągnęło 32,6% pacjentów w grupie otrzymującej małą dawkę woklosporyny, 27,3% pacjentów otrzymujących dużą dawkę woklosporyny i 19,3% pacjentów w grupie placebo [10].

Badanie AURORA [11] było badaniem fazy III prowadzonym w dwóch grupach równoległych, w których chorzy otrzymywali albo woklosporynę w dawce 23,7 mg podawaną dwa razy dziennie (u 179 chorych) albo placebo (178 chorych) przez łącznie 52 tygodnie. Analizowano dane uzyskane po 24 i 52 tygodniach. Pierwszorzędowny punkt końcowy, czyli całkowitą odpowiedź nerek w 52. tygodniu, osiągnięto u istotnie większej liczby pacjentów w grupie otrzymującej woklosporynę niż placebo ($p < 0,0001$). Profil zdarzeń niepożądanych był podobny w obu grupach; poważne zdarzenia niepożądane wystąpiły u 37 (21%) ze 178 pacjentów w grupie otrzymującej woklosporynę i u 38 (21%) ze 178 pacjentów w grupie placebo. Zapalenie płuc wystąpiło u 7 (4%) pacjentów w grupie otrzymującej woklosporynę i u 8 (4%) pacjentów w grupie placebo.

Na początku roku 2024 opublikowano też wyniki dodatkowej, zaplanowanej już wcześniej analizy badania AURORA obejmującej podgrupę chorych z dużym białkomoczem (>3 g/24h), czyli z bardzo dużym ryzykiem postępu choroby nerek. Wykazano w nim, że podawanie woklosporyny w porównaniu do placebo ponad dwukrotnie zwiększyło szansę na redukcję wskaźnika białka do kreatyniny w moczu do poniżej 0,5 g/g i prawdopodobieństwo uzyskania ponad 50% zmniejszenia wydalania białka w moczu [12].

Kontynuacją badania AURORA było badanie AURORA 2 [13], w którym oceniano długotermino-

we bezpieczeństwo i tolerancję woklosporyny w porównaniu do placebo u pacjentów z LN leczonych przez dodatkowe 24 miesiące po zakończeniu badania AURORA. W badaniu tym wykazano, że leczenie woklosporyną było dobrze tolerowane – 86,1% pacjentów ukończyło badanie i nie wystąpiły żadne nieoczekiwane sygnały dotyczące bezpieczeństwa. Działania niepożądane wystąpiły odpowiednio u 86% i 80% pacjentów w grupie otrzymującej woklosporynę i grupie kontrolnej, z profilem działań niepożądanych podobnym do obserwowanego w badaniu AURORA 1, aczkolwiek ze zmniejszoną częstością. Obserwowano też, że średni skorygowany szacowany GFR (eGFR) mieścił się w zakresie normy i był stabilny w obu grupach leczenia. Spadek eGFR w okresie dwóch lat wyniósł $-0,2$ ml/min/1,73 m² (95CI $-3,0$ do $2,7$) w grupie woklosporyny i $-5,4$ ml/min/1,73 m² (95CI $-8,4$ do $-2,3$) w grupie kontrolnej. Co jednak najważniejsze spadek białkomoczu utrzymywał się przez trzy lata leczenia, prowadząc do częstszej całkowitej odpowiedzi u pacjentów leczonych woklosporyną (50,9% w porównaniu z 39,0%; OR 1,74).

Jaka wobec tego powinna być pozycja woklosporyny w schematach leczenia LN? Czy jako „add-on” do MMF i steroidów, czy też zamiast MMF w razie braku zadowalającej odpowiedzi na leczenie pierwszej linii? Aktualna charakterystyka tego produktu leczniczego nie stwarza w tym zakresie ograniczeń, gdyż podaje, że lek ten jest wskazany w połączeniu z mykofenolanem mofetylu w leczeniu dorosłych chorych z czynną nefropatią toczniową klasy III, IV lub V (w tym mieszanych klas III/IV i IV/V) [14]. Racjonalne i zarazem praktyczne podejście do stosowania tego leku prezentują najnowsze brytyjskie zalecenia National Institute of Health and Care Excellence (NICE) z maja 2023 roku, w których woklosporyna jest zalecana w połączeniu z mykofenolanem mofetylu ogólnie w leczeniu nefropatii toczniowej bez wymieniania żadnych dodatkowych

obostrzeń [15]. Czyli, lek ten można stosować w każdym okresie leczenia, tj. zarówno w indukcji remisji w jej podtrzymywaniu i zapobieganiu nawrotom.

Podsumowanie

Nefropatia toczniowa pozostaje nadal znacznym wyzwaniem dla klinicystów, a długoterminowe rokowanie u większości chorych jest wciąż niepewne.

Chociaż „tradycyjne zasady” leczenia wciąż obowiązują, to pojawiły się nowości obejmujące blokadę CD20 (rytuksymab), szybszą redukcję dawek steroidów (protokoły „oszczędzające”) i nowe terapie potencjalizujące efekty działania („add-ons”) – belimumab, anifrolumab i woklosporyna.

Woklosporyna jest doustnym, niewymagającym monitorowania stężenia terapeutycznego, nowym półsyntetycznym lekiem z grupy inhibitorów kalcyneuryny o udowodnionej skuteczności i korzystnym profilu działań niepożądanych w nefropatii toczniowej.

Woklosporyna znajduje, zgodnie z aktualnymi zaleceniami EULAR (2023) i KDIGO (2024), zastosowanie w leczeniu indukcyjnym i podtrzymującym LN w połączeniu z mykofenolanem i zredukowanymi dawkami steroidów.

Piśmiennictwo

1. Anders HJ, Saxena R, Zhao MH, Parodis I, Salmon JE, Mohan C. Lupus nephritis. *Nat Rev Dis Primers*. 2020; 6: 7.
2. Hanly JG, O’Keeffe AG, Su L et al. The frequency and outcome of lupus nephritis: results from an international inception cohort study. *Rheumatology (Oxford)*. 2016; 55: 252-262.
3. Weening JJ, D’Agati VD, Schwartz MM et al. International Society of Nephrology Working Group on the Classification of Lupus Nephritis; Renal Pathology Society Working Group on the Classification of Lupus Nephritis. The classification of glomerulonephritis in systemic lupus erythematosus revisited. *Kidney Int*. 2004; 65: 521-530.
4. Fanouriakis A, Kostopoulou M, Andersson J et al. EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus: 2023 update. *Ann Rheum Dis*. 2024; 83: 15-29.

5. 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: S1-S69.
6. Hobeika L, Ng L, Lee IJ. Moving Forward With Biologics in Lupus Nephritis. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2019; 26: 338-350.
7. Mok CC, Ho LY, Ying SKY, Leung MC, To CH, Ng WL. Long-term outcome of a randomised controlled trial comparing tacrolimus with mycophenolate mofetil as induction therapy for active lupus nephritis. *Ann Rheum Dis.* 2020; 79: 1070-1076.
8. Zhang H, Liu Z, Zhou M et al. Multitarget Therapy for Maintenance Treatment of Lupus Nephritis. *J Am Soc Nephrol.* 2017; 28: 3671-3678.
9. Mejía-Vilet JM, Romero-Díaz J. Voclosporin: a novel calcineurin inhibitor for the management of lupus nephritis. *Expert Rev Clin Immunol.* 2021; 17: 937-945.
10. Rovin BH, Solomons N, Pendergraft WF 3rd et al. AURA-LV Study Group. A randomized, controlled double-blind study comparing the efficacy and safety of dose-ranging voclosporin with placebo in achieving remission in patients with active lupus nephritis. *Kidney Int.* 2019; 95: 219-231.
11. Rovin BH, Teng YKO, Ginzler EM et al. Efficacy and safety of voclosporin versus placebo for lupus nephritis (AURORA 1): a double-blind, randomised, multicentre, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet.* 2021; 397: 2070-2080. Erratum in: *Lancet.* 2021; 397: 2048.
12. Menn-Josephy H, Hodge LS, Birardi V, Leher H. Efficacy of Voclosporin in Proliferative Lupus Nephritis with High Levels of Proteinuria. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2024; 19: 309-318.
13. Saxena A, Ginzler EM, Gibson K et al. Safety and Efficacy of Long-Term Voclosporin Treatment for Lupus Nephritis in the Phase 3 AURORA 2 Clinical Trial. *Arthritis Rheumatol.* 2024; 76: 59-67.
14. https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2022/20220915156788/anx_156788_pl.pdf (dostęp 31.05.2024)
15. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta882> (dostęp 31.05.2024)