








CLINICAL SCIENCE

Weaning of maintenance immunosuppressive therapy in lupus nephritis (WIN-Lupus): results of a multicentre randomised controlled trial

Noemie Jourde-Chiche ,^{2,1} Nathalie Costedoat-Chalumeau ,^{4,3}
Karine Baumstarck,⁵ Anderson Loundou,⁵ Laurence Bouillet,⁶ Stéphane Burtey,^{1,2}
Valérie Caudwell,⁷ Laurent Chiche,⁸ Lionel Couzi,⁹ Laurent Daniel,^{1,10}
Christophe Deligny,¹¹ Bertrand Dussol,^{2,12} Stanislas Faguer ,¹³ Pierre Gobert,¹⁴
Guillaume Gondran,¹⁵ Antoine Huart,¹³ Aurélie Hummel,¹⁶ Emilie Kalbacher,¹⁷
Adexandre Karras,^{18,19} Marc Lambert,²⁰ Véronique Le Guern,²¹ Ludivine Lebourg,²²
Sandrine Loubière,²³ Hélène Maillard-Lefebvre,²⁴ François Maurier,²⁵ Micheline Pha,²⁶
Viviane Queyrel,²⁷ Philippe Remy,²⁸ Françoise Sarrot-Reynaud,²⁹ David Verhelst,¹⁴
Eric Hachulla ,³⁰ Zahir Amoura,³¹ Eric Daugas ,^{32,33} for the WIN-Lupus study group

膠原病・リウマチ内科 ジャーナルクラブ

2022年7月26日

岡秀樹

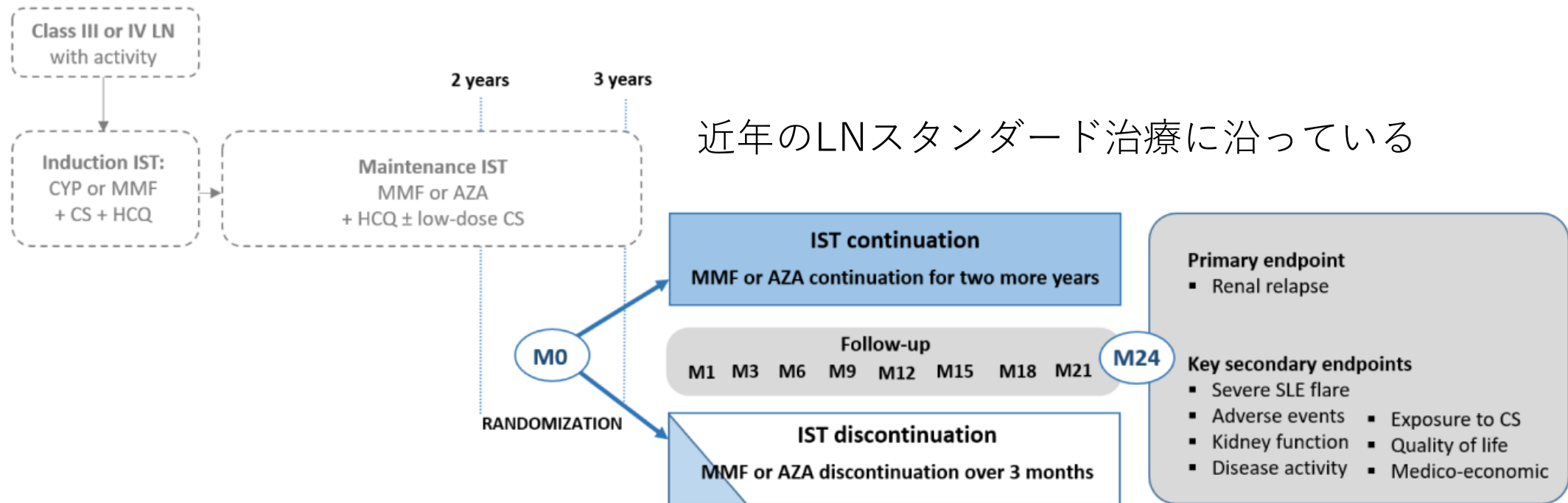
Introduction

- ループス腎炎(LN)の治療はinductionとmaintenanceに分かれる.
- MaintenanceではMMF or AZAとlow dose PSLの漸減中止を行う.
- 3年後には15-43%が再発, 8-10年後には10-20%がESKDに至る.
- 治療開始18ヶ月未満の免疫抑制薬の減量or中止は, 再発のリスクが高くなる.
- 現在までにLNにおける免疫抑制薬の休薬の可能性を前向きに評価した無作為化比較試験はない.
- WIN-Lupus trialでは, LNが1年間寛解していれば再燃は, 以降の2年間で免疫抑制薬を中止することは, 継続するより非劣性という仮説を証明する.

Methods

Study design and participants

- 2011年2月から2018年12月
- フランスの28施設で実施された多施設共同, 並行2群間, 無作為化, 非劣性試験



参加者, 治験責任医師, データ管理者は盲検化されていない

Key eligibility criteria:

- ≥ 18-years-old
- On maintenance IST for 2–3 years
- On HCQ
- Stable in remission

■ Maintenance IST with MMF or AZA after randomisation

Methods

Study design and participants

◆ Inclusion Criteria

- 18歳以上, 1997年ACRの基準を満たす
- 初発or再燃の生検で証明された増殖性LN
- inductionはhigh dose PSL + IVCY or MMF
- maintenanceはAZA \geq 50mg or MMF \geq 1000mgで少なくとも2年以上, 3年未満継続
- 過去1年間, 完全寛解(蛋白尿 \leq 0.2g/日), または部分寛解(蛋白尿 \leq 0.5g/日)で, 尿沈渣が不活性, eGFRが正常(90mL/min/1.73m²以上), または安定(10%以上の減少なし)
- HCQを2ヶ月以上投与
- PSL 10mg/日以下
- 妊娠可能な年齢の女性

Methods

Study design and participants

◆ Exclusion Criteria

- eGFR < 30 mL/min/1.73 m²
- 今後2年間に妊娠を希望する
- 過去6ヶ月間にSLEの腎外flareが発生, 少なくとも7日間, PSL 20mg/日以上を増量

◆ French Ministry of Healthから資金援助あり

Methods

outcomes

● Primary outcome: 24ヵ月までに再発したLNの割合

定義：蛋白尿が0.5g/日以上, UPCRが0.5g/g以上, 既存の蛋白尿の2倍, 顕微鏡的血尿の再発, 25%の血清Cre増加を確認した場合とした.

- 腎臓の再発が疑われる場合は, 腎生検を再度行い, 増殖性LNの再発を確認

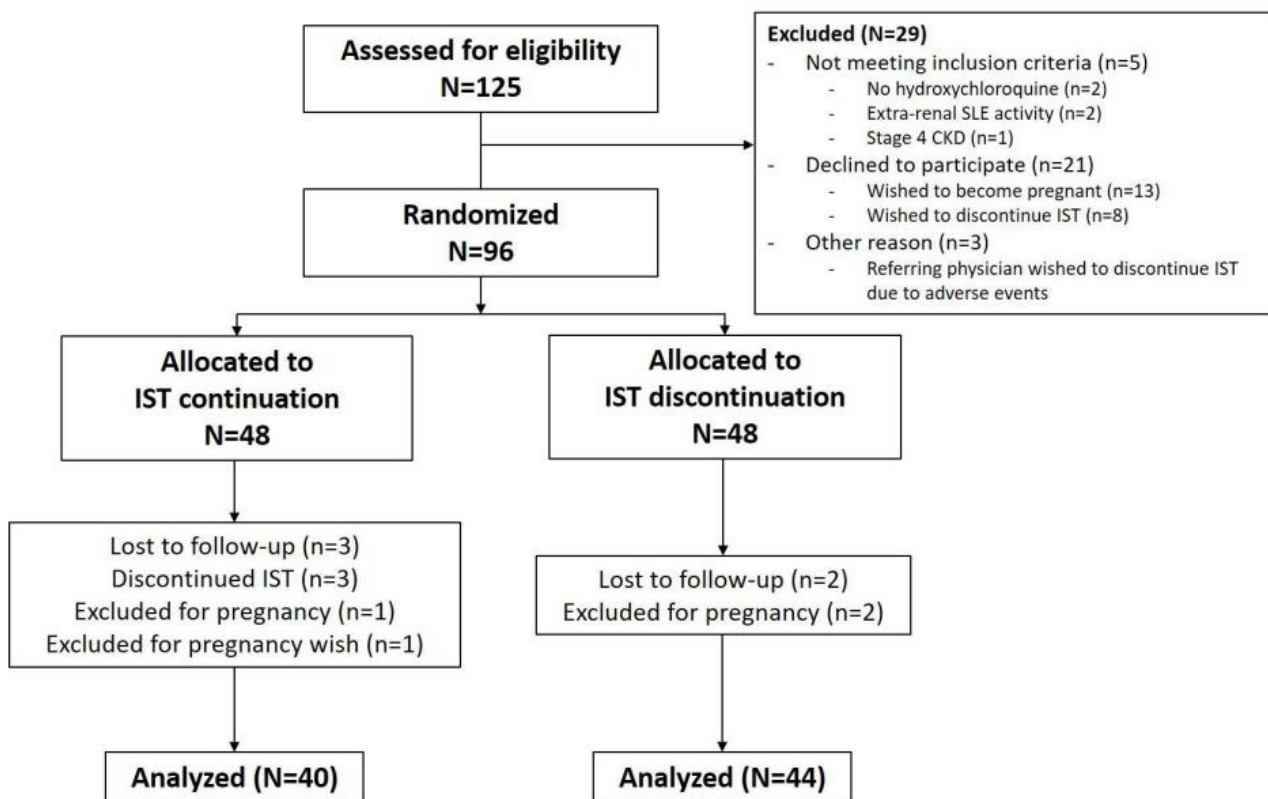
● Secondary outcome :

- M24ヵ月後までに重症flareを起こした割合 (定義 ; PSL \geq 0.5mg/kg/日 or 免疫抑制薬の追加)
- 全患者生存率,
- 腎再燃のない期間,
- 重症SLEフレアのない期間,
- M24時点の有害事象など

Methods statistics

- 主要評価項目の群間差の95%CI下限が15%未満であれば, 中止群の非劣性が証明.
- 有意でない場合は、優越性を検証.
- 有意水準5%, 統計的検出力80%, 脱落10%の場合, 各群100人(合計200人).
- 統計学的な有意差は $p < 0.05$.
- 主要評価項目は, Per Protocol集団とintention- to treat集団で実施.
- 主要アウトカムは, Kaplan-Meier法で算出し、log-rank検定を用いて比較した.
- 副次評価項目は, 二項変数の場合は χ^2 検定またはフィッシャーの正確検定、連続変数の場合はStudentのt検定を用いて2群間で比較.

Result characteristics



サンプルサイズ不足

- 白人女性が大半
- 80%はLN初発
- inductionは65%でIVCY
- Maintenanceは75%がMMF

Characteristics	IST continuation (N=40)	IST discontinuation (N=44)
	Mean (SD) N (%)	Mean (SD) N (%)
Age, years	37.5 (14.0)	36.7 (13.2)
Sex, female	33 (82.5)	38 (86.4)
Ethnicity		
Caucasian	27 (67.5)	26 (59.1)
Black	9 (22.5)	14 (31.8)
Asian	4 (10.0)	4 (9.1)
SLE disease duration, years	9.7 (10.2)	7.6 (6.2)
Antiphospholipid syndrome	5 (12.5)	6 (13.6)
Menopause	6/31 (19.4)	10/38 (26.3)
Obesity (body mass index ≥ 30 kg/m ²)	5 (12.5)	6 (13.6)
Systolic blood pressure, mm Hg	121 (13)	116 (14)
Diastolic blood pressure, mm Hg	73 (11)	73 (10)
First flare of proliferative LN	32 (80.0)	32 (72.7)
Induction therapy		
Low-dose intravenous cyclophosphamide	26 (65.0)	24 (54.5)
Mycophenolate mofetil	14 (35.0)	20 (45.5)
Maintenance IST		
Duration, years	2.8 (0.9)	2.8 (0.8)
Mycophenolate mofetil	30 (75.0)	36 (81.8)
Azathioprine	10 (25.0)	8 (18.2)
Doses prescribed (mg/day)		
Mycophenolate mofetil	1633 (571)	1364 (684)
Azathioprine	82.5 (29)	81.2 (39)
Corticosteroids	4.3 (2.8)	4.3 (2.8)
Hydroxychloroquine	365 (89)	334 (131)
Hydroxychloroquine serum level, ng/L	861 (714)	644 (428)
Serum creatinine, μ mol/L	67.7 (14.7)	72.7 (17.2)
Estimated GFR, mL/min/1.73 m ²	101.6 (28.0)	94.9 (25.8)
Urinary protein/creatinine ratio, g/g	0.28 (0.38)	0.21 (0.28)
Urinary protein/creatinine ratio ≤ 0.2 g/g	26 (65.0)	29 (65.9)
Urinary protein/creatinine ratio ≤ 0.5 g/g	34 (85.0)	42 (95.5)
Urinary protein/creatinine ratio ≤ 0.7 g/g	35 (87.5)	43 (97.7)
Serum albumin, g/dL	4.2 (0.5)	4.2 (0.5)
Haemoglobin, g/L	1.30 (0.18)	1.29 (0.13)
Leucocytes, G/L	5.71 (1.7)	5.58 (2.4)
Lymphocytes, G/L	1.5 (0.7)	1.39 (0.6)
Platelets, G/L	255 (89)	240 (79)
Low C3	5/38 (13.2)	5/42 (11.9)
Low C4	4/38 (10.5)	4/42 (9.5)
Positive anti-dsDNA	24/38 (63.2)	24/44 (54.5)
SLEDAI score	2.2 (1.7)	1.6 (1.8)

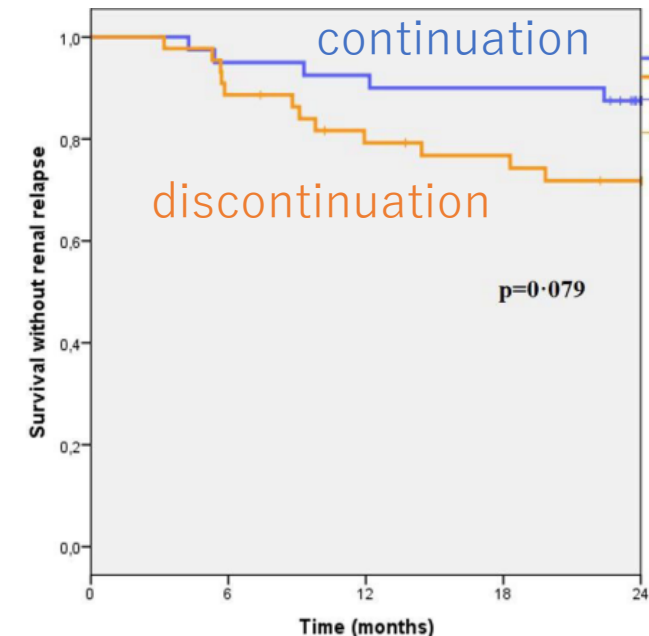
Result

Primary outcome

中止群の非劣性は証明されず

- 継続群 5/40例(12.5%), 中止群 12/44例(27.3%) (p=0.710, 95%CI -1.9 to 31.5).
- 再発は, 継続群では中止群と比較して有意な優越性を示さず(p=0.092).
- 再発は中央値で, 継続群9ヶ月後, 中止群9ヶ月後.
- LN flareまでの時間を比較すると両群間に差はなし(p=0.079).
- 中止により血清Creが50%以上上昇した患者は2名のみ.

IST Group	Sex	Age	Ethnicity	1st flare of LN	Initial LN ISN/RSP	M0 Low C3	M0 SLEDAI	M0 eGFR	M0 UPCr	Timing of LN relapse	LN Relapse eGFR	LN Relapse UPCr	LN Relapse ISN/RSP
Continuation	Female	26	Caucasian	No	IV-S-A/C (A 90%, C 5%)	No	2	124	0.47	M12	103	1.44	IV-G-A/C (A 78%, C 33%)
Continuation	Female	33	Asian	Yes	IV-S-A/C + V (A 90%, C 10%)	Yes	8*	98	1.04	M5	95	1.72	III-A/C + V (A 30%, C 30%)
Continuation	Female	22	Caucasian	Yes	III-A (A 45%)	Yes	6**	111	1.13	M9	74	4.95	IV-G-A/C (A 60%, C 15%)
Continuation	Female	20	Caucasian	Yes	IV-G-A (A 100%)	No	2	137	0.74	M21	107	2.21	III-A/C + V (A 15%, C 30%)
Continuation	Female	46	Caucasian	Yes	III-A/C (A 7%, C 20%)	NA	2	104	1.72	M6	80	2.89	IV-S-A/C (A 55%, C 20%)



Result

Secondary outcome

- 中止群は, 継続群と比較して重症SLE flareが有意に多い.
(14/44人(31.8%) 対 5/40人(12.5%), $p=0.035$, 95% CI 1.3%~35.7% ,
- 重症SLE flareに至る時間は中止群が短い($p=0.034$).
- 有害事象は両群で差はない.
- PSLの用量は両群で差はない.
- 中止群は入院コストは高いが,
全体としてはコストは低かった.

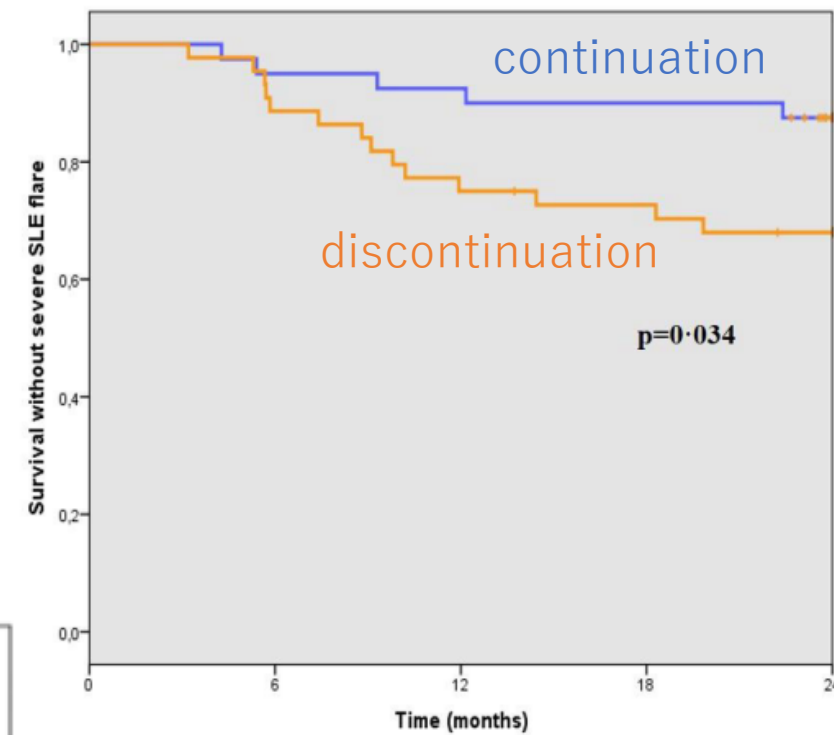
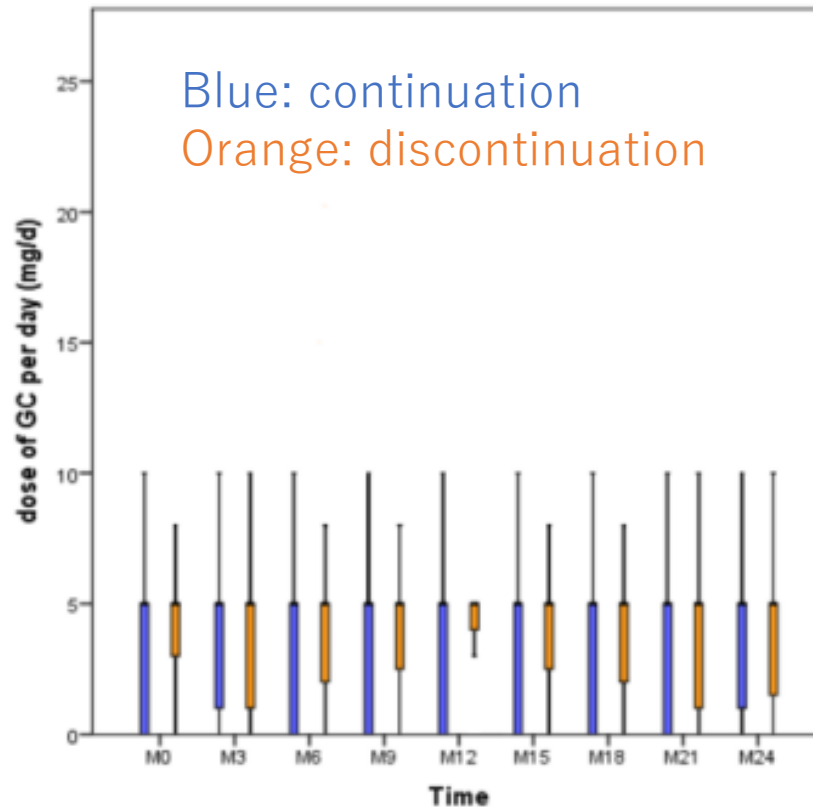


Table 2 Adverse events

	IST continuation (N=48)	IST discontinuation (N=48)	All patients (N=96)
Death	0	0	0
Renal adverse events	14	18	32
Serum creatinine +20%	14	16	30
Serum creatinine +50%	0	2	2
End-stage kidney disease	0	0	0
Infections	19	14	33
Severe	1	3	4
Appendicitis	0	1	1
Malaria	0	1	1
Zoster	1	1	2
Other	18	11	29
Lower urinary tract	6	4	10
Upper respiratory tract	4	4	8
Ear, nose, and throat	2	1	3
Erysipelas	1	1	2
Dermatomycosis	2	0	2
Cervical human papillomavirus	2	1	3
Warts	1	0	1

Result 腎炎再発のリスク因子

- APS
- baseのUPCR高値
- C3低値
- SLEDAI高値
- eGFRの高値
- 血清Aib低値
- Hb低値
- WBC低値

	Relapse (N=17)	No relapse (N=67)	P value
	Mean (SD) N (%)	Mean (SD) N (%)	
Age, years	32.4 (11.7)	38.3 (13.8)	0.111
Sex, female	17 (100.0)	54 (80.6)	0.061
Ethnicity			0.395
Caucasian	9 (52.9)	44 (65.7)	–
Black	5 (29.4)	18 (26.9)	–
Asian	3 (17.6)	5 (7.5)	–
SLE disease duration, years	8.1 (5.9)	8.7 (8.9)	0.764
<u>Antiphospholipid syndrome</u>	<u>5 (29.4)</u>	<u>6 (9.0)</u>	<u>0.041</u>
Menopause	1 (5.9)	15/52 (28.8)	0.094
Obesity	2 (11.8)	9 (13.4)	1.00
First flare of proliferative LN	12 (70.6)	52 (77.6)	0.537
Induction therapy with:			0.947
Intravenous cyclophosphamide	10 (58.8)	40 (59.7)	
Mycophenolate mofetil	7 (41.2)	27 (40.3)	
Maintenance IST duration at M0, years	2.6 (1.0)	2.9 (0.7)	0.231
Maintenance IST			0.753
Mycophenolate mofetil	13 (76.5)	53 (79.1)	–
Azathioprine	4 (23.5)	14 (20.9)	–
Doses prescribed at M0, mg/day			
Mycophenolate mofetil	1500.0 (277.3)	1510.2 (639.3)	0.956
Azathioprine	75.0 (28.9)	82.7 (35.9)	0.676
Corticosteroids	4.8 (3.3)	4.1 (2.6)	0.436
Hydroxychloroquine	332 (142)	354 (105)	0.455
Serum hydroxychloroquine level, ng/L	787 (494)	722 (598)	0.464
Serum hydroxychloroquine level <200 ng/L	2/15 (13.3)	12/53 (22.6)	0.719
Serum creatinine, μmol/L	63.8 (10.4)	71.9 (17.0)	0.052
Estimated GFR, mL/min/1.73 m ²	107.2 (24.0)	95.8 (27.3)	0.046

Chronic kidney disease stage			0.134
Stage 1	14 (82.4)	38 (56.7)	–
Stage 2	2 (11.8)	24 (35.8)	–
Stage 3	1 (5.9)	5 (7.5)	–
Urinary protein/creatinine ratio, g/g	0.548 (0.550)	0.169 (0.187)	0.001
Urinary protein/creatinine ratio ≤0.2 g/g	5 (29.4%)	50 (74.6%)	<0.001
Urinary protein/creatinine ratio ≤0.5 g/g	12 (70.6)	64 (95.5)	0.007
Urinary protein/creatinine ratio ≤0.7 g/g	12 (70.6)	66 (98.5)	0.001
Serum albumin, g/dL	3.9 (0.4)	4.3 (0.4)	0.004
Haemoglobin level, g/L	1.19 (0.14)	1.32 (0.14)	0.003
Leucocyte count, g/L	4.8 (2.4)	5.8 (1.9)	0.011
Neutrophil count, g/L	3.3 (2.4)	3.8 (1.9)	0.204
Lymphocyte count, g/L	1.0 (0.4)	1.5 (0.6)	0.003
Basophil count, g/L	0.01 (0.01)	0.02 (0.02)	0.128
Eosinophil count, g/L	0.04 (0.04)	0.10 (0.14)	0.049
Platelet count, g/L	289 (130)	237 (65)	0.109
Low C3	6/16 (37.5)	4/64 (6.3)	0.003
Low C4	3/16 (18.8)	4/64 (7.8)	0.194
Positive anti-dsDNA	13 (76.5)	36 (53.8)	0.092
<u>SLEDAI score</u>	<u>3.1 (2.6)</u>	<u>1.6 (1.4)</u>	<u>0.025</u>

HCQの濃度は有意差なし

Result 重症flareのリスク因子

- 年齢
- 性別
- UPCR高値
- C3低値
- DNA抗体高値
- SLEDAI score高値

	Severe flare (N=19)	No severe flare (N=65)	p
	Mean (SD) N (%)	Mean (SD) N (%)	
Age, years	31.7 (11.3)	38.7 (13.8)	0.047
Sex, female	19 (100.0%)	52 (80.0%)	0.034
Ethnicity			0.450
Caucasian	10 (52.6%)	43 (66.2%)	-
Black	6 (31.6%)	17 (26.2%)	-
Asian	3 (15.8%)	5 (7.7%)	-
SLE disease duration	8.1 (5.6)	8.7 (9.0)	0.786
Associated antiphospholipid syndrome	5 (26.3%)	6 (9.2%)	0.114
Menopause	1 (5.3%)	15/50 (30.0%)	0.052
Obesity	3 (15.8%)	8 (12.3%)	0.706
First flare of proliferative LN	13 (68.4%)	51 (78.5%)	0.373
Induction therapy			0.869
Intravenous cyclophosphamide	11 (57.9%)	39 (60.0%)	-
Mycophenolate mofetil	8 (42.1%)	26 (40.0%)	-
Maintenance IST duration at M0, years	2.7 (1.0)	2.9 (0.7)	0.433
Maintenance IST			0.540
Mycophenolate mofetil	14 (73.7%)	52 (80.0%)	-
Azathioprine	5 (26.3%)	13 (20.0%)	-
Dose prescribed at M0, mg/day			
Mycophenolate mofetil	1392.9 (684.4)	1510.2 (639.3)	0.553
Azathioprine	80.0 (27.4)	82.7 (35.9)	0.882
Corticosteroids	4.9 (3.2)	4.1 (2.6)	0.279
Hydroxychloroquine	331.6 (142.6)	353.8 (104.7)	0.455
Serum hydroxychloroquine levels, ng/L	758 (485)	729 (604)	0.857
Serum hydroxychloroquine <200 ng/L	3 (17.6%)	11 (21.6%)	1.00
Serum creatinine, μmol/L	62.8 (10.5)	72.4 (16.9)	0.025
Estimated GFR, mL/min/1.73 m²	109.9 (25.8)	94.6 (26.5)	0.029
Chronic kidney disease stage			0.067
Stage 1	16 (84.2%)	36 (55.4%)	-
Stage 2	2 (10.5%)	24 (36.9%)	-
Stage 3	1 (5.3%)	5 (7.7%)	-
Urinary protein/creatinine ratio, g/g	0.50 (0.54)	0.17 (0.19)	0.017
Urinary protein/creatinine ratio ≤0.2 g/g	7 (36.8%)	48 (73.8%)	0.003
Urinary protein/creatinine ratio ≤0.5 g/g	14 (73.7%)	62 (95.4%)	0.013
Urinary protein/creatinine ratio ≤0.7 g/g	14 (73.7%)	64 (98.5%)	0.002
Serum albumin, g/dL	3.9 (0.3)	4.3 (0.4)	0.002
Hemoglobin level, g/dL	12.0 (1.3)	13.2 (1.4)	0.001
Leukocyte count, G/L	4.7 (2.4)	5.9 (1.9)	0.037
Lymphocyte count, G/L	1.1 (0.5)	1.5 (0.6)	0.012
Basophil count, G/L	0.01 (0.01)	0.02 (0.02)	0.075
Eosinophil count, G/L	0.04 (0.04)	0.11 (0.14)	0.069
Platelet count, G/L	285 (129)	237 (63)	0.137
Low C3	6/18 (33.3%)	4/62 (6.5%)	0.007
Low C4	3/18 (16.7%)	5/62 (8.1%)	0.370
Positive anti-dsDNA	15 (78.9%)	34 (52.4%)	0.039
SLEDAI score	3 (2.4)	1.6 (1.4)	0.023

Discussion

- 増殖性LNで,免疫抑制薬の中止の可能性と最適なタイミングは,十分に定義されていない.
- 2012年にフランスで行われたLN専門医の調査では,寛解に至った安定していれば2年間継続すると答えた人は40%,3年間継続する人は25%,4~5年間継続する人は25%,5年以上継続する人は9%.
- 2019年EULAR/ERA-EDTAのRecommendationでは,臨床的に完全寛解すれば,少なくとも3-5年後に治療(まず副腎皮質ステロイド,次に免疫抑制剤)を徐々に中止することが提案.
- KDIGO 2021 updateでは,最低3年間の継続が提案.
- 低用量GCsの継続を許可したのは,腎外症状を柔軟にコントロールするため.
- 実際,ある調査では,LN専門医の55%が維持療法として低用量GCsを継続していると報告

Discussion

- 再発を予防するために免疫抑制薬を長期間継続することを一般化するのではなく、安全に離脱できる患者を特定することが課題.
- 組み入れ時のSLEDAI, C3低値, リンパ球数の低下, Albの低下, Hbの低下, eGFR高値はflareの予測因子.
- 蛋白尿の異なる閾値(0.2, 0.5, 0.7g/cre)は, 再発のリスクを予測する.
- HCQの血中濃度は, LN再発や重症flareと関連せず.
- 有害事象に群間差がなかったのは, 追跡期間が比較的短かく, 長期間の休薬による効果がないとは言い切れない.
- GCsの全体的な累積量に差はなく, 免疫抑制薬の中止がグループスflare抑制のためGCsの代償的な増量につながらないことが示された.

Discussion

◆ limitation

- サンプルサイズ不足, 継続群の優越性は数が増えたら証明されたかもしれない.
- ランダム化の際の層別化が地域別のみ, PSL初期投与量, MMForAZAは層別化していない.
- オープンラベル
- 組み入れをPSL \leq 10mg/日として, LLDASの7.5mg/日としていない.
- 2年以上先に発症する遅発性再燃を見逃している.
- 選択バイアス: 再発歴のある患者が少ない, 完全寛解で中止を希望する患者を避けた.

◆ Strengths

- WIN-Lupus試験は, 増殖性LNでの免疫抑制薬を継続と中止を比較した最初のRCT.
- 対象は, 生検で証明された増殖性LN, 維持期間(2~3年), 寛解期間(1年以上)の点で均質化され, 全例にHCQが投与.
- 数年にわたりフォローしているが, 期間中にLNに対するスタンダードな治療戦略は変わっていない.