

Může být mykofenolát mofetil účinný v léčbě IgA nefropatie?

Tang SCW, Tang AWC, Wong SSH, Leung JCK, Ho YW, Lai KN. Long-term study of mycophenolate mofetil treatment in IgA nephropathy. *Kidney Int* 2010;77:543–549.

IgA nefropatie (IgAN) je nejčastější primární glomerulonefritidou u nemocných s imunitně navozenými onemocněními ledvin. Kauzální léčba tohoto onemocnění není známa, a tak přes vysokou frekvenci výskytu IgAN se stále potýkáme s omezenými možnostmi léčby. Kontrolovaných randomizovaných studií na dostatečném počtu nemocných je poskrovnu, a tak často intuitivně volíme různě razantní léčebné postupy. Mykofenolát mofetil (MMF), který se stále více používá v léčbě i jiných nefropatií, je vysoce selektivním inhibitorem zejména B-lymfocytů. Tato jeho schopnost by se dala využít i u nemocných s IgAN, kde se kromě abnormální glykosylace IgA zřejmě uplatňuje i imunitní složka zprostředkovaná ubiquitin-proteasomem.

Autoři tohoto komentovaného článku se rozhodli pro prodloužení doby sledování kohorty nemocných s mírnou formou IgAN a s perzistující proteinurií, kteří byli léčeni MMF po dobu šesti měsíců. Původní publikace zahrnovala dobu sledování jen 18 měsíců (Tang et al., 2005).

Do studie bylo zařazeno celkem 40 nemocných, kteří byli randomizováni k terapii MMF v dávce 1,5–2,0g/den (v závislosti na hmotnosti) či placebo po dobu šesti měsíců. Léčba byla indikována tehdy, pokud byla prokázána IgAN s mírnou až středně těžkou mesangiální proliferací, bez významnější sklerotizace či tubulární atrofie, a pokud současně po dobu šesti měsíců před randomizací byla opakovaně proteinurie více než 1 g/24 h, a to i přesto, že dostávali léčbu ACE inhibitory či ARB. Současně bylo požadováno dosažení cílového TK < 125/85 mm Hg. Ze studie byli vyloučeni nemocní, kteří měli kromě IgAN v RB i známky jiné nefropatie či jejichž vstupní sérová koncentrace kreatininu byla > 300 μmol/l. Dále byli vyloučeni nemocní s jasnými známkami infekce či malignity a těhotné ženy. Po šesti měsících byla léčba ukončena a nemocní byli dále sledováni po dobu šesti let za podmínek přísné kontroly krevního tlaku. Jako primární hodnotící kritérium si autoři stanovili renální přežívání, progresi do terminálního selhání ledvin (end stage renal disease, ESRD), definovanou jako nutnost zahájení dialýzy či potřebu transplantace ledviny. Sekundární hodnotící kritéria byla zaměřena na redukci poměru albumin/kreatinin, zdvojnásobení sérové koncentrace kreatininu a úmrtí.

Obě větve studie zahrnovaly 20 nemocných a vstupně se významně nelišily v žádném sledovaném parametru (průměrný věk byl 42,1, resp. 43,3 let). Hodnoty GF byly 52,5 ml/min v léčené skupině a 50 ml/min v kontrolní skupině. Vstupní proteinurie byla ve skupině léčené MMF $1,8 \pm 0,21$ g/24 h (poměr albumin/kreatinin 123 mg/mmol), v kontrolní skupině to bylo $1,87 \pm 0,28$ g/24 h (poměr albumin/kreatinin 127 mg/mmol).

Na konci šestiletého období nebylo zaznamenáno žádné úmrtí a všichni nemocní v obou skupinách dokončili sledování. Celkem u 11 nemocných se vyvinulo ESRD (27,5 %), přičemž to byli dva nemocní (10 %) ve skupině s MMF a devět nemocných (45 %) ve skupině kontrolní. Renální přežívání na konci sledovaného období bylo tedy 90 % v MMF skupině a jen 55 % v kontrolní skupině ($p = 0,015$). U jednoho nemocného v každé skupině navíc došlo ke zdvojnásobení sérové koncentrace kreatininu bez nutnosti zahájit dialyzační léčbu. Zajímavá je určitě informace, že u 10 z 11 nemocných s ESRD byla zahájena léčba peritoneální dialýzou a jeden nemocný byl indikován k preemptivní transplantaci ledviny. Z hlediska zlepšení proteinurie byly zaznamenány vcelku očekávané výsledky. K maximálnímu poklesu proteinurie i poměru albumin/kreatinin došlo v 18., resp. 24. měsíci sledování (oba je na úrovni významnosti $p = 0,007$), což odpovídá poklesu proteinurie zhruba o 30 % mezi léčenou a kontrolní skupinou. Nicméně v dalším sledování tento trend mizí a na konci šestiletého období již rozdíl v obou parametrech mezi skupinami nejsou signifikantní, i když ve skupině s MMF zůstaly oba parametry nižší, než ve skupině kontrolní.

Pokles GF ve sledovaném období byl významně vyšší u skupiny kontrolní, a to o $p = 0,021$, což korespondovalo i s vyšším počtem nemocných s ESRD. Pokud se posuzoval vliv inhibitorů ACE či blokátorů receptorů AT₁ pro angiotensin II na zpomalení progresu, nebyl mezi skupinami rozdíl. Nejlepší nefroprotektiva z tohoto pohledu poskytovala kombinace inhibitoru ACE + blokátoru receptoru AT₁ pro angiotensin II, ale rozdíl nebyl signifikantní. Na konci sledování nebyl zaznamenán rozdíl v hodnotách krevního tlaku, které byly velmi dobré. Při hodnocení výsledků mnoho- a jedno- a dvou- a tří- faktorem regresní analýzou se ukázalo, že rizikovými faktory pro vývoj ESRD jsou vstupní GF a změna v poměru albumin/kreatinin v prvním roce po randomizaci.

Léčba MMF byla velmi dobře tolerována, žádný nemocný nemusel léčbu přerušit. U tří pacientů v léčené skupině došlo během užívání MMF k poklesu koncentrace hemoglobinu pod 100 g/l, a proto byla dávka zredukována. Ve třech případech došlo k infekčním komplikacím, které byly zvládnuty běžnou antibiotickou léčbou.

Závěrem lze tedy konstatovat, že i krátkodobá léčba MMF u nemocných s IgAN vedla k lepšímu renálnímu přežívání pacientů, které nejspíše úzce souvisí s přechodným významným poklesem proteinurie.

■ KOMENTÁŘ

Doc. MUDr. Romana Ryšavá, CSs.

Komentovaná studie dospěla k pozitivním závěrům týkajícím se léčby IgAN prostřednictvím MMF. Její nesporná přednost je v dlouhé době sledování nemocných, za určitou nevýhodu naopak můžeme považovat poměrně krátkou dobu podávání léčby. Nezanedbatelnou skutečností pozitivně ovlivňující výsledek studie může být to, že léčba byla použita u asijské populace, kde se zdá, že MMF funguje lépe než u populace bělošské (pozorováno i ve studiích u nemocných se SLE). Tuto spekulaci by mohl potvrdit i fakt, že ze tří předcházejících

studií podávajících MMF u IgAN jen jiná čínská studie potvrdila pozitivní účinek MMF (Chen et al., 2002), zatímco dvě další (belgická a americká) tento efekt nepotvrdily (Maes et al., 2004; Frisch et al., 2005). Nesporný vliv na výsledky studií kromě etnika ale mohla mít i skutečnost, že ve dvou posledně jmenovaných studiích byl MMF podáván nemocným s pokročilejšími histopatologickými změnami a těžší renální dysfunkcí než ve studii komentované. V americké studii byla léčba dokonce hodnocena jako léčba „záchranná“ u pacientů s pokročilou CKD. Navíc u řady nemocných v obou studiích byla současně přítomna významná a nepříliš dobře léčená hypertenze a těžší stupeň proteinurie.

Přes určité nedostatky ukázala komentovaná studie jednu velmi důležitou skutečnost. Pokud se podaří léčbou (ať již imunosupresivní, či symptomatickou) snížit proteinurii o více než 30 % oproti vstupním parametrům, znamená to z hlediska dlouhodobé renální prognózy pro nemocného významný přínos. V této studii byla proteinurie významně nižší oproti placebové větvi, a to „jen“ 24 měsíců, potom již rozdíly v proteinurii nebyly signifikantní. Přesto byly po šesti letech renální parametry v léčené skupině významně lepší. K podobným závěrům dospěly i post hoc analýzy jiných studií (RENAAL a REIN), kdy snížení proteinurie či albuminurie alespoň po dobu šesti měsíců vedlo k lepší renální prognóze.

Otázka správného načasování imunosupresivní léčby u IgAN je nesmírně důležitá. Léčba má smysl zejména tam, kde histopatologický nález vykazuje nepříliš pokročilé změny, nemocní mají uspokojivou úroveň GF (max. CKD 3) a vyšší proteinurii. Zde je podávání kombinované imunosupresivní léčby u terapie spojeno ve většině případů s lepšími výsledky v porovnání s léčbou symptomatickou. Naopak, pokud jsou ve vstupní renální biopsii již pokročilé histologické změny, je prognóza IgAN sama o sobě nepříznivá. V nedávno publikované práci kanadských autorů byly jako nezávislé faktory progresu CKD (definované jako zdvojení sérového kreatininu, ESRD a úmrtí) u IgAN definovány intersticiální fibróza, glomeruloskleróza a přítomnost srpků (Walsh et al., 2009). Pravděpodobnost dosažení některého z primárních sledovaných parametrů byla v této studii v mnohohodnotové analýze spojena s intersticiální fibrózou > 25 % (HR 2,7 %), glomerulosklerózou > 40 % (HR 2,6 %) a přítomností jakýchkoli srpků (HR 2,4 %). Přítomnost těchto rizikových faktorů je navíc významně negativním prognostickým faktorem odpovědi na jakoukoli léčbu.

Výsledky komentované studie jsou slibné, ale než budou stanoveny definitivní závěry o účinnosti MMF v léčbě IgAN, je nutné zorganizovat větší, multicentrickou studii zahrnující nemocné různých etnik léčených stejnou symptomatickou léčbou (v komentované studii bylo ve větvi s MMF více nemocných na kombinované léčbě inhibitory ACE + blokátory receptorů AT₁ pro angiotensin II v porovnání s větví placebovou).

Literatura

- Frisch G, Lin J, Rosenstock J, et al. Mycophenolate mofetil (MMF) vs. placebo in patients with moderately advanced IgA nephropathy: a double-blind randomized controlled trial. *Nephrol Dial Transplant* 2005;20:2139–2145.
- Chen X, Chen P, Cai G, et al. A randomized control trial of mycophenolate mofetil treatment in severe IgA nephropathy. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi* 2002;82:796–801.
- Maes BD, Oyen R, Clara K, et al. Mycophenolate mofetil in IgA nephropathy: results of a 3-year prospective placebo-controlled randomized study. *Kidney Int* 2004;65:1842–1849.
- Tang S, Leung JC, Chan LY, et al. Mycophenolate mofetil alleviates persistent proteinuria in IgA nephropathy. *Kidney Int* 2005;68:802–812.
- Walsh M, Sar A, Lee D, et al. Histopathologic features aid in predicting risk for progression of IgA nephropathy. *CJASN* 2009;5:425–430.