

a současně ho udržet, tj. přiměřená rychlost i novotvorba kosti) jsou účastny i další faktory, ke kterým mimo jiné patří i inhibitory kalcifikací. Intenzivně je studována i role vitamínu D, resp. aktivace jeho receptoru (vlastní účinek VDR aktivace na cévy je pozitivní, je však třeba zohlednit terapeutické okno jednotlivých preparátů, tj. vyvarovat se dávek, u kterých převládá kalcemický a fosfatemický účinek).

Práce znamená unikátní přínos k dosavadním poznatkům, a to vzhledem k charakteristice sledovaného souboru: jen 8 % pacientů mělo hyperfosfatémii, více než 90 % mělo normální krevní tlak bez použití antihypertenziv a průměrná délka jedné hemodialýzy byla 6 h a 45 min, tedy prakticky o třetinu až polovinu déle, než je (u nás) obvyklé. Lze tedy konstatovat, že i u pacientů, kteří jsou adekvátně dialyzováni, jsou kalcifikace časté (jen 13 % pacientů mělo skóre 0, tj. nebyly detekovány kalcifikace cév).

I když použita semikvantitativní stupnice je původní a nedovoluje porovnání s jinými studiemi, přesto je jisté, že kalcifikace jsou časté nejen u dobře dialyzovaných pacientů, ale i u pacientů s dobrou kompenzací fosforu (ani pacienti s nejvyšším stupněm kalcifikací neměli hyperfosfatémii). Autoři však stanovili i FGF-23 a zjistili, že se s narůstajícími kalcifikacemi velmi významně zvyšuje i koncentrace tohoto fosfatoninu v séru. Protože FGF-23, resp. jeho koncentrace v krvi, jsou prokazatelně spojeny s fosfátovou zátěží organismu, je možné, že koncentrace FGF-23 v séru odráží jinak nezachytitelnou (přechodnou?) přítomnost přebytku fosfátů v organismu, tj. že pacienti s vysokým FGF-23 měli důvod, proč se jim FGF-23 zvýšil.

Autoři sledovali ty pacienty, kteří již byli dialyzováni (tj. nikoli nově vstupující do dialyzačního programu). Proto nelze ve vztahu ke kalcifikacím vyloučit ani vliv dřívější dialyzační strategie (např. koncentrace kalcia v dialyzačním roztoku 1,75 mmol/l, v současné době již nahrazena koncentrací 1,5 mmol/l). Vitamin D (léčba některým z preparátů a/nebo koncentrace kalcidiolu v séru) neměla k cévním nálezům vztah (tři podmiňující faktory kalcifikací: věk, diabetes mellitus a sérové koncentrace FGF-23). Kostní denzita v oblasti bederní páteře jeví klesající trend s narůstajícími kalcifikacemi, v oblasti krčku či zápěstí se však vztah nezjistil.

Je potřeba zdůraznit vztah mezi užíváním warfarinu a přítomností a závažností kalcifikací. Nápadně více pacientů s kalcifikacemi užívalo warfarin – 4 % pacientů ve skupině bez kalcifikací, 17 % pacientů se stupněm 1, 23 % pacientů se stupněm 2 a dokonce 47 % pacientů se stupněm 3, tj. s největší tíží a rozsahem kalcifikací. Vztah warfarin a kalcifikační riziko je postupně stále více patrný (Holden, 2007).

Více než tři čtvrtiny pacientů dialyzovaných méně než šest měsíců mělo nález cévních změn na rtg. To znamená, že kalcifikační proces začíná již hluboko v predialyzačním období. To potvrzuje zdůrazňovaný aspekt léčby pacientů s chronickými onemocněními ledvin: osud pacienta v dialyzačním programu je (z velké části) dán kvalitou jeho predialyzační péče a léčby.

Literatura

- Bellasi A, Ferramosca E, Muntner P, et al. Correlation of simple imaging tests and coronary artery calcium measured by computed tomography in hemodialysis patients. *Kidney Int* 2006;70:1623–1628.
- Bellasi A, Raggi P. Techniques and technologies to assess vascular calcification. *Semin Dial* 2007;20:129–133.
- Coen G, Manni M, Mantella E, et al. Are PTH serum levels predictive of coronary calcifications in haemodialysis patients? *Nephrol Dial Transplant* 2007;22:3262–3267.
- Galassi A, Spiegel DM, Bellasi A et al. Accelerated vascular calcification and relative hypoparathyroidism in incident haemodialysis diabetic patients receiving calcium binders. *Nephrol Dial Transplant* 2006;21:3215–3222.
- Holden RM, Booth SL. Vascular calcification in chronic kidney disease: the role of vitamin K. *Nat Clin Pract Nephrol* 2007;3:522–523.

Jean G, Chazot C, Charra B. Hyperphosphataemia and related mortality. *Nephrol Dial Transplant* 2006;21:273–280.

Yamada K, Fujimoto S, Nishiura R et al. Risk factors of the progression of abdominal aortic calcification in patients on chronic haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2007;22:2032–2037.

Mykofenolát mofetil je v indukční léčbě lupusové nefritidy srovnatelně účinný jako cyklofosfamid

Appel GB, Contreras G, Dooley MA, et al. Mycophenolate mofetil versus cyclophosphamide for induction treatment of lupus nephritis. *J Am Soc Nephrol* 2009;20:1103–1112.

Postižení ledvin, které se během života vyvine až u 60 % pacientů se systémovým lupus erythematoses, významným způsobem zvyšuje morbiditu i mortalitu tohoto onemocnění. Prevalence lupusové nefritidy a její odpověď na terapii závisí na věku, pohlaví a etniku. Cyklofosfamid je dnes v indukční léčbě lupusové nefritidy na základě studií amerického National Institute of Health ze 70. a 80. let minulého století (Austin et al., 1986) pokládán za lék volby, a to přes poměrně pomalý nástup účinku a závažné nežádoucí účinky, ke kterým patří zejména sterilita, myelosuprese a (zejména při opakované léčbě) riziko vývoje sekundárních malignit. Mykofenolát mofetil by mohl být na základě nedávno publikovaných výsledků studií z Hongkongu (Chan et al., 2005) i USA (Ginzler et al., 2005) v indukční léčbě lupusové nefritidy minimálně stejně účinný.

Cílem zatím největší klinické studie u pacientů s lupusovou nefritidou ALMS (Aspreva Lupus Management Study) bylo zhodnotit účinnost a bezpečnost mykofenolátu v indukční a udržovací léčbě pacientů s lupusovou nefritidou. Komentovaná práce uvádí výsledky indukční fáze této studie. Na základě předchozích studií (Chan et al., 2005; Ginzler et al., 2005) zde bylo cílem ukázat, že mykofenolát navodí remisi u většího počtu pacientů s lupusovou nefritidou než cyklofosfamid.

Do studie bylo nakonec zařazeno 370 (z původně 460 screenovaných) pacientů s aktivní proliferativní (typ III a IV) a/nebo membranózní lupusovou nefritidou, kteří byli randomizováni (v každé skupině 185 pacientů) k indukční léčbě mykofenolátem mofetilem nebo pulsním cyklofosfamidem. Pacienti v obou větvích se významně nelišili v žádném z demografických, klinických, histologických, laboratorních ani imunologických parametrů. Přibližně 85 % pacientů byly ženy, asi 40 % pacientů bylo bělošského původu, 33 % asijského, asi 35 % hispánského původu; 30 % pacientů bylo z Asie, zhruba stejný počet z Jižní Ameriky a cca po 20 % z USA a ostatního světa. Histologicky byl nejčastější typ IV lupusové nefritidy (event. kombinovaný s typem V – 68 %), následovaný typem III (rovněž event. v kombinaci s typem V – 16 %) a čistou lupusovou membranózní nefropatií (typ V – 16 %). Průměrný vstupní sérový kreatinin byl 100 μmol/l, jen 25 % pacientů mělo kalkulovanou glomerulární filtraci nižší než 1 ml/s/1,73 m² a jen 9 % jich mělo kalkulovanou glomerulární filtraci nižší než 0,5 ml/s/1,73 m², průměrná vstupní proteinurie byla 4,1 g/24 h. Více než 80 % pacientů mělo pozitivní anti-ds-DNA protilátky, 75 % pacientů mělo nižší C3. Průměrný věk zařazených pacientů byl 32 let.

Po 24 týdnech (hodnocení účinku indukční léčby) bylo ve studii 306 pacientů; počet pacientů, kteří ukončili studii předčasně, byl srovnatelný v obou větvích, hlavním důvodem předčasného ukončení studie byly nežádoucí účinky léčby.

Cílová dávka mykofenolátu v indukční fázi byla 3 g/den (postupně navyšována z úvodního 1 g denně dle tolerance). Střední dávka

mykofenolátu v indukční fázi léčby byla 2,6 g/den. Střední počet pulsů cyklofosfamidů byl šest, střední dávka cyklofosfamidů v jednom pulsu byla 0,75 g/m². Mezi oběma větvemi nebyl rozdíl ve střední dávce prednisonu (cca 26 mg/den) ani ve způsobu snižování dávky prednisonu. Pacienti se nelišili ani v typu a dávkách dalších užívaných léků.

Primárním sledovaným parametrem byla odpověď na terapii hodnocená jako pokles poměru proteinurie/kreatinin (Pu/kreat) pod 3 g/g kreatininu u pacientů se vstupní nefrotickou proteinurií (poměr Pu/kreat > 3 g/g kreatininu), nebo pokles alespoň o 50 % u pacientů se vstupní proteinurií < 3 g/g kreatininu se současnou stabilizací (± 25 %) nebo poklesem sérového kreatininu. Sekundárními sledovanými parametry byly procento pacientů v kompletní remisi (normální sérový kreatinin, proteinurie < 0,5 g/24 h, inaktivní močový sediment) a aktivita SLE dle BILAG a SELENA/SLEDAI. Hodnocena byla také bezpečnost léčby.

Primární sledovaný parametr byl dosažen u 56 % pacientů léčených mykofenolátem a u 53 % pacientů léčených pulsním intravenózním cyklofosfamidem. Rozdíl mezi oběma skupinami nebyl statisticky významný, významné ale byly rozdíly v terapeutické odpovědi mezi jednotlivými etnickými skupinami. Mykofenolát byl účinnější než cyklofosfamid u černochů a míšenců (nepřesně definovaná skupina označená v hodnocení etnika jako ostatní), v jiných rasových a etnických skupinách nebyly rozdíly mezi mykofenolátem a cyklofosfamidem statisticky významné, pouze na základě post-hoc analýzy byl cyklofosfamid účinnější než mykofenolát u Hispánců. Mezi pacienty léčenými mykofenolátem a cyklofosfamidem nebyly zjištěny významné rozdíly ani v žádném ze sekundárních sledovaných parametrů (např. kompletní remisi vyvinulo 23,8 % pacientů léčených mykofenolátem a 27 % pacientů léčených cyklofosfamidem a na konci 24. týdne léčby mělo kompletní remisi jen 8,6 % pacientů léčených mykofenolátem a 8,1 % pacientů léčených cyklofosfamidem).

Celkem 96 % pacientů léčených mykofenolátem a 95 % pacientů léčených cyklofosfamidem vyvinulo některý z nežádoucích účinků, během 24 týdnů ale bylo o 40,6 % více nežádoucích účinků u pacientů léčených cyklofosfamidem než u pacientů léčených mykofenolátem. Nejčastějšími nežádoucími účinky byly v obou skupinách (bez významných rozdílů mezi nimi) infekce (65 % pacientů) a trávící potíže (rovněž cca 65 % pacientů). Pacienti na mykofenolátu měli častěji průjem, pacienti na cyklofosfamidě měli častěji nauzeu a zvracení. V mykofenolátové větvi bylo devět úmrtí (sedm na infekci, žádná na aktivitu onemocnění), v cyklofosfamidové větvi zemřelo pět pacientů (dva na infekci a dva na aktivitu onemocnění).

Mykofenolát tedy v této studii nebyl v indukční fázi léčby lupusové nefritidy účinnější než cyklofosfamid, oba léčebné postupy byly srovnatelně účinné a nelišily se významně ani z hlediska celkového výskytu nežádoucích účinků.

KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Vladimír Tesař, DrSc.

Velká mnohorozměrná studie ALMS provedená u etnicky nehomogenní populace pacientů s lupusovou nefritidou typu III – V tedy nepotvrdila výsledky předchozích studií a jejich metaanalýz (Walsh et al., 2007), které ukazovaly na vyšší účinnost mykofenolátu ve srovnání s cyklofosfamidem u pacientů s lupusovou nefritidou.

Podrobnější analýza ukázala velké rozdíly v terapeutické odpovědi na oba typy léčby v různých etnických skupinách. Mykofenolát byl účinnější než cyklofosfamid u převážně černošských pacientů s lupusovou nefritidou, kteří mají vyšší riziko nepřízni-

vého průběhu onemocnění (Contreras et al., 2006). Studie ALMS ale také prokázala srovnatelnou účinnost mykofenolátu a cyklofosfamidů v ostatních populacích včetně naší, tedy bělošské. Vzhledem k tomu, že většina pacientů byla do studie zařazena do jednoho roku od diagnózy systémového lupus erythematoses, nebyl pravděpodobně vliv předchozí léčby na odpověď pacientů na studijní medikaci významný. Poměrně překvapivě nízké procento kompletních remisí (nižší než v předchozích studiích – např. Ginzler et al., 2005) ukazuje mj. na pomalou odpověď na terapii a na dlouhodobé přetrvávání reziduální proteinurie i u pacientů, kteří odpověděli na léčbu. Je třeba si uvědomit, že komentovaná publikace hodnotí pouze indukční fázi studie ALMS; pacienti, kteří odpověděli na léčbu, byli dále randomizováni do udržovací fáze k léčbě mykofenolátem nebo azathioprinem. Tato fáze studie dosud probíhá a teprve její nálezy umožní hodnocení dlouhodobého účinku indukční terapie.

I když ve studii nebyl rozdíl v procentu odpovědi u pacientů s proliferativní lupusovou nefritidou a lupusovou membranózní nefropatií (u obou typů cca 50–55 % odpovědi), nepokládám zařazení pacientů s membranózní nefropatií do studie za optimální. Tito pacienti mají lepší prognózu a stejná proteinurie (a tedy ani stejná antiproteinurická odpověď) u nich nemá stejný prognostický význam.

Pacienti v obou větvích se nelišili ve výskytu nežádoucích účinků (infekce, gastrointestinální příznaky), ačkoli ve výskytu specifických nežádoucích účinků (nauzea, zvracení, alopecie, průjem) byly mezi oběma větvemi očekávané rozdíly. Krátká doba sledování také neumožnila hodnotit možné dlouhodobé nežádoucí účinky terapie cyklofosfamidem, např. gonadotoxicitu a vývoj sekundárních malignit. Úmrtí (s významným podílem infekcí u asijské populace) se vyskytla zejména u pacientů s významně sníženou renální funkcí a ukazují na nutnost redukce dávek imunosupresivní léčby u této skupiny pacientů.

Jaké závěry vyplývají z uvedené studie pro klinickou praxi? Mykofenolát mofetil je v léčbě lupusové nefritidy srovnatelně účinný jako cyklofosfamid. Měl by tedy být pro tyto pacienty dostupný (a pojišťovnami hrazený) minimálně jako alternativní léčba u pacientů, kteří cyklofosfamid netolerují (myelotoxita, hepatotoxita), u nichž cyklofosfamid není účinný nebo kteří již byli léčení cyklofosfamidem opakovaně (kumulativní dávka > 15 g). Mykofenolát by také měl být preferován vzhledem ke gonadotoxicitě cyklofosfamidů u mladých žen a u mužů, kteří by v budoucnosti chtěli mít děti.

Velmi důležitá budou data z udržovací fáze studie ALMS a také dlouhodobé sledování pacientů do studie ALMS zařazených, které by mělo jednak umožnit srovnat dlouhodobou toxicitu léčby (pravděpodobně vyšší riziko gonadotoxicity, myelodysplazie a sekundárních malignit u pacientů léčených cyklofosfamidem) a také dlouhodobý vliv indukční léčby mykofenolátem, resp. cyklofosfamidem na riziko vývoje terminálního selhání ledvin.

Literatura

- Austin HA III, Klippel JH, Balow JE, et al. Therapy of lupus nephritis: Controlled trial of prednisone and cytotoxic drugs. *N Engl J Med* 1986;314:614–619.
- Contreras G, Lenz O, Pardo V, et al. Outcomes in African-Americans and Hispanics with lupus nephritis. *Kidney Int* 2006;69:1846–1851.
- Ginzler EM, Dooley MA, Aranow C, et al. Mycophenolate mofetil or intravenous cyclophosphamide for lupus nephritis. *N Engl J Med* 2005;353:2219–2228.
- Chan TM, Tse KC, Tang CS, et al. Long-term study of mycophenolate mofetil as continuous induction and maintenance treatment for diffuse proliferative lupus nephritis. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:1076–1084.
- Walsh M, James M, Jayne D, et al. Mycophenolate mofetil for induction therapy of lupus nephritis: a systematic review and meta-analysis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007;2:968–975.