

to bylo v plných 29 % ($p < 0,0001$) (Koenig et al, 2007). Relaps základního onemocnění jako příčina selhání funkce štěpu byl ale u obou skupin podobně častý (4,3 % u WG a 4,8 % u SLE).

Závěrem lze tedy konstatovat, že bychom se neměli bát indikovat naše nemocné s ANCA asociovanou vaskulitidou k transplantaci ledvin, jelikož data ukazují, že jejich celkové přežívání i přežívání štěpů, je velmi dobré, resp. srovnatelné s jinými nefropatiemi.

Literatura

- Allen A, Pusey C, Gaskin G. Outcome of renal replacement therapy in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated systemic vasculitis. *J Am Soc Nephrol* 1998; 9:1258–1263.
- Nachman PH, Segelmark M, Westman K, et al. ANCA-associated small vessel vasculitis after transplantation: a pooled analysis. *Kidney Int* 1999; 56:1544–1550.
- Schmitt WH, Opelz G, van der Woude FJ. Clinical course of Wegener granulomatosis (WG) following renal transplantation: new data from the collaborative transplant study. *Rheumatology* 2007;25(Suppl 44):S116.
- Deseilligny CP, Pouchot J, Pagnoux C, et al. Predictors of relapse in Wegener's granulomatosis. *Rheumatology* 2007;25(Suppl 44):S115.
- Koenig CL, Langford CA, Kirchner HL, Hoffman GS. Renal graft survival in Wegener's granulomatosis (WG): comparison to systemic lupus erythematosus (SLE) from a national database. *Rheumatology* 2007;25(Suppl 44):S107.

Změnila dlouho očekávaná léčba eprodisatem sodným prognózu nemocných se sekundární amyloidózou?

*Dember LM, Hawkins PN, Hazenberg BPC, Gorevic PD, Merlini G, Butrimiene I, Litzneb A, Lesnyak O, Puechal X, Lachmann HJ, Obici L, Balshaw R, Garceau D, Hauck W, Skinner M for the Eprodisate for AA Amyloidosis Trial Group. Eprodisate for the treatment of renal disease in AA amyloidosis. *N Engl J Med* 2007;356:2349–2360.*

Amyloidóza je onemocněním charakterizované depozicí amyloidových hmot v extracelulárním prostoru poškozených tkání, které mohou vést k selhání funkce daného orgánu. V případě AA amyloidózy (také nazývané sekundární či reaktivní) je prekursorem pro tvorbu amyloidových depozit SAA (sérový amyloid A), což je reaktant akutní fáze syntetizovaný v játrech. Ledvinné postižení bývá jedním z nejčastějších při AA amyloidóze a projevuje se nefrotickým syndromem a progredující renální insuficiencí. Postižení dalších orgánů (především gastrointestinálního traktu) bývá méně časté.

Kauzální léčba AA amyloidózy dosud neexistovala, základní léčebnou strategií bylo léčit vyvolávající onemocnění. AA amyloidóza se totiž vyskytuje jako komplikace chronických zánětlivých onemocnění (nejčastěji revmatických chorob, nespecifických střevních zánětů, chronických infekcí). Často se ale touto léčbou nedosahuje uspokojivého snížení produkce SAA a amyloidóza progreduje.

Komentovaná práce přináší výsledky multicentrické, randomizované, dvojité slepé a placebem kontrolované studie, ve které byli nemocní s předilekčně renálním postižením v rámci AA amyloidózy léčeni eprodisatem sodným. Eprodisat sodný (Kiacta, Neurochem) patří mezi glykosaminoglykan-mimetika. Tato látka brání vazbě SAA na glykosaminoglykany (především heparan-sulfát) prostřednictvím blokády jejich vazebných míst, a tím znemožňuje agregaci amyloidových fibril. Z tohoto pohledu je možné eprodisat vnímat jako kauzální lék AA amyloidózy.

Do studie bylo zařazeno celkem 183 nemocných z 27 center ve 13 státech. Diagnóza AA amyloidózy musela být potvrzena renální biopsií a nemocní museli mít 24hodinovou proteinurii > 1 g či sníženou glomerulární filtraci (GF) < 1 ml/s, oboje potvrzené opakovaným měřením. Vyřazujícím kritériem byla GF $< 0,33$ ml/s či

s-kreatinin > 265 μ mol/l, diabetes mellitus a více než pětinasobné zvýšení jaterních testů nad normu. Po randomizaci zohledňující velikost proteinurie byli nemocní léčeni buď placebem či eprodisatem sodným v dávce závislé na úrovni renální funkce (nemocní s GF $< 0,5$ ml/s dostávali 800 mg, pacienti s GF 0,5–1,3 ml/s dávku 1 600 mg a nemocní s GF $> 1,33$ ml/s 2 400 mg eprodisatu; podával se dvou denních dávkách ve formě tablet). Imunosupresivní a chorobu modifikující léčba nesměla být měněna během studie a tři měsíce před jejím zahájením. Studie probíhala dva roky. Bezpečnostní kontroly byly prováděny po čtyřech měsících. Při vstupu a ve 12. a 24. týdnu studie byla provedena biopsie abdominálního tuku, která semikvantitativně vyhodnocovala množství amyloidových depozit.

Primárním sledovaným parametrem studie byla progresa renální insuficience a úmrtí v souvislosti s amyloidózou. Ze 183 randomizovaných nemocných ukončilo studii 124 pacientů (63 ve skupině s eprodisatem, 61 v placebové), asi polovina zbylých nemocných buď progredovala do terminálního selhání ledvin, nebo zemřela. Ve skupině léčené eprodisatem bylo více nemocných s těžšími formami vyvolávajících onemocnění či přídatnou chronickou infekcí. V této skupině měli nemocní i nižší sérové koncentrace kreatininu (97 vs. 115 μ mol/l; $p = 0,05$) a nižší střední diastolický TK (78 vs. 82 mm Hg; $p = 0,01$) v porovnání s placebovou skupinou.

Ke zhoršení renální funkce došlo u 27 % nemocných ve skupině léčené eprodisatem a u 40 % nemocných v placebové skupině ($p = 0,06$). Léčba eprodisatem byla spojena se 42% redukcí rizika progresa renální insuficience či úmrtí na amyloidózu (RR 0,58; IS 0,37–0,93, $p = 0,02$), pokud se přihlíželo k oběma složkám sledovaného parametru současně. Pokud se vyhodnocovaly separovaně, pak snížení rizika bylo zaznamenáno především u progresa renální insuficience, riziko úmrtí bylo ve skupině léčené eprodisatem a ve skupině placebové stejné. Z hlediska sekundárních cílů vedla léčba eprodisatem ke zpomalení poklesu GF v porovnání s placebovou skupinou ($-10,9 \pm 5,1$ vs. $-15,6 \pm 4,0$ ml/s; $p = 0,02$). Léčba bohužel nevedla ke zlepšení dalších parametrů, jako proteinurie či frekvence průjmů. Stejně tak nedošlo k významnému ústupu amyloidových depozit z histologických vzorků abdominálního tuku.

Léčba eprodisatem byla vcelku dobře tolerována a nebyl zaznamenán vyšší výskyt nežádoucích účinků během léčby v porovnání s placebovou skupinou. Pět nemocných v obou skupinách během studie zemřelo, důvody byly obdobné a v žádném případě nedošlo k úmrtí v souvislosti s podávanou terapií. Celkově byl ale výskyt nežádoucích účinků velmi vysoký v obou skupinách (98 % v eprodisatové a 93 % nemocných v placebové skupině mělo alespoň jednu hlášenou nežádoucí příhodu nezávažného rázu, těch závažných pak bylo 36 %, resp. 42 %). Mezi ty nejčastější patřily symptomy spojené s muskuloskeletárními projevy, průjem, infekce horních cest dýchacích, bolesti hlavy a nevolnost či zvracení.

Závěrem tedy lze konstatovat, že eprodisat zpomaloval progresi renální insuficience, ale další sledované parametry ovlivnil jen nesignifikantně.

■ KOMENTÁŘ

Doc. MUDr. Romana Ryšavá, CSc.

Výsledky této studie byly lékařskou veřejností zabývající se léčbou nemocných se sekundární amyloidózou velmi netrpělivě očekávány. Amyloidóza, i když to na první pohled nevypadá, je i v současné době smrtelné onemocnění s velmi nepříznivou prognózou. U AA amyloidózy je navíc nutné léčit především základní vyvolávající onemocnění

a ostatní léčebná opatření mají spíše podpůrný charakter. Proto se do léčby eprodisatem, která jako první lék zasahuje přímo do tvorby amyloidových depozit, vkládala velká naděje. A je třeba přiznat, že výsledky komentované studie jsou do značné míry zklamáním. Celkově se sice dosáhlo zpomalení progresu renální insuficience u 42 % nemocných (v placebové skupině klesala GF o 4,7 ml/min/rok rychleji než ve skupině léčené), přežívání ale v porovnání s placebovou skupinou významně prodlouženo nebylo. Jestli jsou tato data ovlivněna krátkodobostí studie či tím, že léčba byla podávána jen těm pacientům, u nichž již byla snížena GF, a tudíž tito pacienti trpěli pokročilejšími stadii onemocnění, není jasné. Na druhou stranu nebylo v eprodisatové skupině zaznamenáno zvýšení SAA, CRP ani sedimentace erytrocytů v porovnání s kontrolami, což by nasvědčovalo těžším stadiím amyloidózy v porovnání s placebovou skupinou. Stejně tak minimální účinek měl eprodisat na snížení proteinurie. Tento fakt je jistě velmi důležitý, jelikož velikost proteinurie může zásadním způsobem ovlivňovat progresi renální insuficience. Tam, kde bylo dosaženo snížení (či vymizení) proteinurie a poklesu hladin SAA (což v komentované práci nebylo zaznamenáno), byla popsána i redukce amyloidových depozit a vymizení nefrotického syndromu (Crowley et al, 1989; Verschueren et al, 2003). Tím, že eprodisat nesnižuje syntézu SAA, nemůže také redukovat formování SAA oligomerů a protifilament. To, že se po léčbě eprodisatem nezměnila i amyloidová depozita v abdominálním tuku, lze pravděpodobně vysvětlit tím, že případná resorpce depozit je velmi dlouhodobý proces, a navíc je třeba si uvědomit, že v případě AA amyloidózy se prakticky nikdy nepodaří základní proces úplně eliminovat, pouze ho částečně tlumíme (a vzhledem k tomu, že nedošlo ke snížení hladin SAA ani CRP, byl v této studii útlum aktivity základního onemocnění zanedbatelný).

Určitou další nevýhodou studie je fakt, že přesto, že k léčbě eprodisatem byli nemocní řádně randomizováni, léčba základního onemocnění nebyla nikterak standardizovaná a nemocní byli léčeni různě agresivní léčbou (i když ta se v průběhu studie nesměla měnit).

Zdá se tedy více než jasné, že léčba eprodisatem bude vhodná pro kombinační léčbu, která bude muset současně obsahovat co nejagresivnější terapii vyvolávajícího onemocnění (i za použití např. biologické léčby) s cílem snížit nejen FW a CRP, ale především potlačit produkci SAA.

Literatura

Crowley S, Feinfeld DA, Janis R. Resolution of nephrotic syndrome and lack of progression of heroin-associated renal amyloidosis. Am J Kidney Dis 1989; 13: 333-335.

Verschueren P, Lensen F, Lerut E et al. Benefit of anti-TNFalfa treatment for nephrotic syndrome in a patient with juvenile inflammatory bowel disease associated spondylarthropathy complicated with amyloidosis and glomerulonephritis. Ann Rheum Dis 2003; 62: 368-369.