

Monoterapie membranózní glomerulonefritidy tacrolimem

Praga M, Barrio V, Juarez GF, Luno J; Grupo Espanol de Estudio de la Nefropatia Membranosa. Tacrolimus monotherapy in membranous nephropathy: a randomized controlled trial. Kidney Int 2007;71:924–30.

Membranózní glomerulonefritida (MGN) je častou příčinou nefrotického syndromu (NS) u dospělých. V několika prospektivních studiích byla u nemocných s MGN a NS (a normálními renálními funkcemi) prokázána účinnost imunosupresivní léčby obsahující kortikosteroidy v kombinaci s alkylačními látkami (chlorambucilem či cyklofosfamidem) (Ponticelli, 1989, 1998).

Nežádoucí účinky této léčby jsou však poměrně časté. Navíc je nutno vzít v úvahu některé příznivé rysy nemoci, jakými jsou spontánní remise či poměrně pozvolná progresse do stadia chronického selhání ledvin (CHSL). Proto imunosupresivní léčbě dávali někteří autoři přednost pouze v případech závažného NS či rychlého poklesu renálních funkcí (Du Buf-Vereijken, 2005) Jako alternativní terapie byla před více než dvaceti lety navržena léčba cyklosporinem. Cattran prokázal, že léčba cyklosporinem vede ke zlepšení prognózy u nemocných s MGN a postupnému poklesu renálních funkcí (Cattran, 1995). V rámci rozsáhlé multicentrické studie v Severní Americe byla recentně dokumentována účinnost léčby MGN cyklosporinem u nemocných se zachovanou funkcí ledvin (Cattran, 2001). U 75 % léčených nemocných bylo dosaženo částečné či úplné remise (ČR, resp. ÚR), avšak počet relapsů po vysazení cyklosporinu byl vysoký. Komentovaná studie byla zaměřena na ověření účinnosti léčby tacrolimem – látky ze skupiny kalcineurinových inhibitorů – u nemocných s idiopatickou MGN.

Soubor a metody: Studie byla vedena v letech 2003–2006 ve 13 španělských centrech. Vstupní kritéria zahrnovala: biopsicky prokázaná diagnóza MGN, věk 18–70 let, nefrotická ($>3,5$ g/24 h) proteinurie s hypalbuminemií (<3 g/dl) trvající nejméně devět měsíců před vstupním screeningem, glomerulární filtrace (Cockcroft-Gaultova formule) ≥ 50 ml/min/1,73 m². Pacienti byli léčeni nejméně dva měsíce před zařazením maximálními dávkami inhibitorů ACE či sartanů. Vyřazeni byli nemocní se sekundární MGN a nemocní léčení imunosupresivou v předchozích šesti měsících. Nemocní byli náhodně randomizováni do skupiny léčebné a kontrolní. Všem nemocným byla ponechána stávající léčba inhibitory ACE či blokátory receptorů AT₁ pro angiotensin II (sartany), ve skupině léčené byla navíc zahájena léčba tacrolimem v dávce 0,05 mg/kg/den rozdělená do dvou dávek s 12hodinovým intervalem. Dávkování bylo následně upraveno tak, aby byla dosažena koncentrace v krvi (trough) 3–5 ng/ml. Pokud nedošlo k remisi do dvou měsíců, byla dávka zvýšena tak, aby se cílové rozmezí tacrolimu v krvi pohybovalo mezi 5–8 ng/ml. Léčba byla udržována ve stejné dávce 12 měsíců, následně po dobu dalších šesti měsíců byly dávky tacrolimu postupně snižovány o 25 % (v měsících 12, 14 a 16) a konečně po 18 měsících byla léčba ukončena. Primárním hodnotícím kritériem studie bylo zjištění počtu nemocných, kteří dosáhli ÚR či ČR. Úplná remise byla definována jako proteinurie $<0,5$ g/24 h plus stabilní GF (≥ 50 ml/min/1,73 m²) a částečná remise jako proteinurie $<3,5$ g/24 h a současně o 50 % nižší než při vstupu do studie plus stabilní GF. Sekundární sledovaný parametr tvořily renální přežití a vývoj proteinurie. Renální přežití bylo hodnoceno na podkladě 50% vzestupu vstupních sérových koncentrací kreatininu (S_{Cr}).

Výsledky: Studii absolvovalo celkem 48 nemocných, 25 ve skupině s tacrolimem a 23 ve skupině kontrolní. Vstupní charakteristika obou skupin se významně nelišila: průměrný věk 50,1 \pm 12,2 vs. 43,7 \pm 12,1 let, pohlaví (m/ž) 20/3 vs. 20/5, doba od diagnózy 45 \pm 66 vs. 58 \pm 100 měsíce, S_{Cr} 1,1 \pm 0,3 vs. 0,98 \pm 0,2 mg/dl, proteinurie 8,4 \pm 5,4 vs. 7,2 \pm 3,3 g/24 h, předchozí léčba imunosupresivou 9 vs. 10. Po celou dobu trvání studie bylo dosaženo významně vyššího počtu remisí ve skupině s tacrolimem ve srovnání s kontrolní skupinou – dle Kaplan-Meierovy metody byla pravděpodobnost remise v šestém měsíci 58 % vs. 10 %, ve 12. měsíci 82 % vs. 24 % a v 18. měsíci 94 % vs. 35 %. Nemocní, kteří dosáhli remise (nezávisle na druhu léčby), byli mladší a jejich vstupní hodnoty renálních funkcí byly zachovalejší. Během postupného vysazení tacrolimu nedošlo k žádnému případu relapsu NS,

avšak po vysazení tacrolimu po 18. měsíci došlo k relapsu NS u 9/19 nemocných sledovaných v dalším 12měsíčním období. U jednoho pacienta léčeného tacrolimem a u šesti nemocných v kontrolní skupině došlo k významnému zhoršení renálních funkcí. Proteinurie se významně snížila v obou skupinách během celé studie, přičemž k výraznějšímu poklesu došlo ve skupině s tacrolimem. Nežádoucí účinky byly v obou skupinách vzácné, přičemž ve skupině s tacrolimem byla pozorována častěji porucha glycidového metabolismu (mírného stupně).

Diskuse: Jedná se o první prospektivní randomizovanou studii, která prokázala, že tacrolimus v monoterapii má schopnost navodit remisi u významného počtu nemocných s idiopatickou MGN. Při této léčbě bylo rovněž dosaženo příznivého účinku na renální funkce ve srovnání s kontrolní skupinou. Nežádoucí účinky léčby tacrolimem byly vzácné a nezávažné. Podobně jako při léčbě cyklosporinem došlo v poměrně značném procentu případů k relapsu NS po vysazení léčby. Otázkou do budoucna je, zda by nebylo možno dosáhnout dlouhodobější remise ponecháním menší dávky tacrolimu.

■ KOMENTÁŘ Prof. MUDr. Miroslav Merta, CSc.

Idiopatická MGN je jednou z nejvýznamnějších příčin NS u dospělých nemocných. Není proto jistě překvapením, že tématům prognózy těchto nemocných a navrhovaným léčebným postupům je věnována značná pozornost. V Postgraduální nefrologii byla dosud analyzována problematika prognózy a rizikových faktorů idiopatické MGN (PGN 3/2004), dále problematika účinnosti imunosupresivní léčby u idiopatické MGN (PGN 5/2004) a recentně (PGN 5/2006) byly uvedeny nejnovější poznatky o léčbě idiopatické MGN rituximabem. Prognózy idiopatické MGN se dotýkal článek a komentář zabývající se problematikou vybraných genetických polymorfismů (TNF α) vyšetřených na rozsáhlém souboru nemocných s idiopatickou MGN (PGN 1/2007).

Co přináší komentovaná práce nového a v čem jsou její slabiny? Nesporně největším kladem studie je skutečnost, že se jedná o první prospektivní kontrolovanou studii zabývající se účinností léčby tacrolimem u idiopatické MGN. Předchozí publikovaná sdělení byla buď kasuistické povahy, či byla zaměřena na efekt léčby tacrolimem u glomerulonefritid obecně (a nikoli specificky na MGN). Pozitivně lze hodnotit tu část metodologického přístupu spočívající v dlouhodobém (resp. trvalém) podání inhibitorů ACE a sartanů po dobu studie, tak aby bylo možno „odfiltrovat“ potenciální účinek této významné skupiny léků. Výhodou studie je také delší doba jejího trvání (12 měsíců „plné léčby“, resp. 18 měsíců, bereme-li v úvahu léčbu s redukovánými dávkami tacrolimu). Pozitivem je také použití tacrolimu v imunosupresivní monoterapii (a tím vyloučení účinku kortikosteroidů). Při kritickém pohledu lze jistě vyjádřit pochybnost nad vhodností uspořádání studie, v jejímž rámci se porovnává imunosupresivní intervence s konzervativním (ne-imunosupresivním) přístupem. V tomto směru by jistě bylo zajímavější porovnání dvou imunosupresivních látek mezi sebou. Také volba primárního hodnotícího kritéria úspěšnosti léčby – tj. remise (úplná či částečná) – může být vnímána jako problematická. Je totiž dobře známo, že u této choroby dochází k relativně velkému počtu spontánních remisí, a také to, že dosažení remise nezvylučuje vznik pozdějšího relapsu NS. Na druhou stranu je třeba si uvědomit, že dosažení remise (byť jen částečné) příznivě ovlivňuje dlouhodobou prognózu nemoci (Trojanov, 2004).

Pokud bereme v úvahu tyto okolnosti, lze se na podkladě výsledků studie vyjádřit o působení tacrolimu u idiopatické MGN následovně:

■ *V porovnání s kontrolní skupinou (konzervativní léčbou) bylo možno docílit významně častějšího počtu remisí, z nichž větší část měla*

povahu ČR. Záby po úplném vysazení (nikoli však při částečné redukci léčby) došlo k poměrně značnému počtu relapsů. Tento efekt je blízký pozorování u nemocných léčených cyklosporinem, a je tedy méně příznivý než výsledky léčby alkylačními látkami (kde lze dosáhnout trvalejší a úplnější remise).

- Nefrotoxický účinek nebyl jednoznačně dokumentován, ačkoli u jednoho nemocného došlo k významnému poklesu ledvinných funkcí v průběhu studie.
- Další nežádoucí účinky léčby tacrolimem nebyly ve významném počtu a výraznější míře pozorovány.

Tacrolimus, látka ze skupiny kalcineurinových inhibitorů, příbuzná svým mechanismem působení cyklosporinu, se tak jeví jako alternativa cyklosporinu při léčbě idiopatické MGN. Za současného stavu poznání lze při jeho použití očekávat velmi blízký (imunosupresivní) efekt jako při léčbě cyklosporinem (bobužel včetně četných relapsů po vysazení léčby) a jiné (patrně méně závažné) spektrum nežádoucích účinků. To by mohlo představovat lákavou alternativu, při jinak obdobné ceně obou léčiv.

Výsledky této studie jsou v souladu s takovým uvažovaným léčebným algoritmem u idiopatické MGN, kdy základním krokem je stratifikace nemocných dle rizikových faktorů. V případě zařazení nemocného do rizikové skupiny (negativní rizikové faktory: výše NS, pokles renálních funkcí, mužské pohlaví, vyšší věk) by pak měla být volena imunosupresivní léčba (v první linii alkylační látky/kortikosteroidy, v druhé linii či alternativně cyklosporin (a další látky včetně tacrolimu) (Lai, 2007).

Literatura

Ponticelli C, Zucchelli P, Passerini P, et al. A randomized trial of methylprednisolone and chlorambucil in idiopathic membranous nephropathy. *N Engl J Med* 1989;320: 8–13.

Ponticelli C, Altieri P, Scolari F, et al. A randomized study comparing methylprednisolone plus chlorambucil versus methylprednisolone plus cyclophosphamide in idiopathic membranous nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 1998;9:444–450.

Du Buf-Vereijken PWG, Branten AJW, Wetzels JFM. Idiopathic membranous nephropathy: outline and rationale of a treatment strategy. *Am J Kidney Dis* 2005;46: 1012–1029.

Cattran DC, Greenwood C, Ritchie S, et al. A controlled trial of cyclosporine in patients with progressive membranous nephropathy. *Canadian Glomerulonephritis Study Group. Kidney Int* 1995;47:1130–1135.

Cattran DC, Appel GB, Hebert LA, et al., for the North American Nephrotic Syndrome Study Group. Cyclosporine in patients with steroid-resistant membranous nephropathy: a randomized trial. *Kidney Int* 2001;59:14.

Lai KN. Membranous nephropathy: when and how to treat. *Kidney Int* 2007;71: 841–843.

Troyanov S, Wall CA, Miller JA, et al; Toronto Glomerulonephritis Registry Group. Idiopathic membranous nephropathy: definition and relevance of a partial remission. *Kidney Int* 2004;66:1199–205.

že se upřednostní rychlost ultrafiltrace (UFR) v první fázi HD. Tím je snížen negativní důsledek daný odstraněním tekutin a působení na kardio-cirkulační adaptační mechanismy v pozdní fázi HD. Některé z uvedených systémů pracují s měnlivou koncentrací sodíku v dialyzátu, jiné s modulací teploty dialyzátu (Oliver, 2001; Rosales, 2000). Určitým paradoxem zůstává, že až dosud nemohl krevní tlak (TK), který se jeví klíčovou veličinou jakékoli formy kontroly, vstupovat do systému jako vložený parametr. Pokud by tomu tak bylo, mohla by hodnota TK zpětnovazebně sloužit k úpravě UFR. Zařízení *bioLogic RR*, které bylo implementováno do systému Dialog Advanced dialysis machine (B Braun), je schopno za použití TK jako vloženého parametru a následné úpravy UFR, dosáhnout retroaktivní kontroly a stabilizace TK během HD (tzv. automatic blood pressure stabilization system, ABPS). Strategie UFR je zaměřena na optimalizaci cévního plnění a zachování minimálních variací TK v konečné fázi HD. Systém zpětnovazebné kontroly TK je založen na principech FL, podložené znalostmi o chování TK v průběhu HD (Nordio, 1995). Cílem studie bylo ověřit funkčnost uvedeného systému na pokles DH na reprezentativním souboru nemocných.

Uspořádání studie: multicentrická (15 italských HD center) prospektivní studie. V úvodní fázi byla stanovena suchá hmotnost pacienta. Během studie bylo u každého pacienta provedeno 30 HD sezení, kdy se v alternaci střídaly HD s ABPS systémem (tj. měnlivou UFR) – typ léčby A, a konvenční HD (s konstantní UFR) – typ léčby B.

Pacienti a metody: Zařazení byli pacienti: na HD léčbě delší než rok, bikarbonátová HD trvající > 3 h, stabilní klinická situace, mezidialyzační přírůstky ≤ 5 % tělesné hmotnosti a přítomnost epizod DH u nejméně 30 % HD sezení v posledních dvou měsících. *Akutní DH byla definována:* pokud byl pre-dialyzační systolický TK (sTK) ≥ 100 mm Hg; jakýkoli pokles sTK (i bez příznaků) na ≤ 90 mm Hg; pokud byl pre-dialyzační systolický TK (sTK) < 100 mm Hg; jakýkoli pokles sTK nejméně o 10 %, spojený spříznaky; jakýkoli pokles sTK ≥ 25 % z pre-dialyzačních hodnot spojený se specifickými příznaky. System BioLogic RR pracuje s algoritmem: vstupní hodnota TK → výstupní UFR. V systému musí být specifikovány dvě veličiny: 1) UFR_{max} , tj. maximální UFR pro konkrétního pacienta vyjádřená v % hodnoty UFR užitě při konvenční HD; 2) kritická hodnota TK, tj. TK, při němž se u pacienta obvykle objevují příznaky. TK je měřen v pětiminutových intervalech. Na začátku HD sezení je zvolena UFR_{max} , která