

KOMENTÁŘ

Doc. MUDr. Romana Ryšavá, CSc.

Některé práce z minulosti se zaměřily především na koincidence celiakie a IgA nefropatie (IgAN), jejíž výskyt byl u tohoto střevního onemocnění deklarován jako nejvyšší ze skupiny CGN. Collin a spol. (2002) dokonce ve své práci uvádějí výskyt celiakie u 3–4 % nemocných s biopticky ověřenou IgAN. Jiní autoři ale takto vysoký výskyt celiakie u IgAN nepotvrdili. Na druhou stranu se také objevila hypotéza, že IgAN, která je mimo jiné provázána zvýšenou tvorbou IgA protilátek proti řadě potravinových antigenů (včetně gliadinu), by mohla hrát určitou patogenetickou roli při rozvoji celiakie. Současně bylo v experimentu zjištěno, že gliadin může indukovat depozici IgA do mesangia ledvin. Jedna z řady prací sledovala výskyt IgA antiendomysialních a anti gliadinových protilátek u nemocných s prokázanou IgAN, celiakií a u kontrol a zjistila, že tento typ protilátek je zvýšen u pacientů s celiakií, ale ne i nemocných s IgAN či kontrol. Závěr studie vyzněl tedy ve smyslu, že u nemocných s IgAN není riziko vzniku latentní formy celiakie zvýšeno (Sategna-Guidetti et al., 1992). V otázce vlivu antigenemie na rozvoj renálních onemocnění u celiakie se zdá, že nehráje takovou roli, jaká se jí v minulosti přisuzovala. Celiakie je standardně asociovaná s přítomností HLA antigenů DR3, DR4, DQ2 a DQ8. Tato antigenní výbava je častější i u nemocných s DM 1. typu, ale rozhodně ne u nemocných s IgA nefropatií.

Pokud jde o zvýšený výskyt celiakie u nemocných dialyzovaných či podstupujících transplantaci ledviny, sami autoři připouštějí možnost určité „dezinterpretace“ výsledků. U řady pacientů totiž nešlo revokovat otázku přesné diagnózy celiakie (retrospektivní sledování). Ta mohla být stanovena jen na základě pozitivivity příslušných protilátek a klinických symptomů (popřípadě zlepšení po zavedení bezlepkové diety), nikoli histologicky pomocí enterobiopsie. Smedby (2005) ve své práci ukázal, že pozitivita příslušných protilátek se se specifivitou 85 % vyskytovala i u nemocných s maligním lymfomem střeva.

Jako možné příčiny zvýšené incidence renálních onemocnění u nemocných s celiakií lze vystopovat několik faktorů. Jednak zde zřejmě hraje roli zvýšená aktivita celiakie se začátkem onemocnění v časnejším věku, jednak fakt, že pokud je imunitní systém aktivován a vznikne jedno imunopatologické onemocnění (celiakie), je zvýšená pravděpodobnost vzniku i dalšího (glomerulonefritida). Ledviny nemocných s celiakií jsou vystaveny ve větší míře vlivům faktorů s nefrotoxickým účinkem, včetně zvýšených hladin NO a snížení inhibitorů eNOS. Současně je zde zvýšená aktivace autoreaktivních periferních lymfocytů (DiSabatino, 1998).

Literatura

- Collin P, Syrjanen J, Partanen J, et al. Coeliac disease and HLA DQ in patients with IgA nephropathy. *Am J Gastroenterol* 2002;97:2572–2576.
- DiSabatino A, Bertrandi E, Casadei Maldini M, et al. Phenotyping of peripheral blood lymphocytes in adult coeliac disease. *Imunology* 1998;95:572–576.
- Sategna-Guidetti S, Ferfaglia G, Bruno M, et al. Do IgA anti gliadin and IgA antiendomysium antibodies show there is latent coeliac disease in primary IgA nephropathy? *Gut* 1992;33:476–478.
- Smedby KE, Akerman M, Hildebrand H, et al. Malignant lymphomas in coeliac disease: evidence of increased risks for lymphoma types other than enteropathy-type T cell lymphoma. *Gut* 2005;54:54–59.

Je intervenční léčba ICHS u hemodialyzovaných nemocných spojena s lepší prognózou než medikamentózní?

Yasuda K, Kasuga H, Aoyama T, Takahashi H, Toriyama T, Kawade Y, Iwashima S, Yamada S, Kawahara H, Maruyama S, Yuzawa Y, Ishii H, Murohara T, Matsuo S. Comparison of percutaneous coronary intervention with medication in the treatment of coronary artery disease in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 2006;17:2322–2332.

Incidence ischemické choroby srdeční (ICHS) je u hemodialyzovaných (HD) nemocných až desetkrát vyšší než v běžné populaci. Kromě běžných rizikových faktorů pro ICHS se na ní podílí i řada dalších, jako jsou uremické toxiny, porucha kalciofosfátového metabolismu a zvýšené hodnoty některých protrombotických faktorů. Celková kardiovaskulární mortalita u hemodialyzovaných pacientů pak je oproti běžné populaci zvýšená 20–35krát. Zde hraje určitý vliv i faktory spojené s hemodialyzační léčbou, jako přítomnost arteriovenózní píštěle, významné volumové změny během dialýzy či některé imunopatologické stavy odstartované během dialýzy při styku krve s bioinkompatibilní membránou.

Autoři této japonské práce se zaměřili na srovnání intervenčního řešení ICHS u hemodialyzovaných pacientů pomocí perkutánní koronární intervence (PCI) zahrnující angioplastiku i stenting s konzervativní – medikamentózní léčbou. Důvodem provedení studie byl fakt, že v literatuře chyběla komparativní studie tohoto typu u HD pacientů.

Kohorta 893 nemocných léčených hemodialýzou v daném zařízení byla vyšetřena pomocí echokardiografie a zátěžové ergometrie (běžící pás). Na základě těchto testů bylo u 259 nemocných vysloveno naléhavé podezření na ICHS a ti poté byli zařazeni do studie. Nemocní, kteří již v minulosti prodělali infarkt myokardu, srdeční selhání či PCI a bypass, byli ze studie vyřazeni. Pacienti byli sledováni celkem po dobu pěti let. Všem 259 nemocným byla provedena koronarografie a dle výsledku byli pacienti rozděleni do tří skupin: 122 nemocných bez signifikantní stenózy v koronárním řečišti, 88 pacientů s významnou stenózou léčených PCI a 49 nemocných s významnou stenózou léčených medikamentózně. Rozhodnutí o provedení PCI ve skupině nemocných se signifikantní stenózou bylo ponecháno na pacientovi. Primárními sledovanými ukazateli studie byla kardiovaskulární a celková mortalita.

V průběhu sledování byli pacienti léčeni standardní hemodialýzou třikrát týdně. Jedenkrát měsíčně byly prováděny kontroly EKG a rentgen srdce a plic. Echokardiografie (ECHO) a zátěžový test se prováděly ve skupině bez stenózy jednou ročně, ve skupinách po PCI a medikamentózní léčbě šest měsíců. Koronarografie se u všech nemocných dělala nejméně jednou ročně, nebo za situace zhoršení klinických obtíží či nálezu při neinvazivních vyšetřeních. Medián sledování byl v celé skupině 39 měsíců. Průměrný věk nemocných ve skupinách se příliš nelišil a byl kolem 62 let, stejně tak srovnatelné byly parametry týkající se za-

stoupení obou pohlaví a celkové délky dialyzačního léčení (5,5–6,5 roku). Čím se ale skupiny lišily, byla incidence diabetes mellitus, kdy ve skupině bez stenózy bylo významně méně diabetiků v porovnání s ostatními dvěma (30 % vs. 58 % v medikamentózní a 57 % v PCI; $p < 0,01$). Ve skupině PCI byl významně vyšší výskyt nestabilní anginy pectoris v porovnání s ostatními skupinami (42 % vs. 13 % ve skupině bez stenózy a 19 % v medikamentózní skupině; $p < 0,01$), což by mohl být důvod, proč tyto nemocní byli ochotni podstoupit PCI. Z našeho pohledu ještě může být zajímavý fakt, že průměrný BMI byl ve všech skupinách kolem 20 kg/m².

V průběhu sledování 50/88 nemocných v PCI skupině vyvinulo novou stenózu (u 28 v původním místě a u 22 *de novo*), všichni podstoupili další PCI. *De novo* stenózu vyvinulo 9/49 v medikamentózní skupině a 3/122 ve skupině bez stenózy, z nich po jednom v každé skupině podstoupilo PCI. Aortokoronární bypass prodělalo během sledování celkem po dvou nemocných v PCI skupině a skupině bez stenózy. Těchto šest nemocných bylo ze sledování vyřazeno.

Na konci sledovaného období zemřelo celkem 31/119 (26,0 %) nemocných ve skupině bez stenózy, 33/86 (38,3 %) nemocných s PCI a 29/48 (60,4 %) nemocných na medikamentózní léčbě, což je významně méně v porovnání s předchozími dvěma skupinami ($p < 0,001$). Úmrtí z kardiální příčiny bylo diagnostikováno u 14/119 (11,7 %) nemocných bez stenózy, 14/86 (16,2 %) nemocných v PCI skupině a u 19/48 (39,5 %) nemocných na medikamentózní léčbě, což je opět podstatně méně v porovnání s předchozími skupinami ($p < 0,001$). Největší podíl na kardiálním úmrtí v medikamentózně léčené skupině mělo chronické srdeční selhání (22,9 % z celkových 39,5 %).

Jako nezávislé prediktivní faktory kardiálního a celkového úmrtí byly podle Coxovy mnohorozměrové regresní analýzy identifikovány provedení (resp. neprovedení) PCI, vyšší věk a nižší sérové koncentrace albuminu. Pokud se posuzovala hypotéza, že „single-vessel disease“ nemá u nemocných podstupujících PCI výhodu v porovnání s medikamentózní léčbou, byla potvrzena jen pro celkové přežití. Pětileté kardiální přežití bylo u těch nemocných, kteří podstoupili PCI pro „single-vessel disease“ 89,4 %, zatímco u nemocných léčených konzervativně jen 51,3 % ($p = 0,043$).

Závěrem tedy autoři konstatují, že provedení PCI u nemocných podstupujících hemodialyzační léčbu je spojeno s výrazně lepším dlouhodobým přežíváním jak kardiálním, tak celkovým v porovnání se skupinou nemocných léčených jen medikamentózně. Platí to i za předpokladu, že jde o izolované postižení jen jedné hlavní věnčité tepny.

KOMENTÁŘ

Doc. MUDr. Romana Ryšavá, CSc.

Závěry této studie se do určité míry daly předvídat, ale jednoznačné doklady pro tento předpoklad zatím v literatuře chyběly. Některé práce u nedialyzovaných nemocných srovnávajících PCI s medikamentózní léčbou deklarovaly, že PCI nemá u ne-

mocných s postižením jedné koronární tepny lepší výsledky než konzervativní postup a že z PCI profitovali jen pacienti se dvěma a více stenózovanými tepnami (Parisi et al., 1992; RITA-2, 1997). Komentovaná práce japonských autorů tyto závěry u dialyzovaných nemocných nepotvrdila, a naopak prokázala, že i u pacientů se „single-vessel disease“ je PCI z hlediska kardiálního přežití přínosem. Stejně skepticky vyzněla některá pozorování, která poukazovala na vysokou incidenci restenóz po provedení PCI u hemodialyzovaných nemocných (DeLemos et al., 1996). Příčina je zřejmě ve větším sklonu ke kalcifikacím a v přítomnosti difuzních koronárních lézí. I v komentované práci byl počet restenóz relativně vysoký (57 %), přesto opakovaný intervenční výkon významně zlepšil přežívání nemocných.

V komentovaném článku se ukazuje intervenční léčba pro nemocné s ICHS přínosnějším řešením v porovnání s léčbou medikamentózní. Do této analýzy ale nebyli zahrnuti nemocní, kteří by podstoupili aortokoronární bypass (CABG). Tuto problematiku řešila práce amerických autorů, kteří vyhodnocovali celkové a kardiální přežití/úmrtí u nemocných v dialyzačním léčení podstupujícím PCI prostou, s aplikací stentu a CABG. V této analýze bylo ve skupině CABG větší procento úmrtí bezprostředně po výkonu (8,6 %) v porovnání se skupinou PCI bez stentu (6,4 %) a se stentem (4,1 %). Na druhou stranu ale dvouleté přežívání nemocných po CABG bylo 56,4 %, u PCI bez stentu 48,2 % a se stentem 48,4 % (významně nižší v porovnání s CABG, $p < 0,001$) (Herzog et al., 2002). Pokud bychom srovnávali jen PCI, pak v komentované studii je dvouleté přežívání výrazně lepší než v práci Herzoga (74,2 % vs. 48,2 %). Jaké by mohlo být vysvětlení? Jednak je možné, že do určité míry zde hraje vliv podmínky socio-ekonomické, rasové a výživové (Japonci měli podstatně nižší BMI v porovnání s americkou populací, obě rasy se také lišily průměrným dožitým věkem). Dalším vysvětlením může být fakt, že nemocní v japonské studii byli opakovaně vyšetřováni na EKG a echokardiograficky, bez ohledu na přítomnost či nepřítomnost symptomů. Lze tedy předpokládat, že většina lézí se odhalila dříve, než se mohla uplatnit klinicky a vyústit v srdeční selhání či akutní infarkt myokardu.

Relativně vysoký počet nemocných, kteří měli pozitivní nález na echokardiografii a zátěžový test a neměli signifikantní stenózu v koronárním řečišti, lze nejspíše objasnit tím, že pro Asiaty (a Japonce obzvláště) je typická přítomnost vazospastické (Prinzmetalovy) formy ICHS, kde důležitější léčbou než PCI je terapie blokátory kalciových kanálů. To je také důvod, proč relativně malý počet pacientů ve studii byl léčen beta-blokátory (jen 4,5–10 %), a naopak většina měla léčbu blokátory kalciových kanálů.

Jedním z hlavních nedostatků komentované studie je fakt, že rozdělení nemocných do skupin nebylo provedeno na základě randomizace, ale podle volby nemocných a jejich ochoty podstoupit intervenční výkon. Nemocní v PCI skupině měli signifikantně častěji anginu pectoris a tudíž symptomy, které je nutily k intervenčnímu řešení. Tím se dříve ošetřily postižené tepny a mohlo se prodloužit jejich přežívání. Naopak nemocní v medikamentózní skupině nebyli ošetřeni i přes možnou přítomnost závažného nálezu (němá ischemie) a tento fakt mohl přispět ke zvýšení jak kardiálního, tak celkové mortality.

Literatura

DeLemos JA, Hillis LD. Diagnosis and management of coronary artery disease in patients with end-stage renal disease on hemodialysis. *J Am Soc Nephrol* 1996;7:2044–2054.

Herzog ChA, Ma JZ, Collins AJ. Comparative survival of dialysis patients in the United States after coronary angioplasty, coronary artery stenting, and coronary artery bypass surgery and impact of diabetes. *Circulation* 2002;106:2207–2211.

Parisi AF, Folland ED, Hartigan P. A comparison of angioplasty with medical therapy in the treatment of single-vessel coronary artery disease. Veterans affairs ACME investigators. *N Engl J Med* 1992;326:10–16.

RITA-2 trial participants. Coronary angioplasty versus medical therapy for angina: The Second Randomised Intervention Treatment of Angina (RITA-2) trial. *Lancet* 1997;350:461–468.

Kteří pacienti s idiopatickou membranózní nefropatií mohou být úspěšně léčeni rituximabem?

Ruggenti P, Chiurciu C, Abbate M, et al. Rituximab for idiopathic membranous nephropathy: who can benefit? Clin J Am Soc Nephrol 2006;1:738–748.

Přestože je idiopatická membranózní nefropatie nejčastější příčinou nefrotického syndromu u osob ve věku nad 40 let, nestojí současná doporučení léčby tohoto onemocnění na dostatečně pevných základech. Není jasné, jak spolehlivě definovat pacienty s progresivním průběhem onemocnění, kteří mohou profitovat z léčby, aniž bychom zbytečně léčili pacienty s tendencí k vývoji spontánní remise, neexistují studie dostatečného rozsahu srovnávající účinnost léčby cytostatiky a cyklosporinem, všechny publikované studie jsou malého rozsahu a sledují (až na výjimky) jen vliv léčby na dosažení remise nefrotického syndromu, nikoli na riziko vývoje chronické renální insuficience. Je tedy zřejmé, že jsou potřeba další informace o patogenezi onemocnění, laboratorních markerech aktivity a rizikových faktorech progresu. Léčebné postupy by měly být dostatečně netoxické a měly by mít pokud možno dlouhodobý (nejlépe trvalý) efekt.

Rituximab je chimerická monoklonální protilátka zaměřená proti antigenu CD20 exprimovanému lymfocyty B. Podání této protilátky vede k dlouhotrvající (měsíce) depleci lymfocytů B. Malé nekontrolované studie ukázaly, že rituximabem lze navodit remisi u pacientů s ANCA-asociovanou renální vaskulitidou, systémovým lupus erythematoses a lupusovou nefritidou, kryoglobulinémií a také u některých pacientů s idiopatickou membranózní nefropatií (Remuzzi et al., 2002).

V komentované studii analyzovali autoři retrospektivně klinické, laboratorní a histologické parametry, které měly vztah k odpovědi pacientů s idiopatickou membranózní nefropatií na léčbu rituximabem. Nalezené prediktory byly použity a priori u pacientů s idiopatickou membranózní nefropatií, kteří byli indikováni k léčbě rituximabem. Vývoj onemocnění u těchto vybraných pacientů byl sledován prospektivně.

Do retrospektivní analýzy bylo zařazeno 14 pacientů s idiopatickou membranózní nefropatií, kteří byli léčeni rituximabem mezi dubnem 2001 a lednem 2003 (Rugge-

ntenti et al., 2003). K léčbě rituximabem byli indikováni pacienti s biopticky prokázanou idiopatickou membranózní nefropatií s clearance kreatininu > 20 ml/min/1,73 m² a perzistující proteinurií $> 3,5$ g/24 hodin přes alespoň půlroční léčbu 5 mg ramiprilu, kteří neodpověděli na předchozí léčbu kortikosteroidy nebo jinými imunosupresivy podávanou v posledním roce před zahájením léčby rituximabem. U léčených pacientů byla v měsíčních intervalech sledována proteinurie, hlavním sledovaným parametrem byla proteinurie na konci třetího měsíce léčby, resp. její srovnání se vstupní proteinurií. Prediktory proteinurie na konci třetího měsíce byly pak použity k identifikaci pacientů, kteří by měli profitovat z léčby rituximabem. Takto vybraní pacienti léčeni rituximabem pak byli opět sledováni v měsíčních intervalech a pokles proteinurie na konci třetího měsíce léčby byl opět hlavním sledovaným parametrem odpovědi na léčbu. Za příznivou odpověď na léčbu byl považován pokles proteinurie alespoň o 40 %.

Pacientům byla doporučena dieta s nízkým obsahem soli (2–3 g/den) a mírně snížený příjem bílkovin (0,8 g/kg/den). Všichni dostávali dle tolerance a krevního tlaku 5–10 mg ramiprilu, ke kterému byla event. přidávána za účelem kontroly krevního tlaku a edémů kličková diuretika, dále beta-blokátory, antagonisté kalcia non-dihydropyridinového typu a v případě hypercholesterolemie i statiny. Navíc dostali všichni pacienti čtyři intravenózní infuze rituximabu (v dávce 375 mg/m²) v týdenních intervalech. Po skončení třetího měsíce od podání první dávky rituximabu byla u pacientů s proteinurií větší než 1 g/24 hodin maximalizována dávka inhibitoru ACE a antagonisty angiotensinu. Pacientům, u nichž se vyvinul relaps nefrotického syndromu paralelně se vzestupem CD20 pozitivních lymfocytů B, byla navržena renální biopsie. Pokud renální histologie svědčila (na základě retrospektivních dat) pro možný efekt rituximabu, byla léčba rituximabem opakována.

Histologicky byly semikvantitativně hodnoceny glomeruly (sklerotizace, mesangiální proliferace), tubulointerstitium (tubulární atrofie, intersticiální fibróza, intersticiální zánětlivé změny) i cévy (ztluštění cévní stěny).

V retrospektivní části bylo hodnoceno 14 pacientů, kteří byli léčeni rituximabem v průměru déle než 30 měsíců po histologickém stanovení diagnózy (bez rozdílu mezi pacienty s příznivou a nedostatečnou odpovědí na léčbu). V celé sledované skupině klesla proteinurie z $9,2 \pm 3,9$ g/24 h před zahájením léčby na $6,0 \pm 3,7$ g/24 h na konci třetího měsíce léčby (pokles o 36 ± 31 %, $p < 0,01$). Jako prediktory poklesu proteinurie po třech měsících léčby byly zvažovány vstupní proteinurie, glomerulární změny, intersticiální fibróza a tubulární atrofie. K odpovědi na léčbu rituximabem měly vztah pouze tubulární atrofie a intersticiální fibróza (tubulointersticiální skóre vypočtené na základě semikvantitativního hodnocení bioptických nálezů. Podle tubulointersticiálního skóre bylo možno pacienty a posteriori rozdělit do dvou skupin. Redukce proteinurie o 40 % nebylo dosaženo u žádného z pacientů s tubulointersticiálním skóre vyšším než 1,7. Mezi těmito pacienty byli ve srovnání