

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 hypercholesterolémie 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), tubulointersticiium (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

s pacienty s nižším skóre častěji muži, pacienti měli vstupně vyšší krevní tlak a vyšší sérové koncentrace kreatininu (statisticky však rozdílly nebyly významné). Vstupní proteinurie ani stupeň deplece lymfocytů B se mezi pacienty s vyšším a nižším skóre významně nelišily. Proteinurie klesla v průměru o 54 % u pacientů s nízkým tubulointersticiálním skóre, ale u pacientů s vysokým tubulointersticiálním skóre se proteinurie významně nezměnila. V prospektivní skupině definované nižším tubulointersticiálním skóre poklesla na konci třetího měsíce proteinurie o 48 %. Dalšího poklesu proteinurie proti hodnotám na konci třetího měsíce léčby bylo možno dosáhnout v dalších devíti měsících maximalizací dávky inhibitoru ACE a antagonisty angiotensinu (Ruggenti et al., 2001), a to jak u pacientů s nízkým, tak vysokým tubulointersticiálním skóre.

KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Vladimír Tesař, CSc.

Krátkodobá (tříměsíční) odpověď proteinurie na léčbu rituximabem tedy závisela u pacientů s idiopatickou membranózní nefropatií především na tíži chronických tubulointersticiálních změn (tubulární atrofie a intersticiální fibrózy). Pokles proteinurie v dalších devíti měsících, který byl zaznamenán u většiny pacientů (i u pacientů primárně neodpovídajících na rituximab), mohl být způsoben jak maximalizací dávky inhibitorů ACE a antagonistů angiotensinu, tak pozdním účinkem léčby rituximabem. Je zřejmé, že zejména u pacientů s pokročilejšími histologickými změnami může být (alespoň teoreticky) odpověď na léčbu opožděna. Pravděpodobnější ale je, že u těchto pacientů je již imunologická léčba neúčinná a jedinou možností je ovlivnění renální hemodynamiky (a/nebo zastavení další deplece podocytů a intersticiální fibrózy) v současné době zejména inhibitory ACE, v budoucnu event. i léky interferujícími s TGFβ nebo chemokiny či dalšími mediátory. Komentovaná data jednoznačně ukazují, že i u pacientů léčených imunosupresí je třeba k optimalizaci antiproteinurického účinku podávat maximální tolerované dávky inhibitorů ACE a antagonistů angiotensinu.

Pomocí semikvantitativního hodnocení glomerulárních, vaskulárních a zejména tubulointersticiálních změn v renální biopsii bylo možno identifikovat podskupinu nemocných, u nichž je rituximab (podobně jako jiná imunosuprese) neúčinný, a podskupinu, ve které bylo možno rituximabem dosáhnout u poloviny pacientů (rezistentních na předchozí imunosupresivní léčbu) dlouhodobé remise nefrotického syndromu.

I když pro praxi nelze počítat u všech pacientů s idiopatickou membranózní nefropatií s velmi pracným semikvantitativním hodnocením renální histologie, lze jistě obecněji uzavřít, že event. indikace rituximabu u membranózní nefropatie by měla být zvažována jen u pacientů bez pokročilých tubulointersticiálních změn.

Uvedená studie má jistě i závažné nedostatky. Jde o nekontrolovanou pilotní studii provedenou na malém počtu nemocných. Renální biopsie nebyla provedena bezprostředně před léč-

bou rituximabem, ale asi 2,5 roku před léčbou, což jistě výrazně snižuje hodnotu korelací mezi histologií a odpovědí na léčbu. Předchozí imunosupresivní léčba nebyla u pacientů indikovaných k léčbě rituximabem standardizována, jejich rezistence na standardní imunosupresivní léčbu tedy není dobře definována. Roční sledování pacientů je jistě krátkodobé a zejména u pacientů, u nichž bylo rituximabem dosaženo remise onemocnění, je nutno ukázat, zda je remise dlouhodobá (trvalá), nebo zda by měl být zvažován nějaký udržovací režim (např. podání další dávky rituximabu po replaci lymfocytů B, po určitém časovém intervalu, při vzestupu proteinurie např. nad 3,5 g/24 h atd.).

Je zřejmé, že definitivnější odpověď na možné použití rituximabu v léčbě idiopatické membranózní nefropatie může poskytnout jen randomizovaná prospektivní kontrolovaná studie dostatečného rozsahu, ve které by byla léčba rituximabem srovnávána buď s konzervativní léčbou, nebo jinou standardizovanou imunosupresivní léčbou.

Prozatím by měl být rituximab zvažován u pacientů s příznivým histologickým nálezem (absencí výraznější tubulární atrofie a intersticiální fibrózy) a s rezistencí na standardní imunosupresivní léčbu (cytostatika a/nebo cyklosporin).

Literatura

- Remuzzi G, Chiurciu C, Abbate M, et al. Rituximab for idiopathic membranous nephropathy. *Lancet* 2002;360:923–924.
Ruggenti P, Schieppati A, Remuzzi G. Progression, remission, regression of chronic renal diseases. *Lancet* 2001;357:1601–1608.
Ruggenti P, Chiurciu C, Brusegan V, et al. Rituximab in idiopathic membranous nephropathy: a one-year prospective study. *J Am Soc Nephrol* 2003;14:1851–1857.

Může být zničení ledvinových kmenových buněk příčinou progresse chronické renální insuficience?

*Sagrinati C, Netti GS, Mazzinghi B, et al. Isolation and characterization of multipotent progenitor cells from the Bowman's capsule of adult human kidneys. *J Am Soc Nephrol* 2006;17:2443–2456.*

Velké naděje vkládané do možné regenerace funkčního parenchymu závisejí do značné míry na identifikaci kmenových buněk pro tkáň dospělé ledviny. Regenerační a reparační schopnost ledvin dospělých jedinců byla opakovaně dokumentována experimentálními (u glomerulopatií např. v modelu mesangiolyzy navozené protilátkou anti-Thy-1.1) i klinickými daty (zhojení akutní tubulární nekrózy, ústup diabetických změn v glomerulech po jejich transplantaci nediabetikovi), přesný mechanismus reparace a regenerace zůstává ale nejasný (Abouna et al., 1983; Little, 2006). U pacientů s akutním selháním ledvin mohou přispívat k reparaci poškozených tubulů pravděpodobně zejména lokální intrarenálně (v tubulech nebo v renálním intersticiu) lokalizované kmenové buňky. Podíl renálních kmenových buněk vzniklých v kostní dřeni se v současné