

Doc. MUDr. Romana Ryšavá, CSc.

Amyloidóza je označení pro širokou skupinu onemocnění proteinového metabolismu, která mají společného jmenovatele ve způsobu ukládání amyloidových depozit do cílového orgánu a současně některé histopatologické rysy (pozitivní reakce na barvení kongo či saturnovou červení). Kromě komponent společných pro všechny typy amyloidóz (glykosaminoglykany, apolipoproteiny E a J, SAP – sérový amyloidový protein, AEF – amyloid enhancing factor) jsou depozita složena z fibrilárních proteinových prekurzorů, jež jsou pro jednotlivé typy amyloidóz specifické. Do současné doby jich bylo popsáno 21. Naše terapeutické zásahy mohou mít několik cílů. Na prvním místě jsou to fibrilární prekursory. Zde se můžeme pokusit ovlivnit nadměrnou produkci normálně uspořádaných prekurzorů, a utlumit tak jejich zvýšené plazmatické koncentrace, či zablokovat syntézu patologicky uspořádaných fibril, jejichž produkce z hlediska kvantitativního je normální. Z dalších opatření lze na různé úrovni blokovat vazbu fibril na ostatní komponenty amyloidových depozit. Vzhledem k tomu, že produkce fibril či jejich složení má u jednotlivých typů amyloidózy rozdílnou etiopatogenezi, je nutné každý typ ovlivňovat jiným terapeutickým zásahem (Kisilevsky et al., 2001).

Medián přežívání neléčených nemocných s primární amyloidózou je 8–13 měsíců, jen 51 % pacientů přežívá jeden rok, 16 % pak déle než pět let (Kyle et al., 1995). To je doba podstatně kratší, než dosahuje celá řada nádorových onemocnění. U sekundární amyloidózy jsou přesná čísla hůře dostupná vzhledem k rozptýlenosti nemocných mezi různé klinické obory, nicméně dle Hazenberga přežívá ve skupině neléčených pacientů čtyři roky kolem 50 % nemocných, 10 let pak jen 25 % pacientů (Hazenberga et al., 1994; Bohle et al., 1993). Tato nepřilíš povzbudivá data vedou řadu výzkumných týmů ke snaze vyvinout nové léky, které by účinně potlačovaly základní vyvolávající onemocnění, anebo bránily vzniku a agregaci amyloidových fibril.

Sekundární amyloidóza

Sekundární amyloidóza (AA) je nemocnění, které vzniká jako důsledek přítomnosti dlouhodobého zánětlivého procesu jakékoli etiologie v organismu. Fibrilárním cirkulujícím prekursorem je sérový amyloid A (SAA), který je velmi citlivým proteinem akutní fáze se složením podobným CRP.

Naše možnosti ovlivnit sekundární amyloidózu jsou velmi omezené, nicméně snahou je alespoň potlačit základní proces snížením aktivity zánětu, a tím zmenšit produkci cytokinů vedoucích ke zvýšené tvorbě SAA v játrech. Zvýšená aktivita některých cytokinů (interleukin 1 β a interferon- γ) uvnitř monocytů navíc negativně ovlivňuje degradaci SAA těmito buňkami, což může vést k tvorbě nidačnických jader pro vznik amyloidové fibrily (Migata et al., 2001). Léčebné přístupy u AA se liší podle vyvolávající příčiny.

Určitou šanci na zlepšení amyloidózy máme u zánětlivých onemocnění, která můžeme vyřešit definitivně chirurgickou cestou (bronchiektázie, Crohnova choroba, osteomyelitida).

Velmi problematické je ale zabránit rozvoji amyloidózy u nemocných s revmatickými chorobami, především u vyšších stadií séropozitivní revmatoidní artritidy (RA), ankyložující spondylartritidy (AS) a juvenilní chronické artritidy (JCA). Zde se doporučují různá léčebná schémata, která obsahují většinou malou dávku kortikosteroidů v kombinaci s různými cytotoxickými léky (chlorambucil, cyklofosamid, methotrexat, azathioprin). K novějším lékům patří u AA amyloidózy leflunomid (inhibitor syntézy pyrimidinů v lymfocytech T). Spíše ojediněle můžeme použít i cyklosporin A (i vzhledem k jeho schopnosti snížit proteinurii). Mezi nespecifickou terapií rovněž řadíme kolchicin, který může až o 30 % redukovat proteinurii a současně tlumit zánětlivé procesy (stabilizací leukocytárních mikrotubulů a inhibicí uvolňování proteáz). Jako velmi slibná léčebná skupina se jeví biologická terapie, která se zaměřuje především na inhibici TNF α (chimerická protilátka – infliximab, plně humánní protilátka – adalimumab, solubilní receptor – etanercept). Aplikace této terapie má velmi přísná pravidla (vysoká aktivita základního onemocnění) a nemocní musejí být před léčbou důkladně vyšetřeni k vyloučení možnosti reaktivace TBC procesu při léčbě. Svě místo mezi běžně užívanou medikací zatím hledají inhibitory interleukinu-1 (rekombinantní humánní antagonisty IL-1 receptoru – anakinra). Zkoušela se i terapie kombinací inhibitorů IL-1 a blokátorů TNF α , která ale byla spojena s řadou komplikací, především těžkou leukopenií. Ve fázi II/III klinického zkoušení jsou Fibrilex a NC-503, látky s účinkem glykosaminoglykan-mimetika. Působí tak, že vytěsňují heparan-sulfát z vazby na SAA, a tím inhibují tvorbu fibrilárních agregátů. Zdá se, že jejich aplikace vede u postižených jedinců ke stabilizaci renální funkce a v případě Fibrilexu i ke snížení proteinurie (Hauck et al., 2005; Lachmann et al., 2006).

Zcela novým preparátem, který blokuje vazbu sérového amyloidového proteinu (SAP) na amyloidové fibrily je CPHPC (carboxy-pyrrolidinový derivát), který po jednorázovém podání vyváže až 95 % cirkulujícího SAP. Sérový amyloidový protein působí při formování amyloidových depozit jako tmelící prvek, který je navíc vybaven výraznou rezistencí vůči degradaci prostřednictvím proteolytických enzymů. SAP-knockoutové myši amyloidózu nevyvinou (či v zanedbatelném rozsahu). Podávání této látky je nyní v I/II fázi klinického zkoušení (Gillmore et al., 2006).

U těžších případů onemocnění lze uvažovat o autologní transplantaci kostní dřevě, která se nyní u některých nehematologických diagnóz provádí. V úvahu připadá zejména JCA, RA a systémová sklerodermie. Problémem je ale v řadě případů neúplná remise onemocnění; rekurence one-

mocnění do 18 měsíců je pozorována u 75 % pacientů (Wulffraat et al., 1999).

U refrakterních nemocných s těžkým NS, kde jsme vyčerpali léčebné možnosti, je někdy nutné z důvodu zabránění fatálním komplikacím provést nefrektomii. Tím snížíme ztráty bílkovin do moči a vyvedeme nemocného z těžkého katabolismu. Lze uskutečnit jednak „medikamentózní nefrektomii“ za použití látek snižujících glomerulární filtraci – nejčastěji nesteroidní antiflogistika (NSA), v poslední době také vyšší dávky cyklosporinu A. Další možností je embolizace ledviny nebo přímo otevřená nefrektomie. Transplantace ledviny je spojena s velkým rizikem rekurence onemocnění (30–50%).

Primární amyloidóza

Cílem terapie primární amyloidózy (AL) je potlačení klonu plazmatických buněk, které jsou zodpovědné za syntézu paraproteinu. Pod pojmem paraprotein chápeme patologicky formovaný protein monoklonální povahy, který může obsahovat celé imunoglobuliny (nejčastěji IgG a IgA) či jejich řetězce (nejčastěji lehké řetězce λ , méně κ ; výjimečně pak těžké řetězce).

Mezi nejužívanější kombinace i nadále patří melfalan s prednisonem (dříve označovaný jako „zlatý standard“ v terapii AL) či dexamethasonem. Ten se v současné době podává většinou v režimu vysokodávkovaného dexamethasonu (3 \times 4 dny v měsíci 40 mg/den). Těžší formy onemocnění bez postižení srdce či nemocní v přípravě před transplantací dostávají kombinaci VAD (vincristin, doxorubicin, dexamethason). Další tvorbě amyloidových depozit zamezuje I-DOX (4-iodo-4-deoxydoxorubicin), antracyklinový derivát, který se váže na již hotové fibrily. Má výrazně lepší efekt na měkké tkáně (jazyk, dásně, kůže, genitálie) než na viscerální orgány (Gianni et al., 1995). V poslední době zaznamenal renesanci v používání thalidomid, hlavně u nemocných s mnohočetným myelomem (předpokládaný efekt přes blokádu TNF α , VEGF a NF- κ B). U primární amyloidózy se používá v dávce 100 (200) mg/den, délka podávání závisí na toleranci léku nemocným a na terapeutické odpovědi (Dispenzieri et al., 2003).

Již po několik let je základním terapeutickým postupem u primární amyloidózy vysokodávkovaná chemoterapie (většinou s použitím melfalanu) spojená s autologní transplantací periferních kmenových buněk (HDM/ASCT: high dose melphalan – autologous stem cell transplantation). Z důvodu snížení vysoké peritransplantační mortality (mortalita do 100 dní po transplantaci; u neselektované populace dosahovala kolem 35–40 %) jsou v současné době k terapii indikováni nemocní mladší než 65 let s postižením méně než tří orgánů a současně bez manifestního postižení srdce. Pro posouzení rozsahu onemocnění je proto nutné nemocné před indikací k tomuto zákroku pečlivě vyšetřit (renální funkce a močové nálezy, jaterní testy, echokardiografie, rektální biopsie, neurologické vyšetření, IEFLO). Při dodržování striktních výběrových kritérií klesla peritrans-

plantační mortalita (ve většině center pod 10 %) a medián přežívání se prodloužil na 60 měsíců (Gertz et al., 2000).

Vzhledem k produkci paraproteinu plazmatickými buňkami se i u AL zkoušela biologická terapie, a sice podávání rituximabu (monoklonální protilátka anti-CD20 – ovlivňuje především množství CD19 a CD20 pozitivních buněk – plazmocytů), ale výsledky nejsou zatím příliš uspokojivé. Budoucí perspektivy pak zahrnují jak aktivní, tak pasivní imunizaci rizikových nemocných. Na zvířecích modelech bylo prokázáno, že intraperitoneální aplikace upravených amyloidových fibril vede ke zvýšené tvorbě polyklonálních protilátek proti těmto fibrilám a takto aktivně imunizované myši následně vyvinou amyloidózu v podstatně menším rozsahu než myši neimunizované. Pasivní imunizace spočívá v intravenózní aplikaci monoklonálních protilátek proti lehkým řetězcům, které mají schopnost zamezit rozvoji amyloidových depozit (Hrcic et al., 2000).

Mezi symptomatické postupy patří provádění ortotopické srdeční transplantace u nemocných s manifestním srdečním postižením, která by měla být následována kauzální léčbou AL amyloidózy prostřednictvím HDM/ASCT. V případě dominantního postižení ledvin (i za situace RRT) je nutné nejprve vyřešit základní onemocnění prostřednictvím HDM/ASCT a transplantace ledviny by měla následovat až v druhé době, jelikož rekurence onemocnění v transplantované ledvině u nemocných nepodstupujících HDM/ASCT se vyskytuje s četností 30–50 %.

Familiární formy amyloidózy

Kauzální léčbou u amyloidózy spojené s mutacemi v genech pro α řetězec fibrinogenu A, apolipoprotein AI a transthyretin (FAP – familiární amyloidová polyneuropatie) je transplantace jater, jelikož syntéza patologických forem proteinů probíhá především zde. Často musí být tento postup doprovázen ještě podpůrnými opatřeními, jako je např. transplantace ledviny u nemocných s renálním selháním (Gillmore et al., 2000). Tento postup může vést k výraznému zlepšení kvality života nemocných spojenému s podstatným prodloužením jejich přežívání, nelze ho však uplatnit u amyloidózy spojené s mutací v genu pro lysosom, jelikož ten je syntetizován na řadě míst v organismu.

Literatura

- Bohle A, Wehrmann R, Eissele R, et al. The long-term prognosis of AA and AL renal amyloidosis and the pathogenesis of chronic renal failure in renal amyloidosis. *Path Res Pract* 1993;189:316–331.
- Dispenzieri A, Lacy MQ, Rajkumar SV, et al. Poor tolerance to high doses of thalidomide in patients with primary systemic amyloidosis. *Amyloid* 2003;10:257–261.
- Gertz MA, Lacy MQ, Dispenzieri A. Myeloablative chemotherapy with stem cell rescue for the treatment of primary systemic amyloidosis: a status report. *Bone Marrow Transplant* 2000;25:465–470.
- Gianni L, Bellotti V, Gianni AM, Merlini G. New drug therapy of amyloidosis: resorption of AL-type deposits with 4'-iodo-4'-deoxydoxorubicin. *Blood* 1995;86:855–861.
- Gillmore JD, et al. Curative hepatorenal transplantation in systemic amyloidosis caused by the Glu526Val fibrinogen α -chain variant in an English family. *QJ Med* 2000;93:269–275.
- Gillmore JD, Hawkins PN. Drug insight: emerging therapies for amyloidosis. *Nature Clin Pract Nephrol* 2006;2:263–270.

Hauck W, Denver LM, Hawkins PN, et al. A prospective analysis of demography, etiology and clinical findings of AA amyloidosis patients enrolled in the international clinical phase II/III Fibrilex™ study. In: Grateau, Kyle, Skinner. Amyloid and Amyloidosis. CRP Press 2005, Boca Raton, Florida, USA, p. 179–181.

Hazenber BPC, VanRijswijk MH. Clinical and therapeutic aspects of AA amyloidosis. Baillieres. Clin Rheumatol 1994;8:661–668.

Hrcic R, et al. Antipody-mediated resolution of light chain-associated amyloid deposits. Am J Pathol 2000;157:1239–1246.

Kisilevski R, Anesin JB. AA amyloidogenesis – a progress report and possible future directions. In: Amyloid and amyloidosis. The proceedings of the IXth International symposium on amyloidosis, Budapest 2001;99–103.

Kyle RA, Gertz MA. Primary systemic amyloidosis: clinical and laboratory features in 474 cases. Semin Hematol 1995;32:45–59.

Lachmann H, Obici L, Berber L, et al. Results of multi-center, randomized, placebo-controlled trial for the treatment of amyloid A (AA) amyloidosis-associated renal disease with NC-503 (eprosidate disodium). Nephrol Dial Transplant 2006;21(Suppl 4):iv294.

Migata K, Yamasaki S, Shibatomi K, et al. Impaired degradation of serum amyloid A (SAA) protein by cytokine-stimulated monocytes. Clin Exp Immunol 2001;123:408–411.

Wulfraat N, Van Royen A, Bierings M, et al. Autologous haemopoietic stem-cell transplantation in four patients with refractory juvenile chronic arthritis. Lancet 1999;353:550–553.

Domácí hemodialýza

Macgregor MS, Agar JW, Blagg CR. Home haemodialysis – international trends and variation. Nephrol Dial Transplant 2006;21:1934–1945.

První hemodialýzu (HD) u pacienta v domácím prostředí patrně poprvé provedl Nosé v Japonsku v roce 1961 (Nosé, 2000). Programy domácí HD byly začátkem 60. let 20. století rozvinuty v Bostonu (Merrill), v Seattlu (Scribner) a v Londýně (Shaldon). V dalším období se podařilo prokázat, že léčba domácí HD je levnější než nemocniční nebo středisková HD (Mowatt, 2003), že přežívání u nemocných s domácí HD je delší než u nemocných s chronickým selháním ledvin (CHSL) léčených peritoneální dialýzou (PD) či nemocniční HD (Saner, 2005), a rovněž že se daří dosáhnout úplnější rehabilitace nemocných. Přes tyto nesporné výhody lze v posledních letech pozorovat útlum domácí HD. Mezi možnými příčinami poklesu domácí HD se uváděly zvyšující se věk a komorbidita dialyzovaných nemocných, rostoucí počet HD středisek, rozvoj peritoneální dialýzy či nárůst počtu transplantací (TPL). Nový náhled na problematiku domácí HD přinesly působivé výsledky prací zabývajících se frekventními HD (tj. HD prováděnými $\geq 5 \times$ týdně). Při provádění každodenních HD se podařilo docílit prakticky normalizace krevního tlaku a úpravy hypertrofie levé komory, a došlo rovněž k úpravě anémie a kalciofosfátového metabolismu (Williams, 2004). Obdobné výsledky bylo možno pozorovat při nočních HD. Některé recentní práce naznačují, že častější HD jsou spojeny i se zlepšeným přežíváním nemocných (Kjellstrand, 2005). Zatímco dosud byly krátké denní HD prováděny v dialyzačních střediskách, z důvodu transportního jsou výhodnější HD v domácím prostředí. Bude-li snaha poskytnout výhody plynoucí z frekventních HD většímu počtu nemocných s chronickým selháním ledvin, bude nutné více využít domácí HD.

Cíle: S ohledem na výrazné rozdíly ve výskytu domácí HD v jednotlivých státech bylo cílem práce analyzovat tyto trendy a faktory, které je mohou podmiňovat.

Metody: Byly vyhodnoceny různé národní a mezinárodní registry náhrady funkce ledvin (RRT). Ekonomická síla jednotlivých států byla hodnocena dle hrubého domácího produktu (HDP) a v přepočtu na jednoho obyvatele/rok byly státy rozděleny na skupinu států s vysokým ($> 10\,066$ USD) a středním (3256–10 066 USD) HDP. HDP a výdaje na zdravotnictví byly vztaženy k roku 2003.

Výsledky: V porovnání s dalšími metodami RRT se prevalence domácí HD v jednotlivých státech lišila až o několik řádů. Výskyt domácí HD (na 1 milion obyvatel – pmp) se pohyboval od 0 (Portugalsko, Island) až k 58,4 (Nový Zéland). Rozdíly byly i mezi velmi blízkými státy (Švédsko 8,0 pmp vs. Norsko 0,4 pmp) a uvnitř států (např. výskyt mezi jednotlivými regiony Francie 0 až 40,5 pmp). Mezi zdravotními výdaji na jednoho obyvatele a prevalencí RRT existovala významná korelace (Spearmanův korelační koeficient $r = 0,633$; $p < 0,001$). Ve skupině středně bohatých zemí se domácí HD prakticky nevyskytovala. Nebyl prokázán vztah mezi prevalencí domácí HD a hustotou obyvatelstva, resp. podílem obyvatelstva žijícího v městských či příměstských oblastech. Nebyla prokázána korelace mezi domácí HD a celkovou prevalencí RRT, byla naopak shledána pozitivní korelace mezi prevalencí domácí HD a prevalencí PD ($r = 0,531$; $p = 0,013$), a nebyl prokázán vztah mezi prevalencí domácí HD a prevalencí transplantace ledvin. Dále byla prokázána silná negativní korelace ($r = -0,608$; $p = 0,007$) mezi mediánem věku a podílem nemocných z RRT v domácí HD. Podobnou, avšak slabší (negativní) závislost bylo možno prokázat mezi mediánem věku a absolutní prevalencí nemocných v domácí HD. Výskyt diabetické nefropatie neměl vztah k prevalenci domácí HD. Trendy v prevalenci domácí HD v čase se v jednotlivých státech velmi lišily. V některých zemích (Skotsko) došlo v posledních letech k postupnému poklesu z určitého zenitu dosaženého před více než 20 lety, v jiných (Austrálie) se domácí HD rozvíjí nadále, přestože již samotná výchozí prevalence byla poměrně vysoká, v dalších (Švédsko) došlo k znatelnému vzestupu teprve v posledních letech a konečně v jiných (Norsko, Rakousko) lze pozorovat stagnaci.

Diskuse: Z dosažených údajů je pozoruhodné, že prevalence domácí HD nekoreluje s řadou parametrů, které by ji zdánlivě mohly ovlivňovat. Není zcela zřejmé, které jsou důvody absence domácí HD v zemích se středními příjmy, kde by se naopak tato relativně levnější metoda měla více uplatnit. Podobně lze spekulovat o tom, jak se na poměrně vysoké prevalence domácí HD v Austrálii či Novém Zélandu uplatňuje charakter osídlení. V minulosti se předpokládalo, že PD by mohla představovat konkurenci domácí HD – z výsledků komentované analýzy se však naopak zdá, že v zemích, které podporují metody využívající soběstačnost pacienta, se obě metody rozvíjejí paralelně. Nepřilíš překva-