

Pozvolna progredující IgAN. Jako tato forma IgAN je většinou definována skupina nemocných s proteinurií mezi 1–3 g/den, hypertenzí a mírně redukovanou renální funkcí v době stanovení diagnózy. Překvapivě v málo studiích se autoři opírají o histologická data, na rozdíl např. od studií se SLE nefritidou. Specifická léčba této skupiny nemocných není definována. Existuje ale několik možných přístupů a faktorů, které se v léčbě uplatňují.

Kontrola krevního tlaku (TK): U nemocných s IgAN a proteinurií > 1 g/den je doporučována cílová hodnota TK 125/75 mm Hg. Z důvodu maximální suprese systému renin-angiotensin, a tím i redukce proteinurie, jsou léky první volby k dosažení cílových hodnot TK inhibitory ACE. Studie COOPERATE ukázala aditivní účinek podávání blokátorů receptorů AT₁ pro angiotensin II a inhibitorů ACE na pokles proteinurie, aniž by současně došlo k poklesu TK.

Léčba ovlivňující imunitní a zánětlivou odpověď. Podávání kortikosteroidů u tohoto typu IgAN autoři doporučují pouze u nemocných s přetrvávající proteinurií > 1 g/den i přes účinnou kontrolu TK (< 125/75 mm Hg) a současnou léčbu kombinací inhibitorů ACE + sartan. Pro podávání cyklofosfamidů a mykofenolát mofetilu u této formy IgAN jsou dle autorů slabá data, a nelze je tedy v této indikaci doporučit. Stejně tak neuspokojivá jsou data týkající se podávání rybího tuku, warfarinu, urokinázy či antiagregační terapie.

Na závěr autoři poukazují na nutnost zahájit rozsáhlé, dlouhodobé studie, kde kromě zkoumání různých léčebných režimů by byl naplněn předpoklad maximální kontroly TK při použití kombinace léků blokujících RAS systém.

KOMENTÁŘ

Doc. MUDr. Romana Ryšavá, CSc.

Článek, který je ve stejném časopise publikován ihned za výše uvedeným, se také zabývá léčbou IgAN (Appel et al., 2006). Autoři si v něm kladou několik otázek, na které se snaží najít odpověď. V odpovědi na otázku, proč bychom měli léčit IgAN, se kromě známého faktu nezpochybnitelně progresivního charakteru onemocnění uvádí i další argument, a sice vliv chronické renální insuficience a proteinurie na kardiovaskulární morbiditu a mortalitu. A vzhledem k tomu, že IgAN postihuje především mladé jedince, je nutné se pokusit tento rizikový faktor omezit. Na otázku, které nemocné s IgAN přednostně léčit, lze odpovědět, že ty nejrizikovější. A kteří to jsou? Dle zde citované práce ti s hodnotou kreatininu > 130 μmol/l, GF < 1,3 ml/s a proteinurií > 2,3 g/den. V mnohorozměrové analýze vyšly u této skupiny nemocných jako nezávislé rizikové faktory progresu hodnoty TK a velikost proteinurie. Každý vzestup středního arteriálního tlaku o 10 mm Hg je spojen s poklesem GF o 0,03 ml/s/rok a zvýšení proteinurie o každé 2 g/24 h snižuje GF o 0,05 ml/s/rok.

Pokud jde o hodnocení účinnosti kombinované imunosupresivní terapie u nemocných s progresivní formou IgAN, je jednou z nejvíce citovaných práce Ballardieho a Robertse (2002). V této studii bylo celkem 38 nemocných se sérovou koncentrací kreatininu > 130 μmol/l randomizováno buď k terapii placebem, či kombinaci prednisonu (dávka 40 mg/den; redukováno

během dvou let na udržovací dávku 10 mg/den) a cyklofosfamidu (v dávce 1,5 mg/kg/den), který byl po třech měsících vyměněn za azathioprin v dávce 1,5 mg/den. Nemocní byli léčeni nejméně dva roky a celková doba sledování byla šest let. Výsledky renálního přežívání, a tedy zpomalení progresu IgAN, byly v léčené skupině výrazně lepší (ve druhém roce 82 vs. 68 %, ve třetím roce 82 vs. 47 % a v pátém roce sledování 72 vs. 6 %). Této studii lze ale vytknout několik důležitých nedostatků. Kromě potenciální myelotoxicity (a dalších nežádoucích účinků) při dlouhodobé terapii je to především to, že nebyly plně vyčerpány možnosti symptomatické léčby, tzn. že jen část nemocných byla léčena inhibitory ACE a nemocní léčení sartany dokonce nebyli do studie vůbec zařazeni. Nebylo tedy vůbec využito duální blokády renin-angiotensinového systému, což samo osobě mohlo výrazně zpomalit jak progresi onemocnění, tak minimálně proteinurii (která je nepochybně důležitým faktorem progresu). Na druhou stranu, na rozdíl od celé řady jiných prací o IgAN, zde byla snaha zohlednit podíl histologických změn na progresi onemocnění.

Později publikovaná metaanalýza Strippolibo (Strippoli et al., 2003) ale pozitivní efekt cytotoxické terapie na zpomalení progresu IgAN nepotvrdila. Stejně tak nebyl v této analýze prokázán pozitivní účinek cyklosporinu A.

Celkem čtyři práce také vyhodnocovaly efekt podávání rybího oleje (kombinace EPA – eicosapentaenová kyselina a DHA – docosahexaenová kyselina). Nejnádějnější z nich byla práce Donadia (2004), kde nemocní denně konzumovali 12 g rybího oleje. Efekt byl především v ovlivnění metabolismu arachidonové kyseliny a blokování pro-zánětlivých působků. Výsledky metaanalýzy těchto čtyř studií ale celkový účinek této terapie nepovažují za jednoznačný.

Závěrem lze konstatovat, že nám stále chybí silná data pro léčbu IgAN, která by vycházela ze závěrů multicentrických randomizovaných studií, kde by byl léčen větší počet nemocných.

Literatura

- Appel GB, Walkman M. The IgA nephropathy treatment dilemma. *Kidney Int* 2006;69:1939–1944.
Ballardie FW, Roberts ISD. Controlled prospective trial of prednisolone nad cytotoxics in progressive IgA nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13:142–148.
Donadio JV, Grande JP. The role of fish oil/omega-3 fatty acids in the treatment of IgA nephropathy. *Semin Nephrol* 2004;24:225–243.
Strippoli GF, Manno C, Schena FP. An „evidence-based“ survey of therapeutic options for IgA nephropathy: assessment and criticism. *Am J Kidney Dis* 2003;41:1129–1139.

Vysazení imunosupresivní terapie u nemocných s proliferativní lupusovou nefritidou

Moroni G, Gallelli B, Quaglini S, Banfi G, Rivolta E, Messa P, Ponticelli C. Withdrawal of therapy in patients with proliferative lupus nephritis: long-term follow-up. *Nephrol Dial Transplant* 2006;21:1541–1548.

Autoři článku si dali za úkol posoudit možnost vysazení imunosupresivní terapie u nemocných s proliferativními formami lupusové nefritidy (LN) z retrospektivně vyhodnocených dat.

Obecně panuje shoda v tom, že z hlediska zabránění ireverzibilního poškození renálního parenchymu je nezbytné včas odhalit nastupující relaps LN, a ten pak agresivně léčit. Řada studií totiž potvrzuje, že opakované relapsy LN jsou velmi silným prediktorem progresu renální insuficience. Poměrně dobře jsou v současné době nastaveny režimy pro indukční léčbu a délku jejího trvání (4–6 měsíců). Na druhou stranu velmi mlhavě jsou definovány režimy pro udržovací léčbu, především z hlediska délky jejího trvání. Dlouhodobá léčba totiž nemocné ohrožuje vedlejšími účinky, které jsou s jejím užíváním spojeny. Týká se to jak kortikosteroidů, tak alkylačních látek či inhibitorů syntézy purinů a pyrimidinů. Je známo, že nemocní se SLE mají zvýšenou incidenci kardiovaskulárních onemocnění, a to jak z důvodu možné přítomnosti antifosfolipidového syndromu, tak především předčasného výskytu aterosklerózy. Pravděpodobnost vzniku akutního infarktu myokardu je u nemocných se SLE obecně pětkrát vyšší, u mladých žen pak až 50krát vyšší v porovnání s věkově odpovídající zdravou populací. A právě vznik aterosklerózy negativně ovlivňuje dlouhodobá kortikoterapie. Navíc je spojena s rizikem dalších známých komplikací (diabetes mellitus, myopatie, oční postižení, osteoporóza, hypertenze). Cytotoxické léky kromě myelotoxického účinku mohou významně ovlivňovat fertilitu těchto mladých pacientek.

Do studie bylo zařazeno 32 z celkového počtu 102 nemocných s lupusovou nefritidou, kteří byli na pracovišti autorů sledováni od roku 1973. U čtyř nemocných byla v biopsii kromě proliferativních forem LN III. a IV. typu zjištěna také spoluúčast neproliferativní nefritidy V. typu. Pacienti (průměrný věk 26 let, 2 muži/30 žen), u nichž byla kortikoterapie a/nebo cytotoxická léčba postupně vysazována, museli splňovat nejméně šest měsíců kritéria kompletní či partiální remise onemocnění: inaktivní LN (normální sérové koncentrace kreatininu, proteinurie < 1 g/den, neaktivní močový sediment) a bez známek extrarenálního postižení. Pacienti byli rozděleni do skupiny 1 (po celou dobu sledování nevyvinuli relaps), skupiny 2 (vyvinuli renální relaps) a skupiny 3 (kontrolní skupina z těch nemocných, u nichž terapie nemohla být vysazena).

Nefritický relaps byl definován jako vzestup sérové koncentrace kreatininu o více než 30 % oproti předcházejícím hodnotám spolu s aktivním močovým sedimentem a jakýmkoli vzestupem proteinurie. Jako nefrotický relaps byl označován vzestup proteinurie o více než 2 g/den, pokud vstupně byla < 3,5 g/den, či došlo ke zdvojnásobení proteinurie v případě, že vstupně byla > 3,5 g/den, za současně stabilní renální funkci. Renální selhání bylo definováno jako zdvojnásobení sérové koncentrace kreatininu trvající déle než šest měsíců při hodnotě > 176 μmol/l. Naopak kompletní remise byla definována jako sérová koncentrace kreatininu < 100 μmol/l, proteinurie < 0,2 g/den a negativní močový sediment. Partiální remise se od kompletní lišila jen velikostí proteinurie, která byla v rozmezí 0,2–2,0 g/den.

Imunosupresivní léčba byla vysazena u 32 nemocných v průměru po 38 měsících od provedení renální biopsie.

V té době bylo 24 nemocných v kompletní remisi, zbylých osm mělo medián proteinurie 1,05 g/den. Následně byli nemocní sledováni v průměru 203 měsíců. Kritéria pro zařazení do skupiny jedna splnilo celkem 15 nemocných. Ve skupině dvě bylo 17 pacientů, medián doby do vzniku relapsu byl 34 měsíců. S ohledem na charakter relapsů bylo pět nefritických, osm nefrotických a čtyři extra-renální. Celkem byly pozorovány dva faktory, jimiž se obě skupiny významně lišily: jednak celkovou dobou trvání léčby, jednak celkovou dobou trvání remise. Ve skupině 1 (bez relapsu) trvala celková doba léčby 57 měsíců oproti 30 měsícům ve skupině 2 (s relapsem) ($p < 0,009$), a celková doba trvání remise byla v první skupině 24 měsíců oproti 12 měsícům ve skupině druhé ($p < 0,02$). Určitý vliv zde mohlo sehrát i to, že ve skupině 2 bylo méně nemocných léčeno kombinovanou imunosupresivní terapií (jen 59 % vs. 93 % ve skupině 1). Léčba kortikosteroidy byla srovnatelná jak co do typu, tak dávek podávaných preparátů. Při pokračování sledování zůstalo 12 nemocných ve skupině jedna v kompletní remisi, dva nemocní měli malou proteinurii a jedna nemocná zemřela (krvácení do mozku při pozitivě antifosfolipidových protilátek). U skupiny dvě, kde byla po vzniku relapsu zahájena kombinovaná imunosupresivní léčba, se v dalším sledování 14 nemocných dostalo opět do kompletní remise, jeden nemocný měl malou proteinurii, u jednoho došlo ke zdvojnásobení sérové koncentrace kreatininu i přes léčbu a jedna nemocná zemřela (na následky sekundárního karcinomu prsu).

KOMENTÁŘ

Doc. MUDr. Romana Ryšavá, CSc.

Jak již bylo zmíněno v úvodu článku, panuje všeobecná shoda v délce trvání indukční terapie u nemocných s proliferativními formami LN (4–6 měsíců). Následně by nemocní, z nichž většina dosáhne kompletní či partiální remise, měli být převedeni na udržovací terapii. Řada studií publikovaných v současnosti léčí nemocné v udržovací fázi 24 (Ginzler et al., 2005), resp. 36 měsíců (Contreras et al., 2004). Houssiau ve svém přehledovém článku o terapeutických přístupech k nemocným s LN nedává jednoznačnou odpověď na délku podávání udržovací terapie, nicméně nepřítomnost z práce vyplývá, že nemocní profitují z dlouhodobé (≥ 5 let) udržovací terapie, která stabilizuje renální funkci a do určité míry i močové nálezy (Houssiau, 2004). Dlouhodobá kombinovaná imunosuprese je ale nepochybně spojena s řadou nežádoucích účinků.

Podobnou otázkou jako autoři článku se zabývali také Groot-scholtenová a spol. ve své metaanalýze (2006). Autoři zde z řady prací zkalkulovali četnost renálních relapsů na 4 až 20/100 pacientů za rok. Tento velký rozptyl relapsů samozřejmě závisel na postavení jednotlivých studií a délce sledování. Výskyt relapsů byl ovlivněn několika faktory: 1) indukční léčbou: větší riziko relapsů u nemocných léčených jen monoterapií kortikoidy v porovnání s léčbou kombinací prednisonu a cyklofosfamid; 2) iniciální odpovědí na léčbu: větší riziko relapsu u nemocných, kteří dosáhli jen partiální remise v porovnání s kompletními remisemi;

3) demografickými daty: větší riziko relapsů u mladších nemocných, černochů a žen; 4) histologickými parametry: větší incidence relapsů u nemocných s vysokým indexem aktivity/chronicity ve vstupní renální biopsii. Pokud bychom chtěli přistoupit k vysazování terapie, pak je nutné nemocné pečlivě kontrolovat. Kromě renálních parametrů a močových nálezů je vhodná častá kontrola imunologických parametrů aktivity onemocnění, a to složek komplementu C3 a C4 a anti-dsDNA. V současné době se také jeví velmi užitečným stanovení koncentrace anti-C1q protilátek, které jsou velmi citlivým ukazatelem renální aktivity. V závěru dává autorka doporučení, že ukončení imunosupresivní terapie u nemocných bělošského původu s proliferativní formou LN je možné za předpokladu, že byli léčeni po dobu minimálně pěti let od stanovení diagnózy LN, že dosáhli současně jak klinické, tak laboratorní remise (a to včetně imunologické). Vysazování terapie musí být velmi pozvolné. Tyto předpoklady splní pravděpodobně jedna třetina z těchto nemocných. Další třetina ale i přes terapii pozvolna progreduje do chronické renální insuficience s postupnou ztrátou renální funkce.

Literatura

- Conteras G, Pardo V, Leclercq B, et al. Sequential therapies for proliferative lupus nephritis. N Engl J Med 2004;350:971–980.
- Ginzler EM, Dopleit MA, Aranow C, et al. Mycophenolate mofetil or intravenous cyclophosphamide for lupus nephritis. N Engl J Med 2005; 353:2219–2228.
- Grootsholten C, Berden JHM. Discontinuation of immunosuppression in proliferative lupus nephritis: is it possible? Nephrol Dial Transplant 2006; 21:1465–1469.
- Houssiau F. Management of lupus nephritis: an update. J Am Soc Nephrol 2004;15:2694–2704.

Další poznatky o humorálních rejekcích transplantované ledviny

Sun Q, Liu ZH, Ji S, et al. Late and early C4d-positive acute rejection: Different clinico-histopathological subentities in renal transplantation. Kidney Int 2006;70:377–383.

Rejekce zprostředkovaná protilátkami proti alloantigenu představuje významnou příčinu ztráty transplantované ledviny. Depozice složky komplementu C4d v peritubulárních kapilárách má 95% senzitivitu a specifitu pro přítomnost cirkulujících protilátek proti dárcovskému HLA, a je proto považována za významnou pomůcku při diagnostice humorální rejekce. Dokonce bylo prokázáno, že přítomnost složky komplementu C4d v biopsii štěpu časně po transplantaci ledviny více pomáhá diagnostice humorální rejekce než samotný průkaz těchto protilátek v séru. Bylo rovněž zjištěno, že osud štěpů postižených časnou akutní humorální rejekcí (do 14. dne) je lepší než v případě jejich pozdějšího výskytu.

Je známo, že pozdní akutní celulární rejekční epizody mají horší následky než ty časně. V současnosti bylo prokázáno, že až 40 % histologických preparátů u nemocných s pozdní celulární rejekcí vykazuje pozitivitu barvení proti C4d. Tato studie si kladla za cíl porovnat klinické a histopatologické nálezy u humorální rejekce v různém časovém období po transplantaci ledviny.

Autoři analyzovaly osudy 56 nemocných se steroid-rezistentními rejekcemi a současně s pozitivitou C4d barvením. Rejekci mělo velmi brzy po transplantaci (do 14. dne) 28 z těchto nemocných (VER), pět nemocných v období od 15. do 180. dne po transplantaci (ER) a 23 nemocných mělo tuto rejekci déle než 180. den po transplantaci (LR). Všechny tři skupiny se nelišily v demografických ukazatelích dárců a příjemců, nemocní s velmi časnou rejekcí měli vyšší frekvenci protilátek proti HLA. Mezi nemocnými s ER a LR bylo více těch, kteří si vysadili imunosupresi sami (nespolupráce). Zajímavé bylo, že nemocní s velmi časnou rejekcí měli i horečku. Pozdní rejekce byly zase spojeny s poklesem koncentrací albuminu a hemoglobinu.

Ve všech skupinách byla v histologických preparátech patrna přítomnost mononukleárních buněk v okolí peritubulárních kapilár s glomeruly, tubulitida byla přítomna u 42,5 % velmi časných rejekcí, kdežto u časných rejekcí po 14. dnu to bylo u 80 % nemocných (u pozdních rejekcí to bylo u 78 % nemocných). Pokud byly podávány anti-CD25 monoklonální protilátky, byl výskyt buněčného infiltrátu také významně nižší. Přítomnost fibrózy v intersticiu byla u pozdních rejekcí pochopitelně vyšší. Pozdní humorální rejekce byly také často spojeny s rejekcí II a III podle Banffské klasifikace.

Všichni nemocní dostali jako lék volby methylprednisolon 500 mg po tři následující dny a byli převedeni na tacrolimus s mykofenolátem, pokud tuto léčbu předtím již neměli. Imunoadsorpce byla provedena jen u šesti nemocných (20 % nemocných). Jednoroční přežití štěpů bylo v případě velmi časných rejekcí 96,4 %, časných rejekcí 60 % a pozdních rejekcí 52 %. Autoři uzavírají, že rejekce zprostředkované protilátkami (humorální rejekce) se liší svými projevy i následky podle doby svého vzniku, a je tedy nutné k nim přistupovat individuálně.

KOMENTÁŘ

Doc. MUDr. Ondřej Viklický, CSc.

Tato práce je dalším příspěvkem do diskuse o diagnostice, charakteru a léčbě humorálních rejekcí po transplantaci ledviny. Jejich výskyt byl dříve nejasný, i když se o nich dlouho mluvilo. Problém spočíval v jejich diagnostice. Feucht byl první, kdo upozornil na možnost průkazu štěpného produktu komplementu C4d v peritubulárních kapilárách po navázání protilátek proti dárcovskému HLA (Feucht et al., 1993). Do Banffské klasifikace pak byla humorální rejekce zapracována podstatně později, v roce 2003. V principu jsou podle tohoto doplnku Banffské klasifikace (Racusen et al., 2003) rozpoznávány humorální rejekce v případě průkazu protilátek pro HLA dárce I. až III. typu (viz tab.) (není-li možno protilátky prokázat, jde podle klasifikace o podezření).

Typ humorální rejekce

I. ATN-like	C4d+, minimální zánět
II. Kapilární marginace/trombóza	C4d+
III. Arteriální	v3, C4d+