

na multicentrická, prospektivní, randomizovaná, placebo kontrolovaná studie ALERT (**A**ssessment of **L**escol in **R**enal **T**ransplant), která sledovala dlouhodobý efekt fluvastatinu na vznik kardiovaskulárních komplikací a také na osud transplantované ledviny (Holdaas, 2003). Tato studie ukázala, že léčba 40 až 80 mg fluvastatinu významně neovlivňuje přežití štěpu, avšak významně snižuje riziko vzniku závažných kardiovaskulárních příhod. Studie ALERT také byla první, která sledovala účinek statinů na velké skupině nemocných po transplantaci ledviny.

Statiny jsou v klinické transplantologii dlouho a široce používanou lékovou skupinou. Důvodem jsou poznatky o jejich účincích v běžné populaci. Současné poznatky ukazují, že cílové koncentrace LDL cholesterolu jsou asi významně nižší (2,5 mmol/l) než v minulosti doporučované. Tyto cílové hodnoty LDL cholesterolu jsou dosahovány jen za použití vysokých dávek statinů (Bossem, 2005). Tím se ale významně zvyšuje riziko vzniku nežádoucích účinků této léčby především u rizikových populací, za které lze považovat také skupinu nemocných užívajících imunosupresiva. V minulosti jsme byli svědky závažných komplikací při současné léčbě cyklosporinu a simvastatinu. Důvodem byla nepochybně zvýšená expozice simvastatinu způsobená kompeticí o cytochrom CYP3A4. I když tato komentovaná studie prokázala, že se podobně zvyšuje expozice atorvastatinu při léčbě cyklosporinem A, nebyly pozorovány závažné komplikace této současné léčby. Vysvětlením může být dostatečný efekt běžně používaných nižších dávek v rozmezí 10–20 mg. Podobně bezpečně se zdají být i dávky fluvastatinu v rozmezí 40–80 mg.

Tato studie přinesla pro kliniky velmi závažné zjištění. Tacrolimus, v současnosti bojně používané imunosupresivum u orgánových transplantací, neovlivňuje metabolismus atorvastatinu a pravděpodobně ani ostatních statinů. To je velmi důležité, protože nyní budeme moci léčit naše rizikové nemocné takovými dávkami účinných statinů, které bezpečně sníží koncentrace LDL cholesterolu k novým cílovým hodnotám.

#### Literatura

Bossem SE, Tuzcu EM, Schoenhagen P, et al. Reversal of atherosclerosis with aggressive lipid lowering (REVERSAL) investigators. Statin therapy, LDL cholesterol, C-reactive protein, and coronary artery disease. *N Engl J Med* 2005;352:29–38.

Holdaas H, Fellstrom B, Sardine AD, et al. Effect of fluvastatin on cardiac outcomes in renal transplant recipients: a multicentre, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet* 2003;361:2024–2031.



## Myeloablativní chemoterapie a transplantace kmenových buněk u myelomu nebo primární amyloidózy s renálním postižením

Gertz AG, Leung N, Lacy MQ, Dispenzieri A. Myeloablative chemotherapy and stem cell transplantation in myeloma or primary amyloidosis with renal involvement. *Kidney Int* 2005;68:1464–1471.

### Mnohočetný myelom

Mnohočetný myelom (MM) je zodpovědný za 1 % všech a 10 % hematologických malignit. Incidence MM je v USA 4,1/100 000 obyvatel za rok, což představuje asi 15 270 nových nemocných ročně, z nichž více než dvě třetiny na toto onemocnění také zemřou. Průměrný věk v době diagnózy je 66 let. Přes nesporné pokroky v léčbě zůstává toto onemocnění stále nevyléčitelné (s výjimkou menší části nemocných podstupujících alogenní transplantaci periferních kmenových buněk). U 60 % nemocných lze v moči detekovat monoklonální lehké řetězce. Medián sérové koncentrace kreatininu je v době stanovení diagnózy 106  $\mu\text{mol/l}$ ; u 29 % nemocných jsou ale hodnoty kreatininu v rozmezí 106–176  $\mu\text{mol/l}$  a u 19 % jsou vyšší než 176  $\mu\text{mol/l}$ .

Autor v této metaanalýze sleduje vliv renálního postižení na různé léčebné postupy a na celkové přežívání nemocných. Kromě konvenční chemoterapie (kombinace melfalan + kortikoidy a VAD) se stále více uplatňuje léčba prostřednictvím transplantace periferních kmenových buněk, ve většině případů autologní (autoSCT), u menší části pacientů alogenní (alloSCT). Dvě prospektivní studie ukázaly lepší přežívání nemocných s normální či mírnou renální insuficiencí (kreatinin < 150  $\mu\text{mol/l}$ ), kteří byli léčeni autoSCT v porovnání s konvenční chemoterapií. Ještě lepších výsledků lze dosáhnout, pokud nemocní podstoupí tandemovou autoSCT (dvě transplantace za sebou). Ve studii 88 nemocných léčených pouze konvenční chemoterapií nebyl rozdíl v celkovém přežívání mezi nemocnými s normální renální funkcí a těmi s renální insuficiencí, i když léčba vedla ke zlepšení renálních parametrů. Horní věková hranice pro kandidáty vhodné k autoSCT je v USA 73 let. Přípravný režim vysokodávkované chemoterapie před autoSCT zahrnuje melfalan v dávce 140–200  $\text{mg/m}^2$ , přičemž dávky kolem 280 mg jsou spojeny s lepší odpovědí na léčbu. Renální insuficience většinou nemá negativní vliv na toleranci chemoterapie, problémem ale mohou být přípravné režimy, které používají kromě melfalanu také  $^{166}\text{holmium}$  (DOTMP). U nemocných s renální insuficiencí vedlo podávání  $^{166}\text{holmia}$  k poškození renálního endotelu a rozvoji trombotické mikroangiopatie s renálním selháním až u 17 % nemocných a ke zvýšené incidenci hemoragické cystitidy.

Většina citovaných prací se shoduje v tom, že renální insuficience neovlivňuje odpověď na podávanou chemoterapii spolu s autoSCT, ani pravděpodobnost navození remise. Renální selhání není kontraindikací autoSCT, renální funkce se během vysokodávkované chemoterapie nezhoršují, výjimečně jsou popisováni nemocní se zlepšením renálních parametrů. Co však zhoršené renální funkce negativně ovlivňuje, je celkové přežívání nemocných. Medián přežití nemocných se vstupní koncentrací kreatininu  $> 177 \mu\text{mol/l}$  je jen 8,6 měsíce. Stodenní mortalita u nemocných s renálním selháním podstupujících autoSCT závisí na třech faktorech: index 3 a více podle Eastern Cooperative Oncology Group, hemoglobin  $< 95 \text{ g/l}$  a sérový kreatinin  $> 440 \mu\text{mol/l}$ .

### Amyloidóza

Postižení ledvin a především nefrotický syndrom (NS) jsou nejčastějším důvodem indikace nemocných s primární amyloidózou (AL) k autologní transplantaci periferních kmenových buněk. Padesát šest procent nemocných s primární amyloidózou má v době stanovení diagnózy proteinurii větší než 1 g/den a 44 % má plně vyjádřený nefrotický syndrom. Na rozdíl od mnohočetného myelomu nejsou v řadě případů nemocní s AL léčeni indukční chemoterapií, ale podstupují přímo přípravný režim vysokodávkovanou chemoterapií s následnou autoSCT.

Autor článku se zaměřuje na vyhodnocení dat týkajících se renálních parametrů u skupiny 171 pacientů s AL léčených autoSCT na Mayo Clinic. Medián sérové koncentrace kreatininu byl v době diagnózy  $97 \mu\text{mol/l}$  (53–345), u 9 % nemocných byl dosáhlo  $> 177 \mu\text{mol/l}$ . Průměrná proteinurie byla 3,7 g/den, albuminémie 28 g/l, věk 55 let. Orgánové remise po autoSCT dosáhlo 68 % nemocných, jen 12 zemřelo. Medián přežívání zatím nebyl dosažen (většina nemocných žije), ale předpokládá se kolem šesti let. Peritransplantační mortalita byla 12 %; jedna pětina zemřelých měla sérovou koncentraci kreatininu  $> 176 \mu\text{mol/l}$ .

Dále zde autor cituje několik studií, které vyhodnocovaly rizikové faktory pro celkové přežívání nemocných i peritransplantační mortalitu. Většina se shoduje na tom, že jednoznačně rizikovější jsou nemocní s hypotenzí (sTK  $< 90 \text{ mm Hg}$ ), synkopami, významným myokardiálním postižením/selháváním, dysautonomií a hypalbuminemií. V porovnání s nemocnými podstupujícími autoSCT z důvodu jiných hematologických malignit mají nemocní s AL specifické projevy toxického postižení chemoterapií – častější výskyt toxického megacolon, krvácení do střev, těžší formy mukositivity. Mnohem častěji se u nich také vyvine renální selhání, které je časově vázané na podání vysokodávkovaného melfalanu (postconditioning). Toto poškození je spojeno se vzestupem kreatininu o více než 50 % oproti vstupním hodnotám během 48 hodin od podání. Příčinou je nejspíše tubulární postižení a je specifické pro primární amyloidózu. Rizikovými faktory jsou vyšší věk, hypalbuminémie, nefrotická pro-

teinurie, terapie diuretiky a aktivní močový sediment. Renální selhání (až ve 20 % případů) je v naprosté většině případů reverzibilní. Pokud ale nedojde k reparaci renálních funkcí, přežívání těchto nemocných se významně zkracuje.

Na závěr je projednávána otázka postupu u nemocných, u nichž se primární amyloidóza manifestuje renálním selháním. I tito pacienti, pokud nemají více než dva postižené orgány (včetně ledvin) a další rizikové faktory, mohou být kandidáty pro autoSCT. Ta většinou předchází provedení transplantace ledviny. V případě postižení jenom ledvin nyní někteří autoři navrhnou i opačný postup, tedy nejprve transplantaci ledvin a ve druhé fázi autologní transplantaci kmenových buněk, a to z důvodu předpokládaného snížení peritransplantační morbidity i mortality.

### KOMENTÁŘ

Doc. MUDr. Romana Ryšavá, CSc.

### Mnohočetný myelom

*Většina prací zmiňovaných v přehledu hodnotila retrospektivní studie s malým počtem nemocných (n 6–42). Zatímco v řadě z nich nebyla dávka melfalanu redukována, ukazuje práce Badrose na souboru 81 nemocných (Badros, 2001), že dávka melfalanu  $140 \text{ mg/m}^2$  je u nemocných s renálním postižením (27 pacientů bylo dialyzovaných) stejně účinná jako dávka  $200 \text{ mg/m}^2$  a navíc je spojena s podstatně menší toxicitou (o 40 % nižší výskyt plicních komplikací, o 20 % méně hypotenzí a o 30 % méně mukositivity). Pokud má nemocný renální insuficienci (včetně selhání) stabilizovanou, je možné ho na základě výše zmíněných prací indikovat k autoSCT. Podstatně jiná je ale situace v případě alloSCT, kde přežívání nemocných, kteří vyvinou renální selhání v průběhu transplantace, je extrémně špatné. Podle práce Habna (Habn, 2003) u 20 z 97 nemocných podstupujících alloSCT došlo k renálnímu selhání a 18 z nich v jeho důsledku zemřelo. Ledviny navíc mohou být cílem GVHD, a tím významně zhoršovat prognózu nemocných. Z těchto důvodů je u nemocných s MM a renálním poškozením jednoznačně doporučována autoSCT.*

*Neexistují randomizované kontrolované studie, které by daly jednoznačnou odpověď na otázku, jak tyto nemocné léčit. Cancer Care Ontario Practice Guidelines Initiative nedoporučuje (právě vzhledem k absenci randomizovaných studií) indikovat k transplantaci nemocné se vstupní koncentrací kreatininu  $> 150 \mu\text{mol/l}$  vyjma situace, kdy tito nemocní po podání indukční chemoterapie (nejčastěji VAD) zlepši kreatinin pod tuto hodnotu (Imrie, 2002). Pokud již podstupují vysokodávkovanou chemoterapii, pak by dávka melfalanu měla být zredukována na  $140 \text{ mg/m}^2$ , jelikož při stejné účinnosti je méně toxická.*

### Amyloidóza

*Odpověď na léčbu u AL se hodnotí jednak jako hematologická remise (vymizení M-komponenty v séru*

a normalizace počtu plazmatických buněk v kostní dřeni), jednak jako orgánová remise (přesně definované změny v myokardu, játrech, ledvinách, autonomním nervstvu či pokles aktivity při scintigrafickém příkazu amyloidu pomocí <sup>99m</sup>aaptininu či <sup>131</sup>SAP). Primárním cílem autoSCT je navození hematologické remise, orgánová se za remisí hematologickou opožďuje (závisí na redukci/resorpci amyloidových depozit v postiženém orgánu, což z časového hlediska představuje proces několika měsíců). Ve studii Leunga (Leung, 2005) byla renální odpověď zaznamenána u 60,3 % hodnocených nemocných. U 37,9 % došlo k redukci proteinurie o více než 90 % a u 15,5 % se proteinurie dostala do fyziologických rozmezí. Medián do remise (renální) byl 12 měsíců. Nemocní s renální remisí měli lepší celkové přežívání v porovnání s těmi, kteří neodpověděli ( $p = 0,01$ ). Ve snaze redukovat toxicitu přípravných režimů z pohledu renálního postižení se objevila práce referující o celotělovém ozáření v dávce 550 cGy, které bylo použito místo vysokodávkovaného melfalanu (Blum, 2003). Tato léčba navodila hematologickou remisí v 45 %, proteinurie klesla u tří nemocných prakticky na desítku vstupní hodnoty a u zbylých dvou pacientů pod 1 g/24 hodin.

Hlavní snahou většiny center je nyní maximálně redukovat peritransplantační mortalitu (pod 10 %). S tím do značné míry souvisí správný výběr vhodných kandidátů pro autoSCT (věk < 65 let, méně než tři postižené orgány, bez anamnézy synkop, systolický TK > 90 mm Hg a tloušťka interventrikulárního septa < 15 mm).

Lepší přežívání nemocných po autoSCT v porovnání s konvenční chemoterapií je do značné míry přisuzováno výběru „lepších“ nemocných pro autoSCT. Pokud by i tato skupina vhodná k transplantaci byla léčena konvenční chemoterapií, její medián přežití by byl kolem 42 měsíců. Z tohoto pohledu je tedy nutné, aby byly co nejdříve k dispozici kontrolované randomizované studie, které by ukázaly lepší přežívání nemocných podstupujících autoSCT.

Tento trend podporuje zatím pouze jedna studie z Mayo Clinic (Dispenzieri, 2004), kde srovnávali celkové přežívání 126 nemocných s AL (63 podstupujících autoSCT a 63 léčeno konvenční chemoterapií). Ve všech sledovaných obdobích bylo přežívání ve skupině autoSCT lepší než u skupiny kontrolní (jednoleté: 89 vs. 71 %; dvouleté: 81 vs. 55 %; čtyřleté 71 vs. 41 %).

#### Literatura

Badros A, Barlogie B, Siegel E, et al. Results of autologous stem cell transplantation in multiple myeloma patients with renal failure. *Br J Haematol* 2001;114:822–829.

Blum W, Khoury H, Lin HS, et al. Primary amyloidosis patients with significant organ dysfunction tolerate autologous stem cell transplantation after conditioning with single-dose total body irradiation alone: A feasibility study. *Biol Blood Marrow Transplant* 2003;9:397–404.

Dispenzieri A, Kyle RA, Lacy MQ, et al. Superior survival in primary systemic amyloidosis patients undergoing peripheral blood stem cell transplantation: a case control study. *Blood* 2004;103:3960–3963.

Hahn T, Rondelu C, Shaikat A, et al. Acute renal failure requiring dialysis after allogeneic blood and marrow transplantation identifies very poor prognosis patients. *Bone Marrow Transplant* 2003;32:405–410.

Indie K, Email R, Meyer RM. The role of high-dose chemotherapy and stem cell transplantation in patients with multiple myeloma: a practice guideline of the Cancer Care Ontario Practice Guidelines Initiative. *Ann Intern Med* 2002;136:619–629.

Leung N, Dispenzieri A, Fervenza FC, et al. Renal response after high-dose melphalan and stem cell transplantation is a favorable marker in patients with primary systemic amyloidosis. *Am J Kidney Dis* 2005;46:270–277.

## Onemocnění ledvin spojené s dysfunkcí uromodulinu

Hodanova K, Majewski J, Kublova M, Vyletal P, Kalbacova M, Stiburkova B, Hulkova H, Chagnon YC, Lanouette CM, Marinaki A, Fryns JP, Venkat-Raman G, Kmoch S. Mapping of a new candidate locus for uromodulin-associated kidney disease (UAKD) to chromosome 1q41. *Kidney Int* 2005;68:1472–1482.

Článek českých autorů se zabývá identifikací nového genového lokusu (na chromosomu 1q41), který je asociován s vývojem tzv. onemocnění ledvin spojených s dysfunkcí uromodulinu (UAKD z angl. uromodulin – associated kidney disease).

Úvod: Familiální juvenilní hyperurikemická nefropatie (FJHN), (OMIM 162000), a dřevňová cystická choroba ledvin typu 1 (MCKD1) (OMIM 174000) a typu 2 (MCKD2) (OMIM 603860) představují skupinu tubulointersticiálních nefropatií s autosomálně dominantním přenosem, provázených v různém rozsahu hyperurikémií, dnovou artritidou, dřevňovými cystami a progredující renální insuficiencí. Nekonstatní a vzájemně se překrývající fenotypové projevy onemocnění naznačují širší genetickou a alelickou heterogenitu. Několik nezávislých studií prokázalo genetickou vazbu FJHN a MCKD2 na oblast chromosomu 16p11.2. Později se ukázalo, že zde obě nosologické jednotky vznikají v důsledku mutací uromodulinu, a proto byly označeny společně jako UAKD (Hart TC, 2002). Lokus pro MCKD1 byl mapován na chromosom 1q21 a odpovědný gen nebyl doposud nalezen. Z dosavadních studií dále vyplývá, že jak FJHN, tak MCKD jsou onemocnění geneticky heterogenní, a že gen (či geny) odpovědný(é) za vznik onemocnění leží i mimo intervaly 16p11.2 a 1q21. S cílem nalézt další genový lokus autoři provedli komplexní klinické, biochemické a genetické vyšetření jedné rodiny, ve které byly přítomny charakteristické rysy FJHN/MCKD a u které byla vyloučena genetická vazba k výše uvedeným genovým lokusům.

Metody: Pacienti – Studována byla jedna belgická rodina (BE1), která byla již popsána v rámci předchozích sdělení. Z hlediska klinického byly získány údaje

