

Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). JAMA 2001;285:2486–2497.

Ford ES, Giles WH, Dietz WH. Prevalence of the metabolic syndrome among US adults: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey. JAMA 2002;287:356–359.

Chen J, Muntner P, Hamm LL, et al. The metabolic syndrome and chronic kidney disease in U.S. adults. Ann Intern Med 2004;140:167–174.

Sedor JR, Schelling JR. Association of metabolic syndrome in nondiabetic patients with increased risk for chronic kidney disease: the fat lady sings. J Am Soc Nephrol 2005;16:1880–1882.

## Vývoj glomerulonefritidy u nemocných s revmatoidní artritidou léčených anti-TNF $\alpha$

Stokes MB, Foster K, Markowitz GS, Ebrahimi F, Hines W, Kaufman D, Moore B, Wolde D, D'Agati VD. Development of glomerulonephritis during anti-TNF- $\alpha$  therapy for rheumatoid arthritis. Nephrol Dial Transplant 2005;20:1400–1406.

**T**ématem sdělení je problematika nově vzniklé glomerulonefritidy (GN) u nemocných s revmatoidní artritidou (RA) léčených přípravky zaměřenými proti tumor nekrotizujícímu faktoru  $\alpha$  (anti-TNF  $\alpha$ ).

**Úvod:** TNF $\alpha$  je nejdůležitější prozánětlivý cytokin u mnoha chronických zánětlivých chorob, včetně revmatoidní artritidy, juvenilní RA, ankylozující spondylitidy, psoriatické artritidy a Crohnovy choroby. Léčba anti-TNF $\alpha$  užívaná při terapii RA a dalších revmatických chorob zahrnuje solubilní receptor TNF $\alpha$  – etanercept (Enbrel), dále chimerickou monoklonální anti-TNF $\alpha$  protilátku IgG1 – infliximab (Remicade) a plně humanizovanou monoklonální protilátku proti TNF $\alpha$  (Humira). Tyto látky jsou obvykle dobře tolerovány, přičemž nejčastějšími nežádoucími účinky bývají cefalea, reakce v místě vpichu a průjem. Závažnější nežádoucí účinky – těžší infekce, srdeční selhání či neurologické či hematologické poruchy – jsou vzácné (Khanna, 2004). U nezanedbatelného počtu pacientů, léčených látkami anti-TNF $\alpha$ , dochází ke vzniku auto-protilátek, včetně antinukleárních protilátek (ANA), protilátek proti dvojšroubovici DNA (anti-dsDNA), antikardiolipinových protilátek (ACLA), což naznačuje, že TNF $\alpha$  hraje určitou roli v přirozené imunitní regulaci. Bylo rovněž popsáno několik případů vzniku lupus-like syndromu, bez neurologického či ledvinného postižení. V minulosti byl popsán vznik glomerulonefritidy verifikované renální biopsií u čtyř nemocných léčených látkami anti-TNF $\alpha$  (nálezy: jedenkrát rychle progredující GN s ANCA pozitivitou, jedenkrát membranózní GN, dvakrát IgA nefropatie). Cílem sdělení bylo popsat dalších pět případů, jejichž vznik byl pozorován v časové vazbě na léčbu látkami anti-TNF $\alpha$ .

**Metody:** Při analýze 7 656 nativních renálních biopsií na oddělení patologické anatomie Kolumbijské univerzity zpracovaných v letech 2000–2004 byly nalezeny čtyři případy nemocných s revmatoidní ar-

tritidou a jeden případ nemocné s juvenilní RA, u nichž se vyvinula glomerulonefritida v období, kdy byli tito nemocní léčeni látkami anti-TNF $\alpha$ .

**Výsledky:** Základní demografické, klinické a histologické nálezy jsou uvedeny v tab. 1. U všech nemocných přesahovala délka trvání revmatického onemocnění deset let (10–30 let). Léčba anti-TNF $\alpha$  látkami trvala řádově měsíce (3–30). Kromě léčby anti-TNF $\alpha$  byli všichni nemocní léčeni dalšími protizánětlivými léky (kortikosteroidy, methotrexatem, nesteroidními antirevmatiky, penicilaminem, mykofenolátem mofetilem, cyklofosfamidem, azathioprinem, leflunamidem či zlatem). Systémové projevy léčby anti-TNF $\alpha$  nebyly u většiny nemocných pozorovány; u nemocného č. 3 se v průběhu léčby objevila alopecie, rash a plicní infiltráty a u nemocného č. 5 senzorická neuropatie. U všech nemocných došlo ke zhoršení renálních funkcí různého stupně, které se projevilo vzestupem sérové koncentrace kreatininu, a také ke vzniku proteinurie či jejímu zvýraznění proti předchozímu období. S výjimkou pacienta č. 4 se u všech nemocných objevila pozitivita jedné či více autoprotilátek. Histologické nálezy svědčily u dvou nemocných pro proliferativní formy lupoidní nefritidy (pacienti č. 1, 2), u dalších dvou pro typickou pauciimunní srpkovitou nekrotizující glomerulonefritidu (u nemocných č. 3, 4; v případě nemocné č. 4 v kombinaci s amyloidózou) a v jednom případě (nemocný č. 5) pro membranózní GN s vaskulitickými rysy. S výhradou nemocného č. 3 byla u všech nemocných přerušena léčba anti-TNF $\alpha$ . U všech nemocných byla zahájena imunosupresivní léčba. V několikaměsíčním rozmezí od provedení renální biopsie a zahájení imunosupresivní léčby došlo ke zlepšení renálních parametrů (proteinurie, sérové koncentrace kreatininu) u nemocných č. 1, 2, 3 a 5; další akcentace proteinurie (8,5 g/24 h) byla patrna u nemocné č. 4. Nemocný č. 3 vyvinul projevy systémové vaskulitidy a zemřel devět měsíců po biopsii.

**Diskuse:** U nemocných s revmatoidní artritidou se glomerulonefritida vyvíjí nejčastěji jako součást sekundární amyloidózy, jako komplikace lékové terapie (membranózní GN při léčbě zlatem, penicilaminem, NSA, minimální změny glomerulů při léčbě NSA, p-ANCA pozitivní GN při léčbě PNA), případně se u menší části nemocných, u nichž se jedná o překryv revmatoidní artritidy a SLE vyvíjí lupoidní nefritida (D'Agati, 1998). Pro etiologickou roli látek anti-TNF $\alpha$  při vývoji glomerulonefritidy svědčí především časová vazba mezi uvedenou léčbou a vznikem GN a sérologických abnormit a dále zlepšení či vymizení GN v případě ukončení léčby anti-TNF $\alpha$  a zahájení imunosupresivní léčby. Lze předpokládat, že na vzniku GN se uplatňuje ne zcela jasným mechanismem porucha regulace imunitního systému, způsobená útlumem TNF $\alpha$ . Z praktického hlediska by tyto nálezy měly vést k pečlivé monitoraci nemocných léčených anti-TNF $\alpha$  látkami s ohledem na včasný záchyt možných projevů nově vzniklé glomerulonefritidy.

Tab. 1 Základní demografické, klinické a histologické nálezy u nemocných, u nichž se vyvinula glomerulonefritida po léčbě anti-TNF $\alpha$

| Údaj                                             | Pacient 1                            | Pacient 2                                     | Pacient 3                | Pacient 4                            | Pacient 5                            |
|--------------------------------------------------|--------------------------------------|-----------------------------------------------|--------------------------|--------------------------------------|--------------------------------------|
| Věk/pohlaví                                      | 30/žena                              | 52/žena                                       | 55/muž                   | 64/žena                              | 53/žena                              |
| Látka anti-TNF $\alpha$ (měsíce)                 | Etanercept (30)                      | Adalimumab (3)                                | Etanercept (4)           | Infliximab (10)                      | Etanercept (6)                       |
| Současná léčba (v době léčby anti-TNF $\alpha$ ) | CS, MTX                              | CS, NSA, MTX, MMF                             |                          | CS, NSA                              | CFA, MTX                             |
| Předchozí léčba                                  | Leflunamid, Aza                      | Infliximab, PNA, Au                           | MTX                      | Etanercept, Au, PNA, MTX             | Au                                   |
| Sérová koncentrace kreatininu při vstupu (mg/dl) | 4 (0,7)                              | 3,7 (1,1)                                     | 3 („normální“)           | 1,0 (0,7)                            | 0,7 (0,7)                            |
| Proteinurie g/24 h (vstupné)                     | 7 (?)                                | 3,8 (neg.)                                    | 1 (neg.)                 | 1,8 (neg.)                           | 7,9 (neg.)                           |
| Pozitivní imunologické nálezy                    | ANA, anti-dsDNA, ACLA, pokles C3, C4 | ANA, anti-dsDNA, atypická ANCA, pokles C3, C4 | p-ANCA                   |                                      | ANA, SSA/SSB                         |
| Léčba                                            | KS, MMF                              | KS                                            | CFA                      | KS, CFA                              | KS, cyklosporin                      |
| Nález při renální biopsii                        | Lupoidní nefritida (class IV)        | Lupoidní nefritida (class III)                | Pauciimunní srpkovitá GN | Pauciimunní srpkovitá GN; AA amyloid | Membranózní GN + renální vaskulitida |

ACLA – antikardiolipinové protilátka; ANA – antinukleární protilátka; ANCA – antineutrofilní cytoplazmatická protilátka; Au – zlato; Aza – azatrioprin; CFA – cyklofosfamid; CS – cyklosporin; dsDNA – protilátka proti dvojitřetřetivici DNA; KS – kortikosteroid; MMF – mykofenolát mofetil; MTX – methotrexat; NSA – nesteroidní protizánětlivá látka; PNA – penicilamin; SSA/SSB – anti-Rho/anti-La protilátka

## KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Miroslav Merta, CSc.

Komentovaná práce upozorňuje na výskyt ledvinného, imunitně podmíněného poškození typu glomerulonefritidy jakožto projevu možné komplikace terapie anti-TNF $\alpha$  u nemocných s revmatoidní artritidou. Účinnost látek působících proti TNF $\alpha$  je u revmatoidní artritidy a dalších revmatických onemocnění v současnosti již dobře dokumentována a je prověřen i jejich příznivý bezpečnostní profil. Proto si vydobily výsadní místo v rámci celé skupiny léčiv nazývaných DMARD (z angl. disease modifying antirheumatic drugs). U některých nemocných s RA, u nichž byla zahájena léčba anti-TNF $\alpha$ , byl pozorován nejen vývoj autoprotilátek, ale také klinických projevů (např. kožní leukocytoklastické vaskulitidy, nodulárního poškození při RA). S jistotou nelze rozhodnout, zda uvedená klinická pozorování byla projevem přirozeného průběhu onemocnění či podmíněna účinkem právě probíhající anti-TNF $\alpha$  léčby. Obdobný stupeň nejistoty skýtá úvaha o původu/příčině glomerulonefritidy u nemocných s revmatoidní artritidou léčených anti-TNF $\alpha$  – neboť GN typu lupoidní nefritidy, pauciimunní srpkovitá GN či membranózní GN bývají rovněž diagnostikovány u řady nemocných s RA, kteří nejsou léčeni anti-TNF $\alpha$ . Časová vazba na právě probíhající léčbu anti-TNF $\alpha$  a poměrně rychlý ústup renálního

poškození v případě ukončení této léčby jsou hlavními důkazy ve prospěch kauzální souvislosti obou dějů. Pokud bychom tuto vazbu připustili, pak by bylo třeba uvažovat o možných mechanismech, jimiž se léčba anti-TNF $\alpha$  na vzniku glomerulonefritidy uplatňuje. Důležitou okolností je, že ledvinné poškození typu GN bylo pozorováno při léčbě různými látkami anti-TNF $\alpha$ . Jako jeden možný mechanismus byla uvedena představa, že navázání infliximabu na TNF $\alpha$  na plazmatických membránách imunitních buněk může vyvolat apoptózu s uvolněním imunogenních nukleosomálních antigenů, které mohou vést k tvorbě anti-dsDNA (Charles, 2000). Jiný koncept předpokládá, že v důsledku snížených koncentrací C-reaktivního proteinu (působením látek anti-TNF $\alpha$ ) nedochází k dostatečné očistě organismu od apoptotických buněk, a vytváří se tak zvýšená imunogenní zátěž (Ehrenstein, 2004). Nálezy nasvědčující tomu, že terapie anti-TNF $\alpha$  může vést ke vzniku autoimunitního procesu, jsou však současně v určitém protikladu k opačným pozorováním, svědčícím pro to, že léčbou anti-TNF $\alpha$  lze u myšího modelu potlačit projevy systémového lupusu (SLE). Rovněž klinické zkušenosti u nemocných se SLE ukazují, že koncentrace TNF $\alpha$  a solubilních receptorů pro TNF $\alpha$  koreluje se závažností choroby a také s tím, že po léčbě infliximabem dochází k jejich poklesu (Aringer, 2004). Závěrem lze uvedená pozorování a úvahy shrnout v tom smyslu, že je možné předpokládat, že u predisponovaných jedinců mohou v důsledku léčby anti-TNF $\alpha$  vzniknout projevy autoimunitního poškození, projevující se také specifickými formami glomerulonefritidy.



## Literatura

Aringer M, Graninger WB, Steiner G, Smolen JS. Safety and efficacy of tumor necrosis factor alpha blockade in systemic lupus erythematosus: an open-label study. *Arthritis Rheum* 2004; 50: 3161–3169.

D'Agati VD. Renal disease in systemic lupus erythematosus, mixed connective tissue disease, Sjogren's syndrome, and rheumatoid arthritis. In: Jennette JC, Olsen JL, Schwartz MM, et al. *Heptinstall's Pathology of the Kidney*, vol 1. Philadelphia, Lippincott-Raven, 1998:541–624.

Ehrenstein MR, Evans JG, Singh A, et al. Compromised function of regulatory T cells in rheumatoid arthritis and reversal by anti-TNFalpha therapy. *J Exp Med* 2004;200:277–285.

Charles PJ, Smeenk RJ, De Jong J, Feldmann M, Maini RN. Assessment of antibodies to double-stranded DNA induced in rheumatoid arthritis patients following treatment with infliximab, a monoclonal antibody to tumor necrosis factor alpha: findings in open-label and randomized placebo-controlled trials. *Arthritis Rheum* 2000;43:2383–2390.

Khanna D, McMahon M, Furst DE. Safety of tumour necrosis factor-alpha antagonists. *Drug Saf* 2004;27:307–324.

## Predialyzační vzdělávací program při volbě metody náhrady funkce ledvin

Goovaerts T, Jadoul M, Goffin E. Influence of a Pre-Dialysis Education Programme (PDEP) on the mode of renal replacement therapy. *Nephrol Dial Transplant* 2005;20:1842–1847.

**O**bsahem článku belgických autorů bylo hodnocení účinnosti predialyzačního vzdělávacího programu (Pre-Dialysis Education Programme – PDEP) na volbu metody náhrady funkce ledvin (renal replacement therapy – RRT) u nemocných s chronickým selháním ledvin na univerzitním nefrologickém pracovišti v Louvain. Cílem tohoto programu je umožnit, aby si nemocný zvolil léčebnou metodu RRT na podkladě poskytnutých objektivních údajů o onemocnění ledvin a jeho léčbě.

**Metody:** Retrospektivně byla analyzována volba léčebné metody u nemocných, u nichž byla zahájena RRT v období 1994–2000. Jako léčebné metody byly nabízeny: 1) transplantace ledviny ze živého a mrtvého dárce (nemocný byl zařazen do čekací listiny k transplantaci v rámci Eurotransplantu v případě, že clearance kreatininu poklesla pod 15 ml/min); 2) peritoneální dialýza (kontinuální – CAPD či přístrojová – APD); 3) nemocniční hemodialýza nebo samoobslužná hemodialýza v satelitním středisku; 4) domácí hemodialýza (s partnerem či bez partnera, případně se sestrou).

Nefrolog pečující o pacienta poskytuje v ambulantním prostředí nemocnému ve 4. stadiu chronického onemocnění ledvin dle DOQI (20–25 ml/min) informaci o principu léčby PD a HD a vyhodnotí přítomné komorbiditu (Levin, 2003). Při absolutní kontraindikaci peritoneální dialýzy (přítomnost enterostomie, obrovské polycystické ledviny, postižení břicha či břišní stěny, morbidní obezita) je pacientovi nabídnuta mož-

nost volby mezi modalitami hemodialyzační léčby. Pokud se nemocný nezdá být vhodný pro jakýkoli druh samoobslužné léčby, je nemocnému poskytnuta velmi stručná informace o různých metodách léčby náhrady funkce ledvin a odeslán do spádového hemodialyzačního střediska. Ostatní nemocní procházejí programem PDEP, který zajišťují dialyzační sestry, pracující na samoobslužných provozech HD a PD. Nemocným a jejich rodinám je zprostředkována individuální konzultace, promítnuty videoprogramy (o HD, CAPD, APD) a věnována brožura o uvedených metodách. Nemocnému je nabídnuta možnost promluvit si s pacientem, léčeným jednou z uvedených metod RRT a také navštívit nemocniční a satelitní středisko. Program je doplněn konzultací pacienta se sociálním pracovníkem a dietním pracovníkem. V závěrečné fázi PDEP proběhne pohovor pacienta s nefrologem, při které obvykle padne konečné rozhodnutí o zvolené metodě léčby.

**Výsledky:** Během hodnoceného období byla nahrazena funkce ledvin zahájena u 242 nemocných, přitom PDEP prošlo 185 z nich (76 %). Pacienti, kteří prošli PDEP, byli mladší ( $52,8 \pm 17,6$  let) než nemocní, kteří PDEP neprošli ( $66,6 \pm 13,6$  let;  $p < 0,001$ ). Rozhodnutí o tom, že nemocní (celkem 57, tj. 24 %) nebyli zařazeni do PDEP, bylo učiněno obvykle na podkladě odborného posouzení lékaře (psychosociální důvody, medicínské důvody). Tito nemocní byli odesláni k zahájení hemodialýzy na střediskové (nemocniční) centrum HD. Ze **185** nemocných, kteří absolvovali PDEP, volilo následující léčebné modality: 1) pre-emptivní transplantaci (tj. před zahájením dialyzační léčby) **8 (4 %)**; 2) peritoneální dialýzu **55 (31 %)**; 3) hemodialýzu v satelitním středisku **30 (16 %)**; 4) domácí hemodialýzu **17 (9 %)**; 5) střediskovou (nemocniční) hemodialýzu **75 (40 %)**.

Z hlediska *vztahu mezi základní diagnózou a volbou léčebné modality* a dále *vztahu mezi věkem a druhem léčebné modality* lze rámcově uvést následující: (a) nemocní s glomerulárními chorobami, intersticiální nefritidou a polycystickou chorobou ledvin volili různé druhy „samoobslužné“ dialyzační léčby častěji než nemocní se základní diagnózou nefrosklerózy, diabetu aj.; (b) počet nemocných, kteří volili „samoobslužné“ modality dialyzační léčby, klesal s věkem. Po dvou letech došlo u 102 nemocných, kteří zvolili samoobslužný typ dialyzační léčby, k následujícím změnám: většina (43,2 %) podstoupila transplantaci ledviny, další podstatná část (38,2 %) byla

# Nephrology Dialysis Transplantation



ISSN 0931-0509

Official Publication of the European Renal Association – European Dialysis and Transplant Association