

## Je imunosupresivní léčba idiopatické membranózní nefropatie účinná?

Perna A, Schieppati A, Zamora J, et al. Immunosuppressive treatment for idiopathic membranous nephropathy: a systematic review. *Am J Kidney Dis* 2004;44:385–401.

Idiopatická membranózní nefropatie je v dospělosti nejčastější příčinou nefrotického syndromu. Její vývoj je na začátku obtížně odhadnutelný; na jedné straně se minimálně u 30 % neléčených nemocných v průběhu několika let vyvíjí spontánní remise nefrotického syndromu, na druhé straně minimálně 30–40 % nemocných progreduje do deseti let do terminálního chronického selhání ledvin. Dosud publikované studie věnované léčbě idiopatické membranózní nefropatie mají obvykle alespoň jeden z dále jmenovaných zásadních nedostatků. Obvykle jde o malé studie (pouze několika desítek pacientů), do studií jsou často zařazováni pacienti s různým rizikem progresivního vývoje onemocnění, primárním sledovaným parametrem je navození remise nefrotického syndromu, a informace o dlouhodobé prognóze renální funkce u léčených vs. neléčených pacientů chybí.

Z řady metaanalýz a přehledů dostupných studií bylo do analýzy publikované Hoganem et al. (1995) zahrnuto 35 studií celkem s 1 815 pacienty (z nich 475 bylo sledováno v randomizovaných kontrolovaných studiích). Dle této analýzy, zahrnující studie nekontrolované i kontrolované, retrospektivní i prospektivní, byla kompletní remise nefrotického syndromu navozena častěji u pacientů léčených alkylačními cytostatiky než kortikosteroidy či placebem, mezi kortikosteroidy a placebem nebyl zjištěn významný rozdíl. Kortikosteroidy ani alkylační cytostatika ale dle této analýzy u pacientů neovlivnily významně renální prognózu (riziko vývoje terminálního selhání ledvin).

Komentovaný přehled zahrnul i některé starší studie publikované do roku 1995 a zejména osm nových studií (pět in extenso a tři ve formě abstrakt) publikovaných mezi lety 1995–2003.

Do analýzy byly zahrnuty studie, ve kterých byli pacienti sledováni alespoň šest měsíců, hodnocení byli dospělí pacienti s idiopatickou membranózní nefropatií, kteří měli nefrotický syndrom (proteinurie > 3,5 g/24 h). Po pečlivé analýze parametrů studií i dostupných dat byly studie rozděleny dle typu intervencí na studie srovnávající 1) kortikosteroidy s placebem, 2) alkylační cytostatika (bez kortikosteroidů nebo s kortikosteroidy) s placebem, 3) inhibitory kalcineurinu (samostatně nebo s kortikosteroidy) s placebem, 4) léky inhibující buněčnou proliferaci s placebem. Nebyl sledován vliv jiných intervencí (např. inhibitorů ACE), ale možný vliv podávání těchto léků na sledované parametry byl při hodnocení zohledněn. Při hodnocení byly zvažovány tyto parametry: 1) definitivní parametry: smrt nebo terminální selhání ledvin vyžadující

léčbu dialýzou nebo transplantací ledvin, 2) pomocné parametry: kompletní remise (proteinurie < 0,2 g/24 h), parciální remise (proteinurie < 2 g/24 h), proteinurie na konci studie (g/24 h), konečná koncentrace kreatininu v séru ( $\mu\text{mol/l}$ ) a konečná glomerulární filtrace. Stav byl hodnocen jako remise jen tehdy, byla-li koncentrace kreatininu nižší než 180  $\mu\text{mol/l}$ .

Do konečného hodnocení bylo zahrnuto 18 randomizovaných kontrolovaných studií, v nichž bylo sledováno celkem 1 025 pacientů. Tři studie hodnotily samotné kortikosteroidy, čtyři studie alkylační cytostatika (samostatně nebo v kombinaci s kortikosteroidy), jedna studie azathioprin a tři studie cyklosporin, vždy ve srovnání s placebem, pět studií srovnávalo dva různé imunosupresivní režimy (alkylační cytostatika a kortikosteroidy vs. samotné kortikosteroidy [4×], cyklosporin a kortikosteroidy vs. kortikosteroidy samotné [1×]) a tři studie srovnávaly dva různé režimy alkylačních cytostatik.

Při hodnocení všech imunosupresivních režimů dohromady proti placebu nebo neléčení nebyl prokázán žádný významný rozdíl, co se týče mortality, vývoje terminálního selhání ledvin, kompletní a parciální remise, ani kreatininu a proteinurie na konci sledování. Ani kortikosteroidy, ani alkylační cytostatika, ani cyklosporin neměly statisticky významný vliv na mortalitu a vývoj terminálního selhání ledvin. Kortikosteroidy, cyklosporin ani azathioprin neovlivnily ve srovnání s placebem ani pravděpodobnost vývoje kompletní a parciální remise nefrotického syndromu. Alkylační cytostatika ve srovnání s placebem významně zvýšila pravděpodobnost kompletní remise (relativní riziko 2,37;  $p = 0,004$ ) a proteinurie na konci sledování byla u pacientů léčených alkylačními cytostatiky významně nižší (-2,36 g/24 hodin,  $p = 0,02$ ), nebyl ale prokázán významný vliv alkylačních cytostatik na pravděpodobnost vývoje parciální remise.

Při srovnání alkylačních cytostatik s kortikosteroidy, cyklosporinu s kortikosteroidy a alkylačních cytostatik s cyklosporinem nebyl zjištěn významný rozdíl v celkové ani renální mortalitě (pravděpodobnosti vývoje terminálního selhání ledvin). Alkylační cytostatika indukovala častěji kompletní (relativní riziko 1,89;  $p = 0,0003$ ) i kompletní a parciální remisí než kortikosteroidy, vyšší pravděpodobnost vývoje parciální nebo kompletní a parciální (RR 3,01;  $p = 0,06$ ) remise při léčbě cyklosporinem ve srovnání s kortikosteroidy byla na hranici statistické významnosti. Cyklosporin indukoval častěji parciální (RR = 1,68;  $p = 0,03$ ) remisí než alkylační cytostatika. Léčba cyklofosfamidem a chlorambucilem se nelišila ani v celkové a renální mortalitě, ani v pravděpodobnosti vývoje kompletní či parciální remise. Léčba chlorambucilem byla častěji předčasně ukončena vzhledem k častějšímu výskytu významné leukopenie.

Metaanalýza tedy ukázala příznivý efekt léčby alkylačními cytostatiky a cyklosporinem na vývoj remise nefrotického syndromu (redukcí proteinurie), i když za cenu nežádoucích účinků, které často vedly k pře-

rušení terapie (nejčastěji leukopenie), neprokázala však příznivý vliv žádné imunosupresivní léčby na celkovou či renální mortalitu.

## KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Vladimír Tesař, DrSc.

Komentovaná metaanalýza ukazuje, jak obtížné je na základě dostupných dokladů doporučit u pacientů s idiopatickou membranózní nefropatií optimální terapeutický postup. Jedním z hlavních důvodů je nedostatek dostatečně rozsáhlých randomizovaných kontrolovaných studií s dobře definovaným souborem pacientů s vysokým rizikem progresu do renální insuficience, s dostatečnou dobou sledování a „tvrdými“ primárními sledovanými parametry (celková a renální mortalita). Kompletní nebo parciální remise nemohou být považovány za vhodné primární sledované parametry, protože remise má často u pacientů omezené trvání a v dalším průběhu může dojít k relapsu nefrotického syndromu. Přínosem současné metaanalýzy ve srovnání se staršími metaanalýzami (např. Hogan et al., 1995) je podstatné zvýšení počtu sledovaných pacientů (cca z 500 na 1 025).

Dostupné informace ze tří poměrně rozsáhlých studií (zahrnujících dohromady 333 pacientů) nesvědčí pro příznivý efekt monoterapie kortikosteroidy. Naproti tomu možný příznivý vliv azathioprinu nelze na základě jedné malé negativní studie (s devíti pacienty) vyloučit.

Alkylační cytostatika zvyšují u idiopatické membranózní nefropatie pravděpodobnost vývoje remise. Cyklofosfamid se zdá být spojen s nižším rizikem leukopenie než chlorambucil. Tato pozorování však nelze pokládat za doklad příznivého vlivu alkylačních cytostatik na dlouhodobou prognózu nemocných. V tomto směru máme zatím k dispozici jen desetileté sledování pacientů primárně léčených chlorambucilem či placebem (Ponticelli et al., 1995). Přežití bez potřeby dialýzy bylo u pacientů léčených v úvodu chlorambucilem a metylprednisolonem 92 %, u pacientů léčených jen „symptomaticky“ pouze 60 %. Pacienti léčení v úvodu imunosupresí nejenže vyvinuli remisi nefrotického syndromu častěji než pacienti na symptomatické léčbě (88 % vs. 47 %), ale imunosupresivní léčení pacienti byli v remisi také významně větší část desetiletého období (58 % vs. 22 %). Po zahrnutí této studie do metaanalýzy pozorovali autoři metaanalýzy u pacientů léčených imunosupresivou tendenci ke snížení renální mortality.

Efekt alkylačních cytostatik na celkovou a renální mortalitu nebyl pravděpodobně prokázán zejména pro nedostatečný počet dlouhodobě sledovaných pacientů, problémy s randomizací (pacienti randomizovaní k alkylačním cytostatikům měli vstupně vyšší proteinurii), vzhledem k malému počtu pacientů nebylo možno posoudit vliv různých režimů alkylačních cytostatik a nebylo také možno posoudit vliv kontroly hypertenze, podávání inhibitorů ACE, či antagonistů angio-

tesinu nebo statinů (Glasscock, 2004). Naléhavě potřebné jsou nové studie s alkylačními cytostatiky s „tvrdými“ primárními sledovanými parametry.

Autoři současné metaanalýzy nepokládají důkazy o příznivém vlivu cyklosporinu ve srovnání s placebem (Cattran et al., 2001) a alkylačními cytostatiky na vývoj (převážně parciální) remise nefrotického syndromu a zpomalení progresu renální insuficience za dostatečné. Celkový počet pacientů sledovaných ve třech randomizovaných studiích s cyklosporinem byl jen 104. Další studie s cyklosporinem s výše uvedenými „tvrdými“ cílovými parametry jsou jistě potřebné. Prokázány antiproteinurický a možný renoprotektivní účinek jsou ale dostatečným důvodem, aby byl cyklosporin zejména u pacientů s přetrvávající velkou proteinurií a vysokým rizikem progresu do renální insuficience dále využíván, alespoň do té doby, než budeme mít k dispozici jasné doklady pro vyšší účinnost jiných terapeutických postupů.

Patogeneze idiopatické membranózní nefropatie není dosud plně objasněna a etiologie tohoto onemocnění zůstává zcela nejasná. Můžeme jen doufat, že pokrok v této oblasti spolu s novými randomizovanými kontrolovanými studiemi s léky tradičními (alkylační cytostatika, cyklosporin) i novými (mykofenolát mofetil, rituximab aj.) nám umožní optimální terapii idiopatické membranózní nefropatie lépe definovat.

Komentovaná metaanalýza ukazuje tedy především nutnost organizace dalších a lépe navržených randomizovaných kontrolovaných studií s tradičními i novějšími léky. Lepší poznání etiopatogeneze idiopatické membranózní nefropatie by mohlo umožnit zavedení specifických a méně toxických způsobů léčby, než je současná léčba alkylačními cytostatiky a cyklosporinem.

## Literatura

Cattran DC, Appel GB, Hebert LA, et al. Cyclosporine in patients with steroid-resistant membranous nephropathy: a randomized trial. *Kidney Int* 2001;59:1484–1490.

Glasscock RJ. The treatment of idiopathic membranous nephropathy: a dilemma or a conundrum? *Am J Kidney Dis* 2004;44:562–566.

Hogan SL, Muller KE, Jennette JC, et al. A review of therapeutic studies of idiopathic membranous glomerulopathy. *Am J Kidney Dis* 1995;25:862–875.

Ponticelli C, Zucchelli P, Passerini P, et al. A 10-year follow-up of a randomized study with methylprednisolone and chlorambucil in membranous nephropathy. *Kidney Int* 1995;48:1600–1604.

## Ovlivňuje podávání vysokých dávek furosemidu průběh akutního selhání ledvin?

Cantarovich F, Rangoonwala B, Lorenz H, et al. High-dose furosemide for established ARF: a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter trial. *Am J Kidney Dis* 2004;44:402–409.

V minulosti byla navržena řada opatření, která by (alespoň teoreticky) měla zabránit vývoji akutního selhání ledvin (akutní renální insuficience), nebo