

Léčba ANCA-pozitivní systémové vaskulitidy protilátkou proti TNF α

Booth A, Harper L, Hammad T, et al. Prospective study of TNF α blockade with infliximab in anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated systemic vasculitis. *J Am Soc Nephrol* 2004;15: 717–721.

Předpokládá se, že faktor nekrotizující tumory (TNF α) hraje důležitou roli v patogenezi ANCA-pozitivní vaskulitidy. Protilátky proti cytoplasmě neutrofilních leukocytů aktivují neutrofile stimulované v předchozím období TNF α . Pacienti s aktivní ANCA-pozitivní vaskulitidou mají zvýšené sérové hodnoty TNF α i jeho solubilních receptorů, u pacientů v remisi jsou hodnoty TNF α i jeho solubilních receptorů významně nižší, i když často zůstávají vyšší než u zdravých osob (Tesař et al., 1998). Podání protilátky proti TNF α (infliximabu) nebo solubilního receptoru TNF α (etanerceptu) by tak mohlo mít příznivý efekt na průběh onemocnění. Příznivý vliv protilátky proti TNF α byl pozorován u experimentální srpkovité glomerulonefritidy a byl také popsán u pacientů s refrakterní Wegenerovou granulomatózou (Bartolucci et al., 2002).

V otevřené, multicentrické, prospektivní studii byli léčeni infliximabem pacienti s ANCA-pozitivní vaskulitidou (Wegenerovou granulomatózou i mikroskopickou polyangiitidou) ve věku 18–85 let. Pacienti byli zařazeni do jedné ze dvou skupin: pacienti s akutním onemocněním (první manifestací nebo relapsem) a pacienti s perzistující aktivitou onemocnění, kteří absolvovali před zařazením do studie alespoň tříměsíční léčbu prednisolonem a cyklofosfamidem, azathioprinem nebo metotrexátem a nedosáhli remise onemocnění. Do studie nebyli zařazeni mj. pacienti s život ohrožujícími plicními projevy vaskulitidy. Doba sledování byla 18 měsíců.

V každé skupině bylo 16 pacientů, pacienti s akutním onemocněním měli výrazně vyšší aktivitu onemocnění (dle Birmingham Vasculitis Activity Score – BVAS) než nemocní s perzistujícím onemocněním (skóre vyšší než 10 u akutního onemocnění a více než 4 u perzistujícího onemocnění). Všichni nemocní byli léčeni infliximabem v úvodní dávce 5 mg/kg, která pak byla opakována za 2, 6 a 10 týdnů. V obou podskupinách měli pacienti navíc obvyklou terapii. Akutní pacienti byli současně léčeni prednisolonem a cyklofosfamidem a pacienti s perzistujícím onemocněním pokračovali v zavedené udržovací léčbě s postupným snižováním prednisolonu dle klinického stavu. Pacienti s perzistujícím onemocněním, u nichž bylo léčbou infliximabem dosaženo remise, pokračovali v léčbě infliximabem ve stejné dávce v šestitýdenních intervalech po dobu jednoho roku.

Průměrný věk léčených pacientů byl 52,4 let, 53 % léčených nemocných byly ženy, doba sledování byla 16,8 měsíců. Remise bylo dosaženo u 88 % pacientů (stejně v obou léčených skupinách), skóre aktivity

(BVAS) kleslo z 12,3 na začátku léčby na 0,3 ve 14. týdnu sledování. C-reaktivní protein klesl v průměru z 29,4 na 7,0. Střední dávku prednisolonu bylo možno snížit u pacientů s perzistujícím onemocněním z 23,8 na 8,8 mg. V průběhu léčby dva pacienti zemřeli a u sedmi pacientů proběhly závažné infekce. Relaps vznikl u pěti pacientů (z toho u tří pacientů s perzistujícím onemocněním, kteří byli v době relapsu stále léčeni v šestitýdenních intervalech infliximabem) po střední době 27 týdnů od začátku léčby.

U pacientů léčených infliximabem byla zaznamenána dvě úmrtí (jedno v důsledku krvácení do plic, druhé v důsledku bronchopneumonie v pravděpodobné souvislosti s cyklofosfamidem indukovanou leukopenií), pět dalších závažných infekčních komplikací (bronchopneumonie, urosepsy, absces na noze vyžadující chirurgickou drenáž, endoftalmitida s nutností eviscerace oka a kožní infekce kombinovaný s infekcí močových cest). U jednoho pacienta léčeného v minulosti cyklofosfamidem (kumulativní dávka 26 g) se vyvinul ne Hodgkinský lymfom, u dalších dvou pacientů se vyvinuly trombotické komplikace (plicní embolie a trombóza axilární žíly).

KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Vladimír Tesař, DrSc.

Léčba kortikosteroidy a cyklofosfamidem dramaticky zlepšila prognózu nemocných s Wegenerovou granulomatózou. Zatímco 85 % neléčených pacientů umíralo do dvou let od diagnózy, kombinovanou imunosupresivní léčbou (kortikosteroidy a cyklofosfamidem) lze dnes dosáhnout remise onemocnění do 6 měsíců u 95 % léčených nemocných (Jayne et al., 2003). Při této léčbě ale vyvine minimálně 25 % nemocných závažné nežádoucí účinky léčby (především infekční komplikace) a asi u 50 % nemocných se vyvíjí během několika let po navození remise relaps onemocnění. Relapsy vyžadují opakování léčby cyklofosfamidem se zvyšujícím se rizikem chronické toxicity (gonadotoxicita, sekundární malignity) v důsledku zvyšující se kumulativní dávky cyklofosfamidu. V důsledku opakovaných relapsů navíc přibývá ireverzibilní poškození orgánů, které může mít za následek vývoj terminálního selhání ledvin nebo respirační insuficience. Hledání nových srovnatelně účinných, ale méně toxických terapeutických postupů je tedy plně oprávněné.

Cílem komentované studie bylo zhodnotit účinnost a bezpečnost protilátky proti TNF α (infliximabu) u pacientů s ANCA-pozitivní vaskulitidou, buď vysoce aktivní (při první manifestaci či relapsu) či s perzistující aktivitou po absolvování standardní indukční léčby (kortikosteroidy a cyklofosfamid). U vysoce aktivních pacientů byl infliximab podáván současně s indukční léčbou kortikosteroidy a cyklofosfamidem, u pacientů s perzistující aktivitou byl podáván paralelně s léčbou udržovací (kortikosteroidy a azathioprin, nebo mykofenolát). Z hlediska efektu je pozoruhodné zejména

dosažení remise u 88 % pacientů s perzistující aktivitou, a to při současném významném snížení dávky podávaného prednisolonu. Toboto efektu bylo velmi pravděpodobně dosaženo při neměnicích se nebo snižujících se dávkách dalších léků právě infliximabem. Hodnocení přínosu infliximabu u pacientů s první manifestací či relapsem onemocnění, kde byl přidán ke standardní indukční léčbě je problematické, i když průměrná doba potřebná k navození remise (6 týdnů) byla mírně kratší, než je tomu při standardní léčbě kortikosteroidy a cyklofosfamidem, a léčba infliximabem umožnila rychlejší redukci prednisolonu, takže kumulativní dávka prednisolonu byla asi o 40 % nižší než u pacientů léčených standardní indukční léčbou (Jayne et al., 2003). Dvacet procent nemocných s perzistující aktivitou, u nichž bylo léčbou infliximabem dosaženo remise, relabovalo přes pokračující léčbu infliximabem (šlo zejména o c-ANCA-pozitivní pacienty s postižením ORL oblasti). Komentovaná studie neumožňuje posoudit, zda tomu tak bylo v důsledku aktivace jiných prozánětlivých cytokinů nebo nedostatečné inhibice TNF α v důsledku např. příliš dlouhých intervalů mezi podávanými dávkami infliximabu nebo nedostatečné dávky infliximabu.

Závažné infekční komplikace vyžadující hospitalizaci se vyskytly při léčbě infliximabem u 21 % pacientů s ANCA-pozitivní vaskulitidou, což je podobné jako při léčbě pacientů s vaskulitidou jen kortikosteroidy a cyklofosfamidem, ale více než při léčbě revmatoidní artritidy infliximabem a nízkou dávkou metotrexátu. Pacienti s vaskulitidou léčení infliximabem v komentované studii měli jistě vysoké riziko infekce jak v důsledku předchozí imunosupresivní léčby, tak v důsledku současné léčby dalšími imunosupresivy.

Bylo by jistě velmi zajímavé srovnat u aktivní vaskulitidy účinnost i bezpečnost terapie infliximabem s malou dávkou metotrexátu (režimu používaného u revmatoidní artritidy) se standardní léčbou kortikosteroidy a cyklofosfamidem. Pokud by byla účinnost infliximabu bez cyklofosfamidu (nebo alespoň s nižší kumulativní dávkou cyklofosfamidu) podobná jako účinnost standardní léčby cyklofosfamidem, mohl by se infliximab stát pro indukční terapii ANCA-pozitivní vaskulitidy lékem volby. Infliximab může být jistě také užitečnou alternativou u pacientů refrakterních na léčbu cyklofosfamidem. Pro udržovací léčbu bude nezbytné definovat optimální režim podávání infliximabu. Infliximab není plně humanizovaná protilátka a vyžaduje současnou léčbu alespoň nízkou dávkou standardního imunosupresiva, které blokuje tvorbu protilátek proti infliximabu. Do léčby revmatoidní artritidy byla nedávno zavedena plně humanizovaná anti-TNF protilátka (adalimumab). Tato protilátka zatím u vaskulitidy použita nebyla. Výsledky probíhající americké studie s léčbou Wegenerovy granulomatózy solubilním receptorem TNF α etanerceptem by mohly naznačit, zda je u vaskulitidy účinnost infliximabu a etanerceptu srovnatelná. U Crohnovy

choroby je zřejmě etanercept méně účinný než infliximab. Dosavadní limitované informace naznačují vysoké riziko relapsů u pacientů s Wegenerovou granulomatózou léčených etanerceptem (Stone et al., 2001).

Literatura

Bartolucci P, Ramanoelina J, Cohen P, et al. Efficacy of the anti-TNF α antibody infliximab against refractory systemic vasculitides: an open pilot study on 10 patients. *Rheumatology* 2002;41:1126–1132.

Jayne D, Rasmussen N, Andrassy K, et al. A randomized trial of maintenance therapy for vasculitis associated with antineutrophil cytoplasmic autoantibodies. *N Engl J Med* 2003;349:36–44.

Stone JH, Uhlfelder ML, Hellmann DB, et al. Etanercept combined with conventional treatment in Wegeners granulomatosis: a six-month open-label trial to evaluate safety. *Arthritis Rheum* 2001;44:1149–1154.

Tesař V, Mašek Z, Rychlík I, et al. Cytokines and adhesion molecules in renal vasculitis and lupus nephritis. *Nephrol Dial Transplant* 1998;13:1662–1667.

Má hypolipidemická léčba u pacientů s chronickým onemocněním ledvin stejný vliv na kardiovaskulární morbiditu jako u pacientů s ischemickou chorobou srdeční?

Fabti R, Isbel N, Short L, et al. The effect of long-term aggressive lipid lowering on ischemic and atherosclerotic burden in patients with chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2004;350:971–980.

Pacienti s chronickým onemocněním ledvin mají zvýšenou kardiovaskulární mortalitu již při poklesu kalkulované glomerulární filtrace pod 1 ml/s. Kardiovaskulární riziko zřejmě dále roste s progresí chronické renální insuficience, dialyzovaní nemocní mají kardiovaskulární mortalitu ve srovnání s osobami srovnatelného věku zhruba desetkrát vyšší.

Australští autoři léčili skupinu pacientů s chronickým onemocněním ledvin a věkově srovnatelnou skupinu pacientů s chronickou ischemickou chorobou srdeční a normální renální funkcí atorvastatinem dva roky a sledovali v obou skupinách změny lipidového profilu, tloušťky intimy a medie karotid a dobutaminové echokardiografie se snahou určit rizikové faktory progresu tloušťky intimy a medie. Do skupiny nemocných s chronickým onemocněním ledvin (38 pacientů středního věku 63 ± 13 let) byli zařazeni pacienti s alespoň šestiměsíčním trváním výrazně snížené renální funkce (kalkulovaná glomerulární filtrace nižší než 0,5 ml/s/1,73 m² nebo dialyzační léčba – 12 pacientů hemodialyzovaných, 9 pacientů na peritoneální dialýze, 17 pacientů v predialýze) ve věkovém rozmezí 18–80 let. Kontrolní skupinu (32 pacientů srovnatelného věku) tvořili nemocní s chronickou ischemickou chorobou srdeční s kalkulovanou glomerulární filtrací vyšší než 1,5 ml/s/1,73 m². Pacienti s ischemickou chorobou srdeční měli alespoň 50% stenózu koronární tepny na