

Prognóza a rizikové faktory idiopatické membranózní nefropatie provázené nefrotickým syndromem

Sbiiki H, Saito T, Nishitani Y, et al. Research Group on Progressive Renal Diseases in Japan: Prognosis and risk factors for idiopathic membranous nephropathy with nephrotic syndrome in Japan. Kidney Int 2004;65:1400-1407.

Předmětem sdělení je retrospektivní multicentrická studie zabývající se prognózou a rizikovými faktory u idiopatické membranózní nefropatie (IMGN) spojené s nefrotickým syndromem (NS) v Japonsku. Idiopatická membranózní nefropatie je zřejmě nejčastější primární glomerulonefritidou způsobující nefrotický syndrom u dospělých. Údaje publikované u pacientů bělošské populace svědčí o vývoji chronického selhání ledvin u 20 až 40 % pacientů po 10 až 15 letech trvání. Některá sdělení naznačují odlišnost průběhu IMGN v závislosti na etnickém původu a geografických podmínkách (např. příznivější průběh u japonských pacientů).

Údaje o pacientech (n = 949 nemocných z 60 středisek) byly získány dotazníkovou formou u pacientů léčených v letech 1975–1993 pro histologicky prokázanou IMGN provázenou nefrotickým syndromem. Jako hlavní kritéria pro definici NS byly zvoleny proteinurie > 3,5 g/den a albuminémie < 30 g/l.

Kromě základních biochemických parametrů a údajů o arteriálním krevním tlaku byly hodnoceny i histologické nálezy z renálních biopsií (hodnoceny jak změny ve světelné mikroskopii, tak i ultrastrukturální změny glomerulů, postižení tubulointersticia bylo hodnoceno semikvantitativně).

V závislosti na léčbě byli pacienti rozřazeni do tří skupin léčby: skupina steroidní (n = 374), zahrnující pacienty léčené (z hlediska imunosuprese) výlučně kortikosteroidy, dále skupina kombinovaná – cyklofosfamidová (n = 257), zahrnující pacienty léčené kombinací kortikosteroidů a cyklofosfamidu (CPA), a skupina podpůrné léčby (n = 161), v níž byli pacienti léčení inhibitory angiotensin-konvertujícího enzymu a antiagregační/antikoagulační léčbou. Zbylí pacienti (n = 157) byli léčeni různými jinými imunosupresivními léky (včetně cyklosporinu), avšak jejich malý počet neumožňoval statistické hodnocení. Kortikosteroidy byly podávány v dávce 40–60 mg/den po dobu čtyř týdnů a jejich dávkování bylo dále snižováno, cyklofosfamid byl podáván v dávce 50–100 mg/den po dobu 6–24 týdnů. Dle účinku léčby na proteinurii byli pacienti zařazeni do čtyř kategorií: 1) úplná remise, 2) částečná remise I (proteinurie < 1 g/24 h), 3) částečná remise II (proteinurie 1–3,5 g/24 h), 4) non-responder s přetrvávajícím nefrotickým syndromem (NR). Z hlediska renálních funkcí byli nemocní klasifikováni jako nemocní: 1) s normální funkcí, 2) s chro-

nickou renální insuficiencí 3) s chronickým selháním ledvin.

Výsledky: Poměr muži : ženy byl 1,66 : 1, průměrný věk nemocných byl 50,5 let, průměrná doba sledování 83 měsíců. Proteinurii přesahující 10 g/den mělo při vstupu do studie 18,7 % pacientů, porucha renálních funkcí byla přítomna u 9,5 % nemocných. Prognóza pacientů byla následující: do skupiny úplné remise se dostalo 42,1 %, do skupiny částečné remise I 24,6 %, do skupiny částečné remise II 17,1 % a do nejméně příznivé skupiny s perzistujícím NS (tj. do skupiny NR) 16,2 % pacientů. Z hlediska funkce ledvin dosáhlo 11,7 % nemocných fáze chronické renální insuficience a 8,3 % pacientů chronického selhání ledvin. Renální přežití činilo za pět let 95,8 %, za 10 let 90,3 %, za 15 let 81,1 % a za 20 let 60,5 %. V průběhu doby sledování zemřelo 41 pacientů (4,3 %), z toho čtyři pro důvody vztahující se k ledvinám. Mezi klinické rizikové faktory se (při použití jednorozměrové analýzy) zařadily: mužské pohlaví, věk (> 50 let) sérová koncentrace kreatininu (> 126 μmol/l), masivní proteinurie (> 10 g/den). Tři první uvedené rizikové faktory se potvrdily i při použití mnohorozměrové analýzy. Z histopatologických parametrů se (při použití mnohorozměrové analýzy) jako zřetelný rizikový faktor projevilo pouze tubulointersticiální postižení, stadium glomerulárního postižení nemělo prognostický význam. Podíl pacientů, kteří dosáhli úplné remise či částečné remise I byl statisticky nevýznamně vyšší u skupiny léčené kortikosteroidy (proti skupině s podpůrnou léčbou). Ledvinné přežití bylo významně vyšší ve skupinách léčených kortikosteroidy a cyklofosfamidem (proti skupině s podpůrnou léčbou); ledvinné přežití mezi oběma skupinami se nelišilo. Klinický průběh (ve smyslu dosažení remise) koreloval velmi dobře s ledvinným přežitím, tzn. že pacienti, kteří dosáhli částečné remise, měli rovněž významně snížené riziko vzniku chronického selhání ledvin (v porovnání s pacienty, kteří zůstali po léčbě ve skupině částečné remise II či NR). Určité (byť statisticky nevýznamné) 70% (!) snížení rizika vzniku chronického selhání ledvin bylo možno prokázat mezi pacienty, kteří dosáhli částečné remise I proti pacientům, kteří dosáhli pouze částečné remise II.

Diskuse: V diskusi se autoři obrací k předchozím (menším) studiím, které proběhly v Japonsku v 80. letech se zaměřením na IMGN, a upozorňují, že výsledky obou studií se poněkud lišily z hlediska dlouhodobé prognózy – více než 95% renální přežití po 20 letech ve studii Abeho (Abe, 1986) proti 80,8% přežití v 15letém období, které pozoroval ve své studii Kida (Kida, 1986). Výsledky komentované studie se v tomto ohledu blížily výsledkům pozorovaným Kidou s tím, že 20leté ledvinné přežití kleslo na 60 %. Dlouhodobá (renální) prognóza tedy není nijak zvlášť příznivá, byť je příznivější než u studií bělošské populace. Dlouhodobá prognóza není přitom patrně významně ovlivněna věkem; určitý (nepříznivý) zlom lze

pozorovat po 15 letech sledování. Na druhou stranu příznivě vyznívá výsledek dlouhodobého přežití pacientů: pouze čtyři zemřeli z důvodů vázaných na ledvinné onemocnění, přežívání pacientů bylo více než 90% 20 let po vzniku onemocnění a při porovnání předpokládané délky života u japonské populace s výsledky dlouhodobého přežívání pacientů s IMGN nejsou prokazatelné rozdíly. Účinkem léčby se v polovině 90. let 20. století zabývaly dvě metaanalýzy, které ve shodě potvrdily příznivější účinek alkylačních látek pro dosažení úplné remise; z uvedených důvodů není pro léčbu IMGN indikována léčba samotnými kortikosteroidy. V Japonsku se nicméně kortikosteroidy udržely jako léčba první linie a výsledky léčby potvrdily příznivý dlouhodobý účinek na dosažení remise a ochranu ledvinných funkcí.

KOMENTÁŘ

Doc. MUDr. Miroslav Merta, CSc.

Čím je tato studie zajímavá? Především tím, že na podkladě retrospektivní analýzy průběhu idiopatické membranózní nefropatie u mimořádně vysokého počtu sledovaných osob (n = 949) z různých oblastí Japonska byl učiněn pokus o stanovení průběhu IMGN na reprezentativním vzorku této populace. Po 20 letech pozorování renální přežití, resp. přechod do chronického selhání ledvin bylo možno prokázat u 60,5 % (resp. 39,5 %) japonských nemocných, což dlouhodobou prognózu IMGN u japonského etnika přibližuje prognóze bělošské populace.

Z pohledu léčby se zdají výsledky studie naznačovat poměrně příznivý (dlouhodobý) účinek léčby kortikosteroidy. Jaké jsou důkazy o účinnosti jednotlivých zmíněných imunosupresivních postupů? Kortikosteroidy: V několikaletém odstupu od podání léčby nebylo možno prokázat žádný příznivější účinek léčby kortikosteroidy (KS) na sledované parametry (dosažení remise, úroveň renálních funkcí apod.) ve srovnání s kontrolní skupinou (Cattran, 1989). Ponticelli porovnal účinek šestiměsíční léčby kortikosteroidy v monoterapii proti kombinované léčbě chlorambucil + KS u 92 nemocných. V odstupu jednoho roku až tří let od podání léčby bylo možno prokázat nižší výskyt nefrotického syndromu ve skupině s kombinovanou imunosupresí proti skupině s kortikosteroidy, ve čtvrtém roce se však již tyto rozdíly statisticky významně nelišily (remise v 62 % vs. 42 %) (Ponticelli, 1992). Výsledky některých dalších studií (nikoli všech) svědčily ve prospěch příznivého účinku kortikosteroidů.

Kombinovaná imunosupresivní léčba: Ve známé studii Ponticelliho (n = 81) byl podáván v úvodu methylprednisolon v dávce 1 g i.v./24 h po dobu tří dnů, s následným p.o. podáním prednisonu v dávce 0,5 g/kg/den po dobu 27 dnů (cyklus A). Po jednom měsíci byl tento léčebný režim přerušen a pacientovi byl podáván chlorambucil v dávce 0,2 mg/kg/den po dobu jednoho měsíce (cyklus B). Celková doba léčby (střídatě cykly

A a B) byla 6 měsíců. Za 10 let byla u pacientů s imunosupresivní léčbou 92% pravděpodobnost renálního přežití proti 60% pravděpodobnosti u skupiny kontrolní (p = 0,0038). Statisticky významného zlepšení ve skupině s aktivní léčbou bylo dosaženo rovněž z hlediska reciproční hodnoty sérového kreatininu, dosažení úplné nebo částečné remise (88 % vs. 47 %) a doby, která byla strávena bez nefrotického syndromu (Ponticelli, 1995). Přímé porovnání dvou variant cytotoxické léčby (chlorambucil nabrazen v léčebném schématu za CPA v dávce 2,5 mg/kg/den po dobu 30 dnů) vyzněla ve prospěch cyklofosfamidu (obdobná účinnost, nižší počet nežádoucích účinků) (Ponticelli, 1998). Jiní autoři navrhli snížit dávku CPA (na 1,5 mg/kg/den) a cyklofosfamid podávat spolu s kortikosteroidem (prednison v obdenním dávkování 60 až 100 mg) po dobu až 12 měsíců. V pokročilejších stadiích chronické renální insuficience prokázaly tři nekontrolované studie příznivý účinek CPA + KS jak na hodnotu sérového kreatininu, tak na výši proteinurie (pokles). Falk však následně ve své prospektivní randomizované studii z roku 1992 nebyl schopen prokázat žádoucí účinek intravenózně podávaných cyklů CPA ani prednisonu samotného na progresi onemocnění u pacientů s IMGN a chronickou renální insuficiencí (Falk, 1992). Horší účinnost pulsní formy podání cyklofosfamidu (proti léčbě chlorambucilem) u nemocných s IMGN a chronickou renální insuficiencí potvrdily i další studie. Při porovnání účinku chlorambucil versus CPA (v perorální podobě) u nemocných s IMGN a renální insuficiencí se zdál být účinnější cyklofosfamid. Nizozemská prospektivní nekontrolovaná studie (n = 65; kreatinin v séru > 135, CPA podáván v dávce 1,5–2 mg/kg/den + KS, po dobu 12 měsíců) publikovaná zcela recentně, rovněž potvrdila dobrý efekt na ochranu ledvinných funkcí (renální přežití 86 % po pěti letech a 74 % po sedmi letech), avšak při výskytu relativně častých relapsů (za dobu pět let u 28 % pacientů) a za cenu řady komplikací spojených s léčbou (u dvou třetin pacientů) (Du Buf-Vereijken, 2004).

Pro úplnost je třeba uvést, že v poslední době se do léčby IMGN zavádí cyklosporin a některá další imunosupresiva (např. mykofenolát). U cyklosporinu lze dosáhnout antiproteinurického účinku v rozmezí 2 až 4 týdnů. Cattran ve studii z roku 2001 hodnotil účinnost léčby cyklosporinem u pacientů s IMGN, kteří byli v předchozím období léčeni 6 měsíců kortikosteroidy bez odpovídajícího účinku (Cattran, 2001). Léčbou cyklosporinem (6 měsíců) bylo dosaženo vysokého stupně remise (po 78 týdnech byl výskyt remise u 43 % pacientů versus 19 % u skupiny s placebem, efekt na zpomalení progresu IMGN však nebyl pozorován). Zatímco antiproteinurický účinek je u cyklosporinu nesporný, je otázkou, zda lze podáváním cyklosporinu dosáhnout poklesu imunologické aktivity onemocnění, což možná souvisí s obavou z výskytu relapsu onemocnění po vysazení léčby cyklosporinem.

Literatura

- Abe S, Amagasaki Y, Konishi K, Kato E, Iyori S, Sakaguchi H. Idiopathic membranous glomerulonephritis: aspects of geographical differences. *J Clin Pathol* 1986;39:1193–1198.
- Cattran, DC, Appel, GB, Hebert, LA, et al. Cyclosporine in patients with steroid-resistant membranous nephropathy: A randomized trial. *Kidney Int* 2001;59:1484.
- Du Buf-Vereijken PW, Branten AJ, Wetzels JF. Cytotoxic therapy for membranous nephropathy and renal insufficiency: improved renal survival but high relapse rate. *Nephrol Dial Transplant*. 2004;19 (5):1142–1148. Epub 2004 Feb
- Falk, RJ, Hogan, SL, Muller, KE, et al. Treatment of progressive membranous glomerulopathy. A randomized trial comparing cyclophosphamide and corticosteroids with corticosteroids alone. *Ann Intern Med* 1992;116:438.
- Kida H, Asamoto T, Yokoyama H, Tomosugi N, Hattori N. Long-term prognosis of membranous nephropathy. *Clin Nephrol* 1986;25:64–69.
- Ponticelli, C, Zucchelli, P, Passerini, P, et al. Methylprednisolone plus chlorambucil as compared with methylprednisolone alone for the treatment of idiopathic membranous nephropathy. *N Engl J Med* 1992;327:599.
- 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.

Protilátky proti anti-erythropoetinům a aplazie červené řady

Rosser J, Casadevall N, Eckardt KU. Anti-erythropoietin antibodies and pure red cell aplasia. *J Am Soc Nephrol* 2004;15:398–406.

V rubrice „Nemoc měsíce“ podali autoři přehled o současném stavu znalostí týkajících se vývoje anti-erythropoetinových protilátek a aplazie červené řady (pure red cell aplasia – PRCA) ve vztahu k léčbě rekombinantním erythropoetinem (rHuEPO).

Od konce 80. let 20. století byli pacienti s chronickým selháním ledvin (CHSL) léčeni rHuEPO. Zpočátku byla volena cesta nitrožilní (i.v.), později z důvodu snazší aplikace a s představou vyšší účinnosti byla rozšířena cesta podkožní (s.c.) aplikace. Případy vzniku a produkce protilátek, které nejen zablokovaly účinek rHuEPO, ale také neutralizovaly zbytkovou endogenní produkci EPO, byly zpočátku velmi vzácné. Od roku 1998 počet zaznamenaných případů stoupl – až na počet kolem 250 prokázaných či suspektních případů PRCA, které byly vázány na s.c. cestu podání, ve velké většině u nemocných léčených epoetinem α mimo území USA.

Izolovaná aplazie červené řady, vyznačující se útlumem erythropoézy a absencí erytroidních prekursorových buněk, je vzácné hematologické onemocnění, obvykle autoimunitní povahy, vyznačující se působením imunoglobulinových protilátek či cytotoxických lymfocytů T na progenitorové buňky červené řady. Jeho vznik se dává v některých případech do vztahu k přítomnosti lymfoproliferativního či systémového onemocnění či podání některých léků.

Z diagnostických a klinických příznaků PRCA vzniklé v souvislosti s léčbou rHuEPO jsou nejdůležitější: léčba rHuEPO trvající nejméně několik týdnů (obvykle 6–18 měsíců), náhlý pokles hodnot hemoglobinu při přetrvávající léčbě stejnými (či zvýšenými) dávkami rHuEPO, pokles retikulocytů (pod 10 000/mm³), počty leukocyty a destiček neklesají. Potvrzení PRCA lze dosáhnout vyšetřením kostní dřeně, která vykazuje normální buněčnost, snížené počty erytroblastů (< 5%) a blok ve vyzářování červené krevní řady a průkazem sérových protilátek proti EPO.

Jsou k dispozici čtyři typy testů k zachycení protilátek proti EPO: radioimmunoprecipitační esej (RIPA), biosenzor imunoesej (BIACore esej), ELISA kity, *in vitro* bioesej. Nejvhodnější je test RIPA, jehož podstatou je stanovení radioaktivity vzniklé po navázání izotopově (¹²⁵I) značeného EPO na protilátky proti EPO (typu IgG). RIPA je velmi citlivý test, schopný detekovat protilátky v koncentraci 10 ng/ml a současně velmi specifický – z počtu 1 340 pacientů léčených rHuEPO bez příznaků PRCA byl test RIPA negativní prakticky u všech. Určitou nevýhodou testu RIPA je skutečnost, že není schopen odhalit přítomnost anti-EPO IgM protilátek (takže v časných fázích nemoci mohou být získány falešně negativní výsledek) a také přítomnost protilátek o nízké afinitě. Většina výše uvedených testů není schopna postihnout neutralizační schopnost protilátek proti EPO – schopnost těchto protilátek působit neutralizačně vůči endogennímu EPO lze prokázat pouze *in vitro* bioesejem. Z hlediska protilátek proti EPO je možno shrnout následující poznatky: protilátky jsou zaměřeny proti bílkovinné složce (navazují se jak na nativní, tak na deglykosylovaný EPO), rozpoznávaný epitop má konformační charakter (denaturací lze zrušit vazbu antigen-protilátka), protilátky mají obvykle povahu IgG4 (vzácně IgG1) a konečně – existuje zatím ne zcela objasněný přesmyk v tvorbě protilátek typu IgM na tvorbu protilátek typu IgG.

Výskyt PRCA se ze zcela ojedinělých popsáných případů do roku 1998 dostal do fáze zenitu v rozmezí let 1998–2002 a od roku 2002 do současnosti vykazuje zřetelný pokles. Od roku 1998 do července 2003 bylo v Evropě zaznamenáno 184 případů PRCA (a dalších 62 je ve stadiu vyšetřování) vzniklých u nemocných léčených epoetinem α (Eprex® - Ortho-Biotech) a osm případů u pacientů léčených epoetinem beta (NeoRecormon – Roche). V USA bylo zaznamenáno jen pět případů PRCA v souvislosti s léčbou epoetinem α . Od doby nejvyššího výskytu v druhé polovině roku 2001 (4,5 případů/10 000 léčených pacientů) došlo postupně k poklesu na 2,1/10 000 pacientů koncem roku 2002 a na 0,5/10 000 v první polovině roku 2003.

Ačkoli rekombinantní přípravky jsou „kopiemi“ přirozeně se vyskytujících molekul, byla tvorba protilátek (s různou klinickou závažností) podmíněna jejich imunogenicitou popsána snad u všech rekombinantních látek. Skutečnost, že s.c. forma podání rHuEPO je významným rizikovým faktorem pro vznik PRCA je