

vat hodnoty homocysteinu se daří jen u menšiny pacientů (Bostom et al., 1997).

V komentované studii nemělo zvýšení dávky kyseliny listové nad 1 mg/den vliv na mortalitu a kardiovaskulární mortalitu. Vzhledem k menšímu poklesu sérového homocysteinu u pacientů léčených vyšší dávkou folátu, než bylo možno očekávat na základě některých dřívějších studií, nelze zcela vyloučit možnost, že by ještě vyšší dávky kyseliny listové mohly mít příznivý efekt, je to však vzhledem k pozorovanému inverznímu vztahu mezi koncentracemi homocysteinu a mortalitou a kardiovaskulární morbiditou spíše nepravděpodobné.

Pozorovaná negativní korelace mezi sérovou koncentrací homocysteinu a mortalitou a kardiovaskulární morbiditou je v rozporu s nálezy u běžné populace, ale v souladu s některými předchozími studiemi u pacientů s chronickým selháním ledvin (Suliman et al., 2000). Podobný „paradoxní“ vztah byl u pacientů s chronickým selháním ledvin pozorován také pro krevní tlak a sérovou koncentrací cholesterolu. Příčiny „paradoxního“ vztahu mezi sérovou koncentrací homocysteinu a kardiovaskulární prognózou nejsou jasné, ale podobně jako u sérového cholesterolu může být jedním z důvodů malnutrice (i v komentované studii měli pacienti s nižší sérovou koncentrací albuminu nižší hodnotu homocysteinu). Ve velké prospektivní studii u 367 dialyzovaných pacientů (Kalantar-Zadeh et al., 2004), ve které byl rovněž pozorován inverzní vztah mezi sérovou koncentrací homocysteinu a mortalitou, korelovala koncentrace homocysteinu s několika nutričními markery (sérovým albuminem, prealbuminem, kreatininem a ureou). Je obtížné vysvětlit, proč v některých jiných studiích u pacientů s chronickým selháním ledvin (studie CREED, Mallamaci et al., 2002) byl pozorován pozitivní vztah mezi sérovou koncentrací homocysteinu a výskytem fatálních i nefatálních kardiovaskulárních příhod. Ze studie CREED ale byli např. vyřazeni pacienti s preexistujícím kardiovaskulárním onemocněním, takže srovnání s komentovanou studií je obtížné.

Léčba kyselinou listovou snížila sice v některých studiích u běžné populace koncentraci homocysteinu v séru a například výskyt restenóz po koronárních angioplastikách (Schnyder et al., 2001), příznivý vliv kyseliny listové na endotelovou dysfunkci ale může být nezávislý na snížení koncentrace homocysteinu (Doshi et al., 2001). Eventuální příznivý vliv léčby kyselinou listovou (v dávce do 1 mg denně) nezávislý na vlivu na homocysteinem nebylo možno v této studii u pacientů s chronickým selháním ledvin jednoznačně vyloučit vzhledem k tomu, že ve studii nebyla placebová skupina. Rozdíly mezi vlivem kyseliny listové na kardiovaskulární morbiditu mezi běžnou populací a pacienty s chronickým selháním ledvin může pomoci vysvětlit právě probíhající studie léčby kyselinou listovou u pacientů s chronickou renální insuficiencí.

## Literatura

Bostom AG, Shemin D, Verhoef P, et al. Elevated fasting total plasma homocysteine levels and cardiovascular disease outcomes in maintenance dialysis patients. A prospective study. *Arterioscler Thromb Biol* 1997;17:2554–2558.

Doshi SN, McDowell IF, Moat SJ, et al. Folate improves endothelial function in coronary artery disease: an effect mediated by reduction of intracellular superoxide? *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001;21:1196–1202.

Kalantar-Zadeh K, Block G, Humphreys MH, et al. A low, rather than a high, total plasma homocysteine is an indicator of poor outcome in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 2004;15:442–453.

Mallamaci F, Zoccali C, Tripepi G, et al. Hyperhomocysteinemia predicts cardiovascular outcomes in hemodialysis patients. *Kidney Int* 2002;61:609–614.

Schnyder G, Roffi M, Pin R, et al. Decreased rate of coronary restenosis after lowering of plasma homocysteine levels. *N Engl J Med* 2001;345:1593–1600.

Suliman ME, Quresh AR, Barany P, et al. Hyperhomocysteinemia, nutritional status, and cardiovascular disease in hemodialysis patients. *Kidney Int* 2000;57:1727–1735.

Wrone EM, Zehnder JL, Hornberger JM, et al. An MTHFR variant, homocysteine, and cardiovascular comorbidity in renal disease. *Kidney Int* 2001;60:1106–1113.

## Jaká je optimální udržovací léčba u pacientů s lupusovou nefritidou?

Contreras G, Pardo V, Leclercq B, et al. Sequential therapies for proliferative lupus nephritis. *N Engl J Med* 2004;350:971–980.

**D**louhodobá léčba cyklofosfamidem sice zlepšuje šanci na udržení renální funkce, ale za cenu závažných nežádoucích účinků. Je proto velmi důležité hledat alternativní způsoby udržovací léčby.

V komentované studii randomizovali autoři v jednom centru 59 pacientů s lupusovou nefritidou (12 s histologickým typem III, 46 s typem IV a 1 s typem Vb), u nichž byla dosažena indukční léčbou kortikosteroidy a cyklofosfamidem (maximálně 7 pulsů intravenózního cyklofosfamidu v dávce 0,5–1 g/m<sup>2</sup>, většina pacientů dostala 6 pulsů cyklofosfamidu v měsíčních intervalech, střední dávka cyklofosfamidu v pulsu byla 541 ± 40 mg/m<sup>2</sup>) remise onemocnění, k jedné ze tří větví udržovací léčby: pulsům cyklofosfamidu v čtvrtletních intervalech, perorální léčbě azathioprinem (1–3 mg/kg denně) nebo perorální léčbě mykofenolátem (500–3 000 mg denně) po dobu jednoho roku až tří let. Střední dávka mykofenolátu v prvních 12 měsících byla 1 500 mg denně a v dalším období byla postupně snižována. Ve všech třech větvích byli pacienti současně léčeni kortikosteroidy v maximální dávce 0,5 mg/kg/den. Průměrná dávka prednisonu v udržovací fázi byla v cyklofosfamidové skupině signifikantně vyšší než ve skupině mykofenolátové, resp. azathioprinové (0,21 mg/kg/den vs. 0,12 mg/kg/den, vs. 0,15 mg/kg/den). Před randomizací byli pacienti stratifikováni do dvou skupině (pacienti černošského původu a ostatní). Ze studie byli vyloučeni pacienti s clearance kreatininu nižší než 0,33 ml/s, závažnými

infekčními komplikacemi v indukční fázi léčby, těhotné ženy a pacienti, kteří dostali v indukční fázi více než 7 pulsů cyklofosfamidu.

Pacienti ve všech třech větvích měli podobné vstupní parametry, pacienti léčení v udržovací fázi pulsy cyklofosfamidu, ale měli o 1,9 bodu nižší index chronicity. Pacienti ve všech třech větvích se mezi sebou nelišili ani na začátku udržovací léčby s výjimkou nižšího titru antinukleárních protilátek u pacientů léčených v udržovací fázi cyklofosfamidem.

Během udržovací fáze zemřelo pět pacientů (čtyři ve skupině léčené cyklofosfamidem a jeden ve skupině léčené mykofenolátem) a chronické selhání ledvin (definované v této studii jako alespoň 4 měsíce trvající vzestup sérového kreatininu na dvojnásobek nejnížší hodnoty dosažené indukční terapií nebo potřeba náhrady funkce ledvin) se vyvinulo u pěti pacientů (3 v cyklofosfamidové skupině a po jednom v azathioprinové a mykofenolátové skupině). U pacientů léčených v udržovací fázi mykofenolátem a azathioprinem byl ve srovnání s pacienty léčenými v udržovací fázi pulsy cyklofosfamidu vyšší počet pacientů, u nichž ani po 72 měsících nedošlo k úmrtí ani vývoji chronického selhání ledvin. Po 72 měsících sledování přeživalo s funkcí ledvin nezávislou na dialýze 90 % pacientů léčených mykofenolátem, 80 % pacientů léčených azathioprinem a jen 45 % pacientů léčených i v udržovací fázi pulsním cyklofosfamidem (rozdíl mezi mykofenolátem i azathioprinem a pulsním cyklofosfamidem byl statisticky významný).

U pacientů léčených mykofenolátem byla ve srovnání s pacienty léčenými cyklofosfamidem také významně delší doba, v níž nedošlo k vývoji relapsu onemocnění, který byl definován jako vzestup poměru proteinurie/kreatinin alespoň o 50 % na dobu alespoň jednoho měsíce, nebo jako vzestup sérové koncentrace kreatininu alespoň o 50 % trvající alespoň jeden měsíc. Po 48 měsících zůstávalo bez relapsů onemocnění 75 % pacientů léčených mykofenolátem, 55 % pacientů léčených azathioprinem a asi 45% pacientů léčených pulsním cyklofosfamidem. Rozdíl mezi mykofenolátem a pulsním cyklofosfamidem byl statisticky významný.

Pacienti léčení mykofenolátem a azathioprinem měli ve srovnání s pacienty léčenými cyklofosfamidem významně nižší počet hospitalizací, výskytu amenorey, infekcí, nauzey a zvracení.

Krátkodobá indukční léčba pulsním cyklofosfamidem s následnou léčbou perorálním mykofenolátem nebo azathioprinem se tak autorům jeví jako účinnější a bezpečnější než dlouhodobá léčba pulsním cyklofosfamidem.

## KOMENTÁŘ

**Prof. MUDr. Vladimír Tesař, DrSc.**

*Prognóza neléčené proliferativní lupusové nefritidy je špatná. Pacienti, kteří nezemřou, vyvinou zpravidla*

*chronické selhání ledvin (Appel et al., 1987). Dlouhodobá léčba proliferativní lupusové nefritidy cyklofosfamidem prodlužuje život léčených nemocných a výrazně snižuje riziko vývoje chronického selhání ledvin, má však závažné nežádoucí účinky (Boumpas et al., 1992). Studie z 80. a začátku 90. let ukázaly, že indukční léčba cyklofosfamidem navozuje remise nefrotické proteinurie a zlepšuje (nebo stabilizuje) renální funkci lépe než léčba samotnými kortikosteroidy a že indukční léčba cyklofosfamidem s udržovací léčbou samotnými kortikosteroidy je z hlediska dlouhodobého udržení renální funkce méně účinná než udržovací léčba kombinující kortikosteroidy s podáváním pulsů cyklofosfamidu ve čtvrtletních intervalech (Boumpas et al., 1992).*

*Některé studie (Chan et al., 1995; Chan et al., 2000) ukázaly, že cyklofosfamid může být po navození remise nahrazen azathioprinem nebo mykofenolátem se srovnatelnou účinností a snížením výskytu závažných nežádoucích účinků. Dokonce i indukční léčba proliferativní lupusové nefritidy mykofenolátem byla u asijských pacientů z hlediska navození remise srovnatelně účinná jako indukční léčba cyklofosfamidem (Chan et al., 2000), při dalším sledování se však ukázalo, že pacienti léčení v indukční fázi mykofenolátem měli ve srovnání s pacienty léčenými v indukční fázi cyklofosfamidem častější výskyt relapsů onemocnění (Chan et al., 2001).*

*Prezentovaná studie (Contreras et al., 2004) ukazuje, že udržovací léčba mykofenolátem (nebo azathioprinem) je z hlediska účinnosti a bezpečnosti přinejmenším srovnatelně účinná jako udržovací léčby pulsy cyklofosfamidu, při použití některých parametrů (přežívání bez selhání ledvin, přežívání bez relapsu onemocnění) je mykofenolát ve srovnání s pulsním cyklofosfamidem dokonce účinnější. Účinnost cyklofosfamidu v této studii ale mohla být menší, než by bylo možno očekávat na základě dostupných dat pravděpodobně proto, že autoři použili menší než doporučovanou dávku cyklofosfamidu (Balow, Austin, 2004). Vyšší výskyt infekčních komplikací u pacientů léčených pulsním cyklofosfamidem mohl být způsoben vyšší průměrnou dávkou kortikosteroidů, kterou tito pacienti dostali.*

*Velmi strážlivé hodnocení by tedy mělo být, že mykofenolát (a azathioprin) lze bezpečně použít místo cyklofosfamidu v udržovací léčbě proliferativní lupusové nefritidy. Rozsáhlejší kontrolované studie s delší dobou sledování však budou pro definitivní určení optimální udržovací léčby proliferativní lupusové nefritidy nezbytné.*

## Literatura

Appel GB, Cohen DJ, Pirani CL, et al. Long-term follow-up of patients with lupus nephritis: a study based on the classification of the World Health Organization. *Am J Med* 1987;83:877–885.

Balow JE, Austin HA III. Maintenance therapy for lupus nephritis – something old, something new. *N Engl J Med* 2004;350:1044–1046.

Boumpas DT, Austin HA III, Vaughan EM, et al. Controlled trial of pulse methylprednisolone versus two regimens of pulse cyclophosphamide in severe lupus nephritis. *Lancet* 1992;340:741–745.

Chan T-M, Li F-K, Wong RWS, et al. Sequential therapy for diffuse proliferative and membranous lupus nephritis: cyclophosphamide and prednisolone followed by azathioprine and prednisolone. *Nephron* 1995;71:321–327.

Chan TM, Li FK, Tang CSO, et al. Efficacy of mycophenolate mofetil in patients with diffuse proliferative lupus nephritis. *N Engl J Med* 2000; 343:1156–1162.

Chan T-M, Wong W-S, Lau C-S, et al. Prolonged follow-up of patients with diffuse proliferative lupus nephritis (DPLN) treated with prednisolone and mycophenolate mofetil (MMF). *J Am Soc Nephrol* 2001;12:195A.

## Postižení ledvin při Fabryho onemocnění a náhradní enzymatická léčba

*Siamopoulos K.C.: Fabry disease: Kidney involvement and enzyme replacement therapy. Kidney Int 2003; 65:744–753.*

**T**ématem „Nephrology forum“ tohoto čísla *Kidney International* byla problematika ledvinného postižení v rámci onemocnění Anderson-Fabry (AF) a různé aspekty náhradní enzymatické léčby (enzyme replacement therapy – ERT) rekombinantním enzymem, nahrazujícím chybějící aktivitu vlastní  $\alpha$ -galaktosidázy A ( $\alpha$ -gal).

Úvodem jsou uvedeny dvě kasuistiky pacientů s AF a chronickým selháním ledvin, u nichž byla zavedena léčba ERT. V prvním případě se jednalo o 50letého pacienta, u něhož byla před 17 měsíci zahájena léčba kontinuální peritoneální dialýzou (CAPD) pro chronické selhání ledvin nejspíše na podkladě AF. V dětství se onemocnění projevilo nejdříve akroparesteziemi a bolestivými krizemi provázenými teplotami (považovanými za psychosomatické poruchy). Objevily se rovněž angiokeratomy a astma. Diagnóza AF byla stanovena před 15 lety průkazem očních projevů při vyšetření šterbinovou lampou (nálezní tzv. cornea verticillata, lentikulárních opacit). Ve 39 let se projevila hypertrofická kardiomyopatie s arytmiemi (a nutností zahájení antiarytmické léčby). Zhruba ve stejném věku se objevila renální nedostatečnost s proteinurií kolem 2,5 g/24 hodin. Mírná hypertenze byla uspokojivě korigována inhibitory angiotenzin-konvertujícího enzymu (ACE). V posledních 10 letech docházelo k postupnému úbytku glomerulární filtrace rychlostí 7,9 ml/min za rok. Měsíc před první kúrou ERT byla zahájena léčba peritoneální dialýzou, které byla s ohledem na malý vzrůst pacienta (156 cm, 54 kg hmotnosti) vedena podáváním malých objemů roztoků (4 × 1 l/den). V té době dosahovala echokardiograficky stanovená masa levé komory (LVM) a ejekční frakce (EF) důvodu renálního a kardiálního postižení a byla zahájena léčba ERT nitrožilním podáváním agalsidázy  $\beta$  (Fabrazym®) v úvodní dávce 1mg/kg hmotnosti/1× 14 dní. Během 15 měsíců ERT došlo k následujícím změnám: týdenní reziduální clearance kreatininu ( $wC_{kr}$ ) z vý-

chozích hodnot 29 l/týdně/1,73 m<sup>2</sup> stoupla na 80 l/týdně/1,73 m<sup>2</sup>, reziduální diuréza stoupla z 400 ml na 550 ml/24 hodin, proteinurie klesla z 300 na 200 mg/24 hodin, plazmatické hladiny  $\alpha$ -globotriacylceramidu (GL-3) poklesly za 6 měsíců z 10,9 mmol/l na 4 mmol/l (normální rozmezí 1,6–3,3 mmol/l); LVM se zmenšila z 430 na 345 g a EF stoupla ze 47 % na 79 %. Pacient přibral na hmotnosti 5 kg, cítil se dobře, neměl bolesti a hodnoty arteriálního krevního tlaku a hemoglobinu byly v uspokojivém rozmezí bez léčby. V druhém případě byl uveden bratr předchozího pacienta, 51letý muž, u kterého bylo podezření na AF vzneseno již v dětství na podkladě přítomnosti angiokeratomů a akroparestezií; ve 30 let byla diagnóza potvrzena kožní biopsií a očním vyšetřením šterbinovou lampou. Přibližně ve stejné době se objevily poprvé kardiální obtíže – angina pectoris způsobená postižením jedné koronární tepny, později vývoj hypertrofie myokardu, bradykardie (s nutností implantace kardiostimulátoru). Z dalších obtíží se objevily vertigo, hypohidróza a nesnášenlivost zvýšených teplot. V 39 letech byly zaznamenány první projevy chronické renální nedostatečnosti (koncentrace kreatininu stoupla na 1,3 mg/dl = 109 mmol/l, byla přítomna mikroalbuminurie 150 mg/24 hodin), byla přítomna arteriální hypertenze uspokojivě korigovaná na anti-hypertenzivní léčbě (bez inhibitorů ACE). V dalších 10 letech došlo k postupnému úbytku glomerulární filtrace rychlostí 2,4 ml/min/ročně. S předpokládanou diagnózou AF (provedení renální biopsie odmítl), při reziduální clearance kreatininu ( $C_{kr}$ ) 45 ml/min byla zahájena ERT stejným způsobem jako v předchozím případě. Během 15 měsíců ERT došlo k následujícím změnám:  $C_{kr}$  z výchozích hodnot 45 ml/min stoupla na 65 ml/min, mikroalbuminurie zůstala beze změny, plazmatické koncentrace  $\alpha$ -globotriacylceramidu (GL-3) poklesly za 6 měsíců z 9,1 mmol/l na 3,7 mmol/l (normální rozmezí 1,6–3,3 mmol/l); LVM se zmenšila z 503 na 490 g a EF stoupla ze 46 % na 56 %. Pacient přibral na hmotnosti 4 kg, cítil se dobře, hodnoty arteriálního krevního tlaku byly v uspokojivém rozmezí bez léčby, přestal pociťovat závratě, poprvé v životě se potil a očekával bez obav příchod letního období a zvýšených venkovních teplot. U obou pacientů bylo molekulárně geneticky prokázáno, že se jedná o hemizygoty mající stejnou „missense“ (chybnou) mutaci (T385P v exonu 7); enzymatická aktivita  $\alpha$ -gal byla výrazně snížena (0,7–0,8 nmol/hodina/ml). Léčba rekombinantním enzymem byla tolerována bez vedlejších projevů.

V další části Nefrologického fóra uvedl K. Siamopoulos základní informace o AF. Toto onemocnění vázané na chromosom X je podmíněno sníženou aktivitou  $\alpha$ -gal, což je homodimerický glykoprotein o velikosti 101 kD a následnou akumulací neutrálních glykosfingolipidů, zvl. GL-3 – primárně v tělesných tekutinách, dále lysosomech mnohých buněk (zvl. renálních epitelálních buňkách, endotelálních buňkách, kardio-