

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-

myocytech, nervových buňkách...). Frekvence výskytu (prevalence) se odhaduje na 1 : 40 000 až 1 : 117 000 mužů. Jednou z nejčastějších a nejzávažnějších komplikací je funkční postižení ledvin vedoucí do chronického selhání ledvin; ERT dnes představuje reálnou možnost, jak zvrátit průběh dříve neléčitelného postižení. Genovým podkladem jsou mutace v genu pro  $\alpha$ -gal A, lokalizovaném na Xq22.1 a obsahujícím 7 exonů – doposud bylo popsáno 271 mutací (především charakteru záměny nukleotidu – např. missense mutace, méně mikrolece, vzácně rozsáhlé léze). Recentně byl zkonstruován model lidského  $\alpha$ -gal A. Struktura  $\alpha$ -gal A proteinu dosud známa není, přičemž se předpokládá, že dva typy mutací určují jeho účinek na  $\alpha$ -gal: bodové mutace (snižují aktivitu působením na aktivní část enzymu, aniž by nutně měnily jeho strukturu) a „skladebné“ mutace a destabilizující enzym tím, že poškozují jeho hydrofobní korovou část (mírnější varianta AF?). Geneticky se onemocnění popisuje jako X-vázané recesivní onemocnění, v jehož rámci je u postižených mužských jedinců výrazně snižena (až chybějící) aktivita  $\alpha$ -gal A a u nichž je přítomen „klasický“ fenotyp (první projevy AF v dětství – angiokeratomy, an/hypohidróza, akroparestezie; později korneální/lentikulární komplikace a závažné kardiální komplikace (srdeční selhání, arytmie, infarkt myokardu), cerebrovaskulární postižení (závratě, transitorní ischemické ataky, CMP). U přeživších se ve čtvrté dekádě rozvíjí postižení ledvin do chronického selhání ledvin. Lze rozeznat dvě základní varianty klasického fenotypu u mužů: renální (mírnější fenotyp, extrarenální příznaky málo výrazné – snad až 1–2 % všech chronicky dialyzovaných pacientů) a kardiální (vývoj hypertrofické kardiomyopatie ve středním věku, spolu s určitým stupněm ledvinového funkčního postižení – až 6,3 % všech pacientů s kardiomyopatií této věkové kategorie). Třetí variantu tvoří heterozygotní ženy; z nichž většina je asymptomatická, u části se mohou vyvinout méně závažné projevy AF (korneální dystrofie ve tvaru závitnice, angiokeratomy, akroparestezie) a u menšiny projevy kardiální a renální (až 12 % chronicky dialyzovaných pacientů v USA s diagnózou AF byly ženy). Stanovení korelace genotyp – fenotyp u AF je obtížné, vzhledem k tomu, že řada mutací je privátních (v rámci jedné rodiny) a vzhledem k tomu, že stejné mutace mají různé klinické projevy. Ledvinové postižení se projevuje sníženou schopností koncentrovat moč, proteinurií a progredující renální nedostatečností. Průměrný věk, kdy se (ne-nefrotická) proteinurie objeví je 34 let, průměrný věk vzniku chronického selhání ledvin 47 let. Až u 30 % pacientů s AF se vyskytuje arteriální hypertenze. V histologickém obrazu se GL-3 deponuje především v podocytech a epiteliálních buňkách distálního tubulu; zřetelná akumulace GL-3 je patrná rovněž v buňkách endotelu a hladké svaloviny cév. V moči lze prokázat deskvamoované distální tubulární buňky naplněné GL-3. U nemocných s AF ve stadiu chronického selhání led-

vin jsou patrné sklerotické změny glomerulů a arteriol, tubulární atrofie a tubulointersticiální fibróza. První klinická studie ERT (Replagal, odvozený od lidských buněčných linií) proběhla v roce 2001. Šestiměsíční léčba podávaná nitrožilně v dávce 0,2 mg/kg/hmotnosti  $1 \times 14$  dní u 26 hemizygotních pacientů s AF vedla k vzestupu počtu normálních glomerulů o 21 % ve srovnání s výchozím stavem, zatímco v kontrolní (placebo) skupině došlo k poklesu o 27 % ( $p = 0,01$ ). Také změny v rozsahu inkluzí GL-3 a změny glomerulární filtrace byly prokazatelné ve prospěch skupiny pacientů léčených ERT, na druhou stranu proteinurie se významně neměnila. Druhá studie proběhla u 58 pacientů léčených  $\alpha$ -gal B (Fabrazym, odvozený od křeččích buněčných linií), podávaným v dávce 1 mg/kg/hmotnosti. U pacientů s normální či lehce sníženou glomerulární filtrací byl primárním cílem stanovení vymizení mikrovaskulárních endoteliálních depozit GL-3 z bioptických vzorků po pěti měsících léčby. Tohoto cíle bylo dosaženo u 69 % pacientů ze skupiny ERT proti 0 ze skupiny kontrolní. V druhé navazující části studie byla léčba ERT hodnocena po 6 měsících – k vymizení GL-3 z endotelu (jakož i z mesangiálních buněk glomerulu a intersticiálních buněk) došlo u 98 % bioptovaných pacientů; v menší míře došlo k „vymytí“ buněk hladké svaloviny cév a ještě méně podocytů a distálních tubulárních buněk. Prokazatelné hladiny cirkulujících protilátek IgG proti rekombinantnímu enzymu  $\alpha$ -Gal A neměly za následek vznik imunokomplexů. Léčba ERT nevedla ke změně glomerulární filtrace v obou fázích studie. Účinnost a bezpečnost léčby oběma typy ERT byla prokázána v rámci obou studií, přičemž došlo v obou případech k poklesu plazmatických a močových koncentrací GL-3. Určitý příznivý účinek ERT na funkci ledvin bylo možno pozorovat i u obou kasuisticky zmíněných pacientů, přičemž přetrvávala mikroalbuminurie u druhého pacienta (podobný trend jako u pacientů léčených Replagalem – snad účinek velmi opožděného „vymývání“ GL-3 z podocytů).

#### **OTÁZKY A ODPOVĚDI (VÝBĚR):**

*Existující doporučené postupy (guidelines) k zahájení ERT?*

Podle některých recentních prací (1) by bylo vhodné zahájit náhradní enzymatickou léčbu u všech pacientů s AF. V ideálním případě by bylo vhodné zahájit léčbu, jakmile se objeví klinické příznaky. Také postižené děti a přenašečky s výraznými klinickými projevy by měly být léčeny. Léčení by měli být rovněž pacienti na chronické hemodialýze a pacienti po transplantaci, aby se vyhnuli závažným kardiálním a cerebrovaskulárním komplikacím.

*Jakými zásadami se řídit z hlediska dávkování? Jsou koncentrace GL-3 v krvi vhodným a citlivým ukazatelem?* Na podkladě recentního přehledu (1) jsou u  $\alpha$ -gal A (Replagal) doporučovány dávky 0,2 mg/kg/hmotnosti

1× 14 dní a u  $\beta$ -gal A (Fabrazyme) 1 mg/kg/hmotnosti 1× 14 dní. Léčba by pravděpodobně měla být vedena s cílem normalizovat plazmatické koncentrace GL-3. U dětí by léčba mohla být monitorována dle výskytu příznaků (bolest apod.).

*Je u pacientů s chybějící aktivitou endogenního enzymu zvýšené riziko vzniku imunitní reakce na přítomnost ERT? Mají protilátky proti  $\alpha$ -gal A neutralizující účinek? Jak ovlivňují účinnost a bezpečnost ERT?*

U  $\alpha$ -gal A a  $\beta$ -gal A se výskyt protilátek, převážně charakteru IgG pohybuje kolem 64, resp. 88 %. Nezdá se, že by přítomnost těchto protilátek ovlivňovala účinnost ERT. Vedlejší reakce, vázané na podání infzí se u  $\beta$ -gal A snižují v průběhu času z 20 na 10 %.

*Může vést transplantace jater k tvorbě dostatečného množství  $\beta$ -gal A?*

Po transplantaci fetálních jater u tří pacientů – hemizygotů s AF – nedošlo ke změnám koncentrací  $\beta$ -gal A v krvi a leukocytech. Údaje o transplantacích kostní dřeně u lidí nejsou k dispozici.

*Výsledky transplantací ledviny jsou u AF srovnatelné s jinými chorobami ledvin. Jak se mění aktivita endogenní  $\alpha$ -gal A po transplantaci a jaká je situace z hlediska rekurence AF ve štěpu? Je léčba ERT vhodná po transplantaci ledviny?*

Po transplantaci ledviny lze pozorovat dlouhodobě uspokojivou funkci štěpu. Zatímco normální aktivita  $\alpha$ -gal A ve štěpu je schopna katabolizovat endogenní glykosfingolipidové substráty, není enzym účinný vůči systémovým projevům AF. Transplantaci ledviny od pacientů s AF není vhodná, vzhledem k tomu, že ledviny obsahují depozita GL-3. Žádná reprezentativní studie se doposud nezabývala problematikou ERT u pacientů v hemodialyzačním léčení či po transplantaci ledviny. Pozorování u menšího počtu pacientů po transplantaci ledviny naznačují, že i v tomto případě je léčba ERT účinná a bezpečná, vedoucí ke zlepšení řady ukazatelů včetně hypertrofie levé komory.

*Jaký je optimální diagnostický přístup k ženám z rodin s AF?*

Detekce žen-přenašček s AF stanovením enzymatické aktivity  $\alpha$ -gal A není spolehlivá, jelikož řada obligátních heterozygotek má normální aktivitu  $\alpha$ -gal A. Proto je nezbytné vyloučit ženy-heterozygotky molekulárně biologicky.

## KOMENTÁŘ

**Doc. MUDr. Miroslav Merta, CSc.**

*Téma ledvinného postižení u AF a léčba rekombinantním enzymem  $\alpha$ -gal A je dnes mimořádně aktuální, jelikož z oblasti klinických zkoušek se tato léčba dostává do klinické praxe (schválení léčby v ČR se předpokládá v roce 2004). Otázkou přestává být, zda je*

*ERT účinná (resp. zda ERT není provázena příliš závažnými vedlejšími účinky), ale spíše dilemma, na které cílové osoby (či skupiny osob postižených AF) se přednostně zaměřit. Cena léčby ERT v době jejího zavedení do klinické praxe bude pravděpodobně natolik vysoká, že ji nebude možno poskytnout ihned všem osobám s AF (v Evropě stojí roční léčba zhruba 160 000 USD ročně). Znalost přirozeného vývoje onemocnění a ledvinného postižení zvláště (jako jednoho z nejzávažnějších orgánových projevů – ne-li nejzávažnějšího vůbec) nabývá proto na významu, jelikož vytváří pomocné vodítko pro odhad prognózy (jak celkové, tak prognózy renální) pacientů s AF a tím i pro úvahy o „potřebnosti“ léčby ERT. Do určité míry stoupá význam všech diagnostických metod (včetně molekulárně biologických, ale i invazivních, jako je renální biopsie), které mohou prognózu upřesnit. Do zcela nového světla se také dostávají screeningové a depistážní aktivity, cílené na odhalení nepoznaných a nedagnostikovaných pacientů s AF. Těmto pacientům (či alespoň části z nich) lze dnes nabídnout účinnou léčbu.*

– Pokud se zaměříme na obě kasuisticky zmiňované pacienty s AF léčené ERT, je zřejmé, že je možno pozorovat příznivý účinek na (zbytkovou) funkci ledvin jak ve fázi CHSL (u prvního pacienta léčeného CAPD), tak ve fázi chronické renální insuficience (u druhého pacienta, léčeného konzervativně). Kromě příznivého ovlivnění funkce ledvin se ERT uplatňuje i na mimoledvinných projevech AF (zvl. u zřetelný efekt u druhého zmiňovaného pacienta).

– Z hlediska informací poskytnutých v rámci fóra o onemocnění AF stojí za zmínku odstavec věnovaný dvěma velkými studiím, které doposud byly uskutečněny u nemocných s AF léčených ERT. V obou studiích byl pozorován příznivý účinek na funkci ledvin u nemocných se vstupními hodnotami glomerulární filtrace, která byla normální či jen lehce snižovaná. V současnosti probíhá další studie zaměřená specificky na posouzení účinnosti rekombinantního  $\alpha$ -gal A ve snižujících se dávkách na odstranění GL-3 z cévního endotelu ledvin; studie se účastní i česká pracoviště. Lze předpokládat, že v další fázi budou probíhat rovněž rozsáhlejší studie zaměřené na posouzení účinnosti ERT i u pacientů s pokročilou renální insuficiencí, ve stadiu chronického selhání ledvin (ať již dialyzovaných či po transplantaci ledviny). V mezidobí se budou naše zkušenosti opírat o kasuistická pozorování a/či výsledky léčby u malých skupin pacientů.

– Z hlediska otázek a odpovědí si zaslubují komentář především dvě témata:

- Co se týká doporučených postupů k zabránění ERT, uvádí se, že cílem by mělo jednak zabránit vzniku klinických projevů AF (u mladých jedinců) a u pacientů s pokročilejší fází onemocnění zabránit progresi choroby a pokusit se o odstranění projevů onemocnění. V konečném důsledku to znamená

uvažovat o ERT prakticky u všech osob s AF. Patrně ne náhodou tato situace poněkud připomíná vývoj diskusí v posledních 15 letech týkajících se indikací léčby rekombinantním erythropoetinem u nemocných s anémií renálního původu (jejichž výsledkem je dnes doporučení léčit rekombinantním erythropoetinem velkou většinu nemocných s anémií renálního původu s cílem dosáhnout cílových hodnot erythropoézy blízcí hodnotám u zdravé populace).

- Velmi důležité je, že nebyl pozorován negativní klinický důsledek vzniku protilátek proti  $\alpha$ -gal A. To je jistě velmi příznivý předpoklad dlouhodobé účinnosti léčby ERT.

Závěrem lze konstatovat, že téma ERT u AF je nejen zajímavé, ale je aktuální i pro české pacienty s AF, které bude možno zanedlouho tímto způsobem léčit (resp. již dnes jsou někteří z nich léčeni v rámci klinických studií).

#### Literatura

1. Desnick RJ, Brady R, Barranger J, et al. Fabry disease, an under-recognized multisystem disorder: Expert recommendation for diagnosis, management, and enzyme therapy. *Ann Intern Med* 2003; 138:338–346.

## Účinnost léčby kortikosteroidy při IgA nefropatii

Pozzi C, Andrulli S, Del Vecchio L, Melis P, Fogazzi GB, Altieri P, Ponticelli C, Locatelli F. Corticosteroid effectiveness in IgA nephropathy: Long-term results of a randomized, controlled trial. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15: 157–163.

V úvodu autoři revokují práce zabývající se hodnocením účinnosti léčby kortikosteroidy při IgA nefropatii (IgAN) – nejrozšířenějšího glomerulárního onemocnění, vedoucího až v 50 % k nezvratnému selhání ledvin v průběhu 20 let. Výsledky dříve publikovaných studií byly nejednoznačné. Hodnocené soubory byly poměrně malé, zahrnovaly jak děti, tak dospělé, onemocnění se vyznačovalo různým stupněm závažnosti a rozdílnou proteinurií. V roce 1999 publikovali Pozzi a spol. výsledky pětiletého sledování léčby u souboru nemocných s IgAN léčených po dobu 6 měsíců kortikosteroidy. Z hlediska funkčního (hodnoceno dle rizika, že dojde ke dvojnásobení plazmatické koncentrace kreatininu), tak i na podkladě posuzování proteinurie byly změny statisticky významně příznivé u léčených pacientů léčených kortikosteroidy ve srovnání s pacienty neléčenými. Předmětem této očekávané práce je hodnocení výsledků léčby po 10 letech sledování.

*Soubor a metody:* Vstupní kritéria byla podrobně publikována dříve (1); v letech 1987–1995 bylo do studie zahrnuto 86 dospělých pacientů s biopticky ověřenou diagnózou IgA nefropatie, s proteinurií 1 až 3,5 g/24 hodin a hodnotami kreatininu v séru ( $S_{kr}$ ) <

1,5 mg/dl (126 mmol/l). Pacienti byli randomizováni do dvou skupin: skupina aktivní léčby kortikosteroidy (n = 43, léčba 1 g methylprednisolonu po dobu tří následujících dnů v úvodu léčby a v měsících 2 a 4, kromě toho perorální léčba prednisonem v dávce 0,5 mg/kg/každý druhý den po dobu 6 měsíců) a skupina podpůrné léčby (n = 43). U všech nemocných byla v úvodu provedena renální biopsie, u nemocných obou skupin byla povolena léčba diuretiky, antihypertenzivy (včetně inhibitorů ACEI – a/nebo blokátorů receptoru pro angiotensin II – ARB) a antiagregačními preparáty. Kromě standardních údajů, jako jsou hodnoty  $S_{kr}$  a arteriálního krevního tlaku, byly hodnoceny rovněž histologické parametry závažnosti renálního postižení (na podkladě bodového hodnocení stupně a rozsahu glomerulární sklerózy, přítomnosti srpků, tubulární atrofie a infiltrátů, intersticiální fibrózy a vaskulární sklerózy) – jako mírné postižení bylo označeno skóre 0–7, střední postižení odpovídalo skóre 8–14 a závažné postižení skóre 15–21. Primárním sledovaným ukazatelem (end-point) byl vzestup  $S_{kr}$  o 100 % nad výchozí hodnotu, sekundární end-point představovala proteinurie (pokles na < 1 g/24 hodin představoval minimální odpověď a pokles na < 0,5 g/24 hodin představoval optimální odpověď). Z hlediska statistických metod stojí za zmínku snaha o zjištění možného vztahu mezi účinkem kortikosteroidů a histologickými změnami v renální biopsii.

*Výsledky: Ledvinné přežití:* 10leté (renální) přežití bylo zřetelně vyšší u pacientů léčených kortikosteroidy (97 % versus 53 %, p = 0,0003). U 1/43 (2,3 %) pacientů léčených kortikosteroidy a u 13/43 (30,2 %) pacientů ze skupiny bez kortikosteroidů došlo ke vzestupu  $S_{kr}$  o 100 % nad výchozí hodnotu za dobu období s mediánem sedm let; u 1/43 pacientů ve skupině s kortikosteroidy a u 5/43 pacientů ve skupině kontrolní byla zahájena dialyzační léčba. Metodou Coxovy multivariační regresní analýzy bylo možno prokázat, že nezávislé prediktivní faktory představují: 1) léčba kortikosteroidy, 2) nízké histologické skóre v renální biopsii, 3) pokles proteinurie po 6 měsících léčby, 4) absence vzestupu proteinurie v průběhu sledování. *Proteinurie a léčba kortikosteroidy:* Minimální odpovědi (pokles proteinurie na < 1 g/24 hodin) bylo dosaženo po 6 měsících u 19/43 (44 %) pacientů léčených kortikosteroidy a u 9/43 (21 %) pacientů v kontrolní skupině (p = 0,04); po jednom roce bylo této odpovědi dosaženo u 31/43 (72 %) pacientů léčených kortikosteroidy a u 13/43 (30 %) pacientů v kontrolní skupině (p < 0,01). Optimální proteinurickou odpověď byla pozorována po 6 měsících u 8/43 (19 %) pacientů léčených KS a u 2/43 (5 %) neléčených pacientů (p = 0,09); po 12 měsících byla odpověď pozorována u 11/43 (26 %) a u 2/43 (5 %) (p = 0,014). Medián hodnot proteinurie v celém sledovaném období dosáhl 0,8 g/24 hodin ve skupině pacientů léčených kortikosteroidy a 1,7 g/24 hodin ve skupině kontrolní, přičemž (pouze) ve skupině bez