

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 blízkí hodnotám u zdravé populace).

- *Velmi důležité je, že nebyl pozorován negativní klinický důsledek vzniku protilátek proti α -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 biopsicky 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

kortikosteroidů stoupla variabilita proteinurie. Pouze u 2/43 pacientů léčených kortikosteroidy došlo k vzestupu proteinurie na hodnotu vyšší než 1 g/24 hodin proti průměrné hodnotě proteinurie v sledovaném období (ani v jednom případě však pacienti nedosáhli tzv. primárního end-pointu); naopak ve skupině kontrolní se zvýšila proteinurie u 5/43 pacientů, přičemž u všech došlo ke zdvojení hodnoty S_{kr} . **Proteinurie a vývoj onemocnění:** Vstupní proteinurie se mezi soubory pacientů s progredující formou IgA nefropatie (tj. těch, kteří dosáhli primárního cíle, $n = 14$) a pacientů s neprogredující formou ($n = 72$) nelišila (1,7 g/24 hodin versus 1,9 g/24 hodin). V průběhu dalšího sledování však proteinurie významně poklesla pouze u 72 pacientů s neprogredující formou IgA nefropatie (na medián 1,1g/24 hodin po 6 měsících a na 0,6 g/24 hodin po sedmi letech sledování). U 14 pacientů s progresí IgAN se proteinurie zvýšila po 6 měsících na 2 g/24 hodin a na 3,3 g/24 hodin po pětiletém mediánu sledování. Také medián proteinurie za dobu sledování se významně lišil mezi oběma skupinami (1 g/24 hodin u skupiny léčené kortikosteroidy a 3,3 g/24 hodin u skupiny kontrolní). **Histologické skóre a progrese nefropatie:** Rozložení tří histologických stupňů (tříd) postižení (mírné, střední, závažné) bylo obdobné u obou skupin pacientů (s kortikosteroidy a bez kortikosteroidů), přičemž nejčastější bylo postižení mírné (u 57 % všech pacientů), méně časté postižení středního stupně (35 %) a nejméně často bylo postižení závažné (8 %). Z pacientů léčených kortikosteroidy měl pouze jeden progredující formu IgA nefropatie; jeho vstupní histologické postižení bylo střední závažnosti. Z pacientů bez kortikosteroidů ($n = 43$) se do skupiny s progredující formou nemoci ($n = 13$) dostalo 6/26 (23 %) pacientů s mírným postižením, 5/15 (33 %) se středním stupněm postižení a 2/2 (100 %) se závažným stupněm postižení. **Hypertenze a léčba inhibitory ACE:** Celkově 62 % pacientů celého souboru mělo arteriální hypertenzi (krevní tlak $> 140/90$ mm Hg) – ať již při vstupu do studie či v jejím průběhu. Podíl pacientů s hypertenzí se významně nelišil mezi oběma sledovanými soubory (s kortikosteroidy a bez kortikosteroidů). Celkem 47 pacientů užívalo inhibitory ACE, a to po dobu nejméně 6 měsíců, při vstupu do studie pouze 6 pacientů z každé podskupiny bylo léčeno inhibitory ACE.

Diskuse: Ačkoli léčebný účinek kortikosteroidů je prokazatelný jak z hlediska funkčního (primární end-point), tak z hlediska proteinurie (sekundární end-point), je obtížné předem stanovit ty pacienty, u nichž dojde ke spontánní remisi, a naopak ty, kteří na léčbu kortikosteroidy neodpovědí. Přesnějším prediktivním ukazatelem než výchozí hodnota proteinurie samotná jsou v tomto směru změny proteinurie v průběhu léčby. To je v souladu se závěry velké studie u 298 pacientů s IgAN, které vyzdvihují nezávislý prediktivní význam hodnot proteinurie a výše arteriálního krev-

ního tlaku v průběhu sledování na progresi onemocnění (2). Rozdíly ve výši arteriálního krevního tlaku ani efekt inhibitorů ACE se neuplatnily na odlišném vývoji onemocnění u některých pacientů (progredující forma IgAN versus neprogredující forma onemocnění) v rámci studie. Histologické skóre u pacientů neléčených kortikosteroidy představovalo významný prognostický faktor, přičemž riziko zdvojnásobení vstupní hodnoty kreatininu stoupalo z mírného k závažnému typu histologického postižení; ani při mírném stupni postižení nebyl vyloučen vývoj progredující formy IgAN (až 23 % pacientů této podskupiny). Při léčbě kortikosteroidy je situace poněkud odlišná – ani u jednoho pacienta s těžkým stupněm histologického skóre nedošlo k vývoji progredující formy IgA nefropatie. Léčbu kortikosteroidy (přínejmenším při $S_{kr} < 1,5$ mg/dl) nelze proto indikovat pouze na podkladě histologického skóre. Na podkladě příznivých výsledků studie byla vypracována taktika zahájení léčby kortikosteroidy u všech pacientů s IgAN s proteinurií > 1 g/24 hodin. Mechanismus působení kortikosteroidy není jasný – lze uvažovat nejspíše o potlačení proliferativních změn navozených akutní fází nemoci. Nežádoucí účinky léčby kortikosteroidy nebyly ani po 10 letech sledování zaznamenány (1 případ vzniku diabetu).

KOMENTÁŘ

Doc. MUDr. Miroslav Merta, CSc.

Studie Pozziho představuje nejreprezentativnější práci zabývající se účinkem léčby kortikosteroidy u IgA nefropatie. Je přesto možno přijmout její závěry bez blubší analýzy a přistoupit mechanicky na doporučovanou léčebnou taktiku (založenou na výsledcích studie) a podávat všem pacientům s IgAN a proteinurií > 1 g/24 hodin KS? Pravděpodobně nikoli, přičemž zvláštní pozornost si zaslouží především tyto aspekty:

- *hodnocení kvality studie,*
- *vztah k ostatním studiím zabývajícím se účinkem KS u IgAN,*
- *vztah léčby KS k ostatním léčebným postupům u IgAN v rámci Pozziho studie (zvl. podávání inhibitorů ACE/blokátorů AT_1 receptorů),*
- *stanovení místa kortikosteroidů v léčebném arzenálu používaném v rámci IgAN.*

Hodnocení kvality studie: Rada autorů (3,4) podrobila kritickému rozboru práce zabývající se tématem léčby u IgAN a souhrnně lze uvést, že se shodují na tom, že práci, které by splňovala dnes požadovaná náročná kritéria (především z hlediska designu a metodologie studie), tak aby mohla být považována za kvalitní, je zřetelný nedostatek. Přísně vzato, závěry z většiny publikovaných prací v této oblasti mohou být považovány za nepřesvědčivé/nep jednoznačné. Důvodů může být více, jedním z nich je nepochybně skutečnost, že ačkoli z pohledu nefrologie se může IgA nefropatie jevit jako onemocnění časté, je to

z pohledu širšího přece jen onemocnění relativně vzácné na to, aby bylo možno snadno získat velké reprezentativní soubory pacientů s porovnatelnými parametry (ať již z hlediska funkčního/histologického či jiného). Pozziho studie (která má charakter PRCT – prospective randomized controlled trial – tedy prospektivní randomizované kontrolované studie) se blíží snad nejvíce požadovaným parametrům kvalitní studie.

Vztah k ostatním studiím zabývajícím se účinkem KS u IgAN: Ačkoli prací zabývajících se léčbou kortikosteroidy u IgAN je více, a některé z nich byly publikovány již v 80. letech, je obtížně srovnávat jejich výsledky. Pomineme-li fakt, že se jedná o práce s menšími soubory pacientů, liší se dosud publikované práce především jednak vstupními parametry (odlišná závažnost postižení z hlediska vstupní proteinurie), jednak odlišnou taktikou léčby, avšak zejména délkou sledování. Dlouhodobé výsledky Pozziho studie v tomto směru zřetelně předčí ostatní dosud publikované práce. Je vhodné připomenout, že Pozziho práce se zabývá problematikou léčby kortikosteroidy u nemocných s prakticky normální funkcí ledvin a nelze její výsledky automaticky extrapolovat na situaci u nemocných s pokročilejším poklesem glomerulární filtrace.

Vztah léčby KS k ostatním léčebným postupům u IgAN v rámci Pozziho studie (zvl. podávání inhibitorů ACE/blokátorů AT₁ receptorů): Analyzujeme-li u Pozziho studie vstupní parametry z hlediska arteriálního krevního tlaku a použitých antihypertenzivních léků, autoři studie obecně konstatují, že oba hodnocené podsoubory (kortikosteroidy versus podpůrná léčba) se z tohoto hlediska nelišily. Na druhou stranu autoři uvádějí, že inhibitory ACE bylo při vstupu do studie léčeno pouze po šesti pacientech v obou podskupinách, přičemž kritéria hypertenze byla volena (z dnešního pohledu) jako málo přísná. Jinými slovy, je pravděpodobné, že plný potenciál antihypertenzního/antiproteinurického účinku inhibitorů ACE (nemluvě o možné potenciaci kombinací ACEi + blokátory AT₁ receptorů) nebyl ve studii využit. Lze předpokládat, že hlavním důvodem je především ta okolnost, že v době vzniku studie (tj. zhruba před 10 lety) nebyl příznivý účinek této podpůrné léčby plně znám či doceněn.

Stanovení místa kortikosteroidů v léčebném arzenálu používaném v rámci IgAN: Co je tedy hlavním poselstvím Pozziho práce z hlediska možného užití kortikosteroidů u IgAN? Hlavním přínosem je průkaz a potvrzení faktu, že léčba kortikosteroidy vede k poklesu proteinurie a snižuje progresi renální insuficience – mechanismem sice ne zcela jasným (nejspíše útlumem proliferativních lézí v akutní fázi nemoci), avšak nezávislým na ovlivnění arteriální hypertenze u IgA nefropatie. Tento mechanismus se uplatňuje v časných

fázích nemoci. Je přitom zřetelný, vázaný na jednorázovou léčbu (půlroční léčbu) a má dlouhodobý efekt (zřetelný stabilizující efekt na funkční parametry a proteinurii). Je jistě otázkou, zda a případně nakolik se tento efekt může uplatnit i v pokročilejších fázích IgA nefropatie. Pozziho studie však nedává odpověď na některé otázky, které se mohou v této souvislosti objevit především ve vztahu k dalším léčebným alternativám (pro stručnost zmiňuji především inhibitory ACE/blokátory receptorů AT₁, ačkoli by bylo možno zmínit i další léčebné prostředky, jako např. „fish oil“). Je léčba kortikosteroidy alternativou léčby inhibitory ACE/blokátory receptorů AT₁? Nebo je vhodné uvažovat o sekvenční léčbě (nejdříve nasazení kortikosteroidů a poté inhibitorů ACE/blokátorů receptorů AT₁ – případně obráceně?). Případně nebyla by optimální léčba kombinovaná léčba (kortikosteroidy + ACE/blokátory receptorů AT₁)? V současné době probíhá řada studií, jejichž cílem je dát odpověď na tyto otázky. Stručně lze konstatovat, že z důvodu jejich (malého) rozsahu, (nedostatečné) kvality ani (krátké) délky sledování účinku nelze na jejich podkladě jednoznačně volit ani jednu z uvedených léčebných variant. Je pravděpodobné, že do té doby, než budou k dispozici výsledky studií majících zásadnější výpočetní hodnotu, bude se léčebná taktika opírat o plné využití potenciálu ACE/blokátory receptorů AT₁ (anti-hypertenzivní/antiproteinurický efekt) v případné kombinaci s kortikosteroidy (při výraznější proteinurii, v případech předpokládané aktivity onemocnění na podkladě klinického průběhu a/či histologického obrazu). Pro úplnost je třeba dodat, že samostatnou kapitolu v léčebných taktikách tvoří přítomnost nekrotizujících lézí v histologii a/či progredující renální insuficience (zde se uplatňuje kombinovaná imunosupresivní léčba). Sporný je účinek kortikosteroidů podávaný u nemocných s IgA nefropatií v pokročilejší fázi chronické renální insuficience.

Závěrem lze uvést, že s ohledem na skutečnost, že patogeneze IgAN není dosud plně objasněna lze přirozený průběh onemocnění a prognózu odhadnout jen zčásti a volba optimálních léčebných postupů (včetně kortikosteroidů), podložených především empirickými zkušenostmi, je proto často nejistá.

Literatura

1. Pozzi C, Bolasco PG, Fogazzi GB, Andrulli S, Altieri P, Ponticelli C, Locatelli F. Corticosteroids in IgA nephropathy: a randomised controlled trial. *Lancet* 1999;353(9156):883–887.
2. Bartosik LP, Lajoie G, Sugar L, Cattran DC. Predicting progression in IgA nephropathy. *Am J Kidney Dis* 2001;38(4):728–35.
3. Strippoli GFM, Manno C, Schena FP. An „evidence-based“ survey of therapeutic options for IgA nephropathy: assessment and criticism. *Am J Kidney Dis*. 2003;41:1129–1139.
4. Floege J Evidence based recommendations for immunosuppression in IgA nephropathy: handle with caution. *Nephrol. Dial. Transplant*. 2003; 18:241–245.