

Kombinace sirolimu, inhibitoru ACE a statinu v léčbě IgA nefropatie

Cruzado JM, Poveda R, Ibernón M, et al. Low-dose sirolimus combined with angiotensin-converting enzyme inhibitor and statin stabilizes renal function and reduces glomerular proliferation in poor prognosis IgA nephropathy. Nephrol Dial Transplant 2011;26:3596–3602.

IgA nefropatie (IgAN) je celosvětově nejčastější primární glomerulonefritidou (GN). V evropských zemích, Asii a Austrálii představuje asi 20–40 % ze všech GN, které byly verifikovány pomocí renální biopsie (RB). V Severní Americe a Kanadě je výskyt ale o něco nižší, dosahuje kolem 10 % RB. Dnes je již běžně akceptovanou skutečností, že 15–40 % nemocných s IgAN skončí do 20 let od stanovení diagnózy v chronickém dialyzačním programu. U dalších 20 % případů pak dojde k výraznému poškození renální tkáně. Na základě zejména observačních studií byly definovány některé prognostické znaky, které jsou spojeny s progresí onemocnění. Mezi ně patří mužské pohlaví, přítomnost hypertenze, proteinurie > 0,5 g/den a snížená glomerulární filtrace (GF) v době stanovení diagnózy. Podávání inhibitorů angiotensin-konvertujícího enzymu (inhibitorů ACE) se doporučuje nejen u hypertoniků s IgAN, ale paušálně u všech pacientů s IgAN. Naopak doporučení pro podávání imunosupresivní medikace, jako třeba cyklofosfamid u srpkovité formy IgAN se sníženou GF, nemají v doporučených postupech příliš silnou oporu a opírají se jen o ojedinělé práce (Ballardie, 2007).

Sirolimus (SRL) neboli rapamycin patří mezi makrolidy, které mají imunosupresivní schopnosti. Inhibuje receptor mTOR (mammalian target of rapamycin), který hraje klíčovou roli v buněčném růstu a proliferaci. Existuje několik menších studií, které zkoumaly efekt podávání SRL u různých GN včetně IgAN, a výsledky vesměs prokázaly zpomalení rychlosti poklesu GF, v menším procentu pak i pokles proteinurie.

Autoři komentovaného článku se rozhodli uspořádat studii, která by posoudila vliv podávání nízkých dávek SRL na progresi IgAN u nemocných s přítomností rizikových faktorů onemocnění. Celkem 23 nemocných s GF v rozmezí 30–60 ml/min a proteinurií > 1 g/den bylo randomizováno do dvou skupin, kde 14 z nich bylo léčeno kombinací SRL + enalapril + atorvastatin (skupina SRL) a 9 nemocných kombinací enalapril + atorvastatin (skupina KON). Primárním kombinovaným sledovaným ukazatelem studie byla variace výsledků složená z hematurie, proteinurie a krevního tlaku (TK) měřená v 6. a 12. měsíci léčby. Vstupně obdržel každý nemocný 6 bodů (2 za hematurii, 2 za proteinurii a 2 za TK). V 6. měsíci se posoudila změna v daném parametru oproti výchozí hodnotě a v 12. měsíci změna oproti 6. měsíci. Klasifikována byla jako: zlepšení +1 bod, beze změny 0 bodů a zhoršení –1 bod. Na konci 12. měsíce tedy mohl pacient mít od 0 bodů (zhoršení ve všech sledovaných parametrech) po 12 bodů (zlepšení ve všech sledovaných parametrech). Změna o ± 1 bod u proteinurie představovala změnu v koncentraci o $\geq 30\%$ proti předcházející, u TK byla změna o ± 1 definována jako nutnost měnit antihypertenzní medikaci či změna hodnot středního arteriálního TK o $\geq 10\%$ proti předcházejícím. U hematurie byla změna o ± 1 bod dána změnou při semikvantitativním kolorimetrickém vyšetření moči (0, +1, +2, +3, +4). Sekundárním cílovým ukazatelem studie byla změna GF měřená pomocí izotopové metody (^{51}Cr -EDTA) a změny v RB, pro něž byla použita Oxfordská klasifikace IgAN. Kromě toho byla sledována řada dalších dílčích parametrů.

Nemocní podstoupili RB před vstupem do studie a dále ve 12. měsíci léčby. Nález v RB byly posuzovány dvěma nezávislými patology v zaslepeném režimu.

Obě sledované skupiny byly srovnatelné z pohledu základních charakteristik. Průměrné koncentrace SRL byly 3,7 ng/ml ve 3. měsíci a 4,7 ng/ml ve 12. měsíci léčby. Dávky atorvastatinu se pohybovaly v rozmezí 10–40 mg, přičemž průměrná dávka byla 17,5 mg/den u skupiny SRL a 17,9 mg/den u skupiny KON. Enalapril se podával v průměrné dávce 15,7 mg/den ve skupině SRL a 16,7 mg/den ve skupině KON. V primárním kompozitním ukazateli složeném ze změn v TK, proteinurii a hematurii nebyl v 6. měsíci léčby mezi skupinami rozdíl; ten se objevil až po 12. měsících léčby, kdy skupina SRL vykazovala zlepšení výsledků ($p = 0,02$). Toto zlepšení bylo dáno zejména zlepšením v parametru hematurie, zatímco parametr TK byl u obou skupin na konci sledování identický a proteinurie byla nesignifikantně lepší ve skupině SRL (zde ale nelze očekávat, že by efekt byl dán samotným SRL, ale spíše podáváním inhibitorů ACE).

Významného rozdílu mezi skupinami ale bylo dosaženo v sekundárním sledovaném ukazateli GF, kdy u skupiny SRL došlo ke zvýšení GF o 5 ml/min/1,73 m² oproti bazální hodnotě v 6. i 12. měsíci, zatímco ve skupině KON byl zaznamenán pokles GF o 8 ml/min/1,73 m² v 6. měsíci léčby a tento pokles zůstal nezměněn i na konci roční terapie ($p = 0,03$). Z pohledu histologie nebyly pozorované změny tolik překvapivé. Přítomnost segmentální sklerotizace a atrofie v tubulointersticiu se v průběhu léčby u obou skupin neměnila, zatímco skupina se SRL vykazovala na konci léčby významné zmírnění mesangiolární a endokapilární hypercelularity

(až o 30 %), u skupiny KON to naopak byl nárůst endokapilární proliferace o 22 % a mesangiolární hypercelularity o 34 %. Ve výskytu nežádoucích účinků nebyl mezi skupinami rozdíl.

Závěrem tedy autoři konstatovali, že přidání SRL v malých dávkách ke standardní léčbě inhibitory ACE a statiny je bezpečné a může vést ke stabilizaci GF a zmenšení proliferace v renálním parenchymu u nemocných s prognosticky nepříznivým průběhem IgAN.

■ KOMENTÁŘ

Doc. MUDr. Romana Ryšavá, CSc.

Komentovaná studie je určitou důležitou sondou do oblasti, kudy by se mohla ubírat léčba u rizikových nemocných s IgAN. Jejím pozitivem je nesporně skutečnost, že většina nemocných byla po roce léčby rebioprována (20 z celkového počtu 23), takže bylo možné účinnost léčby sledovat přímo na histologických preparátech. Pokles endokapilární hypercelularity a mesangiolární proliferace po terapii SRL jistě není překvapením, jelikož i experimentální práce ukazují, že SRL snižuje proliferaci mesangia a hladkých svalových buněk díky blokádě růstových faktorů (Lock, 2007). Naopak neovlivnil rozsah tubulární atrofie a intersticiální fibrózy, která je ale ve svém důsledku pro další osud renální funkce důležitější. Krátká doba sledování nemocných navíc nedovoluje odhadnout, jak by se renální funkce a močové nálezy vyvíjely po delší době léčby. Je totiž dobře známo, že SRL kromě pozitivního vlivu na snížení mesangiolární hypercelularity vede k poškození podocytů a jejich růstu, nejspíše blokádou produkce vaskulárního endoteliálního růstového faktoru (Biancone, 2010; Letavernier, 2009). Jeho dlouhodobější podávání současně zvyšuje proteinurii, což je dobře známo z řady transplantčních studií (Padiyar, 2010). Zajímavé také je, že byl popsán de novo vznik IgA nefropatie v transplantované ledvině při léčbě SRL (Dittrich, 2004). SRL zde byl podáván jako prevence relapsu. Po jeho vysazení a převedení nemocných zpět na kalcineurinové inhibitory došlo poměrně rychle k vymizení proteinurie.

Krátká doba sledování a nízký počet nemocných jsou nepochybně největšími nedostatky této studie. Zlepšení primárního kompozitního sledovaného ukazatele navíc bylo způsobeno zejména poklesem počtu erytrocytů v močovém sedimentu, což samo o sobě nemá příliš velký klinický význam. Změny v proteinurii a TK mezi skupinami významné nebyly. Velmi opatrně je třeba hodnotit závěry studie i v parametru zlepšení GF u skupiny léčené SRL. Při podrobnějším prostudování výsledků a charakteristik obou podskupin se totiž ukazuje, že skupina KON měla v řadě vstupních parametrů horší výchozí podmínky (i když statistický rozdíl nebyl významný), což ji činilo rizikovější z pohledu možné progresy onemocnění. Tato skupina vykazovala vyšší věk (50 ± 9 vs. 42 ± 11 let; $p = 0,07$), vyšší BMI ($29,0 \pm 4,0$ vs. $27,0 \pm 3,0$ kg/m²), vyšší systolický i diastolický TK, stejně jako vyšší střední arteriální tlak (102 ± 10 vs. 96 ± 7 mm Hg; $p = 0,20$). Současně také měla vyšší vstupní proteinurii ($3,7 \pm 1,6$ vs. $2,9 \pm 1,8$ g/den), která oproti skupině SRL zůstala zvýšena v průměru o 1 g/den i přes léčbu jak v 6., tak ve 12. měsíci (na významnosti $p = 0,1$). Nabízí se otázka, jak by se renální funkce vyvíjela u skupiny KON v případě, že by se podařilo snížit proteinurii pod 1 g/den. Ve studii nebylo povoleno podávání kombinace inhibitoru ACE a blokátoru receptorů AT₁ pro angiotensin II, ani podávání aliskirenu. Obecně se dnes doporučuje, že čím je rizikovější skupina nemocných, tím větší by měla být snaha dosáhnout nízké proteinurie a co nejnižšího a ještě akceptovatelného TK.

Na jednoznačné doporučení pro podávání SRL u IgAN s velkou proliferací bychom si ale měli počkat do doby, než budou známy výsledky větších randomizovaných studií.

Literatura

Ballardie FW. Quantitative appraisal of treatment options for Iga nephropathy. J Am Soc Nephrol 2007;18:2806–2809.

Biancone L, Bussolati B, Mazzucco G, et al. Loss of nephrin expression in glomeruli of kidney-transplanted patients under m-TOR inhibitor therapy. Am J Transplant 2010;10:2270–2278.

Dittrich E, Schmaldienst S, Soleiman A et al. Rapamycin-associated post-transplantation glomerulonephritis and its remission after reintroduction of calcineurin-inhibitor therapy. Transpl Int 2004;17:215–220.

Letavernier E, Bruneval P, Vandermeersch S, et al. Sirolimus interacts with pathways essential for podocyte integrity. Nephrol Dial Transplant 2009;24:630–638.

Lock HR, Sacks SH, Robson MG. Rapamycin at subimmunosuppressive levels inhibits mesangial cell proliferation and extracellular matrix production. Am J Physiol Renal Physiol 2007;292:F76–F81.

Padiyar A, Bodziak KA, Hricik DE, et al. Clinical predictors of proteinuria after conversion to sirolimus in kidney transplant recipients. Am J Transplant 2010;10:310–314.