

# Je nějaká šance na zpomalení progrese CKD u Alportova syndromu?

Gross O, Licht C, Anders HJ, et al. Early angiotensin-converting enzyme inhibition in Alport syndrome delays renal failure and improves life expectancy. *Kidney Int* 2012;81:494–501.

**A**lportův syndrom (AS) je dědičné onemocnění charakterizované postižením ledvin, senzorineurální hluchotou a očními abnormalitami. Onemocnění je způsobeno mutacemi v genech podílejících se na syntéze kolagenu IV, který je důležitou součástí glomerulární bazální membrány. U 85 % nemocných je dědičnost onemocnění vázána na chromosom X, u 15 % pak jde o autosomálně recesivní typ dědičnosti. Většina nemocných s AS spěje nezadržitelně k terminálnímu renálnímu selhání (ESRD). Rychlost progrese je závislá na typu mutace, velikosti proteinurie a řadě dalších faktorů, mezi něž patří extenzivní depozice extracelulární matrix, rozvláknění bazální membrány glomerulů či přítomnost fibrózy. Mikroalbuminurie (MA) a hematurie jsou důležitými znaky časného renálního poškození. O MA je dobře známo, že je nezávislým rizikovým faktorem urychlujícím progresi CKD i kardiovaskulární mortalitu. Dlouhodobá přítomnost MA se podílí na akceleraci fibrózy v renálním parenchymu. Kauzální léčba tohoto vrozeného onemocnění neexistuje. V některých souborech je popisována až 50% pravděpodobnost selhání ledvin ve věku kolem 20 let života (Jais, 2000). Inhibitory angiotensin konvertujícího enzymu (inhibitory ACE) jsou schopny redukovat proteinurii u nemocných s AS a oddalovat renální selhání u myší (Proesmans, 2004; Gross, 2003).

V komentovaném článku se autoři rozhodli sledovat kohortu nemocných s prokázaným AS po dobu více než dvou desetiletí a posoudit vliv časného podávání inhibitorů ACE na rychlost progrese CKD, resp. prodloužení času do ESRD a celkové přežívání nemocných. Data byla získána z evropského registru nemocných s AS, který mapuje několik generací pacientů s tímto onemocněním v celé Evropě. Pacienti jsou zde sledováni od útlého věku až po dospělost. Do studie byli zařazeni nemocní s histologicky prokázaným AS v renální biopsii nebo s prokázanou mutací (či obojím).

Většinou šlo o postižené chlapce či muže s X-vázanou formou AS či o homozygoty v případě autosomálně recesivní dědičnosti (více než 90 % sledovaných byli muži).

Primárním sledovaným ukazatelem studie byl věk v době ESRD a zahájení dialyzační léčby a očekávané přežívání. Sekundárními sledovanými ukazateli byly: pokles proteinurie po léčbě inhibitory ACE, proporce nemocných s hypertenzí a bez ní, výskyt nežádoucích účinků při léčbě inhibitory ACE (zdvojení S-kreatininu, angioedém, hyperkalémie, kašel, symptomatická hypertenze) a úmrtí. Pacienti léčení inhibitory ACE byli rozděleni podle závažnosti nálezu na skupinu, která měla vstupně hematurii nebo MA (T-I, 33 nemocných), proteinurii > 0,3 g/den (T-II, 115 nemocných) a již zhoršenou renální funkcí s CKD 3. a 4. stadia (T-III, 26 nemocných). Kontrolní skupina bez léčby zahrnovala 109 neléčených příbuzných (non-T). Nejčastěji užívanými inhibitory ACE byly ramipril (dávka 0,025–0,1 mg/kg tělesné hmotnosti) nebo enalapril (dávka 0,125–1,0 mg/kg TH). Výskyt nežádoucích účinků byl sledován také u 110 heterozygotních nemocných, kteří nebyli zařazeni do primární analýzy.

Medián věku, kdy byla zahájena některá z náhrad funkce ledvin (RRT), byl ve skupině non-T 22 let (7–39 let; 95% interval spolehlivosti [IS] 20–25). Ve skupině T-III byl medián věku, kdy byla zahájena léčba inhibitory ACE, 20 let a průměrně léčba trvala 7,4 roku. Podávání léčby vedlo k oddálení začátku RRT o tři roky v porovnání se skupinou non-T, tj. na 25. rok života (13–48; 95% IS 18–33;  $p < 0,001$  v porovnání s non-T). U skupiny T-II byl medián věku při zahájení léčby inhibitory ACE 13 let a průměrně podávání léčby trvalo 5,8 roku. U této skupiny došlo k oddálení zahájení RRT o 18 let, na 40. rok života (17–40, 95% IS 31– nestanoveno;  $p < 0,001$  v porovnání s non-T). U skupiny T-I byl medián věku při zahájení léčby inhibitory ACE 8 let a průměrně podávání léčby trvalo 4,0 roku. Žádný ze sledovaných nemocných zatím nedospěl do RRT, většina zatím měla renální funkci lepší než CKD 3. stadia.

Pokud jde o parametr očekávaného přežívání, byly navzájem porovnávány skupina non-T a skupiny léčené (dohromady 174 pacientů). V jednotlivých skupinách léčených inhibitory ACE byl malý počet příhod, a tudíž nebylo možné zaznamenat rozdíly. Medián očekávaného přežívání ve skupině non-T byl 55 let, u skupiny léčené inhibitory ACE se signifikantně prodloužil ( $p = 0,0369$ ).

Autoři se snažili také vystopovat rizikové faktory progresu CKD u Alportova syndromu. Jako faktory ovlivňující progresi byly detekovány proteinurie a clearance kreatininu v době stanovení diagnózy. Zdá se, že hypertenze je již důsledkem renálního postižení u AS, nikoli prediktorem progresu. Vliv pohlaví a typu mutace se v tomto souboru nedal hodnotit vzhledem k určité počáteční selekci pacientů. Zajímavou skutečností bylo i chování proteinurie po zahájení léčby inhibitory ACE. Ve všech léčených skupinách proteinurie po aplikaci inhibitorů ACE klesla, nicméně ve skupině T-II a T-III po určité době u většiny nemocných opět stoupla na původní úroveň. Naopak ve skupině T-I zůstala většina nemocných bez proteinurie/MA, jen s hematurií. Zdá se tedy, že čím časněji se léčba inhibitory ACE zahájí, tím účinněji a dlouhodoběji lze udržet onemocnění stabilizované.

Léčba byla obecně dobře tolerována, nebyly zaznamenány žádné závažné nežádoucí příhody, jako úmrtí či renální selhání. Nejčastěji se vyskytovala hyperkalémie (1,8 % případů), suchý kašel (0,7 %) či symptomatická hypotenze (0,7 %). K vysazení léčby z důvodu nežádoucích účinků došlo u 0,4 % pacientů.

Výstupem této studie by tedy mělo být doporučení, že diagnózu AS je vhodné stanovit co nejdříve již v dětském věku a nemocné

začít léčit inhibitory ACE bez ohledu na to, zda je či není přítomna hypertenze. Jen tak lze zpomalit rychlost progresu onemocnění a oddálit čas do RRT.

## ■ KOMENTÁŘ

Doc. MUDr. Romana Ryšavá, CSc.

*Tento komentovaný článek ukazuje, že časná léčba pacientů s AS již ve fázi MA či malé hematurie bez ohledu na krevní tlak je pro nemocné přínosná. Úskalím léčby může být skutečnost, že ve většině evropských zemí je podávání inhibitorů ACE u normotenzních dětí pokládáno za indikaci off-label. To také byl hlavní důvod toho, že i když data byla sbírána prospektivně, nebylo možné tuto studii koncipovat jako mezinárodní.*

Léčba inhibitory ACE signifikantně oddálila nutnost zahájení RRT. V případech, kdy děti či adolescenti byli současně hypertenzní, lze uvažovat o tom, že klíčovou byla blokáda systému RAA a normalizace krevního tlaku. K podobných výsledkům dospěla i studie ESCAPE, která prokázala, že skupina nemocných s intenzivnější kontrolou krevního tlaku měla výrazně nižší pravděpodobnost progresu CKD (definované jako zdvojnásobení sérové koncentrace kreatininu či ESRD) než skupina, kde krevní tlak byl kontrolován méně intenzivně (HR 0,65; IS 0,44–0,94;  $p = 0,02$ ) (Wühl, 2009). V této komentované studii ale byla velká řada nemocných normotenzních ještě před zahájením léčby, a naopak řada z nich léčbu nepřiliš dobře tolerovala z důvodu hypotenze. Z těchto důvodů je jisté nutné hledat pozitivní efekt léčby inhibitory ACE i jinde, než jen v korekci/kontrolu krevního tlaku. Spekulovat lze o účinku inhibitorů ACE na podocyty a jejich cytoskeleton a dále na snížení aktivity některých pro-fibrogenních a růstových faktorů (Cosgrove, 2000; Gross, 2010).

Kromě oddálení času do RRT ovlivnila léčba i celkovou očekávanou mortalitu. Zda je to způsobeno podáváním samotných inhibitorů ACE, či zlepšením stupně renální dysfunkce, z výsledků studie ale nevyplývá. Vzhledem k poměrně mladému věku většiny sledovaných nemocných (na rozdíl od jiných studií prokazujících vliv inhibitorů ACE na mortalitu) lze spíše spekulovat o tom, že jde o vliv zlepšení stupně CKD (a tím i ovlivnění dalších faktorů, jako je anémie, kalcio-fosfátový metabolismus), či snížení nebo vymizení MA (rizikový faktor jak celkové, tak kardiovaskulární mortality).

Po zamyšlení se nad postavením studie si lze klást otázku, zda lepších výsledků ve skupině T-I nebylo prostě dosaženo tím, že v porovnání se skupinou T-III či non-T šlo o podstatně mladší jedince, u nichž byla diagnóza stanovena velmi časně a léčba zahájena již v dětském věku, a tudíž ani během celého sledování nemohli dospět do ESRD. Statistické zpracování nicméně bylo provedeno tak, že se srovnávali jedinci stejného věku ve všech skupinách, takže tento faktor by měl být odfiltrován. Navíc se prováděla i analýza 15 sourozeneckých párů, které měly shodný typ mutace (a tedy předpoklad stejného průběhu onemocnění) a žily ve stejném prostředí. Průkaz onemocnění u staršího sourozence vedl k tomu, že diagnóza AS byla u mladšího sourozence odhalena dříve (v časnějších stádiích choroby), a tudíž i léčba byla zahájena časněji. U starších sourozenců byl medián věku, kdy byla zahájena RRT, 27 let, zatímco u mladších sourozenců 40 let ( $p < 0,001$ ). Tyto výsledky tedy potvrzují skutečnost, že čím časněji je diagnóza stanovena a u postižených jedinců zahájena léčba, tím větší je pravděpodobnost oddálení RRT.

Důležitou skutečností u nemocných s AS je to, že pacienti a jejich rodiny jsou většinou velmi dobře informováni o povaze a prognóze onemocnění a vědí, že progresu do ESRD je ve většině případů

*nevyhnutelná. Jsou tedy motivováni ke spolupráci a akceptování toho, že i u asymptomatických či oligosymptomatických dětí má smysl podávat inhibitory ACE, které mohou progresi onemocnění zpomalit. A toho bychom měli v naší klinické praxi maximálně využít.*

### **Literatura**

Cosgrove D, Rodgers K, Meehan D, et al. Integrin  $\alpha 1 \beta 1$  and transforming factor- $\beta 1$  play distinct roles in Alport glomerular pathogenesis and serve as dual targets for metabolic therapy. *Am J Pathol* 2000;157:1649–1659.

Gross O, Beirowski B, Koepke M-L, et al. Preemptive ramipril therapy delays renal failure and reduces renal fibrosis in COL4A3-knockout mice with Alport syndrome. *Kidney Int* 2003;63:438–446.

Gross O, Girgert R, Beirowki B, et al. Loss of collagen-receptor DDR1 preserves podocytes' architecture and delays renal fibrosis in genetic kidney disease. *Matrix Biol* 2010;29:346–356.

Jais JP, Knebelmann B, Giatras I, et al. X-linked Alport syndrome: natural history in 195 families and genotype-phenotype correlations in males. *J Am Soc Nephrol* 2000;11:649–657.

Proesmans W, vanDyck M. Enalapril in children with Alport syndrome. *Pediatr Nephrol* 2004;19:271–275.

Wühl E, Trivelli A, Picca S, et al. for the ESCAPE Trial Group. Strict blood-pressure control and progression of renal failure in children. *N Eng J Med* 2009;361:1639–1650.