

# Představuje vakcinace proti covidu-19 riziko pro relaps idiopatického nefrotického syndromu u nemocných s touto diagnózou?

Hummel A, Oniszczuk J, Kervella D, et al. Idiopathic nephrotic syndrome relapse following COVID-19 vaccination: a series of 25 cases.

*Clin Kidney J* 2022;15:1574–1582.

**KLÍČOVÁ SLOVA:** covid-19 – FSGS – idiopatický nefrotický syndrom – minimální změny glomerulů – relaps – vakcinace

Patogenetické molekulární mechanismy vedoucí k rozvoji idiopatického nefrotického syndromu (INS) zůstávají nadále ne zcela jasné, ale předpokládá se, že jde o imunitně navozené onemocnění. INS zahrnuje dvě nejčastější jednotky, a to nemoc minimálních změn (MCD) a fokálně segmentální glomerulosklerózu (FSGS). Většina relapsů INS bývá vyvolána imunitní odpovědí na řadu stimulů, jako jsou infekce (zejména virové infekce horních cest dýchacích), imunizace či reakce na alergeny. Tato imunitní reakce vede ke změnám permeability glomerulární kapilární membrány a k dezorganizaci podocytárního cytoskeletu, výsledkem čehož je zvýšená propustnost pro proteiny.<sup>1,2</sup>

Očkování je již dlouho považováno za rizikový faktor relapsu INS, i když máme k dispozici jen málo prospektivních studií či dat. Jedna z posledních studií u dětí se steroid-dependentním nefrotickým syndromem (SDNS) ale neprokázala přímý vztah mezi vakcinací a zvýšením rizika relapsu onemocnění.<sup>3</sup> Současně je třeba si uvědomit, že tito jedinci mají v důsledku často dlouhodobé a intenzivní imunosuprese, která ovlivňuje jak humorální, tak buněčnou imunitu, vyšší riziko infekcí s jejich závažnějším průběhem. Předcházení infekcím je tak logickým opatřením a vakcinace je nedílnou součástí této strategie. Poměr benefitů spojených s vakcinací jednoznačně převyšuje možná rizika s ním spojená. S výjimkou podávání živých vakcín v době probíhající imunosuprese lze tak všechny ostatní vakcinace těmto nemocným doporučit. A to včetně vakcíny proti covidu-19, což je téma v posledních dvou letech neustále aktuální. S tím, jak masivně se nyní očkování proti SARS-CoV-2 viru rozšířilo nejen v obecné

populaci, ale zejména u rizikových skupin nemocných, se nutně musely objevit případy nemocných, u nichž vakcinace byla spojena s nějakými nežádoucími příhodami či relapsem jejich základního onemocnění. Na zjištění příčin relapsu INS u nemocných s touto diagnózou se zaměřila právě komentovaná studie.

Šlo o retrospektivní studii probíhající dotazníkovou formou v centrech zaměřených na léčbu vzácných onemocnění, včetně léčby INS. Nejprve akce probíhala ve francouzských centrech, posléze se rozšířila o další evropská centra zapojená do European Rare Kidney Disease Reference Network. Podmínkou zařazení do hodnocení byl věk více než 15 let, anamnéza INS a rozvoj relapsu do 30 dní od vakcinace proti covidu-19 (bez ohledu na to, zda šlo o první, druhou, či třetí dávku). Data se získávala z elektronických databází jednotlivých center. U jedinců, u kterých INS začal až v dospělém věku, musela být diagnóza prokázána biopticky jako přítomnost MCD či FSGS. Pokud onemocnění začalo již v dětském věku, pak nebyl požadován bioptický průkaz choroby, ale muselo jít o jedince se steroid-senzitivním nefrotickým syndromem (SSNS) s anamnézou relapsu onemocnění či bez anamnézy relapsu onemocnění. Všichni jedinci zařazení do studie museli být v remisi onemocnění (bez léčby či na léčbě) nejméně po dobu dvou měsíců před vakcinací. NS byl definován jako poměr protein/kreatinin v moči (uPCR) > 3 g/g a koncentrace albuminu v séru < 30 g/l. Remise onemocnění byla definována normalizací uPCR (< 0,3 g/g) a koncentrací albuminu v séru > 30 g/l. Laboratorní data po relapsu onemocnění byla vyhodnocována po jednom měsíci a třech měsících léčby.

Autoři studie identifikovali 25 pacientů (16 mužů a 9 žen) s relapsem INS, průměrný věk v době stanovení diagnózy u nich byl 25,6 roku (od jednoho roku do 75 let). U 13 nemocných (52 %) se onemocnění poprvé manifestovalo v dětském věku a deset z nich mělo diagnózu verifikovanou biopticky, a to MCD. U nemocných s manifestací onemocnění v dospělosti byla diagnóza MCD potvrzena v deseti případech, dva jedinci pak měli FSGS (tip lesion variantu). Léčebná anamnéza mezi jedinci se velmi lišila, přičemž samotné kortikosteroidy (KS) dostávali v celém průběhu choroby (a během relapsů) jen čtyři jedinci; ostatní měli za sebou léčbu relapsů různou kombinací imunosupresiv, přičemž 15 z nich dostávalo více než tři léčebné linie z důvodu často relabujícího NS či SDNS (většinou kalcineurinové inhibitory, mykofenolát mofetil či cyklofosfamid; 11 z nich mělo i rituximab jako poslední linii léčby).

V době relapsu INS postvakcinačně byl průměrný věk jedinců 39,7 roku (15–83), průměrná doba od předchozího relapsu dosahovala 56 měsíců (2–468); deset jedinců mělo relaps onemocnění v posledních 12 měsících. Z dostupných dat od 20 pacientů před rozvojem relapsu vyplývá, že u 18 z nich byl uPCR < 0,5 g/g, dva jedinci měli uPCR vyšší (1,7 a 3,3 g/g), ale všichni měli normální koncentraci albuminu v séru. V době vakcinace proti SARS-CoV-2 nemělo 11 jedinců žádnou imunopresi a 14 jedinců dostávalo nějakou udržovací léčbu (pět jen KS, čtyři pacienti užívali KS a mykofenolát, dva pacienti užívali KS a rituximab a zbylí nějakou další kombinovanou imunopresi).

Pacienti dostali první dávku vakcinace mezi lednem a zářím 2021; ve 20 případech to byla BNT162b2 (Pfizer-

-BioNTech), ve třech případech AZD1222 (Oxford-AstraZeneca) a ve dvou případech mRNA1273 (Moderna). V 18 z 25 případů došlo k relapsu onemocnění hned po první dávce vakcinace (v průměru 17,5 dne od aplikace; rozptyl 7–28 dní). Navzdory relapsu dostalo 14 z 18 nemocných i druhou dávku vakcinace, a to stejnou vakcínou. Jeden z 18 nedostal druhou dávku, protože měl v době plánované revakcinace pozitivní PCR na SARS-CoV-2, a další proto, že mezi první a druhou dávkou se změnila pravidla pro podávání vakcíny AstraZeneca u jedinců do 55 let, a tak již druhou dávku nemohl dostat. Sedm relapsů se objevilo po druhé dávce vakcinace (v průměru 12. den od podání; rozptyl 1–25 dní) a u dvou pacientů došlo k relapsu po třetí dávce vakcinace. Celkem dva jedinci měli relaps po každé ze dvou podaných dávek vakcinace. U 14 jedinců se relaps manifestoval jako plně vyvinutý NS, u zbytku došlo k významnému zvýšení uPCR bez markantního poklesu albuminémie. U pěti nemocných se objevily známky akutního poškození ledvin (tříkrát AKI stadia I dle Kidney Disease Improving Global Outcomes [KDIGO], jedenkrát AKI II. stadia a jedenkrát AKI III. stadia). U dvou jedinců se také objevily známky žilní trombózy vyžadující antikoagulační léčbu.

U všech nemocných byla bezprostředně po zjištění relapsu onemocnění zahájena léčba KS. U těch, kteří užívali nízké udržovací dávky KS, byly dávky zvýšeny; tam, kde se podávala jiná imunoprese bez KS, byla ponechána a přidány KS. Jednadvacet z 25 nemocných se po léčbě dostalo do kompletní remise, v 17 případech to bylo do jednoho měsíce od zahájení léčby. V jednom případě léčba navodila parciální remisi a v jednom případě nebylo remise dosaženo (šlo o jedince s FSGS na léčbě rituximabem).

## KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Romana Ryšavá, CSc.

Masivní vakcinace proti covidu-19 se používá zhruba od ledna 2021 a celosvětově ji obdrželo několik miliard lidí, což je věc dosud nevídaná. Je tedy logické, že při takto extenzivním použití vakcín se budou objevovat i nežádoucí účinky s vakcínami spojené, ať již jde o jejich toxicitu, či aktivaci imunitních procesů (de novo vzniklé či relapsy imunitně navozených onemocnění). Konkrétně z nefrologického pohledu jde ale o velmi vzácné případy, vezmeme-li v úvahu, že do konce srpna 2021 bylo asi 1,8 miliardy lidí kompletně vakcinováno, a přitom bylo uváděno jen 295 případů glomerulonefritid (nově vzniklých či jejich relapsů) včetně 46 případů MCD.<sup>4</sup> Efekt vakcín proti covidu-19 je zčásti zprostředkován zvýšenou produkcí některých proinflammatorních cytokinů (TNF $\alpha$ , IL-1 $\beta$  či IL-12p70),<sup>5</sup> dochází po nich ale i k aktivaci buněčné imunity,<sup>6</sup> což oboje hraje důležitou roli v patogenезi INS.<sup>2</sup> Vakcinace proti SARS-CoV-2 však může vyvolat i další renální onemocnění, kdy v literatuře je popsána řada těchto případů. Uváděno bylo několik případů de novo vzniklé ANCA-asociované vaskulitidy po různých typech vakcín (mRNA – Mo-

derna či AZD1222-Oxford-AstraZeneca,<sup>7-9</sup> de novo vzniklá membranózní glomerulonefritida<sup>10</sup> či její relaps;<sup>1</sup> jeden relaps byl popsán i u pacientky s lupusovou nefritidou.<sup>12</sup> Mezi další onemocnění, která se mohou rozvinout po vakcinaci proti SARS-CoV-2, patří třeba Iga nefropatie<sup>13</sup> či sklerodermická renální krize.<sup>14</sup> Rozvoj atypického hemolyticko-uremického syndromu (aHUS) po použití vakcíny proti covidu-19 (vektorové) byl v literatuře popsán jen v jednom případě.<sup>15</sup> U všech těchto kazuistik samozřejmě nelze jednoznačně rozhodnout, zda jde o kauzální souvislost, či jen o náhodný souběh obou věcí. Aktivace imunitního systému způsobená očkováním ale velmi pravděpodobně určitou roli hrát může, zejména u již rozvinutých autoimunitních onemocnění či citlivých jedinců (alergický terén, genetická dispozice). Pro tuto souvislost svědčí i skutečnost, že většina relapsů se objevila druhý až třetí týden po vakcinaci a dominantně po první dávce.

Autoři se snažili zjistit, jak častý vznik relapsu INS může být a které faktory jsou rizikové pro jeho rozvoj. První otázku nebylo tak jednoduché zodpovědět, protože šlo o retrospektivní,

a navíc dotazníkovou studii, takže nepochybně řada pacientů nebyla zahrnuta. Analyzovali například data z jednoho pracoviště, kde bylo osloveno 106 nemocných s INS s dotazem na jejich vakcinační status a rozvoj relapsu. Z 80 jedinců, kteří absolvovali alespoň jednu dávku vakcinace, došlo k relapsu u dvou pacientů (2,5 %): u jednoho po první dávce a u jednoho po druhé dávce vakcíny. Jako rizikové autoři vyhodnotili zejména jedince, kteří patřili do skupiny „obtížně léčitelných“ pacientů. Sem patřili ti, kteří frekventně relabovali anebo potřebovali dostávat dlouhodobě nějakou udržovací imunosupresi. To potvrzuje skutečnost, že 10 z 25 nemocných mělo poslední relaps INS v intervalu kratším než 12 měsíců před vakcinací a 14 z 25 mělo nějakou udržovací léčbu, takže určitá aktivita onemocnění před vakcinací zde byla. Na druhou stranu zde byli dva jedinci, u nichž k relapsu INS došlo po více než 20 letech remise bez léčby, což jednoznačně svědčí pro to, že očkování zde sehrálo roli „spouštěče“ relapsu. Nebyl

zaznamenán rozdíl mezi typem vakcíny a jejím vlivem na relaps onemocnění.

Velmi důležitá je skutečnost, že všechny relapsy velmi dobře odpovíděly na nasazení léčby, zejména KS, a u většiny jedinců bylo do měsíce dosaženo remise onemocnění. Naprostá většina pacientů vakcinaci dokončila i přes relaps INS a léčbu. Lze jistě namítnout, že nasazená léčba mohla ovlivnit výsledný titr protilátek proti SARS-CoV-2 (který se standardně neměřil), ale s ohledem na to, že vakcinace ovlivňuje i buněčnou imunitu, bylo její pokračování určitě správné.

S ohledem na naši každodenní praxi lze v soulase s autory komentovaného článku vakcinaci u nemocných se známými glomerulonefritidami doporučit, jelikož její benefity převažují rizika. V případě nemocných s INS zde navíc máme jasné důkazy pro to, že případné relapsy se dají dobře a rychle léčebně zvládnout, a není tedy důvod vakcinaci u těchto jedinců neprovádět či odkládat.

### LITERATURA

- Colucci M, Corpetti G, Emma F, et al. Immunology of idiopathic nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2018;33:573–584.
- Sahali D, Sendeyo K, Mangier M, et al. Immunopathogenesis of idiopathic nephrotic syndrome with relapse. *Semin Immunopathol* 2014;36:421–429.
- Angeletti A, Bruschi M, Bianchin S, et al. Vaccines and disease relapses in children with nephrotic syndrome. *Clin J Am Soc Nephrol* 2021;16:937–938.
- Kronbichler A, Jung SY, Kim MS, et al. Distinct glomerular disease association after vaccination with BNT162b2 and mRNA-1273: a VigiBase analysis. *Kidney Int* 2021;101:415–416.
- Sahin U, Muik A, Derhovanessian E, et al. COVID-19 vaccine BNT162b1 elicits human antibody and TH1 T cell responses. *Nature* 2020;586:594–599.
- Linares-Fernandez S, Lacroix C, Exposito JY, et al. Tailoring mRNA vaccine to balance innate/adaptive immune response. *Trends Mol Med* 2020;26:311–323.
- Sekar A, Campbell R, Tabbara J, Rastogi P. ANCA glomerulonephritis after the Moderna COVID-19 vaccination. *Kidney Int* 2021;100:473–474.
- Anderegg MA, Liu M, Saganas C, et al. De novo vasculitis after mRNA-1273 (Moderna) vaccination. *Kidney Int* 2021;100:474–476.
- Villa M, Díaz-Crespo F, Pérez de José A, et al. A case of ANCA-associated vasculitis after AZD1222 (Oxford-AstraZeneca) SARS-CoV-2 vaccination: casualty or causality? *Kidney Int* 2021;100:937–938.
- Da Y, Goh GH, Khatri P. A case of membranous nephropathy following Pfizer-BioNTech mRNA vaccination against COVID-19. *Kidney Int* 2021;100:938–939.
- Aydin MF, Yildiz A, Oruc A, et al. Relapse of primary membranous nephropathy after inactivated SARS-CoV-2 virus vaccination. *Kidney Int* 2021;100:464–465.
- Tuschem K, Bräsen JH, Schmitz J, et al. Relapse of class V lupus nephritis after vaccination with COVID-19 mRNA vaccine. *Kidney Int* 2021;100:941–944.
- Plasse R, Nee R, Gao S, Olson S. Acute kidney injury with gross hematuria and IgA nephropathy after COVID-19 vaccination. *Kidney Int* 2021;100:944–945.
- Oniszczuk J, Pagot E, Limal N, et al. Scleroderma renal crisis following mRNA vaccination against SARS-CoV-2. *Kidney Int* 2021;100:940–941.
- Ferrer F, Roldão M, Figueiredo C, Lopes K. Atypical Hemolytic Uremic Syndrome after ChAdOx1 nCoV-19 Vaccination in a Patient with Homozygous CFHR3/CFHR1 Gene Deletion. *Nephron* 2022;146:185–189.