

Léčba lupusové membranózní nefropatie cyklosporinem

Austin HA, Illei GG, Braun MJ, et al. Randomized, controlled trial of prednisone, cyclophosphamide, and cyclosporine in lupus membranous nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2009;20:901–911.

Postižení ledvin, které se během života vyvine asi u poloviny pacientů se systémovým lupus erythematoses, významným způsobem zvyšuje morbiditu i mortalitu tohoto onemocnění. Lupusová membranózní nefropatie (typ V lupusové nefritidy) představuje asi 10–20 % histologických nálezů u pacientů s lupusovou nefritidou (Beck, 2009). I když je prognóza lupusové membranózní nefropatie nepochybně výrazně lepší než proliferativní lupusové nefritidy (typ III a IV), vyvine se terminální selhání ledvin do 10 let cca u 20 % a do 20 let až u 50 % pacientů s lupusovou membranózní nefropatií (Mercadal et al., 2002). Nefrotičtí pacienti s lupusovou membranózní nefropatií mají navíc zvýšené kardiovaskulární riziko a zvýšené riziko tromboembolických příhod. V léčbě lupusové membranózní nefropatie byly zkoušeny (ne vždy s přesvědčivým účinkem) vysoké dávky steroidů, alkylační cytostatika (cyklofosfamid nebo chlorambucil) nebo cyklosporin. Cílem komentované studie bylo srovnat účinnost těchto tří režimů.

Do studie bylo zařazeno 42 pacientů (24 černošek, 3 černoši, 8 bělošek, 4 běloši a 3 ženy hispánského původu) s diagnózou systémového lupus erythematoses dle definice Americké revmatologické asociace, s histologickým nálezem lupusové membranózní nefropatie (bez známek lupusové proliferativní nefritidy a nelupusového renálního onemocnění), s proteinurií vyšší než 2 g/24 h, průměrného věku 40 let (rozmezí 13–60 let), se střední klinicky předpokládanou dobou trvání lupusové membranózní nefropatie před vstupem do studie sedm měsíců (1–120 měsíců). Střední glomerulární filtrace byla 83 ml/min/1,73 m² (rozmezí 32–189 ml/min/1,73 m²) a střední proteinurie 5,4 g/den (2,7–15,4 g/24 h), průměrná sérová koncentrace albuminu 28 g/l (13–36 g/l) a průměrná cholesterolémie 7,2 mmol/l. Šestnáct pacientů bylo léčeno stabilní dávkou inhibitoru angiotensin-konvertujícího enzymu (ACE) minimálně jeden měsíc před zařazením do studie (šest v prednisonové, šest v cyklofosfamidové a čtyři v cyklosporinové větvi). Do studie nebyli zařazeni pacienti léčení v posledním měsíci cyklosporinem a cyklofosfamidem nebo léčení těmito léky kdykoli v minulosti déle než deset týdnů a pacienti vyžadující pro kontrolu extrarenálních projevů onemocnění prednison v dávce vyšší než 20 mg/m² tělesného povrchu, pacienti s chronickými infekcemi, malignitou, diabetem 1. typu a glomerulární filtrací nižší než 25 ml/min/1,73 m².

Zařazení pacienti byli randomizováni do tří skupin. Pacienti v jednotlivých skupinách se vstupními parametry významně nelišili s výjimkou většího počtu pacientů bělošského původu ve skupině léčené cyklofosfamidem ve srovnání se skupinou léčenou cyklosporinem. Všichni pacienti byli léčení vysokou dávkou steroidů (40 mg/m² tělesného povrchu obden osm týdnů) s postupným snižováním o 5 mg/týden na 10 mg/m² tělesného povrchu a tato udržovací dávka prednisonu byla ponechána po celou jednoroční dobu léčby. V první větvi bylo patnáct pacientů léčeno pouze kortikosteroidy (kontrolní skupina), v druhé větvi dostávalo 15 pacientů navíc každý druhý měsíc intravenózní pulsy cyklofosfamidu (šest dávek v rozmezí 0,5–1 g/m² tělesného povrchu s cílem, aby nedošlo k poklesu leukocytů pod 1,5 × 10⁹/l), ve třetí větvi bylo dvanáct pacientů léčeno kromě kortikosteroidů navíc cyklosporinem ve vstupní dávce 200 mg/m² tělesného povrchu (zhruba 5 mg/kg/den)

rozdělenou na dvě denní dávky. Dávka cyklosporinu byla přechodně redukována až o 50 % při vzestupu sérového kreatininu o více než 27 μmol/l a byla také přechodně redukována o 25–50 % při jiných nežádoucích účincích. Pro obavy z cyklosporinové nefrotoxicity bylo sedm pacientů s glomerulární filtrací nižší než 67 ml/min/1,73 m² randomizováno pouze k léčbě prednisonem nebo cyklofosfamidem. Účinek léčby byl hodnocen po jednom roce od jejího zahájení. Jako kompletní remise byl hodnocen pokles proteinurie pod 0,3 g/24 h, jako parciální remise pokles proteinurie pod 2 g/24 h nebo pokles proteinurie alespoň o 50 %. Po ukončení ročního léčebného protokolu byli pacienti dále sledováni a při vzestupu proteinurie nad 3 g/24 h nereagující na léčbu inhibitory ACE a statiny byli pacienti, původně léčení prednisonem a cyklosporinem, léčení jeden rok intravenózním cyklofosfamidem, a pacienti, léčení původně intravenózním cyklofosfamidem, byli léčení cyklosporinem.

Pacienti bělošského původu a pacienti se vstupní proteinurií nižší než 5 g/24 h měli lepší prognózu a vyšší šanci na dosažení remise. Pacienti léčení intravenózním cyklofosfamidem nebo cyklosporinem měli statisticky významně vyšší šanci na dosažení kompletní nebo parciální remise než pacienti léčení samotnými kortikosteroidy (70 % vs. 27 %, $p < 0,007$).

Po roce léčby byla pravděpodobnost dosažení remise proteinurie u pacientů léčených samotnými kortikosteroidy 27 %, u pacientů léčených intravenózními pulsy cyklofosfamidu 60 % a u pacientů léčených cyklosporinem 83 %. U pacientů léčených cyklosporinem byla pozorována tendence k rychlejšímu dosažení remise než u pacientů léčených intravenózním cyklofosfamidem, ale rozdíl nebyl statisticky významný. U dvou třetin pacientů, u kterých se vyvinula remise, šlo o remisi kompletní. Glomerulární filtrace se po roce léčby v žádné ze skupin významně nezměnila, u pěti pacientů (dva ve skupině léčené prednisonem, jeden v cyklofosfamidové a dva v cyklosporinové skupině) došlo k poklesu glomerulární filtrace o více než 20 %.

Pacienti, kteří dosáhli remise, byli dále léčení nízkou dávkou prednisonu (10 mg/m² obden). Pravděpodobnost relapsu byla významně vyšší u pacientů léčených vstupně cyklosporinem (60 % pacientů, všichni během dvou let po skončení léčby) než u pacientů léčených cyklofosfamidem (jen 20 %, až po dvou letech po skončení léčby). Pacienti, u kterých se nevyvinula remise na léčbě prednisonem nebo cyklosporinem, a pacienti léčení vstupně cyklosporinem, kteří relabovali, byli léčení intravenózním cyklofosfamidem v průměru po dobu 24 měsíců. U osmi z těchto deseti pacientů se vyvinula remise (u 70 % po 18 měsících, u 80 % po 36 měsících), ale jen ve dvou případech šlo o remisi kompletní. Jeden pacient, který měl perzistující nefrotickou proteinurii přes léčbu intravenózním cyklofosfamidem, a jeden pacient, který relaboval po léčbě cyklofosfamidem, byli léčení cyklosporinem, u jednoho z nich se vyvinula parciální remise. Pět pacientů, u kterých se nevyvinula remise na léčbě cyklofosfamidem, nebylo vzhledem k zhoršující se renální funkci cyklosporinem léčeno.

■ KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Vladimír Tesař, DrSc.

Komentovaná studie je jedinou randomizovanou kontrolovanou studií u pacientů s lupusovou membranózní nefropatií. Výsledky ukazují, že intravenózní cyklofosfamid a cyklosporin jsou v indukční léčbě pravděpodobně srovnatelně účinné a významně účinnější než samotný prednison. Léčba cyklosporinem je ale spojena s významně vyšším rizikem relapsů.

Studie má významné nedostatky, které značně snižují její cenu a komplikují interpretaci prezentovaných dat. Byl do ní rando-

mizován malý počet pacientů (což jistě souvisí s relativní vzácností lupusové membranózní nefropatie), který byl navíc rozdělen ne do dvou, ale do tří velmi malých skupin (dvanáct až patnáct pacientů).

Většina randomizovaných pacientů byli Afroameričané, což vzhledem k různé prognóze lupusové nefritidy a různé odpovědi na terapii u různých etnických skupin omezuje přenositelnost závěrů na evropskou bělošskou populaci. Pacienti černošského původu mají obvykle vyšší aktivitu lupusu, vyšší riziko lupusové nefritidy, výraznější histologické známky aktivity lupusové nefritidy a vyšší riziko vývoje terminálního chronického selhání ledvin (Contreras et al., 2006) s pravděpodobně vysokým podílem sociálních faktorů (Barr et al., 2003). Není ale jasné, zda je černošské etnikum prognosticky nepříznivým faktorem také u lupusové membranózní nefropatie, v jedné retrospektivní analýze (Bakir et al., 1994) tomu tak nebylo.

Dalším handicapem je modifikace randomizace u pacientů s nižší glomerulární filtrací (tito pacienti nebyli randomizováni k léčbě cyklosporinem). Otevřenou otázkou také je, zda pacienti neměli být léčeni po skončení roku indukční terapie jinou udržovací terapií než jen samotným prednisonem (např. kombinací prednisonu a azathioprinu). Kladem studie je dlouhodobé sledování pacientů (pět let), i když podstatně delší sledování pacientů v cyklofosfamidové větvi (až 10 let) budí další pochybnosti o randomizaci pacientů.

Dosavadní zkušenosti s léčbou lupusové membranózní nefropatie jsou limitované. V italské retrospektivní studii (Moroni et al., 1998), ve které bylo z devatenácti pacientů jedenáct léčeno kombinací kortikosteroidů a chlorambucilu a osm kortikosteroidy samotnými, byl u pacientů léčených kortikosteroidy a chlorambucilem trend k delší remisi a lepší stabilizaci renálních funkcí. V čínské práci (Chan et al., 1999) byla prokázána účinnost kombinace kortikosteroidů a cyklofosfamidu. Retrospektivní analýza pacientů s lupusovou membranózní nefropatií z velké studie srovnávající léčbu lupusové nefritidy cyklofosfamidem a mykofenolátem (Radhakrishnan et al., 2005) ukázala, že u lupusové membranózní nefropatie je pravděpodobně mykofenolát srovnatelně účinný jako cyklofosfamid. Autoři samotní již v minulosti popsali malé skupiny pacientů s lupusovou membranózní nefropatií léčených cyklosporinem (Radhakrishnan et al., 1994).

Komentovaná studie je tak přes své nedostatky největší randomizovanou studií u lupusové membranózní nefropatie a její závěry je nutno brát v úvahu při rozhodování o léčbě daných pacientů. Přes určité nevýhody (složitější monitoraci, větší riziko relapsů) představuje cyklosporin i u pacientů s lupusovou membranózní nefropatií srovnatelně účinnou alternativu léčby cyklofosfamidem.

Literatura

- Bakir AA, Levy PS, Dunea G. The prognosis of lupus nephritis in African-Americans: a retrospective analysis. *Am. J. Kidney Dis* 1994;24:159–171.
- Beck LH, Salant DJ. Treatment of membranous lupus nephritis. Where are we now? *J Am Soc Nephrol*, 11. 3. 2009, epub ahead of print.
- Barr RG, Seliger S, Appel GB, et al. Prognosis in proliferative lupus nephritis: the role of socio-economic status and race/ethnicity. *Nephrol Dial Transplant* 2003;18:2039–2046.
- Contreras G, Lenz O, Pardo V, et al. Outcomes in African-Americans and Hispanics with lupus nephritis. *Kidney Int* 2006;69:1846–1851.
- Chan TM, Li FK, Hao WK, et al. Treatment of membranous lupus nephritis with nephrotic syndrome by sequential immunosuppression. *Lupus* 1999;8:545–551.
- Mercadal L, Moncel ST, Nochy D, et al. Factors affecting outcome and prognosis in membranous lupus nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* 2002;17:1771–1778.
- Moroni G, Maccario M, Banfi G, et al. Treatment of membranous lupus nephritis. *Am J Kidney Dis* 1998;31:681–686.
- Radhakrishnan J, Kunis CL, D Agati V, et al. Cyclosporine treatment of lupus membranous nephropathy. *Clin Nephrol* 1994;42:147–154.

Radhakrishnan J, Ginzler E, Appel G. Mycophenolate mofetil (MMF) vs. intravenous cyclophosphamide (IVCY) for severe lupus nephritis (LN): subgroup analysis of patients (pts) with membranous nephropathy (SLE-V). *Abstrakt. J Am Soc Nephrol* 2005;16:8.

Konkrementy v ledvinách a riziko vzniku chronického onemocnění ledvin

Rule AD, Bergstralh EJ, Melton LJ 3rd, Li X, Weaver AL, Lieske JC. Kidney stones and the risk for chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009;4:804–411.

Jak přítomnost konkrémentů v ledvinách, tak i přítomnost chronického onemocnění ledvin (CKD) postihuje významnou část dospělé populace (5 %, resp. 13 %). Je známo, že CKD se často vyvíjí, jsou-li přítomny konkrémenty, které vznikají v rámci vzácných dědičných onemocnění (např. primární hyperoxalurie, Dentovy nemoci, 2-8 hydroxyadenin krystalurie, cystinurie). Nefrokalcinóza či ukládání krystalů v ledvinách může vést k postupné ztrátě glomerulární filtrace a vzniku chronického selhání ledvin (CHSL) v časném věku. Nejvýznamnější skupinou konkrémentů způsobujících CHSL jsou infekční konkrémenty (struvity), které mohou vést ke vzniku obstrukční nefropatie. Ačkoli přímý podíl konkrémentů na vzniku CHSL je relativně malý (kolem 3,2 % pacientů vstupujících do pravidelného dialyzačního léčení) (Jungers, 2004), mohou konkrémenty přispívat ke vzniku CHSL u pacientů s jiným základním onemocněním ledvin. V jedné průřezové studii bylo možno pozorovat sníženou funkci ledvin u nemocných s litiázou ve srovnání s obecnou populací (Worcester, 2006). V další studii byla odhadovaná glomerulární filtrace (eGF) nižší u obézních pacientů a obézních nemocných s litiázou ve srovnání s obecnou populací (Gillen, 2005). Vupputuri a spol. (2004) prokázali zvýšené riziko vzniku CKD u pacientů s litiázou i bez arteriální hypertenze.

Cílem studie bylo porovnat incidenci CKD u souboru pacientů, kteří vytvářejí močové konkrémenty v ledvinách, s kontrolním souborem. Výzkum byl proveden na populaci žijící v administrativní jednotce Olmsted County. Do souboru byly zahrnuty osoby, u nichž byla v období 1986–2003 poprvé stanovena diagnóza konkrémentu v ledvinách. Kontrolní soubor (v poměru 3 : 1) byl vytvořen z osob, které byly vyšetřovány ve zdravotnických zařízeních Olmsted County v odpovídajícím období z jiných důvodů než pro nefrolitiázu. CKD bylo vyhodnoceno následujícími způsoby: 1) z dostupné zdravotnické dokumentace byly získány specifické diagnózy vztahující se k CKD (CHSL, diabetická nefropatie, proteinurie) – jako složený sledovaný ukazatel bylo voleno CHSL (dialýza či transplantace) nebo úmrtí z důvodu CKD; 2) CKD bylo u menšího podsouboru litiatiků (n = 146) rovněž vyhodnoceno stanovením sérové koncentrace kreatininu (S_{cr}). Diagnóza CKD byla stanovena v případě, že eGF (MDRD formule) byla $< 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$. Aby nedošlo k záměně za akutní selhání ledvin, byl stanoven požadavek na přítomnost zvýšené hodnoty S_{cr} v odstupu časové periody 90 dnů od prvního zjištění zvýšeného S_{cr} . Z analýzy byli vyloučeni pacienti, u nichž bylo prokázáno CKD před zjištěním nefrolitiázy či v době zjištění, a také ti, u nichž byla doba sledování < 90 dnů. K údajům o litiáze a CKD byly přiřazeny údaje o komorbiditách (hypertenzi, diabetu, obezitě, dyslipidémii, dně aj.).

Ve sledovaném období 1986–2003 bylo v oblasti Olmsted County zjištěno 4 774 litiatiků a 12 975 kontrolních osob. Po vyloučení osob s dříve zjištěným (prevalentním) CKD a/nebo prevalentním