

NOVINKY V LÉČBĚ GLOMERULONEFRITID

MUDr. Jan Svojanovský, doc. MUDr. Kamil Ševela, CSc., doc. MUDr. Miroslav Souček, CSc.

II. interní klinika FN u sv. Anny LF MU, Brno

V léčbě glomerulonefritid se v současné době začíná používat vedle kortikoidů, cytostatik (cyklofosfamid, chlorambucil) a novějších imunosupresiv (cyklosporin, mykofenolát) také biologická terapie. Největší zkušenosti jsou s vysokými dávkami intravenózních imunoglobulinů a anti-TNF terapií u ANCA-asociované vaskulitidy. Nadějná je rovněž terapie rituximabem u pacientů s ANCA-asociovanou vaskulitidou, lupusovou nefritidou a membranózní nefropatií. Cílem těchto nových postupů je především snížení rizika chronické toxicity cytostatické terapie. Současnou indikací tedy představují zejména pacienti s onemocněním refrakterním na standardní léčbu, kteří vyžadují vzhledem k častým relapsům onemocnění opakovanou léčbu cytostatickými imunosupresivy. Další potenciální skupinu tvoří pacienti, kteří standardní terapii vzhledem k nežádoucím účinkům netolerují.

Klíčová slova: glomerulonefritida, ANCA, asociovaná nefritida, membranózní neuropatie, lupusová nefritida, biologická terapie.

NEW APPROACHES TO THE TREATMENT OF GLOMERULONEPHRITIS

At present, beside corticoids, cytostatics (cyclophosphamide, chlorambucil) and more recent immunosuppressants (cyclosporine, mycophenolate), biological therapy has also been coming into use in the treatment of glomerulonephritides. The most extensive experience has been made with high doses of intravenous immunoglobulins and with anti-TNF therapy in ANCA-associated vasculitis. The therapy with rituximab in patients with ANCA-associated vasculitis, lupus nephritis, and membranous nephropathy is also promising. The main goal of these new approaches is primarily to decrease the risk of chronic toxicity caused by the cytostatic therapy. Thus, current indication is the treatment of patients with a disease which is refractory to standard therapy and those patients who, in view of the frequent relapses, require repeated treatment with cytostatic immunosuppressants. A further potential group of interest is patients who do not tolerate standard therapy due to adverse effects.

Key words: glomerulonephritis, ANCA, associated nephritis, membranous nephropathy, lupus nephritis, biological therapy.

Interní Med. 2007; 9(9): 382–384

Úvod

Glomerulonefritidy jsou nemoci glomerulů, které vznikají zpravidla v důsledku aktivace imunitních mechanismů, většinou se zánětlivými změnami v glomerulech. Glomerulus je tvořen spleť krevních kapilár s centrálně uloženým mesangiem. Glomerulární kapilární stěna je tvořena endotelovými buňkami, glomerulární bazální membránou a epitelovými buňkami (podocyty), které jsou součástí viscerálního listu Bowmanova pouzdra glomerulu. Dělení glomerulonefritid může vycházet z různých hledisek. Klinicky zpravidla rozlišujeme glomerulonefritidy primární s izolovaným postižením ledvin a sekundární, kde postižení glomerulů je pouze jedním z projevů systémového, metabolického nebo cévního onemocnění postihujícího i jiné orgány. V současnosti převládá rozdělení glomerulonefritid podle hlavní postižené cílové struktury glomerulu na mesangiopatie (IgA nefropatie, typ II lupusové nefritidy), nemoci postihující primárně endotelové buňky (ANCA-vaskulitidy, typ III a IV lupusové nefritidy) nebo nemoci postihující podocyty (minimální změny glomerulů, fokálně segmentální glomeruloskleróza, membranózní nefropatie, typ V lupusové nefritidy)(12).

Přestože je patogeneze glomerulonefritid zatím nedostatečně objasněna, rozlišují se v současné době čtyři hlavní patogenetické typy glomerulárního poškození: poškození autoprotilátkou (antirennální glomerulonefritida), poškození zprostředko-

vané komplementem (membranózní nefropatie), poškození cirkulujícími zánětlivými buňkami (např. ANCA-asociovaná renální vaskulitida) a poškození lokálně aktivovanými (např. mezangiálními) buňkami (IgA nefropatie). Základní léčbou stále zůstávají kortikoidy a/nebo kombinace kortikoidů a cytostatik (cyklofosfamid, chlorambucil) nebo antimetabolitů (azathioprin). V posledních letech jsou v léčbě glomerulonefritid využívána i novější imunosupresiva, která se osvědčila v transplantologii (cyklosporin, mykofenolát mofetil). Velké úspěchy tzv. „biologické terapie“ chorob s autoimunitním podkladem (především revmatoidní artritidy a Crohnovy choroby) vedly v nedávné době také ke snahám o léčbu některých typů glomerulonefritid (zejména ANCA-asociované vaskulitidy, membranózní nefropatie a lupusové nefritidy) (1).

ANCA-asociované vaskulitidy

Vaskulitidy jsou zánětlivá onemocnění cévní stěny s postižením orgánů v důsledku jejich porušeného prokrvení. ANCA-asociované vaskulitidy se dělí na tři klinicko-patologické jednotky: Wegenerovu granulomatózu, mikroskopickou polyangiitidu a syndrom Churga a Straussově. Pro tyto vaskulitidy je charakteristická přítomnost protilátek proti cytoplazmě neutrofilních leukocytů (ANCA). Podle charakteristického obrazu při nepřímé imunofluorescenci rozeznáváme dva základní typy těchto protilátek. První typ protilátek (**c-ANCA**) vy-

volává tzv. *cytoplazmatickou fluorescenci* při vazbě na proteinázu 3 (PR3). C-ANCA jsou vysoce specifické pro Wegenerovu granulomatózu. Druhý typ protilátek (**p-ANCA**) vyvolává tzv. *perinukleární fluorescenci* obvykle při vazbě na myeloperoxidázu (MPO). P-ANCA se častěji vyskytují u mikroskopické polyangiitidy a syndromu Churga a Straussově. Sledování titru ANCA rovněž významně pomáhá v monitoraci aktivity onemocnění.

Patogeneze ANCA-asociovaných vaskulitid je nejasná a pravděpodobně se na ní podílí více faktorů. Předpokládá se především vliv virové nebo bakteriální (stafylokokové) infekce, která působení prozánětlivých cytokinů (především TNF-α) stimuluje neutrofilní leukocyty k expresi PR3 nebo MPO na svém povrchu. To vede k tvorbě ANCA, které reagují s těmito antigeny a způsobují degranulaci neutrofilů, uvolnění kyslíkových radikálů a lysozomálních enzymů vedoucích k poškození cévní stěny. V patogenezi onemocnění se mohou rovněž uplatňovat vlivy genetické a zevního prostředí (expozice křemíkovému prachu). Rovněž byl popsán rozvoj ANCA-vaskulitid po léčbě (např. po propyltiouracilu, hydralazinu nebo alopurinolu).

ANCA-vaskulitidy jsou vzácná onemocnění, jejichž incidence kolísá podle oblastí mezi 4–10 případy na milion obyvatel ročně. Pacientů s tímto onemocněním v posledních letech přibývá, což nejspíše souvisí se zlepšením diagnostiky (především stanovení ANCA).

Jednotlivé typy ANCA-vaskulitid se v klinickém obraze liší především frekvencí postižení různých orgánů a prognózou, která je daná rizikem vzniku relapsů (tabulka 1). Klinicky se onemocnění projevuje především postižením plic a ledvin. Postižení *horních dýchacích cest* granulomy se vyskytuje až u 95% nemocných a klinicky se může projevit hlenohnisavou sekrecí z nosu, chronickou rinitidou a sinusitidou s nekrotizujícími granulomy a defekty nosní přepážky. Postižení *dolních dýchacích cest* je udáváno až u 85% nemocných. Projevuje se často nespecifickými příznaky (kašel, hemoptýza, bolest na hrudi někdy pleurálního charakteru). Granulomy v plicním parenchymu mohou porušit cévní stěnu a vést k fatálnímu krvácení. *Postižení ledvin* se vyskytuje u 75% nemocných a u většiny neléčených nemocných může dojít v průběhu několika týdnů k rozvoji selhání ledvin (tzv. rychle progredující glomerulonefritida). Histologicky zjišťujeme v ledvině biopsii typický nález fokální až difúzní nekrotizující glomerulonefritidy se srpkami. Narozdíl od plicní tkáně je výskyt granulomů a vaskulitických změn v ledvině biopsii vzácný. Důležité je rovněž imunofluorescenční vyšetření s charakteristickým nálezem velmi chudé (pauciimunitní) až negativní imunofluorescence.

Rozeznáváme dvě fáze léčby ANCA-asociovaných renálních vaskulitid: indukční léčbu, jejímž cílem je navodit remisi onemocnění, a udržovací léčbu, jejímž cílem je udržení dlouhodobé remise s minimální toxicitou léčby. Standardem v indukční léčbě je kombinovaná imunosuprese kortikosteroidem a cyklofosfamidem. Nejčastěji se používá *prednison* v dávce 1 mg/kg/den s postupným snižováním dávky. V úvodu léčby lze rovněž podat intravenózní pulzy *metylprednisolonu* (obvykle v dávce 500–1000 mg). Cyklofosfamid se může podávat perorálně v dávce 2 mg/kg/den po dobu 3–6 měsíců nebo v intravenózních pulzech v dávce 10–15 mg/kg/den v 3–4týdenních intervalech po dobu 3–6 měsíců. Oba způsoby podání cyklofosfamidu jsou stejně účinné v navození remise, ale pulzní léčba je spojena s nižším výskytem fatálních (především infekčních) komplikací a zhruba 3x nižší celkovou kumulativní dávkou cyklofosfamidu. Na druhou stranu ale může být pulzní léčba spojena s vyšším sklonem k relapsům onemocnění (5). Pacienti, kteří musí být v době stanovení diagnózy dialyzováni, mají projevy plicního krvácení nebo mají víceorgánové postižení s vysokým titrem ANCA, jsou indikováni k léčbě *plazmaferézami*. Obvykle se provádí alespoň 7–10x denně nebo obden s výměnou 4 litrů plazmy. Po dosažení remise (ale nejdříve za 3 měsíce) lze přejít na *udržovací léčbu*. Nejčastěji se skládá z prednisonu v dále se snižující dávce dalších 12–18 měsíců a perorální cyklofosfamid lze nahradit méně toxickým

Tabulka 1. Diferenciální diagnostika ANCA-vaskulitid

	PR3-ANCA	MPO-ANCA	granulomy	plíce	ledviny	jiné
WG	+++	+	+++	+++	+++	
MPA	++	+++	0	+	+++	
CSS	+	++	++	+++	+	astma, eosinofilie

WG = Wegenerova granulomatóza, MPA = mikroskopická polyangiitida, CSS = Churgův-Straussův syndrom

azatioprinem (2 mg/kg/den) (6) nebo mykofenolát mofetilem (1–2 g/den) (8). Cyklosporin může být s úspěchem použit v udržovací léčbě u nemocných s nefrotickou proteinurií.

Před zavedením kombinované imunosupresivní indukční léčby byla střední doba přežití neléčených pacientů s Wegenerovou granulomatózou asi 5 měsíců a 80% pacientů zemřelo do jednoho roku (4). Při současné strategii léčby se podaří navodit remisi onemocnění u 90–95% nemocných a jeden rok přežije 80% nemocných. Pětileté přežití se však stále pohybuje jen okolo 60%, přičemž příčinou úmrtí jsou zejména infekční komplikace imunosupresivní léčby. Wegenerova granulomatóza relabuje výrazně častěji než mikroskopická polyangiitida (do pěti let alespoň jeden relaps u 50% nemocných), přičemž relapsy jsou často vázány na snížení imunosuprese nebo infekci (především nosičství *Staphylococcus aureus* v nosní sliznici). Z toho vyplývá snaha o eradikace chronické stafylokokové infekce a důsledné monitorování titru PR3-ANCA a CRP, které mohou být zvýšeny několik týdnů před relapsem onemocnění.

U části nemocných především s Wegenerovou granulomatózou (méně než 10%) dochází k rezistenci na léčbu indukčními imunosupresivy. V těchto případech může být s úspěchem použita tzv. „**biologická terapie**“. Spočívá v podávání vysokých dávek intravenózních imunoglobulinů, antagonistů TNF- α , protilátek proti T lymfocytům nebo depleci B lymfocytů. Kromě léčby rezistentních pacientů by biologická terapie mohla v indukční fázi umožnit zkrácení léčby cyklofosfamidem a v udržovací terapii by mohla snížit riziko relapsů a nutnost opakovaného podávání cytostatické terapie. Je známo, že terapie cyklofosfamidem má jak vysokou akutní toxicitu (leukopenie, fatální infekce), tak i chronickou (gonadotoxicita, sekundární malignity). U ANCA-asociované vaskulitidy jsou v současné době nejdelší zkušenosti s léčbou vysokými dávkami **intravenózních imunoglobulinů** (0,5 g/kg/den 5 dní po sobě), které po podání mohou vázat patogenní ANCA. Vzhledem k tomu, že tato terapie je velmi nákladná a její účinek je do jisté míry nepředvídatelný, připadala by v úvahu asi jen u pacienta s aktivním onemocněním a současnými závažnými infekčními komplikacemi. Další alternativou léčby ANCA-asociované vaskulitidy jsou **protilátky proti TNF- α** . V současné době jsou částečné zkušenosti s podáváním infliximabu (chimerická

anti-TNF protilátka) a etanerceptu (dimerický solubilní receptor pro TNF- α vázaný na molekulu IgG). Infliximab ve studii ACTIVE (2) sice navodil remisi i u pacientů refrakterních na standardní terapii, problémem však byla nutnost jeho dlouhodobého podávání jako udržovací terapie, které ale neeliminoválo riziko relapsu. Studie WGET (14) s etanerceptem nesplnila očekávání v udržení remise onemocnění a navíc bylo podávání etanerceptu spojeno s výrazně vyšším výskytem solidních nádorů. Nejnadějnější formou biologické terapie ANCA-asociované vaskulitidy se v současnosti jeví **rituximab**. Jedná se o chimerickou humanizovanou myši protilátku proti antigenu CD 20, který je exprimován na zralých B lymfocytech. Podání rituximabu (v dávce 375 mg/m² čtyřikrát po sobě v týdenních intervalech nebo 1 g dvakrát v intervalu 14 dní) způsobí kompletní depleci B lymfocytů, která přetrvává obvykle šest měsíců (7). Deplece B lymfocytů má příznivý efekt na průběh onemocnění ANCA-asociovanou vaskulitidou snížením tvorby patogenních ANCA (11).

Membranózní nefropatie

Membranózní nefropatie je u dospělých nejčastější příčinou nefrotického syndromu. U asi 30% nemocných se membranózní nefropatie vyvíjí sekundárně při jiném primárním onemocnění. Nejčastějšími příčinami sekundární membranózní nefropatie jsou léky (sloučeniny zlata, penicilamin, nesteroidní antirevmatika), tumory (karcinom tlustého střeva, plicní tumory), systémový lupus erythematosus a infekce (chronická hepatitida B). Nepodaří-li se zjistit primární onemocnění, je membranózní nefropatie pokládána za idiopatickou. Průběh onemocnění je značně variabilní, kdy až u 45% nemocných (především mužů) dojde ke spontánní parciální či kompletní remisi nefrotického syndromu, ale přibližně u jedné třetiny pacientů onemocnění v průběhu deseti let progreduje do terminálního selhání ledvin.

Imunosupresivní léčba by měla být zahájena u pacientů s vysokým rizikem progresivního průběhu onemocnění (tzn. při proteinurii > 8 g/24 h, zvýšeném sérovém kreatininu, mužském pohlaví, hypertenzi, histologickém stadiu III–IV). Terapie samotnými kortikoidy není účinná. V současné době se používá kombinační léčba kortikoidů s cytostatiky (nejčastěji chlorambucilem), která může navodit parciální nebo kompletní remisi nefrotického syndromu a snížit i dlouhodobé riziko vývoje terminálního se-

lhání ledvin (9). Alternativou k léčbě cytostatiky je *cyklosporin*, který redukuje proteinurii o 30–50% a také snižuje u pacientů s progresivní membranózní nefropatií rychlost ztráty renální funkce (3). Další možností léčby u rezistentních pacientů je podávání *mykofenolát mofetilu*, který v dávkách 1–2 g/den (respektive jeho metabolit kyselina mykofenolová) blokuje „de novo“ syntézu purinů, a tak inhibuje proliferaci T a B lymfocytů. Zkušenosti s biologickou terapií (protilátky proti TNF- α , rituximab) jsou u membranózní nefropatie zatím značně limitované.

Lupusová nefritida

Lupusová nefritida se vyvíjí v průběhu sledování u cca 50% pacientů se systémovým lupus erythematoses a výrazně zhoršuje prognózu onemocnění. Současná klasifikace lupusové nefritidy (13) rozlišuje šest základních typů tohoto onemocnění (tabulka 2). Typ I-II nevyžaduje specifickou terapii a léčba se řídí extrarenální aktivitou onemocnění. Typ VI je terminálním nálezem a není indikován k imunosupresivní terapii. Pacienti s histologickým nálezem membranózní nefropatie (typ V) mají dobrou prognózu s nízkým rizikem vývoje chronické renální insuficience a měli by být léčeni kortikoidy nebo kombinovanou imunosupresí (tzn. kortikoidy s cyklosporinem nebo cyklofosfamidem) jen při perzistujícím nefrotickém syndromu. Problém představuje lupusová nefritida typ III a IV, jejichž prognóza před zavedením kombinované imunosupresivní terapie s cyklofosfamidem byla velmi špatná, kdy téměř 50% pacientů umíralo do jednoho roku. Doposud spočívala standardní indukční terapie v podání kortikoidů s cyklofosfamidem do doby dosažení remise (obvykle 3–6 měsíců). Z důvodů snížení kumulativní dávky cyklofosfamidu a jeho chronické toxicity je snaha podávat cyklofosfamid v pulzech, případně jej nahradit v indukční i udržovací léčbě mykofenolátem nebo cyklosporinem (10).

Vysoké dávky intravenózních imunoglobulinů jsou při systémovém lupus erythematoses s úspěchem používány v léčbě autoimunních cytopenií

a jsou zkoušeny i v léčbě sekundárního antifosfolipidového syndromu a postižení CNS. Zkušenosti s dalším z „biologických léků“ rituximabem jsou nadějně. Jeho velkou výhodou je i dobrá tolerance léčby. V literatuře však byly publikovány jen zprávy o léčení jednotlivých pacientů a randomizované kontrolované studie zatím nejsou k dispozici.

Závěr

V léčbě glomerulonefritid se v současné době začíná používat vedle klasických imunosupresiv (kortikoidy, cyklofosfamid, azathioprin) a novějších imunosupresiv (cyklosporin, mykofenolát) také biologická terapie. Cílem těchto nových postupů je především snížení kumulativní dávky cyklofosfamidu s vysokým rizikem jeho chronické toxicity. Současnou indikací tedy představují zejména pacienti s onemocněním refrakterním na standardní léčbu, vyžadující vzhledem k častým relapsům onemocnění opakovanou léčbu cytostatickými imunosupresivy. Další potenciální skupinu tvoří pacienti, kteří standardní terapii vzhledem k nežádoucím účinkům

Tabulka 2. Základní typy lupusové nefritidy dle klasifikace ISN/RPS (2004)

typ	histologický popis
I	mesangiální imunodepozita bez mesangiální hypercelularity
II	mesangiální imunodepozita s mesangiální hypercelularitou
III	fokální glomerulonefritida
IV	difúzní glomerulonefritida
V	membranózní lupusová nefritida
VI	pokročilá sklerotizující léze

netolerují. Vzhledem k tomu, že biologická léčba je velmi nákladná, měla by být soustředěna do center, která mají s jednotlivými glomerulopatiemi větší zkušenosti. K přesnému určení indikací biologické terapie u jednotlivých glomerulopatií je třeba dalších mezinárodních randomizovaných studií.

MUDr. Jan Svojanovský

II. interní klinika, HDS centrum
Pekařská 53, 656 91, Brno
e-mail: jan.svojanovsky@fnusa.cz

Literatura

1. Appel GB, Waldman M, Radhakrishnan J. New approaches to the treatment of glomerular disease. *Kidney Int* 2006; 70: 545–550.
2. Booth A, Harper L, Hammad T, et al. Prospective study of TNF- α blockade with infliximab in anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated systemic vasculitis. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15: 717–721.
3. Cattran DC, Appel GB, Hebert LA, et al. Cyclosporine in patients with steroid-resistant membranous nephropathy: a randomized trial. *Kidney Int* 2001; 59: 1484–1490.
4. Fauci AS, Haynes BF, Katz P, et al. Wegener's granulomatosis: prospective clinical and therapeutic experience with 85 patients for 21 years. *Ann Intern Med* 1983; 98: 76–85.
5. Haubitz M, Schellong S, Gobel U, et al. Intravenous pulse administration of cyclophosphamide versus daily oral treatment in patients ANCA-associated vasculitis and renal involvement: a prospective, randomized study. *Arthritis Rheum* 1998; 41: 1835–1844.
6. Jayne D, Rasmussen N, Andrassy K, et al. A randomized trial of maintenance therapy for vasculitis associated with antineutrophil cytoplasmic autoantibodies. *N Engl J Med* 2003; 349: 36–44.
7. Kneitz C, Wilhelm M, Tony HP. Effective B cell depletion with rituximab in the treatment of autoimmune diseases. *Immunobiology* 2002; 206: 519–527.
8. Nowack R, Gobel U, Klooker P, et al. Mycophenolate mofetil for maintenance therapy of Wegener's granulomatosis and microscopic polyangiitis. *J Am Soc Nephrol* 1999; 10: 1965–1971.
9. Ponticelli C, Zucchelli P, Passerini P, et al. A 10-year follow-up of a randomized study with methylprednisolone and chlorambucil in membranous nephropathy. *Kidney Int* 1995; 48: 1600–1604.
10. Ponticelli C. New therapies for lupus nephritis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006; 1: 863–868.
11. Smith KG, Jones RB, Burns SM, et al. Long-term comparison of rituximab treatment for refractory systemic lupus erythematosus and vasculitis: remission, relapse and re-treatment. *Arthritis Rheum* 2006; 54: 2970–2982.
12. Tesař V. Biologická terapie glomerulonefritidy. *Remedia* 2007; 17: 6–13.
13. Weening JJ, D'Agati VD, Schwarz MM, et al. The classification of glomerulonephritis in systemic lupus erythematosus revisited. *Kidney Int* 2004; 65: 521–530.
14. Wegener's Granulomatosis Etanercept Trial (WGNET) Research Group. Etanercept plus standard therapy for Wegener's Granulomatosis. *N Engl J Med* 2005; 352: 351–361.