

Představuje KDIGO Clinical practice Guideline for Glomerulonephritis přelom pro diagnostiku a léčbu glomerulonefritid? – editorial

M. Merta

III. interní gerontometabolická klinika LF UK a FN Hradec Králové, přednosta prof. MUDr. Luboš Sobotka, CSc.

Podracká L et al. Doporučené postupy a trendy v imunosupresivní léčbě glomerulonefritid podle KDIGO (Clinical Practice Guideline for Glomerulonephritis). Vnitř Lék 2013; 59(1): 113–118.

V červnu roku 2012 byly zveřejněny doporučené postupy iniciativy KDIGO (Kidney Disease Improving Global Outcomes) pro diagnostiku a léčbu glomerulonefritid (GN), jejichž podstatné části reprodukuje a komentují v tomto čísle časopisu Vnitřní lékařství Podracká et al v článku s názvem Doporučené postupy a trendy v imunosupresivní léčbě GN podle KDIGO. Článek samotný i originální materiál jsou natolik zajímavé, že považuji za vhodné upozornit na některá fakta, která se vztahují k patogenezi, diagnostice a léčbě GN, a v článku nebyla zmíněna. Hned v úvodu je třeba zmínit, že autoři původního materiálu KDIGO pojednávají problematiku GN poněkud komplexněji než pouze z pohledu imunosupresivní léčby, i když samozřejmě indikace a volba imunosupresivní léčby představují její hlavní součást. Materiál KDIGO byl určen primárně pro nefrology a tím, že byl vypracován skutečně reprezentativní skupinou odborníků z různých zemí světa, byl koncipován jako určité „univerzální“ vodítko.

V úvodní části materiálu KDIGO, před kapitolami týkajícími se konkrétních typů GN a obsahujícím i jednotlivé doporučené postupy, jsou

rozvedeny některé obecnější zásady vztahující se k diagnostice či léčbě GN.

Jednou z takových otázek je např. **renální biopsie (RB)**. Je zdůrazněno, že RB je nezbytná pro diagnostiku GN, ojedinělou výjimku tvoří nefrotický syndrom u dětí reagující na kortikoidy, jehož klinický obraz je natolik zřetelný, že léčbu lze zahájit bez RB a RB zůstává rezervována pro případy vyvíjející se atypicky. Důležité je, aby se při odběru histologického vzorku dbalo na jeho adekvátnost. Velikost vzorku by měla jednak zaručit stanovení konkrétního histopatologického obrazu, umožňujícího zařazení do určité entity GN, avšak také posoudit rozsah akutních, resp. chronických změn, což může významně přispět k rozhodnutí o volbě léčebné taktiky. Standardní součástí zpracování histologického vzorku by v současné době měla být rovněž elektronová mikroskopie, která může doplnit či dokonce změnit diagnózu stanovenou na podkladě světelné mikroskopie a/nebo imunohistochemického vyšetření. Za určitých okolností může být vzorek obsahující jediný glomerulus dostatečný ke stanovení diagnózy (amyloidóza, membranózní

GN), avšak v situaci, kdy je podezření na fokální a segmentální lézi, může teprve poměrně vysoký počet vyšetřených glomerulů zaručit vyloučení či potvrzení tohoto typu glomerulárního poškození. Opakování RB může být přínosem pro volbu další léčebné strategie. Přesná kritéria pro opakování RB nebyla jednoznačně stanovena, nicméně opakování RB by mělo být např. zváženo v situaci, kdy neočekávané zhoršení renálních funkcí naznačuje možnost změny původní diagnózy, či v situaci, kdy by bylo žádoucí znát podíl aktivních či chronických změn.

V materiálu KDIGO je dále zdůrazněn **význam funkčních vyšetření ledvin**, především proteinurie a glomerulární filtrace (GF). Při vyšetření proteinurie jsou využívány různé metody (sběr moči za 24 hod, kratší sběr, vzorek moči), přičemž je obtížné jednoznačně upřednostnit jednu z nich.

V materiálu KDIGO jsou rovněž rozvedena **doporučení týkající se komplikací GN** – především léčby hypertenze, snížení proteinurie, kontroly otoků a dalších projevů nefrotického syndromu (metabolických projevů, hyperkoagulačního stavu, infekce). Za obecně přijatelnou cílovou hodnotu

krvního tlaku u dospělých je uznávána hodnota 130/80 mm Hg, preferenčně by měly být užity inhibitory angiotenzin-konvertujícího enzymu (ACEI) a blokátory receptoru pro angiotenzin (ARB). Podrobnější údaje vztahující se k antihypertenzní léčbě jsou předmětem dalších doporučených postupů iniciativy KDIGO. Snížení proteinurie je dalším zásadním opatřením umožňujícím ochranu před toxickým poškozením podocytech. Také v tomto případě představují optimální volbu ACEI a ARB, rozdíl v účinnosti mezi oběma skupinami není jednoznačně prokazatelný. Při kombinaci obou typů léků je třeba zvážit, zda dosažení případného synergického účinku na proteinurii převyšuje riziko možných nežádoucích účinků. Při léčbě hyperlipidemie je třeba obvykle dodržovat zásady léčby u pacientů s vysokým rizikem vývoje kardiovaskulárního onemocnění. Dietní restrikce tuků a cholesterolu nebývají často dostatečným opatřením, účinnou medikamentózní léčbu představují obvykle statiny. Možný nefroprotektivní účinek statinů je předmětem diskuzí. V léčbě otoků v rámci nefrotického syndromu hrají zásadní roli diuretika spolu s mírnou restrikcí soli v dietě. S ohledem na relativní rezistenci na diuretika jsou obvykle volena diuretika klíčková, výhodná může být jejich kombinace s diuretiky s odlišným typem působení (např. hydrochlorthiazidem). Při neúčinnosti diuretické léčby je nutné volit mechanickou ultrafiltraci. Porucha koagulace a tendence ke vzniku tromboembolických příhod se obvykle objevují při nefrotickém syndromu provázeném výraznou hypalbuminemií. V době zvýšeného rizika je indikována preventivní léčba heparinem, u pacientů, kteří prodělali trombotickou či embolickou příhodu, je volena warfarinizace. Infekční riziko je u pacientů s nefrotickým syndromem velmi vysoké a vyžaduje cílenou monitoraci možné infekce, intenzivní antibiotickou léčbu, suplementaci imunoglobulinů v případě výrazně snížených hladin imunoglobulinů v séru a pří-

padně vakcinaci. Další obecnější téma představují doporučení vztahující se ke kortikoidům a imunosupresivním lékům. Při rozhodování o volbě imunosupresivní léčby, její konkrétní podobě včetně načasování, délky atd., hraje vždy roli komplexní posouzení předpokládaného přínosu i negativních (toxických) účinků u konkrétního pacienta a porovnání s jinými léčebnými alternativami. Při volbě imunosupresivních postupů je třeba upozornit pacienta na možné riziko nežádoucích účinků a dále volit vhodné profylaktické zajištění (antimikrobiální profylaxi, H_2 -receptory atd.). Monitorace léků je nutná zvláště u léků s úzkým terapeutickým indexem (kalcineurinové inhibitory). Z hlediska pohledů na celkové náklady na imunosupresivní léčbu GN lze konstatovat, že značná část léčebných taktik není excesivně nákladná (prednison, azathioprin, cyklofosfamid). Cena dalších typů léků (kalcineurinové inhibitory, mykofenolát) je vyšší, avšak lze předpokládat pokles nákladů s vývojem a zavedením generických přípravků. Značně vysoká cena některých vybraných léků, volených často jako rescue therapy (např. rituximab) je jedním z pádných důvodů pro otestování skutečné klinické účinnosti v rámci reprezentativních klinických studií.

Ačkoli byl materiál KDIGO publikován v červnu roku 2012, objevily se recentně nové poznatky týkající se diagnostiky a léčby GN, které nejsou v tomto materiálu zahrnuty. První z nich se týkají diagnostiky idiopatické membranózní GN, druhé se vztahují na doporučení k léčbě lupusové nefritidy.

Idiopatická membranózní GN je nejčastější příčinou nefrotického syndromu u dospělé kavkazské populace. Je známo, že idiopatická membranózní GN se vyvíjí v závislosti na vazbě cirkulujících protilátek na antigen přítomný v podocytech. Avšak teprve v roce 2009 se podařilo identifikovat M-fosfolipázový A2 receptor (PLA2R), jakožto významný antigenní cíl u idiopatické membranózní GN [1]. Bylo prokázáno, že tato antigenní struktura

je exprimována na podocytech a dále, že v séru jsou přibližně u 70 % pacientů s idiopatickou membranózní GN přítomny protilátky (primárně podtřídy IgG4). Idiopatickou membranózní GN lze proto do určité míry charakterizovat jako autoimunitní onemocnění. Význam úlohy PLA2R v patogenezi membranózní GN byl dále podpořen průkazem vazby mezi single nukleotid polymorfizmem v genu pro PLA2R a vývojem idiopatické membranózní GN. Membranózní GN se může také vyvíjet sekundárně v závislosti na přítomnosti systémového onemocnění (typu systémový lupus), infekce (hepatitida B), maligních tumorů, léků (nesteroidní antiflogistika). Za těchto okolností vznikají subepiteliální depozita, charakteristická pro počáteční stadia membranózní GN, mechanismem ukládání cirkulujících imunitních depozit do kapilární stěny či navázáním protilátek na antigeny primárně tumorózního původu, uložených bazálně v membráně glomerulů. Novější práce naznačují, že protilátky proti PLA2R mohou být patognomické pro idiopatickou membranózní GN a že jejich detekce může významně přispět k diagnostice této nozologické jednotky a jejímu odlišení od sekundární membranózní GN. V ideálním případě by mohlo využití detekce protilátek proti PLA2R vést ke změně diagnostického algoritmu, především k omezení RB při podezření na idiopatickou GN a omezení extenzivní pátrání po možné základní příčině (při vylučování sekundární membranózní GN). Definitivní potvrzení správnosti tohoto přístupu k diagnostice (a léčbě) idiopatické membranózní GN bude samozřejmě možno provést až při získání dostatečných klinických zkušeností, podložených rozsáhlými klinickými studiemi [2]. Nepochybným příslibem je skutečnost, že již v současné době jsou komerčně dostupné testy pro stanovení protilátek proti PLA2R.

Dalším významným materiálem, který byl publikován v roce 2012, prakticky paralelně s materiálem KDIGO, jsou do-

poručené postupy americké revmatologické akademie (ACR) pro **léčbu lupusové nefritidy** [3]. Pro nefrology je tato iniciativa důležitá proto, že se vztahuje na pacienty, kteří jsou často ve společné péči revmatologů a nefrologů a vyžadují obvykle intenzivní péči. V mnohém jsou závěry ACR v souladu s doporučeními KDIGO, v některých případech se doporučení poněkud různí. U pacientů s lupusovou nefritidou třídy V (čistá membranózní GN) a nefrotickou proteinurií jsou pro iniciační terapii podle iniciativy KDIGO ke zvážení kortikoidy v kombinaci s některým z následujících imunosupresiv – cyklofosfamidem, kalcineurinovým inhibitorem, mykofenolátem či azathioprinem. Podle doporučení ACR by takovouto terapii měla

představovat kombinace kortikoidů s mykofenolátem. Významným bodem doporučených postupů ACR je doporučení indikovat RB u všech neléčených pacientů s aktivní nefritidou.

Závěr

KDIGO Clinical practice Guideline for Glomerulonephritis představuje přelom pro diagnostiku a léčbu glomerulonefritid, a to především z hlediska metodického. Poprvé nabízí komplexní a ucelený pohled na současný stav vědomostí v oblasti diagnostiky a léčby GN, nutných pro rozhodování o tom, jak postupovat v klinické praxi, přičemž jsou zřetelně a objektivně zdůrazněny důkazy i limity navrhovaných postupů.

S podporou projektu PRVOUK P37/12.

Literatura

1. Beck LH, Bonegio RG, Lambeau G et al. M-type phospholipase A2 receptor as target antigen in idiopathic membranous nephropathy. *N Engl J Med* 2009; 361: 11–21.
2. Hofstra JM, Wetzels JF. Anti-PLA2R antibodies in membranous nephropathy: ready for routine clinical practice? *Neth J Med* 2012; 70: 109–113.
3. Hahn BH, McMahon MA, Wilkinson A et al. American College of Rheumatology. American College of Rheumatology guidelines for screening, treatment, and management of lupus nephritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2012; 64: 797–808.

prof. MUDr. Miroslav Merta, CSc.

www.fnhk.cz

e-mail: mertamir@fnhk.cz

Doručeno do redakce: 2. 1. 2013

www.klinickaonkologie.cz