

Perspektivy: Měla by se současná klasifikace chronického onemocnění ledvin změnit?

Prof. MUDr. Vladimír Tesař, DrSc.

Stručná rekapitulace KDOQI klasifikace chronického onemocnění ledvin a její slabiny

Skupina expertů americké National Kidney Foundation publikovala v roce 2002 doporučení pro hodnocení, klasifikaci a stratifikaci chronického onemocnění ledvin (K/DOQI, 2002), jehož součástí je dnes nefrologie široce akceptovaná a v mnoha epidemiologických studiích používaná klasifikace chronického onemocnění ledvin do pěti stadií.

Nově zavedený pojem chronické onemocnění ledvin byl definován buď jako: a) poškození ledvin trvající minimálně tři měsíce bez ohledu na výši glomerulární filtrace manifestující se patologickými abnormalitami, abnormalitami ledvin zjištěnými zobrazovacími metodami, nebo změnami ve složení krve či moči, nebo b) glomerulární filtrací nižší než 1 ml/s/1,73 m^2 trvající minimálně tři měsíce bez ohledu na přítomnost známek poškození ledvin.

Podle výše glomerulární filtrace bylo pak chronické onemocnění ledvin rozděleno do pěti stadií a na základě údajů z epidemiologické studie NHANES (Jones et al., 1998) byl odhadnut výskyt jednotlivých stadií v americké populaci (tab. 1). Nová klasifikace byla rychle akceptována rozsáhlou nefrologickou komunitou a aplikována v řadě studií zabývajících se mj. kardiovaskulárním rizikem a rizikem terminálního selhání ledvin.

Většina těchto studií ale obvykle vycházela z průřezových informací o zastoupení osob s různou úrovní glomerulární filtrace (kalkulované dle studie MDRD, Levey et al., 2006) v jednom rozhodném okamžiku, tedy jednak bez dalšího dokladu o přítomnosti renálního onemocnění (např. bez vyšetření moči), jednak bez dokladu, že daná úroveň glomerulární filtrace opravdu trvá minimálně tři měsíce.

Navíc byl opakovaně kritizován fakt, že rovnice MDRD byla definována pro populaci pacientů s chronickým onemocněním ledvin a nebyla nikdy validována pro zdravé lidi a pro jiné etnické skupiny, zejména pro populaci asijskou (Glassock, 2008). Pro širší veřejnost nebylo vždy snadné akceptovat, že 10 % populace trpí chronickým onemocněním ledvin. Od začátku bylo také zřejmé, že nefrologové se o takto definovaný vysoký počet pacientů s chronickým selháním ledvin nemohou postarat, mj. i z kapacitních důvodů.

Často kritizovaným aspektem také zůstává skutečnost, že KDOQI klasifikace nezohledňuje přirozený pokles glomerulární filtrace s věkem a označuje jako nemoc (chronické onemocnění ledvin) prostý pokles glomerulární filtrace byt jen těsně pod 1 ml/s/1,73 m^2 , který nejenže (zejména u starších lidí) nemusí být nenormální, ale nemusí být ani spojen s často citovaným zvýšeným kardiovaskulárním rizikem (vzestup je konzistentně pozorován až při poklesu glomerulární filtrace pod $0,75 \text{ ml/s/1,73 m}^2$). Přibývá proto kritických hlasů, které se domnívají, že by stávající klasifikace měla být v řadě ohledů modifikována (Winearls a Glassock, 2009).

Hlavní kritické připomínky ke KDOQI klasifikaci chronického onemocnění ledvin

Winearls a Glassock shrnuli v jednom z posledních čísel *Kidney International* své hlavní připomínky ke KDOQI klasifikaci i k odha-

du glomerulární filtrace pomocí rovnice ze studie MDRD a navrhli vlastní modifikaci klasifikačního systému.

Klasifikační stadia 3–5 dle KDOQI jsou závislá pouze na numerické hodnotě kalkulované glomerulární filtrace – jde tedy spíše o stupně snížení glomerulární filtrace než o klinická stadia. Problematické je zejména stadium 3, které zahrnuje jak jedince s nepochybně již výrazně sníženou glomerulární filtrací (např. $0,32 \text{ ml/s/1,73 m}^2$), tak starší pacienty s poklesem kalkulované glomerulární filtrace jen těsně pod 1 ml/s/1,73 m^2 .

Jedním ze základních předpokladů KDOQI klasifikace je, že normální je kalkulovaná glomerulární filtrace $> 1,5 \text{ ml/s/1,73 m}^2$ a že kalkulovaná glomerulární filtrace $< 1 \text{ ml/s/1,73 m}^2$ je patologická. Definice normální glomerulární filtrace přitom byla odvozena z měření inulinové clearance jen u 72 hospitalizovaných mladých mužů (Davies a Shock, 1950). Kalkulovaná glomerulární filtrace $1–1,5 \text{ ml/s/1,73 m}^2$ je hodnocena jako mírně snížená, ačkoli v populačních studiích měla většina osob (s výjimkou mladých zdravých mužů) glomerulární filtraci právě v tomto rozmezí (Rule et al., 2004).

Klasifikace vůbec nepřihlíží k věkovým změnám glomerulární filtrace. Pokles glomerulární filtrace začíná již mezi 20. a 30. rokem věku a průměrný pokles je $4,6 \text{ ml/min/dekádu}$ u mužů a $7,1 \text{ ml/min/dekádu}$ u žen (Wetzels et al., 2007). Tento pokles je zřejmě přirozený, a nikoli patologický jev, způsobený zejména změnami v prokrvení ledvin; měl by být odlišen od patologických změn vyvolaných např. diabetem nebo hypertenzí.

Odhad glomerulární filtrace na podkladě studie MDRD, která nebyla nikdy validována pro osoby různého věku, tělesné konstituce a etnické příslušnosti a nebyla také validována pro osoby bez chronického onemocnění ledvin, je velmi nepřesný. Dalším problémem je závislost kalkulace na dosud ve většině laboratorii nestandardizovaném měření sérového kreatininu, která může způsobit až 30% chybu odhadu glomerulární filtrace. Obecně se akceptuje, že zejména u normálních nebo lehce snížených hodnot glomerulární filtrace rovnice MDRD glomerulární filtraci podhodnocuje, a může proto zapříčinit falešnou diagnózu chronického onemocnění ledvin. Např. u čínských pacientů vedla kalkulace glomerulární filtrace dle původní rovnice MDRD k nesprávné klasifikaci dvou třetin pacientů, kteří měli být zařazeni do stadia 2, a byli mylně zahrnuti do stadia 3. Nedávno byla publikována modifikovaná rovnice MDRD pro čínskou populaci (Ma et al., 2006).

Poslední výtká se týká závislosti klasifikace stadií 3–5 pouze na hodnotě kalkulované glomerulární filtrace bez hodnocení anamnézy, fyzikálního nálezu a dalších laboratorních vyšetření. Hranice mezi stadii by neměly být stanovovány arbitrárně, ale na základě toho, že pokles glomerulární filtrace pod určitou úroveň přináší pacientům zjevnou nevýhodu, například poruchu homeostázy vnitřního prostředí, poruchu erythropoézy či kostního metabolismu. K takovým poruchám ale dochází až při poklesu glomerulární filtrace přibližně pod $0,5 \text{ ml/s/1,73 m}^2$. To opět zpochybňuje klasifikaci stadia 3, a zejména označení stadia 3 jako chronického onemocnění ledvin.

Návrh modifikace klasifikace CKD – příklad, jak se vyrovnat se současnými problémy

Na základě zmíněných kritických připomínek navrhuji Winearls a Glassock svoji vlastní modifikaci klasifikace chronického onemocnění ledvin (tab. 2), která navazuje na jiné předchozí návrhy (Poggio a Rule, 2007).

Číslo stadia může být dále doplněno písmenky P (riziko progresu) nebo T (pacient po transplantaci ledvin); hranice mezi stadiem 2 a 3 má být dána spíše klinicky (rozvoj komplikací) než úrovní glomerulární filtrace.

Ve stadiu 1–2 je navíc nutno dokumentovat morfoloogické poškození ledvin např. přítomností proteinurie, abnormální histologií či

Tab. 1 Stadia a prevalence chronického onemocnění ledvin (pro věk nad 20 let)

Stadium	Popis	GF (ml/s/1,73 m ²)	Prevalence (%)
1	Poškození ledvin s normální nebo zvýšenou GF	$> 1,5$	3,3
2	Poškození ledvin s mírně zvýšenou GF	1,0–1,49	3,0
3	Středně snížená GF	0,5–0,99	4,3
4	Těžce snížená GF	0,25–0,49	0,2
5	Selhání ledvin	$< 0,25$ nebo dialýza	0,1

GF – glomerulární filtrace

Tab. 2 Nově navržená klasifikace chronického onemocnění ledvin

Stadium	Popis	GF (ml/s/1,73 m ²)
1	Poškození ledvin s normální funkcí ledvin	Kalkulovaná GF > 5. percentil zdravých osob
2	Poškození ledvin se sníženou funkcí ledvin a rezervou, bez klinických známek funkční insuficience	Kalkulovaná GF < 5. percentil zdravých osob, ale > 0,5
3	Poškození ledvin s nedostatečnou funkcí ledvin (chronická renální insuficience, chronické selhání ledvin)	0,25–0,49
4	Těžké poškození ledvin s život ohrožující nedostatečností funkce ledvin	< 0,25
5	Pokročilá/úplná destrukce ledvin	Závislost na dialýze

abnormalitami ledvin zjištěnými zobrazovacími metodami. Ve stadiu 3 by měly být dokumentovány komplikace snížené funkce ledvin (poruchy vnitřního prostředí, erytropoézy, kostního metabolismu). Je zřejmé, že i když nově navrhaná klasifikace zachovává pět stadií, splývají stadia 1 a 2 klasifikace KDOQI se stadiem 1 nově navrhané klasifikace; pacienti klasifikovaní dle KDOQI jako stadium 3 budou klasifikováni jako stadium 1–2 nově navrhané klasifikace, pokud mají známky strukturálního poškození ledvin, ale nebudou vůbec klasifikováni jako chronické onemocnění ledvin, pokud u nich morfologické poškození ledvin dokumentováno nebude. Dále stadium 4 dle KDOQI odpovídá stadiu 3 nově navrhané klasifikace a stadium 5 dle KDOQI je rozděleno v nové klasifikaci na stadium 4 (pokud pacient dosud není léčen dialýzou) a stadium 5 (pokud je dialyzován). Stav pacientů s izolovanou mikroalbuminurií dle Winearlse a Glassocka není vůbec klasifikován jako chronické onemocnění ledvin.

Je změna KDOQI klasifikace chronického onemocnění ledvin opravdu nezbytná?

Ve stejném čísle *Kidney International* odpověděl jeden z hlavních autorů klasifikace KDOQI Garabed Eknoyan na výhrady a doporučení Winearlse a Glassocka (Eknoyan, 2009). Připomíná zásadní význam zavedení klasifikace KDOQI, její široké přijetí odbornou veřejností, to, jak stimulovala studie o prevalenci chronického onemocnění ledvin, jak zvýšila zájem široké lékařské veřejnosti o nemoci ledvin, jak změnila pohled nefrologů na jejich obor a také zdůrazňuje, že i autoři KDOQI klasifikace si byli od začátku vědomi jejích určitých nedostatků (např. chybějící standardizace měření sérového kreatininu – ale právě klasifikace stimulovala probíhající standardizaci této metody, problémů s kalkulací glomerulární filtrace pomocí rovnice MDRD – ale právě klasifikace KDOQI stimulovala úsilí o validaci této rovnice v různých populačních skupinách). Eknoyan rovněž široce diskutuje koncept „nemoci“ a zdůrazňuje zvýšené kardiovaskulární riziko pacientů s CKD 3 dle definice KDOQI. Odmítá také vyřazení mikroalbuminurických pacientů z CKD klasifikace; mikroalbuminurie je jistě známkou poruchy glomerulární permeability, a tedy i strukturálního poškození ledvin. Argumentu-

je také proti zavedení věkově specifických norem glomerulární filtrace. Pokles glomerulární filtrace u starších osob je spojen se zvýšenou morbiditou a komplikované stanovení normální glomerulární filtrace pomocí percentilů pro daný věk by bylo v praxi kontraproduktivní. Eknoyan uznává, že KDOQI klasifikaci bude nutno po zvážení všech kritických připomínek modifikovat, ale doporučuje, aby se tak dělo uvážlivě a pokud možno konsensuálně; optimálním fórem by podle něj mělo být KDIGO (Kidney Disease Improving Global Outcomes – Levey et al., 2005).

Závěr

Klasifikace chronického onemocnění ledvin dle KDOQI znamenala zásadní průlom pro studium epidemiologie a společenské závažnosti nemoci ledvin. Výše uvedená diskuse odráží potřebu zohlednit řadu oprávněných připomínek k této klasifikaci. Přesto, že většina připomínek má skutečně zásadní význam, není zřejmě rozumné opustit dosud užívanou klasifikaci, dokud nebude její konsensuální (nepříliš komplikovaná a kontinuitu udržující) modifikace doporučena k zavedení do klinické praxe významnými světovými organizacemi, jako jsou NKF, ASN, ISN a ERA-EDTA.

Už dnes bychom ale nepochybně měli v klinické praxi výrazně odlišovat mezi staršími pacienty s mírně sníženou renální funkcí bez patologického nálezu v moči a dalších projevů poškození ledvin, kteří nevyžadují péči nefrologa, a mezi pacienty s normální anebo jen lehce sníženou glomerulární filtrací a klinickými, laboratorními a histologickými známkami poškození ledvin, kteří by měli být nefrologicky dispensarizováni.

Literatura

- Davies DF, Shock NW. Age changes in glomerular filtration rate, effective renal plasma flow, and tubular excretory capacity in adult males. *J Clin Invest* 1950;29:496–507.
- Eknoyan G. Chronic kidney disease definition and classification: no need for a rush to judgment. *Kidney Int.*, advance online publication, 4 March 2009.
- Glassock RJ, Winearls CG. The global burden of chronic kidney disease: how valid are the estimates? *Nephron Clin Pract* 2008;110:c39–c46.
- Jones CA, McQuillan GM, Kusek JW, et al. Serum creatinine levels in the US population: Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Am J Kidney Dis* 1998;32:992–999.
- K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis* 2002;39(Suppl 2):S1–S246.
- Levey AS, Eckardt KU, Tsukamoto Y, et al. Definition and classification of chronic kidney disease. A position statement from the Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int* 2005;67:2089–2100.
- Levey AS, Coresh J, Greene T, et al. Using standardized serum creatinine values in the Modification of Diet in Renal Disease study equation for estimating glomerular filtration rate. *Ann Intern Med* 2006;145:247–254.
- Ma YC, Zuo L, Chen JH, et al. Modified glomerular filtration rate estimating equations for Chinese patients with chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2006;17:2937–2944.
- Poggio ED, Rule AD. Can we do better than a single estimated GFR threshold when screening for chronic kidney disease? *Kidney Int* 2007;72:534–536.
- Rule AD, Gussak HM, Pond GR, et al. Measured and estimated GFR in healthy potential kidney donors. *Am J Kidney Dis* 2004;43:112–119.
- Wetzels JFM, Kiemency LALM, Swinkels DW, et al. Age- and gender specific reference values of estimated GFR in Caucasians: the Nijmegen Biochemical Study. *Kidney Int* 2007;72:632–637.
- Winearls CG, Glassock RJ. Dissecting and refining the staging of chronic kidney disease. *Kidney Int.*, advance online publication, 25 February 2009.