

Jak dlouho má trvat léčba kortikosteroidy u akutní tubulointersticiální nefritidy?

Fernandez-Juarez G, Perez JV, Caravaca-Fontán F, et al.; Spanish Group for the Study of Glomerular Diseases (GLOSEN). Duration of treatment with corticosteroids and recovery of kidney function in acute interstitial nephritis.

Clin J Am Soc Nephrol 2018;13:1851–1858.

Incidence biopticky verifikované akutní (tubulo)intersticiální nefritidy (AIN) se v posledních letech významně zvyšuje a je pravděpodobně třetí nejčastější příčinou akutního poškození ledvin (AKI) u hospitalizovaných nemocných.^{1,2} Ve španělském registru glomerulonefritid v posledních 20 letech vzrostl počet biopticky ověřených AIN ze 3 na 10 procent.³ Vzestup incidence byl zaznamenán ve všech věkových kategoriích, ale největší nárůst je u nemocných staršího věku, kde léky podmíněná AIN může představovat až 19 % všech nově vzniklých AKI.⁴ Tento jev do určité míry souvisí s masivním rozšířením podávání inhibitorů protonové pumpy (IPP), antibiotik (ATB) a nesteroidních antiflogistik (NSA), jejichž toxicita může být umocněna i polypragmazií u seniorů.

Pro úpravu renální dysfunkce u pacientů s AIN je nezbytně nutné správně identifikovat vyvolávající noxu (zejména lék) a ten vysadit. Po ukončení expozice dochází často ke spontánní obnově renální funkce. V řadě případů ale není zlepšení funkce dostatečné a je nutné zahájit terapii kortikosteroidy (KS), aby se zabránilo přechodu do chronicity s trvalým poškozením renální funkce. Větší randomizované studie týkající se časnosti zahájení terapie KS a její délky nejsou k dispozici, nicméně z menších observačních studií se zdá, že časně zahájená terapie je spojena s lepší výslednou renální funkcí. Stejně tak není moc jasné, jak velké dávky KS se mají podávat, aby se dalo zabránit nežádoucím účinkům spojeným s užíváním vysokých dávek.

Komentovaný článek je retrospektivní studií zahrnující 182 pacientů s biopticky potvrzenou AIN, kteří byli mezi lety 1996–2015 zařazeni do Španělského registru pro studium glomerulonefritid. Nemocní pocházeli ze 13 center a byli léčeni KS. Expozice byla definována jako délka léčby KS. U všech šlo o léky indukovanou AIN, pacienti se všemi ostatními příčinami AIN včetně autoimunitních (systémový lupus erythematosus, Sjögrenův syndrom, onemocnění asociovaná s IgG₄ atd.) byli vyřazeni. U všech nemocných zařazených do studie byla podrobně zkoumána jejich far-

makologická anamnéza a v případě, že byl identifikován vyvolávající lék, byla léčba ihned přerušena (medián do vysazení byl 11 dní, [interkvartilové rozpětí, IQR 5–22]). Zařazení byli jen ti nemocní, kteří měli známou hodnotu kreatininu v séru (Skr) před rozvojem léky indukované AIN. Jako vstupní hodnota Skr byla brána poslední známá hodnota Skr v období šesti měsíců před rozvojem AIN. Medián sledování nemocných před vznikem AIN činil 27 měsíců (IQR 9–55), po atace AIN byli nemocní sledováni nejméně šest měsíců anebo do doby, než došlo k obnově renální funkce. AKI byla v této studii definována podle KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes) jako pokles glomerulární filtrace (GF) ≥ 35 % anebo vzestup Skr ≥ 50 % po dobu kratší než tři měsíce.⁵ Hlavním cílem sledování byla výsledná renální funkce šest měsíců od stanovení diagnózy v porovnání se vstupními hodnotami. Nemocní byli rozděleni do tří skupin; a) nemocní s kompletní obnovou (Skr nebyl po šesti měsících o více než 25 % vyšší než vstupní hodnota), b) nemocní s parciální obnovou (Skr byl po šesti měsících o 25–75 % vyšší než vstupní hodnota) a c) nemocní bez obnovy (Skr byl po šesti měsících o více než 75 % vyšší než vstupní hodnota anebo nemocní byli závislí na dialýze). Hodnota glomerulární filtrace byla vypočtena jako odhadovaná glomerulární filtrace (eGFR) podle CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration).

Histologická diagnóza AIN byla u všech nemocných stanovena na základě přítomnosti difuzního infiltrátu záneťlivými buňkami (dominantně lymfocyty a monocyty, případně eozinofily a plazmatickými buňkami) v intersticiu, který byl doprovázen tubulitidou a různým stupněm intersticiálního edému a fibrózy. Vzorky nemocných, u nichž v intersticiu dominovala infiltrace neutrofilů, byly ze studie vyřazeny z důvodu velké pravděpodobnosti, že AIN je způsobena infekcí.

Nejčastější skupinou léků, které vyvolávaly AIN, byly NSA (v 27 % případů). ATB byla příčinou AIN ve 22 % případů a IPP pak v 8,4 % případů. U 30 % pacientů nebyl od-

halen vyvolávající lék. Průměrná vstupní Skr byla $90 \mu\text{mol/l}$ a průměrná eGFR $68 \pm 21 \text{ ml/min/1,73 m}^2$. Naprostá většina nemocných měla vstupní eGFR $> 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$, jen 39 % nemocných mělo vstupní eGFR na úrovni CKD G3 a 2 % nemocných na úrovni CKD G4. Všichni nemocní splňovali kritéria AKI dle KDIGO a v době stanovení diagnózy AIN byl průměrný Skr $501 \pm 308 \mu\text{mol/l}$, u 19 % nemocných bylo nutné zahájit dialýzu. Řada nemocných měla současně další projevy alergické reakce na léky jako teploty (33 %), kožní vyrážku (14,8 %) a eozinofilii v krevním obraze (25 %). Sedmdesát čtyři procent nemocných mělo v moči sterilní leukocyturii. Proteinurie byla častá, ale jen u 3 % pacientů v nefrotickém rozmezí.

Všichni nemocní byli léčeni KS po různé dlouhou dobu, v průměru devět týdnů. Iniciální dávky prednisonu byly $0,8 \pm 0,2 \text{ mg/kg/den}$, přičemž u poloviny byla léčba zahájena intravenózními pulsy přípravku Solu-Medrol. Léčba byla v průměru zahájena do 12 dní. Vysoké dávky KS byly ponechány dva týdny (IQR 1–4). U 41 % nemocných došlo ke kompletní obnově renální funkce, u 46 % k partiální a u 13 % nedošlo k obnově renální funkce; deset nemocných vyžadovalo trvalou dialyzační léčbu. U vět-

šiny z nemocných s kompletní obnovou renální funkce došlo k této úpravě během prvního měsíce od zahájení terapie KS. Po šesti měsících nastalo zlepšení eGFR v průměru o $34 \pm 26 \text{ ml/min/1,73 m}^2$. Užívání vysokých dávek KS po dobu tří týdnů či celková doba léčby KS více než osm týdnů nebyly spojeny s lepšími hodnotami výsledné eGFR než léčba po kratší dobu. V multivariátní analýze byly za faktory spojené s výslednou hodnotou Skr po šesti měsících o více než 75 % vyšší než vstupní hodnota považovány dvě skutečnosti, a to delší doba do zahájení terapie KS (> 9 dní, OR 1,02) a přítomnost pokročilé fibrózy ($> 50 \%$) v intersticiu ledvin (OR 8,7, [IQR 2,7–27,4]). Kratší čas do zahájení léčby KS byl také spojen s kratší dobou do vysazení rizikové medikace ($r = 0,48$, $p < 0,001$) a s kratší dobou do provedení renální biopsie ($r = 0,31$, $p < 0,007$).

Závěrem autoři konstatují, že léčba vysokými dávkami KS (prednisonu $0,8 \pm 0,2 \text{ mg/kg}$) po dobu tří a více týdnů a celkově delší doba terapie KS (> 8 týdnů) není spojena s lepší výslednou renální funkcí u nemocných s léky indukovanou AIN a prodleva v zahájení léčby KS snižuje pravděpodobnost kompletní obnovy renálních parametrů.

KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Romana Ryšavá, CSc.

Léky indukovaná AIN představuje v zásadě velmi dobře léčitelné poškození ledvin, jenom je nutné na něj myslet, včas ho odhalit a léčit. U řady nemocných má ale onemocnění oligosymptomatický průběh, proto je třeba si velmi pečlivě všimnout i drobných nálezů, které však jsou pro tuto chorobu specifické. Z klinických symptomů jde zejména o zvýšenou teplotu, tlakové bolesti v bedrech či břiše (způsobené tlakem edematózních ledvin na jejich pouzdro) někdy spojené s nauzeou a zvracením, pokles diurézy (anurie je spíše vzácná), kožní vyrážku až charakteru purpury. Z laboratorních parametrů je typický velmi rychlý pokles glomerulární filtrace a vzestup Skr (i v rozmezí $0,150\text{--}0,200 \mu\text{mol/den}$; takto rychlý pokles glomerulární filtrace nezpůsobí často ani rychle progredující glomerulonefritidy), dále velmi chudý močový nález, kde bývá sterilní leukocyturie, erytrocyturie malá či chybí, malá proteinurie (nefrotická spíše výjimečně). Pokud je v periferním krevním obraze eozinofilie, je diagnóza prakticky jasná. Někdy vídáme i anémii, která může být způsobena hemoragickou gastropatií (při NSA), anebo hemolytickou anémií (objevuje se zejména po některých ATB). Typický je i obraz na ultrazvuku ledvin, které bývají zvětšené, edematózní (tloušťka kůry může dosahovat i 25 mm) s hypoechogenním vzhledem. V těchto typických případech ani není nutné provádět renální biopsii (zejména pokud známe z anamnézy vyvolávající noxu) a můžeme zahájit léčbu KS „naslepo“. Pokud ale příznaky nejsou typické, je namístě vždy co nejdříve indikovat renální biopsii. Situace je navíc poměrně jasná u mladších jedinců, u kterých předpokládáme normální renální funkci před vznikem AIN, zatímco u starších jedinců

může být příčinou rychlé deteriorace renálních funkcí řada dalších stavů a před vznikem AIN zde již může být přítomna poměrně významná renální dysfunkce. Zde je pak místo renální biopsie nezastupitelné. Odhalit přítomnost AIN nám biopsie pomůže i u jedinců, kde je noxa neznámá (až 30 % případů) a na onemocnění se tolik nepomýšlí.

Většina studií se shoduje v tom, že zahájení terapie KS co nejdříve po zjištění AIN je spojeno s lepší renální prognózou.^{6,7} To, zda iniciální podávání pulsů KS má lepší účinky na výslednou renální funkci než samotné perorální KS, však úplně jasné není. V této studii byla u všech nemocných dávka prednisonu stejná, skupiny rozdělené na tercily se ale lišily v tom, že v prvním tercilu nemocných (léčba byla zahájena do osmého dne od stanovení diagnózy) byly častěji podávány pulsní KS (v 61 %) v porovnání s druhým a třetím tercilem, kde léčba byla zahájena později (mezi 8.–23. dnem) anebo až po 23. dni (zde byly pulsy podány jen v 33 %, resp. 38 % případů). Časnější a intenzivnější léčba pulsy KS mohla přispět k rychlejší obnově renální funkce. Vysoké dávky pulsního přípravku Solu-Medrol ($500\text{--}1\,000 \text{ mg}$ tři dny za sebou) mohou také umožnit podávat následně nižší dávky perorálního prednisonu, což celkově snižuje nežádoucí účinky spojené s léčbou. Čím intenzivnější je léčba v úvodu, tím lépe, neboť většina autorů se shoduje, že zásadního efektu na zlepšení renální funkce je dosahováno během prvního měsíce léčby, pak se již renální funkce (až na výjimky) příliš nezlepšuje. Zlepšení renální funkce při léčbě KS je z velké části způsobeno ústupem edému intersticia, který zde bývá přítomen. Pokud je ale léčba podána až za delší dobu (tři až čtyři týdny),

může již edém přecházet v chronické změny charakteru fibrózy, které již nejsou léčbou ovlivnitelné. Vysazovat léčbu je tudíž vhodné během dalších pěti až šesti týdnů tak, aby celková délka terapie KS nepřesahovala osm týdnů.

Nepochybnou skutečností v poslední době je, že se mění struktura pacientů (přibývá seniorů) a léků (přibývá IPP), které jsou asociovány s AIN. U IPP je s nimi spojeno riziko do značné míry dané dlouhodobostí jejich užívání a AIN často přechází do chronického poškození ledvin.^{8,9} Na tomto místě je

třeba apelovat na to, že léčba rizikovými léky by měla být co nejkratší. Zatímco u ATB je to vcelku samozřejmé a u NSA jsme se to již naučili, léčba IPP se často zahájí indikovaně, ale již ji nikdo neukončí a léčba pokračuje „automaticky“, aniž bychom se zamysleli nad její účelností. Stejně tak je třeba edukovat kolegy z ostatních odborností, aby si byli vědomi rizika vzniku AIN u jimi předepisovaných léků a nemocným pravidelně vyšetřovali hodnotu kreatininu v séru; to se týká např. gastroenterologů a podávání léků obsahujících 5-aminosalicyláty.¹⁰

LITERATURA

1. Valluri A, Hetherington L, Mcquarrie E, et al. Acute tubulointerstitial nephritis in Scotland. QJM 2015;108:527–532.
2. Raghavan R, Eknoyan G. Acute interstitial nephritis – a reappraisal and update. Clin Nephrol 2014;82:149–162.
3. Goicoechea M, Rivera F, López-Gómez JM. Spanish Registry of Glomerulonephritis: increased prevalence of acute tubulointerstitial nephritis. Nephrol Dial Transplant 2013;28:112–115.
4. Haas M, Spargo BH, Wit EJ, Meehan SM. Etiologies and outcome of acute renal insufficiency in older adults: a renal biopsy study of 259 cases. Am J Kidney Dis 2000;35:433–447.
5. Khwaja A. KDIGO clinical practice guidelines for acute kidney injury. Nephron Clin Pract 2012;120:c179–c184.
6. Muriithi AK, Leung N, Valeri AM, et al. Biopsy-proven acute interstitial nephritis, 1993–2011: a case series. Am J Kidney Dis 2014;64:558–566.
7. Prendecki M, Tanna A, Salama AD, et al. Long-term outcome in biopsy-proven acute interstitial nephritis treated with steroids. Clin Kidney J 2017;10:233–239.
8. Lazarus B, Chen Y, Wilson FP, et al. Proton Pump Inhibitor Use and the Risk of Chronic Kidney Disease. JAMA 2016;316:238–246.
9. Xie Y, Bowe B, Li T, et al. Proton Pump Inhibitors and Risk of Incident CKD and Progression to ESRD. J Am Soc Nephrol 2016;27:3153–3163.
10. Siddique N, Farmer C, Muller AF. Do gastroenterologists monitor their patients taking 5-amino-salicylates following initiation of treatment. Frontline Gastroenterol 2015;6:27–31.