

Biomarkery renálního poškození a reparace jako prediktory kontrastní látkou indukovaného akutního poškození ledvin (AKI): subanalýza studie PRESERVE

Parikh CH, Liu C, Mor MK, et al. Kidney Biomarkers of Injury and Repair as Predictors of Contrast-Associated AKI: A Substudy of the PRESERVE Trial.

Am J Kidney Dis 2020;75:187–194.

Kontrastní látkou indukované akutní poškození ledviny (CI-AKI) je třetí nejčastější příčinou akutního poškození ledvin. Je spojeno se zvýšenou morbiditou a mortalitou. V rámci prevence této komplikace je dle doporučení KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes) z roku 2012 u pacientů ve zvýšeném riziku pre- nebo periprocedurálně podáván intravenózně izotonický roztok chloridu sodného nebo bikarbonát sodný, ev. perorálně N-acetylcystein. Přes zavedenou klinickou praxi nejsou data podporující uvedenou profylaxi CI-AKI konzistentní. PRESERVE byla multicentrická (USA, Austrálie, Nový Zéland, Malajsie) dvojitě zaslepená, randomizovaná studie, které se zúčastnilo 5 177 pacientů podstupujících angiografii s vysokým rizikem renálního poškození po podání kontrastní látky s cílem porovnat efekt intravenózní aplikace bikarbonátu sodného s chloridem sodným a perorálního acetylcysteinu s placebem v rámci prevence CI-AKI. Nebyl prokázán přínos bikarbonátu ani acetylcysteinu ve vztahu k mortalitě nebo k ovlivnění AKI. Inkluze pacientů do studie PRESERVE byla podmíněna poklesem odhadované glomerulární filtrace (eGFR), stejně jako ve většině ostatních studií týkajících se CI-AKI, hodnocené na základě koncentrace kreatininu v séru. Přestože je rutinně používána, ukazuje se koncentrace kreatininu v séru opakovaně jako marker nedostatečně reflektující tkáňové poškození a zachycující subklinické stadium choroby. Pacienti splňující shodná kritéria na základě sérové koncentrace kreatininu pak tvoří heterogenní populaci s variabilním rizikem vývoje analyzovaných proměnných, což je pro hodnocení klinických studií krucálním problémem.

Cílem subanalýzy studie PRESERVE bylo zjistit, zda by koncentrace některých biomarkerů v séru a v moči mohly pomoci lépe stratifikovat pacienty k ohodnocení mortalit-

ního rizika souvisejícího s podáním kontrastní látky a rizika vývoje CI-AKI. Uspořádání studie PRESERVE ve faktoriálním uspořádání 2×2 umožnilo vedle randomizovaného srovnání intravenózního podání 1,26% bikarbonátu sodného a 0,9% chloridu sodného podávaných v období 24 hodin před provedením angiografie, v jejím průběhu a po jejím skončení dle přesného protokolu zároveň dvojitě zaslepené porovnání účinku perorálně podávaného acetylcysteinu v dávce 1 200 mg hodinu před angiografií a následně 2× denně po dobu čtyř dní v celkem deseti dávkách s placebem. Do studie bylo zahrnuto 5 177 pacientů s chronickým onemocněním ledvin s eGFR < 45 ml/min/1,73 m², za současné přítomnosti diabetu s eGFR < 60 ml/min/1,73 m². Primární cílový ukazatel (MAKE-D) zahrnoval úmrtí, nutnost dialýzy nebo vzestup koncentrace kreatininu v séru o nejméně 50 % vůči vstupní hodnotě 90. den po intervenci s potvrzením minimálně stejné koncentrace kreatininu v séru za dalších 14 dní. Sekundárním cílovým ukazatelem byla detekce CI-AKI definovaná jako vzestup koncentrace kreatininu v séru o ≥ 25 % nebo o ≥ 44 μ mol/l vzhledem ke vstupní hodnotě za 3–5 dní po angiografii. V subanalýze byly měřeny biomarkery v plazmě (916 pacientů) a v moči (797 pacientů) ze vzorků odebraných 1–2 hodiny před angiografií. Jednalo se o biomarkery tkáňového poškození KIM-1 (kidney injury marker 1), NGAL (neutrophil gelatinase-associated lipocalin), IL-18 (interleukin 18) a o biomarkery reparace MCP-1 (monocyte chemoattractant protein 1), UMOD (uromodulin) a YKL-40 (chitinase-3-like protein 1). Ve skupině pacientů, u nichž se po angiografii vyvinuly komplikace splňující kritéria MAKE-D, byl přítomen vyšší vstupní poměr hodnot albumin/kreatinin v moči (UACR) a nižší eGFR. Z plazmatických biomarkerů byla u pacientů splňujících kritéria MAKE-D významně vyšší hod-

nota KIM-1, NGAL a YKL-40, koncentrace UMOD v plazmě byla naopak významně nižší v porovnání s pacienty, kteří primárního výstupu nedosáhli. Z močových biomarkerů byla zaznamenána u pacientů s MAKE-D významně vyšší koncentrace NGAL, IL-18 a YKL-40. Pacienti, u kterých se vyvinulo CA-AKI, měli významně vyšší koncentraci pouze KIM-1 v plazmě v porovnání s pacienty, u kterých k této komplikaci nedošlo. Po adjustaci na UACR a vstupní eGFR zůstaly výsledky plazmatických biomarkerů konzistentní, z močových biomarkerů přetrvávaly významně zvýšené hodnoty IL-18 a YKL-40. Žádný významný rozdíl mezi močovými biomarkery nebyl doložen mezi skupinou CI-AKI a pacienty bez CI-AKI. Nejvyšší senzitivitu a specificitu na základě ROC (Receiver Operating Characteristic) křivky pro ukazatel MAKE-D vykazovala výše koncentrace

YKL-40 v plazmě (0,66; 95% interval spolehlivosti [CI] 0,59–0,73) a KIM-1 (0,65; 95% CI 0,58–0,72). Další analýza prokázala, že pokud by do vstupního screeningu byli zahrnuti pacienti s hodnotou biomarkerů KIM-1 a YKL-40 převyšující 50% percentil, zvýšil by se výskyt MAKE-D o 12 %, což by vedlo k možné redukci nutného počtu pacientů zahrnutých do studie o 30 % při zachování dostatečné statistické síly studie.

Závěrem lze shrnout, že schopnost plazmatických a močových biomarkerů, které charakterizují jistou míru tkáňového poškození před aplikací kontrastní látky predikovat vývoj kontrastem indukovaného akutního poškození ledviny, je relativně nízká. Nicméně, nové biomarkery mohou pomoci k přesnější stratifikaci pacientů v rámci studií CI-AKI.

KOMENTÁŘ

Doc. MUDr. Alena Paříková, Ph.D.

Je velmi dobře známo, že akutní poškození ledvin (AKI), zvláště závažné, je rizikovým faktorem pro vývoj či progresi chronického onemocnění ledvin, kardiovaskulárních onemocnění, rekurenci AKI, hospitalizovanost, a v neposlední řadě pro mortalitu. U pacientů s chronickým onemocněním ledvin (CKD) jsou vzhledem k nižším renálním rezervám a následně vyššímu riziku progresu do terminálního stadia onemocnění ledvin (ESRD) epizody AKI obzvláště problematické. Proto je hledání markerů, které by napomohly identifikovat pacienty nacházející se ve zvláště vysokém riziku, předmětem studií posledních 10–15 let. Nicméně, klinická použitelnost prediktivních modelů složených z různých biomarkerů je stále v začátcích.

Obecně řečeno, za biomarkery jsou považovány látky použitelné k predikci nebo mající roli v etiologii daného jevu, čímž umožňují pochopit patofyziologické mechanismy, jejich rozsah a předpovědět následující vývoj. Ve většině studií, v klinických modelech a v modelech odhadu rizika poškození ledvin jsou používány tradiční markery, koncentrace kreatininu v séru, míra proteinurie nebo albuminurie. Je však také dobře známo, že změny hodnot těchto markerů jsou zachytitelné až v určitém stupni renálního poškození. Navíc, koncentrace kreatininu v séru odráží reálnou hodnotu glomerulární filtrace za stabilních podmínek, ne během poklesu renální funkce a v koncentracích v séru dochází i za běžných podmínek k fluktuacím, mění se míra svalové produkce kreatininu, ovlivňuje jej hmotnost. Změny koncentrací kreatininu v séru se opožďují za změnami renální funkce s odstupem 2–5 dní. Kreatinin není pouze filtrován v glomerulu, ale je rovněž secernován v tubulech. Sekrece může být ovlivněna nejen poškozením ledvin, ale i některými léky modifikujícími tubulární sekreci (např. trimetoprim, salicyláty). Dalším z biomarkerů reflektujících glomerulární poškození je sérový cystatin, volně filtrovaný v glomerulech, reabsorbovaný v proximálním tubulu, bez podílu tubulární sekrece. Jeho sérové koncentrace nejsou ovlivněny hmotností, změnami svalové masy nebo nutriční. Poločas eliminace cystati-

nu je třikrát kratší než poločas kreatininu v séru (1,5 hodiny), proto jeho koncentrace při poklesu renální funkce stoupají rychleji, s odstupem 12 až 24 hodin. Albuminurie ovšem snižuje jeho míru reabsorpce. Pokud u pacienta dochází k albuminurii, kompetuje albumin s cystatinem vzhledem ke stejnému způsobu tubulární reabsorpce, tudíž u pacientů s proteinurií nelze cystatin jako marker glomerulární filtrace použít.

V případě epizody AKI rapidně stoupají v moči koncentrace proteinů reflektujících tubulární poškození. Tyto markery jsou detekovatelné i v moči osob bez AKI a je známa jejich asociace s vyšší mírou progresu CKD, nezávisle na glomerulární funkci a albuminurii. Výskyt některých tubulárních proteinů v moči při nepatrném poškození tubulů by tak mohl pomoci identifikovat osoby s onemocněním ledvin, u nichž zatím nedošlo k detekovatelným změnám glomerulárních markerů. Pacienti se stejnou eGFR a UACR se známkami tubulárního poškození či dysfunkce budou pravděpodobně méně odolní vůči toxickým, zánětlivým nebo hemodynamickým inzultům než pacienti s intaktními tubuly a funkcí.

Mezi běžně vyšetřované markery tubulárního poškození s ohledem na AKI patří především NGAL (neutrophil gelatinase-associated lipocalin), KIM-1 (kidney injury marker 1) a IL-18 (interleukin 18). Kromě nich jsou zkoumány další, odrážející spíše funkci tubulárních buněk než poškození: uα1m (močový alpha-1-mikroglobulin), uβ2m (močový beta-2-mikroglobulin), uUMOD (močový uromodulin). NGAL je považován za spolehlivý diagnostický a prognostický marker AKI. Jeho sérové a močové koncentrace stoupají mnohem dříve, již po dvou hodinách od inzultu, a má vyšší senzitivitu než sérový kreatinin při akutním poškození ledvin. Vzestup sérových a močových koncentrací NGAL je patrný při AKI indukovaném kontrastní látkou, při AKI na podkladě ischemie a lékového poškození (takrolimus, cyklosporin A). NGAL dosahuje měřitelných hodnot i u zdravé populace, je volně filtrován glomeruly, reabsorbován v proximálním tubulu, albuminurie

jeho exkreci zvyšuje. Vzestup močových koncentrací je pro ranou detekci AKI specifitější než vzestup koncentrací sérových. Vzestup močových koncentrací NGAL u pacientů v septickém šoku umožňuje predikovat vývoj AKI. U příjemců po transplantaci jater byl popsán jako senzitivní a specifický marker AKI, u příjemců po transplantaci ledviny od kadaverózního dárce v kombinaci s IL-18 v moči jako senzitivní časný prediktor opožděného nástupu funkce štěpu. Vzestup koncentrace IL-18 v moči je vysoce senzitivní a specifický pro ischemické a toxické AKI. Byl rozsáhle studován a popsán jako senzitivní prediktivní marker AKI u pacientů po kardiokirurgických výkonech. Dosud nejednoznačné výsledky přinesly studie týkající se močových koncentrací IL-18 po podání kontrastní látky u pacientů s CI-AKI. KIM-1 je membránový glykoprotein, který se v moči zdravých jedinců nevyskytuje. Hraje roli v regeneraci poškozených epitelálních buněk. Byla popsána jeho přítomnost v moči pacientů 24 hodin po koronarografii s aplikací izoosmolární a hypoosmolární kontrastní látky, u kterých během 48 hodin po výkonu nedošlo k významným změnám sérové koncentrace kreatininu. Močový KIM-1 se jeví jako potenciálně senzitivní biomarker AKI. Několik studií prokázalo asociaci mezi plazmatickou koncentrací KIM-1 a progresí CKD. Močový UMOD je syntetizován v ascendentním raménku Henleovy kličky a v distálním tubulu. Jeho koncentrace odráží funkční schopnosti tubulů. Nižší koncentrace

uMOD jsou asociovány s progresí CKD nezávisle na eGFR a UACR. Recentní studie SPRINT potvrdila jak zmíněnou asociaci, tak vztah mezi nižšími koncentracemi uMOD a následným rizikem vzniku AKI během téměř čtyřletého sledování nezávisle na eGFR, UACR, dalších rizikových faktorech CKD a AKI. YKL-40 je produkován řadou buněk v rámci imunitní odpovědi na buněčné poškození. Některé studie vyhodnotily močový YKL-40 jako dobrý prediktor sepsí indukovaného AKI. U pacientů po transplantaci ledviny jeho vyšší koncentrace v moči lépe než sérové nebo močové koncentrace NGAL reflektovaly riziko a tíži AKI. Na druhé straně, dle některých dat jsou vysoké koncentrace YKL-40 provázeny elevací hodnot zánětlivých parametrů a ovlivněny proteinurií, což naznačuje spíše roli v inflamatorních procesech než v patofyziologii AKI.

Závěrem, v současnosti se mnohé proteiny, jejichž hodnoty odrážejí tubulární funkce a poškození, jeví jako potenciálně vhodné k odhadu míry akutního poškození ledvin. Nicméně, jejich prediktivní role v odhadu vývoje CKD zůstává nejasná. Zvýšená plazmatická a močová koncentrace biomarkerů před expozicí kontrastní látky do jisté míry reflektuje preexistující tkáňové poškození, nicméně je slabým prediktorem reakce tkáně na podání kontrastní látky. K tomu, abychom porozuměli, jakým způsobem využít nových biomarkerů k odhadu reparačních schopností ledvin a vytvořit z nich prognostický nástroj, je potřeba dalších studií.

LITERATURA

1. Weisbord SD, Gallagher M, Jneid H, et al.; PRESERVE Trial Group. Outcomes after Angiography with Sodium Bicarbonate and Acetylcysteine. *N Engl J Med* 2018;378:603–614.
2. Schulz CA, Engström G, Nilsson J, et al. Plasma kidney injury molecule-1 (p-KIM-1) levels and deterioration of kidney function over 16 years. *Nephrol Dial Transplant* 2020;35:265–273.
3. Bullen AL, Katz R, Lee AK, et al. The SPRINT trial suggests that markers of tubule cell function in the urine associate with risk of subsequent acute kidney injury while injury markers elevate after the injury. *Kidney Int* 2019;96:470–479.
4. Mosa O, Skitek M, Jerin A. Validity of Klotho, CYR61 and YKL-40 as ideal predictive biomarkers for acute kidney injury: review study. *Sao Paulo Med J* 2017;135:57–65.
5. Liu KD, Yang W, Anderson AH, et al. Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC) study investigators. Urine neutrophil gelatinase-associated lipocalin levels do not improve risk prediction of progressive chronic kidney disease. *Kidney Int* 2013;83:909–914.