

Nová doporučení KDIGO pro léčbu glomerulárních onemocnění

MUDr. Zdenka Hrušková, Ph.D.; prof. MUDr. Vladimír Tesař, DrSc., FASN, FERA

Klinika nefrologie 1. LF UK a VFN v Praze

SOUHRN

V roce 2021 vyšla nová doporučení KDIGO pro léčbu glomerulárních onemocnění, která jsou v tomto přehledu stručně shrnuta. Stejně jako vlastní doporučení je článek rozdělen do 11 podkapitol, z nichž jedna se věnuje obecným principům léčby glomerulárních onemocnění a deset dalších pak konkrétním onemocněním nebo skupině onemocnění. V obecné rovině lze v doporučeních vysledovat snahu o snížení expozice vysokým dávkám kortikosteroidů a zavedení novějších léčebných možností včetně biologické terapie do standardních terapeutických postupů. Silnější je např. postavení rituximabu v léčbě membranózní nefropatie či ANCA-asociované vaskulitidy, ale i u minimálních změn glomerulů.

KLÍČOVÁ SLOVA: biopsie ledviny – glomerulární onemocnění – imunosupresivní léčba – KDIGO – kortikosteroidy – rituximab

Úvod

Vzhledem k tomu, že od publikace prvních doporučení Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO)¹ pro oblast glomerulárních onemocnění uplynulo téměř deset let a v řadě oblastí byly proti verzi z roku 2012 dostupné výsledky nových studií, byla v roce 2021 po několikaletém úsilí autorů týmu KDIGO publikována doporučení nová.² Cílem tohoto článku je přinést základní přehled doporučených postupů u glomerulárních onemocnění (glomerulonefritid, GN) se zdůrazněním nejdůležitějších změn, které nová doporučení přinesla. Kromě podrobného textu doporučení KDIGO vychází tento přehledový článek z komentovaného souhrnu, který publikaci vlastních doporučení doprovázel.³ Stejně jako v anglickém souhrnu nejsou ani v tomto článku citovány původní literární zdroje, které lze v případě zájmu dohledat v textu vlastních doporučení KDIGO. Vynechána je problematika případné následné transplantace ledviny a jen velmi okrajově jsou zmíněna doporučení pro léčbu dětí.

Doporučení jsou shrnuta v 11 kapitolách, z nichž jedna se zabývá obecnými principy péče o glomerulární onemocnění a dalších deset pak přímo jednotlivými onemocněními nebo skupinou onemocnění. Kromě vlastních „doporučení“ (recommendations) formulovaných na základě dostatečných důkazů a plynoucích obvykle z výsledků randomizovaných studií obsahuje dokument KDIGO

mnoho „praktických bodů“ (practice points), které jsou spíše radami expertů, jak postupovat v situacích, pro které nemáme dostatečné doklady, ale rozdělení přesahuje rozsah a cíl tohoto přehledového textu.

Kapitola 1: Obecné principy péče o glomerulární onemocnění

V kapitole je zdůrazněn význam biopsie ledviny, která zůstává „zlatým standardem“ pro diagnostiku GN. V určitých případech zmíněných v doporučeních je ale možné léčbu zahájit a stanovit i bez nutnosti potvrzení biopsií, např. v případě PR3 (proteináza 3) nebo MPO (myeloperoxidáza), ANCA (protilátky proti cytoplazmě neutrofilů) vaskulitidy, anti-PLA2R (receptor pro fosfolipázu A2) pozitivní membranózní nefropatie, anti-GBM (glomerulární bazální membrána) choroby nebo u nefrotického syndromu u dětí. Opakovaná biopsie ledviny by měla být provedena, pokud je očekáváno, že by výsledek mohl změnit diagnózu, léčebný plán nebo přispět ke zhodnocení prognózy.

V další části kapitoly je diskutován optimální postup při měření proteinurie, kde preferovaným způsobem je 24hodinový sběr moči, pro odhad glomerulární filtrace je to pak výpočet ze sérové koncentrace kreatininu podle vzorce Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI). U všech pacientů s GN by mělo být součástí vyšetření také zhodnocení močového sedimentu.

TAB. 1 Riziko progresu u membranózní nefropatie a doporučený léčebný postup (podle KDIGO 2021)

	Nízké riziko	Střední riziko	Vysoké riziko	Velmi vysoké riziko
Kritéria	Normální eGFR, PRU < 3,5 g/d a S-alb. > 30 g/l NEBO normální eGFR, PRU < 3,5 g/d nebo pokles > 50 % po 6 měsících konzervativní terapie	Normální eGFR, PRU > 3,5 g/d a bez poklesu o > 50 % po 6 měsících konzervativní terapie A nesplňuje vysoké riziko	eGFR < 60 ml/min/1,73 m ² a/nebo PRU > 8 g/den po > 6 měsících NEBO normální eGFR, PRU > 3,5 g/d a bez poklesu o > 50 % po 6 měsících konzervativní terapie A aspoň jedno z dalších kritérií: ■ S-alb < 25 g/l ■ Anti-PLA ₂ R > 50 RU/ml ■ U-α ₁ -mikroglobulin > 40 µg/min ■ U-IgG > 1 µg/min ■ U-β ₂ -mikroglobulin > 250 mg/d ■ Index selektivity > 0,2	Nefrotický syndrom s život ohrožujícími komplikacemi NEBO rychlý, jinak nevysvětlitelný, pokles renální funkce
Doporučený postup	Jen observace	Jen observace NEBO RTX NEBO CNI ± KS	RTX NEBO CYC + KS NEBO CNI + RTX	CYC + KS

CNI – kalcineurinové inhibitory; CYC – cyklofosfamid; eGFR – odhadovaná glomerulární filtrace; KS – kortikosteroidy; PRU – proteinurie; RTX – rituximab.

Autoři se dále v této kapitole zmiňují o všeobecných léčebných principech u GN, léčbě komplikací a podpůrné terapii, např. v případě otoků u nefrotického syndromu, hypertenze, dyslipidemie, při riziku tromboembolických komplikací či infekcí. Obecně platí, že bychom se výběrem imunosupresivní terapie u GN měli snažit zvrátit morbiditu bezprostředně vyplývající z primárního onemocnění, zabránit progresi onemocnění a zároveň minimalizovat riziko nežádoucích účinků.

V poslední části se kapitola 1 věnuje dietním opatřením a také těhotenství, které by mělo být plánováno a řešeno ve spolupráci nefrologa a porodníka.

Kapitola 2: IgA nefropatie/IgA vaskulitida

Diagnózu IgA nefropatie (IgAN) je možno stanovit pouze na základě biopsie ledviny, jejíž hodnocení by mělo zahrnovat tzv. MEST-C skóre (hodnotící mesangiální a endokapilární hypercelularitu, segmentální sklerózu, tubulární atrofii/intersticiální fibrózu a přítomnost srpků). Užitečným nástrojem pro zhodnocení prognózy IgAN může být predikční vzorec dostupný pro rychlý výpočet také online (<https://qxmd.com/>).

Primárním léčebným postupem u IgAN zůstává optimalizace podpůrné terapie. Všichni pacienti by měli mít dobrou kontrolu krevního tlaku, pro pacienty s proteinurií > 0,5 g/den je doporučena jako první volba terapie inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu (ACEI) nebo sartany, která je také doporučena pro pacienty s takto vysokou proteinurií, i pokud nemají hypertenzi. U pacientů, kteří přes optimální podpůrnou terapii (po aspoň 90 dnů) zůstávají ve vysokém riziku progresu CKD (s proteinurií > 0,75–1 g/den) by měla být zvážena šestiměsíční léčba kortikosteroidy. S pacienty by měla

být diskutována možná toxicita terapie, zejména tam kde je GFR < 50 ml/min/1,73 m². Protože nejsou důkazy o prospěchu terapie kortikosteroidy z klinických studií úplně jednoznačné, je třeba terapii velmi pečlivě vážit nebo se jí i vyhnout v případě rizikových pacientů, např. s GFR < 30 ml/min/1,73 m², diabetem, obezitou, latentní infekcí, aktivní vředovou chorobou, osteoporózou apod. Cílem terapie IgAN by mělo být dosažení proteinurie < 1 g/den. Kombinovaná imunosuprese není (až na výjimky ve specifických případech) indikována, pro pacienty v našich podmínkách se nedoporučuje ani tonzilektomie. Pouze u pacientů s rychle progredující srpkovitou IgAN by měla být nabídnuta terapie cyklofosfamidem a kortikosteroidy (podle doporučení u ANCA-asociované vaskulitidy, viz dále).

U pacientů s IgA vaskulitidou a extrarenálním postižením by neměla být terapie kortikosteroidy zahajována jako prevence nefritidy, ale rozsah a závažnost extrarenálního postižení může ovlivňovat zvolenou imunosupresi. U pacientů s IgA vaskulitidou a postižením ledvin je vhodné využít podpůrnou terapii stejně jako u IgAN a v případě rizika progresu chronického onemocnění ledvin (CKD) také zvážít terapii kortikosteroidy. U rychle progredující glomerulonefritidy (RPGN) je léčba opět vedena jako podle doporučení u ANCA-asociované vaskulitidy.

Kapitola 3: Membranózní nefropatie (MN)

U pacientů s typickým obrazem – nefrotickým syndromem a pozitivitou anti-PLA₂R protilátek již není podle KDIGO 2021 nutná biopsie ledvin, nicméně i tak může biopsie přinést doplňující informaci. U všech pacientů s MN by měla být vyloučena sekundarita (malignita, infekce, sarkoidóza, lupus, poléková MN apod.).

Pro volbu dalšího postupu by mělo být u MN zhodnoceno riziko progresu a ztráty funkce ledvin a terapie pak tomuto riziku přizpůsobena (viz **tabulku 1**). Zatímco u nízkého rizika progresu není imunosupresivní terapie nutná, terapie by měla být zvážena u pacientů s aspoň jedním rizikovým faktorem či výskytem komplikací. Obecně lze volit mezi rituximabem, cyklofosfamidem v alternujícím režimu s kortikosteroidy nebo kalcineurinovými inhibitory. Po zahájení terapie se doporučuje sledovat hodnoty antiPLA₂R protilátek, které mohou napomoci v hodnocení odpovědi na terapii i při volbě dalšího léčebného postupu.

U pacientů s relapsem je možné opakovat původní terapii nebo pacienty (pokud dříve užívali cyklofosfamid či kalcineurinové inhibitory) převést na rituximab. Složitější je postup u pacientů refrakterních na terapii, ale obecně lze shrnout, že při klesající GFR by měla být zvážena terapie cyklofosfamidem a kortikosteroidy, při stabilní GFR pak rituximab (eventuálně, pokud již byl použit a nedostačoval, k němu lze přidat kalcineurinový inhibitor). Profylaktická antikoagulační terapie by u membranózní nefropatie měla být zvážena na základě zhodnocení poměru rizika tromboembolických komplikací a rizika krvácení.

Kapitola 4: Nefrotický syndrom u dětí

U dětí s nefrotickým syndromem není biopsie nutná, předpokládá se výskyt minimálních změn, a tedy steroid-senzitivní nefrotický syndrom. Oproti KDIGO 2012 byla doporučená doba léčby vysokodávkovanými kortikosteroidy snížena na 8–12 týdnů. Pro děti s často relabujícím nebo steroid-dependentním nefrotickým syndromem se jako prevence relapsu doporučuje během infekcí léčba kortikosteroidy v dávce 0,5 mg prednisonu/kg/den podávané 5–7 dní.

U často relabujícího nefrotického syndromu s projevy nežádoucích účinků kortikosteroidů nebo u steroid-dependentního nefrotického syndromu se doporučuje zvážit jiné imunosupresivum jako kortikosteroid-šetřící agens – např. cyklofosfamid, levamisol, mykofenolát-mofetil, rituximab nebo kalcineurinový inhibitor.

U dětí se steroid-rezistentním nefrotickým syndromem se jako lék první volby doporučuje kalcineurinový inhibitor, role rituximabu v této indikaci se zdá limitovaná.

Kapitola 5: Minimální změny glomerulů u dospělých

Na rozdíl od dětí je u dospělých nefrotický syndrom indikací k biopsii. U pacientů s minimálními změnami, kteří odpoví na terapii kortikosteroidy, je prognóza velmi dobrá. Lékem volby jsou vysokodávkované kortikosteroidy, které by neměly být podávány déle než 16 týdnů a již dva týdny po dosažení remise by mělo být zahájeno snižování dávky. U pacientů s (relativní) kontraindikací terapie kortikosteroidy je možné zvážit cyklofosfamid, kalcineurinový inhibitor, mykofenolát a eventuálně rituximab.

Při ojedinělých relapsech se doporučuje terapie kortikosteroidy, v případě častých relapsů a/nebo steroid-dependentního nefrotického syndromu je možno volit mezi cyklofosfamidem, rituximabem, kalcineurinovým inhibitorem nebo mykofenolátem, s přihlédnutím k předchozí podané terapii i preferenci pacienta.

Kapitola 6: Fokálně segmentální glomeruloskleróza (FSGS)

V doporučeních je navržena nová klasifikace FSGS, která onemocnění dělí do čtyř skupin – na primární, genetické, sekundární a „nejasné příčiny“. Od termínu idiopatická FSGS se pak doporučuje upustit. U pacientů s nálezem FSGS v biopsii je při absenci nefrotického syndromu (proteinurie < 3,5 g/d nebo proteinurie > 3,5 g/d, ale s albuminem > 30 g/l) doporučeno vyloučit sekundární formy FSGS, zvážit genetický screening, nezahajovat imunosupresivní terapii a pacienta sledovat a léčit jen podpůrnou terapií.

Co se týče imunosupresivní terapie primární FSGS, základní doporučení zůstala stejná – lékem první volby jsou vysokodávkované kortikosteroidy, u pacientů steroid-rezistentních nebo těch netolerujících terapii je doporučena terapie kalcineurinovými inhibitory. Maximální délka iniciální vysoké dávky terapie kortikosteroidy je 16 týdnů, na této době ale není nutno trvat, pokud pacient vůbec nereaguje nebo vykazuje nežádoucí účinky. Pokud je rychle dosaženo remise, může být snížení zahájeno již dva týdny po ní. Celková doba léčby kortikosteroidy by měla být šest měsíců, doba léčby kalcineurinovými inhibitory (v případě jejich efektu) minimálně 12 měsíců. Jiné možnosti léčby rezistentní FSGS jsou v tuto chvíli omezené.

Kapitola 7: Glomerulonefritidy při infekcích

Kapitola je rozdělena na problematiku poškození glomerulů při nebo po bakteriálních infekcích (např. postinfekční GN, shuntová GN, GN při endokarditidě), virových infekcích (hepatitida C, hepatitida B, HIV) a u nás vzácných parazitárních infekcích (schistosomiáza, filarióza, malárie). Vzhledem k poměrně specifickému charakteru této kapitoly nebude její obsah v tomto článku dále podrobněji rozebírán.

Kapitola 8: Glomerulární onemocnění s membranoproliferativními rysy

Vzhledem k tomu, že membranoproliferativní rysy v biopsii jsou nacházeny u heterogenní skupiny onemocnění, která mohou vyžadovat zcela rozdílnou terapii, doporučení navrhla vynechat původní vžitý termín membranoproliferativní GN.

V úvodní diferenciální diagnostice nálezů je nápomocno imunofluorescenční vyšetření, biopsie. Při pozitivitě imunoglobulinů ± komplementu je třeba vyloučit monoklonální gamapatie, infekce a autoimunitní onemocnění, pokud se příčina neobjasní, hovoříme o idiopatické imunokomplexové GN, která je ale u dospělých poměrně vzácná.

Při dominantní pozitivitě komplementu se může jednat o C3 nebo C4 glomerulopatii a je třeba doplnit podrobné vyšetření komplementového systému. Při negativní imunofluorescenci zvažujeme několik onemocnění, na prvním místě jsou ale různé typy trombotické mikroangiopatie.

V případě známé etiologie je vhodná příslušná léčba základního onemocnění. U idiopatické imunokomplexové GN by léčba měla být přizpůsobena závažnosti klinických příznaků i nálezů v biopsii. U pacientů se subnephrotickou proteinurií a normální renální funkcí nebo naopak u pacientů s již významně sníženou funkcí ($\text{GFR} < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) je doporučena jen podpůrná terapie, u nefrotického syndromu s normální GFR léčba kortikosteroidy, u rychle progredující GN terapie kortikosteroidy a cyklofosfamidem a v ostatních případech (abnormální GFR, aktivní močový sediment, různé velké proteinurie) kombinovaná imunosupresivní terapie. U pacientů s C3 glomerulopatií je po vyloučení monoklonální gamopatie při středních a závažnějších nálezech na prvním místě indikována terapie mykofenolátem.

Kapitola 9: ANCA-asociované vaskulitidy (AAV)

AAV jsou nejčastější příčinou RPGN. Diagnóza RPGN by měla být zvažena u všech pacientů s rychlým zhoršením funkce ledvin a aktivním nálezem v močovém sedimentu, u pacientů by pak měla být zhodnocena přítomnost případných extrarenálních projevů, vyšetřen by měl být imunologický panel (kromě ANCA protilátek ještě anti-GBM, antinukleární protilátky a komplement), vyloučena infekce a, pokud to stav dovoluje, provedena biopsie ledviny. V případě positivity ANCA protilátek namířených proti proteináze 3 (PR3-ANCA) nebo myeloperoxidáze (MPO-ANCA) a odpovídajícího klinického nálezu není nutné diagnózu potvrzovat biopsií, aby nedošlo ke zpoždění v zahájení terapie.

V indukční léčbě nové AAV je dnes doporučena terapie kortikosteroidy a buď cyklofosfamidem, nebo rituximabem. Léčba kortikosteroidy může být dle dnešních doporučení snižována rychleji, než bývalo dříve zvykem. Rituximab může být preferován např. u dětí a adolescentů, PR3-ANCA pozitivních, dále u mladších pacientů v riziku gonadotoxicity cyklofosfamidu nebo naopak u starších fragilnějších osob. Lékem volby je rituximab jednoznačně u relabující choroby. Cyklofosfamid může být (kromě nedostupnosti rituximabu) preferován u pacientů s koncentrací kreatininu $> 354 \mu\text{mol/l}$, kteří nebyli zařazeni do největší studie hodnotící účinnost rituximabu, i když je možné ho u těchto pacientů zřejmě bezpečně a účinně kombinovat s dvěma pulsy cyklofosfamidu. Spornější je dnes indikace k plazmaferéze u AAV, doporučení KDIGO navrhuje, aby nebyla u AAV rutinně využívána. Zvažena by měla být u pacientů s koncentrací kreatininu $> 500 \mu\text{mol/l}$ nebo se závažným plicním krvácením, indikována zůstává vždy u pacientů, kteří jsou zároveň anti-GBM pozitivní.

V udržovací léčbě AAV je doporučena terapie nízkodávkovanými kortikosteroidy a buď rituximabem (prefero-

ván jednoznačně u relabující vaskulitidy, dále PR3-ANCA pozitivních, starších fragilních pacientů nebo v případě intolerance či kontraindikace azathioprinu), nebo azathioprinem (preferován např. u hypogamaglobulinemie či pozitivní sérologie hepatitidy B). Délka udržovací terapie by měla být minimálně 18 měsíců, při vysazování je vhodné zohlednit známé rizikové faktory relapsu a terapii případně při vysokém riziku prodloužit.

Kapitola 10: Lupusová nefritida (LN)

U tohoto onemocnění se očekávají větší změny doporučených postupů v blízké budoucnosti, v současné verzi doporučení KDIGO jsou zatím změny stále relativně malé.

Všichni pacienti se SLE (systémový lupus erythematoses), kteří nemají kontraindikace, by měli být léčeni antimalariky. Vzhledem k systémovému charakteru SLE je při jeho léčbě doporučován holistický přístup se snahou o minimalizaci výskytu komplikací samotného onemocnění i podané terapie.

Změny v úvodní léčbě proliferativní LN (třídy III a IV) zahrnují zejména preferenci nižších (zhruba polovičních) dávek kortikosteroidů, než bývalo doporučeno dříve. Kromě kortikosteroidů je v imunosupresivní léčbě možné volit mezi i.v. cyklofosfamidem (nízkodávkovaným) a p.o. mykofenolátem, ale terapii je obecně možné přizpůsobit individuálním potřebám pacientů. Alternativou k běžným postupům může být tzv. multitarget terapie, která využívá kombinace nižší dávky mykofenolátu a kalcineurinového inhibitoru. Dle KDIGO 2021 je možné využít i nový kalcineurinový inhibitor voclosporin. Z biologik je u aktivní LN ke standardní terapii možné přidat belimumab; rituximab má u LN hlavní indikaci v případě perzistující aktivity nebo opakovaných relapsů.

Po ukončení úvodní léčby je lékem volby mykofenolát, ale dle individuálního posouzení může být volen i azathioprin nebo kalcineurinový inhibitor. Dávka kortikosteroidů by měla být snížena na dávky nižší než 5–7,5 mg/den. Celková délka imunosupresivní léčby LN má být alespoň 36 měsíců.

Léčba LN třídy V se v doporučeních nezměnila, imunosuprese je indikována u pacientů s nefrotickým syndromem a využít může být mykofenolát, cyklofosfamid, kalcineurinový inhibitor nebo rituximab, vždy spolu s kortikosteroidy.

Autoři doporučení zdůrazňují, že přestože definice kompletní či parciální odpovědi používá časové okno v délce 6–12 měsíců, při postupném zlepšování může být v běžné klinické praxi dosažení kompletní odpovědi u LN dostačující i po 18–24 měsících. V případě pochyb o aktivitě LN či zvažování vhodnosti vysazení/změny terapie je možné doplnit rebiopsii ledviny.

Kapitola 11: Anti-GBM choroba

Doporučení u anti-GBM choroby se proti původním doporučením prakticky nezměnila. Podobně jako u AAV platí, že biopsie není pro potvrzení diagnózy nutná a její

provedení by nemělo zdržet zahájení léčby. Základním léčebným postupem u anti-GBM choroby zůstává cyklofosfamid, kortikosteroidy a plazmaferézy. Zahájení terapie není doporučeno u pacientů, kteří jsou v době diagnózy dialyzováni, mají nepříznivý nález v biopsii

(100 % srpků nebo > 50 % zaniklých glomerulů) a nemají postižení plic, neboť naděje na zlepšení je mizivá. Udržovací terapie nebývá u anti-GBM choroby nutná, ale měla by být podávána, pokud jsou zároveň pozitivní i ANCA protilátky.

LITERATURA

1. KDIGO Clinical Practice Guidelines for Glomerulonephritis. *Kidney Int* 2012;(Supl.2):1–143.
2. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Glomerular Diseases Work Group. KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Glomerular Diseases. *Kidney Int* 2021;100(4S):S1–S276.
3. Rovin BH, Adler SG, Barratt J, et al. Executive summary of the KDIGO 2021 Guideline for the Management of Glomerular Diseases. *Kidney Int* 2021;100:753–779.