

Můžeme u pacientů s anti-GBM nefritidou odhadnout jejich renální prognózu?

Floyd L, Bate S, Hadi Kafagi A, et al. Risk stratification to predict renal survival in anti-glomerular basement membrane disease.

J Am Soc Nephrol 2023;34:505–514.

KLÍČOVÁ SLOVA: diabetické onemocnění ledvin – finerenon – inhibitory SGLT2 – mineralokortikoidní receptor – progres chronického onemocnění ledvin

Glomerulonefritida s protilátkami proti bazální membráně glomerulů (anti-GBM nefritida) je vzácné (s incidencí přibližně jeden nový pacient na milion obyvatel a rok), ale velmi nebezpečné onemocnění vyvolané tvorbou protilátek proti řetězci $\alpha 3$ kolagenu IV, který je zastoupen v glomerulární i alveolární bazální membráně. Histologicky je anti-GBM nefritida charakterizována rychle progredující srpkovitou glomerulonefritidou (často s nutností hemodialýzy již v době diagnózy) a alveolární kapilaritidou bez léčby s rychlým vývojem nezvratného selhání ledvin a potenciálně fatálním alveolárním krvácením.^{1–3}

Léčba kortikosteroidy, cyklofosfamidem a plazmaferézou významně zlepšila prognózu pacientů, ale částečně i v důsledku pozdní diagnózy je riziko trvalé ztráty renální funkce stále velmi vysoké.

Rizikovými faktory špatné renální prognózy jsou pokročilé renální selhání a zejména oligoanurie již v době diagnózy. KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes) doporučuje nezahajovat imunosupresivní léčbu u pacientů, kteří nemají alveolární krvácení, ale musejí být již v době diagnózy dialyzováni a mají v biopsickém vzorku 100 % srpků nebo více než 50% glomerulosklerózu. Již dříve bylo ukázáno, že prognóza pacientů souvisí s procentem normálních glomerulů a glomerulů postižených srpkou.^{1,3} Dvacet až čtyřicet procent pacientů má kromě protilátek proti GBM ještě protilátky proti cytoplazmě neutrofilů (ANCA), obvykle protilátky proti myeloperoxi-dáze (anti-MPO). Tito pacienti mají lepší šanci na přežití se zachovanou renální funkcí.⁴

Vzhledem k velmi různé prognóze je lépe najít prediktory, které by nám pomohly rozhodnout, jak má být eventuální léčba personalizována. Skóre renálního rizika (Renal Risk Score, RRS) bylo vyvinuto k predikci prognózy

u pacientů s ANCA-asociovanou vaskulitidou⁵ na základě laboratorních a histologických dat.

V komentované mezinárodní multicentrické retrospektivní studii byly analyzovány klinické a histologické parametry, které by mohly sloužit jako prediktory renální prognózy u pacientů s anti-GBM nefritidou a identifikovat pacienty, kteří mohou mít prospěch z imunosupresivní léčby.

Kohorta pacientů byla vytvořena na základě dat ze sedmi center (Manchesteru, Salfordu, Prestonu, Londýna, Prahy, Baltimoru a Irského registru) a zahrnovala období mezi roky 1998–2022. Vstupními kritérii byly biopsicky verifikovaná anti-GBM nefritida s lineární imunofluorescencí podél glomerulární bazální membrány, cirkulující protilátky proti GBM a dostupnost dat týkajících se renální funkce (odhadované glomerulární filtrace) v době diagnózy. Obnova renální funkce byla studována v podskupině pacientů, kteří museli být vstupně léčeni dialýzou.

Nezvratné selhání ledvin bylo definováno jako potřeba náhrady funkce ledvin po dobu alespoň tří měsíců a trvající na konci doby sledování. Obnova renální funkce u pacientů, kteří vstupně vyžadovali dialyzační léčbu, byla definována jako absence nutnosti dialýzy po dobu alespoň tří měsíců.

RRS19 bylo kalkulováno u každého z pacientů na základě odhadované glomerulární filtrace (eGFR) v době diagnózy (Go: eGFR menší než 15 ml/min/1,73 m², G1: eGFR větší než 15 ml/min/1,73 m²), procenta normálních glomerulů v renální biopsii (No: > 25 %, N1: 10–25 %, N2: < 10 %) a zastoupení tubulární atrofie a intersticiální fibrózy (To: tubulární atrofie/intersticiální fibróza – žádná, mírná nebo středně závažná. T1: tubulární atrofie/intersticiální fibróza – středně závažná až těžká).

Každý parametr byl ohodnocen body ($G_1 = 3$, $N_1 = 4$, $N_2 = 6$, $T_1 = 2$), body byly sečteny a dle součtu bylo riziko hodnoceno jako: nízké (0 bodů), středně vysoké (2–7 bodů) a vysoké (8–11 bodů).

Do studie bylo zařazeno 191 pacientů (z nich 20 bylo z Prahy). Pro chybějící data a v jednom případě pro pozitivitu obou typů ANCA a anti-GBM muselo být z hodnocení vyřazeno 17 pacientů, takže pro hlavní analýzu zbylo 174 pacientů a pro analýzu obnovy renální funkce 129 pacientů. Medián doby sledování dosahoval 39,8 měsíce. Imunosupresivní léčbou bylo léčeno 96 % pacientů, 89,7 % kortikosteroidy, 82,2 % plazmaferézou a 83,9 % cyklofosfamidem. Medián doby od podezření na diagnózu k provedení renální biopsie byl šest dní, 81 % pacientů podstoupilo biopsii během 14 dnů od suspekce na diagnózu. Již vstupně potřebovalo dialýzu 74,1 % pacientů, z nich jen 25,6 % pacientů obnovilo renální funkci. Do nezvratného selhání ledvin progredoval stav u 60,9 % pacientů a během doby sledování přibližně třetina (30,5 %) pacientů zemřela.

RRS rozdělilo pacienty z hlediska vývoje nezvratného selhání ledvin následujícím způsobem: u žádného z 16 pacientů s nízkým rizikem se nerozvinulo nezvratné selhání ledvin, naproti tomu ve skupině se středním rizikem se rozvinulo nezvratné selhání ledvin u 17 pacientů (39,5 %) a ve skupině s vysokým rizikem u 89 pacientů (77,4 %). Tříleté přežití bez nutnosti dialýzy bylo 100 % ve skupině s nízkým rizikem, 62,4 % ve skupině se středním rizikem a 20,7 % ve skupině s vysokým rizikem. Predikce byla stejná u pacientů s různými způsoby léčby. Mezi skupinami nebyl významný rozdíl v mortalitě.

Dle univariační analýzy byly prediktory renální prognózy (vývoje nezvratného selhání ledvin) eGFR v době diagnózy, nutnost zahájit ihned v době diagnózy hemodialýzu, procento normálních glomerulů a RRS. V multivariační analýze zůstaly nezávislými prediktory renální prognózy procento normálních glomerulů v renální biopsii a vstupní potřeba dialyzační léčby. eGFR ani přítomnost ANCA již v této analýze neměly žádnou prognostickou roli.

Pacienti, u nichž došlo k obnově nezávislé renální funkce, měli v době diagnózy eGFR 6 ml/min/1,73 m² bez rozdílu ve srovnání s pacienty, u nichž došlo k progresi do nezvratného selhání ledvin (tito pacienti měli vstupní eGFR 5 ml/min/1,73 m², $p = 0,086$, NS).

Biopsie pacientů, u nichž došlo k obnově nezávislé renální funkce, měly ve srovnání s pacienty, kteří zůstali závislí na dialýze, vyšší procento normálních glomerulů (11 % vs. 0 %, $p = 0,008$). Stupeň tubulární atrofie a intersticiální fibrózy se mezi skupinami významně nelišil (27,3 % vs. 30,2 %, $p = 0,413$, NS). Pacienti, u nichž došlo k obnově nezávislé renální funkce, měli častěji střední než vysoké riziko dle RRS (42,6 % vs. 14,6 %, $p < 0,001$). V multivariační analýze zůstalo jediným prediktorem obnovy nezávislé renální funkce procento normálních glomerulů ($p = 0,005$).

Procento normálních glomerulů korelovalo negativně s rizikem vývoje nezvratného selhání ledvin ($p < 0,001$) a pozitivně s pravděpodobností obnovy renální funkce ($p < 0,001$). Pacienti, kteří měli v renální biopsii více než 25 % normálních glomerulů (No), měli lepší prognózu než pacienti s 10–25 % normálními glomeruly (N1). Pacienti ve skupině N1 pak měli také lepší prognózu než pacienti s méně než 10 % normálních glomerulů (N2), a to jak ve smyslu rizika vývoje nezvratného selhání ledvin, tak ve smyslu obnovy nezávislé renální funkce.

Multivariační analýza ukázala, že nutnost dialyzační léčby v době diagnózy a procento normálních glomerulů byly nejlepšími prediktory rizika nezvratného selhání ledvin. Spojení obou parametrů (N2 vs. No + N1) rozdělilo pacienty do čtyř skupin s velmi odlišnou prognózou. Tříleté přežití bez nutnosti dialýzy dosahovalo 96 % u pacientů, kteří vstupně nepotřebovali dialyzační léčbu a měli v biopsii více než 10 % normálních glomerulů; 74 % u pacientů bez nutnosti vstupní dialýzy s méně než 10 % normálních glomerulů; 42,3 % u pacientů, které bylo nutno vstupně léčit dialýzou a měli více než 10 % normálních glomerulů; a jen 14,1 % u pacientů, kteří museli být vstupně léčeni dialýzou a měli v biopsii méně než 10 % normálních glomerulů.

Pozitivní protilátky pouze proti bazální membráně glomerulů mělo 61,5 % pacientů, 38,5 % pacientů mělo navíc pozitivní protilátky ANCA (27,6 % anti-MPO, 10,9 % anti-PR3). Pacienti s protilátkami anti-GBM i ANCA (71,6 % z nich ženy) byli ve srovnání s pacienty jen s anti-GBM starší (63,7 roku vs. 55 let, $p = 0,002$). V obou skupinách byla nutnost dialýzy v době diagnózy velmi podobná (74,6 % vs. 73,8 %) a pacienti v obou skupinách měli také během doby sledování srovnatelnou mortalitu (29,9 % vs. 31,3 %).

U pacientů s pozitivitou anti-GBM i ANCA byl zaznamenán statisticky nevýznamný trend k větší pravděpodobnosti obnovy nezávislé renální funkce (34 % vs. 20,3 %) a k menšímu riziku progresi do nezvratného selhání ledvin (56,7 % vs. 63,6 %). Pacienti s pozitivitou anti-GBM i ANCA měli v biopsii ve srovnání s pacienty, kteří měli pouze anti-GBM protilátky, vyšší zastoupení normálních glomerulů (5 vs. 0, $p = 0,036$), po korekci na počet glomerulů byla prognóza pacientů v obou skupinách stejná.

Pokud byli pacienti rozděleni do čtyř skupin podle positivity protilátek a N2 vs. No + N1, měli pacienti s pozitivitou jen anti-GBM a více než 10 % normálních glomerulů lepší tříleté přežití bez nutnosti dialýzy než pacienti s pozitivitou anti-GBM i ANCA (72,2 % vs. 52,4 %), u pacientů s více než 10 % normálních glomerulů tomu bylo naopak, lepší tříleté dožití s nezávislou renální funkcí měli ve srovnání s pozitivitou anti-GBM i ANCA ve srovnání s pacienty, kteří měli pozitivitu jen anti-GBM protilátky (35,3 % vs. 15,1 %). Podobně tomu bylo s šancí na obnovu renální funkce rok po zahájení léčby.

KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Vladimír Tesař, DrSc., FASN, FERA

Renální prognóza pacientů s anti-GBM nefritidou je stále velmi špatná. Velká část pacientů vyžaduje léčbu dialýzou již v době diagnózy a u většiny pacientů se rozvine nezvratné selhání ledvin. Současná doporučení KDIGO⁶ stále doporučují nepodávat aktivní indukční léčbu pacientům, kteří musejí být vstupně dialyzováni a mají většinu glomerulů postiženou srpkou. Naději i pro tyto pacienty by mohla představovat léčba imlifidázou,⁷ která ale nyní bude procházet testováním ve studii fáze 3. Lepší odhad renálního rizika může přispět ke zlepšení dlouhodobé prognózy těchto pacientů.

Komentovaná studie potvrdila, že skóre renálního rizika (RRS) vyvinuté původně pro ANCA-asociovanou vaskulitidu⁵ může být užitečné i u pacientů s anti-GBM nefritidou. Studie ale ukázala, že rozhodujícími parametry určujícími prognózu pacientů jsou nutnost dialýzy v době diagnózy a procento normálních (nepoškozených) glomerulů v renální biopsii (zásadní rozdíl je mezi pacienty s méně a více než 10 % normálních glomerulů). U většiny pacientů s více než 10 % normálních glomerulů došlo k obnově nezávislé renální funkce. Pacienti s méně než 10 % normálních glomerulů se z hlediska renální prognózy nelišili od pacientů, kteří měli poškozené všechny glomeruly.

Nezvratné selhání ledvin se rozvinulo u 76,6 % pacientů s méně než 10 % normálních glomerulů, ale jen u 33 % pacientů s více než 10 % normálních glomerulů. K obnově nezávislé renální funkce došlo jen u 16,8 % pacientů s méně než 10 % normálních glomerulů ve srovnání s 50 % pacientů s více než 10 % normálních glomerulů. Určení procenta normálních glomerulů je samozřejmě nutno interpretovat opatrně u pacientů s nízkým počtem zachycených glomerulů v renální biopsii. Renální prognóza pacientů nebyla ovlivněna žádnými dalšími sledovanými klinickými i laboratorními parametry (věkem, pohlavím, koncentrací kreatininu v séru nebo hodnotou eGFR či přítomností ANCA).

Na rozdíl od ANCA-asociované vaskulitidy byl model založený na hodnocení dvou nezávislých parametrů (nutnosti vstupní dialýzy a procenta normálních glomerulů) lepším prediktorem renální prognózy než u ANCA-asociované vaskulitidy definované skóre renálního rizika (RRS). Přidání eGFR a rozsahu tubulární atrofie/intersticiální fibrózy predikci významně

nezlepšilo. Tubulární atrofie/intersticiální fibróza není zřejmě prediktorem renální prognózy u pacientů s anti-GBM nefritidou ve srovnání s pacienty s ANCA-asociovanou vaskulitidou vzhledem k rychlejšímu a agresivnějšímu průběhu anti-GBM nefritidy. Podobně je u velmi rychle probíhajícího onemocnění lepším prediktorem renální prognózy ve srovnání s eGFR nutnost zahájení dialyzační léčby.

Důležitým pozorováním je, že po korekci na počet normálních glomerulů neovlivňuje pozitivita ANCA (v rozporu s tradovanou zkušeností) renální prognózu pacientů s anti-GBM nefritidou. Pozitivita ANCA může potenciálně zlepšovat prognózu v důsledku časnější diagnostiky onemocnění. Procento normálních glomerulů (více a méně než 10 %) bylo i u pacientů s pozitivitou anti-GBM i ANCA nezávislým prediktorem prognózy, rozdíl mezi oběma skupinami (více a méně než 10 % glomerulů) byl ale menší než u pacientů s pozitivitou pouze anti-GBM protilátek.

Jednoduchý predikční model vycházející z komentované studie by měl být využíván v klinické praxi a predikce by měla být diskutována i s pacientem před zahájením indukční léčby.

Je třeba si uvědomit, že model rozděluje pacienty do čtyř skupin s výrazně odlišnou prognózou, ale i v té nejhorší prognostické skupině (pacienti, kteří vstupně vyžadují dialýzu a mají v biopsii méně než 10 % normálních glomerulů) má 14,1 % pacientů po třech letech sledování nezávislou renální funkci a u 17,1 % v této kategorii došlo k obnově renální funkce. Model by tedy neměl sloužit k apriornímu rozhodnutí, že tito pacienti nemají být léčeni. Postup (včetně délky a intenzity léčby) by měl být individualizován na základě posouzení pacientových komorbidit a jeho celkové „křehkosti“ a po diskuzi s pacientem a rodinou.

Hlavním omezením studie je její retrospektivní charakter a absence některých důležitých informací (např. titru anti-GBM protilátek).

Výsledky komentované studie by měly ovlivnit i připravovanou revizi doporučení KDIGO, kde je jako hlavní histologický faktor renální prognózy hodnoceno procento glomerulů postižených srpkou a stupeň glomerulosklerózy a procento normálních glomerulů vůbec není bráno v úvahu.⁸

LITERATURA

1. Nasr SH, Collins AB, Alexander MP, et al. The clinicopathologic characteristics and outcome of atypical anti-glomerular basement membrane nephritis. *Kidney Int* 2016;89:897–908.
2. McAdoo SP, Pusey CD. Anti-glomerular basement membrane disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2017;12:1162–1172.
3. Van Daalen EE, Jennette JC, McAdoo SP, et al. Predicting outcome in patients with anti-GBM glomerulonephritis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2018;13:63–72.
4. McAdoo SP, Tanna A, Hrušková Z, et al. Patients double-seropositive for ANCA and anti-GBM antibodies have varied renal survival, frequency of relapse, and outcomes compared to single-seropositive patients. *Kidney Int* 2017;92:693–702.
5. Brix SR, Noriega M, Tennstedt P, et al. Development and validation of a renal risk score in ANCA-associated glomerulonephritis. *Kidney Int* 2018;94:1177–1188.
6. Rovin BH, Adler SG, Barratt J, et al. Executive summary of the KDIGO 2021 guideline for the management of glomerular disease. *Kidney Int* 2021;100:753–779.
7. Uhlin F, Szpirt W, Kronbichler A, et al. Endopeptidase cleavage of antiglomerular basement membrane antibodies in vivo in severe kidney disease: an open-label phase 2a study. *J Am Soc Nephrol* 2022;33:829–838.
8. Glasscock RJ. Estimating Prognosis in Anti-Glomerular Basement Membrane Disease. *J Am Soc Nephrol* 2023;34:360–362.