

Postępowanie w chorobach kłębuszków nerkowych

Podsumowanie wytycznych KDIGO 2021

Brad H. Rovin¹, Sharon G. Adler², Jonathan Barratt³, Frank Bridoux⁴, Kelly A. Burdge⁵, Tak Mao Chan⁶, H. Terence Cook⁷, Fernando C. Fervenza⁸, Keisha L. Gibson⁹, Richard J. Glassock¹⁰, David R.W. Jayne¹¹, Vivekanand Jha^{12,13,14}, Adrian Liew¹⁵, Zhi-Hong Liu¹⁶, Juan M. Mejía-Vilet¹⁷, Carla M. Nester¹⁸, Jai Radhakrishnan¹⁹, Elizabeth M. Rave²⁰, Heather N. Reich²¹, Pierre Ronco^{22,23}, Jan-Stephan F. Sanders²⁴, Sanjeev Sethi²⁵, Yusuke Suzuki²⁶, Sydney C.W. Tang⁶, Vladimir Tesar²⁷, Marina Vivarelli²⁸, Jack F.M. Wetzels²⁹, Lyubov Lytvyn^{30,31}, Jonathan C. Craig^{32,33}, David J. Tunnicliffe^{33,34}, Martin Howell^{33,34}, Marcello A. Tonelli³⁵, Michael Cheung³⁶, Amy Earley³⁶, Jürgen Floege³⁷

¹ Department of Internal Medicine, The Ohio State University College of Medicine, Columbus, Ohio, USA

² Division of Nephrology and Hypertension, Los Angeles Biomedical Research Institute, Los Angeles, California, USA

³ Department of Cardiovascular Sciences, University of Leicester, Leicester, UK

⁴ Department of Nephrology and Renal Transplantation, CIC INSERM 1402, Centre Hospitalier Universitaire, University Hospital Poitiers, Poitiers, France

⁵ Division of Nephrology, Mass General Brigham-Salem Hospital, Salem, Massachusetts, USA

⁶ Division of Nephrology, Department of Medicine, University of Hong Kong, Hong Kong, China

⁷ Renal and Transplant Centre, Imperial College London, London, UK

⁸ Division of Nephrology and Hypertension, Mayo Clinic, Rochester, Minnesota, USA

⁹ University of North Carolina Kidney Center at Chapel Hill, Chapel Hill, North Carolina, USA

¹⁰ Department of Medicine, Geffen School of Medicine, University of California, Los Angeles, Los Angeles, California, USA

¹¹ Division of Experimental Medicine & Immunotherapeutics, School of Clinical Medicine, University of Cambridge, Cambridge, UK

¹² The George Institute for Global Health, New Delhi, India

¹³ School of Public Health, Imperial College London, London, UK

¹⁴ Prasanna School of Public Health, Manipal Academy of Higher Education, Manipal, India

¹⁵ The Kidney and Transplant Practice, Mount Elizabeth Novena Hospital, Singapore

¹⁶ Nanjing University School of Medicine, Nanjing, China

¹⁷ Department of Nephrology and Mineral Metabolism, Instituto Nacional de Ciencias Medicas y Nutricion, Salvador Zubiran, Mexico City, Mexico

¹⁸ Molecular Otolaryngology & Renal Research Laboratories, University of Iowa, Iowa City, Iowa, USA

¹⁹ Division of Nephrology, Department of Medicine, Columbia University Medical Center, New York, New York, USA

²⁰ Ohio Kidney Associates, Columbus, Ohio, USA

²¹ Division of Nephrology, Department of Medicine, University of Toronto, Toronto, Ontario, Canada

²² Sorbonne University, and Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale, Unité Mixte de Recherche S1155, Paris, France

²³ Le Mans Hospital, Le Mans, France

²⁴ Division of Nephrology, Department of Internal Medicine, University of Groningen, Groningen, The Netherlands

²⁵ Department of Laboratory Medicine and Pathology, Mayo Clinic, Rochester, Minnesota, USA

²⁶ Department of Nephrology, Juntendo University, Tokyo, Japan

²⁷ Department of Nephrology, 1st Faculty of Medicine and General University Hospital, Charles University, Prague, Czech Republic

²⁸ Department of Pediatric Subspecialties, Division of Nephrology and Dialysis, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Rome, Italy

²⁹ Department of Nephrology, Radboud University Medical Center, Nijmegen, The Netherlands

³⁰ MAGIC Evidence Ecosystem Foundation, Hamilton, Ontario, Canada

³¹ Department of Health Research Methods, Evidence, and Impact, McMaster University, Hamilton, Ontario, Canada

³² College of Medicine and Public Health, Flinders University, Adelaide, Australia

³³ Cochrane Kidney and Transplant, Sydney, New South Wales, Australia

³⁴ Sydney School of Public Health, The University of Sydney, Sydney, New South Wales, Australia

³⁵ Department of Medicine, Cumming School of Medicine, University of Calgary, Calgary, Alberta, Canada

³⁶ KDIGO, Brussels, Belgium

³⁷ Division of Nephrology, University Hospital, Rheinisch-Westfälische Technische Hochschule (RWTH) Aachen, Aachen, Germany

Kidney International, 2021; 100: 753–779; <https://doi.org/10.1016/j.kint.2021.05.015>

Tłumaczyli: Michał Pac, dr hab. n. med. Bartosz Foroniewicz, prof. dr hab. n. med. Leszek Pączek, prof. dr hab. n. med. Krzysztof Mucha

Jak cytować: Postępowanie w chorobach kłębuszków nerkowych. Podsumowanie wytycznych KDIGO 2021. Med. Prakt., 2022; 2: 45–75

Skróty: AAV (*ANCA-associated vasculitis*) – zapalenie naczyń związane z ANCA, ACEI (*angiotensin-converting enzyme inhibitor*) – inhibitor konwertazy angiotensyny, AKI (*acute kidney injury*) – ostre uszkodzenie nerek, ANCA (*antineutrophil cytoplasmic antibody*) – przeciwciała przeciwko cytoplazmie neutrofilów, anti-GBM (*anti-glomerular basement membrane*) – przeciwciała przeciwko błonie podstawnej, anti-PLA2R (*anti-M-type phospholipase A₂ receptor*) – przeciwciała przeciwko receptorowi typu M dla fosfolipazy A₂, ARB (*angiotensin II receptor blockers*) – blokery receptora angiotensynowego, ART (*antiretroviral therapy*) – leczenie antyretrowirusowe, BCP (*bromocresol purple*) – purpura bromokrezolowa, BMI (*body mass index*) – wskaźnik masy ciała, C3GN (*complement C3 glomerulonephritis*) – kłębuszkowe zapalenie nerek związane ze składową C3 dopełniacza, CKD-EPI – Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration, DZM – dobowa zbiórka moczu, eGFR (*estimated glomerular filtration rate*) – oszacowane przesączanie kłębuszkowe, FSGS (*focal segmental glomerulosclerosis*) – ogniskowe segmentowe stwardnienie kłębuszków nerkowych, FSGS-UC (*FSGS of undetermined cause*) – ogniskowe segmentowe stwardnienie kłębuszków nerkowych o nieokreślonej przyczynie, GKS – glikokortykosteroid(y), HBV (*hepatitis B virus*) – wirus zapalenia wątroby typu B, HCV (*hepatitis C virus*) – wirus zapalenia wątroby typu C, HIV (*human immunodeficiency virus*) – ludzki wirus niedoboru odporności, HIVAN (*HIV-associated nephropathy*) – nefropatia związana z zakażeniem HIV, IC (*immune complex*) – kompleksy immunologiczne, ICGN (*immune complex glomerulonephritis*) – KZN związane z kompleksami immunologicznymi, IgAN (*IgA nephropathy*) – nefropatia IgA, IgAV (*IgA vasculitis*) – zapalenie naczyń związane z IgA, IgAVN (*IgAV nephropathy*) – nefropatia związana z zapaleniem naczyń związanym z IgA, CNI (*calcineurin inhibitors*) – inhibitor(y) kalcyneuryny, KDIGO – Kidney Disease Improving Global Outcomes, KZN – kłębuszkowe zapalenie nerek, LN (*lupus nephritis*) – toczniowe zapalenie nerek, MCD (*minimal change disease*) – choroba zmian minimalnych, MMF (*mycophenolate mofetil*) – mykofenolan mofetylu, MN (*membranous nephropathy*) – nefropatia błoniasta, MPAA (*mycophenolic acid analogs*) – pochodne kwasu mykofenolowego, MPGN (*membranoproliferative glomerulonephritis*) – błoniastorozplamowe kłębuszkowe zapalenie nerek, MPO – mieloperoksydaza, PChN – przewlekła choroba nerek, PERR (*primary efficacy renal response*) – pierwotna odpowiedź czynności nerek, PR3 – proteinaza 3, RAS (*renin-angiotensin system*) – układ renina–angiotensyna, PLA2R (*M-type phospholipase A2 receptor*) – receptor typu M dla fosfolipazy A₂, RCT (*randomized controlled trial*) – badanie z randomizacją, RPGN (*rapidly progressive glomerulonephritis*) – gwałtownie postępujące kłębuszkowe zapalenie nerek, SBP (*systolic blood pressure*) – ciśnienie tętnicze skurczowe, SLE (*systemic lupus erythematosus*) – toczeń rumieniowaty układowy, SRNS (*steroid-resistant nephrotic syndrome*) – zespół nerczycowy oporny na kortykosteroidy, SSNS (*steroid-sensitive nephrotic syndrome*) – zespół nerczycowy wrażliwy na kortykosteroidy, TMA (*thrombotic microangiopathy*) – mikroangiopatia zakrzepowa, ZN – zespół nerczycowy

Copyright © 2021, KDIGO: Kidney Disease Improving Global Outcomes. Published by Elsevier Inc. on behalf of the International Society of Nephrology. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Wytyczne praktyki klinicznej Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) są aktualizacją wytycznych z 2012 roku. Celem tej publikacji jest pomoc lekarzom praktykom w wyborze postępowania u dorosłych i dzieci z rozpoznaniem kłębuszkowym zapaleniem nerek (KZN). W wytycznych uwzględniono różne choroby kłębuszków nerkowych: nefropatię IgA i zapalenie naczyń związane z IgA, nefropatię błoniastą, zespół nerczycowy, chorobę zmian minimalnych, ogniskowe segmentowe stwardnienie kłębuszków nerkowych, poinfekcyjne KZN, zapalenie naczyń związane z przeciwciałami przeciwko cytoplazmie neutrofilów (ANCA), toczniowe zapalenie nerek oraz chorobę kłębuszków nerkowych związaną z przeciwciałami przeciwko błonie podstawnej kłębuszków nerkowych. Ponadto w wytycznych KDIGO 2021 po raz pierwszy uwzględniono podtypy choroby związanej z układem dopełniacza. Każdy rozdział został opracowany według jednolitego schematu, obejmującego diagnostykę, rokowanie, leczenie i szczególne sytuacje kliniczne. Celem wytycznych jest dostarczenie lekarzom i pacjentom przydatnego źródła informacji, zawierającego zalecenia oparte na syntezie danych naukowych, z przydatnymi infografikami uwzględniającymi także opinie ekspertów w dziedzinie KZN. Kolejnym celem jest wskazanie kierunków przyszłych badań naukowych w obszarach, w których wciąż istnieją luki w wiedzy. Wytyczne są przeznaczone dla lekarzy zajmujących się chorobami nerek na całym świecie i wzięto w nich pod uwagę finansowe i organizacyjne implikacje dla systemu opieki zdrowotnej. Proces aktualizacji wytycznych był przejrzysty, proponowane strategie terapii i zalecenia oparto na wynikach przeglądów systematycznych odpowiednich badań naukowych, a jakość danych oraz siłę zaleceń określono zgodnie z metodologią GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation [1 – zalecenie silne, 2 – zalecenie słabe/sugestia; jakość danych A – wysoka, B – średnia, C – niska, D – bardzo niska; w niniejszym podsumowaniu oznaczenia te podano w nawiasie kwadratowym – przyp. red.]). Przedstawiono również ograniczenia dostępnych danych oraz wskazano obszary wymagające dalszych badań naukowych.

Z przyjemnością przekazujemy drugie wydanie wytycznych KDIGO dotyczących postępowania w chorobach kłębuszków nerkowych pracownikom medycznym opiekującym się chorymi na te choroby, jak również chorym i ich rodzinom. Niniejsze wytyczne są zwieńczeniem prac rozpoczętych w 2017 roku, kiedy odbyła się konferencja poświęcona kontrowersjom w zakresie glomerulopatii mająca na celu zidentyfikowanie zagadnień wymagających aktualizacji; podsumowanych w 2 dokumentach (część 1: <https://kdigo.org/wpcontent/uploads/2017/02/KDIGO-GN-Conference-Report-Part-1.pdf>; część 2: <https://kdigo.org/wp-content/uploads/2017/02/KDIGO-GN-Conference-Report-Part-2.pdf>). Na podstawie wniosków z tej konferencji Cochrane Kidney and Transplant Evidence Review Team dokonał przeglądu dostępnego piśmiennictwa poświęconego chorobom kłębuszków nerkowych. Umożliwiło to Grupie roboczej ekspertów KDIGO w dziedzinie glomerulopatii sformułować oparte na danych naukowych zalecenia i wskazówki praktyki klinicznej ułatwiające opiekę nad takimi chorymi. Niniejsze wytyczne zastępują wydanie z 2012 roku. Niezależnie od tych wytycznych inne grupy opracowują metodykę przyszłych badań klinicznych nad chorobami kłębuszków nerkowych, aby jak najlepiej uwzględnić preferencje pacjentów oraz ważne dla nich i ich rodzin efekty terapii. Z wyników ich prac, takich jak Standarized Outcomes in Nephrology-Glomerular Diseases (SONG-GD), powinno się korzystać w połączeniu z niniejszymi wytycznymi KDIGO.

Wytyczne składają się z 11 rozdziałów, z czego 10 dotyczy określonych pierwotnych lub wtórnych chorób kłębuszków nerkowych. Rozdział 1 jest przeglądem ogólnych zasad postępowania, które należy uwzględniać u każdego chorego z glomerulopatią. Poszczególne rozdziały zawierają praktyczne zalecenia oparte na danych naukowych. Przy każdym zaleceniu podano jego siłę oraz jakość danych, na których podstawie zostało sformułowane. W wielu przypadkach, w których nie było wysokiej jakości danych, na przykład pochodzących z badań z randomizacją (RCT), opierano się na danych z dostępnych badań obserwacyjnych, w tym kohortowych, badań bez grupy kontrolnej i badań otwartych oraz na uzgodnionej opinii

ekspertów. Wskazówki praktyki klinicznej należy traktować jako sugestie, które mogą pomóc klinicytom w opiece nad chorymi w sytuacji, gdy nie ma wystarczających danych naukowych o wysokiej jakości dotyczących danego zagadnienia.

Niniejsze podsumowanie zawiera najważniejsze informacje z pełnej wersji wytycznych KDIGO 2021 i wskazuje, co w porównaniu z wydaniem z 2012 roku zostało zmienione, co pozostało bez zmian, a co wymaga dalszych badań. Zachowano podział na rozdziały z pełnej wersji wytycznych. Ze względu na szeroki zakres tematyczny wytycznych KDIGO 2021 niniejsze podsumowanie nie jest wyczerpujące, dlatego po szczegółowe informacje i omówienie procesu prowadzącego do sformułowania zaleceń i wskazówek praktyki klinicznej odsyłamy Czytelnika do pełnej wersji dokumentu (<https://kdigo.org/guidelines/gd/>). Tamże można znaleźć obszerne piśmiennictwo, dlatego nie podajemy go w niniejszym podsumowaniu. Dane, na których podstawie opracowano wytyczne, opublikowano razem z wytycznymi w formie suplementu; będzie on dostępny na platformie MAGICapp (<https://kdigo.org/guidelines/gd/>).

Rozdział 1. Ogólne zasady postępowania w chorobach kłębuszków nerkowych

W niniejszym rozdziale podkreślono rolę biopsji nerki, która nadal pozostaje złotym standardem w diagnostyce chorób kłębuszków nerkowych. Biopsję powinno się wykonać ponownie, jeśli w jej wyniku może dojść do zmiany rozpoznania lub planu leczenia, bądź do lepszej oceny rokowania. W przyszłości u wybranych chorych badania serologiczne i genetyczne mogą wspomóc interpretację wyniku i zwiększyć przydatność biopsji nerki.

W celu oceny całkowitej ilości białka wydalanego z moczem u dorosłych chorych na KZN powinno się przeprowadzić dobową zbiórkę moczu (DZM). U dzieci bardziej odpowiednim parametrem jest iloraz stężeń białka i kreatyniny (PCR) oznaczonych w pierwszej porannej porcji moczu. Jeśli to możliwe, optymalnym postępowaniem jest wykonanie planowanej DZM i obliczenie PCR w próbce moczu z tej zbiórki (*nawet jeśli nie będzie pełna – przyp. red.*). Do oceny oszacowanego przesącza-

nia kłębuszkowego (eGFR) u dorosłych preferuje się wzór CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration), natomiast u dzieci zmodyfikowany wzór Schwartza. Wzór FAS (Full Age Spectrum) można wykorzystać zarówno u dorosłych, jak i u dzieci. Grupa robocza National Kidney Foundation – American Society of Nephrology wyjaśnia obecnie kwestię uwzględniania rasy w wymienionych wzorach. Rutynowa ocena osadu moczu pod kątem morfologii erytrocytów oraz występowania wałeczków erytrocytowych i/lub akantocytów jest wskazana w każdej postaci KZN.

Postępowanie w obrzękach w przebiegu zespołu nerczycowego (ZN) nie uległo istotnym zmianom w stosunku do wytycznych z 2012 roku. Preferuje się stosowanie diuretyków pętlowych oraz ograniczenie podaży sodu w diecie. Jeśli odpowiedź diuretyczna jest niewystarczająca, powinno się dodać diuretyki o innym mechanizmie działania. W takich przypadkach konieczne jest zwrócenie szczególnej uwagi na potencjalne skutki niepożądane związane ze stosowaniem diuretyków, w tym hiponatremię, hipokaliemię, zmniejszenie GFR i odwodnienie.

Postępowanie w nadciśnieniu tętniczym i białkomoczu w przebiegu KZN również niewiele się zmieniło. Lekami pierwszego wyboru są inhibitory konwertazy angiotensyny (ACEI) lub blokery receptora angiotensynowego (ARB) w maksymalnych tolerowanych lub dopuszczonych dawkach. U większości chorych dorosłych docelowe ciśnienie tętnicze skurczowe (SBP) w standardowych pomiarach gabinetowych wynosi <120 mm Hg (<https://kdigo.org/guidelines/bloodpressure-in-ckd/>). Docelowe 24-godzinne średnie ciśnienie tętnicze (MAP) w automatycznym monitorowaniu ciśnienia tętniczego u dzieci powinno się mieścić ≤ 50 . centyla dla wieku, płci i wzrostu. U chorych z KZN i samym białkomoczem jako leczenie pierwszego wyboru powinno się stosować ACEI lub ARB (w dawkach zwiększanych do maksymalnych tolerowanych lub dopuszczonych) i zalecić ograniczenie podaży sodu w diecie, ale należy poradzić chorym, by w razie ryzyka odwodnienia, na przykład związanego z wystąpieniem innej choroby, wstrzymali się od przyjmowania inhibitorów układu renina–angiotensyna (RAS) i diuretyków. Docelowe wartości białkomoczu są różne w zależności od rodzaju KZN

(p. poszczególne rozdziały). W razie konieczności zmniejszenia stężenia potasu w surowicy przed zastosowaniem inhibitora RAS w celu kontroli ciśnienia tętniczego i zmniejszenia białkomoczu należy podać diuretyki zwiększające wydalanie potasu lub leki wiążące potas. Kwasicę metaboliczną powinno się leczyć, jeśli stężenie wodorowęglanów w surowicy wynosi <22 mmol/l. Modyfikacje stylu życia powinno się wdrożyć u wszystkich chorych na KZN w celu poprawy kontroli ciśnienia tętniczego i białkomoczu.

Leczenie dyslipidemii można rozważyć u osób z niewydolnością serca, w szczególności u tych z innymi czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego, w tym nadciśnieniem tętniczym i cukrzycą. Modyfikacje stylu życia są ważne u wszystkich chorych z utrzymującą się dyslipidemią i chorobą kłębuszków nerkowych. Jako leczenie pierwsze rzutu należy u nich rozważyć zastosowanie statyny. W razie nietolerancji statyn lub dużego ryzyka sercowo-naczyniowego związanego z miazdżycą u osób, które pomimo przyjmowania statyny w maksymalnej tolerowanej dawce nie osiągnęły docelowego stężenia cholesterolu frakcji lipoprotein o małej gęstości (LDL-C) lub triglicerydów, należy rozważyć zastosowanie innych leków hipolipemizujących.

U chorych, u których w przebiegu ZN występują zdarzenia zakrzepowo-zatorowe, zaleca się pełną antykoagulację. Profilaktyczne leczenie przeciwkrzepliwie powinno się zastosować u chorych z ZN, u których ryzyko zakrzepowo-zatorowe przewyższa oszacowane indywidualnie ryzyko powikłań krwotocznych wynikające z antykoagulacji. Chorobą obciążoną szczególnie dużym ryzykiem jest nefropatia błoniasta (MN) przebiegająca z ZN – w tym przypadku należy się posłużyć algorytmem decyzyjnym przedstawionym w rozdziale 3 (p. niżej).

W celu profilaktyki zakażeń u chorych na KZN z upośledzoną odpornością powinno się chorym z ZN i/lub przewlekłą chorobą nerek (PChN) podać szczepionkę przeciwko pneumokokom. Chorzy oraz ich domownicy powinni się zaszczepić przeciwko grypie. U osób, u których istnieją do tego przesłanki kliniczne, sugeruje się również wykonanie badań przesiewowych w kierunku gruźlicy, zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu B

wskazówka praktyki klinicznej 1.13.1.	Należy wybrać metodę leczenia KZN, która odwraca zmiany wywołane pierwotnym procesem chorobowym.	<ul style="list-style-type: none"> – intensywność leczenia indukującego remisję określa się na podstawie ciężkości objawów oraz rodzaju KZN – w określeniu bezpiecznej dawki leku powinno się uwzględnić eGFR
wskazówka praktyki klinicznej 1.13.2.	Należy wybrać metodę leczenia KZN, która zapobiega progresji choroby.	<ul style="list-style-type: none"> – całkowita remisja kliniczna choroby nie jest możliwa we wszystkich typach przewlekłego KZN – w celu spowolnienia progresji przewlekłej choroby nerek lub opóźnienia wystąpienia schyłkowej niewydolności nerek może być konieczne wydłużone lub wielokrotnie powtarzane leczenie immunosupresyjne – zmniejszenie białkomoczu jest zastępczym punktem końcowym w leczeniu KZN
wskazówka praktyczna 1.13.3.	Należy wybrać metodę leczenia KZN, która minimalizuje szkodliwe skutki uboczne leczenia immunosupresyjnego.	<ul style="list-style-type: none"> – należy zidentyfikować indywidualnie występujące działania niepożądane leków (krótko- i długoterminowe) – we wspólnym podejmowaniu decyzji należy wziąć pod uwagę potrzeby pacjenta – przed rozpoczęciem leczenia immunosupresyjnego należy przeprowadzić badania w celu wykrycia utajonych zakażeń, jeśli uzasadnione – jeśli jest to wskazane, należy monitorować stężenie terapeutyczne leków – należy zastosować profilaktykę działań niepożądanych immunosupresji – należy zweryfikować i zaktualizować stan szczepień – jeśli wskazane, należy zaproponować metody zachowania płodności – należy monitorować chorego w kierunku rozwoju nowotworów złośliwych i zakażeń – przedłużone lub wielokrotne leczenie immunosupresyjne wiąże się ze zwiększoną ekspozycją na toksyczne działanie leków

eGFR – oszacowane przesączanie kłębuszkowe, KZN – kłębuszkowe zapalenie nerek

Ryc. 1. Minimalizacja działań niepożądanych leczenia immunosupresyjnego

(HBV), wirusem zapalenia wątroby typu C (HCV) i ludzkim wirusem niedoboru odporności (HIV) oraz kiły. U chorych przyjmujących duże dawki prednizonu lub innych leków immunosupresyjnych (rytuksymab, cyklofosfamid) powinno rozważyć się profilaktykę z użyciem kotrimoksazolu. Chorzy z niedoborami układu dopełniacza lub leczeni inhibitorami dopełniacza wymagają szczepienia przeciwko meningokokom oraz profilaktyki przeciwmeningokokowej.

Wskaźniki oceny skuteczności leczenia, takie jak docelowa wartość białkomoczu, różnią się w zależności od przyczyny KZN. Preferowanym zastępczym celem terapeutycznym (tzw. punktem końcowym) może być zwolnienie tempa zmniejszania eGFR. W badaniach klinicznych jako zastępczy punkt końcowy oznaczający wystąpienie niewydolności nerek proponuje się zmniejszenie eGFR o $\geq 40\%$ w ciągu 2–3 lat obserwacji.

Na rycinie 1 przedstawiono możliwości zmniejszenia ryzyka występowania skutków niepożądanych leczenia immunosupresyjnego.

W celu normalizacji wskaźnika masy ciała (BMI) oraz zmniejszenia otyłości centralnej i ryzyka sercowo-naczyniowego zaleca się modyfikację diety oraz regularną aktywność fizyczną. Pacjentów należy pouczyć o ograniczeniu podaży sodu do < 2 g/d (< 90 mmol/d). Na podstawie wielkości białkomoczu oraz czynności nerek u dorosłych chorych powinno się rozważyć ograniczenie podaży białka w diecie, z uwzględnieniem uzupełniania strat wynikających z ZN.

Leczenie ciężarnych kobiet z KZN powinni prowadzić wspólnie nefrolog i ginekolog-położnik, a w idealnym przypadku powinno się rozważyć planowanie ciąży.

Kiedy to tylko możliwe, chorym powinno się proponować udział w rejestrach i badaniach klinicznych.

Rozdział 2. Nefropatia IgA (IgAN) / zapalenie naczyń związane z IgA (IgAV)

Po potwierdzeniu rozpoznania IgAN w badaniu histologicznym biopsjatu nerki obejmującym ocenę preparatu według klasyfikacji MEST-C (uwzględniającej obecność zwiększonej liczby komórek mezangium [M] i w świetle włókniczek [E], segmentowego stwardnienia kłębuszków nerkowych [S], włóknienia śródmiąższowego / zaniku cewek nerkowych [T] oraz półksiężyców [C]), zasadnicze znaczenie ma ocena rokowania. Wartościowym narzędziem jest kalkulator International IgAN Prediction Tool dostępny pod adresem <https://qxmd.com/calculate/>. Należy jednak mieć świadomość tego, że ani ten kalkulator, ani klasyfikacja MEST-C, ani występowanie i liczba półksiężyców w materiale biopsyjnym nie pozwalają przewidzieć efektów żadnej z metod leczenia.

Tak jak w wydaniu z 2012 roku i w niniejszych wytycznych przyjmuje się, że postępowanie w IgAN powinno się skupiać na wielokierunkowym zoptymalizowanym leczeniu wspomagającym, w tym: maksymalnej dopuszczalnej lub tolerowanej blokady układu RAS, kontroli ciśnienia tętniczego, minimalizacji ryzyka sercowo-naczyniowego, prowadzeniu zdrowego trybu życia (stosowanie się do zaleceń dietetycznych, niepalenie tytoniu, utrzymywanie właściwej masy ciała i podejmowanie aktywności fizycznej). Farmakologiczną blokadę układu RAS powinno się zastosować w przypadku białkomoczu $>0,5$ g/d niezależnie od wysokości ciśnienia tętniczego [1B].

W razie utrzymywania się białkomoczu $>0,75$ – 1 g/d pomimo stosowania zoptymalizowanego leczenia wspomagającego przez ≥ 90 dni, co się wiąże z dużym ryzykiem postępującej utraty czynności nerek, powinno się rozważyć 6-miesięczne leczenie glikokortykosteroidami (GKS) [2B] lub najlepiej udział w badaniu klinicznym. Ponieważ korzyści ze stosowania GKS w IgAN nie zostały udokumentowane, powinno się po nie sięgać ze szczególną ostrożnością i nie stosować ich w ogóle u chorych z:

- 1) eGFR <30 ml/min/1,73 m²
- 2) cukrzycą
- 3) otyłością (definiowaną jako BMI >30 kg/m²)

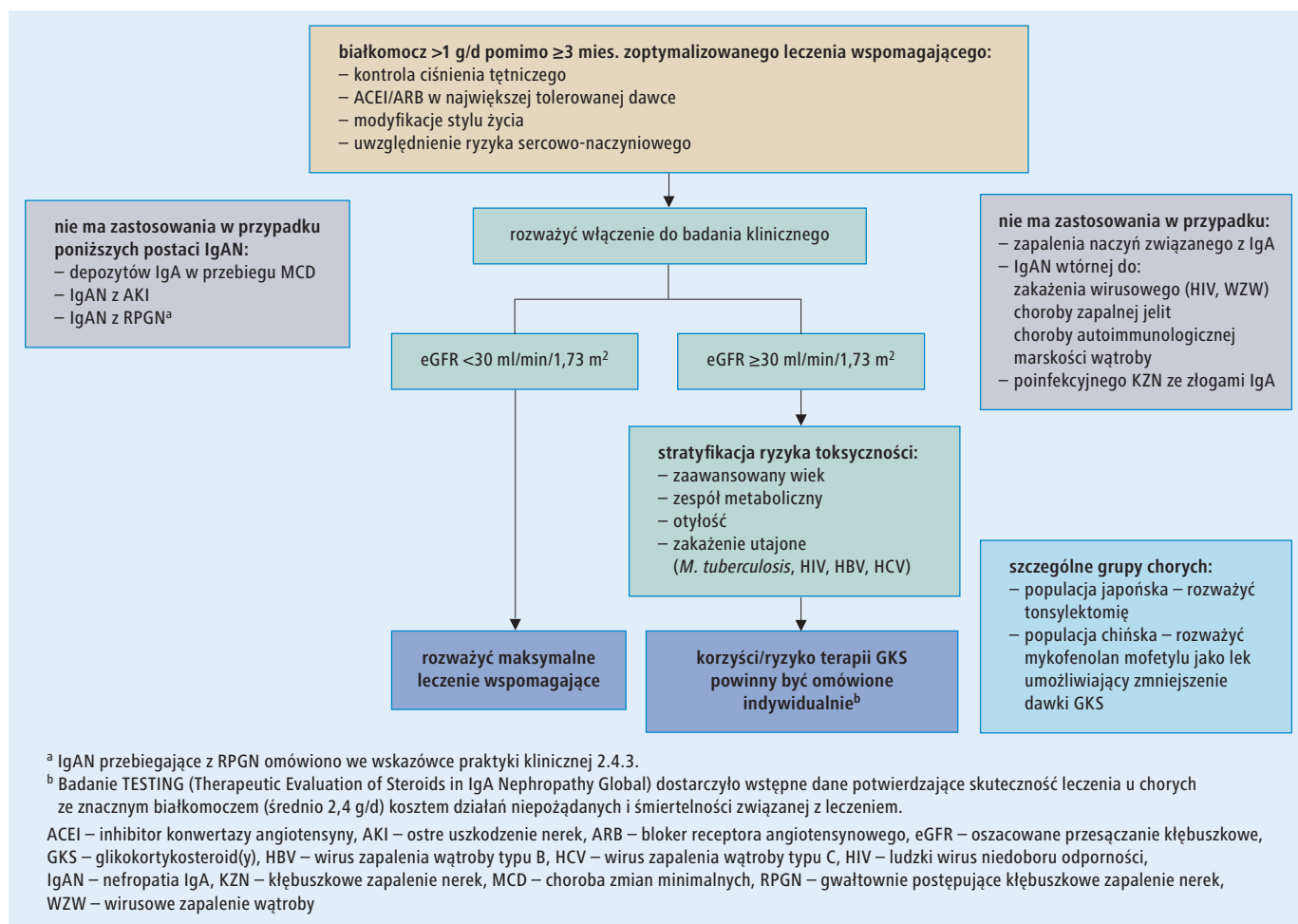
- 4) utajonymi zakażeniami (np. wirusowe zapalenie wątroby, gruźlica)
- 5) chorobami wtórnymi (np. marskość wątroby)
- 6) aktywną chorobą wrzodową
- 7) niekontrolowaną chorobą psychiczną
- 8) ciężką osteoporozą.

Postępowanie u chorych na IgAN obciążonych dużym ryzykiem progresji choroby nerek po zastosowaniu maksymalnego leczenia wspomagającego przedstawiono na rycinie 2. Zmniejszenie białkomoczu do <1 g/d jest w IgAN zastępczym punktem końcowym (świadczącym o poprawie czynności nerek), a tym samym racjonalnym celem terapeutycznym.

Nie zaleca się stosowania w IgAN innych leków immunosupresyjnych niż GKS, w tym azatiopryny, cyklofosfamid (z wyjątkiem chorych z szybko postępującą utratą czynności nerek w IgAN), inhibitorów kalcyneuryny (CNI) i rytuksymabu. Mykofenolanu mofetylu (MMF) nie zaleca się u chorych nienależących do populacji chińskiej, można go jednak stosować jako lek umożliwiający zmniejszenie dawki GKS w populacji chińskiej. Analogicznie nie ma danych przemawiających za rutynowym wykonywaniem tonsylektomii u chorych na IgAN o dużym ryzyku progresji choroby nerek, jeśli nie są Japończykami. Jeśli u chorego rozważa się zastosowanie leczenia immunosupresyjnego, trzeba dokładnie omówić z nim korzyści i ryzyko związane z każdym lekiem, pamiętając, że wystąpienie skutków niepożądanych jest bardziej prawdopodobne u chorych z eGFR <50 ml/min/1,73 m².

Obecnie bada się kilka nowych metod leczenia chorych z grupy zwiększonego ryzyka, wśród nich leki, które w przyszłości mogą zoptymalizować leczenie wspomagające (inhibitory kotransportera sodowo-glukozowego typu 2 [SGLT2], sparsentan, atrasentan, hydroksychlorochinę) oraz leki bardziej swoiste (np. dojelitowy preparat budezonidu, inhibitory układu dopełniacza, terapie celowane na limfocyty B).

Do szczególnych sytuacji w IgAN należy wystąpienie ZN. Chorych z mezangialnymi złogami IgA stwierdzonymi w biopsjacie nerki ze zmianami histopatologicznymi typowymi dla choroby zmian minimalnych (MCD) powinno się leczyć zgodnie z wytycznymi dla MCD (rozd. 5). Chorych z ZN, u których współwystępuje mezangialno-rozple-



Ryc. 2. Postępowanie u chorych na IgAN o dużym ryzyku progresji choroby pomimo maksymalnego leczenia wspomagającego

mowe KZN, powinno się leczyć tak, jak chorych z IgAN o zwiększonym ryzyku. Wreszcie u chorych z IgAN może występować białkomocz nerczycowy bez pozostałych cech ZN, co często jest objawem współwystępowania wtórnego FSGS (np. u osób otyłych, z niekontrolowanym nadciśnieniem tętniczym) lub rozwoju zaawansowanego stwardnienia kłębuszków nerkowych oraz włóknienia cewek i śródmiaższu nerki.

Masywny krwimocz w IgAN może doprowadzić do ostrego uszkodzenia nerek (AKI), i w takim przypadku postępowanie powinno się skupić na leczeniu wspomagającym właściwym dla AKI. U chorych, u których nie dojdzie do poprawy czynności nerek w ciągu 2 tygodni po ustąpieniu krwimocz, należy rozważyć powtórzenie biopsji nerki. AKI w przebiegu IgAN może również wy-

nikać z gwałtownie postępującego kłębuszkowego zapalenia nerek (RPGN), w którym występuje obfite tworzenie półksiężyców (zwykle >50% kłębuszków) i często nie ma krwimocz. Co ważne, sama obecność półksiężyców bez jednoczesnego zmniejszenia eGFR nie upoważnia do rozpoznania RPGN IgAN, lecz każdy taki chory wymaga ścisłej obserwacji w celu szybkiego wykrycia spadku eGFR. Chorem z gwałtownie postępującą IgAN powinno się zaproponować leczenie cyklofosfamidem i GKS zgodnie z wytycznymi leczenia zapalenia naczyń związanego z ANCA (AAV; rozdz. 9).

Nie ma wystarczających danych, aby zalecić leczenie dzieci po okresie dojrzewania według schematów leczenia dla dorosłych z IgAN. Istnieją silne dane wskazujące na korzyści z blokady układu RAS u dzieci z IgAN. U dzieci bardziej rozpo-

ryzyko małe	ryzyko umiarkowane	ryzyko duże	ryzyko bardzo duże
<ul style="list-style-type: none"> – prawidłowe eGFR, białkomoc <3,5 g/d i stężenie albuminy w surowicy >30 g/l albo – prawidłowe eGFR, białkomoc <3,5 g/d lub zmniejszenie o >50% po 6 mies. leczenia ACEI/ARB 	<ul style="list-style-type: none"> – prawidłowe eGFR, białkomoc >3,5 g/d bez zmniejszenia o >50% po 6 mies. leczenia ACEI/ARB oraz – niespełnione kryteria ryzyka dużego 	<ul style="list-style-type: none"> – eGFR <60 ml/min/1,73 m^{2a} i/lub białkomoc >8 g/d przez >6 mies. albo – prawidłowe eGFR, białkomoc >3,5 g/d bez zmniejszenia o >50% po 6 mies. leczenia ACEI/ARB oraz – ≥1 z następujących: <ul style="list-style-type: none"> albumina w surowicy <25 g/l^b anty-PLA2R >50 RU/ml^c α₁-mikroglobulina w moczu >40 µg/min IgG w moczu >1 µg/min β₂-mikroglobulina w moczu >250 mg/d wskaźnik selektywności >0,20^d 	<ul style="list-style-type: none"> – zagrażający życiu zespół nerczycowy albo – gwałtowne pogorszenie czynności nerek niewyjaśnione w inny sposób

^a W większości badań opierano się na stężeniu kreatyniny w surowicy (SCr) w podejmowaniu decyzji o postępowaniu, wartości SCr >1,5 mg/dl (133 µmol/l) często używa się do zdefiniowania niewydolności nerek. eGFR 60 ml/min/1,73 m² definiuje niewydolność nerek u młodych dorosłych. Należy pamiętać, że eGFR zmniejsza się z wiekiem i SCr 1,5 mg/dl (133 µmol/l) odpowiada eGFR 50 ml/min/1,73 m² u 60-letniego mężczyzny i eGFR 37 ml/min/1,73 m² u 60-letniej kobiety. Z tego powodu w przypadku używania eGFR do oszacowania ryzyka powinno się uwzględnić wiek.

^b Stężenie albuminy w surowicy powinno się oznaczać metodą BCP lub immunometryczną.

^c Punkty odcięcia nie zostały zwalidowane. Przeciwciała anti-PLA2R powinno się oznaczać co 3–6 mies., częściej u chorych z dużym wyjściowym ich stężeniem. Zmiany w stężeniu przeciwciał anti-PLA2R w okresie obserwacji prawdopodobnie są przydatne w szacowaniu ryzyka. Zniknięcie przeciwciał anti-PLA2R poprzedza remisję kliniczną i powinno skutkować wstrzymaniem się od dodatkowego leczenia. Nie ma szczegółowych danych.

^d Wskaźnik selektywności oblicza się jako iloraz klirensu IgG i klirensu albuminy.

eGFR oraz iloraz stężeń białka i kreatyniny w moczu wykorzystuje się w rutynowej praktyce klinicznej. Inne biomarkery mogą nie być dostępne we wszystkich placówkach; tabela jest przeglądem użytecznych biomarkerów.

ACEI – inhibitor konwertazy angiotensyny, anti-PLA2R – przeciwciała przeciwko receptorowi typu M dla fosfolipazy A₂, ARB – bloker receptora angiotensynowego, BCP – purpura bromokrezolowa, eGFR – oszacowane przesączanie kłębuszkowe, IgG – immunoglobulina klasy G

Ryc. 3. Kryteria kliniczne służące do oceny ryzyka utraty czynności nerek

wszechnie jest stosowanie leków immunosupresyjnych, a zwłaszcza wczesne włączenie GKS, choć nie ma danych z badań klinicznych, na podstawie których można by było sformułować zalecenia.

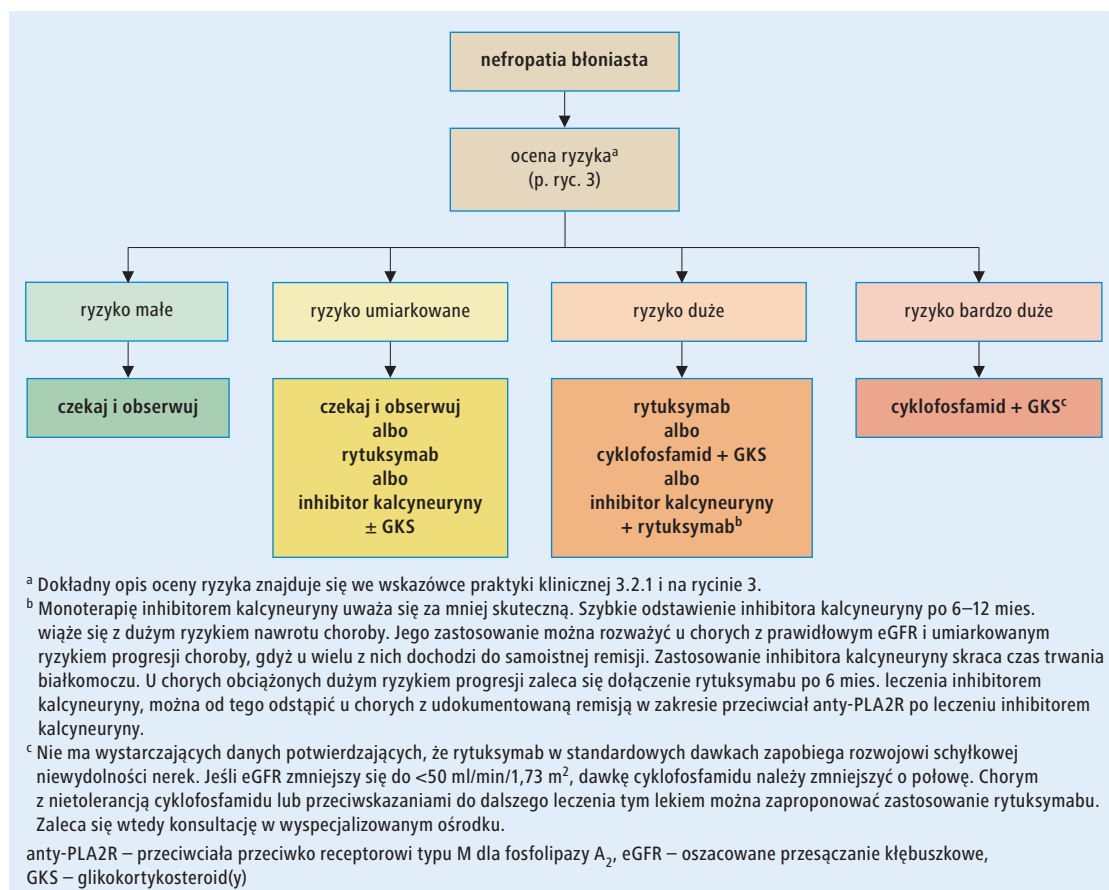
W przeciwieństwie do dzieci, nie istnieją powszechnie uznane międzynarodowe kryteria rozpoznania IgAV u dorosłych, chociaż rozpoznanie kliniczne IgAV u dorosłych często się ustala na podstawie kryteriów pediatrycznych. U dorosłych z IgAV powinno się wykonać odpowiednio dobrane dla płci i wieku badania przesiewowe w celu wykluczenia przyczyn wtórnego IgAV, w tym w kierunku nowotworów złośliwych. Klasyfikacja MEST-C ani kalkulator IgAN Prediction Tool nie zostały zwalidowane dla IgAV. Leczenie wspomagające IgAV nie różni się od postępowania w IgAN.

Nie powinno się stosować GKS w celu zapobiegania rozwojowi KZN u chorych z izolowaną, pozanerkową postacią IgAV [1B]. U pacjentów, którzy chcą się poddać próbie leczenia immunosupresyjnego, stosowanie GKS nie różni się od opisanego powyżej dla IgAN. Nefropatia IgAV (IgAVN) z RPGN może przebiegać ze zmianami

pozanerkowymi (np. płucnymi, żołądkowo-jelitowymi, skórnymi), co może warunkować zastosowanie alternatywnego leczenia immunosupresyjnego. W opisach serii przypadków bez grupy kontrolnej wskazano na potencjalną korzyść z dołączenia plazmaferezy do kortykoterapii w celu przyspieszenia zdrowienia u chorych z pozanerkowymi powikłaniami IgAV zagrażającymi życiu lub czynności narządów. U większości dzieci z IgAV, u których w przebiegu choroby dochodzi do zajęcia nerek, KZN rozwija się w ciągu pierwszych 3 miesięcy od początku objawów. U dzieci z łagodnym lub umiarkowanym IgAVN powinno się zastosować doustny prednizon/prednizolon lub dożylnie wstrzyknięcia metyloprednizolonu. Dzieci z IgAVN i ZN i/lub gwałtownie postępującą utratą czynności nerek powinno się leczyć tak samo jak chorych na gwałtownie postępującą IgAN.

Rozdział 3. Nefropatia błoniasta

W przeciwieństwie do wydania z 2012 roku, w aktualnych wytycznych KDIGO biopsja nerki nie



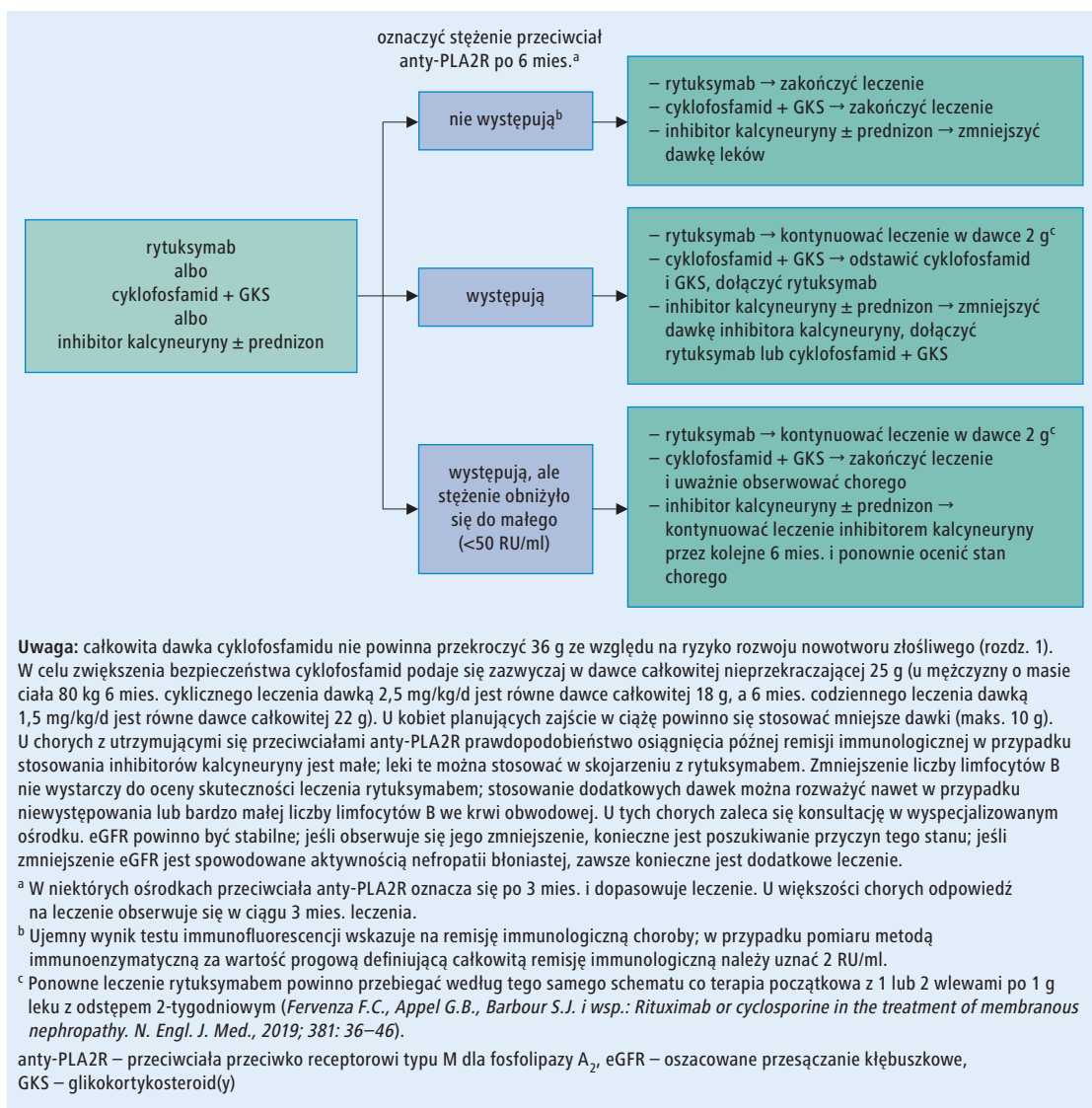
Ryc. 4. Leczenie nefropatii błoniastej w zależności od ryzyka progresji choroby

jest wymagana do potwierdzenia rozpoznania MN u osób z ZN i dodatnim wynikiem testu na obecność przeciwciał przeciwko receptorowi typu M dla fosfolipazy A₂ (anty-PLA2R). Niemniej jednak nawet w takich przypadkach biopsja może dostarczyć dodatkowych, cennych informacji. U chorych na MN powinno się wykonać badania w celu wykluczenia stanów związanych z tą chorobą (np. nowotworów złośliwych, zakażeń, tocznia rumieniowatego układowego [SLE], toksycznego działania leków) niezależnie od występowania przeciwciał anti-PLA2R i przeciwko domenie 7A trombospodiny typu 1 (THSD7A) lub innych. Do oceny ryzyka progresji utraty czynności nerek powinno się używać kryteriów klinicznych i laboratoryjnych (ryc. 3).

Wszyscy chorzy z pierwotną MN i białkomoczem powinni otrzymać zoptymalizowane leczenie wspomagające. U chorych z białkomoczem <3,5 g/d,

stężeniem albuminy w surowicy >30 g/l (w teście z purpurą bromokrezolową [BCP] lub w teście immunometrycznym) i eGFR >60 ml/min/1,73 m² leczenie immunosupresyjne nie jest wymagane. Powinno się je rozważyć w razie występowania ≥1 czynnika ryzyka progresji choroby lub poważnych powikłań ZN (np. AKI, zakażenia, zdarzenia zakrzepowo-zatorowe; ryc. 4). U chorych z MN i ≥1 czynnikiem ryzyka progresji choroby należy rozważyć zastosowanie rytuksymabu lub cyklofosfamidu naprzemiennie z miesięczną terapią GKS przez 6 miesięcy lub schematu z takrolimusem przez >6 miesięcy, w zależności od oszacowanego ryzyka (ryc. 3 i 4) [1B]. Długoterminowe monitorowanie stężenia przeciwciał anti-PLA2R może być pomocne w ocenie odpowiedzi na leczenie oraz wykorzystywane do jego optymalizacji (ryc. 5).

U chorych na MN i z nawrotem ZN po początkowym leczeniu można powtórzyć leczenie wstępne



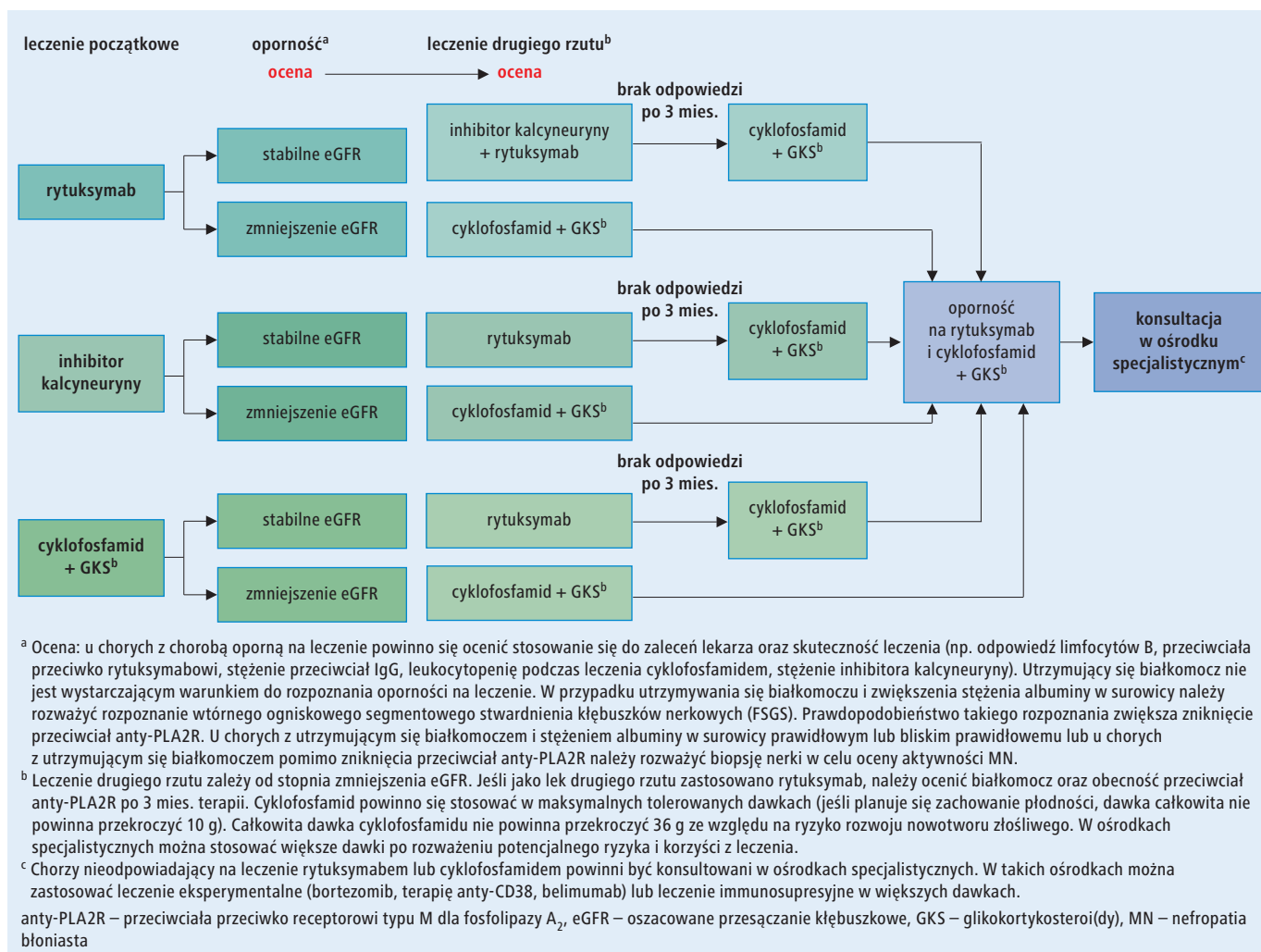
Ryc. 5. Monitorowanie parametrów immunologicznych u chorych na nefropatię błoniastą po rozpoczęciu leczenia. Aktualne schematy leczenia – p. tekst

lub – u chorych wcześniej przyjmujących CNI lub cyklofosfamid – zamienić je na rytuksymab. Proponowane postępowanie w MN opornym na leczenie przedstawiono na rycinie 6.

U chorych na MN po przeszczepieniu nerki powinno się określić wszystkimi możliwymi sposobami, w tym za pomocą barwienia bioptatu nerki własnej w celu oceny ekspresji PLA2R w złożach immunologicznych (wzmocnione barwienie PLA2R), czy choroba związana jest z przeciwciałami anti-PLA2R. Ryzyko wznowy zwiększy się, jeśli przeciwciała anti-PLA2R pozostają w krążę-

niu mimo niewydolności nerek. Po przeszczepieniu nerki u chorych z MN związanym z obecnością przeciwciał anti-PLA2R powinno się monitorować stężenie przeciwciał co 1–3 miesiące z ewentualną biopsją przeszczepu w razie jego zwiększenia. W przypadku potwierdzonego nawrotu MN można zastosować rytuksymab.

U dzieci MN występuje bardzo rzadko i nie ma danych, na których podstawie można by sformułować zalecenia dotyczące postępowania w takich przypadkach. Chore dzieci powinno się zatem kierować do ośrodków specjalistycznych.



Ryc. 6. Postępowanie w nefropatii błoniastej odpornej na leczenie. Dokładny opis powszechnie stosowanych schematów leczenia przedstawiono na rycinie 32 w pełnej wersji wytycznych

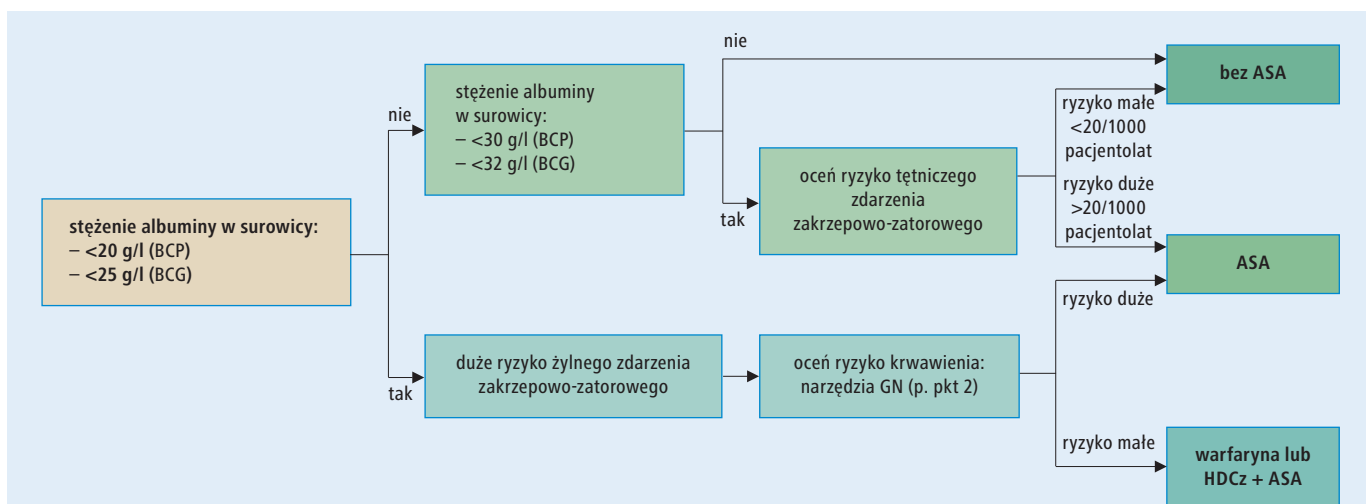
U chorych na MN z ZN profilaktykę przeciwzakrzepową powinno się ustalać na podstawie oszacowanego ryzyka wystąpienia zdarzeń zakrzepowych i powikłań krwotocznych, tak jak to przedstawiono na rycinie 7.

Rozdział 4. Zespół nerczycowy u dzieci

U dzieci z ZN – w przeciwieństwie do dorosłych – na ogół nie wykonuje się biopsji nerki w celu ustalenia rozpoznania. Zakłada się u nich MCD, która odpowie na leczenie GKS (ZN wrażliwy na kortykosteroidy [SSNS]). U chorych ze steroidoopornym ZN (SRNS) rokowanie długoterminowe co do czyn-

ności nerki jest niekorzystne, powinno się więc ich poddać szerokiej diagnostyce, w tym biopsji nerki i badaniom genetycznym (ryc. 8).

W kilku badaniach klinicznych, jakie przeprowadzono od opublikowania wytycznych KDIGO z 2012 roku, dowiedziono, że krótsze leczenie GKS ma podobną skuteczność jak leczenie trwające 6 miesięcy. Zaowocowało to zmianą zalecenia, by dzieci z MCD leczyć GKS przez 8–12 tygodni, a nie 24 tygodnie [1B]. Takie postępowanie pozwala zmniejszyć toksyczność kortykoterapii, co jest szczególnie istotne w kontekście częstych nawrotów SSNS i konieczności wielokrotnego powtarzania takiego leczenia. Przez wzgląd na potrzebę ograniczenia skutków niepożądanych leczenia GKS Gru-



Proponowany schemat leczenia przeciwzakrzepowego u chorych na MN zawierający wskazówki dla lekarzy. Proponowane wartości graniczne zostały ustalone na podstawie opinii ekspertów. W przypadku rozważania leczenia przeciwzakrzepowego istotny jest bilans ryzyka i korzyści z niego płynących. Poniżej przedstawiono ważne aspekty leczenia:

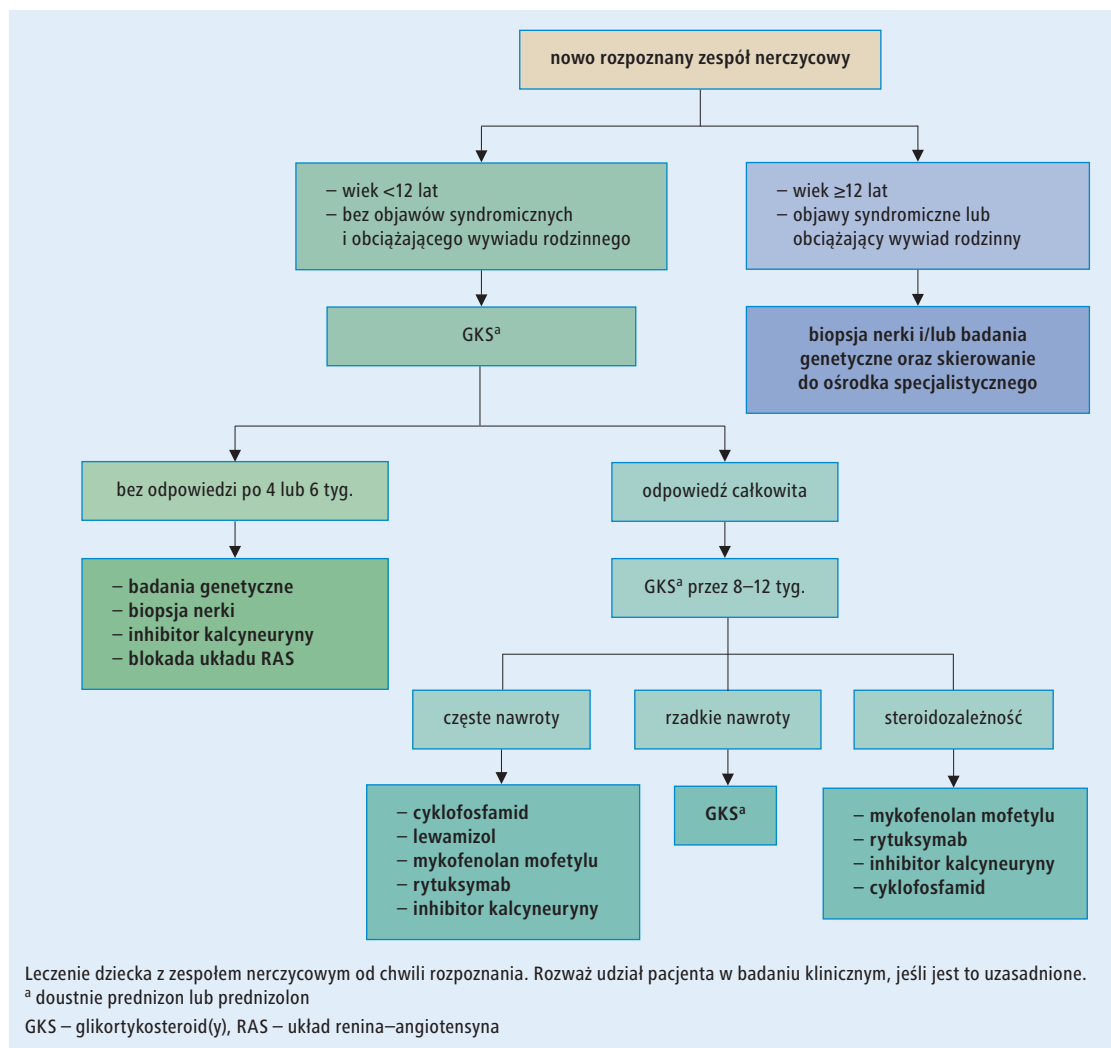
- 1) Ryzyko zdarzenia zakrzepowego zależy od stężenia albuminy w surowicy. Należy pamiętać, że istnieją duże różnice między różnymi metodami oznaczania. Stężenie albuminy w surowicy 25 g/l [$2,5 \text{ g/dl}$] zmierzony przy użyciu BCG jest równe stężeniu ok. 20 g/l [$2,0 \text{ g/dl}$] zmierzonemu przy użyciu BCP lub metodą immunonefelometryczną. Prawdopodobnie w większości badań stosowano metodę BCG. Należy rozważyć stosowanie wartości odcięcia 25 g/l [$2,5 \text{ g/dl}$] dla BCG i 20 g/l [$2,0 \text{ g/dl}$] dla BCP lub metod immunonefelometrycznych.
 - 2) Należy ocenić ryzyko zakrzepicy żylniej i ryzyko krwawienia (<http://www.med.unc.edu/gntools/>).
 - 3) Chorzy z ZN w przebiegu MN są obciążeni także ryzykiem wystąpienia zakrzepicy tętniczej. Ryzyko to zależy od wieku, występowania tętniczych zdarzeń zakrzepowych w przeszłości, cukrzycy, eGFR, palenia tytoniu i ciężkości ZN. Ryzyko można ocenić za pomocą skali Framingham, z uwzględnieniem przebytych zdarzeń i wielkości białkomoczu.
 - 4) ASA niewystarczająco zapobiega wystąpieniu żylnych zdarzeń zakrzepowo-zatorowych; warfaryna wystarczająco zapobiega tętnicznym zdarzeniom zakrzepowo-zatorowym.
 - 5) Leczenie warfaryną: chorzy z ZN i małym eGFR mają większą zmienność międzynarodowego współczynnika znormalizowanego (INR); w krótkim okresie po rozpoczęciu leczenia dużymi dawkami warfaryny ryzyko zakrzepicy jest zwiększone. Dobrą alternatywą jest rozpoczęcie leczenia przeciwzakrzepowego małą dawką HDCz i ASA przez 3 mies. przed zmianą na warfarynę, co umożliwi ocenę zmian białkomoczu.
 - 6) Glikokortykosteroidy zwiększają ryzyko wystąpienia zakrzepicy, dlatego też u chorych rozpoczynających leczenie prednizonem nie należy zapominać o antykoagulacji.
 - 7) Ryzyko wystąpienia tętniczego zdarzenia zakrzepowo-zatorowego ocenia się za pomocą skali ryzyka Framingham z dodatkowym zwiększeniem ryzyka w przypadku małego eGFR i dużego białkomoczu. Skala Framingham uwzględnia wiek, palenie tytoniu, stężenie cholesterolu w surowicy i wysokość ciśnienia tętniczego.
- ASA – kwas acetylosalicylowy, BCG – zieleń bromokrezolowa, BCP – purpura bromokrezolowa, eGFR – oszacowane przesączanie kłębuszkowe, HDCz – heparyna drobnocząsteczkowa, MN – nefropatia błoniasta, ZN – zespół nerczycowy

Ryc. 7. Leczenie przeciwzakrzepowe w nefropatii błoniastej (na podstawie: Hofstra J.M., Wetzels J.F.M.: *Should aspirin be used for primary prevention of thrombotic events in patients with membranous nephropathy?* *Kidney International*, 2016; 89 (5): 981–983, copyright © 2016, za zgodą International Society of Nephrology)

pa robocza zaleca, aby dzieci, u których występują nawroty choroby lub steroidozależność, podczas zakażeń górnych dróg oddechowych leczyć przez tydzień prednizonem (lub prednizolonem) w dawce $0,5 \text{ mg/kg/d}$ w celu zmniejszenia ryzyka nawrotu i w konsekwencji konieczności ponownego rozpoczęcia leczenia GKS w dużej dawce [1C]. Ponadto u dzieci z częstymi nawrotami SSNS i skutkami ubocznymi kortykoterapii oraz u wszystkich chorych steroidozależnych powinno się rozważyć zmianę leczenia na lek umożliwiający zmniejszenie dawki GKS [1B]. Istnieje wiele takich leków, które znalazły zastosowanie w leczeniu SSNS (ryc. 9). Wyniki niedawnych badań wskazują, że lewamisol – w wie-

lu krajach niedostępny – może być skutecznym, bezpiecznym i niedrogim lekiem, w szczególności u dzieci z często nawracającym ZN. Potwierdzona skuteczność rytuksymabu zarówno w często nawracającej, jak i steroidozależnej postaci ZN u dzieci wskazuje na istotną rolę limfocytów B w patogenezie tej choroby.

CNI zaleca się jako leczenie pierwszego wyboru u dzieci z SRNS po niepowodzeniu kortykoterapii [1C]. Cyklofosfamid powinno się stosować jedynie w razie niedostępności CNI przy ograniczonych zasobach, a skuteczność rytuksymabu w tym wskazaniu wydaje się ograniczona. U chorych, u których uzyskano odpowiedź na leczenie CNI, powinno się



Ryc. 8. Algorytm leczenia dziecka z nowo rozpoznany zespół nerczycowym

rozważyć zmianę leczenia na MMF w celu utrzymania remisji choroby oraz uniknięcia długoterminowej toksyczności CNI. Co ważne, badania genetyczne mogą być źródłem cennych wskazówek odnoszących się do stosowania leków immunosupresyjnych w SRNS. Mimo że niektóre postaci choroby z mutacjami genów odpowiedzialnych za strukturę i czynność podocytów mogą reagować na leczenie CNI lub inne interwencje, zdecydowana większość jest na nie oporna. Z tego względu badania genetyczne mogą również dostarczyć przesłanek do ograniczenia immunosupresji, a przez to zmniejszyć narażenie chorego na toksyczne działanie leków.

Rozdział 5. Choroba zmian minimalnych u dorosłych

U dorosłych, w przeciwieństwie do dzieci, MCD wymaga potwierdzenia w biopsji nerki. Chorzy odpowiadający na leczenie GKS mają bardzo duże szanse na długotrwałe zachowanie czynności nerki, podczas gdy u chorych steroidoopornych rokowanie jest mniej pewne. Leczeniem pierwszego wyboru w MCD jest doustne stosowanie GKS w dużych dawkach [1C], natomiast w razie przeciwwskazań do takiej terapii stosuje się cyklofosfamid, CNI, MMF i rytuksymab (ryc. 10). Nie ustalono dotąd optymalnego czasu leczenia GKS, ale dużej dawki nie powinno się

leki	dawka i czas leczenia	wskazówki kliniczne
pierwszego wyboru:		
– cyklofosfamid <i>p.o.</i>	2 mg/kg/d przez 12 tyg. (dawka całkowita 168 mg/kg)	Leczenia cyklofosfamidem nie powinno się rozpoczynać do chwili uzyskania remisji po leczeniu GKS. Co więcej, nie powinno się podawać drugiego cyklu leków alkilujących. Zaleca się ocenę morfologii krwi co tydzień w celu oceny ciężkości leukopenii i supresji szpiku kostnego przed zmniejszeniem dawki lub przerwaniem leczenia.
– lewamizol <i>p.o.</i>	2,5 mg/kg co 2. dzień (dawka maks. 150 mg)	Oceniaj morfologię krwi co 2–3 mies. oraz AST i ALT co 3–6 mies. Sprawdź miano ANCA co 6 mies., jeśli to możliwe, przerwij leczenie w przypadku stwierdzenia ANCA, osutki skórnej lub agranulocytozy. Stosowanie lewamizolu naprzemiennie (co 2. dzień) z GKS może być skuteczne u niektórych dzieci. Leczenie lewamizolem powinno trwać ≥ 12 mies.
alternatywne:		
– mykofenolan mofetylu	dawka początkowa 1200 mg/m ² /d (w 2 dawkach podzielonych)	Docelowa wartość pola pod krzywą $>50 \mu\text{g} \times \text{h/ml}$. ^a Leczenie powinno trwać ≥ 12 mies., ponieważ wcześniejsze przerwanie wiąże się z nawrotem choroby u większości dzieci. U dzieci z bólem brzucha po zastosowaniu mykofenolanu mofetylu można zastosować inne analogi kwasu mykofenolowego, np. mykofenolan sodu w dawkach równoważnych (360 mg mykofenolanu sodu odpowiada 500 mg mykofenolanu mofetylu).
– rytuksymab	375 mg/m ² <i>i.v.</i> w 1–4 dawkach	Rytuksymab można stosować w leczeniu zespołu nerczycowego wrażliwego na GKS u dzieci, u których występują nawroty pomimo optymalnego leczenia prednizonem i innym lekiem doustnym umożliwiającym zmniejszenie dawki GKS i/lub które doświadczają ciężkich skutków niepożądanych leczenia. W aktualnych badaniach stosuje się 1–4 dawki rytuksymabu. Nie ma wystarczających danych, by określić zalecaną liczbę dawek. Tam, gdzie to możliwe, powinno się monitorować liczbę komórek z ekspresją CD20. Przed rozpoczęciem leczenia rytuksymabem należy sprawdzić obecność HBs, przeciwciał anti-HBc i wykonać test QuantiFERON w kierunku gruźlicy. Monitorowanie stężenia przeciwciał klasy IgG przed leczeniem rytuksymabem i po nim może być pomocne we wczesnym rozpoznaniu ryzyka rozwinięcia się ciężkich zakażeń oraz identyfikacji chorych, którzy mogą odnieść korzyść z leczenia immunoglobulinami.
– inhibitory kalcyneuryny ^b :		Leczenie inhibitorami kalcyneuryny powinno trwać ≥ 12 mies., ponieważ u większości dzieci obserwuje się nawrót choroby po wcześniejszym jego przerwaniu. Monitoruj stężenie inhibitorów kalcyneuryny podczas leczenia w celu zmniejszenia ich toksyczności.
cyklosporyna	4–5 mg/kg/d (dawka początkowa) w 2 dawkach podzielonych	Cyklosporynę można preferować u chorych obciążonych ryzykiem rozwoju powikłań cukrzycy. Docelowym stężeniem po 12 h od podania leku jest 60–150 ng/ml (50–125 nmol/l) – celuje się w najmniejsze stężenie utrzymujące remisję w celu uniknięcia toksyczności.
takrolimus	0,1 mg/kg/d (dawka początkowa) w 2 dawkach podzielonych	Takrolimus można preferować u chorych, którzy nie akceptują kosmetycznych działań niepożądanych cyklosporyny. Docelowym stężeniem po 12 h od podania leku jest 5–10 ng/ml (6–12 nmol/l) – celuje się w najmniejsze stężenie utrzymujące remisję w celu uniknięcia toksyczności.

^a Gellermann J., Weber L., Pape L. i wsp.: *Mycophenolate mofetil versus cyclosporin A in children with frequently relapsing nephrotic syndrome*. *J. Am. Soc. Nephrol.*, 2013; 24: 1689–1697

^b Inhibitory kalcyneuryny często stosuje się 2 × dz., ale można je podawać 1 × dz. w zależności od preparatu. Stężenia inhibitorów kalcyneuryny we krwi nie odzwierciedlają wewnątrzkomórkowych stężeń leków. Docelowe stężenia leków ustalono na podstawie piśmiennictwa dotyczącego transplantologii. Grupa robocza KDIGO zaznacza, że docelowe stężenia inhibitorów kalcyneuryny w chorobach kłębuszków nerkowych nie zostały dotąd określone. Większość lekarzy posługuje się oceną stężenia inhibitorów kalcyneuryny w celu weryfikacji stosowania się pacjentów do zaleceń oraz uniknięcia działań niepożądanych leków. Obecnie najlepszym postępowaniem jest indywidualne dostosowywanie dawki dla każdego chorego w celu uzyskania pożądanego wpływu na białkomocz przy zachowaniu równowagi między zwiększaniem dawki a stężeniem kreatyniny w surowicy. Dawkę należy zmniejszyć w przypadku zwiększenia stężenia kreatyniny i braku jego stabilizacji lub wzrostu o $>30\%$ w stosunku do wartości wyjściowej. Jeśli po zmniejszeniu dawki stężenie kreatyniny się nie zmniejszy, leczenie inhibitorem kalcyneuryny należy przerwać.

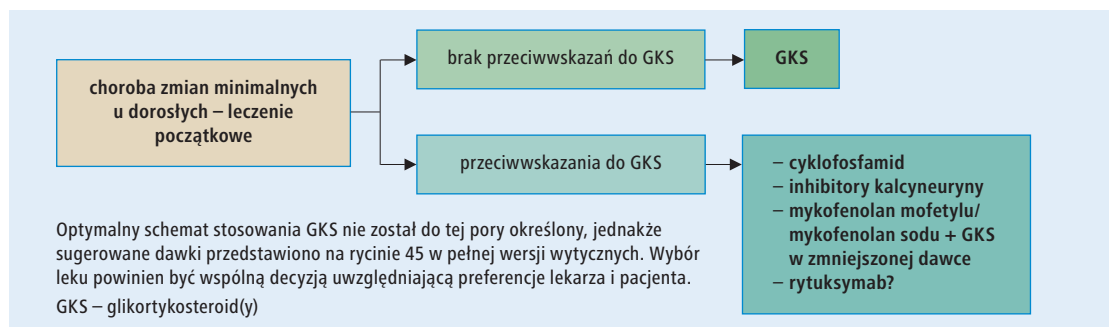
ANCA – przeciwciała przeciwko cytoplazmie neutrofilów, GKS – glikokortykosteroid(y), NSSS – zespół nerczycowy wrażliwy na glikokortykosteroidy

Ryc. 9. Schematy leczenia umożliwiające zmniejszenie dawki glikokortykosteroidów u dzieci z zespołem nerczycowym wrażliwym na glikokortykosteroidy

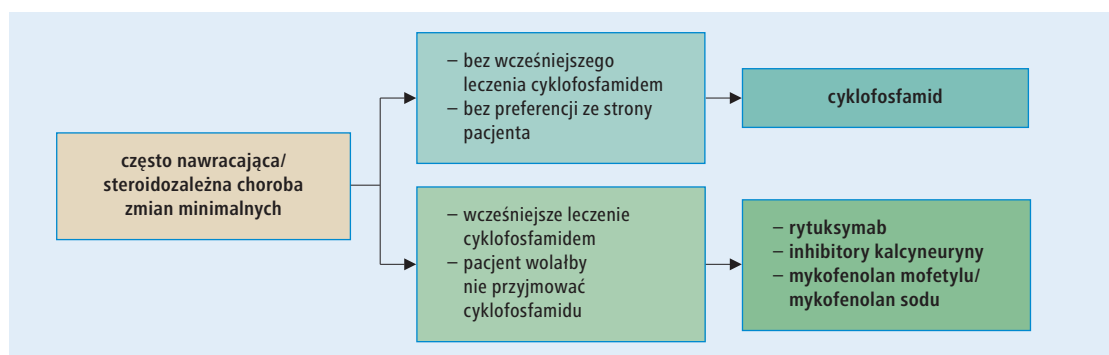
stosować dłużej niż 16 tygodni. Zmniejszanie dawki powinno się rozpocząć 2 tygodnie po uzyskaniu remisji.

Sporadyczne nawroty powinno się leczyć GKS. W często nawracającej lub steroidozależnej postaci

MCD powinno się stosować cyklofosfamid, rytuksymab, CNI lub pochodne kwasu mykofenolowego (MPAA) [1C]. Na rycinie 11 przedstawiono schemat leczenia często nawracającej/steroidozależnej MCD u dorosłych.



Ryc. 10. Leczenie początkowe choroby zmian minimalnych (MCD) u dorosłych



Ryc. 11. Leczenie często nawracającej/steroidozależnej choroby zmian minimalnych u dorosłych. Wybór leku powinien być wspólną decyzją uwzględniającą preferencje lekarza i pacjenta

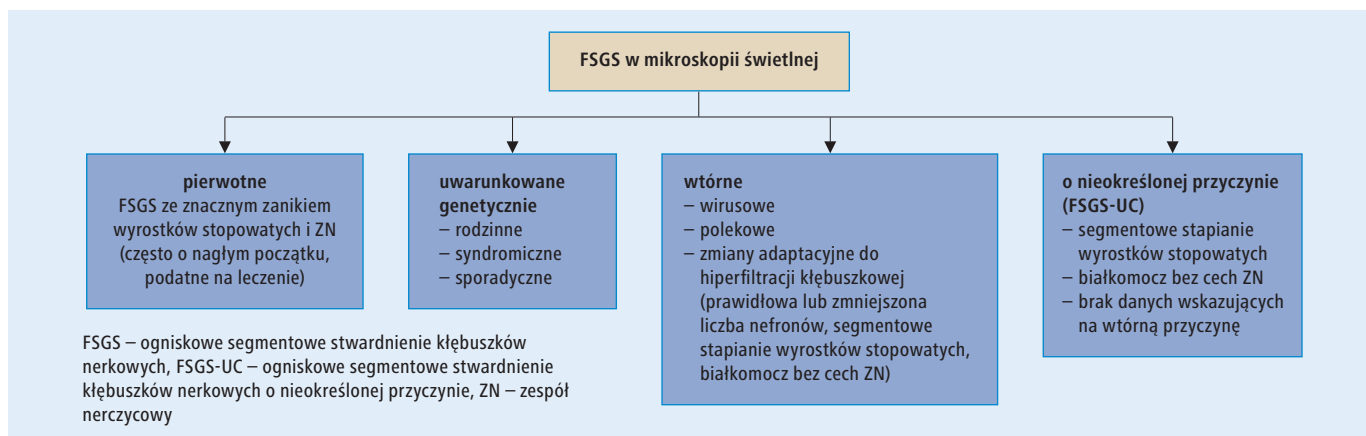
Rozdział 6. Ogniskowe segmentowe stwardnienie kłębuszków nerkowych

Postępy w leczeniu chorób kłębuszków nerkowych przebiegających z ogniskowym segmentowym stwardnieniem kłębuszków nerkowych (FSGS) w mikroskopii świetlnej były utrudnione przez brak jednolitej klasyfikacji tych chorób oraz powierzchowną wiedzę na temat molekularnych szlaków biorących udział w patogenezie choroby. W celu jasnego podkreślenia heterogenności chorób, które prowadzą do FSGS w obrazie histologicznym, Grupa robocza zaproponowała zmodyfikowany podział FSGS (ryc. 12).

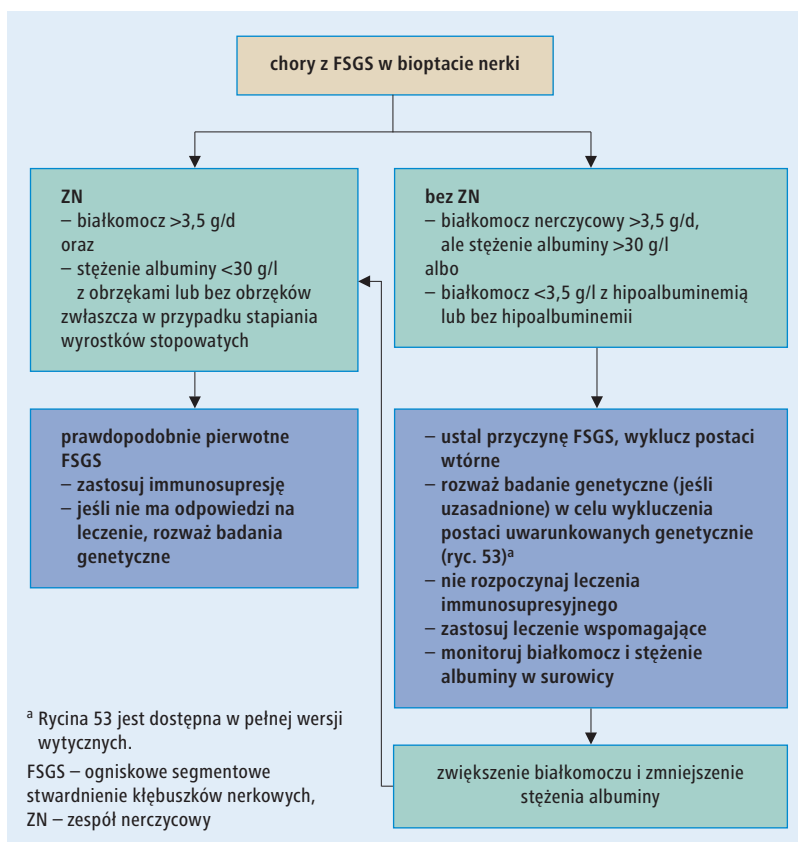
Ważną propozycją jest rezygnacja z określenia „idiopatyczny” FSGS i zastąpienie go terminem „pierwotny” do opisanie choroby spowodowanej prawdopodobnie do tej pory niezidentyfikowanym czynnikiem toksycznym dla podocytów, która często jest podatna na leczenie. Nowy podział uwzględnia również rozpoznanie FSGS o nieokre-

ślonej przyczynie (FSGS-UC). U tych chorych w biopsji nerki stwierdza się zmiany typowe dla FSGS, jednak nie można określić przyczyny choroby ani zakwalifikować jej jako pierwotne FSGS. Chorzy na FSGS-UC wymagają uważnej obserwacji, ponieważ zmiana objawów klinicznych może wymagać powtórzenia biopsji nerki, której wynik uzasadni wdrożenie leczenia.

Aktualizację klasyfikacji uwzględniono w nowym algorytmie postępowania, którego głównym celem jest wdrożenie leczenia immunosupresyjnego tylko u tych chorych, którzy prawdopodobnie uzyskają z niego korzyść, oraz uniknięcie leczenia u chorych, którzy prawdopodobnie na taką terapię nie odpowiedzą (ryc. 13). Klasyfikacja i algorytm postępowania pokazują również ważne luki w wiedzy i ograniczenia zasobów – problemy, które muszą zostać rozwiązane przez nefrologów, by skutecznie leczyć FSGS. Dla przykładu: obecnie rozpoznanie pierwotnego FSGS bez zidentyfikowania czynnika toksycznego dla podocytów, który odpowiada za uszkodzenie nerek, ustala



Ryc. 12. Proponowany podział ogniskowego segmentowego stwardnienia kłębuszków nerkowych



Ryc. 13. Ocena chorego z ogniskowym segmentowym stwardnieniem kłębuszków nerkowych w biopsji nerki, bez danych wskazujących na inną patologię kłębuszków

się na podstawie klinicznie pełnoobjawowego ZN, często o nagłym początku i rozlanym stopieniu wyrostków stopowatych podocytów w mikroskopii elektronicznej – badaniu, które nie jest powszechnie

dostępne na świecie. Rola diagnostyki genetycznej u dorosłych z FSGS nie została określona i nawet jeśli jest wskazana, to wiarygodna interpretacja jej wyników wymaga konsultacji specjalistycznej, często niedostępnej bądź zbyt drogiej.

Dwa główne zalecenia dotyczące leczenia pierwotnego FSGS pozostają bez zmian w stosunku do wytycznych z 2012 roku. Leczeniem pierwszego wyboru są GKS w dużych dawkach [1D], a u chorych steroidoopornych lub nietolerujących takiego leczenia zaleca się stosowanie CNI [1C]. Stosowanie doustnego prednizonu lub prednizolonu w dawce 1 mg/kg/d wiąże się z ryzykiem ciężkiej toksyczności, dlatego konieczny jest ścisły nadzór w celu wykrycia skutków ubocznych, i sugeruje się, by leczenie trwało maksymalnie 16 tygodni. U chorych, którzy odpowiadają na korytkoterapię, zmniejszenie białkomoczu obserwuje się zwykle po upływie 4–8 tygodni od rozpoczęcia leczenia. W razie braku odpowiedzi lub wystąpienia ciężkich skutków ubocznych należy zastosować leczenie drugiego rzutu z użyciem CNI. Całkowity czas leczenia GKS powinien wynosić 6 miesięcy (łącznie czas stosowania dużej dawki i jej zmniejszania), a CNI – 12 miesięcy. Proponowane schematy leczenia przedstawiono na rycinie 14. W razie braku odpowiedzi na GKS lub CNI opcje terapeutyczne są ograniczone. Próbowano stosować kilka innych leków immunosupresyjnych, lecz nie ma danych wysokiej jakości potwierdzających ich skuteczność w tym wskazaniu (ryc. 14). Z tego powodu ważne jest rozważenie włączenia chorych z FSGS do ba-

lek	dawka i czas leczenia
GKS	dawka początkowa: duża dawka prednizonu – 1 mg/kg (maks. 80 mg) 1 × dz. lub 2 mg/kg (maks. 120 mg) co 2. dzień
	czas leczenia dużą dawką: – kontynuuj leczenie GKS w dużej dawce przez ≥4 tyg. do osiągnięcia remisji całkowitej lub przez maks. 16 tyg. (jeśli remisja nie wystąpi wcześniej) – u chorych, u których prawdopodobna jest remisja choroby, obserwuje się zmniejszenie białkomoczu przed upływem 16 tyg. leczenia GKS w dużej dawce – leczenie GKS w dużej dawce przez 16 tyg. może nie być konieczne, jeśli białkomocz się utrzymuje i nie zmniejsza, zwłaszcza u chorych, u których występują skutki uboczne stosowania GKS
	zmniejszanie dawki: – jeśli remisję całkowitą osiągnięto szybko, leczenie GKS należy kontynuować przez 2 tyg. lub do ustąpienia białkomoczu (należy wybrać opcję trwającą dłużej); zmniejszaj dawkę prednizonu o 5 mg co 1–2 tyg., aby maksymalny czas leczenia wynosił 6 mies. – jeśli w ciągu 8–12 tyg. leczenia dużą dawką osiągnięto remisję częściową, należy je kontynuować do 16. tyg. w celu ustalenia, czy białkomocz ulega dalszemu zmniejszeniu i czy możliwe jest uzyskanie remisji całkowitej – jeśli u chorego stwierdzi się steroidooporność lub istotne objawy toksyczności leczenia, należy szybko zmniejszyć dawkę do tolerowanej i rozważyć rozpoczęcie leczenia innymi lekami immunosupresyjnymi, np. inhibitorami kalcyneuryny
inhibitory kalcyneuryny ^a	dawka początkowa: – cyklosporyna 3–5 mg/kg/d w 2 dawkach podzielonych lub takrolimus 0,05–0,1 mg/kg/d w 2 dawkach podzielonych – w celu minimalizacji nefrotoksyczności leków należy oznaczać ich stężenie przed podaniem kolejnej dawki – docelowe stężenie cyklosporyny: 100–175 ng/ml (83–146 nmol/l) – docelowe stężenie takrolimusu: 5–10 ng/ml (6–12 nmol/l)
	czas leczenia i ocena skuteczności: leczenie cyklosporyną lub takrolimusem należy kontynuować przez ≥4–6 mies., zanim chorego uzna się za opornego na inhibitory kalcyneuryny
	całkowity czas leczenia: – u chorych z całkowitą lub częściową remisją leczenie cyklosporyną lub takrolimusem przy docelowych stężeniach leków należy kontynuować przez 12 mies. w celu minimalizacji ryzyka nawrotów – dawki cyklosporyny lub takrolimusu można powoli zmniejszać przez 6–12 mies., jeśli jest to tolerowane

^a Docelowe stężenia leków ustalono na podstawie piśmiennictwa dotyczącego transplantologii. Grupa robocza KDIGO zaznacza, że docelowe stężenia inhibitorów kalcyneuryny w chorobach kłębuszków nerkowych nie zostały dotąd określone. Większość lekarzy posługuje się oceną stężenia inhibitorów kalcyneuryny w celu weryfikacji stosowania się chorych do zaleceń oraz uniknięcia działań niepożądanych leków. Obecnie najlepszym postępowaniem jest indywidualne dostosowywanie dawki dla każdego chorego w celu uzyskania pożądanego wpływu na białkomocz z zachowaniem równowagi między zwiększaniem dawki a stężeniem kreatyniny w surowicy. Dawkę należy zmniejszyć w przypadku zwiększenia stężenia kreatyniny i braku jego stabilizacji lub wzrostu o >30% w stosunku do wartości wyjściowej. Jeśli po zmniejszeniu dawki stężenie kreatyniny się nie zmniejszy, leczenie inhibitorem kalcyneuryny należy przerwać.

GKS – glikokortykosteroid(y)

Ryc. 14. Schematy leczenia ogniskowego segmentowego stwardnienia kłębuszków nerkowych

dań klinicznych oraz prowadzenie dalszych badań w celu identyfikacji krążących czynników powodujących uszkodzenie nerek; mogłoby to doprowadzić do opracowania terapii celowanych o mniejszej toksyczności w porównaniu z długotrwałym leczeniem dużymi dawkami GKS lub CNI.

Rozdział 7. Poinfekcyjne kłębuszkowe zapalenia nerek

KZN związane z zakażeniem bakteryjnym

W razie podejrzenia KZN związanego z zakażeniem bakteryjnym przydatna może być biopsja nerki, zwłaszcza w przypadku niejednoznacznych

	poinfekcyjne KZN	KZN związane z zakażeniem zastawek wszczepionych do komór mózgowia (<i>shunt nephritis</i>)	KZN związane z zapaleniem wsierdza	KZN związane z zakażeniem z przewagą IgA
ryzyko i czynniki ryzyka	dzieci, osoby starsze, upośledzenie odporności, złe warunki sanitarne	największe: zastawka komorowo-przedsionkowa średnie: zastawka komorowo-żylna najmniejsze: zastawka komorowo-otrzewnowa	proteza zastawkowa lub wada strukturalna zastawki serca, nadużywanie substancji szkodliwych, podeszły wiek, cukrzyca, WZW typu C, HIV, upośledzenie odporności	cukrzyca, nadciśnienie tętnicze, choroba serca, nowotwór złośliwy, nadużywanie alkoholu i substancji szkodliwych, przeszczepienie nerki
wywiad	należy szukać danych wskazujących na poprzedzające zapalenie gardła (1–2 tyg. wstecz) lub liszajec (4–6 tyg.)	może występować miesiące lub dekady po wszczepieniu zastawki, nawet po jej rewizji; rozpoznanie może być problematyczne i trudne u 40% chorych z zakażeniem utajonym	wegetacje na zastawce w echokardiografii	objawy aktywnego zakażenia krwi lub tkanek u chorego z ostrym KZN
badanie przedmiotowe	u niektórych chorych objawy aktywnego zakażenia skóry lub migdałków	nie ma swoistych objawów/objawy zakażenia, letarg, gorączka, kliniczne objawy bakteriemii	gorączka, nowy lub zmieniony szmer sercowy, powiększenie śledziony, charakterystyczne zmiany skórne	często nadciśnienie tętnicze; badanie w większości przypadków wskazuje lokalizację/ciężkość zakażenia
badania laboratoryjne nerek	– badanie ogólne moczu (ocena krwinkomoczu kłębuszkowego i wałeczków erytrocytowych), ACR, PCR – oznaczenie stężenia kreatyniny/eGFR			
badania mikrobiologiczne	– posiew krwi lub z migdałków w przypadku zakażenia – oznacz przeciwciała przeciwko streptolizynie O, DNA-zie B i hialuronidazie	posiew krwi, płynu mózgowo-rdzeniowego, końca zastawki (po usunięciu)	dodatni wynik posiewu krwi w 90–98% (ujemny w 2–10%); patogeny wymagające: <i>Candida</i> , <i>Coxiella burnetii</i> , <i>Borrelia</i> , <i>Bartonella</i> mogą być trudne do wyhodowania; w takich przypadkach wymagana może być diagnostyka serologiczna	posiewy krwi/tkanek w celu identyfikacji zakażenia bakteryjnego (głównie gronkowcowego)
badania immunologiczne	– ocena w kierunku małego stężenia dopełniacza (C3, C4), występowania czynnika reumatoidalnego, krioglobulin, przeciwciał przeciwko czynnikowi B – w przypadku wątpliwości co do rozpoznania wykluczenie innych przyczyn KZN: ANA, ANCA (rzadko PR3-ANCA w przypadku <i>shunt nephritis</i> i zapalenia wsierdza), przeciwciała anti-GBM			stężenie IgA w surowicy może być duże

ACR – stosunek stężeń albuminy i kreatyniny w moczu, ANA – przeciwciała przeciwjądrowe, ANCA – przeciwciała przeciwko cytoplazmie neutrofilów, eGFR – oszacowane przesączanie kłębuszkowe, GBM – błona podstawna kłębuszków nerkowych, HIV – ludzki wirus niedoboru odporności, KZN – kłębuszkowe zapalenie nerek, PCR – iloraz stężeń białka i kreatyniny w moczu, PR3 – proteinaza 3, WZW – wirusowe zapalenie wątroby

Ryc. 15. Diagnostyka typowych kłębuszkowych zapaleń nerek związanych z zakażeniami bakteryjnymi

wyników badań mikrobiologicznych lub wątpliwości co do rozpoznania. Na jej podstawie można ustalić rokowanie i/lub potencjalną konieczność leczenia. W niektórych przypadkach, gdy choroby współwystępujące utrudniają ustalenie rozpoznania, biopsja nerki może odegrać zasadniczą rolę (ryc. 15).

Rokowanie oraz sposób leczenia typowych poinfekcyjnych KZN zależą od rodzaju zakażenia. W przypadku wczesnego ustalenia rozpoznania i wdrożenia leczenia antybiotykami rokowanie jest dobre. Jednak w ostrej fazie poinfekcyjnego KZN

związanego z IgA często konieczna jest dializoterapia i tylko u <20% chorych obserwuje się powrót do czynności nerek sprzed zachorowania. Przydatność leczenia immunosupresyjnego jest – nawet w przypadku KZN z półksiężycami – niepewna i niesie za sobą istotne potencjalne ryzyko, zwłaszcza u chorych w podeszłym wieku. W typowych poinfekcyjnych KZN utrzymujące się zmniejszone stężenie C3 w surowicy po 12. tygodniu może być wskazaniem do wykonania biopsji nerki w celu wykluczenia KZN związanego ze składową C3 dopełniacza (C3GN).

KZN związane z wirusowym zapaleniem wątroby typu C

Grupa robocza w pełni zgadza się z zaleceniami 5.1 do 5.2.3 w wytycznych KDIGO z 2018 roku dotyczących prewencji, rozpoznawania i leczenia wirusowego zapalenia wątroby typu C u chorych na PChN. W tej publikacji można znaleźć zalecenia dotyczące wyboru i dawkowania leków oraz kierunków przyszłych badań naukowych (<https://kdigo.org/wpcontent/uploads/2017/02/KDIGO-2018-Hep-C-GL.pdf>).

KZN związane z wirusowym zapaleniem wątroby typu B

Chorych na chorobę kłębuszków nerkowych przebiegającą z białkomoczem powinno się badać w kierunku zakażenia HBV, natomiast osoby z przewlekłym zakażeniem HBV uważa się za grupę obciążoną zwiększonym ryzykiem wystąpienia niewydolności nerek. Zalecamy, aby pacjenci z aktywną replikacją wirusa (HBV DNA >2000 IU/ml) i KZN otrzymywali leczenie analogami nukleozydów/nukleotydów, tak jak się to zaleca w populacji ogólnej w wytycznych dotyczących zakażenia HBV [1C]. Leki immunosupresyjne, takie jak cyklofosfamid czy rytuksymab, mogą zwiększać replikację wirusa i z tego względu powinno się ich unikać u chorych z nieleczonym zakażeniem HBV w fazie replikacji i KZN.

Rytuksymabu i cyklofosfamidu nie powinno się również stosować u chorych z zakażeniem HBV współistniejącym z MN z przeciwciałami anti-PLA2R do czasu uzyskania remisji zakażenia po leczeniu analogami nukleozydów/nukleotydów. W razie wystąpienia zapalenia naczyń z krieglobulinemią można rozważyć plazmaferezę.

U dzieci z zakażeniem HBV i MN nie powinno się stosować leczenia immunosupresyjnego ze względu na duże prawdopodobieństwo samostnej remisji choroby nerek.

KZN związane zakażeniem HIV

Choroba nerek związana z zakażeniem HIV jest istotnym, światowym problemem i odpowiada za dużą część przypadków PChN (ryc. 16). W mia-

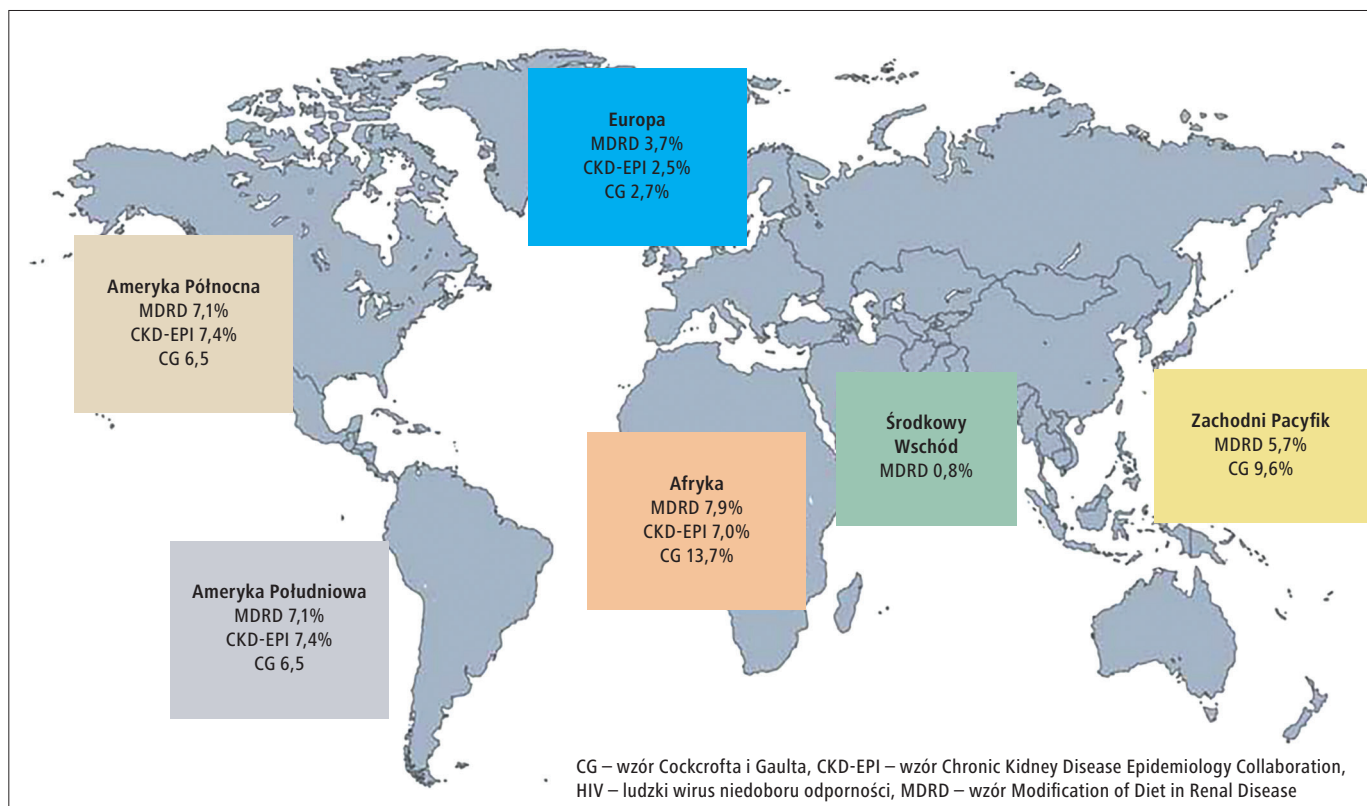
re możliwości powinno się wykonać w takich przypadkach biopsję nerki w celu oceny morfologicznej. Przy podejmowaniu decyzji o sposobie leczenia powinno się wspomagać wynikiem badania histologicznego. Zmiany opisywane współcześnie w biopsjach nerek pobranych od chorych z zakażeniem HIV przedstawiono na rycinie 17.

Opisano wiele czynników wpływających na długoterminowy przebieg KZN związanego z zakażeniem HIV; należą do nich: utrzymująca się replikacja wirusa, odpowiedź na leczenie antyretrowirusowe (ART), genetyczna predyspozycja do uszkodzenia kłębuszków nerkowych (np. obecność alleli ryzyka genu dla apolipoproteiny L1 [APOLI]), równoczesne zakażenie innymi wirusami oraz choroba kompleksów immunologicznych (IC) lub mikroangiopatia zakrzepowa. Z tego powodu ustalenie rokowania u poszczególnych chorych może być bardzo trudne.

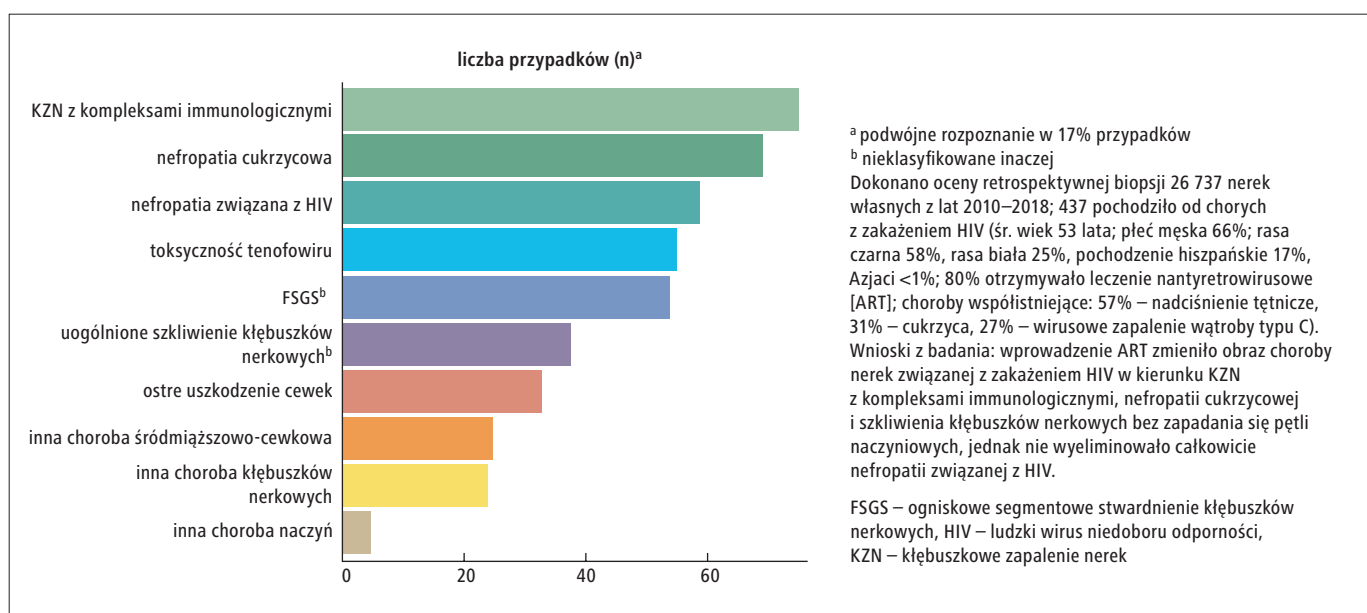
Zaleca się, aby ART wdrażać u wszystkich chorych z zakażeniem HIV i PChN, a w szczególności u tych z potwierdzoną w biopsacie nefropatią związaną z zakażeniem HIV (HIVAN), niezależnie od liczby limfocytów CD4+ i w dawkach dostosowanych do czynności nerek [1C]. Decyzję o dodatkowym zastosowaniu GKS u chorych z HIVAN powinno się podejmować w każdym przypadku indywidualnie, ponieważ odległe ryzyko i korzyści z takiej terapii są niepewne. PChN nie jest przeciwwskazaniem do stosowania ART. Aktualne dane dotyczące czasu rozpoczęcia ART, pochodzące z 2 dużych RCT – START (Strategic Timing of AntiRetroviral Treatment) i TEMPRANO (Early Antiretroviral Treatment and/or Early Isoniazid Prophylaxis Against Tuberculosis in HIV-infected Adults) – wskazują na jednoznacznie korzyść płynącą z wdrożenia leczenia już w chwili rozpoznania, niezależnie od liczby limfocytów CD4+.

Nefropatia związana ze schistosomozą

Należy wykonać badania w kierunku współwystępowania zakażeń patogenami endemicznymi dla rejonu przebywania chorego (*Salmonella*, HBV, HCV, HIV), ponieważ leczenie celowane może mieć wpływ na przebieg KZN lub samej schistosomozy. U chorych, u których podejrzewa się KZN



Ryc. 16. Występowanie przewlekłej choroby nerek (PChN) związanej z zakażeniem HIV (na podstawie: Ekrikpo U.E., Kengne A.P., Bello A.K. i wsp.: *Chronic kidney disease in the global adult HIV-infected population: a systematic review and meta-analysis.* PLoS One. 2018; 13: e0195443. Copyright © 2018 Ekrikpo i wsp. Dostęp do artykułu otwarty na podstawie licencji Creative Commons Attribution License [https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/])



Ryc. 17. Częstość występowania zmian w biopsji nerek u chorych z zakażeniem HIV w ostatnim okresie (na podstawie: Kudose S., Santoriello D., Bomback A.S. i wsp.: *The spectrum of kidney biopsy findings in HIV-infected patients in the modern era.* Kidney International, 2020; 97, 5: 1006–1016. Copyright © 2020, za zgodą International Society of Nephrology)

związane ze schistosomozą oraz współwystępowanie zakażenia HCV, HBV lub HIV, powinno się wykonać biopsję nerki. Chorzy ze schistosomozą i KZN powinni otrzymać odpowiednie leczenie przeciwpasożytnicze w celu wyeliminowania infestacji. Nie ma wskazań do stosowania leków immunosupresyjnych w przypadku nefropatii związanej z schistosomozą.

Chorych z włóknieniem wątroby w przebiegu schistosomozy powinno się obserwować w kierunku choroby nerek, natomiast tych ze schistosomozą w wywiadzie i zwiększonym stężeniem kreatyniny i/lub krwinkomoczem/krwiomoczem powinno się poddać badaniom w kierunku raka pęcherza moczowego i/lub przeszkody w drogach moczowych.

KZN związane z filariozą

Chorzy z filariozą i KZN powinni otrzymać leczenie odpowiednim lekiem przeciwpasożytniczym w celu wyeliminowania infestacji.

Nefropatia związana z malarią

Choroba nerek związana z malarią najczęściej przebiega pod postacią AKI, jednak możliwe też jest również KZN. Chorzy na malarię i KZN powinni otrzymać leczenie odpowiednim lekiem przeciwmalarycznym w odpowiedniej dawce w celu wyeliminowania pasożyta z krwi oraz z wątroby i śledziony. Nie ma wskazań do stosowania leków immunosupresyjnych w przebiegu nefropatii związanej z malarią.

Rozdział 8. Choroby kłębuszków nerkowych związane z przeciwciałami i układem dopełniacza przebiegające ze zmianami błoniastorozplemowymi

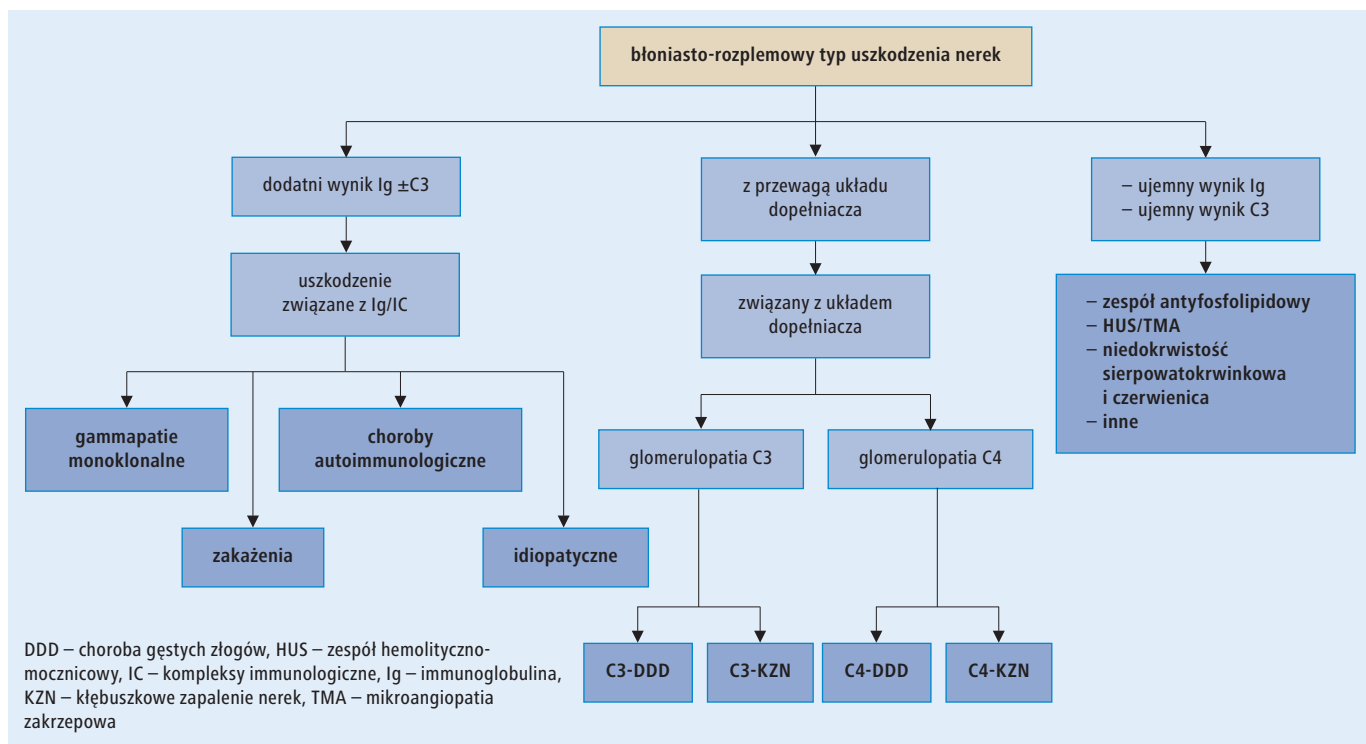
Zmiany błoniastorozplemowe w biopsji nerki nie wiążą się z określoną jednostką chorobową, jednak często się je stwierdza w przypadku nieprawidłowej aktywacji układu dopełniacza i/lub obecności złogów kompleksów immunologicznych. Ten fakt skłonił Grupę roboczą, by zaproponować usunięcie używanego do tej pory określenia „błoniastoroz-

<p>uszkodzenie związane z immunoglobulinami/ kompleksami immunologicznymi</p>	<p>złogi kompleksów antygen-przeciwciała w przebiegu zakażeń:</p> <ul style="list-style-type: none"> – wirusowych: WZW typu C (w tym związana z HCV krieglobulinemia mieszana), WZW typu B – bakteryjnych: zapalenie wsierdza, zakażenie zastawki komorowo-przedsionkowej, ropień narządów jamy brzusznej, trąd, meningokokowe zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych – infestacji pierwotniakowych lub innych zakażeń: malaria, schistosomoza, mykoplazmoza, leiszmanioza, filarioza, histoplazmoza <p>złogi kompleksów immunologicznych w przebiegu chorób autoimmunologicznych:</p> <ul style="list-style-type: none"> – toczeń rumieniowaty układowy – zespół Sjögrena – reumatoidalne zapalenie stawów – mieszana choroba tkanki łącznej <p>złogi monoklonalnych przeciwciał w wyniku gammapatii monoklonalnej wywołanej nieprawidłowościami plazmacytów lub limfocytów B</p> <p>włóknkowe KZN idiopatyczne (nie stwierdzono żadnej z ww. przyczyn)</p>
<p>uszkodzenie związane z układem dopełniacza</p>	<p>KZN C3 i choroba gęstych złogów C3</p> <ul style="list-style-type: none"> – mutacje białek regulujących aktywność układu dopełniacza: CFH, CFI, CFHR5 <p>– mutacje składowych układu dopełniacza: C3</p> <p>– przeciwciała przeciwko składowym układu dopełniacza: C3, C4 i C5</p> <p>– przeciwciała przeciwko białkom regulującym aktywność układu dopełniacza: CFH, CFI, CFB</p>
<p>błoniasto-rozplemowy typ uszkodzenia bez kompleksów immunologicznych i składników układu dopełniacza</p>	<p>KZN C4 i choroba gęstych złogów C4</p> <ul style="list-style-type: none"> – faza zdrowienia HUS/TTP – zespół antyfosfolipidowy – zespół POEMS – popromienne zapalenie nerek – nefropatia związana z przeszczepieniem szpiku – polekowe mikroangiopatie zakrzepowe – niedokrwiłość sierpowatokrwinkowa i czerwienica – dysfibrynogenemia i inne stany prozakrzepowe – niedobór antytrypsyny

CFB – składowa B dopełniacza, CFH – składowa H dopełniacza, CFHR5 – białko 5 związane ze składową H dopełniacza, CFI – składowa I dopełniacza, HCV – wirus zapalenia wątroby typu C, HUS – zespół hemolityczno-mocznicowy, POEMS – zespół objawów: polineuropatia, organomegalia, endokrynopatia, białko monoklonalne, zmiany skórne, SLE – toczeń rumieniowaty układowy, TTP – zakrzepowa plamica małopłytkowa, WZW – wirusowe zapalenie wątroby

Ryc. 18. Przyczyny uszkodzenia typu błoniasto-rozplemowego

plemowe kłębuszkowe zapalenie nerek” (MPGN) i wprowadzenie klasyfikacji tych chorób opartej w większym stopniu na patofizjologii. Choroby, które prowadzą do MPGN, są zróżnicowane i wymagają różnych metod leczenia, dlatego powinno się je dokładnie rozpoznawać, nie tylko na podstawie zmian histologicznych (ryc. 18). Pomocna



Ryc. 19. Patofizjologia błoniasto-rozplemowego uszkodzenia nerek

w ustalaniu rozpoznania może być mikroskopia immunofluorescencyjna biopsji nerki (ryc. 19). W przypadku stwierdzenia złożeń przeciwciał, ze składowymi dopełniacza lub bez nich, dalszą diagnostykę należy skupić na różnicowaniu między chorobami monoklonalnymi, chorobami kompleksów immunologicznych i chorobami związanymi z zakażeniem. U dorosłych idiopatyczne KZN związane z kompleksami immunologicznymi (ICGN) występuje rzadko, dlatego przed ustaleniem tego rozpoznania należy wykluczyć inne choroby. Jeśli mikroskopia immunofluorescencyjna wykaże przewagę typu uszkodzenia związanego z układem dopełniacza, powinno się rozważyć rozpoznanie glomerulopatii C3 lub C4 (C3G, C4G) i przeprowadzić odpowiednią ocenę układu dopełniacza. Ujemny wynik badań immunofluorescencyjnych powinien nasunąć podejrzenie kilku chorób (ryc. 18), w szczególności mikroangiopatii zakrzepowej różnego typu (TMA).

Jak w większości klasyfikacji i w tej są wyjątki. Nieprawidłowości w układzie dopełniacza mogą wystąpić w przebiegu ICGN. Podobnie C3G może

przypominać ICGN, w szczególności gdy została wywołana zakażeniem. Z tego powodu uzasadnione jest, aby u każdego chorego na idiopatyczne ICGN wykluczyć nieprawidłowości w układzie dopełniacza. Również w przypadku C3G należy wcześniej wykluczyć zakażenia zarówno wcześniejsze (przed wystąpieniem choroby nerek), jak i w trakcie choroby nerek. Wykrycie przeciwciał monoklonalnych w preparacie parafinowym biopsji nerki może wymagać użycia enzymów proteolitycznych, ponieważ przeciwciała te mogą być niewykrywalne rutynowymi metodami immunofluorescencyjnymi. Gammopatie monoklonalne mogą prowadzić do C3G bez współwystępowania złożeń IC, dlatego powinno się je rozważyć u każdej osoby po 50. roku życia, u której się stwierdza objawy C3G.

Leczenie chorób związanych z przeciwciałami monoklonalnymi skupia się przede wszystkim na opanowaniu wytwarzających te przeciwciała klonu limfocytów B lub plazmocytów. Choroby autoimmunologiczne leczy się najczęściej lekami immunosupresyjnymi, z kolei choroby kłębuszków

nerkowych związane z zakażeniem odpowiadają zazwyczaj na leczenie przeciwdrobnoustrojowe. Ponieważ nie ma danych pochodzących z RCT, nie ustalono algorytmu postępowania w ICGN i C3G/C4G. Grupa robocza zamiast zaleceń sformułowała jedynie wskazówki praktyki klinicznej.

W porównaniu z wytycznymi z 2012 roku, w których zalecano niezwłoczne zastosowanie leku immunosupresyjnego, aktualne podejście do leczenia idiopatycznego ICGN jest bardziej znuansowane (ryc. 20). Obecnie dopasowuje się leczenie do stopnia ciężkości choroby i zmian histologicznych. Co ważne, proponuje się, by u chorych z przewlekłym i znacznym upośledzeniem czynności nerek powstrzymać się od agresywnego leczenia.

U chorych na C3G, u których wykluczono gammopatię monoklonalną, a choroba ma postać umiarkowaną bądź ciężką (białkomocz >1 g/d i/lub utrata czynności nerek w ciągu kilku miesięcy), jako leczenie pierwszego wyboru sugeruje się MMF. Dane pochodzące z badań obserwacyjnych wskazują, że MMF w porównaniu z innymi lekami immunosupresyjnymi istotnie zmniejsza ryzyko progresji do niewydolności nerek. Nie ustalono dotychczas postępowania w razie niepowodzenia leczenia MMF. Ze względu na to, że C3G jest chorobą związaną z układem dopełniacza, stosowano ekulizumab u małej liczby chorych, z różnymi efektami. Można próbować takiej terapii w razie nieskuteczności MMF, ale w takiej sytuacji powinno się rozważyć włączenie chorych do aktualnie prowadzonych badań klinicznych, co pomoże zgromadzić dane z badań z grupą kontrolną.

Rozdział 9. Zapalenie naczyń związane z przeciwciałami przeciwko cytoplazmie neutrofilów

AAV jest najczęstszą przyczyną RPGN; inne ważne przyczyny to choroba związana z przeciwciałami przeciwko błonie podstawnej (anty-GBM) i toczniowe zapalenie nerek (LN). Schemat postępowania diagnostycznego u chorych z RPGN przedstawiono na rycinie 21.

Ze względu na możliwy ciężki przebieg AAV u chorych z cechami klinicznymi charakterystycznymi dla zapalenia małych naczyń i dodat-

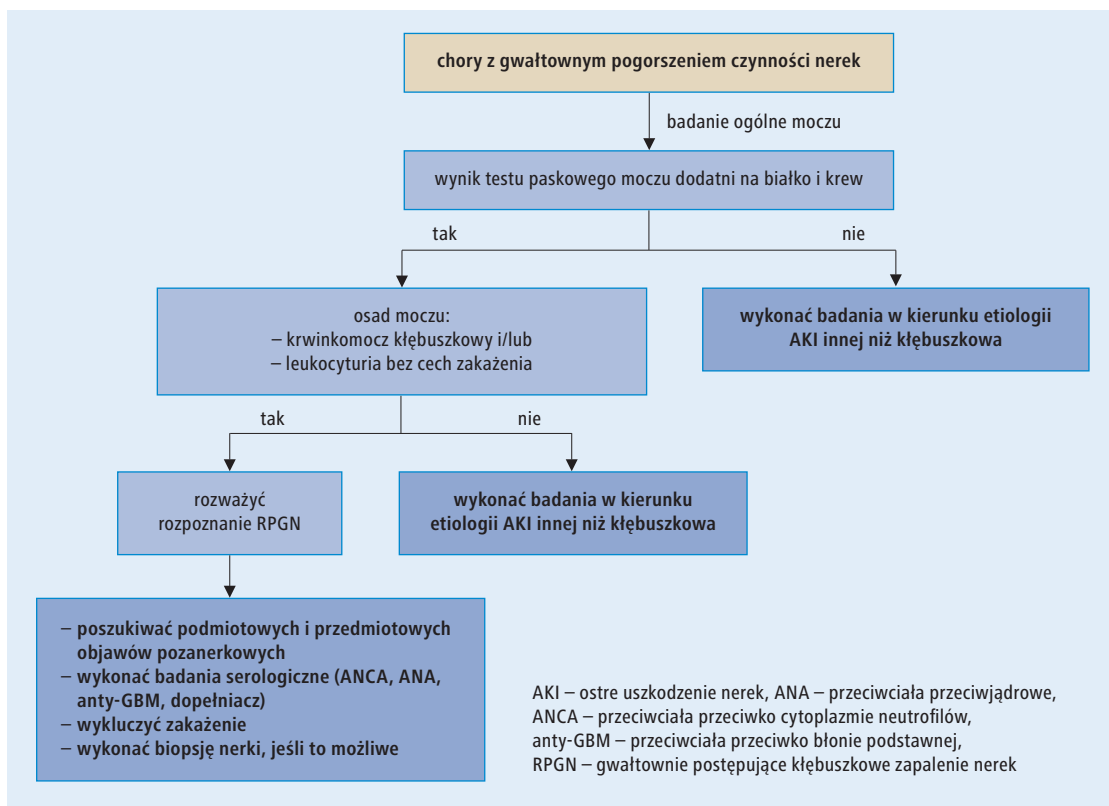
manifestacja idiopatycznego ICGN	proponowane postępowanie
– białkomocz $<3,5$ g/d – bez zespołu nerczycowego – eGFR prawidłowe	– leczenie wspomagające – blokada RAS
– zespół nerczycowy – eGFR prawidłowe lub bliskie prawidłowego	– leczenie wspomagające – blokada RAS – ograniczone leczenie GKS
– eGFR nieprawidłowe – aktywny osad moczu – bez półksiężyców w biopsji nerki – każda wartość białkomoczu	– leczenie wspomagające – blokada RAS – GKS – leczenie immunosupresyjne
– gwałtownie postępująca choroba – półksiężyce w biopsji nerki	– leczenie wspomagające – blokada RAS – GKS – cyklofosfamid
eGFR <30 ml/min/1,73 m ²	– leczenie wspomagające – blokada RAS

eGFR – oszacowane przesączanie kłębuszkowe, GKS – glikokortykosteroid(y), ICGN – kłębuszkowe zapalenie nerek związane z kompleksami immunologicznymi, RAS – układ renina–angiotensyna

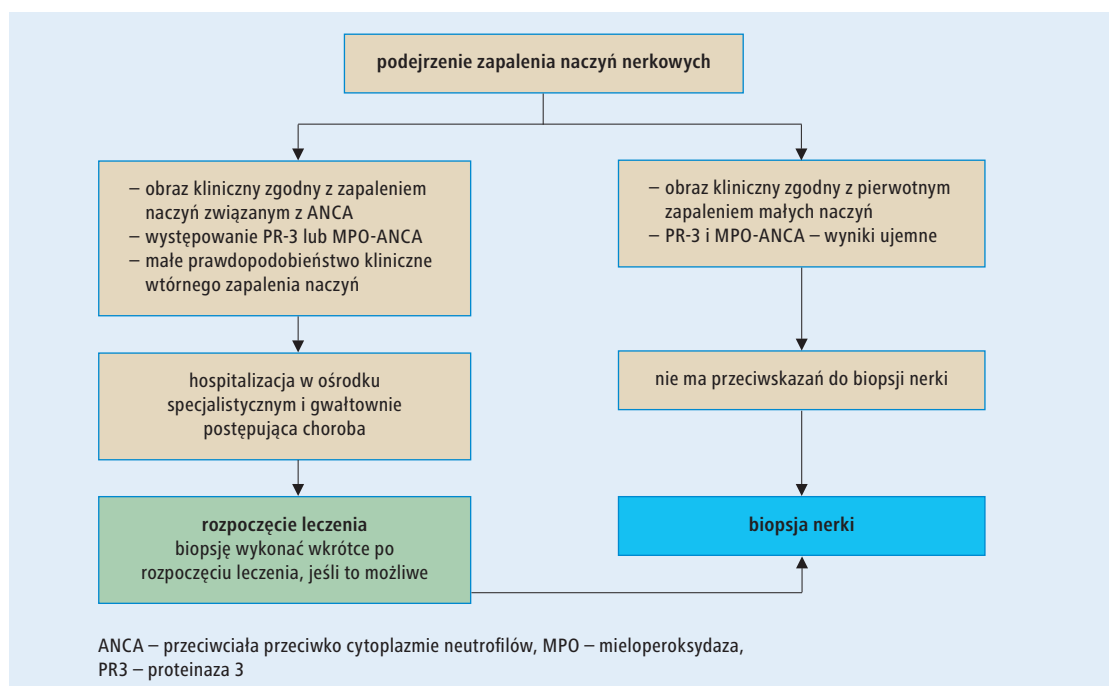
Ryc. 20. Postępowanie w idiopatycznym kłębuszkowym zapaleniu nerek związanym z kompleksami immunologicznymi

nimi wynikami badań serologicznych w kierunku przeciwciał ANCA przeciwko mieloperoksydazie (MPO) lub proteinazie 3 (PR3) nie powinno się dopuszczać do tego, by oczekiwanie na wynik biopsji opóźniło rozpoczęcie leczenia immunosupresyjnego (ryc. 22). Ta sama zasada ma zastosowanie w przypadku podejrzenia choroby związanej z przeciwciałami anty-GBM lub LN u chorych z RPGN. Biopsję nerki powinno się wykonywać wtedy, kiedy to możliwe, ponieważ poza potwierdzeniem rozpoznania dostarcza również informacji na temat rokowania. Przed rozpoczęciem leczenia immunosupresyjnego zawsze należy z jak największą pewnością wykluczyć zakażenie.

W leczeniu początkowym świeżo rozpoznanego AAV zaproponowano stosowanie cyklofosfamidu lub rytuksymabu w połączeniu z GKS. Wyniki ostatnich badań, takich jak PEXIVAS (Plasma Exchange and Glucocorticoids for the Treatment of ANCA-Associated Vasculitis), pokazały, że u chorych na AAV, u których tradycyjnie stosowano korytkoterapię wysokodawkową, można bezpiecznie zmniejszyć dawkę GKS. Dane dotyczące leczenia indukcyjnego rytuksymabem u chorych z ciężkim uszkodzeniem nerek (stężenie kreatyniny w surowicy >4 mg/dl [>354 μ mol/l]) są skąpe, dlatego w tej grupie lekiem z wyboru pozostaje cyklofos-



Ryc. 21. Postępowanie w gwałtownie postępującym kłębuszkowym zapaleniu nerek



Ryc. 22. Biopsja nerki w przypadku podejrzenia zapalenia naczyń nerek

famid, aczkolwiek należy rozważyć również leczenie skojarzone oboma lekami. Pomocne w wyborze odpowiedniego leku mogą być wskazówki opracowane przez Grupę roboczą (ryc. 23). Tak jak zaznaczono na rycinie 23, w razie nawrotów choroby należy ponowić leczenie indukcyjne, a lekiem z wyboru powinien być rytuksymab, zwłaszcza u chorych, u których osiągnięto maksymalną dawkę kumulacyjną cyklofosfamidu (>36 g), co się wiąże ze zwiększonym ryzykiem rozwoju nowotworu złośliwego.

Jednym z bardziej kontrowersyjnych aspektów leczenia AAV jest stosowanie plazmaferezy w leczeniu indukcyjnym u chorych z ciężkim uszkodzeniem nerek i/lub wymagających dializ. Dane ze starszych badań wskazywały na korzyści wynikające z takiego postępowania, jednak nowsze badanie PEXIVAS nie wykazało, by plazmaferezy opóźniły wystąpienie niewydolności nerek lub zgonu u chorych na AAV z eGFR <50 ml/min/1,73 m² lub z krwawieniem pęcherzykowym. Z tego powodu sugeruje się, by plazmaferezy nie stosować w AAV rutynowo, a tylko jeśli współistnieje z chorobą związaną z przeciwciałami anty-GBM.

Z uwagi na znaczne ryzyko skutków niepożądanych terapii stosowanych w AAV, należy brać pod uwagę daremność leczenia. Grupa robocza sugeruje, by u chorych bez zmian pozanerkowych, u których po 3 miesiącach nadal konieczne są dializy, zaprzestać leczenia immunosupresyjnego.

Po terapii indukcyjnej choroby na AAV wymagają immunosupresji podtrzymującej ze względu na duże ryzyko nawrotu choroby; dotyczy to w szczególności chorych na chorobę związaną z PR3-ANCA. Według zaktualizowanego zalecenia dotyczącego immunosupresji podtrzymującej powinno się stosować rytuksymab lub azatioprynę oraz GKS w małych dawkach, chociaż Grupa robocza preferuje rytuksymab. Uwagi dotyczące stosowania rytuksymabu lub azatiopryny przedstawiono na rycinie 24.

Czas trwania leczenia podtrzymującego w AAV nie został precyzyjnie określony. Zarówno rytuksymab, jak i azatioprynę stosowano przez co najmniej 18 miesięcy, a azatioprynę maksymalnie przez 4 lata. Z tego powodu sugeruje się, by leczenie podtrzymujące trwało co najmniej 18 mie-

preferowany rytuksymab	preferowany cyklofosfamid
<ul style="list-style-type: none"> – dzieci i młodzież – kobiety przed menopauzą i mężczyźni obawiający się utraty płodności – zespół kruchości – ważne ograniczenie dawki GKS – choroba nawrotowa – choroba związana z PR3-ANCA 	<ul style="list-style-type: none"> – brak dostępu do rytuksymabu – ciężki przebieg (kreatynina >4 mg/dl [354 μmol/l]); można rozważyć leczenie skojarzone 2 dożylnymi pulsami cyklofosfamidu i rytuksymabu

AAV – zapalenie naczyń związane z ANCA, ANCA – przeciwciała przeciwko cytoplazmie neutrofilów, GKS – glikokortykosteroid(y), PR3 – proteinaza 3

Ryc. 23. Czynniki wpływające na wybór leku w leczeniu indukującym remisję zapalenia naczyń związanego z ANCA

preferowany rytuksymab	preferowana azatiopryna
<ul style="list-style-type: none"> – choroba nawrotowa – choroba związana z PR3-ANCA – zespół kruchości – ważne ograniczenie dawki GKS – alergia na azatioprynę 	<ul style="list-style-type: none"> – wyjściowe stężenie IgG <300 mg/dl – wirusowe zapalenie wątroby typu B (HBsAg+) – ograniczona dostępność rytuksymabu

AAV – zapalenie naczyń związane z ANCA, ANCA – przeciwciała przeciwko cytoplazmie neutrofilów, GKS – glikokortykosteroid(y), HBsAg – antygen powierzchniowy wirusa zapalenia wątroby typu B, IgG – immunoglobuliny klasy G, PR3 – proteinaza 3

Ryc. 24. Czynniki wpływające na wybór leku w leczeniu podtrzymującym zapalenie naczyń związanego z ANCA

w chwili rozpoznania	po rozpoznaniu	związane z leczeniem
<ul style="list-style-type: none"> – ziarniniakowatość z zapaleniem naczyń – choroba związana z PR3-ANCA – mniejsze stężenie kreatyniny w surowicy – większa rozległość choroby – zajęcie uszu, nosa i gardła 	<ul style="list-style-type: none"> – nawroty choroby w wywiadzie – występowanie ANCA w momencie zakończenia leczenia – wzrost miana ANCA 	<ul style="list-style-type: none"> – mniejsza dawka cyklofosfamidu – odstawienie leków immunosupresyjnych – odstawienie GKS

AAV – zapalenie naczyń związane z ANCA, ANCA – przeciwciała przeciwko cytoplazmie neutrofilów, GKS – glikokortykosteroid(y), PR3 – proteinaza 3

Ryc. 25. Czynniki wpływające na zwiększenie ryzyka nawrotu zapalenia naczyń związanego z ANCA

sięcy. Po tym okresie można rozważyć przerwanie leczenia w zależności od występowania czynników ryzyka nawrotu choroby (ryc. 25).

U chorych na AAV powszechnie wykonywane badania serologiczne nie są niestety dobrymi markerami nawrotu choroby. Utrzymywanie się ANCA po zakończeniu leczenia, zwiększające się miano ANCA i serokonwersja są tylko umiarkowanie przydatnymi czynnikami predykcyjnymi nawrotu choroby. Z tego powodu przynajmniej na razie

ryzyko	postępowanie
ryzyko sercowo-naczyniowe	<ul style="list-style-type: none"> – modyfikacja stylu życia – zaprzestanie palenia tytoniu, optymalizacja masy ciała, aktywność fizyczna – leczenie dyslipidemii – ASA w małej dawce w przypadku ciąży
białkomoc (rozd. 1)	<ul style="list-style-type: none"> – unikanie diety bogatosodowej – kontrola ciśnienia tętniczego – blokada RAS
zakażenia	<ul style="list-style-type: none"> – wywiad w kierunku zakażenia wirusem ospy wietrznej i półpaśca oraz gruźlicy – badania w kierunku HBV, HCV, HIV i szczepienia przeciwko HBV – profilaktyka zakażenia <i>Pneumocystis jiroveci</i> (ryzyko związane z immunosupresją) – szczepienie przeciwko grypie i pneumokokom – rozważenie szczepienia przeciwko półpaścowi – rozważenie zindywidualizowanej profilaktyki innych chorób zakaźnych w zależności od aktualnej polityki zdrowia publicznego
uszkodzenie kości	<ul style="list-style-type: none"> – ocena gęstości mineralnej kości i ryzyka złamań – suplementacja witaminy D i wapnia – bisfosfoniany, jeśli wskazane
ekspozycja na promieniowanie UV	<ul style="list-style-type: none"> – stosowanie filtrów przeciwsłonecznych – ograniczenie czasu ekspozycji na promieniowanie UV
przedwczesna niewydolność jajników	<ul style="list-style-type: none"> – agoniści gonadoliberyny (np. leuproleina) – krioprezewacja nasienia/oocytów
nieplanowana ciąża	<ul style="list-style-type: none"> – zindywidualizowane postępowanie, doradztwo o metodzie antykoncepcji (preferencje pacjentki, ryzyko zakrzepowo-zatorowe, wiek)
nowotwory złośliwe	<ul style="list-style-type: none"> – ocena indywidualnego ryzyka rozwoju nowotworów – badania w kierunku nowotworów typowych w danej grupie wiekowej – zmniejszenie dawki całkowitej cyklofosfamidu <36 g

ASA – kwas acetylosalicylowy, HBV – wirus zapalenia wątroby typu B, HCV – wirus zapalenia wątroby typu C, HIV – ludzki wirus niedoboru odporności, RAS – układ renina–angiotensyna, UV – promieniowanie ultrafioletowe

Ryc. 26. Postępowanie zmniejszające ryzyko powikłań toczniowego zapalenia nerek i jego leczenia

decyzję o zaprzestaniu leczenia podtrzymującego należy podejmować na podstawie obrazu klinicznego, a nie biomarkerów.

Jeśli progresja choroby prowadzi do konieczności długoterminowego leczenia nerkozastępczego, przeszczepienie nerki należy opóźnić do momentu uzyskania remisji klinicznej trwającej ≥ 6 miesięcy. Ważne jest, by dodatnie wyniki badań serologicznych w kierunku ANCA nie opóźniały przeszczepienia nerki.

Rozdział 10. Toczniowe zapalenie nerek

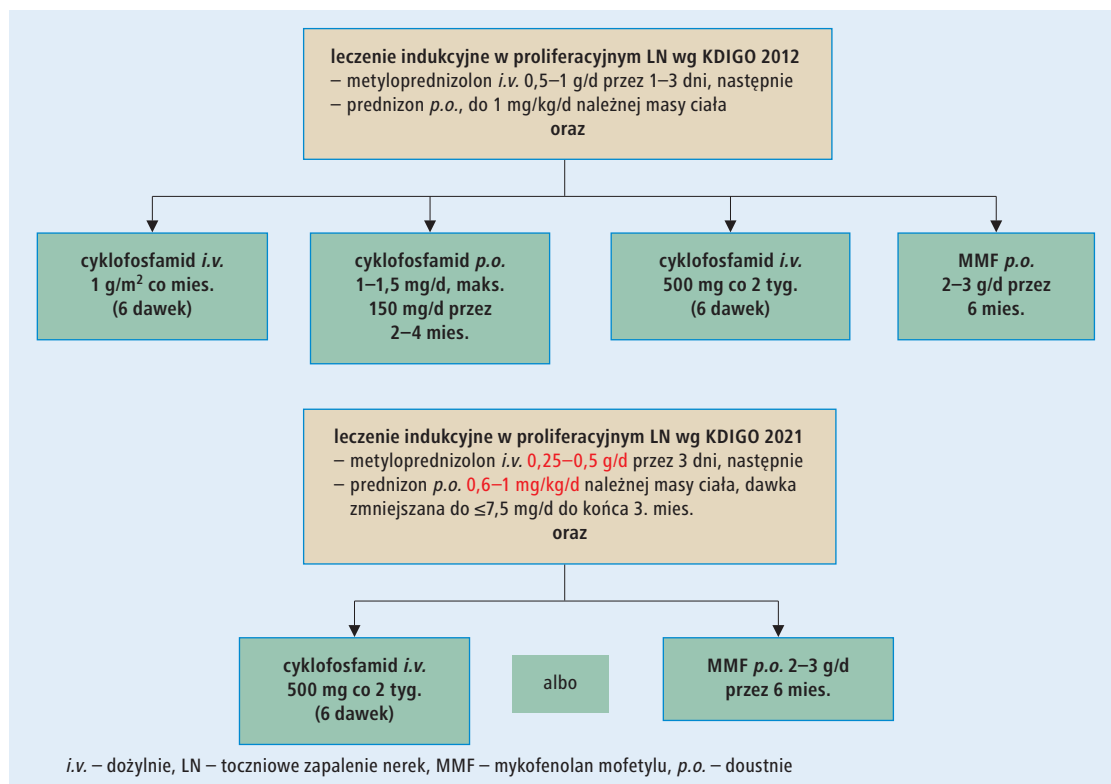
W ciągu najbliższych miesięcy należy oczekiwać znaczących zmian w zaleceniach dotyczących postępowania w LN w związku z zakończeniem kilku RCT wysokiej jakości poświęconych nowym metodom leczenia. Zmiany te zostaną uwzględnione w wytycznych, gdy ich autorzy poznają, jak najlepiej je włączyć do obecnie stosowanych schematów. Ponieważ w chwili powstawania niniejszej publikacji wyniki tych RCT nie były jeszcze dostępne, zalecenia dotyczące wyboru terapii mogą wyglądać na bardzo podobne do tych w wytycznych z 2012 roku. Niemniej jednak pojawiły się pewne nowości i wytyczne dotyczące leczenia LN są przedstawione w aktualnym kontekście.

Zaleca się, by u chorych na SLE stosować leki przeciwmalaryczne, o ile nie ma przeciwwskazań. Leki te są na ogół dobrze tolerowane przez chorych i przynoszą szereg korzyści, takich jak zmniejszenie częstości zaostrzeń (w tym nerkowych) choroby, zmniejszenie uszkodzeń narządowych i zwiększenie skuteczności leczenia immunosupresyjnego.

Ze względu na ogólnoustrojową naturę SLE i potencjalne skutki niepożądane terapii stosowanych w LN, Grupa robocza zaleca podejście holistyczne. Rycina 26 zawiera sugestie, jak można poprawić stan zdrowia i jakość życia chorych na LN.

Jeśli chodzi o swoiste leczenie LN, to coraz powszechniejsze staje się przekonanie, że chorzy z proliferacyjnym typem uszkodzenia (klasy III/IV i/lub V) nie wymagają tak intensywnego leczenia immunosupresyjnego, jak uważano do tej pory, zwłaszcza jeśli chodzi o dawkowanie GKS. Znajduje to odzwierciedlenie w nowym zaleceniu dotyczącym początkowego leczenia proliferacyjnego LN (ryc. 27). GKS w połączeniu z MMF lub cyklofosfamidem pozostają lekami pierwszego wyboru, ale w porównaniu z poprzednimi wytycznymi zmniejszono ich dawki docelowe.

Metylprednizolon podawany dożylnie nadal się zaleca się jako lek pierwszego wyboru, jednak zmniejszono jego dawkę całkowitą; mniejsza jest także dawka początkowa doustnego prednizonu, którą można zmniejszać dość szybko. MMF i cyklofosfamid pozostają kolejnymi lekami immuno-



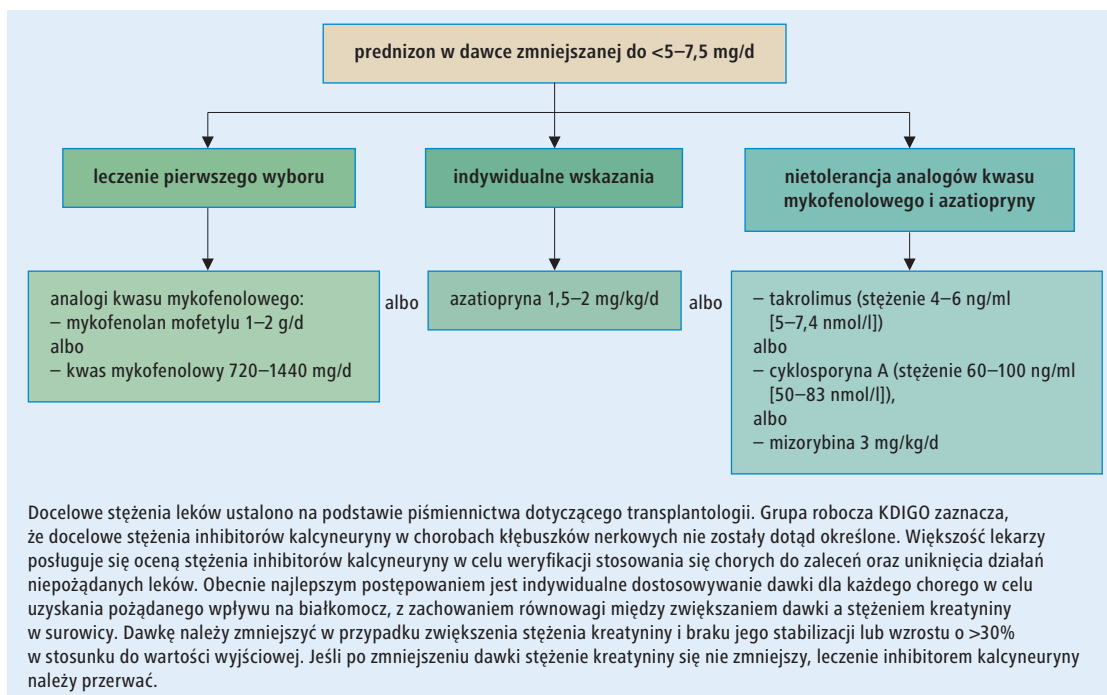
Ryc. 27. Porównanie leczenia pierwszego wyboru w proliferacyjnym toczniowym zapaleniu nerek wg wytycznych KDIGO z 2012 i 2021 roku

supresyjnymi pierwszego wyboru. Dawkowanie MMF nie uległo zmianie, natomiast mała dawka dożylnego cyklofosfamid (schemat Euro-Lupus; ryc. 27) zastąpiła leczenie dużą dawką (schemat National Institutes of Health) i stosowanie doustnej postaci leku w ramach preferowanego leczenia alkilującego. U chorych z bardzo ciężkim przebiegiem proliferacyjnego LN, ze zmianami histologicznymi (liczne półksiężyce, martwica włóściwek w kłębuszkach) i/lub ciężkim przebiegiem klinicznym (szybka progresja do niewydolności nerek) lekarz może zdecydować o powrocie do tradycyjnego, wysokodawkowego leczenia immunosupresyjnego. To zalecenie oraz związane z nim wskazówki praktyki klinicznej pozwalają na pewną swobodę w indywidualizacji terapii początkowej.

Tzw. terapia wielocelowa, złożona z GKS, MMF i CNI, daje dobre wyniki w porównaniu z cyklofosfamidem. Nie została jednak oceniona w zróżnicowanej populacji chorych z LN, dlatego też nie zaleca się jej jako leczenia pierwszego wyboru,

ale sugeruje jako alternatywą dla MMF i cyklofosfamid. W styczniu 2021 roku na podstawie wyników wielośrodkowego, międzynarodowego badania amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (FDA) podjęła decyzję o dopuszczeniu nowego CNI – woklosporyny – jako dodatkowego leku w schemacie leczenia złożonego z prednizonu i MMF u dorosłych z aktywnym LN (klasy III, IV, V i mieszane). Nie oceniono do tej pory skuteczności woklosporyny w połączeniu z cyklofosfamidem. Po przeprowadzeniu systematycznego przeglądu dostępnych danych leczenie wielocelowe zostanie ponownie ocenione pod kątem zalecenia. Istotny dla chorych może być fakt, że schemat zawierający woklosporynę znacząco zmniejsza dawkę GKS, i można mieć nadzieję, iż ograniczy częstość skutków niepożądanych korytkoterapii często obserwowanych w trakcie leczenia LN.

W zaleceniach dotyczących leków pierwszego wyboru nie uwzględniono leków biologicznych, takich jak rytuksymab (mający punkt uchwytu na limfocytach B) czy belimumab (przeciwciało



Ryc. 28. Leczenie podtrzymujące w klasie III i IV toczniowego zapalenia nerek

monoklonalne przeciwno rozpuszczalnemu białku stymulującemu limfocyty B [BAFF]). Wspomniało je jednak we wskazówkach praktyki klinicznej, a są to leki o korzystnym profilu bezpieczeństwa i skuteczności w leczeniu LN udowodnionej w najnowszych badaniach klinicznych.

Stosowanie leków biologicznych w LN jest dobrze udokumentowane. Mimo że dane z początkowych badań nad skutecznością rytuksymabu i abataceptu były obiecujące, żaden z nich jako dodatek do standardowego leczenia nie był skuteczniejszy od placebo. Mimo tych wyników rytuksymab często stosuje się w LN poza zarejestrowanymi wskazaniami, a badania bez grupy kontrolnej w warunkach codziennej praktyki często wskazują na jego skuteczność. Jednocześnie badacze, wyciągnawszy lekcje z badań zakończonych niepowodzeniem, zaplanowali nowe, które się powiodły.

W grudniu 2020 roku FDA dopuściła do użycia belimumab. Przyczyniły się do tego pozytywne wyniki badania BLISS-LN (Efficacy and Safety of Belimumab in Patients with Active Lupus Nephritis), w którym wykazano, że belimumab dodany do leczenia GKS i MMF lub małą dawką cyklofosfamid jest skuteczniejszy od placebo pod

względem pierwotnej odpowiedzi czynności nerek (PERR) w ciągu 2 lat (43% vs 32%; iloraz szans 1,6; $p = 0,03$). PERR jest nowym punktem końcowym w badaniach prowadzonych w LN zdefiniowanym jako PCR $< 0,7$, eGFR $\geq 20\%$ poniżej wartości wyjściowej lub $\geq 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ i bez niepowodzenia w leczeniu. Ostateczna użyteczność belimumabu w LN zostanie oceniona w przyszłości w miarę rozpowszechnienia jego stosowania i po uwzględnieniu badania BLISS-LN w przeglądach danych. Po zakończeniu leczenia wstępnego proliferacyjnego LN zaleca się stosowanie MPAA jako immunosupresji podtrzymującej (ryc. 28). Jak pokazano, istnieją alternatywne leki, które można zastosować w razie nietolerancji leczenia podtrzymującego lub w innych szczególnych okolicznościach. Na przykład u ciężarnych nie powinno się stosować MPAA, z powodzeniem można natomiast zastosować azatioprynę lub CNI.

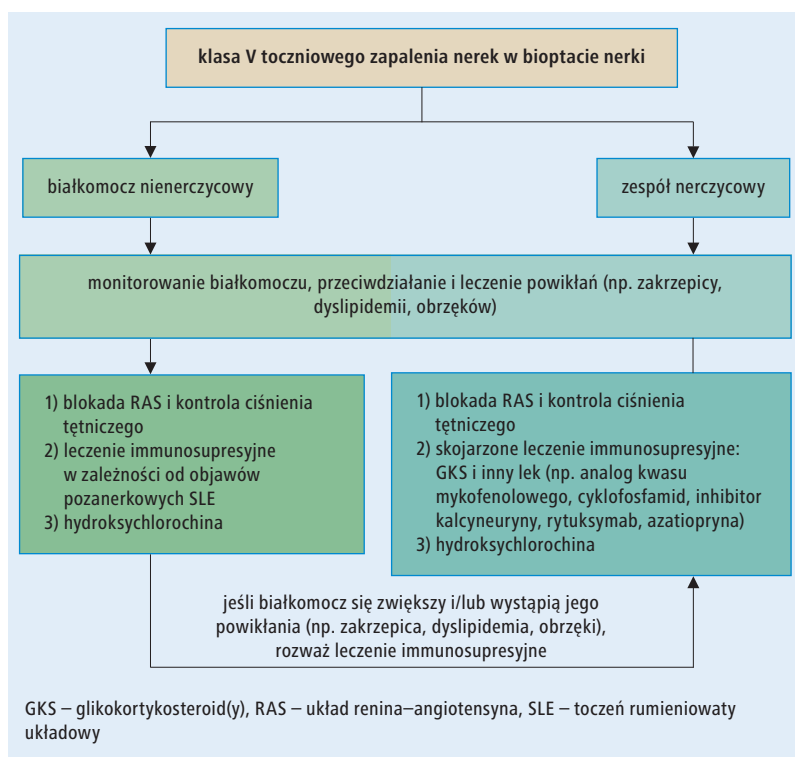
Jedną z podstawowych, nierozwiązanych do tej pory kwestii jest całkowity czas leczenia immunosupresyjnego. Wady i zalety przedłużonego leczenia immunosupresyjnego wynikają z konieczności wyważenia między ryzykiem nawrotu LN a ryzykiem wystąpienia skutków niepożądanych

stosowanej terapii. Przeprowadzono niewiele badań wysokiej jakości, które by przemawiały za konkretnym czasem leczenia, jednak u chorych, którzy osiągnęły całkowitą remisję objawów nerkowych i nie mają pozanerkowych objawów SLE, leczenie immunosupresyjne nie powinno trwać krócej niż 36 miesięcy. W kontekście wskazań do zakończenia leczenia immunosupresyjnego sugeruje się rozważenie odstawienia GKS u chorych z całkowitą remisją kliniczną trwającą około roku niemających objawów pozanerkowych wymagających korytkoterapii. Propozycje te oznaczają, że chorzy z częściową remisją będą musieli otrzymywać leczenie immunosupresyjne przez czas nieokreślony. Badania, w których wykonywano kontrolne biopsje nerki, wykazały, że choć utrzymujące się zmiany histologiczne są czynnikiem ryzyka nawrotu LN, u wielu chorych z częściową remisją nie stwierdza się aktywnych zmian w biopsjach. Z tego powodu powtarzanie biopsji nerki może pomóc w ustalaniu czasu leczenia immunosupresyjnego.

Spośród wszystkich klas histologicznych LN najmniej badań klinicznych dotyczyło postaci błoniastej (klasa V). Jednakże do kilku nowszych badań włączono chorych z takim rozpoznaniem. Analiza podgrup może pomóc w określeniu skuteczności nowych leków u chorych na LN klasy V, natomiast do czasu uzyskania wyników proponuje się takie samo postępowanie jak w poprzednich wytycznych (ryc. 29).

Jednym z problemów w ocenie nowych terapii LN jest zdefiniowanie znaczącej odpowiedzi na leczenie. Powszechnie stosowane definicje (ryc. 30) są oparte na wartościach odcięcia dla parametrów klinicznych i kryteriach czasowych, które mogą być zbyt optymistyczne i raczej służą ograniczaniu kosztów badań klinicznych niż wynikają z przesłanek patofizjologicznych. Badania, w których wykonywano powtarzane biopsje protokolarne, wykazały częste rozbieżności między odpowiedzią kliniczną a poprawą histologiczną.

Biomarkery używane do klinicznej oceny aktywności LN, takie jak stężenia składowych dopełniacza i miano przeciwciał przeciwko dwuniciowemu DNA, również mają ograniczenia. Dlatego Grupa robocza sugeruje, aby jeśli się obserwuje – w codziennej praktyce i poza badaniem klinicz-



Ryc. 29. Postępowanie w klasie V toczniowego zapalenia nerek

kryteria	definicja
odpowiedź całkowita ^a	– zmniejszenie białkomoczu <0,5 g/g (50 mg/mmol) zmierzonego jako PCR w dobowej zbiórce moczu – stabilizacja lub poprawa czynności nerek (±10–15% w stosunku do wartości wyjściowych) – w ciągu 6–12 mies. od rozpoczęcia leczenia, ale może pojawić się również po 12 mies.
odpowiedź częściowa	– zmniejszenie białkomoczu o ≥50% i do <3 g/g (300 mg/mmol) zmierzonego jako PCR w dobowej zbiórce moczu – stabilizacja lub poprawa czynności nerek (±10–15% w stosunku do wartości wyjściowych) – w ciągu 6–12 mies. od rozpoczęcia leczenia
brak odpowiedzi	– nieosiągnięcie całkowitej lub częściowej odpowiedzi na leczenie po 6–12 mies. od rozpoczęcia leczenia

^a U dzieci <18. rż. odpowiedź całkowitą zdefiniowano jako białkomoczu <0,5 g/1,73 m²/d lub <300 mg/m²/d w dobowej zbiórce moczu.

PCR – iloraz stężeń białka i kreatyniny w moczu

Ryc. 30. Często stosowane definicje odpowiedzi na leczenie w toczniowym zapaleniu nerek

nym – poprawę stanu chorego, kontynuować leczenie przez kolejne 18–24 miesiące w celu uzyskania całkowitej remisji. Co ważne, w wielu aktualnie prowadzonych badaniach wydłużono czas obserwacji w celu oceny odpowiedzi klinicznej.

Rozdział 11. Kłębuszkowe zapalenie nerek związane z przeciwciałami przeciwko błonie podstawnej

Zalecany sposób leczenia KZN związanego z przeciwciałami anti-GBM nie uległ zmianom w porównaniu z wytycznymi z 2012 roku. Należy stosować GKS, cyklofosfamid i plazmaferezy [1C]. Jeśli jednak nie ma krwotoku płucnego, a w chwili przyjęcia do szpitala konieczne jest leczenie nerkozastępcze, w biopsji stwierdza się 100% półksiężyców lub >50% stwardniałych kłębuszków nerkowych, to tak intensywne leczenie immunosupresyjne trudno uzasadnić wobec niepomyślnego rokowania i małego prawdopodobieństwa powrotu prawidłowej czynności nerek i zaprzestania dializoterapii. Ponieważ choroba ta może mieć błyskawiczny przebieg, to jeśli tylko prawdopodobieństwo rozpoznania jest duże, nie powinno się opóźniać rozpoczęcia leczenia w oczekiwaniu na wykonanie biopsji i interpretację jej wyniku. Biopsję można wykonać po rozpoczęciu leczenia. Co ważne, u chorych z dobrą odpowiedzią na leczenie i powrotem prawidłowej czynności nerek podtrzymujące leczenie immunosupresyjne nie jest konieczne, ponieważ nawroty choroby są rzadkie. W przypadku współwystępowania przeciwciał anti-GBM i ANCA (do 30% chorych) należy zastosować leczenie podtrzymujące, które jest identyczne jak w AAV.

Opisywano próby stosowania innych terapii, jednak były to głównie jedynie opisy przypadków i małe badania bez grupy kontrolnej. W jednym z nich wykazano skuteczność rytuksymabu w przypadku braku całkowitej odpowiedzi na zalecane leczenie pierwszego wyboru. Istnieją również dane potwierdzające skuteczność zastąpienia cyklofosfamidu przez MMF w KZN z przeciwciałami anti-GBM. Jeśli się weźmie pod uwagę rzadkość tej choroby oraz jej ciężki przebieg, staje się zrozumiałe, dlaczego postęp w zakresie nowych metod leczenia jest niewielki.

Wnioski

Wytyczne KDIGO 2021 dotyczące postępowania w chorobach kłębuszków nerkowych są wynikiem

szerokiego przeglądu dostępnego piśmiennictwa i wyników badań. Mimo że od 2012 roku dokonał się duży postęp w leczeniu tych chorób, liczba wskazówek praktyki klinicznej wciąż przewyższa liczbę zaleceń. Autorzy wytycznych żywią nadzieję, że dokument ten pobudzi do prowadzenia dalszych badań klinicznych w zakresie chorób kłębuszków nerkowych, co przyczyni się to uzyskania odpowiedzi na postawione tu pytania oraz dostarczy nowych danych naukowych, które będą przydatne w kolejnej aktualizacji zaleceń. Niniejsze wytyczne z założenia są „żywym dokumentem”, który będzie aktualizowany w miarę dostarczania przez środowisko nefrologiczne nowych danych wysokiej jakości.

Deklaracja dotycząca konfliktu interesów

Opracowanie niniejszych wytycznych zostało sfinansowane wyłącznie przez KDIGO. Ani KDIGO ani członkowie Grupy roboczej nie pozyskiwali ani nie otrzymywali środków lub wynagrodzenia od podmiotów komercyjnych w powiązaniu z pracą nad tymi wytycznymi.

B.H.R. był konsultantem firm AstraZeneca/MedImmune, Aurinia, Biogen Idec, Bristol Myers Squibb, Calliditas, ChemoCentryx, EMD Serono, Genentech/Hoffmann-La Roche, Omeros, Janssen, Lupus Foundation of America, MorphoSys, Novartis, Pfizer, RILITE Foundationa i Traver (poprzednio Retrophin); otrzymał grant/wsparcie badawcze od firm Lupus Clinical Investigators Networka i National Institutes of Healtha. S.G.A. był konsultantem firm Bayer i MorphoSys; otrzymał grant/wsparcie badawcze od firm Bayera, Bristol Myers Squibba, Omeros, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases (REBOOT) i Traver (poprzednio Retrophin). J.B. pracował dla komitetów sterujących firm Alnylam, Calliditas, Chinook, Novartis, Omeros i Traver (poprzednio Retrophin); był konsultantem firm Alnylam, Argenx, Astellas, BioCryst, Calliditas, Chinook, Dimerix, Galápagos, Novartis, Omeros, Syncona, Takeda, Traver (poprzednio Retrophin), UCB, Vera Therapeutics i Visterra; otrzymał grant/wsparcie na badania w dziedzinie nauk podstawowych na rzecz 6 firm na podstawie umów o zachowaniu poufności; inne powiązania (wymieniony w dokumencie patentowym, który zostanie zgłoszony przez firmę Calliditas w oparciu o eksploracyjną analizę danych z badania nefekonu na University of Leicester). F.B. był konsultantem firm AstraZeneca, Baxter i Prothena; otrzymał grant/wsparcie badawcze od firmy Amgen; prowadził wykłady dla firm Amgen, AstraZeneca, Celgene i Janssen. T.M.C. był konsultantem firmy Novartis; oraz otrzymał grant/wsparcie badawcze od firm Astellas, AstraZeneca i Baxter. H.T.C. był konsultantem firm Alexion, Apellis, Aurinia i Novartis; otrzymał grant/wsparcie badawcze od firm Achilliona i Ra Pharmaceuticals; prowadził wykłady dla firmy Alexion. F.C.F. był członkiem zespołu UpToDate (jako zastępca redaktora naczelnego); był konsultantem firm Alexion, Alnylam, BioCryst i Takeda; oraz otrzymał grant/wsparcie badawcze od firm Achillion, Genentech, Janssen, MorphoSys i Traver (poprzednio Retrophin). K.L.G. była członkiem zespołu doradczego Reata i Traver (poprzednio Retrophin) oraz konsultantem firmy Aurinia. R.J.G. był konsultantem firm Apellis, Aurinia, BioCryst, Bristol Myers Squibb, Calliditas, ChemoCentryx, Equilibrium Bio, Horizon, Ionis, Natera (Renasight), Novartis, Omeros, Traver (poprzednio Retrophin), i Walden Biosciences; przygotował ekspertyzy dla kancelarii prawnych w USA; prowadził wykłady dla firmy Aurinia; przygotował artykuły dla firm NephSAP (jako zastępca redaktora naczelnego), Karger i Wolters Kluwer (UpToDate); posiadał udziały w firmie Reata; otrzymywał zwrot kosztów podróży od różnych ośrodków akademickich z USA, Europy, Chin, Ameryki Południowej. D.R.W.J. był

konsultantem firm AstraZeneca, Bristol Myers Squibb, Boehringer Ingelheim, ChemoCentryx, Chugai, CSL Behring, GlaxoSmithKline, InflaRx, Janssen, Novartis, Roche/Genentech, Takeda, i Vifor; prowadził wykłady dla firmy Vifor; otrzymał grant/wsparcie badawcze od firm GlaxoSmithKlinea, Medical Research Councila, National Institute for Health Researcha i Roche/Genentecha. V.J. był konsultantem firmy NephroPlusa; otrzymał grant/wsparcie badawcze od firm Baxter Healthcarea, Biocona i GlaxoSmithKlinea; prowadził wykłady dla firm AstraZenecaa i Baxter Healthcarea. A.L. był konsultantem firm Alnylam, AstraZeneca, DaVita i George Clinical; prowadził wykłady dla firm AstraZeneca i Baxter Healthcare. C.M.N. była członkiem zespołu doradczego firm Achillion, Alexion, BioCryst, Novartis i Pfizer; otrzymała grant/wsparcie badawcze od firm Achillion, Alexion, BioCryst, Novartis i Travere (poprzednio Retrophin) oraz tantiemy za autorstwo z UpToDate. J.R. był członkiem zespołu doradczego firmy Reata; był konsultantem firm Aurinia, Equillum Bio, Novartis, Reata i Travere; oraz otrzymał grant/wsparcie badawcze od firmy Travere. E.M.R. była członkiem zarządu firmy Davita. H.N.R. była konsultantem firm Calliditas, Omeros, Pfizer i Retrophin; otrzymała stypendium naukowe w University Health Network w zakresie kłębuszkowego zapalenia nerek ufundowane przez Louise Fast Foundation; brała udział w badaniach klinicznych dla firm Alnylam, Calliditas, ChemoCentryx, Omeros i Pfizer; prowadziła wykłady dla firm Gilead i Omeros. P.R. był konsultantem firm Alexion, Amicus, Idorsia MorphoSys; otrzymał grant/wsparcie badawcze od firm Alexiona i Amgena; przygotowywał artykuły dla UpToDate; otrzymał zwrot kosztów podróży od American Society of Nephrology, French Society of Nephrology i Sanofi- Genzyme. J.-S.F.S. otrzymał grant/wsparcie badawcze od firm Chiesi, Dutch Kidney Society, The Netherlands Organisation for Health Research and Development i Novartis. S.S. był konsultantem firmy Novartis. Y.S. był konsultantem firm Bayer, Chinook, Chugai, Daiichi Sankyo, Kyowa Kirin, Mitsubishi Tanabe Pharma, MorphoSys, Novartis, Travere (poprzednio Retrophin) i Visterra; otrzymał grant/wsparcie badawcze od firm Astellasa, Bayera, Chinook, Chugai, Daiichi Sankyo, Japan Agency for Medical Research and Developmenta, Japan Society for the Promotion of Sciencea, Kyowa Kirina, Ministerstwa Zdrowia, Pracy i Opieki Społecznej Japonii, Moderna, MSD K.K.a, Ono, Sanwa Kagaku Kenkyusho, Sumitomo Dainippon Pharmaa, Sunstara, Suzuken Memorial Foundationa, Takedaa, Teijin Pharmaa, Torii Pharmaceuticala, Travere (poprzednio Retrophin) i Visterra; prowadził wykłady dla firm Asahi Kasei Pharma, Astellas, Bayer, Chugai, Daiichi Sankyo, Kissei, Kowa, Kyowa Kirin, Mitsubishi Tanabe Pharma, MSD K.K., Novartis, Ono i Sumitomo Dainippon Pharma; przygotowywał artykuły dla Chugai-Igakusha, Fuji Medical Publishing, Japan Medical Journal, Kagaku Hyoronsha Co., Ltd., Medicus Shuppan, Publishers Co., Ltd., Nankodo Co., Ltd., Shindan to Chiryō Sha, Inc. i Tokyo-Igakusha. SCWT był konsultantem firm Novartis and Travere (poprzednio Retrophin); grant/wsparcie badawcze of firmy Sanofi; prowadził wykłady dla firmy AstraZeneca. V.T. był konsultantem firm Abbvie, Amgen, Baxter, Bayer, Boehringer Ingelheim, ChemoCentryx i Fresenius Medical Care; prowadził wykłady dla firm Bayer i Boehringer Ingelheim; oraz otrzymał zwrot kosztów podróży od firmy AbbVie. M.V. była konsultantem firm Apellis, Novartis, Roche i Travere (poprzednio Retrophin). J.F.M.W. był członkiem międzynarodowego naukowego zespołu doradczego firmy Alexiona; był konsultantem firm MorphoSys, Novartis i Travere (poprzednio Retrophin); otrzymał grant/wsparcie badawcze od firm Alexion, MorphoSysa i Novartis; prowadził wykłady dla firmy Novartis. M.A.T. otrzymał honoraria od firm AstraZeneca i Travere (poprzednio Retrophin) i przekazał je na cele charytatywne. J.F. był konsultantem firm Astellas, AstraZeneca, Bayer, Boehringer Ingelheim, Calliditas, MorphoSys, Novo Nordisk, Omeros, Travere (poprzednio Retrophin) i Visterra; prowadził wykłady dla firm Amgen i Fresenius-Vifor. Pozostali autorzy nie zgłosili konfliktu interesów.

^a Pieniądże przekazano instytucjom.

Podziękowania

Szczególne podziękowania za wkład w powstanie tych jakże ważnych wytycznych składamy następującym osobom: Melissie Thompson, Debbie Maizels, Suetonii C. Palmer, Giovanniemu F.M. Strippoli, Fionie Russell, Gail Y. Higgins, Brydee Cashmore, Michelowi Jadoulowi, Wolfgangowi C. Winkelmayrowi, Kathleen Conn, Danielle Green, Tanyi Green oraz Johnowi Davisowi.