

možného vlivu pokračující ztráty funkce ledvin a stoupající retence uremických toxinů či stavu nutrice a dalších faktorů (cytokinová balance či inbalance) jsou zapotřebí další studie.

Je-li nízká koncentrace fetuinu A v séru významným negativním prognostickým faktorem, vyvstává otázka, zda a jak lze koncentraci fetuinu v séru dialyzovaných pacientů zvýšit (úprava zánětu? Cílená nutriční intervence?). Dosavadní publikované studie byly zaměřeny na popis situace a sledování souvislostí a odpověď na tuto otázku v současné době zůstává v současné době zcela neznámá.

KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Sylvie Dusilová Sulková, DrSc.

Poprvé poukázal na nepříznivý prognostický význam nízkých koncentrací fetuinu A u dialyzovaných pacientů Ketteler ve své publikaci v Lancetu v roce 2003. Ukázal též, že séra dlouhodobě dialyzovaných pacientů s nízkou koncentrací fetuinu A jeví sníženou ex-vivo kapacitu inhibovat precipitaci sloučenin vápníku a fosforu. Pokud byl purifikovaný fetuin A do séra přidán, kapacita séra inhibovat vznik kalcifikací se zvýšila.



Ukazuje se, že hlavní determinantou sérových koncentrací je zánět spolu s malnutricí (Wang, 2005). Syndrom zánět-malnutrice-ateroskleróza (syndrom MIA – malnutrition-inflammation-atherosclerosis) u dialyzovaných pacientů popsal autor i zde prezentované publikace, Peter Stenvinkel (Stenvinkel, 1999). I když je syndrom dobře definován a o jeho negativním dopadu na morbiditu a mortalitu nepochybujeme, jeho příčiny jsou prozkoumány jen zčásti. Je zřejmé, že jsou komplexní. Patří k nim vlastní skutečnost selhání ledvin (důsledek retence mnoha látek, které jsou za normálních okolností ledvinami vylučovány), latentně či mitigovaně probíhající infekce (infekce cévního přístupu, časté bakteriémie v souvislosti s cévním přístupem aj.), vliv bionekompatibility dialyzačních systémů a vody pro dialýzu (pyrogeny a jejich možný transport přes dialyzační membránu) a další (Stenvinkel, 2005). Kauzální vztah mezi syndromem MIA a nízkou koncentrací fetuinu A byl navržen (Wang, 2005), ale dosud neprokázán.

Fetuin A, resp. jeho deficit při selhání ledvin však může mít velký význam. Je dobře dokumentováno, že je výrazný rozdíl mezi intenzitou kalcifikovaných depozit ve stěně cév u pacientů s normální funkcí ledvin a u pacientů se selháním ledvin. Při selhání ledvin jsou komplexním mechanismem porušeny děje zajišťující fyziologii cévní stěny. Buňky hladké svaloviny za určitých okolností mění svůj fenotyp a mění se v buňky podobné osteoblastům. Na této změně se aktivně podílí hyperfosfatémie, ale není faktorem jediným. Porucha inhibitorů kalcifikace, ke které patří snížení koncentrace fetuinu, je stejně tak významná (Ketteler, 2003).

Rozpoznání negativních dopadů hyperfosfatémie nejen pro kostní metabolismus, ale pro kardiovaskulární postižení, vedlo ke zpřísnění požadavků na kontrolu fosfatémie (směrnice KDOQI z roku 2003). Ukazuje se však, že je žádoucí ovlivnit i mnohé jiné mechanismy, bohužel toto zůstává nedořešeno, neumíme definovat intervence, které by působily na podporu protektivních mechanismů.

Fetuin A se syntetizuje v játrech. Jeho syntéza je ovlivněna zánětem (analogicky jako u proteinů negativní fáze). Vlastní jaterní kapacita obecně pro biosyntézu není při selhání ledvin významně narušena. Pokud bychom zánět ovlivnili, hypoteticky lze navrhnout, že by se syntéza fetuinu A a jeho sérová koncentrace mohla zvýšit. Ovlivnění

zánětu je však problematické, zejména proto, že neznáme jeho jednoznačnou příčinu. Přesto však lze určité kroky navrhnout: cílené vyloučení (subklinických) infekcí, jako například zánět fistule (cévního přístupu), dentální ošetření (Rahmati 2002), maximální čistota vody pro dialýzu (pyrogeny v dialyzačním roztoku), směr toku ultrafiltrátu (back-filtrace), biokompatibilita dialyzačních systémů, normohydrydratace, co neúčinnější eliminace katabolitů a retinovaných molekul. Analogicky je tomu se stavem nutrice.

Práce ukazuje, že fetuin A představuje další významnou molekulu, jejíž fyziologie je při chronickém selhání ledvin výrazně porušena. Tato porucha významně souvisí se zánětem a malnutricí a podílí se na kardiovaskulárním poškození dialyzovaných pacientů.

Literatura

Detsky AS, McLaughlin JR, Baker JP, et al. What is subjective global assessment of nutritional status? J Parenter Enterol Nutrition 1987;33:650–653.

Ketteler M, Wanner C, Metzger T, et al. Deficiencies of calcium-regulatory proteins in dialysis patients: a novel concept of cardiovascular calcification in uremia. Kidney Int Suppl 2003;S84–87.

Ketteler M, Bongarts P, Westenfeld R, et al. Association of low fetuin A (AHSG) concentrations in serum with cardiovascular mortality in patients on dialysis: a cross-sectional study. Lancet 2003;361:827–833.

Rahmati MA, Craig RG, Homel P et al: Serum markers of periodontal disease status and inflammation in hemodialysis patients. Am J Kidney Dis 2002; 40: 983–989

Stenvinkel P, Heimbürger O, Paultre F, et al. Strong association between malnutrition, inflammation, and atherosclerosis in chronic renal failure. Kidney Int 1999;55:1899–911.

Stenvinkel P, Ketteler M, Johnson RJ, et al. IL-10, IL-6, and TNF- α : Central factors in the altered cytokine network of uremia – The good, the bad, and the ugly. Kidney Int 2005;67:1216–1233.

Schafer C, Heiss A, Schwarz A, et al. The serum protein alpha 2-Heremans-Schmid glycoprotein/fetuin-A is a systemically acting inhibitor of ectopic calcification J Clin Invest 2003;112:357–366.

Wang AYM, Woo J, Wai-Kei La m Ch, et al. Association of serum fetuin A with malnutrition, inflammation, atherosclerosis and vascular calcification syndrome and outcome in peritoneal dialysis patients. Nephrol Dial Transplant 2005;20:1676–1685.

Nové poznatky o mechanismu vzniku rapamycinem indukované proteinurie

Daniel C, Tendere L, Ammann K, Schulze-Lohoff E, Hauser LA, Hugo C. Mechanisms of everolimus-induced glomerulosclerosis after glomerular injury in the rat. Am J Transplant 2005;5:2849–1861.

Současným problémem u nemocných po orgánových transplantacích léčených tzv. mTOR inhibitory, sirolimem a everolimem, je neočekávaný vznik nebo prohloubení proteinurie. Tyto preparáty se mimo jiné používají u nemocných s projevy toxicity kalcineurinových inhibitorů, cyklosporinu nebo tacrolimu, mohou být ale také použity v de-novo imunosupresivním režimu. Proteinurie je vedle opožděného hojení operační rány nebo opožděného rozvoje funkce štěpu jedním z vedlejších účinků léčby mTOR inhibitory. V současnosti se spekuluje, že silné antiproliferační účinky mTOR inhibitorů jsou odpovědné i za tyto nežádoucí účinky. V experimentálním modelu mesangiálně proliferativní glomerulonefritidy (anti-Thy1) bylo překvapivě prokázáno, že léčba everolimem na rozdíl od ostatních imunosupresiv vede v proliferativní fázi onemocnění ke zřetelnému poškození glomerulů (Daniel, 2000). V tomto modelu se nejdříve uplatňuje influx mononukleárů (1.–2. den) následovaný mohutnou mesangiolní

proliferací a akumulací matrix (3.–14. den). Cílem této komentované studie bylo vyšetřit vliv dlouhodobých následků léčby everolimem v modelu anti-Thy1.

Model anti-Thy1 spočívá v jedné aplikaci monoklonální protilátky anti-Thy1.1 laboratorním potkanům kmene Sprague-Dawley. Zvířata byla v této studii léčena buď everolimem v dávce 3 mg/kg/den, nebo placebem podávaným p.o. sondou přímo do žaludku (tzv. gavage). Tato vyšší dávka odpovídá plazmatickým koncentracím 20–40 ng/ml. V první části experimentu byl podáván everolimus po dobu prvních 14 dní a byly hodnoceny morfologické změny při léčbě a po ní. Druhá část experimentu studovala závislost jednotlivých dávek (3, 1 a 0,3 mg/kg) everolimu na rozvoj glomerulárních změn. Při dávkách 1 mg/kg dosáhly hodnoty přibližně 5,7 ng/ml, při dávkách 0,3 mg byly hodnoty asi 0,2 ng/ml. Opět byly prováděny biopsie ledvin během léčby a po ní. Třetí část experimentu spočívala ve sledování vlivu závažnosti úvodního inzultu monoklonální protilátky na pozdější změny vyvolané everolimem. Proto byla v této části aplikována zvířatům menší dávka anti-Thy 1.1. Autoři použili ještě jednu kontrolní skupinu, kdy byl everolimus podáván po dobu 33 dnů zdravým zvířatům. Histologické vzorky byly zpracovány za účelem vyšetření ve světelné mikroskopii a rovněž barveny pomocí imunohistochemických metod; rovněž bylo provedeno barvení k průkazu apoptózy, dále western blotting k průkazu exprese proteinu VEGF (růstový faktor endotelu cév) a *in-vitro* byl proveden pokus o zřejmující vliv everolimu na proliferaci mesangálních buněk.

American Journal of Transplantation

Autoři zjistili, že zvířata léčená vysokými dávkami everolimu měla významně vyšší úmrtnost; zvířata, která přežila, pak měla histologicky jasně přítomnou závažnou glomerulosklerózu a intersticiální fibrózu v porovnání s těmi zvířaty, jimž bylo po léčbě anti Thy 1.1. podáváno jen placebo. Dále bylo zjištěno, že everolimus potlačil proliferaci mesangálních buněk a glomerulárního endotelu a zvýšil tvorbu mikroaneurysmat, které se vytvářejí jako následek poškození glomerulárního endotelu. Vysoké dávky everolimu neměly zásadní vliv na apoptózu a snížily expresi VEGF v glomerulu. Malé dávky everolimu rovněž potlačily proliferaci mesangálních buněk *in-vitro* i *in-vivo*, tyto dávky ale již nepoškodily glomerulární architekturu. V případě modifikovaného poškození monoklonální protilátkou pak neměl everolimus žádné nežádoucí účinky.

Autoři tak prokázali, že everolimus zpomalil hojení předem poškozeného endotelu mechanismem obsahujícím snížení exprese VEGF a že tento účinek je závislý na dávce. Na základě jejich výsledků pak doporučují, aby everolimus nebyl indikován u nemocných, u nichž lze předpokládat glomerulární poškození vyžadující obměnu cév.

KOMENTÁŘ

Doc. MUDr. Ondřej Viklický, CSc.

Proteinurie při léčbě sirolimem (Rapamune) či event. everolimem (Certikan) představuje významný nežádoucí účinek této léčby. První zprávy o této komplikaci nejsou příliš staré (Dittrich, 2004). Nejdříve se zdálo, že jde spíše o projevy postupné progresy chronické transplantáční nefropatie, ale později již bylo jasné, že vznik nebo zhoršení proteinurie má co dělat se změnou imunosupresivního režimu. Proto se doporučuje, aby nemocní, u nichž se uvažuje o léčbě sirolimem, neměli vyšší proteinurii než 1 g/24 hod. V ČR máme zatím zkušenosti se sirolimem,

everolimus není dosud běžně (mimo studie) k dispozici. Nelze ale předpokládat, že by tyto velmi podobné molekuly měly odlišné nežádoucí účinky. Zatím víme málo o tom, jakým způsobem mTOR inhibitory nefron poškozuji, když mají silné antiproliferační účinky. Teoreticky by totiž tyto látky měly omezit rozvoj intersticiální fibrózy i glomerulosklerózy. Práce Daniela a spol. přináší první informace o tom, jak ke glomerulárnímu poškození dochází. Tato práce ukázala, že everolimus normální, „intaktní“ ledviny nepoškodí. V případě, kdy jsou ale ledviny již poškozeny, everolimus brání přirozené reparaci glomerulárního endotelu svým antiproliferačním účinkem. Pravděpodobně blokuje účinek růstového faktoru endotelu cév (VEGF), který je pro proliferaci endotelu nezbytný. Proliferace buněk obecně představuje přirozený mechanismus, jímž dochází k udržování funkční homeostázy tkání. Pokud je ale tato proliferace everolimem nebo sirolimem utlumena, tkáň se po inzultu reparovat nemůže. Zcela recentně bylo publikováno krátké klinické sdělení v The New England Journal of Medicine, které v souladu s touto hypotézou ukázalo na souvislost léčby sirolimem s potlačením exprese VEGF v glomerulech (Izzedine, 2005).

Na základě výsledků této studie je použití mTOR inhibitorů u nemocných s již vyvinutou proteinurií, jako odrazem přítomného glomerulárního poškození, velmi problematické. To platí asi jak pro ledviny transplantované, tak nativní. Lze samozřejmě namítnout, že tato studie je experimentální a že u lidí může být mechanismus glomerulárního poškození odlišný. Na druhou stranu klinická pozorování o prohloubení proteinurie transplantovaných ledvin při léčbě sirolimem dávají tušit, že závěry autorů mohou být správné.

Literatura

Daniel C, Ziswiler R, Frey B, et al. Proinflammatory effects in experimental mesangial proliferative glomerulonephritis of the immunosuppressive agent SDZ RAD, a rapamycin derivative. Exp. Nephrol 2000;8:52–62.

Dittrich E, Schmaldienst S, Soleiman A, Horl WH, Pohanka E. Rapamycin-associated post-transplantation glomerulonephritis and its remission after reintroduction of calcineurin-inhibitor therapy. Transpl Int 2004;17:215–220.

Izzedine H, Brocheriou I, Frances C. Post-transplantation proteinuria and sirolimus. N Engl J Med 2005;353:2088–2089.

Plazmaferézy u nemocných s rizikem rekurence FSGS v transplantované ledvině

Gogh RY, Yango AF, Morrissey PE, Monaco AP, Gautam A, Sharma M, McCarthy ET, Savin VJ. Preemptive plasmapheresis and recurrence of FSGS in high-risk renal transplant recipients. Am J Transplant 2005;5:2907–2912.

Rekurence fokálně-segmentální glomerulosklerózy (FSGS) po transplantaci ledviny se odhaduje na 20–30 %. Většina těchto případů se vyskytne během prvního roku a řada případů recidiv se manifestuje během prvních dnů po transplantaci. V případě druhých transplantací FSGS recidivuje v 80 % případů, pokud byla přítomna i ve štepů prvním. Rychlý vznik proteinurie v některých případech po transplantaci ledviny dává tušit, že existuje kauzální příčina odpovědná za propustnost glomerulu. Zatím bohužel zůstává struktura tohoto tzv. permeabilního faktoru (FSPF) neznáma. Pravděpodobně jde o malý glykoprotein, který je přítomný v plazmě v malých koncentracích a který může být vázán i na plazmatické bílkoviny. Jako jediný možný terapeutický počín byly popsány plazmaferézy nebo imunoabsorpce, které FSPF z oběhu odstranily. I když mnoho jednotlivých případů bylo úspěšně léčeno plazmaferézou nebo imunoabsorpcí v časném pre- a posttransplantačním období, dosud nebyla provedena žádná studie, která by popsala jejich efekt u většího počtu pacientů.