

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 ozřejmující vliv everolimu na proliferaci mesangiálních buněk.



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 mesangiálních 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 mesangiálních 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 poškozují, 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 štěpu 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 počin 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.

Práce Gohna a spol. sledovala deset nemocných s primární FSGS, kteří podstoupili transplantaci ledviny v letech 1999–2003. Imunosupresivní režim se skládal z indukce polyklonální protilátkou ATG (pro kadaverózní štěpy) nebo anti-CD25 monoklonální protilátkou (pro štěpy od žijících dárců) spolu s tacrolimem, mykofenolát mofetilem a steroidy. Všichni nemocní byli léčeni osmi plazmaferézami v prvních 14 dnech po transplantaci ledviny. V případě transplantací od žijících dárců byly plazmaferézy prováděny týden před a týden po transplantaci ledviny.



Průměrný věk nemocných byl 35 let, žen bylo šest. Šest nemocných podstoupilo retransplantaci z důvodů rekurence FSGS v předchozím štěpu. Sedm nemocných mělo nekomplikovaný pooperační průběh. Tři z těchto nekomplikovaných nemocných mělo anamnézu předchozí rekurence FSGS a čtyři nemocní měli anamnézu rychlého průběhu primárního onemocnění do terminálního selhání ledvin. V prvním roce byla proteinurie v této podskupině 190–800 mg/den. U tří nemocných ale došlo k rekurenci onemocnění (proteinurie 4–10 g/den). Tito nemocní měli i nižší glomerulární propustnost pro albumin ověřenou pokusem na zvířeti. Pouze u jednoho nemocného se vyvinula recidiva onemocnění bezprostředně po transplantaci ledviny. Všichni nemocní s prokázanou rekurencí byli léčeni dalšími plazmaferézami, u dvou z nich se proteinurie snížila < 2 g/den, jeden nemocný byl refrakterní k terapii. Autoři nenašli žádný vztah mezi rekurencí FSGS a vznikem akutní rejekce.

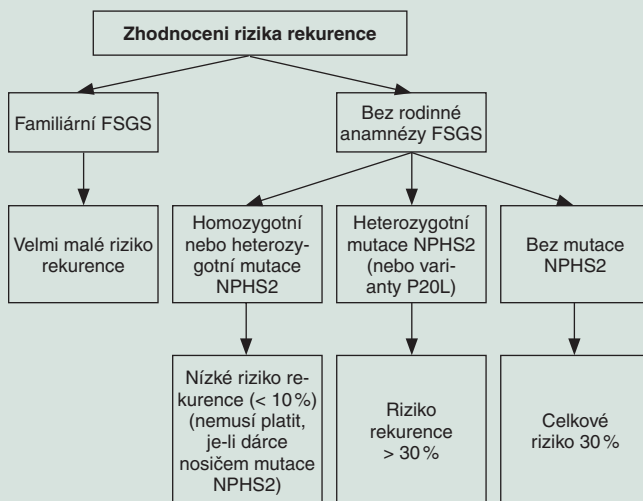
Tato studie tak na malé skupině nemocných prokázala, že preemptivní plazmaferézy mohou poskytnout určitou ochranu před rekurencí FSGS i ve skupině velmi rizikových nemocných.

## KOMENTÁŘ

Doc. MUDr. Ondřej Viklický, CSc.

Fokálně segmentální glomeruloskleróza (FSGS) patří mezi glomerulonefritidy, které po transplantaci ledviny často recidivují. Na rozdíl například od rekurence IgA nefropatie, která recidivuje v transplantované ledvině v delším období od transplantace a přitom nezpůsobuje závažnější komplikace, FSGS se poměrně často vyvine ve štěpu dříve (Floege, 2004). Tato rekurence může mít přitom často klinicky závažné projevy – nefrotický syndrom a rychlou progresi onemocnění do selhání funkce štěpu. V současnosti je známo, že familiární formy FSGS recidivují po transplantaci zřídka, sporadicky se vyskytující FSGS ale mohou recidivovat častěji. Nemocní s mutací genu pro podocin mohou mít riziko vysoké. Nejčastěji jsou na tom asi ti s multifaktoriální etiologií onemocnění. Přehledné schéma posuzující rizika rekurence publikoval v letošním roce Vincenti (Vincenti, 2005) (viz obrázek). Každopádně přítomnost dosud známých rizikových genetických variant nevysvětluje zcela klinická pozorování.

Z klinické praxe je známo, že rekurencí FSGS ve štěpu jsou více ohroženi nemocní, kteří měli závažný nefrotický syndrom a rychlou progresi renálního selhání. Zařazení těchto, často mladých, nemocných na čekací listinu k transplantaci ledviny proto může být diskutabil-



ni. V rozhodování může pomoci uvedené genetické vyšetření ještě před zařazením do čekací listiny k transplantaci. Jinou z teoretických možností je prokázat přítomnost permeabilního faktoru *in-vitro* tak, že se sérum pacientů a bovinní albumin přidá k izolovaným glomerulům od laboratorního potkana. Zvýšení propustnosti pro albumin se projeví snížením účinného onkotického gradientu a zmenšením expanze kapilár, pozorované pomocí videomikroskopie (Savin, 1992).

Postup autorů komentované studie byl ale jinak velmi praktický a úvaha jednoduchá. Pokud je permeabilní faktor přítomen v krvi nemocných v okamžiku transplantace, je vyhodně jej odstranit bezprostředně po transplantaci (v případě transplantací od žijících dárců ještě před transplantací) a nečekat až na vznik proteinurie. K tomuto účelu slouží buď plazmaferézy nebo imunoabsorpce. Vzhledem k počtu předpokládaných výměn plazmy (8–10) vychází z těchto dvou metod zatím levněji plazmaferéza.

V našem Transplantačním centru jsme provedli desítky transplantací ledvin u nemocných s FSGS. Viděli jsme řadu případů opakované rekurence onemocnění, a proto – podobně jako ostatní centra – doporučujeme dosud první transplantaci všem nemocným s FSGS a až klinický průběh po transplantaci napoví, zda jsou i vhodnými kandidáty k retransplantaci.

Výsledky této komentované pilotní studie jsou tak nadějí pro ty nemocné, kteří jsou v chronickém dialyzačním programu, a retransplantace pro ně – vzhledem k vysokému riziku – dosud nepřipadala v úvahu. Je ale třeba poznamenat jednu důležitou skutečnost. Jedná se o finančně velmi náročnou a z pozice nemocnice neziskovou proceduru. Vzhledem k tomu, že se naše výsledky vždy zlepšují jen za cenu daleko vyšších ekonomických nákladů, stojíme před etickým dilematem, zda můžeme tuto léčbu nabídnout v současné chvíli i našim nemocným. Lékaři by ale neměli být těmi, kteří budou tento rozpor řešit, protože pokud můžeme našim nemocným pomoci, je naší povinností tak učinit.

## Literatura

- Floege J. Recurrent IgA nephropathy after renal transplantation. *Semin Nephrol* 2004;24:287–291.
- Savin VJ, Sharma R, Lovell HB, et al. Measurement of albumin reflection coefficient in isolatér rat glomeruli. *J Am Soc Nephrol* 1992;3:1260–1269.
- Vincenti F, Ghiggeri GM. New insights into the pathogenesis and the therapy of recurrent focal glomerulosclerosis. *Am J Transplant* 2005;5:1179–1185.