

## Imunosupresiva a kostní metabolismus u transplantovaných pacientů

Westenfeld R, Schlieper G, Woltje M, et al. Impact of sirolimus, tacrolimus and mycophenolate mofetil on osteoclastogenesis – implications for post-transplant bone disease. *Nephrol Dial Transplant* 2011;26:4115–4123.

**K**ostní nemoc po transplantaci může být asymptomatická. Její pokročilé formy však ztěžují funkční zdatnost a pohyblivost a snižují kvalitu života transplantovaných pacientů. Život transplantovaných pacientů je ve srovnání s dialyzovanými nepochybně delší a jeho kvalita je mnohem vyšší, ale bez kostních změn by pacient žil ještě lépe, a možná i ještě déle. Jinými slovy, kostní postižení může být zátěží, bez které by se transplantovaní pacienti rádi obešli.

Určité změny kostního metabolismu a kostní struktury má každý pacient se selháním ledvin. Stejně jako u jiných orgánů mohou být změny asymptomatické a nevýznamné. Avšak od určitého stadia se jejich manifestace odrazí v celkovém spektru komplikací. Úspěšná transplantace normalizuje porušené homeostatické mechanismy kostního metabolismu (úprava hyperfosfatémie, znovuobnovení tvorby kalcitriolu), a tím vytváří podmínky pro restituci normálního kostního obratu. Platí však také, že imunosupresiva mají na kostní metabolismus nezanedbatelný negativní dopad, a tím nastolují novou situaci – na jedné straně nastává úprava předchozích dlouhodobých patogenetických stimulů, na straně druhé se projeví svými nežádoucími účinky na kost ty léky, které udržují transplantovaný orgán funkční a vitální.

Cílem komentované práce je srovnání různých imunosupresivních mechanismů na kostní metabolismus po transplantaci ledviny. Autoři srovnávali dvě skupiny imunosupresiv (inhibitor mTOR sirolimus a kalcineurinové inhibitory [CNI]) ve vztahu k ukazatelům aktivity osteoklastů, a to jak v klinické situaci, tak i v tkáňových kulturách *in vitro*.

Do průřezové studie bylo zařazeno celkem 42 osob (27 léčeno sirolimem, 15 léčeno CNI). Obě podskupiny se nelišily v základních demografických ukazatelích (věk, doba po transplantaci, délka předchozího dialyzačního období aj.). Sledované laboratorní uka-

zatele kostního metabolismu vykazovaly určité rozdíly. Například TRAP-5b (specifická kostní kyselá fosfatáza) byla při léčbě CNI zvýšena, zatímco při léčbě inhibitory mTOR byla v referenčním rozmezí. Rovněž další sledovaný marker, sRANKL, byl zvýšen v podskupině pacientů léčených kalcineurinovými inhibitory.

Důležitou součástí studia vlivu imunosupresiv na kostní metabolismus je *in vitro* experiment. V kultuře osteoklastů po 10 dnech bylo po přidání sirolimu zaznamenáno velmi významné snížení počtu prekursorů osteoklastů (na 6 %), a to u všech použitých koncentrací sirolimu v mediu. Naproti tomu tacrolimus ani mykofenolát mofetil diferenciací osteoklastů nijak neovlivňovaly. Po prodloužení experimentu na 28 dní se potvrdilo, že sirolimus snižuje osteoresorpci, zatímco běžné koncentrace CNI ani MMF neměly na osteoresorpci v experimentu žádný vliv (pouze velmi vysoké koncentrace CNI osteoresorpci zvyšovaly).

### ■ KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Sylvie Dusilová Sulková, DrSc.

Je dobře dokumentováno, že v časném potransplantačním období nastává rychlý úbytek kostního minerálu (Durieux, 2002). Dosud byla tato skutečnost dávána do souvislosti s terapií kortikosteroidy. Data o vývoji kostního metabolismu a kostní denzity u pacientů s dlouhodobě funkčním štěpem jsou sice jen neúplná, ale přesto signalizují, že nízká kostní denzita přetrvává, či se dokonce zhoršuje nejméně u poloviny úspěšně transplantovaných pacientů. Ukazuje se, že kromě glukokortikoidů k tomu mohou přispívat i další imunosupresiva, konkrétně kalcineurinové inhibitory.

V nedávné době byla publikována jiná práce, která se zabývala vlivem imunosupresiv na kostní metabolismus po transplantaci ledviny (Lee, 2011). V experimentálním zvířecím modelu bylo dokumentováno dvoj- až trojnásobné zvýšení kalcie při léčbě cyklosporinem A. Také tacrolimus zvyšoval kalcii, avšak méně intenzivně (1,6–1,8krát). Naopak rapamycin nevedl k žádnému zvýšení kalcie. Ve stejné studii bylo pozorováno, že kalcineurinové inhibitory zvyšovaly koncentraci kalcitriolu (a to bez vztahu k PTH), zatímco rapamycin neměl na hodnotu kalcitriolu žádný vliv. Tato experimentální pozorování dokládají, že některá imunosupresiva (CNI) mají přímý vliv na metabolismus vápníku a vitamínu D po transplantaci, zatímco jiná (sirolimus) jsou v tomto ohledu neutrální.

V souhrnu lze uvést, že pacienti dlouhodobě léčení sirolimem měli významně nižší markery kostní resorpce (tj. jejich kostní resorpce byla významně nižší, což znamená, že jejich kostní hmota se snižovala významně méně v porovnání s léčbou CNI). Pozorování, že sérové znaky kostní resorpce jsou významně nižší při léčbě sirolimem v porovnání s CNI, je prioritní a je v souladu s dřívějším konstatováním, že sirolimus je „bone-sparing immunosuppressant“ (tj. imunosupresivum, které „šetří kost“) (Romero, 1995).

Sirolimus není lékem první volby po transplantaci ledviny. Svě opodstatnění však zcela jistě prokázal v určitých situacích – konkrétně u pacientů s tumory. Data této studie dávají předpoklad k úvaze, zda by sirolimus (resp. inhibitory mTOR) neměl být zvažován u pacientů s vysokým rizikem osteoporotických fraktur. Na podkladě průřezové studie, byť doplněné o *in-vitro* experimentální pozorování, lze však formulovat pouze hypotézu, nikoli závěr.

### Literatura

Durieux S, Mercadal L, Orsel P, et al. Bone mineral density and fracture prevalence in long term kidney graft recipients. *Transplantation* 2002;74:496–500.  
Lee CT, Ng HY, Lien YH, et al. Effects of cyclosporine, tacrolimus and rapamycin on renal calcium transport and vitamin D metabolism. *Am J Nephrol* 2011;34:87–94.  
Romero DF, Buchinsky FJ, Rucinski B, et al. Rapamycin: a bone sparing immunosuppressant? *J Bone Miner Res* 1995;10:760–768.