

Vliv perorálně podávaného vankomycinu na plazmatické koncentrace IS a PCS ve vztahu ke změnám složení fekálního mikrobiomu u hemodialyzovaných pacientů

Nazzal L, Roberts J, Singh P, et al.

Microbiome perturbation by oral vancomycin reduces plasma concentration of two gut-derived uremic solutes, indoxyl sulfate and p-cresyl sulfate, in end-stage renal disease. Nephrol Dial Transplant 2017 Mar 31. doi: 10.1093/ndt/gfx029

Indoxyl sulfát (IS), para-cresol (p-cresol), para-cresyl sulfát (PCS) a para-cresyl glukuronát patří k uremickým toxinům menší molekulové hmotnosti se silnou vazbou na proteiny. Para-cresol je konečný produkt katabolismu proteinů produkovaný střevními bakteriemi, které metabolizují tyrozín a fenylalanin. U dialyzovaných pacientů jsou jejich koncentrace v krvi zvýšené kvůli retenci při ztrátě exkretční a/nebo metabolické funkce ledvin a obtížnému odstraňování klasickou dialýzou právě vzhledem k silné vazbě na proteiny. Koncentrace těchto uremických toxinů může být zvyšována i vlivy zevního prostředí, kde jejich hlavními zdroji jsou toluen, menthofuran (obsažen v rostlinných léčivech a v parfémujících látkách) a psychedelické léky.

High-flux dialýza ve srovnání s low-flux dialýzou není účinnější při odstraňování těchto uremických toxinů.¹ U peritoneálně dialyzovaných pacientů jsou plazmatické koncentrace para-cresolu signifikantně nižší než u hemodialyzovaných.²

V několika studiích byl prokázán vztah mezi koncentrací p-cresolu a klinickými výsledky včetně hospitalizací, klinických projevů uremie, mortality a kardiovaskulárních onemocnění. Obdobné vztahy byly zjištěny i pro para-cresyl sulfát jak u hemodialyzovaných, tak v nižších stádiích poruchy funkce ledvin (chronické onemocnění ledvin [CKD]) stadia 2–4. V prospektivní observační studii dokonce para-cresyl sulfát a indoxyl sulfát nezávisle korelovaly s rychlostí progresu chronického onemocnění ledvin.

Molekulární mechanismy účinků těchto uremických toxinů nejsou zatím plně objasněny. Z pokusů ve tkáňových kulturách se zdá, že se tyto látky dostávají do buněčného jádra, kde po vazbě na určité receptory fungují jako transkripční faktor pro mnohé profibrotické molekuly.^{3,4} Para-cresyl sulfát stimuluje bazální aktivitu leukocytů,

má tedy prozánětlivý účinek. Para-cresol a PCS ovlivňují funkci endotelu. V ledvinách způsobují poškození tubulárních funkcí – zvyšují expresi genů pro cytokiny a inflamatorních procesů v proximálních tubulárních buňkách, podněcují epiteliální – mezenchymální změny, fibrotizaci a glomerulosklerózu.

Vzhledem ke klinické relevanci uremických toxinů této skupiny u nemocných s chronickým onemocněním ledvin se zvyšuje zájem o další možnosti snížení jejich koncentrací v plazmě u pacientů léčených hemodialýzou nebo peritoneální dialýzou.

Mnohé z těchto uremických toxinů vázaných na bílkoviny pocházejí ze střeva a v některých případech jsou produktem enzymatických reakcí bakterií na substráty diety.^{5–7} Na tuto příčinu upozornil mj. náález, že IS a PCS jsou u dialyzovaných nemocných po totální kolektomii přítomny v signifikantně nižších koncentracích. Indol vzniká z tryptofanu účinkem intestinálních bakterií, je vstřebáván do portální cirkulace a v játrech se po hydroxylaci a sulfatizaci mění na indoxyl sulfát. Obdobným způsobem metabolizují střevní bakterie tyrozin, z něhož pak v sérii dalších kroků vzniká para-cresyl sulfát. Bakterie, které se na této metabolizaci podílejí, jsou zejména aeroby (*Enterobacteriaceae*), ale částečně i anaeroby (*Clostridium perfringens*).

Odstraňování těchto uremických toxinů hemodialýzou i peritoneální dialýzou je nedostatečné, proto jsou hledány další strategie, jak jejich sérové koncentrace snížit, a jako jedna z možností se nabízí změna střevního mikrobiomu.

V předkládané studii byl zkoumán vliv perorálně podávaného vankomycinu na plazmatické koncentrace IS a PCS ve vztahu ke změnám složení fekálního mikrobiomu u hemodialyzovaných pacientů. Vankomycin se po perorálním

podání vstřebává minimálně. V pokusu na zvířeti bylo po jeho podání pozorováno změněné vylučování uracilu, aminokyselin, mastných kyselin, hippurátu a fenylacetyl glycinu do moči.⁸

Do studie bylo zařazeno deset pacientů věkového rozmezí 27–67 let léčených hemodialýzou dva roky až osm let. Odběry krve byly prováděny před 3–3,5hodinovou hemodialýzou a po ní ve dnech –2 a 0 (den zahájení studie), dále pouze před hemodialýzou ve dnech +2, 5, 7, 14, 28 po podání vankomycinu. Odebíráno bylo v setu před vstupem do dialyzátoru. Vzorky stolice byly odebírány ve dnech 0, 7, 28. Indoxyl sulfát a PCS byly stanovovány chromatograficky, mikrobiom byl posuzován sekvencováním genu 16SrRNA cíleně na region V4.

Výsledek: Před podáním vankomycinu (den –2, 0) byla plazmatická koncentrace IS průměrně 35,5 µg/ml

a 39,4 µg/ml (hodnoty u zdravých popisované v rozmezí 0,89–1,1 µg/ml). Koncentrace PCS se pohybovaly v rozmezí 28,85–47,49 µg/ml (u zdravých průměrně 1,93 µg/ml). Predialyzační koncentrace vykazovaly vysokou interindividuální variabilitu. Koncentrace IS a PCS se v průběhu studie mezi jednotlivými dny lišily, nejnižších hodnot bylo dosaženo mezi dnem 2 a 7. Koncentrace se vrátily k normálu za 28 dní.

Střevní mikrobiom se po podání vankomycinu také změnil co do typu bakterií – zejména poklesla diverzita do sedmého dne po podání a tato změna přetrvávala ještě 28. den.

Autoři uzavírají, že změna střevního mikrobiomu podáním antibiotika může být klinicky důležitým zásahem ke snížení koncentrace některých uremických toxinů v krvi u nemocných se selháním ledvin.

KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Sylvie Opatrná, Ph.D.

Možnost, že koncentraci uremických toxinů vázaných na proteiny by se dalo snížit modifikací střevní mikroflóry, by měla významný klinický dopad.

Zvýšené koncentrace těchto uremických toxinů v plazmě dialyzovaných jsou nepochybně nežádoucí a obvyklými dialyzačními metodami je není možné plně korigovat. Pokud bylo přímo srovnáváno odstraňování IS a PCS při high-flux a low-flux dialýze, nebyl zjištěn významný rozdíl (pravděpodobně v důsledku vazby na proteiny). Velké a metodicky velmi dobře provedené studie HEMO a MPO srovnávající vliv high-flux vs. low-flux dialýzy na přežívání také nezjistily zásadní rozdíl v přežívání (s výjimkou pacientů léčených déle než 3,7 roku a pacientů s hodnotou albuminu < 40 g/l), což do tohoto kontextu nepřímě zapadá.

Teoreticky může být pro odstraňování uremických toxinů vázaných na proteiny výhodou zvýšení konvektivního transportu zvýšením ultrafiltrace a substitucí volumu při hemodiafiltraci nebo hemofiltraci. Jsou k dispozici data srovnávající přímo odstraňování uremických toxinů při hemofiltraci a hemodiafiltraci – prediluční hemofiltrace je účinnější v odstraňování IS i PCS než postdiluční hemodiafiltrace.⁹

Další možnost představuje podání aktivního střevního sorbentu AST-120, na který se váže IS v závislosti na dávce, jak bylo prokázáno v randomizované, zaslepené, placebem kontrolované studii u pacientů se středně pokročilou renální dysfunkcí,¹⁰ alternativně též změna diety včetně nízkoproteinové diety a přidání probiotik nebo synbiotik a snaha o udržení zbytkové funkce vlastních ledvin, které významně přispívají ke snížení koncentrací těchto uremických toxinů v krvi.

Předkládaná studie testující potenciál ovlivnění střevní mikroflóry antibiotikem za účelem snížení produkce uremických toxinů IS a PCS přináší pozitivní výsledky, ke snížení koncentrace těchto látek v krvi skutečně dochází. Studie má jistá omezení pro některé metodické nedostatky (studie zahrnuje malý počet pacientů, nebyla kontrolovaná, nebyla randomizovaná a antibiotikum bylo podáno jednorázově).

Pokud vezmeme v úvahu výsledky této studie i výsledky studií s prebiotiky a synbiotiky, po jejichž podání hemodialyzovaným pacientům došlo k poklesu koncentrace PCS v krvi až o 20 %, zdá se, že se otevírá nová a revoluční cesta ke zlepšení klinických výsledků – snížení morbidit a mortality dialyzovaných pacientů pomocí ovlivnění střevního mikrobiomu.^{11,12}

LITERATURA

1. Lesaffer G, De Smet R, Lameire N, et al. Intradialytic removal of protein-bound uremic toxins: role of solute characteristics and of dialyser membrane. *Nephrol Dial Transplant* 2000;15:50–57.
2. Evenepoel P, Bammens B, Verbeke K, Vanrenterghem Y. Superior dialytic clearance of beta(2)-microglobulin and p-cresol by high-flux hemodialysis as compared to peritoneal dialysis. *Kidney Int* 2006;70:794–799.
3. Gondouin B, Cerini C, Dou L, et al. Indolic uremic solutes increase tissue factor production in endothelial cells by the aryl hydrocarbon receptor pathway. *Kidney Int* 2013;84:733–744.
4. Shivanna S, Kolandaivelu K, Shashar M, et al. The Aryl Hydrocarbon Receptor is a Critical Regulator of Tissue Factor Stability and an Antithrombotic Target in Uremia. *J Am Soc Nephrol* 2016;27:189–201.
5. Meijers BK, Evenepoel P. The gut-kidney axis: indoxyl sulfate, p-cresyl sulfate and CKD progression. *Nephrol Dial Transplant* 2011;26:759–761.
6. Aronov PA, Luo FJ, Plummer NS, et al. Colonic contribution to uremic solutes. *J Am Soc Nephrol* 2011;22:1769–1776.
7. Meyer TW, Hostetter TH. Uremic solutes from colon microbes. *Kidney Int* 2012;81:949–954.

8. Yap IK, Li JF, Saric J, et al. Metabonomic and microbiological analysis of the dynamic effect of vancomycin-induced gut microbiota modification in the mouse. *J Proteome Res* 2008;7:3718–3728.
9. Meert N, Elout S, Waterloos MA, et al. Effective removal of protein-bound uremic solutes by different convective strategies: a prospective trial. *Nephrol Dial Transplant* 2009;24:562–570.
10. Schulman G, Agarwal R, Acharya M, et al. A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging study of AST-120 (Kremezin) in patients with moderate to severe CKD. *Am J Kidney Dis* 2006;47:565–577.
11. Meijers BK, De Preter V, Verbeke K, et al. p-Cresyl sulfate serum concentrations in haemodialysis patients are reduced by the prebiotic oligofructose-enriched inulin. *Nephrol Dial Transplant* 2010;25:219–224.
12. Rossi M, Johnson DW, Morrison M, et al. Synbiotics Easing Renal Failure by Improving Gut Microbiology (SYNERGY): A Randomized Trial. *Clin J Am Soc Nephrol* 2016;11:223–231.