

Υπό την αιγίδα του Υπουργείου Υγείας



Ε.ΚΟ.Ν.Υ.

**Διοργάνωση:**

ΕΛΛΗΝΙΚΟ ΚΟΛΛΕΓΙΟ ΝΕΦΡΟΛΟΓΙΑΣ & ΥΠΕΡΤΑΣΗΣ

www.ekony.org

2013-2014  
21<sup>η</sup> Εκδήλωση

πρόγραμμα  
συνεχιζόμενης  
εκπαίδευσης  
στη νεφρολογία  
και στην αρτηριακή  
υπέρταση



Πάτρα, 12 - 15 Σεπτεμβρίου 2013  
Ξενοδοχείο "Astir"

**Τελικό Πρόγραμμα & Βιβλίο Εισηγήσεων - Περιλήψεων**

**«Βιολογικοί Δείκτες, Βιομόρια και Στοχευμένες Θεραπείες  
στη Νεφρολογία και στην Υπέρταση»**

**& 8<sup>th</sup> Congress of the International Association  
for the History of Nephrology**

Χορήγηση πιστοποιητικού με 14 μόρια (Credits),  
αμοιβαία αναγνώρισμα από την UEMS-EACCCME

Οργάνωση - Γραμματεία



# Act with Impact



**ZEMPLAR®**  
(PARICALCITOL) CAPSULES & INJECTION

**ΚΑΨΑΚΙΑ:** 1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ: Zemplar 1 μικρογραμμάριο καψάκιο, μαλακό • Zemplar 2 μικρογραμμάριο καψάκιο, μαλακό • Zemplar 4 μικρογραμμάριο καψάκιο, μαλακό 2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ: Κάθε καψάκιο, μαλακό περιέχει: Zemplar 1 μικρογραμμάριο Παρικαλιτατόλη Έκδοχα (Αιθανόλη) 0,71 mg • Zemplar 2 μικρογραμμάριο Παρικαλιτατόλη Έκδοχα (Αιθανόλη) 1,42mg • Zemplar 4 μικρογραμμάριο Παρικαλιτατόλη Έκδοχα (Αιθανόλη) 1,42mg **ΕΝΕΣΙΜΟ:** 1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ: Zemplar 5 mg/1ml ενέσιμο διάλυμα 2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ: Κάθε 1ml ενέσιμου διαλύματος περιέχει 5 μικρογραμμάριο παρικαλιτατόλης. Κάθε 2ml ενέσιμου διαλύματος περιέχουν 10 μικρογραμμάριο παρικαλιτατόλης. Έκδοχα: Ethanol (20% v/v) και propylene glycol (30% v/v) 7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ: AbbVie ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ Α.Ε.

\*Ketteler M, Martin KJ, Wolf M et al. Paricalcitol versus cinacalcet plus low-dose vitamin D therapy for the treatment of secondary hyperparathyroidism in patients receiving haemodialysis: results of the IMPACT SHPT study. *Nephrol Dial Transplant* 2012; Aug;27(8):3279-8. doi: 10.1093/ndt/gfs018

Πριν τη συνταγογράφηση συμβουλευθείτε την πλήρη Περίληψη Χαρακτηριστικών του Προϊόντος. Για περισσότερες πληροφορίες απευθυνθείτε στην εταιρεία:

**AbbVie ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ Α.Ε.**

Μορίνου Αντύπα 41-45, Νέα Ηρόκλεια, Τ.Κ.: 141 21, Τηλ.: 214 41 65 555

Βοηθήστε να γίνουν τα φάρμακα πιο ασφαλή και Αναφέρετε ΟΛΕΣ τις ανεπιθύμητες ενέργειες για ΟΛΑ τα φάρμακα Συμπληρώνοντας την "ΚΙΤΡΙΝΗ ΚΑΡΤΑ"

**abbvie**

## **ΔΙΟΙΚΗΤΙΚΟ ΣΥΜΒΟΥΛΙΟ - ΟΡΓΑΝΩΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ**

**Βλαχάκος Δημήτριος**

**Φουρτούνας Κωνσταντίνος**

**Κουλουρίδης Ευστάθιος**

**Δαρδαμάνης Μάνθος**

**Ψημένου Ερασμία**

**Γιατράς Ιωάννης**

**Γράψα Ειρήνη**

**ΠΡΟΕΔΡΟΣ 21<sup>ης</sup> ΕΚΔΗΛΩΣΗΣ**

**Κωνσταντίνος Φουρτούνας**



# Περιεχόμενα

<b>ΠΡΟΣΚΛΗΣΗ</b> .....	6
<b>ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ</b> .....	7
<b>ΠΕΡΙΛΗΨΕΙΣ</b>	
• <b>CYSTATIN C ΚΑΙ ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΤΗΣ ΧΝΝ: ΠΛΕΟΝΕΚΤΗΜΑΤΑ ΚΑΙ ΜΕΙΟΝΕΚΤΗΜΑΤΑ</b> Μαρία Καλιεντζίδου.....	11
• <b>ΑΛΒΟΥΜΙΝΟΥΡΙΑ ΚΑΙ ΕΞΕΛΙΞΗ ΤΗΣ ΧΝΝ: ΣΥΝΕΧΙΖΕΙ ΝΑ ΠΑΡΑΜΕΝΕΙ Ο ΚΑΛΥΤΕΡΟΣ ΔΕΙΚΤΗΣ;</b> Δήμητρα Μπαχαράκη .....	23
• <b>ΑΝΤΙ-ΙΝΩΤΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΑΙ ΕΞΕΛΙΞΗ ΤΗΣ ΧΝΝ</b> Θεόδωρος Κασσιμάτης .....	24
• <b>FGF-23 ΚΑΙ ΧΝΝ: ΒΙΟΔΕΙΚΤΗΣ Ή ΟΥΡΑΙΜΙΚΗ ΤΟΞΙΝΗ;</b> Κυριακή Σταματέλου .....	25
• <b>Η ΠΡΟΓΝΩΣΤΙΚΗ ΑΞΙΑ ΤΟΥ CA 125 ΣΤΗΝ ΠΕΡΙΤΟΝΑΪΚΗ ΚΑΘΑΡΣΗ</b> Κωνσταντίνος Περάκης.....	30
• <b>ICODEXTRIN ΚΑΙ ΠΕΡΙΤΟΝΑΪΚΗ ΚΑΘΑΡΣΗ: ΠΛΕΟΝΕΚΤΗΜΑΤΑ ΚΑΙ ΝΕΕΣ ΕΦΑΡΜΟΓΕΣ</b> Περικλής Δουζδαμπάνης.....	33
• <b>ΒΙΟΔΕΙΚΤΕΣ ΣΤΗΝ ΟΞΕΙΑ ΝΕΦΡΙΚΗ ΒΛΑΒΗ</b> Χρίστος Ντιούδης .....	39
• <b>ECULIZUMAB ΚΑΙ ΠΡΩΤΟΠΑΘΕΙΣ ΣΠΕΙΡΑΜΑΤΟΝΕΦΡΙΤΙΔΕΣ</b> Ιωάννης Αθανασίου.....	40
• <b>ECULIZUMAB ΚΑΙ ΟΥΡΑΙΜΙΚΟ ΑΤΥΠΟ ΑΙΜΟΛΥΤΙΚΟ ΣΥΝΔΡΟΜΟ</b> Ανδρέας Κουρουκλάρης.....	45
• <b>ΒΙΟΔΕΙΚΤΕΣ ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΗΣ ΘΝΗΣΙΜΟΤΗΤΑΣ ΣΤΗ ΧΝΝ</b> Ιωάννης Παρίσης.....	49
• <b>ΥΠΟΛΙΠΙΔΑΙΜΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΑΙ ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΗ ΘΝΗΣΙΜΟΤΗΤΑ ΣΤΗ ΧΝΝ</b> Δημήτριος Βλαχάκος.....	50
• <b>PARACALCITOL: ΝΕΩΤΕΡΑ ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΑ ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΠΟ ΤΗ ΧΡΗΣΗ ΤΗΣ ΣΤΗ ΧΝΝ</b> Αθανάσιος Σιούλης .....	53
• <b>CINACALCET ΚΑΙ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΔΕΥΤΕΡΟΠΑΘΟΥΣ ΥΠΕΡΠΑΡΑΘΥΡΟΕΙΔΙΣΜΟΥ: ΠΟΙΑ ΕΙΝΑΙ Η ΘΕΣΗ ΤΟΥ ΜΕΤΑ ΤΗ ΜΕΛΕΤΗ EVOLVE;</b> Δημήτριος Χατζηγιαννακός .....	57
• <b>ΔΕΣΜΕΥΤΙΚΑ ΤΟΥ ΦΩΣΦΟΡΟΥ ΚΑΙ ΧΝΝ: ΝΕΩΤΕΡΕΣ ΕΞΕΛΙΞΕΙΣ</b> Ιωάννα Χρονοπούλου .....	60
• <b>Ο ΡΟΛΟΣ ΤΩΝ FOXR3+ ΡΥΘΜΙΣΤΙΚΩΝ ΛΕΜΦΟΚΥΤΤΑΡΩΝ ΣΤΗ ΝΕΦΡΙΚΗ ΜΕΤΑΜΟΣΧΕΥΣΗ: ΜΥΘΟΙ ΚΑΙ ΠΡΑΓΜΑΤΙΚΟΤΗΤΑ</b> Αθανασία Μουζάκη .....	62
• <b>ΠΡΩΤΕΪΝΟΥΡΙΑ ΣΤΗ ΝΕΦΡΙΚΗ ΜΕΤΑΜΟΣΧΕΥΣΗ: ΑΠΟΤΕΛΕΙ ΠΡΟΓΝΩΣΤΙΚΟ ΔΕΙΚΤΗ ΚΑΙ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΟ ΣΤΟΧΟ;</b> Ελένη Θεοδοροπούλου .....	65

• <b>ΑΝΑΣΤΟΛΕΙΣ ΟΔΟΥ ΣΥΝΔΙΕΓΕΡΣΗΣ ΣΤΗ ΝΕΦΡΙΚΗ ΜΕΤΑΜΟΣΧΕΥΣΗ: ΒΕΛΑΤΑΡΕΠΤ</b>	
Γρηγόριος Μυσερλής .....	69
• <b>ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ ΝΕΩΤΕΡΩΝ ΜΟΝΟΚΛΩΝΙΚΩΝ ΑΝΤΙΣΩΜΑΤΩΝ (RITUXIMAB, BORTEZOMIB, ECULIZUMAB) ΣΤΗ ΝΕΦΡΙΚΗ ΜΕΤΑΜΟΣΧΕΥΣΗ</b>	
Ερασμία Ψημένου .....	71
• <b>ΥΠΟΔΟΧΕΑΣ ΕΝΕΡΓΟΠΟΙΗΣΗΣ ΠΛΑΣΜΙΝΟΓΟΝΟΥ (suPAR) ΚΑΙ ΕΣΤΙΑΚΗ ΤΜΗΜΑΤΙΚΗ ΣΠΕΙΡΑΜΑΤΟΣΚΛΗΡΥΝΣΗ</b>	
Δημήτριος Κιρμιζής .....	74
• <b>M - TYPE PHOSPHOLIPASE A2 RECEPTOR (PLA2R) ΚΑΙ ΜΕΜΒΡΑΝΩΔΗΣ ΣΠΕΙΡΑΜΑΤΟΝΕΦΡΙΤΙΔΑ</b>	
Κωνσταντίνος Στυλιανού .....	81
• <b>ΝΕΩΤΕΡΕΣ ΘΕΡΑΠΕΙΕΣ ΣΤΙΣ ANCA+ ΑΓΓΕΙΙΤΙΔΕΣ ΜΕ ΝΕΦΡΙΚΗ ΣΥΜΜΕΤΟΧΗ</b>	
Κωνσταντίνος Φουρτούνας .....	86
• <b>ΟΥΡΙΚΟ ΟΞΥ ΚΑΙ ΥΠΕΡΤΑΣΗ: ΒΙΟΔΕΙΚΤΗΣ Ή ΕΠΙΦΑΙΝΟΜΕΝΟ;</b>	
Φώτης Ηλιάδης .....	91
• <b>ΥΠΕΡΤΑΣΗ ΜΕΤΑ ΑΠΟ ΧΟΡΗΓΗΣΗ ΝΕΩΤΕΡΩΝ ΑΝΤΙΝΕΟΠΛΑΣΜΑΤΙΚΩΝ ΦΑΡΜΑΚΩΝ</b>	
Βασίλης Κώτσης .....	92
• <b>ΑΝΑΣΤΟΛΕΙΣ ΕΝΔΟΘΗΛΙΝΗΣ: ΣΤΟΧΕΥΜΕΝΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ Ή ΤΙΠΟΤΕ ΚΑΙΝΟΥΡΓΙΟ;</b>	
Μιχαήλ Δούμας .....	93
• <b>ΔΙΑΔΕΡΜΙΚΗ ΚΑΤΑΛΥΣΗ ΤΗΣ ΣΥΜΠΑΘΗΤΙΚΗΣ ΝΕΥΡΩΣΗΣ ΤΟΥ ΝΕΦΡΟΥ ΣΤΗΝ ΑΝΘΕΚΤΙΚΗ ΥΠΕΡΤΑΣΗ: ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ</b>	
Χρήστος Σαββόπουλος .....	95
• <b>HERC1DIN: ΕΥΑΙΣΘΗΤΟΣ ΔΕΙΚΤΗΣ ΣΙΔΗΡΟΠΕΝΙΑΣ ΣΤΗ ΧΝΝ Ή ΚΑΤΙ ΔΙΑΦΟΡΕΤΙΚΟ;</b>	
Μάνθος Δαρδαμάνης .....	99
• <b>ΕΡΥΘΡΟΠΟΙΗΤΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΑΙ ΧΝΝ: ΝΕΟΙ ΣΤΟΧΟΙ ΚΑΙ ΝΕΑ ΜΟΡΙΑ Ή ΕΠΙΣΤΡΟΦΗ ΣΤΟ ΠΑΡΕΛΘΟΝ;</b>	
Πάνος Ζηρογιάννης .....	100
• <b>ΠΟΛΛΑΠΛΟ ΜΥΕΛΩΜΑ ΜΕ ΝΕΦΡΙΚΗ ΣΥΜΜΕΤΟΧΗ: ΑΝΑΣΤΡΟΦΗ ΤΗΣ ΝΕΦΡΙΚΗΣ ΒΛΑΒΗΣ ΜΕ ΝΕΩΤΕΡΑ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΑ ΣΧΗΜΑΤΑ Ή ΜΕΤΑΜΟΣΧΕΥΣΗ ΑΙΜΟΠΟΙΗΤΙΚΩΝ ΚΥΤΤΑΡΩΝ</b>	
Αλέξανδρος Σπυριδωνίδης .....	105
<b>ΕΥΡΕΤΗΡΙΟ ΠΡΟΕΔΡΩΝ - ΟΜΙΛΗΤΩΝ</b> .....	108
<b>ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ</b> .....	111
<b>ΛΙΓΑ ΛΟΓΙΑ ΓΙΑ ΤΗΝ ΠΑΤΡΑ</b> .....	112



ΕΛΛΗΝΙΚΟ  
ΚΟΛΛΕΓΙΟ  
ΝΕΦΡΟΛΟΓΙΑΣ  
& ΥΠΕΡΤΑΣΗΣ

E.KO.N.Y.

# Πρόσκληση

Αγαπητοί Συνάδελφοι,

Το Ελληνικό Κολλέγιο Νεφρολογίας και Υπέρτασης (Ε.ΚΟ.Ν.Υ), στο πλαίσιο του προγράμματός του, της Συνεχιζόμενης Εκπαίδευσης, διοργανώνει το 21<sup>ο</sup> Σεμινάριο με θέμα **«Βιολογικοί Δείκτες, Βιομόρια και Στοχευμένες Θεραπείες στη Νεφρολογία και στην Υπέρταση»**, στην Πάτρα, 12 - 15 Σεπτεμβρίου 2013.

Η διεξαγωγή του συγκεκριμένου Σεμιναρίου έχει ιδιαίτερη σημασία για τη χώρα μας, και για το Ε.ΚΟ.Ν.Υ., καθώς ταυτόχρονα και στον ίδιο χώρο πραγματοποιείται, σε συνεργασία με τη Διεθνή Εταιρεία Ιστορίας της Νεφρολογίας (International Association for the History of Nephrology, IAHN), το 8<sup>ο</sup> Διεθνές Συνέδριό της.

Η θεματολογία του Σεμιναρίου είναι ποικίλη και άκρως ενδιαφέρουσα, με στόχο να καλύψει όλες τις νεώτερες εξελίξεις και πρακτικές στον συγκεκριμένο τομέα. Τόσο οι Ομιλητές και Εισηγητές όσο και οι Πρόεδροι των Διαλέξεων και των Στρογγυλών Τραπεζιών, είναι διακεκριμένοι συνάδελφοι του χώρου της Νεφρολογίας, της Παθολογίας και άλλων ειδικοτήτων και εξειδικεύσεων της Κλινικής Ιατρικής Επιστήμης.

Σας προσκαλούμε να λάβετε μέρος στο Σεμινάριο και να συμμετάσχετε ενεργά σε μια δημιουργική ανταλλαγή απόψεων. Με τον τρόπο αυτόν, πιστεύουμε ότι το Σεμινάριο θα έχει την αντίστοιχη επιτυχία προηγούμενων εκδηλώσεων του Ε.ΚΟ.Ν.Υ.

Ο Πρόεδρος του Ε.ΚΟ.Ν.Υ.

**Καθηγητής Δημήτριος Βλαχάκος**

# ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ

## Παρασκευή 13 Σεπτεμβρίου 2013

---

- 08:00-10:00**    **Εγγραφές - Προσέλευση**
- 10:00-11:20**    **Στρογγύλη Τράπεζα**  
**Διάγνωση και εξέλιξη της Χρόνιας Νεφρικής Νόσου**  
Προεδρείο: **Α. Αγραφιώτης, Χ. Χατζηδημητρίου**  
Ομιλητές:  
**Μ. Καλιεντζίδου:** Cystatin C και διάγνωση της ΧΝΝ:  
Πλεονεκτήματα και μειονεκτήματα  
**Δ. Μπαχαράκη:** Αλβουμινουρία και εξέλιξη της ΧΝΝ:  
Συνεχίζει να παραμένει ο καλύτερος δείκτης;  
**Θ. Κασιμάτης:** Αντι-ινωτικοί παράγοντες και εξέλιξη  
της ΧΝΝ
- 11:20-12:00**    **Διάλεξη**  
**FGF-23 και ΧΝΝ: Βιοδείκτης ή Ουραιμική Τοξίνη;**  
Προεδρείο: **Δ. Γρέκας, Α. Αβδελίδου**  
Ομιλήτρια: **Κ. Σταματέλου**
- 12:00-12:30**    **Διάλειμμα**
- 12:30-14:00**    **Στρογγύλη Τράπεζα**  
**Περιτοναϊκή Κάθαρση**  
Προεδρείο: **Ε. Γράψα, Κ. Περάκης**  
Ομιλητές:  
**Κ. Περάκης:** Η προγνωστική αξία του CA 125  
στην Περιτοναϊκή Κάθαρση  
**Π. Δουζδαμπάνης:** Icodextrin και Περιτοναϊκή  
Κάθαρση: Πλεονεκτήματα και νέες εφαρμογές  
**Σ. Κατσούδας:** Νεώτερα Περιτοναϊκά Διαλύματα:  
Πιο στοχευμένη θεραπεία ή τίποτε το καινούργιο;
- 14:00-15:30**    **Ελαφρύ Γεύμα**
- 15:30-17:00**    **Μεσημβρινή Διακοπή**

17:00-17:40

### Διάλεξη

Βιοδείκτες στην Οξεία Νεφρική Βλάβη

Προεδρείο: **Π. Ανάσης, Ι. Κοπέλιας**

Ομιλητής: **Χ. Ντιούδης**

17:40-18:40

### Στρογγύλη Τράπεζα

Η χρήση του Eculizumab στη Νεφρολογία

Προεδρείο: **Κ. Δέλτας, Μ. Ζαβρός**

Ομιλητές:

**Ι. Αθανασίου:** Eculizumab και Πρωτοπαθείς Σπειραματονεφρίτιδες

**Α. Κουρουκλήρης:** Eculizumab και Άτυπο Ουραιμικό Αιμολυτικό Σύνδρομο

18:40-20:00

### Στρογγύλη Τράπεζα

Καρδιαγγειακά προβλήματα στη ΧΝΝ

Προεδρείο: **Δ. Αλεξόπουλος, Δ. Βλαχάκος**

Ομιλητές:

**Ι. Παρίσης:** Βιοδείκτες Καρδιαγγειακής Θνησιμότητας στη ΧΝΝ

**Δ. Βλαχάκος:** Υπολιπιδαιμικοί Παράγοντες και Καρδιαγγειακή Θνησιμότητα στη ΧΝΝ

**Δ. Αλεξόπουλος:** Αντιαίμοπεταλιακοί Παράγοντες και Καρδιαγγειακή Θνησιμότητα στη ΧΝΝ

20:30

**Δείπνο**

## Σάββατο 14 Σεπτεμβρίου 2013

10:00-11:20

### Στρογγύλη Τράπεζα

Χρόνια Νεφρική Νόσος και Διαταραχές Αλάτων και Οστών (CKD-MBD)

Προεδρείο: **Α. Γεράκης, Χρ. Πετροπούλου**

Ομιλητές:

**Α. Σιούλης:** Paracalcitol: Νεώτερα βιβλιογραφικά δεδομένα από τη χρήση της στη ΧΝΝ

**Δ. Χατζηγιαννακός:** Cinacalcet και θεραπεία Δευτεροπαθούς Υπερπαραθυροειδισμού: Ποια είναι η θέση του μετά τη μελέτη Evolve;

**Ι. Χρονοπούλου:** Δεσμευτικά του φωσφόρου και ΧΝΝ: Νεώτερες εξελίξεις



- 11:20-12:00** **Διάλεξη**  
Ο ρόλος των FOXP3+ Ρυθμιστικών Λεμφοκυττάρων  
στη Νεφρική Μεταμόσχευση: Μύθοι και πραγματικότητα  
Προεδρείο: **Ι. Στεφανίδης, Γ. Μυσερλής**  
Ομιλήτρια: **Α. Μουζάκη**
- 12:00-12:30** **Διάλειμμα**
- 12:30-14:00** **Στρογγύλη Τράπεζα**  
**Νεφρική Μεταμόσχευση**  
Προεδρείο: **Ε. Ψημένου, Μ. Μαλλιάρα**  
Ομιλητές:  
**Ε. Θεοδωροπούλου:** Πρωτεϊνουρία στη Νεφρική  
Μεταμόσχευση: Αποτελεί προγνωστικό δείκτη  
και θεραπευτικό στόχο;  
**Γ. Μυσερλής:** Αναστολείς οδού συνδιέγερσης  
στη Νεφρική Μεταμόσχευση: Belatacept  
**Ε. Ψημένου:** Ενδείξεις χορήγησης νεώτερων  
μονοκλωνικών αντισωμάτων (rituximab, bortezomib,  
eculizumab) στη Νεφρική Μεταμόσχευση
- 14:00-15:30** **Ελαφρύ Γεύμα**
- 15:30-17:00** **Μεσημβρινή Διακοπή**
- 17:00-18:00** **Στρογγύλη Τράπεζα**  
**Νεώτεροι δείκτες στις Πρωτοπαθείς**  
**Σπειραματονεφρίτιδες**  
Προεδρείο: **Α. Δημητριάδης, Ο. Μποβολέτη**  
Ομιλητές:  
**Δ. Κιρμιζής:** Υποδοχέας Ενεργοποίησης Πλασμινογόνου  
(suPAR) και Εστιακή Τμηματική Σπειραματοσκλήρυνση  
**Κ. Στυλιανού:** M - type phospholipase A2 receptor  
(PLA2R) και Μεμβρανώδης Σπειραματονεφρίτιδα
- 18:00-18:30** **Διάλεξη**  
**Νεώτερες θεραπείες στις ANCA+ αγγειίτιδες**  
**με νεφρική συμμετοχή**  
Προεδρείο: **Χ. Καρβούνης, Α. Ζέρβα**  
Ομιλητής: **Κ. Φουρτούνας**

18:30-20:00

### **Στρογγύλη Τράπεζα**

**Βιοδείκτες και Νεώτερες Θεραπείες στην Υπέρταση**

Προεδρείο: **Α. Χατζητόλιος, Ι. Μάνος**

Ομιλητές:

**Φ. Ηλιάδης:** Ουρικό οξύ και Υπέρταση:

Βιοδείκτης ή επιφαινόμενο;

**Β. Κώτσος:** Υπέρταση μετά από χορήγηση  
νεώτερων αντинеοπλασματικών φαρμάκων

**Μ. Δούμας:** Αναστολείς Ενδοθηλίνης:  
Στοχευμένη θεραπεία ή τίποτε καινούργιο;

**Χ. Σαββόπουλος:** Διαδερμική κατάλυση  
της συμπαθητικής νεύρωσης του νεφρού  
στην ανθεκτική υπέρταση: Ενδείξεις και αποτελέσματα

21:00

**Δείπνο**

## **Κυριακή 15 Σεπτεμβρίου 2013**

---

10:30-11:30

### **Στρογγύλη Τράπεζα**

**Αναιμία και Χρόνια Νεφρική Νόσος**

Προεδρείο: **Σ. Κουλουρίδης, Κ. Παναγοδήμος**

Ομιλητές:

**Μ. Δαρδαμάνης:** Hcpidin: Ευαίσθητος Δείκτης

Σιδηροπενίας στη ΧΝΝ ή κάτι διαφορετικό;

**Π. Ζηρογιάννης:** Ερυθροποιητικοί παράγοντες και ΧΝΝ:  
Νέοι στόχοι και νέα μόρια ή επιστροφή στο παρελθόν;

11:30-12:10

### **Διάλεξη**

**Πολλαπλό Μυέλωμα με Νεφρική συμμετοχή:**

**Αναστροφή της νεφρικής βλάβης**

**με νεώτερα θεραπευτικά σχήματα**

**ή μεταμόσχευση αιμοποιητικών κυττάρων**

Προεδρείο: **Δ. Βλαχάκος, Κ. Φουρτούνας**

Ομιλητής: **Α. Σπυριδωνίδης**

12:10-12:30

**Συμπεράσματα - Λήξη Συνεδρίου**

# Περίληψεις

## CYSTATIN C ΚΑΙ ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΤΗΣ ΧΝΝ: ΠΛΕΟΝΕΚΤΗΜΑΤΑ ΚΑΙ ΜΕΙΟΝΕΚΤΗΜΑΤΑ

**Μαρία Καλιεντζίδου**

**Νεφρολόγος, Διευθύντρια Νεφρολογικού Τμήματος, Γενικό Νοσοκομείο Καβάλας, Καβάλα**

Η εισαγωγή της εκτίμησης της σπειραματικής διήθησης (e GFR: estimated Glomerular Filtration Rate) στην καθημερινή κλινική πράξη για τον ορισμό και τη σταδιοποίηση της ΧΝΝ (Χρόνιας Νεφρικής Νόσου) ανανέωσε το ενδιαφέρον για τις μεθόδους μέτρησης και εκτίμησης της νεφρικής λειτουργίας<sup>1</sup>. Οι περισσότερες δυτικές κοινωνίες ανησυχούν για τις δαπάνες υγείας εν όψει ενός πληθυσμού που γερνά και ενδιαφέρονται για ανάπτυξη αριθμού δραστικών παρεμβάσεων στην υγεία. Υπάρχει ένα αυξανόμενο ενδιαφέρον για δοκιμασίες ελέγχου (screening tests) νεφρικής λειτουργίας στο γενικό πληθυσμό με τον ίδιο τρόπο όπως στην αρτηριακή πίεση, τα λιπίδια του αίματος, τη μάζα σώματος. Προγράμματα ελέγχου γίνονται ολοένα πιο δημοφιλή μια που η πρόληψη θεωρείται καλύτερη της θεραπείας. Ως δοκιμασία ελέγχου (screening test) ορίζεται η επιλογή μιας δοκιμασίας που εφαρμόζεται σε ένα πληθυσμό από ασυμπτωματικά άτομα χωρίς προσωπικό οικογενειακό ιστορικό που να υποδεικνύει ότι είναι σε υψηλότερο κίνδυνο από τη νόσο από ότι ο γενικός πληθυσμός. Αποτελεί μια μορφή δευτερογενούς πρόληψης με σκοπό να ανιχνεύσει τη νόσο σε ασυμπτωματικά άτομα και να παρέχει πιο δραστική θεραπεία στα πρώιμα στάδια της νόσου ή πρωτοπαθούς πρόληψης ανιχνεύοντας παράγοντες κινδύνου. Αρκετές χώρες του ανεπτυγμένου κόσμου κινούνται προς την κατεύθυνση των δοκιμασιών ελέγχου του γενικού πληθυσμού και για τη χρόνια νεφρική νόσο στη προσπάθεια μείωσης του καρδιαγγειακού κινδύνου. Η συσχέτιση μεταξύ ΧΝΝ και θνησιμότητας έχει μελετηθεί εκτενώς. Έρευνα στην Pub Med τον Απρίλιο του 2010 με όρους αναζήτησης (θνησιμότητα, επιβίωση, σπειραματική διήθηση, συστατίνη ή κρεατινίνη ή αλβουμινουρία ή πρωτεϊνουρία ή ΧΝΝ και γενικός πληθυσμός είχε 1555 αναφορές με αξία όμως που μειώνεται στις 106 ή και μηδέν όταν προστεθούν οι όροι ευαισθησία, ειδικότητα, ουδός<sup>2</sup>.

Τα κριτήρια δημιουργίας μιας διαγνωστικής δοκιμασίας ελέγχου μιας νόσου που προτάθηκαν από τους Wilson και Junger στα μέσα της δεκαετίας του 1960 είναι τα εξής<sup>3</sup>:

- Η εξεταζόμενη νόσος να είναι σοβαρή.
- Ύπαρξη αποδεκτής θεραπείας για όσους έχουν την νόσο.
- Να υπάρχει αναγνωρίσιμο λανθάνον, πρώιμο στάδιο της νόσου.
- Παροχή προσιτών μεθόδων για διάγνωση και θεραπεία της νόσου.
- Επαρκής κατανόηση του φυσικού ιστορικού της πορείας και της εξέλιξη της.
- Ύπαρξη κατάλληλων δοκιμασιών εξέτασης, αποδεκτών από το γενικό πληθυσμό.
- Συμφωνημένη σταθερή πολιτική ποιοι θα αντιμετωπιστούν ως ασθενείς.
- Το κόστος ανά περίπτωση (περιλαμβανομένης διάγνωσης και θεραπείας) να μην είναι απαγορευτικό.

Σύμφωνα με τα παραπάνω η ΧΝΝ θα μπορούσε να αποτελέσει το ιδανικό μοντέλο που μπορεί να υποστεί δοκιμασίες ελέγχου αφού πληρεί σχεδόν όλα τα προαναφερόμενα κριτήρια: α) η υψηλή συχνότητα σύμφωνα με τα επιδημιολογικά δεδομένα, αδιαμφισβήτητη σοβαρότητα και συσχέτιση με υψηλό κίνδυνο ΚΑΝ νοσηρότητας και θνητότητας<sup>4,5</sup> β) επαρκής γνώση και κατανόηση του φυσικού ιστορικού και της πορείας της με λανθάνον, πρώιμο στάδιο γ) ορισμός ως ασθενών σύμφωνα με τις διεθνείς οδηγίες οι εκτιμώμενοι με GFR <60ml/min/1,73m<sup>2</sup> δ) εφαρμογή ειδικής θεραπείας ανάλογα με το είδος της νεφρικής νόσου.

Παρόλα αυτά τα νεφρικά νοσήματα συχνά χαρακτηρίζονται ανεπαρκώς, και η διαφοροποίηση τους εξαρτάται τις περισσότερες φορές μόνο από διακριτές ιστοπαθολογικές αλλαγές της βιοψίας, εμφανίζουν δυσχέρεια στην πρώιμη διάγνωση τους, έχουν εξελικτική πορεία και παρουσιάζουν ασάφεια στον καθορισμό απάντησης τους στη θεραπεία. Όλα αυτά θέτουν πολυπλοκότητα και κινδύνους στις κλινικές μελέτες. Δεν είναι πάντοτε εφικτή η απόλυτη διάκριση μεταξύ των ατόμων στα οποία η νόσος είναι παρούσα ή όχι ακόμα και αν υπάρχει ένα χρυσό στάνταρ. Ακριβής μέτρηση της νεφρικής λειτουργίας είναι μεθοδολογικά δύσκολη συνεπώς υποκατάστατα εκτίμησής της, όπως η κρεατινίνη ορού και οι εξισώσεις εκτίμησης (βασισμένες σε παράγοντες όπως η ηλικία, το φύλο, φυλή κρεατινίνη ορού) χρησιμοποιούνται συχνά στην κλινική πράξη<sup>6,7,8</sup>. Οι περιορισμοί της κρεατινίνης ορού<sup>9</sup> για την εκτίμηση της GFR οδήγησαν σε εκτεταμένη έρευνα για έναν πιο ευαίσθητο εργαστηριακό δείκτη εκτίμησης της νεφρικής λειτουργίας. Η χρήση αξιόπιστων βιοδεικτών γίνεται ολοένα και πιο σημαντική για την βελτίωση του χειρισμού ασθενών με οξεία ή χρόνια νεφρική νόσο. Οι βιοδείκτες που μπορούν να ταυτοποιήσουν παθολογικές ή φυσιολογικές διαδικασίες ή την απάντηση στη θεραπεία<sup>10</sup> αποτελούν σημαντικά εργαλεία για την εκτίμηση της κλινικής κατάστασης του ασθενούς.

Πολλές εργαστηριακές δοκιμασίες έχουν ανακαλυφθεί εξαιτίας της «εμπνευσμένης» διαπίστωσης ότι μία ειδική πρωτεΐνη μπορεί να αποδειχθεί χρήσιμη στην κλινική πράξη. Νέες τεχνικές (genomics, proteomics πρόοδοι στην ανάλυση έκφρασης γονιδίων, χρωματογραφία, mass spectrometry και η ανάπτυξη ενζυμο- ευαίσθητων ανοσοπροσροφητικών μεθόδων) ταυτοποιούν πολλά «συστατικά» σε βιολογικά δείγματα προσφέροντας σημαντικά στον τομέα της έρευνας των βιοδεικτών<sup>11</sup>. Παρόλα αυτά η ερμηνεία και η «μετάφραση» αυτών των ευρημάτων σε νέες κλινικές θεραπευτικές πράξεις παραμένει πρόκληση. Υπάρχει πιεστική ανάγκη εύρεσης βιοδεικτών που θα επικουρούν στη διάγνωση και την πρόγνωση και πιθανά στην παροχή «τελικών σημείων» για κλινικές μελέτες φαρμάκων σχεδιασμένων για επιβράδυνση εξέλιξης της νεφρικής νόσου. Είναι η εποχή που επιβάλλει την απόδειξη της ορθής κλινικής πράξης μέσω της εργαστηριακής τεχνολογικής δοκιμασίας.

Το μονοπάτι ανάπτυξης και μελέτης ενός βιοδείκτη περιλαμβάνει τα εξής βήματα: 1) κατανόηση της νόσου προς εκτίμηση και μελέτη, και των ιδιαίτερων χαρακτηριστικών της, 2) ανακάλυψη του βιοδείκτη, 3) δοκιμασία του σε βιολογικά δείγματα, 4) δημιουργία εύχρηστων κλινικών δοκιμασιών εφαρμογής του στην κλινική ρουτίνα, 5) συνδυασμός του βιοδείκτη με άλλους βιοδείκτες και άλλα κλινικά δεδομένα, 6) μελέτη των επιπρόσθετων κλινικών πληροφοριών που παρέχει, 7) εδραίωση της χρησιμότητας του με αναδρομικές μελέτες και ενδείξεων εφαρμογής του σε ειδικούς πληθυσμούς, 8) μελέτη προγνωστικής του αξίας με προοπτικές μελέτες, 9) δημιουργία μεθόδων μέτρησης του σύμφωνα με διεθνή στάνταρ.

«Περπατώντας» ένα, ένα τα παραπάνω βήματα αναγνωρίζουμε αρχικά ότι η ΧΝΝ αποτελεί μείζον πρόβλημα δημόσιας υγείας με επιδημιολογικά δεδομένα ολοένα πιο ανησυχητικά: 40% αύξηση της συχνότητας ΧΝΝ στις ΗΠΑ με διπλασιασμό συχνότητας ΤΣΧΝΝ (τελικό στάδιο χρόνιας νεφρικής νόσου) και τριπλασιασμό συχνότητας ένταξης σε θεραπεία υποκατάστασης<sup>12</sup>. Κατά συνέπεια απαιτείται αύξηση της εγρήγορης λόγω της σοβαρότητας της, αύξηση ελέγχου ατόμων με υψηλό κίνδυνο εμφάνισης της (σακχαρώδης διαβήτης, αυξημένη αρτηριακή πίεση, οικογενειακό ιστορικό) και μεγαλύτερη δυνατότητα θεραπείας προς αποφυγή ή εξέλιξη της νεφρικής νόσου.

Είναι αδύνατο να εκτιμήσουμε την GFR άμεσα, δεδομένου ότι συμβαίνει σε «микροσκοπικό επίπεδο» και αφορά την λειτουργία εκατομμυρίων ξεχωριστών νεφρώνων. Παρόλα αυτά μπορεί να καθοριστεί από την κάθαρση μέσω ούρων ενός δείκτη που διηθείται από το σπείραμα αλλά ούτε εκκρίνεται ούτε επαναρροφάται από τα σωληνάρια ούτε μεταβολίζεται από τους νεφρούς. Το «χρυσό στάνταρ» εκτίμησης της σπειραματικής διήθησης και της νεφρικής λειτουργίας κατά συνέπεια αποτελεί η μέτρηση κάθαρσης μια εξωγενώς χορηγούμενης ουσίας με τα παραπάνω χαρακτηριστικά όπως η ινουλίνη. Η διαδικασία αυτή εκτίμησης απαιτεί πολλαπλά δείγματα αίματος, είναι χρονοβόρα, δύσκολη τεχνικά και δαπανηρή.

Η κρεατινίνη ορού αποτελεί ένα «ιδανικό» ενδογενές συστατικό. Σε σταθερό καθεστώς τα επίπεδα ορού είναι σταθερά με μία ημερήσια διακύμανση περίπου 8%. Διηθείται πλήρως, δεν επαναρροφάται αλλά 15% περίπου εκκρίνεται από τα σωληνάρια. Δυστυχώς σαφείς περιορισμοί (εξάρτηση από εξωνεφρικούς παράγοντες, αδυναμία ανίχνευσης πρώιμης νεφρικής βλάβης ή οξείων μεταβολών νεφρικής λειτουργίας, αύξηση της σωληναριακής έκκρισης στη ΧΝΝ), την απομακρύνουν από την ιδιότητα του ιδανικού δείκτη εκτίμησης νεφρικής λειτουργίας.

Εθνικοί και Διεθνείς οργανισμοί συνιστούν ως τρόπο υπέρβασης των περιορισμών της κρεατινίνης ορού τις εξισώσεις εκτίμησης της GFR διότι ενσωματώνουν γνωστές δημογραφικές και κλινικές μεταβλητές ως υποκατάστατα των ποικίλων εξωνεφρικών παραγόντων που επηρεάζουν την κρεατινίνη ορού με σκοπό να αποδώσουν πιο αξιόπιστες και ακριβείς εκτιμήσεις συγκρινόμενες με το χρυσό στάνταρ.

**Εξίσωση Cockcroft - Gault (CG) (1976)** λαμβάνει υπόψη ηλικία και βάρος του ασθενή.

$$C_{cr} = \frac{(140 - \text{age}) \times BW}{S_{cr} \times 72} \quad \text{όπου age} = \text{ηλικία, BW} = \text{βάρος σώματος } C_{cr} = \text{κάθαρση κρεατινίνης}$$

$S_{cr}$  = κρεατινίνη ορού

**Εξίσωση MDRD<sup>6v</sup> (1999)**

$$GFR = 170 \times S_{cr}^{-0.999} \times \text{age}^{-0.176} \times BUN^{0.170} \times Alb^{0.318} \times 0,762 \text{ (γυναίκες)} \times 1,18 \text{ (μαύροι)}$$

**Εξίσωση CKD-EPI**

$$GFR = 141 \times [\min(S_{cr}/k), 1] \alpha \times \max(S_{cr}/k, 1) - 1.209 \times \text{Age}^{-0.993} \times 1.018 \text{ [γυναίκες]} \times [1.157 \text{ μαύροι}]$$

*a is 0.329 για γυναίκες και 0.411 για άνδρες; min υποδεικνύει minimum of Scr/k or 1, and max υποδεικνύει maximum of Scr/k or 1.*

Στις περισσότερες περιπτώσεις οι εξισώσεις εκτίμησης με βάση την κρεατινίνη ορού (e GFR<sub>SCR</sub>) είναι ικανές για διάγνωση, έλεγχο και εξέλιξη της ΧΝΝ. Παρόλα αυτά όπως κάθε διαγνωστική δοκιμασία η ερμηνεία τους επηρεάζεται από ποικίλα χαρακτηριστικά του ασθενή, από ιδιαίτερα κλινικά σενάρια και την πιθανότητα συνοδούς νόσου. Αυτή η ανακρίβεια μπορεί να οδηγήσει σε λάθος ταξινόμηση ασθενών με e GFR < 60 ml/min/1,73m<sup>2</sup> ως έχοντες νεφρική νόσο οδηγώντας σε άχρηστες διαγνωστικές, θεραπευτικές παρεμβάσεις. Πάνω από 80% των εργασθηρίων αναφέρουν την εκτιμώμενη GFR με βάση την κρεατινίνη ορού. Δεδομένα από την National Health and Nutritional Examination Surveys υποδεικνύει ότι το 3,6% των ενηλίκων στις ΗΠΑ ταξινομείται με βάση την e GFR<sub>SCR</sub> με ΧΝΝ και GFR 45-59 ml/min/1,73m<sup>2</sup>. Χρησιμοποιώντας πιο ακριβείς εξισώσεις ένα ποσοστό αυτών θα ανακαταταξιωνόταν χωρίς ΧΝΝ, χωρίς υψηλό κίνδυνο.

Όλα αυτά καθιστούν επιτακτική την ανάγκη ανακάλυψης ενός νέου βιοδείκτη που θα υπερκεράσει τους περιορισμούς της κρεατινίνης ορού. Είναι η συστατίνη C ο ιδανικός βιοδείκτης; Μπορεί να μην είναι ο ιδανικός (ενδογενής) βιοδείκτης εκτίμησης νεφρικής λειτουργίας, της αποδίδονται όμως ιδανικά χαρακτηριστικά:

1. Διηθείται πλήρως και ελεύθερα από το νεφρικό σπείραμα.
2. Δεν εκκρίνεται από τα νεφρικά σωληνάρια.
3. Απορροφάται πλήρως και αποδομείται από τα νεφρικά σωληνάρια.
4. Έχει σταθερό ρυθμό παραγωγής.
5. Δεν επηρεάζεται σημαντικά από εξωνεφρικούς παράγοντες;
6. Ικανός για πρώιμη ανίχνευση νεφρικής βλάβης.

Η συστατίνη μελετήθηκε για πρώτη φορά το 1985<sup>13</sup>. Είναι μέλος 12 μέλους οικογένειας ενδογενών αναστολέων πρωτεασών κυστεΐνης, μοριακού βάρους 13 kD και βρίσκεται στο κυτταρόπλασμα όλων των εμπύρηνων κυττάρων. Το γονίδιο που την κωδικοποιεί είναι τέτοιου τύπου (house keeping) που σημαίνει ότι διατηρεί σταθερό ρυθμό παραγωγής<sup>14</sup>. Σε αντίθεση



με την κρεατινίνη υπόκειται σε πλήρη απορρόφηση και αποδόμηση στα σωληνάκια. Συνεπώς τιμές νεφρικής κάθαρσης και η επίδραση αυτών των πολύπλοκων σωληναριακών χειρισμών της στην τιμή της συγκέντρωσης της στον ορό δεν είναι δυνατό να εκτιμηθούν. Υπάρχει σε όλα τα βιολογικά υγρά. Οι φυσιολογικές τιμές της ορού είναι 0,8-1,2mg/dl, με ένα εύρος αναφοράς που εξαρτάται από την ηλικία (ηλικία μικρότερη των 50 ετών: 0,53-0,92 mg/dl, ηλικία μεγαλύτερη των 50 ετών: 0,58-1,02 mg/dl και το φύλο (άνδρες 0,51-1,25 mg/dl γυναίκες 0,62-1,15 mg/dl) ενώ η επίδραση άλλων εξωνεφρικών παραγόντων δεν έχει πλήρως ερευνηθεί. Η συγκέντρωση συστατίνης ούρων κυμαίνεται φυσιολογικά σε <120mg/dl που μπορεί να αυξηθεί σε περιπτώσεις σωληναριακής δυσλειτουργίας. Ερωτήσεις εγείρονται γύρω από την εξωνεφρική κάθαρση της συστατίνης<sup>15</sup> η οποία θεωρείται μεγαλύτερη της κρεατινίνης και τι συμβαίνει σε αυτή σε περίπτωση ελαττωμένης νεφρικής λειτουργίας. Κατά συνέπεια παρουσιάζει μεγαλύτερη «ενδο ατομική ποικιλία» (intra- individual variability) (75% έναντι 7-8% της κρεατινίνης αντίστοιχα) γεγονός που περιορίζει την χρήση της σε longitudinal (διαμήκης) εκτιμήσεις της νεφρικής λειτουργίας<sup>16</sup>. Ευρήματα μελετών σύγκρισης της με την κρεατινίνη ορού εκτιμούν ότι είναι πιο ευαίσθητος αλλά λιγότερο ειδικός δείκτης από την κρεατινίνη και όχι τόσο ευαίσθητη στην ανίχνευση μεταβολών της νεφρικής λειτουργίας στο ίδιο άτομο<sup>17,18</sup>.

Δυστυχώς παρά τον ενθουσιασμό που επικρατεί η συστατίνη C σύμφωνα με τη γνώμη διαφόρων ερευνητών θεωρείται ελάχιστα καλύτερος δείκτης από την κρεατινίνη διότι μελέτες συνηγορούν ότι τα επίπεδα της επηρεάζονται από αριθμό εξωνεφρικών παραγόντων όπως ηλικία, φύλο, φυλή, επιφάνεια σώματος, κάπνισμα, CRP, θεραπεία με κορτικοστεροειδή, κυκλοσπορίνη, θυροειδική λειτουργία, κακοήθεια, εγκυμοσύνη. Δεδομένα από την μελέτη PREVEVD, μετά από πολυπαραγοντική ανάλυση για να ταυτοποιηθεί αν παράγοντες όπως η ηλικία το κάπνισμα η CRP σχετίζονται ανεξάρτητα με την συστατίνη ορού, έδειξαν ότι η μεγαλύτερη ηλικία, το αρσενικό φύλο, το υψηλότερο βάρος, το μεγαλύτερο ύψος, το κάπνισμα, τα υψηλότερα επίπεδα CRP σχετίζονται με υψηλότερα επίπεδα συστατίνης ορού και επηρεάζουν την παραγωγή και τον καταβολισμό της<sup>19,20</sup>. Μελέτη για περιγραφή του φυσιολογικού εύρους τιμών συστατίνης ορού σε εφήβους έδειξε ότι η συστατίνη ορού σχετίζεται σημαντικά με το φύλο τη φυλή την ηλικία αλλά και το BUN και το ουρικό οξύ.<sup>21</sup> Δεδομένου ότι δεν υπάρχουν αλλαγές στην GFR κατά τη διάρκεια της εφηβείας, η οποιαδήποτε εξάρτηση έχει να κάνει με το ρυθμό παραγωγής της συστατίνης και την επίδραση εξωνεφρικών παραγόντων.

Σημαντικοί εξωνεφρικοί παράγοντες επίδρασης επιπέδων ορού συστατίνης C αποτελούν η θυροειδική λειτουργία και η θεραπεία με γλυκοκορτικοειδή. Μελέτη έχει αμφισβητήσει την χρήση της συστατίνης<sup>22</sup> για την εκτίμηση της νεφρικής λειτουργίας σε ασθενείς μονάδων εντατικής θεραπείας εξαιτίας των μεταβολών της θυροειδικής λειτουργίας σε σοβαρά ασθενείς η λεγόμενη «μη θυροειδική νόσος». Υποθέτει ότι η παραγωγή συστατίνης είναι κάτω από την επίδραση της θυροειδικής ορμόνης συνεπώς μεταβολές της θυροειδικής λειτουργίας μπορούν να επηρεάσουν τα επίπεδα της συστατίνης ανεξάρτητα από τη νεφρική λειτουργία. Αναφέρουν ότι τα επίπεδα της συστατίνης ορού είναι χαμηλά σε υποθυροειδισμό και ανεβαίνουν στον υπερθυροειδισμό σε αντίθεση με την κρεατινίνη ορού που έχει υψηλά επίπεδα σε περίπτωση υποθυροειδισμού. Σε άλλη μελέτη<sup>23</sup> αναφέρεται ότι τα παραπάνω δεν αποτελούν καθολικό φαινόμενο αλλά 62% στον υπερθυροειδικών και 76% υποθυροειδικών είχαν φυσιολογικά επίπεδα συστατίνης ορού. Παρόλα αυτά η συμβολή της θυροειδικής λειτουργίας στα μετρούμενα επίπεδα συστατίνης βρέθηκε σε προοπτική μελέτη<sup>19</sup> στην οποία διατήρηση της ευθυροειδικής κατάστασης με θεραπεία σχετίστηκε με ομαλοποίηση της συστατίνης ορού. Τα κορτικοστεροειδή επηρεάζουν την συστατίνη ορού<sup>24</sup>. Μελέτη του While Herget - Rosenthal<sup>25</sup> σε ασθενείς μονάδας δεν ανακάλυψε διαφορές στις συγκεντρώσεις συστατίνης με βάση τα επίπεδα κορτιζόλης ενώ σε άλλες βρέθηκε συσχέτιση μεταξύ θεραπείας με γλυκοκορτικοειδή και αυξημένες συγκεντρώσεις συστατίνης. Αυτό το γεγονός έχει σημασία στους μεταμοσχευμένους ασθενείς στους οποίους όμως η χαμηλή συμβατική δόση κορτικοστεροειδών δεν φαίνεται να επηρεάζει. Η συστατίνη είναι δείκτης φλεγμονής και

όπως οι άλλοι δείκτες φλεγμονής η συγκέντρωση της στο πλάσμα φαίνεται να σχετίζεται με τα επίπεδα της CRP<sup>19</sup>. Αυξημένα επίπεδα συστατίνης ορού ανευρίσκονται σε ασθενείς με ενεργό HIV λοίμωξη, κακοήθεια, εγκυμοσύνη (ιδιαίτερα σε περιπτώσεις προεκλαμψίας)<sup>26,27</sup>.

Η απάντηση στο κείμενο ερώτημα, ποιες επιπρόσθετες κλινικές πληροφορίες προσφέρει ο νέος αυτός βιοδείκτης, απαιτεί απαντήσεις σε βασικά υποερωτήματα:

1. Εκτίμηση της νεφρικής βλάβης πρωιμότερα;
2. Ακριβέστερη εκτίμηση της νεφρικής λειτουργίας;
3. Είναι ακριβέστερες οι εξισώσεις εκτίμησης που χρησιμοποιούν την συστατίνη σε συνδυασμό με την κρεατινίνη ή μεμονωμένα από τις αντίστοιχες κρεατινίνες;
4. Χρειάζονται οι εξισώσεις εκτίμησης GFR με συστατίνη (e GFR<sub>CysC</sub>) αναπροσαρμογή σχετικά με την ηλικία το φύλο τη φυλή;
5. Προκύπτουν διαφορετικά αποτελέσματα στην εκτίμηση της νεφρικής λειτουργίας με την χρήση διαφορετικών εξισώσεων που οδηγούν σε ανακατανομή ασθενών με ΧΧΝ;
6. Ποιοι πληθυσμοί ασθενών θα ωφεληθούν περισσότερο από την χρήση συστατίνης για εκτίμηση της GFR;
7. Ποια η προγνωστική της αξία;

Υπάρχει αν όχι απόδειξη πληθώρα μαρτυρίας που συνηγορεί ότι η συστατίνη αποτελεί καλύτερο δείκτη εκτίμησης της νεφρικής λειτουργίας. Δύο μεταanalύσεις (Stevens et al 2002 (46 άρθρα μελέτες μέχρι τις 31 Δεκεμβρίου 2001), Roos JF et al (27 πληθυσμοί από 24 μελέτες) ευνοούν την συστατίνη ορού θεωρώντας την καλύτερο δείκτη εκτίμησης νεφρικής λειτουργίας<sup>28,29</sup>. Μετανάλυση 29 μελετών, σύγκρισης συστατίνης και κρεατινίνης ορού ως δείκτες εκτίμησης νεφρικής λειτουργίας έδειξε υπεροχή συστατίνης έναντι της κρεατινίνης μόνο στις 17 από αυτές<sup>30</sup>.

Κάτι αντίστοιχο συμβαίνει και στο πεδίο των μελετών σύγκρισης μεταξύ εξισώσεων εκτίμησης της GFR μέσω συστατίνης, CG, MDRD, με μεγαλύτερη τάση υπεροχής των εξισώσεων συστατίνης. Παρόλα αυτά προέκυψε δυσκολία ποια από τις e GFR<sub>CysC</sub> εξισώσεις συστατίνης είναι η πιο αξιόπιστη. Σημαντικός αριθμός ερευνητών κατέληξαν στις προτεινόμενες από τις μελέτες τους εξισώσεις των Grubb, Filler, Hoek<sup>31</sup>. Η έλλειψη καθολικής υπεροχής των εξισώσεων που χρησιμοποιούν μόνο την συστατίνη ως «διηθούμενο» δείκτη υποδεικνύει ότι μη μετρούμενοι και πολύ άγνωστοι μη νεφρικοί παράγοντες επιδρούν στην συστατίνη με παρόμοια συμπεριφορά όπως και στην κρεατινίνη με το πλεονέκτημα όμως ότι την επηρεάζουν λιγότερο. Περιλαμβάνοντας λιγότερους παράγοντες είναι πιο εύχρηστες για τα εργαστήρια και την κλινική πράξη καθώς και για την έρευνα προγραμμάτων δημόσιας υγείας.

Η μεγαλύτερη ακρίβεια και αξιοπιστία της συνδυασμένης εξίσωσης (εξίσωση συστατίνης και κρεατινίνης e GFR<sub>CysC+Scr</sub>) στην εκτίμηση της GFR τόσο στο γενικό πληθυσμό όσο και σε ειδικούς πληθυσμούς (μεταμοσχευμένοι, ηλικιωμένοι, διαβητικοί) έχει αποδειχθεί από ικανό αριθμό μελετών<sup>32,33</sup>. Η καλύτερη απόδοση της οφείλεται πιθανά στο ότι λάθη εξαρτώμενα από μη νεφρικούς παράγοντες τόσο για την συστατίνη όσο και για την κρεατινίνη είναι ανεξάρτητα και μικρότερα σε εξίσωση που χρησιμοποιεί και τους δύο δείκτες από εκείνες που χρησιμοποιούν μόνο ένα. Σημαντικό όφελος της μεγαλύτερης αξιοπιστίας της είναι η ανακατανομή των ασθενών που προκύπτει μετά την εφαρμογή της όπου σημαντικό ποσοστό (16,9%) ατόμων που είχαν χαρακτηριστεί ως ΧΧΝ ασθενείς εκτιμώνται σύμφωνα με τη συνδυασμένη εξίσωση με GFR  $\geq 60 \text{ ml/min/1,73m}^2$  και κατά συνέπεια ασθενείς μικρότερου κινδύνου σύμφωνα με τα ευρήματα πρόσφατης μελέτης<sup>34</sup>.

Τάσεις υπεροχής της χρησιμοποίησης της συστατίνης σε ειδικούς πληθυσμούς όπως ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη, μεταμοσχευμένοι, παιδιά, ηλικιωμένοι, παχύσαρκοι, αναδεικνύονται από μελέτες, χωρίς όμως να την καθιστούν αδιαμφισβήτητη.

Από το 1988 - 2004 έγιναν 14 μελέτες για σύγκριση εκτίμησης νεφρικής λειτουργίας σε μεταμοσχευμένους ασθενείς με συστατίνη σε σύγκριση με κρεατινίνη ορού. Από αυτές οι 10

έδειξαν ανωτερότητα συστατίνης έναντι κρεατινίνης. Η ανωτερότητα δεν φάνηκε να σχετίζεται με τη μέθοδο που χρησιμοποιήθηκε<sup>31</sup>. Η  $e\text{ GFR}_{\text{CysC}}$  έχει χρησιμοποιηθεί ευρέως σε μεταμοσχευμένους ασθενείς για ανίχνευση απόρριψης, χειρισμού νεφροτοξικότητας από φάρμακα, με υψηλή διαγνωστική αξία. Μελέτες παρακολούθησης αναφέρουν 30% υπερεκτίμηση της GFR με βάση την κρεατινίνη ορού σε αντίθεση με τη συστατίνη που μπορεί να αυξηθεί ψευδώς σε μεταμοσχευμένους ασθενείς οδηγώντας σε υποεκτίμηση της GFR<sup>35</sup> σε ποσοστό 14-25%, πιθανά λόγω ανοσοκατασταλτικής θεραπείας. Παρόλα αυτά εξακολουθεί να θεωρείται πιο ευαίσθητη στην ανίχνευση νεφρικής βλάβης χωρίς ψευδώς αρνητικά αποτελέσματα.

Μελέτες έδειξαν ότι η συστατίνη αποτελεί αξιόπιστο δείκτη εκτίμησης νεφρικής λειτουργίας σε άτομα με ήπια, μέτρια XNN (στάδια 2,3) και ΣΔ τύπου I, II<sup>36,37</sup>. Εκείνο όμως που πιθανά έχει μεγαλύτερη σημασία για τον συγκεκριμένο πληθυσμό δεν είναι τόσο η αξιοπιστία του συγκεκριμένου βιοδείκτη όσο η δυνητική προγνωστική του αξία. Πειραματική μελέτη σε διαβητικά ποντίκια (zucker diabetic fatty rats) έδειξε ότι τα επίπεδα συστατίνης ούρων αυξήθηκαν όταν η νόσος δεν ήταν ακόμη ανιχνεύσιμη ιστολογικά και συνέχισαν να αυξάνουν με την πρόοδο της νεφρικής βλάβης<sup>38</sup>. Η νεφρική δυσλειτουργία εκτιμούμενη με συστατίνη δείχνει τρεις φορές περισσότερο κίνδυνο εξέλιξης του προδιαβήτη σε άτομα ελεύθερα ΣΔ τύπου II και γνωστή KAN σύμφωνα με ευρήματα άλλης μελέτης<sup>39</sup>. Η μελέτη του Perkins σε πληθυσμό μη νοσηλευόμενων διαβητικών ασθενών έδειξε ότι η  $e\text{ GFR}_{\text{CysC}}$  σε αντίθεση με την  $e\text{ GFR}_{\text{CysC}}$  σχετίζονταν φτωχά με την εκτιμούμενη GFR με χρήση iohthalamate, πιο συχνά υπερεκτιμώντας το καθεστώς διήθησης, καθιστώντας την συστατίνη πολύτιμο δείκτη ανίχνευσης πρώιμης νεφρικής βλάβης σε αυτό τον πληθυσμό ασθενών<sup>40</sup>. Πολύ σημαντική η εργασία του Hoek όπου έδειξε ότι η συστατίνη αποτελεί προγνωστικό δείκτη εμφάνισης KAN σε διαβητικούς ασθενείς και επιπρόσθετα ότι η συστατίνη ήταν όχι μόνο καλύτερη στην εκτίμηση της GFR στους διαβητικούς ασθενείς αλλά και η παράμετρος που είχε την καλύτερη συσχέτιση ( $r:0.66$ ) με τις μεταβολές της GFR στη διετία<sup>41</sup>. Σε πρόσφατη μελέτη παρακολούθησης ασθενών με ΣΔ τύπου I και XNN (σταδίου 1-3) η σταδιοποίηση με βάση την  $e\text{ GFR}_{\text{CysC}}$  βελτίωσε σημαντικά την στρατηγική ενάντια στον κίνδυνο εξέλιξης σε ΤΣΧΝΝ μια που η «υψηλότερη σταδιοποίηση» (ασθενείς με χαμηλότερη  $e\text{ GFR}$ ) με βάση την  $e\text{ GFR}_{\text{CysC}}$  σχετίστηκε με υψηλότερο κίνδυνο ΤΣΧΝΝ<sup>42</sup>.

Ευρήματα μελετών επιβεβαιώνουν την καταλληλότητα χρήσης της σε παχύσαρκους διαβητικούς τύπου II με XNN, αλλά και γενικότερα σε παχύσαρκους ασθενείς.<sup>43,44</sup> Μελέτες σε σοβαρά ασθενείς των εντατικών μονάδων αναφέρουν την συστατίνη ως πολλά υποσχόμενο δείκτη μια που έχει δυνατότητα ανίχνευσης πρώιμης νεφρικής βλάβης νωρίτερα από την κρεατινίνη και επιπλέον αύξηση των επιπέδων της πάνω από 50% είναι προγνωστική για έναρξη θεραπείας υποκατάστασης<sup>25</sup>.

Δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα χρησιμότητας της συστατίνης ως δείκτη επάρκειας της θεραπείας υποκατάστασης (χρόνια περιοδική αιμοκάθαρση ή περιτοναϊκή κάθαρση), όπου η υπολειπόμενη νεφρική λειτουργία ( $r\text{ GFR}$ ) έχει σημαντική επίδραση στην θνησιμότητα και την ποιότητα ζωής των ασθενών. Η μελέτη του Hoek et al έδειξε ότι η συστατίνη εμφανίζει μεγαλύτερη ακρίβεια για την εκτίμηση της  $r\text{ GFR}$  από την MDRD εξίσωση στον υπό μελέτη πληθυσμό<sup>45</sup>.

Σε μία τελευταία μετανάλυση 17 διπλών τυφλών τυχαιοποιημένων ελεγχόμενων μελετών σε XNN πληθυσμό βρέθηκε σημαντικά στατιστική συσχέτιση μεταξύ CysC, Scr and GFR. Διαπιστώθηκε καλή συσχέτιση αυτών και του χρυσού στάνταρ μέτρησης (ινουλίνη) που χρησιμοποιήθηκε. Υπήρχε μέτρια ετερογένεια για την συστατίνη ενώ μη σημαντική για την κρεατινίνη. Η συστατίνη ήταν πιο ευαίσθητη αλλά λιγότερο ειδική από την κρεατινίνη ορού. Δεν υπήρχε σημαντική διαφορά μεταξύ της διαγνωστικής αξίας της συστατίνης και της κρεατινίνης ορού σε ασθενείς με μέτρια-σοβαρή XNN ( $\text{GFR} < 60\text{ ml/min/1,73m}^2$ )<sup>17</sup>.

Στο γενικό πληθυσμό η συστατίνη ορού, η  $e\text{ GFR}_{\text{Scr}}$  και η ACR (urinary albumin-creatinine ratio) έχουν την ίδια διακριτική και προγνωστική ικανότητα όπως άλλοι συνήθεις παράγοντες

κινδύνου (υπέρταση, δυσλιπιδαιμία, παχυσαρκία κτλ). Αντίθετα η κρεατινίνη ορού είναι λιγότερο αξιόπιστος δείκτης από τους προαναφερόμενους κατά συνέπεια η συστατίνη ορού, η  $eGFR_{scr}$  και η ACR θεωρούνται αξιόπιστοι παράγοντες ελέγχου για τον γενικό πληθυσμό<sup>(46)</sup>. Ευρήματα άλλης μελέτης στο γενικό πληθυσμό έδειξαν μη γραμμική συσχέτιση επιπέδων συστατίνης και ηλικίας που διατηρήθηκε ακόμη και σε άτομα με μη νεφρικούς παράγοντες κινδύνου. Άτομα με παράγοντες κινδύνου είχαν υψηλότερα επίπεδα συστατίνης από τα δεδομένα σε σχέση με την ηλικία. Η συστατίνη κατά συνέπεια βοηθά στην ανίχνευση περιορισμένης νεφρικής λειτουργίας σε φαινομενικά υγιείς<sup>47</sup>.

Εκείνο όμως που δίνει μεγαλύτερη αξία της συστατίνης ως βιοδείκτη ίσως δεν είναι η αξιοπιστία της αλλά η προγνωστική της ικανότητα. Πιθανά η συστατίνη να «κουβαλά» πληροφορίες για τη διαδικασία εξέλιξης της ΧΝΝ άσχετες με την GFR. Παράδειγμα αποτελεί η μελέτη του Shlipak σε πληθυσμό ηλικιωμένων ασθενών όπου απέδειξε ότι η συστατίνη αποτελεί προγνωστικό δείκτη καρδιαγγειακής θνησιμότητας εκτός των κλασικών παραγόντων κινδύνου σε ασθενείς με ΚΑΝ (καρδιοαγγειακή νόσο) και φυσιολογική νεφρική λειτουργία ή ήπια νεφρική νόσο<sup>48</sup>. Η συσχέτιση της συστατίνης με θνησιμότητα και ΚΑΝ ήταν ισχυρότερη από της κρεατινίνης σε ασθενείς χωρίς νεφρική νόσο. Μεταξύ ηλικιωμένων ασθενών χωρίς ΧΝΝ η συστατίνη είναι προγνωστικός βιοδείκτης κινδύνου, θανάτου, ΚΑΝ και ΧΝΝ. Σε αυτό το καθεστώς (στους ηλικιωμένους) η συστατίνη ορού φαίνεται να ταυτοποιεί ένα προκλινικό καθεστώς νεφρικής δυσλειτουργίας που δεν ανιχνεύεται με την κρεατινίνη ορού και την  $eGFR_{scr}$ . Σε άλλη μελέτη τα επίπεδα συστατίνης σχετίζονται ανεξάρτητα με την θνησιμότητα ασθενών με οξύ στεφανιαίο επεισόδιο με non-ST ανάσπαση και ότι ακόμα και ήπιες μεταβολές της νεφρικής λειτουργίας σχετίζονται ισχυρά με αυξημένη θνησιμότητα στους ασθενείς αυτούς<sup>49</sup>. Στη μελέτη του Peralta et al γίνεται εκτίμηση ενός τριπλού panel συνδυασμού (συστατίνη, κρεατινίνη, ACR) με στόχο την βελτίωση προγνωστικής ακρίβειας για ολική θνησιμότητα και ΤΣΧΝΝ. Σύμφωνα με την NHANES πάνω από 9,9 εκατομμύρια άτομα έχουν ΧΝΝ III σταδίου ( $eGFR$  45-60ml/min/1,73m<sup>2</sup>). Μεταξύ αυτών 2,4 εκατομμύρια θα ταυτοποιηθούν ως υψηλότερου ρίσκου με βάση το ACR ενώ η συστατίνη θα προσθέσει άλλα 2,9 εκατομμύρια σε αυξημένο κίνδυνο ενισχύοντας την παρατήρηση ελαττωμένης νεφρικής λειτουργίας απουσία αλβουμινουρίας. Αντίστροφα 2,6-4,6 εκατομμύρια αυτών δεν έχουν ΧΝΝ σύμφωνα με συστατίνη και ACR και βρίσκονται σε χαμηλό κίνδυνο. Η χρήση αυτού του τριπλού συνδυασμού μπορεί να ελαττώσει τόσο τις ανεπιθύμητες επισκέψεις, άχρηστες παρεμβάσεις σε άτομα χαμηλού κινδύνου ενώ θα πριμοδοτήσει ιδιαίτερη φροντίδα και επαγρύπνηση για άτομα υψηλότερου κινδύνου<sup>50</sup>.

Η αξιοπιστία της συστατίνης ως βιοδείκτη ΧΝΝ συνεπάγεται και αξιόπιστες μέθοδους μέτρησης και προσδιορισμού της. Ετερογένεια στη συστατίνη σχετίζεται πιθανά με τις διαφορετικές μεθόδους μέτρησης και στην έλλειψη ενός κοινά αποδεκτού διεθνούς στάνταρ. Υπάρχουν 3 μέθοδοι εκτίμησης συστατίνης μία νεφελομετρική και δύο ανοσολογικές, PENIA (particle enhanced nephelometric immunoassay) και PETIA (particle enhanced turbidimetric immunoassay). Δυστυχώς υπάρχει περίπτωση διαφορετικών αποτελεσμάτων με την νεφελομετρική ή με την PETIA ή την PENIA μέθοδο. Η PETIA παράγει τιμές αναφοράς κατά 20-30% υψηλότερες από την PENIA. Μία μεταανάλυση 14 μελετών με 1698 ασθενείς έδειξε ισχυρότερη συσχέτιση συστατίνης και  $eGFR$  με την PENIA σε σχέση με άλλες μεθόδους<sup>28</sup>. Διαφορές στις μεθόδους προσδιορισμού της συστατίνης μπορεί να οδηγήσουν σε σημαντικές διαφορές στις εξισώσεις συστατίνης και κατά συνέπεια στην εκτίμηση της GFR. Παρόλα αυτά οι διαφορές αυτές φαίνεται να είναι λιγότερο σημαντικές από τις παρατηρούμενες διαφορές με τη χρήση μεθόδων μέτρησης κρεατινίνης και τις εξισώσεις της. Τον Ιούνιο του 2010 το Institute for Reference Materials and Measurements (IRMM) έδωσε ένα «υλικό» αναφοράς για την μέτρηση συστατίνης ορού όπου συνιστάται η διακρίβωση (calibrate) της μεθόδου με isotope dilution mass spectrometry (IDMS).

Οι περισσότερες δυτικές κοινωνίες ανησυχούν για τις δαπάνες υγείας γεγονός που σημαίνει ότι τα συστήματα υγείας πρέπει να παράγουν περισσότερο κέρδος υγείας με σχετικά λιγότερους πόρους. Υποτίθεται ότι αν η πρόληψη είναι καλύτερη της θεραπείας θα είναι επίσης



φθηνότερη. Η προσθήκη μέτρησης συστατίνης στην κλινική ρουτίνα θα προσθέσει σημαντικό κατά μερικούς ή μη κατά άλλους κόστος στο σύστημα υγείας.

Συμπερασματικά τα πλεονεκτήματα και μειονεκτήματα της συστατίνης ως βιοδείκτη της ΧΝΝ συνοψίζονται στα κάτωθι:

#### **Πλεονεκτήματα συστατίνης**

- Αξιόπιστος βιοδείκτης εκτίμησης της νεφρικής λειτουργίας (διηθείται, επανααρροφάται και αποδομείται πλήρως από τα σωληνάκια).
- Οι εξωνεφρικοί παράγοντες επίδρασης στην εκτίμηση της GFR μέσω της συστατίνης φαίνεται να έχουν μικρότερη επίδραση σε σχέση με την κρεατινίνη.
- Η συστατίνη ως βιοδείκτης εκτίμησης της νεφρικής λειτουργίας και οι προερχόμενες από αυτήν εξισώσεις μέσα από βιβλιογραφική μαρτυρία και απόδειξη αποτελούν τουλάχιστο εξίσου καλούς δείκτες εκτίμησης με την κρεατινίνη. Ευρήματα υπεροχής της μέσω μελετών στο γενικό πληθυσμό είναι αμφισβητήσιμα.
- Αντίθετα μελέτες συνηγορούν για υπεροχή και επικράτηση της σε ειδικούς πληθυσμούς όπως μεταμοσχευμένοι, διαβητικοί, ασθενείς με ηπατική νόσο, σοβαρά ασθενείς μονάδων.
- Προγνωστική αξία για ολική, ΚΑΝ θνησιμότητα, ΚΑΝ κίνδυνο και εξέλιξη της ΧΝΝ.
- Αποτελεί δείκτη πρώιμης νεφρικής βλάβης.
- Η χρήση συνδυασμένης εξίσωσης εκτίμησης σπειραματικής διήθησης με κρεατινίνη και συστατίνη είναι ακριβέστερη και πιο αξιόπιστη τόσο στο γενικό όσο και σε ειδικούς πληθυσμούς ασθενών.

#### **Μειονεκτήματα**

- Η επίδραση των εξωνεφρικών παραγόντων στην εκτίμηση της GFR μέσω συστατίνης είναι μικρότερη αλλά δεν εξαλείφεται τελείως και χρήζει περισσότερης διερεύνησης.
- Μεγαλύτερη / άγνωστη εξωνεφρική κάθαρση από την κρεατινίνη.
- Μεγαλύτερη ενδοατομική ποικιλία.
- Δείκτης με μεγαλύτερη ευαισθησία αλλά μικρότερη ειδικότητα από την κρεατινίνη.
- Δεν πλεονεκτεί για εκτίμηση μεταβολών της νεφρικής λειτουργίας στο ίδιο άτομο.
- Μέθοδοι μέτρησης που δεν είναι ακόμα διεθνή στάνταρ και προσιτοί στην κλινική εργαστηριακή ρουτίνα διεθνώς.
- Μεγαλύτερο κόστος.

Η χρήση της συστατίνης στην κλινική ρουτίνα θα αυξήσει το εργαστηριακό κόστος. Συνεπώς κλινικές, εργαστηριακές, πρακτικές οδηγίες πρέπει να αναπτυχθούν για να εξειδικεύσουν τις ενδείξεις και τις προτεινόμενες διαγνωστικές στρατηγικές λαμβάνοντας υπόψη τις τοπικές προτεραιότητες δημόσιας υγείας, τεχνικές κλινικής πρακτικής, το κόστος και το όφελος. Σύμφωνα με τα παραπάνω διαμορφώνονται και οι οδηγίες KDIGO 2013:

- Σύσταση για αρχική εκτίμηση ασθενούς με κρεατινίνη ορού και e GFR<sub>Scr</sub> εξισώσεις.
- Χρήση επιπρόσθετων δοκιμασιών εκτίμησης νεφρικής λειτουργίας (όπως χρήση συστατίνης) για επιβεβαίωση σε ειδικές περιπτώσεις όπου θεωρείται ότι η κρεατινίνη ορού και οι e GFR<sub>Scr</sub> εξισώσεις είναι λιγότερο ακριβείς.
- Σύσταση για μέτρηση συστατίνης ορού σε ενήλικες με e GFR<sub>Scr</sub> 45-59ml/min/1.73m<sup>2</sup> χωρίς άλλους δείκτες νεφρικής βλάβης προς επιβεβαίωση της ΧΝΝ.

#### **Εάν γίνει μέτρηση της συστατίνης προτείνεται:**

- Εκτίμηση της νεφρικής λειτουργίας με χρήση μιας e GFR<sub>CysC</sub> εξίσωσης και όχι μόνο από τη μέτρηση επιπέδων συστατίνης ορού.
- Μαζί με τα επίπεδα της συστατίνης ορού να αναφέρεται και η εξίσωση που χρησιμοποιήθηκε.



- Χρησιμοποίηση των εξισώσεων  $e\text{ GFR}_{\text{CysC}}$  και  $e\text{ GFR}_{\text{CysC}} + \text{scr}$  της CKD-EPI<sub>CysC</sub> και CKD-EPI<sub>CysC+Scr</sub> του 2012 για τους ενήλικες ή κάποια άλλη εξίσωση που έχει δείξει μεγαλύτερη ακρίβεια για τον υπό μελέτη πληθυσμό.
- Μέτρηση συστατίνης από τα εργαστήρια σύμφωνα με διεθνείς στάνταρ διακριβωμένες μεθόδους.

Η εισαγωγή της συστατίνης ως συμπληρωματικού ή εναλλακτικού δείκτη εκτίμησης της GFR έχει εγείρει πολυάριθμες ερωτήσεις και έλυσε λίγες. Παρόλο που η συστατίνη δεν είναι ποσοτικός δείκτης της GFR μπορεί να παρέχει χρήσιμες πληροφορίες για την υγεία και το καρδιαγγειακό καθεστώς συμπεριλαμβανομένης και της ανίχνευσης οξείων και χρόνιων μεταβολών της νεφρικής λειτουργίας. Πιστεύεται ότι θα πρέπει να ελέγχεται σε άτομα χωρίς ΧΝΝ που έχουν όμως παράγοντες κινδύνου όπως σακχαρώδη διαβήτη, ΚΑΝ.

Ο αριθμός των ψευδών θετικών και αρνητικών αποτελεσμάτων στην ανίχνευση της ΧΝΝ αποτελεί σημαντικό πρόβλημα δημόσιας υγείας. Όμως τα ψευδώς αρνητικά αποτελέσματα είναι πιο σοβαρό πρόβλημα. Είναι σημαντικό να μην διαγνωστεί η νόσος ενώ υπάρχουν δυνητικές θεραπείες. Βέβαια στη ΧΝΝ είμαστε περιορισμένοι ικανοί στον τομέα της θεραπείας. Όμως γνωρίζουμε ότι μπορεί να γίνουμε περισσότερο αυστηροί στον έλεγχο της αρτηριακής πίεσης, αποφυγή νεφροτοξικών παραγόντων, ασφαλέστερη δοσολογία φαρμάκων. Συνεπώς σε πληθυσμούς υψηλού κινδύνου για ΧΝΝ ίσως είναι προτιμότερος ο έλεγχος με συστατίνη ορού για να είμαστε σίγουροι ότι δεν χάνουμε κάτι. Σήμερα υπάρχουν στις ΗΠΑ 2 εκατομμύρια άνθρωποι χαρακτηρισμένοι ως έχοντες ΧΝΝ με βάση την κρεατινίνη ορού αλλά δεν έχουν ΧΝΝ και 10 εκατομμύρια που έχουν ΧΝΝ. Η συστατίνη μπορεί να βοηθήσει στην διάθρηση αυτών των δύο άκρων.

Από την άλλη μεριά ελλοχεύει πάντα ο κίνδυνος ότι από εδώ και πέρα οι πρόοδοι στην ιατρική επιστήμη θα μεταφράζονται ως υπηρεσίες δοκιμασιών ελέγχου και θα προσφέρονται από ενθουσιώδεις επιστήμονες σε ένα ανυποψίαστο κοινό που έχει ως γενική προσδοκία ότι οι δοκιμασίες αυτές είναι θετικές με ελάχιστες συνέπειες. Σε μία καταναλωτική κοινωνία με κυρίαρχες αξίες την επιμήκυνση ζωής και τις γρήγορες λύσεις σε μείζονες κρίσεις ίσως θα πρέπει να επανεξετάσουμε τα συνθήματα «το γρηγορότερο το καλύτερο» «πρόληψη καλύτερη της θεραπείας» ή «πρόβλεψη καλύτερη της θεραπείας». Το επαγγελματικό καθήκον του ιατρού είναι τόσο να μη πράττει κακώς όσο και να πράττει καλώς (Ιπποκρατικός όρκος). Εάν δεχθούμε ότι υπάρχει ίση υπευθυνότητα για ότι συμβαίνει εξαιτίας των πράξεων μας και για ότι συμβαίνει εξαιτίας της απραξίας μας, θα ήταν ελλιπής άμυνα να διαφωνήσει κανείς εναντίον των δοκιμασιών ελέγχου. Παρόλα αυτά σε ορισμένες περιπτώσεις όπου τόσο το καλό όσο και το κακό είναι πιθανά αποτελέσματα μιας παρέμβασης ένας «αντικειμενικός» κανόνας χρειάζεται για να επιλύσει το δίλημμα. Ένας ενδιαφέρον κανόνας προτείνεται από τον Singer<sup>51</sup> ότι αν μπορούμε να αποφύγουμε κάτι κακό χωρίς να θυσιάσουμε οτιδήποτε συγκρίσιμης ηθικής αξίας και σημασίας καλό είναι να το κάνουμε.

Η συστατίνη δεν πρόκειται να αντικαταστήσει την κρεατινίνη δεδομένης της παγκόσμιας ευρείας χρήσης της αλλά σίγουρα είναι ένα βήμα μπροστά σε πιο αξιόπιστες μετρήσεις. Μαζί με την κρεατινίνη μας δίνουν πληρέστερη εικόνα για το τι ακριβώς είναι η GFR. Η εξίσωση συστατίνης είναι εξίσου αξιόπιστη και πιο εύχρηστη έχει την ίδια διαγνωστική αξία με τις πολύπλοκες εξισώσεις κρεατινίνης και επηρεάζεται λιγότερο από εξωνεφρικούς παράγοντες. Δεν είναι ο ιδανικός βιοδείκτης αλλά σίγουρα έχει τις ιδανικές δυνατότητες αν χρησιμοποιηθεί ανάλογα.

Στο μέλλον η δημιουργία ενός αλγόριθμου νεφρικού κινδύνου (ΧΝΝ) όπως αντίστοιχα του ΚΑΝ κινδύνου που θα περιλαμβάνει  $e\text{ GFR}$ , αλβουμινουρία, καθεστώς γλυκόζης και βιοδείκτες ίσως είναι πιθανή.

## Βιβλιογραφία:

1. Jamie Traynor, Robert Mactier, Colin C Geddes, Jonathan G Fox. How to measure renal function in clinical practice. *BMJ*. 2006 October 7; 333(7571): 733-737.
2. Robert N. Foley<sup>1,2</sup>, Changchun Wang<sup>1</sup> and Allan J. Collins<sup>1,2</sup>. Cystatin C, mortality risk and clinical triage in US adults: threshold values and hierarchical importance. *Nephrol Dial Transplant* (2011) 26: 1831-1837.
3. Wilson JMG, Jungner G. Principles and Practice of Screening for Disease. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 1968:26-39.
4. Center for Disease Control and Prevention: National Health and Nutrition Examination Survey (<http://www.ede.gov/nchs/nhanes.html>).
5. Foley RN, Murray AM, Li S et al. Chronic kidney disease and the risk for cardiovascular disease, renal replacement, and death in the United States Medicare population, 1998 to 1999. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16: 489-495.
6. Levey AS, Eckardt KU, Tsukamoto Y et al. Definition and classification of chronic kidney disease: a position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int* 2005;67: 2089-2100.
7. Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron* 1976;16:31-41.
8. Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, Greene T, Rogers N, Roth D. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *Ann Intern Med*. 1999 Mar 16;130(6):461-70.
9. Levey AS, Greene T, Kusek JW, Beck GJ. A simplified equation to predict glomerular filtration rate from serum creatinine. *J Am Soc Nephrol* 2000;11:Suppl:155A.
10. Greg H Tesch: Review: Serum and urine biomarkers of kidney disease: A pathophysiological perspective. *Nephrology*. Volume 15, Issue 6, pages 609-616, September 2010.
11. Naicker S. Biomarkers of renal disease. Refresher Course: Biomarkers of renal disease.
12. United States Renal Data Systems. ([www.usrds.org](http://www.usrds.org)).
13. A. Grubb, O. Simonsen, G. Sturfelt, L. Truedsson, H Thysell: Serum Concentration of Cystatin C, Factor D and  $\beta_2$ -Microglobulin as a Measure of Glomerular Filtration Rate. *Acta Medica Scandinavica* Volume 218, Issue 5, pages 499-503, January/December 1985.
14. Abrahamson M, Olafsson I, Palsdottir A, Ulvsbäck M, Lundwall A, Jensson O, Grubb A. Structure and expression of the human cystatin C gene. *Biochem J*. 1990 Jun 1;268(2):287-94.
15. Sjöström P, Tidman M, Jones I. Determination of the production rate and non-renal clearance of **cystatin C** and estimation of the glomerular filtration rate from the serum concentration of **cystatin C** in humans. *Scand J Clin Lab Invest*. 2005;65(2):111-24.
16. Kevil BG, Kilpatrick ES, Nichols SP, Mayor PW. Biological variation of cystatin C: implications for the assessment of glomerular filtration rate. *Clin Chem* 1998;44:1535-9.
17. Ming Zhang, Xueying Cao et al. Clinical evaluation of serum cystatin C and creatinine in patients with chronic kidney disease. Meta-analysis. *Journal of International Medical Research* 0(0) 1-12, 2013.
18. Uzun H, Ozmen Keles M, Ataman R, Aydin S, Kalender B, Uslu E, Simsek G, Halac M, Kaya S. Serum cystatin C level as a potentially good marker for impaired kidney function. *Clin Biochem*. 2005 Sep;38(9):792-8.
19. Knight EL, Verhave JC, Spiegelman D, Hillege HL, de Zeeuw D, Curhan GC, de Jong PE. Factors influencing serum cystatin C levels other than renal function and the impact on renal function measurement. *Kidney Int*. 2004 Apr;65(4):1416-21.
20. Macdonald J, Marcora S, Jibani M, Roberts G, Kumwenda M, Glover R, Barron J, Lemmey A. GFR estimation using cystatin C is not independent of body composition. *Am J Kidney Dis*. 2006 Nov;48(5):712-9.
21. Groesbeck D, Köttgen A, Parekh R, Selvin E, Schwartz GJ, Coresh J, Furth S. Age, gender, and race effects on cystatin C levels in US adolescents. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2008 Nov;3(6):1777-85.
22. Vulkar R, den Hollander J, Berghout A. **Cystatin C: unsuited to use as a marker of kidney function in the intensive care unit**. *Crit Care*. 2005 Oct 5;9(5):531-2; author reply 531-2.
23. Manetti L, Pardini E, Genovesi M, Campomori A, Grasso L, Morselli LL, Lupi I, Pellegrini G, Bartalena L, Bogazzi F, Martino E. Thyroid function differently affects serum cystatin C and creatinine concentrations. *J Endocrinol Invest*. 2005 Apr;28(4):346-9.
24. Risch L, Herklotz R, Blumberg A, Huber AR Effects of glucocorticoid immunosuppression on serum cystatin C concentrations in renal transplant patients. *Clin Chem*. 2001 Nov;47(11):2055-9.
25. Herget-Rosenthal S, Marggraf G, Hüsing J, Göring F, Pietruck F, Janssen O, Philipp T, Kribben A. **Early detection of acute renal failure by serum cystatin C**. *Kidney Int*. 2004 Sep;66(3):1115-22.

26. Mauss S, Berger F, Kuschak D, Henke J, Hegener P, Wolf E, Schauseil S, Schmutz G. Cystatin C as a marker of renal function is affected by HIV replication leading to an underestimation of kidney function in HIV patients. *Antivir Ther.* 2008;13(8):1091-5.
27. Stevens H, Wide-Swensson D, Grubb A. Serum cystatin C is a better marker for preeclampsia than serum creatinine or serum urate. *Scand J Clin Lab Invest.* 2001;61(7):575-80.
28. Dharnidharka VR, Kwon C, Stevens G. Serum cystatin C is superior to serum creatinine as a marker of kidney function: a meta-analysis. *Am J Kidney Dis.* 2002 Aug;40(2):221-6.
29. Roos JF, Doust J, Tett SE, Kirkpatrick CM. Diagnostic accuracy of cystatin C compared to serum creatinine for the estimation of renal dysfunction in adults and children—a meta-analysis. *Clin Biochem.* 2007 Mar;40(5-6):383-91.
30. Lesley A. Stevens, M.D., Josef Coresh, M.D., Ph.D., Tom Greene, Ph.D., and Andrew S. Levey, M.D. Assessing Kidney Function - Measured and Estimated Glomerular Filtration Rate. *N Engl J Med* 2006; 354:2473-2483
31. Zahran A, El-Husseini A, Shoker A. **Can cystatin C replace creatinine to estimate glomerular filtration rate? A literature review.** *Am J Nephrol.* 2007;27(2):197-205.
32. Stevens LA, Coresh J, Schmid CH, Feldman HI, Froissart M, Kusek J, Rossert J, Van Lente F, Bruce RD 3rd, Zhang YL, Greene T, Levey AS. Estimating GFR using serum cystatin C alone and in combination with serum creatinine: a pooled analysis of 3,418 individuals with CKD. *Am J Kidney Dis.* 2008 Mar;51(3):395-406.
33. Tidman M, Sjöström P, Jones I. A Comparison of GFR estimating formulae based upon s-cystatin C and s-creatinine and a combination of the two. *Nephrol Dial Transplant.* 2008 Jan;23(1):154-60.
34. Inker LA, Schmid CH, Tighiouart H, Eckfeldt JH, Feldman HI, Greene T, Kusek JW, Manzi J, Van Lente F, Zhang YL, Coresh J, Levey AS; CKD-EPI Investigators. Estimating glomerular filtration rate from serum creatinine and cystatin C. *N Engl J Med.* 2012 Jul 5;367(1): 20-9.
35. Le Bricon T, Thervet E, Froissart M, Benlakehal M, Bousquet B, Legendre C, Erlich D. Plasma cystatin C is superior to 24-h creatinine clearance and plasma creatinine for estimation of glomerular filtration rate 3 months after kidney transplantation. *Clin Chem.* 2000 Aug;46(8 Pt 1):1206-7.
36. Willems D, Wolff F, Mekahli F, Gillet C. **Cystatin C for early detection of renal impairment in diabetes.** *Clin Biochem.* 2009 Jan;42(1-2):108-10.
37. Pucci L, Triscornia S, Lucchesi D, Fotino C, Pellegrini G, Pardini E, Miccoli R, Del Prato S, Penno G. Cystatin C and estimates of renal function: searching for a better measure of kidney function in diabetic patients. *Clin Chem.* 2007 Mar;53(3): 480-8.
38. Togashi Y, Miyamoto Y. Urinary cystatin C as a biomarker for diabetic nephropathy and its immunohistochemical localization in kidney in Zucker diabetic fatty (ZDF) rats. *Exp Toxicol Pathol.* 2013 Jul;65(5): 615-22.
39. Mussap M, Dalla Vestra M, Fioretto P, Saller A, Varagnolo M, Nosadini R, Plebani M. Cystatin C is a more sensitive marker than creatinine for the estimation of GFR in type 2 diabetic patients. *Kid Int.* 2002 Apr;61(4): 1453-61.
40. Perkins BA, Nelson RG, Ostrander BE, Blouch KL, Krolewski AS, Myers BD, Warram JH. **Detection of renal function decline in patients with diabetes and normal or elevated GFR by serial measurements of serum cystatin C concentration: results of a 4-year follow-up study.** *J Am Soc Nephrol.* 2005 May;16(5):1404-12.
41. Hoek FJ, Kemperman FA, Krediet RT. **A comparison between cystatin C, plasma creatinine and the Cockcroft and Gault formula for the estimation of glomerular filtration rate.** *Nephrol Dial Transplant.* 2003 Oct;18(10):2024-31.
42. Krolewski AS, Warram JH, Forsblom C, Smiles AM, Thorn L, Skupien J, Harjutsalo V, Stanton R, Eckfeldt JH, Inker LA, Groop PH. **Serum concentration of cystatin C and risk of end-stage renal disease in diabetes.** *Diabetes Care.* 2012 Nov;35(11):2311-6.
43. Bevc S, Hojs R, Ekart R, Zavrnik M, Gorenjak M, Puklavec L. Simple cystatin C formula for estimation of glomerular filtration rate in overweight patients with diabetes mellitus type 2 and chronic kidney disease. *Exp Diabetes Res.* 2012;2012:179849.
44. Schück O, Teplan V, Stollova M, Skibova J. Estimation of glomerular filtration rate in obese patients with chronic renal impairment based on serum cystatin C levels. *Clin Nephrol.* 2004 Aug;62(2):92-6.
45. Hoek FJ, Korevaar JC, Dekker FW, Boeschoten EW, Krediet RT. **Estimation of residual glomerular filtration rate in dialysis patients from the plasmacystatin C level.** *Nephrol Dial Transplant.* 2007 Jun;22(6):1633-8.
46. Foley RN, Wang C, Collins AJ. **Cystatin C, mortality risk and clinical triage in US adults: threshold values and hierarchical importance.** *Nephrol Dial Transplant.* 2011 Jun;26(6):1831-7.

47. **Odden MC, Tager IB, Gansevoort RT, Bakker SJ, Katz R, Fried LF, Newman AB, Canada RB, Harris T, Sarnak MJ, Siscovick D, Shlipak MG** Age and cystatin C in healthy adults: a collaborative study. *Nephrol Dial Transplant*. 2010 Feb;25(2):463-9.
48. Shlipak MG, Sarnak MJ, Katz R, Fried LF, Seliger SL, Newman AB, Siscovick DS, Stehman-Breen C. **Cystatin C and the risk of death and cardiovascular events among elderly persons.** *N Engl J Med*. 2005 May 19;352(20):2049-60.
49. Jernberg T, Lindahl B, James S, Larsson A, Hansson LO, Wallentin L Cystatin C: a **novel predictor** of outcome in suspected or confirmed non-ST-elevation acute coronary syndrome. **Circulation**. 2004 Oct 19;110(16):2342-8.
50. Peralta CA, Shlipak MG, Judd S, Cushman M, McClellan W, Zakai NA, Safford MM, Zhang X, Muntner P, Warnock D. **Detection of chronic kidney disease with creatinine, cystatin C, and urine albumin-to-creatinine ratio and association with progression to end-stage renal disease and mortality** *JAMA*. 2011 Apr 20;305(15):1545-52.
51. Singer P. Practical ethics. Cambridge University Press, 1979:169.

## **ΑΛΒΟΥΜΙΝΟΥΡΙΑ ΚΑΙ ΕΞΕΛΙΞΗ ΤΗΣ ΧΝΝ: ΣΥΝΕΧΙΖΕΙ ΝΑ ΠΑΡΑΜΕΝΕΙ Ο ΚΑΛΥΤΕΡΟΣ ΔΕΙΚΤΗΣ;**

**Δήμητρα Μπαχαράκη**

**Επιμελήτρια Α΄ Νεφρολογικού Τμήματος, Β΄ Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική  
Πανεπιστημίου Αθηνών, Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο «ΑΤΤΙΚΟΝ», Αθήνα**

Η παρουσία αλβουμινουρίας ή πρωτεϊνουρίας αποτελεί έκφραση νεφρικής βλάβης και μαζί με την εκτίμηση του ρυθμού σπειραματικής διήθησης συνεκτιμώνται στην αξιολόγηση της χρόνιας νεφρικής νόσου (ΧΝΝ).

Την διήθηση της αλβουμίνης στο σπείραμα ακολουθεί η σωληναριακή επαναρρόφηση και επομένως η προκύπτουσα αλβουμινουρία αντανακλά την συνισταμένη των δύο διεργασιών. Σπειραματική βλάβη και σωληναριακή διαταραχή μπορεί να εμπλέκονται στις αρχικές διαταραχές που οδηγούν σε πρωτεϊνουρία.

Ανεξάρτητα πρωτοπαθούς αιτίου οι χρόνιες πρωτεϊνουρικές σπειραματοπάθειες έχουν κοινό σημείο την απώλεια εκλεκτικότητας του σπειραματικού φραγμού διήθησης. Η ακεραιότητα του διηθητικού φραγμού εξαρτάται από την τριστρωματική δομή του αποτελούμενης από το ενδοθήλιο, την βασική μεμβράνη και τα ποδοκύτταρα. Οι μηχανισμοί που υπαγορεύουν την σπειραματική νόσο ποικίλουν και περιλαμβάνουν την διήθηση από φλεγμονώδη κύτταρα, την υπερπλασία σπειραματικών κυττάρων και την δυσλειτουργία μορίων συνδεδεμένων με τα ποδοκύτταρα, όπως νεφρίνης και ποδοσίνης.

Η επαναρρόφηση στο εγγύς σωληνάριο γίνεται διά της ενδοκυττάρωσης μέσω υποδοχών μεγαλίνης και κιομπιλίνης. Την εσωτερίκευση του συμπλόκου ακολουθεί η μεταφορά στα λυσοσώματα για αποδόμηση. Η αλβουμίνη και οι σύνδεσμοί της επάγουν την έκφραση φλεγμονωδών και ινοδοποιών μεσολαβητών, με αποτέλεσμα την φλεγμονή και ίνωση που οδηγούν σε έκπτωση νεφρικής λειτουργίας. Ο παράγοντας νέκρωσης όγκου (TGFB) ο οποίος επάγεται από την αλβουμίνη, δρά με μηχανισμό θετικής ανατροφοδότησης αυξάνοντας την διήθηση αλβουμίνης στο σπείραμα και συγχρόνως αναστέλλοντας την ενδοκυττάρωση μέσω μεγαλίνης - κιομπουλίνης, με αποτέλεσμα την επαύξηση της αλβουμινουρίας.

Η αύξηση της αλβουμινουρίας δεν πρέπει να θεωρείται ως παράγοντας κινδύνου, αλλά ως δείκτης κινδύνου, δηλαδή ως μάρτυρας αρχικής βλάβης οργάνου που σχετίζεται με παράγοντες κινδύνου, όπως ο Σακχαρώδης Διαβήτης, η Αρτηριακή Υπέρταση, η Παχυσαρκία, το Κάπνισμα. Η αλβουμινουρία ακόμα και σε (σχεδόν) φυσιολογική νεφρική λειτουργία αποτελεί πρώιμο δείκτη νεφρικής νόσου και αποτελεί κριτήριο κατάταξης σε στάδιο 1 και 2 ΧΝΝ.

Η αυξημένη αλβουμινουρία προδικάζει με ακρίβεια την εξέλιξη σε νεφρική ανεπάρκεια τελικού σταδίου αλλά και καρδιαγγειακά συμβάματα, γι' αυτό υπερλήφθηκε στην νέα σταδιοποίηση ΧΝΝ κατά KDIGO. Η θεώρηση της ΧΝΝ με αυτή την οπτική γωνία θέτει την Νεφρολογία στην καρδιά των αγγειακών νοσημάτων, δίνει έμφαση στον νεφρό ως καθρέφτη του συστηματικού αγγειακού δικτύου και οδηγεί σε κατευθυντήριες θεραπείες πρόληψης επιδείνωσης νεφρικής λειτουργία και καρδιαγγειακών νοσημάτων.

### **Βιβλιογραφία:**

1. de Jong PE, Gansevoort RT. Albuminuria in non-primary renal disease: risk marker rather than risk factor. Nephrol Dial Transplant 2009; Dec 27, 1-2.
2. Glasscock RJ. Is the presence of Microalbuminuria a Relevant Marker of Kidney Disease? Curr Hypert Rep 2010; 12: 364-368.
3. Gorritz JL, Martinez-Castelano A. Proteinuria: detection and role in native renal disease progression. Transplantation Reviews 26, 2012; 3-13.



### Θεόδωρος Κασσιμάτης

Νεφρολόγος, Επιμελητής Β΄ Νεφρολογικού Τμήματος,  
Γενικό Νοσοκομείο «ΑΣΚΛΗΠΕΙΟ» Βούλας, Αθήνα

Η νεφρική ίνωση είναι το τελικό αποτέλεσμα πολλών προοδευτικών χρόνιων νεφρικών νόσων και περιλαμβάνει τόσο το σπείραμα όσο και το διαμεσοσωληναριακό χώρο. Η βαρύτητα της φαίνεται να σχετίζεται με την έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας και υποδηλώνει πτωχή νεφρική πρόγνωση. Η νεφρική ίνωση αποτελεί μία διαταραγμένη επουλωτική απόκριση σε διάφορα βλαπτικά ερεθίσματα όπου η διαιώνιση των διεργασιών ιστικής επιδιόρθωσης οδηγεί στην υπερσυσσώρευση εξωκυτταρίου ουσίας.

Η παθογένεση της νεφρικής ίνωσης διακρίνεται αυθαίρετα σε 4 επικαλυπτόμενες φάσεις: Έναρξη, ενεργοποίηση, εκτέλεση και εξέλιξη. Συνοπτικά, η βλάβη και ενεργοποίηση των νεφρικών κυττάρων οδηγεί στην ενεργοποίηση των μηχανισμών μη ειδικής ανοσίας και την απελευθέρωση αυξητικών παραγόντων και κυτταροκινών, διεγείροντας έτσι τη συσσώρευση φλεγμονωδών κυττάρων (έναρξη). Τα φλεγμονώδη κύτταρα εκκρίνουν κυτταροκίνες που προάγουν την ίνωση, επιστρατεύοντας έτσι κύτταρα που παράγουν εξωκυττάρια θεμέλια ουσία (ΕΘΟ) (ενεργοποίηση), με αποτέλεσμα την υπερπαραγωγή ΕΘΟ (εκτέλεση). Η φάση της εξέλιξης χαρακτηρίζεται από τη συσσώρευση λεμφοκυττάρων και μακροφάγων, την απώλεια σωληναριακών και αγγειακών κυττάρων και τη μεσεγχυματική μετατροπή των σωληναριακών και των ενδοθηλιακών κυττάρων.

Παρά την εκτεταμένη μελέτη πολλών μοριακών μηχανισμών που ενέχονται στην παθογένεση της νεφρικής ίνωσης, δεν υπάρχουν ειδικές αντι-ινωτικές θεραπείες που να χρησιμοποιούνται στην κλινική πράξη. Παρόλα αυτά, πληθώρα πειραματικών και κλινικών δεδομένων υποδηλώνει ότι το σύστημα ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης (ΣΡΑΑ) διαδραματίζει ένα κρίσιμο ρόλο στην πρόκληση νεφρικής ίνωσης. Πράγματι, κλινικές μελέτες έχουν δείξει ότι οι αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου (α-MEA) και οι αναστολείς των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης II (ARBs) επιβραδύνουν το ρυθμό ελάττωσης του GFR στη χρόνια νεφρική νόσο (ΧΝΝ). Η ωφέλιμη αυτή επίδραση των α-MEA και ARBs στη νεφρική ίνωση οφείλεται μερικώς μόνο στις αιμοδυναμικές/αντιϋπερτασικές τους ιδιότητες. Σημαντικό ρόλο, φαίνεται επίσης να παίζει η ισχυρή αντι-ινωτική δράση των παραγόντων αυτών, που οφείλεται εν μέρει στην αναστολή της σηματοδότησης του TGF-β. Ο TGF-β διαδραματίζει κεντρικό ρόλο στην πρόκληση της νεφρικής ίνωσης και παράλληλα κατέχει αντιφλεγμονώδεις ιδιότητες. Η αναστολή του TGF-β έχει δείχθει ότι αναστέλλει την εξέλιξη της ΧΝΝ σε πειραματικά μοντέλα ΧΝΝ καθώς και σε μικρές κλινικές μελέτες.

Μία πληθώρα άλλων μοριακών μηχανισμών που ενέχονται στην πρόκληση της νεφρικής ίνωσης θα μπορούσαν να αποτελέσουν μελλοντικούς θεραπευτικούς στόχους. Τέτοιοι μηχανισμοί είναι η ενεργοποίηση του υποδοχέα της βιταμίνης D, η ενίσχυση της σηματοδότησης του BMP-7, ο ανταγωνισμός της ενδοθηλίνης, και η αναστολή του connective tissue growth factor (CTGF) ή των τελικών προϊόντων της προχωρημένης γλυκοζυλίωσης (AGEs). Τέλος, η ρύθμιση της έκφρασης των microRNAs φαίνεται να είναι μια πολλά υποσχόμενη προσέγγιση στην αναστολή της νεφρικής ίνωσης.

### Κυριακή Σταματέλου

Νεφρολόγος, MBA, Διευθύντρια Νεφρολογικής Μονάδας, Κλινική «ΚΥΑΝΟΥΣ ΣΤΑΥΡΟΣ», Αθήνα

Η Οστική Νόσος της Χρόνιας Νεφρικής Νόσου περιλαμβάνει περίπλοκα φαινόμενα και συνοδεύεται από ανεπιθύμητα κλινικά αποτελέσματα τα οποία η επιστημονική κοινότητα προσπαθεί κατ' αρχάς να ερμηνεύσει και στη συνέχεια να αποτρέψει. Την τελευταία δεκαετία η έρευνα έχει επικεντρωθεί στο νέο μόριο, FGF-23, το οποίο βάσει κλινικών μελετών κατέχει κεντρικό ρόλο στην παθοφυσιολογία της οστικής νόσου, και επιχειρεί 1. να προσδιορίσει τη σχέση του, διαγνωστική, προγνωστική ή αιτιολογική, με την πορεία της οστικής νόσου και με τα κλινικά αποτελέσματα και 2. να διερευνήσει την πιθανότητα να αποτελεί ο FGF-23 μελλοντικό στόχο θεραπευτικής παρέμβασης στη ΧΝΝ.

Ο αυξητικός παράγων των ινοβλαστών με αριθμό 23 (Fibroblast Growth Factor-23, FGF-23) είναι μέλος της οικογενείας των πολυπεπτιδίων FGFs και είναι πρωτεϊνική ορμόνη που κατά κύριο λόγο παράγεται από τα οστεοκύτταρα και τους οστεοβλάστες. Εμπλέκεται στο μεταβολισμό του φωσφόρου και για αυτό το λόγο κατατάσσεται στις «φωσφατονίνες».

Οι φυσιολογικές δράσεις του FGF23 είναι: η πρόκληση φωσφατουρίας μέσω της ελάττωσης των συμμεταφορέων Na-P στον αυλό του εγγύς σωληναρίου<sup>1</sup>, η μείωση των επιπέδων της 1.25-διυδροξυβιταμίνης D<sub>3</sub> μέσω άμεσης καταστολής της νεφρικής 1-α υδροξυλάσης και διέγερσης της καταβολικής 24-υδροξυλάσης<sup>2</sup> και η αναστολή της έκκρισης της παραθορμόνης.<sup>3</sup>

Οι βιολογικές δράσεις του FGF-23 ασκούνται μέσω της ενεργοποίησης των υποδοχών FGF-R. Σε φυσιολογικές συνθήκες η παρουσία της πρωτεΐνης Klotho είναι απαραίτητη για την παραπάνω διαδικασία μια που η Klotho αντιδρά άμεσα με τον υποδοχέα FGF-R και του επιτρέπει να συνδεθεί με τον FGF-23 με σχέση μεγαλύτερης συγγένειας και ειδικότητας. Σε μη φυσιολογικές συνθήκες όπως η ΧΝΝ, εικάζεται ότι ο FGF-23 μπορεί να συνδέεται χαλαρά με τους υποδοχείς χωρίς την παρουσία της Klotho και να ασκεί ανεξάρτητες από αυτή δράσεις.<sup>4</sup>

Ο FGF-23 παρουσιάζει C και N άκρο, καθώς και ενεργή και μη ενεργή κυκλοφορούσα μορφή γεγονός που προκαλεί διχογνωμία σχετικά με τη μεθοδολογία μέτρησής του ενώ τα φυσιολογικά επίπεδά του δεν έχουν ακόμα καθοριστεί.<sup>5,6</sup>

Η παραγωγή του FGF-23 διεγείρεται από την αύξηση του φωσφόρου, δεν έχει όμως διευκρινιστεί αν η αύξηση εξαρτάται από τη δόση φόρτισης, τη διάρκεια, ή τη συγκέντρωση του φωσφόρου στο αίμα ή στα όργανα στόχους.<sup>7</sup>

Στη Χρόνια Νεφρική Νόσο τα επίπεδα του FGF-23 είναι σημαντικά αυξημένα σε πρώιμα στάδια πριν από τη έναρξη χορήγησης Βιταμίνης D και αυξάνονται προοδευτικά καθώς το GFR ελαττώνεται.

Στα στάδια 2-4 της ΧΝΝ τα αυξημένα επίπεδα του FGF-23 προάγουν την κάθαρση του φωσφόρου ώστε να διατηρηθούν τα επίπεδά του σε φυσιολογικά επίπεδα. Πρόκειται δηλαδή για απαντητικό-προστατευτικό μηχανισμό στην υπερφωσφαταιμία. Όμως η αύξηση του FGF-23 μέσω της φυσιολογικής του δράσης που περιγράφηκε πιο πάνω εκτός από την πρόκληση φωσφατουρίας έχει σαν άμεσο αποτέλεσμα την ελάττωση των επιπέδων της 1.25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> και την πρόκληση του Δευτεροπαθούς Υπερπαραθυρεοειδισμού (ΔΥΠΘ). Στο μηχανισμό αυτό στηρίζεται η νέα «φωσφοροκεντρική» θεωρία για την παθογένεια του ΔΥΠΘ, στα πλαίσια της οποίας ο FGF-23 είναι κύριος ρυθμιστής και μεσολαβητής για την πρόκληση των βιοχημικών μεταβολών που χαρακτηρίζουν το ΔΥΠΘ και την οστική νόσο της ΧΝΝ.<sup>8,9</sup>



Ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζει το γεγονός ότι στα πρώιμα στάδια της ΧΝΝ ο FGF-23 αυξάνεται χρονικά νωρίτερα από το φώσφορο και την PTH, η αύξηση δε αυτή έχει στατιστικά σημαντική γραμμική συσχέτιση με την πτώση του GFR και την πτώση των επιπέδων της καλσιτριόλης.<sup>10</sup>

Αυτή η πρώιμη αύξηση του FGF-23 υποδεικνύει ότι η μέτρησή του πιθανόν να είναι πιο καίριος και ακριβής δείκτης συσσώρευσης φωσφόρου και οστικών διαταραχών στη ΧΝΝ από ότι ο φώσφορος και η PTH που χρησιμοποιούμε μέχρι τώρα.

Επιπλέον, μελέτες κοορτής, μία συγχρονική μελέτη σε παιδιά και μια προοπτική μελέτη έδειξαν ότι τα επίπεδα FGF-23 στον ορό ήταν ανεξάρτητος προγνωστικός παράγων εξέλιξης της ΧΝΝ ενώ δεν συνέβαινε το ίδιο για τα επίπεδα φωσφόρου του ορού ή την PTH.<sup>11-13</sup> Τέλος, τα αυξημένα επίπεδα FGF-23 στη ΧΝΝ σταδίου 2-4 συσχετίστηκαν με αυξημένο κίνδυνο κακής έκβασης και μεγαλύτερο κίνδυνο ένταξης σε αιμοκάθαρση.<sup>14</sup> Έχει λοιπόν επιβεβαιωθεί ότι τα επίπεδα του FGF-23 είναι προγνωστικός δείκτης για την εξέλιξη της ΧΝΝ και αυτό μάλιστα ανεξάρτητα από το φώσφορο ή την PTH.<sup>13</sup>

Στο τελικό στάδιο της ΧΝΝ στην αιμοκάθαρση, τα επίπεδα του FGF-23 είναι ιδιαίτερα αυξημένα, συχνά >10.000 φορές. Αυτά τα πολύ υψηλά επίπεδα συσχετίζονται αδιαμφισβήτητα με τον υψηλό φώσφορο και κατά συνέπεια με την αυξημένη νοσηρότητα και θνητότητα και την κακή έκβαση που τον συνοδεύει. Επιπλέον, τα υψηλά επίπεδα FGF-23 φάνηκε ότι έχουν προγνωστική αξία για την επίσηια θνητότητα στην αιμοκάθαρση ανεξάρτητα από τα επίπεδα φωσφόρου (ArMMOR study).<sup>15</sup>

Επιπρόσθετα, υψηλότερα επίπεδα FGF-23 συσχετίστηκαν με αυξημένη θνητότητα ακόμα και όταν ο φώσφορος ήταν κοντά στο φυσιολογικό ενώ ο υψηλός FGF-23 έχει ισχυρότερη προγνωστική αξία για τη θνητότητα από την υπερφωσφαταιμία: 5-6 φορές μεγαλύτερη θνητότητα αν ο FGF-23 είναι υψηλός σε σύγκριση με 1.2-2 φορές μεγαλύτερη αν ο P είναι υψηλός.<sup>16</sup> Η θετική συσχέτιση λοιπόν των επιπέδων του FGF-23 με τη θνητότητα στη ΧΝΝ τελικού σταδίου έχει τεκμηριωθεί.

Το εύλογο ερώτημα που ακολουθεί είναι με ποιο τρόπο ευθύνεται, αν προκαλεί άμεσα την αυξημένη θνητότητα, αν υπάρχει δηλαδή αιτιολογική σχέση και πάλι με ποιο μηχανισμό. Η πρόσφατη βιβλιογραφία που επιχειρεί να απαντήσει σε αυτά τα ερωτήματα είναι εκτενής και συνεχώς διογκώνεται, ωστόσο καταληκτικό συμπέρασμα δεν έχει προκύψει.<sup>17-19</sup> Τα παρακάτω περιορισμένα πειραματικά και επιδημιολογικά δεδομένα αποτελούν τη βάση για θεωρητικές προσεγγίσεις στην αιτιολογική μέχρι τώρα δράση του FGF-23.

Κατ' αρχάς φαίνεται ότι η υπερφωσφαταιμία δεν είναι απαραίτητη προϋπόθεση για τη συσχέτιση του FGF-23 με τα αρνητικά αποτελέσματα, γεγονός που δημιουργεί υπόνοιες ότι ο FGF-23 δρα αυτόνομα και έχει αρνητικές βιολογικές συνέπειες ανεξάρτητες από το φώσφορο.

Αναμενόμενη έμμεση αρνητική επίδραση του FGF-23 λόγω της φυσιολογικής του δράσης είναι η αναστολή της σύνθεσης της καλσιτριόλης, η ελάττωση της οποίας είναι αποδεδειγμένα συνδεδεμένη με αυξημένη θνητότητα. Το παράδοξο που συμβαίνει στη ΧΝΝ είναι ότι ενώ η χορήγηση ανάλογων της βιταμίνης D προκαλεί αύξηση των επιπέδων του FGF-23 οι ασθενείς που λαμβάνουν τέτοια θεραπεία παρουσιάζουν βελτιωμένη επιβίωση, γεγονός αντίθετο από το αναμενόμενο βάσει των παρατηρήσεων για το FGF-23.<sup>20-22</sup> Μια πιθανή ερμηνεία του παράδοξου είναι ότι το όφελος από τα ανάλογα της βιταμίνης D υπερτερεί των αρνητικών συνεπειών της αύξησης του FGF-23.

Ο Wolf<sup>23</sup> εικάζει ότι ο FGF-23 ασκεί άμεσες δράσεις και σε συστήματα πέραν του οστικού μεταβολισμού σε όργανα δηλαδή που θεωρούνται «εκτός στόχου» όπως για παράδειγμα στην καρδιά και στο ενδοθήλιο των αγγείων. Η θεωρία του υποστηρίζεται από αρκετές νέες μελέτες: 1. η έγχυση FGF-23 στο μυοκάρδιο ή η ενδοφλέβια χορήγησή του σε πειραματόζωα προκάλεσε υπερτροφία της αριστερής κοιλίας υποδηλώνοντας σαφή άμεση τοξικότητα του FGF στο μυοκάρδιο. Παράλληλα σε μελέτη κοορτής σε αιμοκαθαιρόμενους ασθενείς βρέθηκε θετική συσχέτιση επιπέδων FGF-23 και υπερτροφίας της αριστερής κοιλίας.<sup>24</sup> 2. Ο FGF-23 πιθανόν να έχει τοξική δράση στο ενδοθήλιο των αγγείων καθώς βρέθηκε ότι έχει προγνωστική αξία για τις αρτηριακές επασβεστώσεις και την πάχυνση του έσω και μέσου χιτώνα της καρωτίδας σε ασθενείς υπό αιμοκάθαρση.<sup>25,26</sup>

Στο σημείο αυτό βέβαια πρέπει να τονιστεί ότι οι ασθενείς με πρωτοπαθή κληρονομικά υποφωσφαταιμικά σύνδρομα που έχουν ιδιαίτερα υψηλά επίπεδα FGF-23 δεν παρουσιάζουν επιπλοκές από το καρδιαγγειακό, εμποδίζοντας έτσι τους ερευνητές να διατυπώσουν μια γενική θεωρία για την παθογένεια και τον τρόπο με τον οποίο ο FGF-23 αυξάνει τον καρδιαγγειακό κίνδυνο πιθανόν δρώντας ως ουραιμική τοξίνη.

Πολλά ακόμα ερωτήματα σχετικά με τον FGF-23 παραμένουν αναπάντητα:

Είναι απολύτως ακριβές το αρχικό εύρημα ότι η Klotho δεν εκφράζεται στο μυοκάρδιο; Αν ναι τότε με ποιους FGF υποδοχείς συνδέεται ο FGF-23 στο μυοκάρδιο για να εκφράσει τη δράση του; Έχουν τα επίπεδα FGF-23 προγνωστική αξία για την ανίχνευση των ατόμων που έχουν αυξημένο κίνδυνο για ΧΝΝ στο γενικό πληθυσμό;<sup>27</sup>

Προς το παρόν στη ΧΝΝ ο FGF-23 αξιολογείται ως διαγνωστικός και προγνωστικός βιο-δείκτης και συνδέεται με αυξημένο κίνδυνο εξέλιξης της νεφρικής νόσου και αυξημένη θνητότητα. Στην κλινική πράξη όμως η γνώση αυτή μας είναι προς το παρόν άχρηστη μια που η μέτρηση των επιπέδων του FGF-23 δεν έχει τυποποιηθεί και δεν είναι διαθέσιμη.

Συμπεραίνουμε λοιπόν ότι καθώς το φάσμα των διαταραχών της οστικής νόσου της ΧΝΝ είναι μοναδικό και απίστευτα πολύπλοκο, οι μηχανισμοί στους οποίους εμπλέκεται και οι τρόποι με τους οποίους πιθανόν δρα και επιδρά ο FGF-23 πολύ δύσκολα θα περιγραφούν και ακόμη δυσκολότερα θα ερμηνευτούν. Οι δε σχετικές με τον FGF-23 τυχαioποιημένες προοπτικές κλινικές μελέτες προς το παρόν ακούγονται ως «επιστημονική φαντασία».

Από την άλλη μεριά, αν κάποιος υπερβεί αυτό το λογικά απαραίτητο βήμα, την τεκμηρίωση δηλαδή της παθογένειας και του μηχανισμού δράσης, η ανάπτυξη φαρμακολογικής θεραπείας που θα μείωνε τα επίπεδα του FGF-23 μοιάζει ιδιαίτερα ελκυστική και εφαρμόσιμη πρόταση για την αντιμετώπιση της δραματικής θνητότητας των ασθενών με ΧΝΝ.

Διερευνώντας λοιπόν τις πιθανές «θεραπευτικές παραμβάσεις» για την ελάττωση του FGF-23, μελέτες σε κοινό πληθυσμό έχουν δείξει ότι η ελάττωση του προσλαμβανόμενου φωσφόρου από τη διατροφή είχε ως αποτέλεσμα την ελάττωση του FGF-23.<sup>28-30</sup>

Στη ΧΝΝ η διαιτητική τροποποίηση με στόχο τη μειωμένη απορρόφηση φωσφόρου, μέσω μείωσης της πρόσληψης ή μείωσης της βιοδιαθεσιμότητας, είχε θετικά αποτελέσματα στην ελάττωση του FGF-23 σε πειραματόζωα και στους ανθρώπους.<sup>31-33</sup>

Η χρήση δεσμευτικών φωσφόρου επέφερε περαιτέρω μείωση στα επίπεδα του FGF-23 με τα νεότερα δεσμευτικά φωσφόρου, σεβελαμέρη και λανθάνιο να υπερτερούν σε αποτελέσματα έναντι του ασβεστίου. Επιπλέον, η μεταβολή του FGF-23 αλλά όχι του φωσφόρου βελτίωσε τη λειτουργία του αγγειακού ενδοθηλίου και πιθανόν και την καρδιαγγειακή νοσηρότητα.<sup>34-36</sup>

Η χρήση cinacalcet έχει δείξει να ελαττώνει τα επίπεδα FGF-23 ανεξάρτητα από το φώσφορο σε όλα τα στάδια της ΧΝΝ. Η δράση της ασκείται μάλλον μέσω της ελάττωσης της PTH ή ακόμα και μέσω της ελάττωσης του ασβεστίου.<sup>37-39</sup>

Τέλος, έχουν ήδη κατασκευαστεί εξουδετερωτικά αντισώματα έναντι του FGF-23 για χρήση στα πρωτοπαθή σύνδρομα αύξησης FGF-23 όπως η Χ φυλοσύνδετη υποφωσφαταιμία.<sup>40</sup> Βάσει της μελέτης όπου ο FGF-23 είχε άμεση τοξική δράση στο μυοκάρδιο, τα αντισώματα έναντι του FGF-23 θα μπορούσαν να δοκιμαστούν στη ΧΝΝ ως «προφυλακτική αγωγή». Οι σκεπτικιστές επισημαίνουν ότι αυτό θα καταργούσε τον απαντητικό στη ΧΝΝ μηχανισμό και θα δημιουργούσε μεγάλη υπερφωσφαταιμία και υπερασβεσταιμία όπως ήδη έχει παρατηρηθεί σε πειραματόζωα.<sup>41</sup>

Για να ξεπεραστεί το πρόβλημα ο Wolf<sup>23</sup> προτείνει τη δημιουργία ειδικών αντισωμάτων έναντι του υποδοχέα του FGF-23 στο μυοκάρδιο τα οποία δεν θα κατέστρεφαν τους νεφρικούς υποδοχείς και δεν θα ανέστειλαν τις φυσιολογικές αντιρροπιστικές και επιθυμητές δράσεις του FGF-23 στη ΧΝΝ! Το μέλλον λοιπόν μας επιφυλάσσει εκπλήξεις και ας ελπίσουμε αποτελεσματικότερες λύσεις στα δραματικά προβλήματα των ασθενών μας.



## Βιβλιογραφία:

1. Shimada T, Urakawa I, Yamazaki Y, et al. FGF-23 transgenic mice demonstrate hypophosphatemic rickets with reduced expression of sodium phosphate cotransporter type IIa. *Biochem Biophys Res Commun*. 2004; 314:409-14.
2. Shimada T, Hasegawa H, Yamazaki Y, et al. FGF-23 is a potent regulator of vitamin D metabolism and phosphate homeostasis. *J Bone Miner Res*. 2004; 19:429-35.
3. Ben-Dov IZ, Galitzer H, Lavi-Moshayoff V, et al. The parathyroid is a target organ for FGF23 in rats. *J Clin Invest*. 2007; 117:4003-8.
4. Urakawa I, Yamazaki Y, Shimada T et al. Klotho converts canonical FGF receptor into a specific receptor for FGF23. *Nature* 2006; 444: 770-74.
5. Seiler S, Heine GH, Fliser D. Clinical relevance of FGF-23 in chronic kidney disease. *Kidney Int. Suppl*. 2009; 114: S34-42.
6. Shimada T, Urakawa I, Isakova T et al. Circulating fibroblast growth factor 23 in patients with end-stage renal disease treated by peritoneal dialysis is intact and biologically active. *J. Clin. Endocrinol. Metab*. 2010; 95: 578-85.
7. Larsson TE. The role of FGF-23 in CKD-MBD and cardiovascular disease: Friend or foe? *Nephrol. Dial. Transplant*. 2010; 25: 1376-81.
8. Liu S, Quarles LD. How fibroblast growth factor 23 works. *J. Am. Soc. Nephrol*. 2007; 18: 1637-47.
9. Damasiewicz MJ, Toussaint ND, Polkinghorne KR. Fibroblast growth factor 23 in chronic kidney disease: New insights and clinical implications. *Nephrology (Carlton)*. 2011 Mar;16(3):261-8.
10. Gutierrez O, Isakova T, Rhee E et al. Fibroblast growth factor-23 mitigates hyperphosphatemia but accentuates calcitriol deficiency in chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16: 2205-2215.
11. Marsell R, Grundberg E, Krijnsnik T et al. Fibroblast growth factor-23 is associated with parathyroid hormone and renal function in a population-based cohort of elderly men *Eur J Endocrinol*. 2008 Jan;158(1):125-9.
12. Bacchetta J, Dubourg L, Harambat J et al. The influence of glomerular filtration rate and age on fibroblast growth factor 23 serum levels in pediatric chronic kidney disease. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010 Apr;95(4):1741-8.
13. Fliser D, Kollerits B, Neyer U et al. Fibroblast growth factor 23 (FGF23) predicts progression of chronic kidney disease: The Mild to Moderate Kidney Disease (MMKD) Study. *J. Am. Soc. Nephrol*. 2007; 18: 2600-8.
14. Kendrick J, Cheung AK, Kaufman JS, Greene T, Roberts WL, Smits G, Chonchol M; HOST Investigators. FGF-23 associates with death, cardiovascular events, and initiation of chronic dialysis. *J Am Soc Nephrol*. 2011 Oct;22(10):1913-22.
15. Gutierrez OM, Mannstadt M, Isakova T, et al. Fibroblast growth factor 23 and mortality among patients undergoing hemodialysis. *N Engl J Med*. 2008; 359:584-92.
16. Jean G, Terrat JC, Vanel T et al. High levels of serum fibroblast growth factor (FGF)-23 are associated with increased mortality in long haemodialysis patients. *Nephrol. Dial. Transplant*. 2009; 24: 2792-6.
17. Quarles LD. Role of FGF23 in vitamin D and phosphate metabolism: implications in chronic kidney disease. *Exp Cell Res*. 2012 May 15;318(9):1040-8.
18. Silver J, Rodriguez M, Slatopolsky E. FGF23 and PTH-double agents at the heart of CKD. *Nephrol Dial Transplant*. 2012 May;27(5):1715-20.
19. Jüppner H. Phosphate and FGF-23. *Kidney Int Suppl*. 2011 Apr;(121):S24-7.
20. Tencza AL, Ichikawa S, Dang A, et al. Hypophosphatemic rickets with hypercalciuria due to mutation in SLC34A3/type IIc sodium-phosphate cotransporter: presentation as hypercalciuria and nephrolithiasis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009; 94:4433-8.
21. Liu SH, Chu HL. Studies on calcium and phosphorus metabolism with special reference to pathogenesis and effect of dihydrotachysterol (A.T. 10) and iron. *Medicine*. 1943; 22:103-61.
22. Litzow JR, Lemann J Jr, Lennon EJ. The effect of treatment of acidosis on calcium balance in patients with chronic azotemic renal disease. *J Clin Invest*. 1967; 46:280-6.
23. Wolf M. Update on fibroblast growth factor 23 in chronic kidney disease *Kidney International* (2012) 82, 737-747.
24. Faul C, Amaral A, Oskouei B et al FGF23 induces left ventricular hypertrophy. *J Clin Invest* 2011, 121, 4398-4408.
25. Ashikaga E, Honda H, Suzuki H, Hosaka N, Hirai Y, Sanada D, et al Impact of fibroblast growth factor 23 on lipids and atherosclerosis in hemodialysis patients. *Ther Apher Dial* 2010, 14, 315-322.



26. Nasrallah MM, El-Shehaby AR, Salem MM, Osman NA, EL Sheikh E, Sharaf E Fibroblast growth factor-23 (FGF-23) is independently correlated to aortic calcification in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2010; 25, 2679-2685.
27. Semba RD, Fink JC, Sun K, Cappola AR, Dalal M, Crasto C et al. Fried Serum Fibroblast Growth Factor-23 and Risk of Incident Chronic Kidney Disease in Older Community-Dwelling Women. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2012 January; 7(1): 85-91.
28. Ferrari SL, Bonjour JP, Rizzoli R. Fibroblast growth factor-23 relationship to dietary phosphate and renal phosphate handling in healthy young men. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005; 90:1519-24.
29. Burnett SM, Gunawardene SC, Brighurst FR, et al. Regulation of C-terminal and intact FGF-23 by dietary phosphate in men and women. *J Bone Miner Res*. 2006; 21:1187-96.
30. Antonucci DM, Yamashita T, Portale AA. Dietary phosphorus regulates serum fibroblast growth factor-23 concentrations in healthy men. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006; 91:3144-9.
31. Gutierrez OM, Wolf M. Dietary phosphorus restriction in advanced chronic kidney disease: merits, challenges, and emerging strategies. *Semin Dial*. 2010; 23:401-6.
32. Uribarri J, Calvo MS. Hidden sources of phosphorus in the typical American diet: does it matter in nephrology? *Semin Dial*. 2003; 16:186-8.
33. Moe SM, Chen NX, Seifert MF, et al. A rat model of chronic kidney disease-mineral bone disorder. *Kidney Int*. 2009; 75:176-84.
34. Koiwa F, Kazama JJ, Tokumoto A, et al. Sevelamer hydrochloride and calcium bicarbonate reduce serum fibroblast growth factor 23 levels in dialysis patients. *Ther Apher Dial*. 2005; 9:336-9.
35. Oliveira RB, Cancela AL, Gracioli FG, et al. Early control of PTH and FGF23 in normophosphatemic CKD patients: a new target in CKD-MBD therapy? *Clin J Am Soc Nephrol*. 2010; 5:286-91.
36. Gonzalez-Parra E, Gonzalez-Casas ML, Galan A, et al. Lanthanum carbonate reduces FGF23 in chronic kidney disease Stage 3 patients. *Nephrol Dial Transplant*. 2011; 26:2567-71.
37. Koizumi M, Komaba H, Nakanishi S, et al. Cinacalcet treatment and serum FGF23 levels in haemodialysis patients with secondary hyperparathyroidism. *Nephrol Dial Transplant*. 2012 Feb;27(2):784-90.
38. Finch JL, Tokumoto M, Nakamura H, et al. Effect of paricalcitol and cinacalcet on serum phosphate, FGF-23, and bone in rats with chronic kidney disease. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2010; 298:F1315-22.
39. Wolf M, Shah A, Gutierrez O, et al. Vitamin D levels and early mortality among incident hemodialysis patients. *Kidney Int*. 2007; 72:1004-13.
40. Aono Y, Yamazaki Y, Yasutake J, et al. Therapeutic effects of anti-FGF23 antibodies in hypophosphatemic rickets/osteomalacia. *J Bone Miner Res*. 2009; 24:1879-88.
41. Shimada T, Kakitani M, Yamazaki Y, et al. Targeted ablation of Fgf23 demonstrates an essential physiological role of FGF23 in phosphate and vitamin D metabolism. *J Clin Invest*. 2004; 113:561-68.

## Η ΠΡΟΓΝΩΣΤΙΚΗ ΑΞΙΑ ΤΟΥ CA 125 ΣΤΗΝ ΠΕΡΙΤΟΝΑΪΚΗ ΚΑΘΑΡΣΗ

Κωνσταντίνος Παράκης

Διευθυντής Νεφρολογικού Τμήματος, Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Ηρακλείου, Κρήτη

### Εισαγωγή

Η χρήση του καρκινικού δείκτη ca125 στον ορό, περιγράφηκε για πρώτη φορά το 1983 για τον επιθηλιακό καρκίνο των ωοθηκών.

Σήμερα αποτελεί τον πιο συχνά χρησιμοποιούμενο δείκτη για τον συγκεκριμένο καρκίνο κυρίως σαν δείκτη απάντησης στη θεραπεία σε διαγνωσμένο καρκίνο ωοθηκών. Το γονίδιο για το CA 125 ανακαλύφθηκε το 2001 και κωδικοποιείται στη θέση MUC16.

Το αντιγόνο CA 125 αποτελείται από μια μεγάλη διαμεμβρανική γλυκοπρωτεΐνη MB 220 kDa που απαρτίζεται από δυο μεγάλα τμήματα ένα εξωκυττάριο και ένα ενδοκυττάριο. Το εξωκυττάριο τμήμα αποτελείται από δυο επαναλαμβανόμενα μονοκλωνικά αντισώματα το OC125 και M11. Το γνήσιο τεστ CA 125 αντιδρά με το OC125 ενώ το νεώτερο CA 125 II τεστ αντιδρά και με τα δυο OC125 και M11.

Και τα δυο τεστ είναι σε ευρεία χρήση στη καθημερινή κλινική πράξη χωρίς να υπάρχει υπεροχή του ενός έναντι του άλλου. Οι φυσιολογικές τιμές για τα δυο τεστ είναι:

CA 125:  $\leq 35$  U/mL και CA 125 II:  $< 20$  U/mL.

Σε ενήλικες Ca125 έχει βρεθεί στο επιθήλιο των γεννητικών οργάνων θήλεος και στα μεσοθηλιακά κύτταρα πλευρών, περικάρδιου και περιτόνιου κύρια σε φλεγμονή. Η λειτουργία και ο ρόλος του Ca125 παραμένει άγνωστος.

### Ο βιοδείκτης Ca 125 στη ΠΚ

Έχει εκτεταμένα μελετηθεί στη Περιτοναϊκή Κάθαρση (ΠΚ).

Εκφράζει τη μάζα των μεσοθηλιακών κυττάρων (ΜΚ) του περιτοναίου.

Ιn vitro μελέτες έχουν δείξει τη παραγωγή του αποκλειστικά από τα μεσοθηλιακά κύτταρα. Η στάθμη του στο Περιτοναϊκό διάλυμα (ΠΔ) σχετίζεται πολύ καλά με τον αριθμό και λειτουργία των ΜΚ και εμφανίζει γραμμική αύξηση κατά τη διάρκεια μιας 4ωρης παραμονής του ΠΔ που είναι ανεξάρτητη από το είδος του διαλύματος (ισότονο, υπέρτονο, icodextrin) και δεν επηρεάζεται από την ηλικία ή το φύλλο.

Η ημερήσια διακύμανση της τιμής του κάτω από σταθερές συνθήκες στον ίδιο ασθενή κυμαίνεται στο 7.7%. Γενικά τα επίπεδα του ca125 στο ΠΔ εμφανίζουν σταδιακή μείωση στο χρόνο.

Αυτό έχει τεκμηριωθεί και με μορφολογικά δεδομένα που εμφανίζουν απώλεια της μάζας των ΜΚ κατά τη διάρκεια εφαρμογής της ΠΚ.

Κατά τη διάρκεια εφαρμογής ΠΚ προκαλούνται τόσο λειτουργικές όσο και μορφολογικές μεταβολές της περιτοναϊκής μεμβράνης (ΠΜ).

Η απώλεια υπερδιήθησης είναι η κύρια λειτουργική διαταραχή που μπορεί να εκτιμηθεί απλά και εύκολα.

Η συχνότητα της φτάνει στο 12% στη διετία σε μη επιλεγμένους ασθενείς και 3% από αυτούς θα εμφανίσει σκληρυντική περιτονίτιδα.

Οι μορφολογικές μεταβολές όμως μόνο με επαναλαμβανόμενες βιοψίες περιτοναίου μπορούν να εκτιμηθούν και αυτές αφορούν:

1. Απώλεια της μάζας των μεσοθηλιακών κυττάρων (ΜΚ).
2. Νέο-αγγειογένεση των αγγείων με μεταβολές όμοιες με αυτές που απαντούν στο ΣΔ (Διπλασιασμός της ΒΜ, υποενδοθηλιακή υαλίνωση σε αρτηρίδια και φλεβίδια με συνοδό στένωση του αυλού τους).

3. Μετατροπή των μεσοθηλιακών σε μεσεγχυματικά κύτταρα (EMT).
4. Εμφάνιση διάμεσης ίνωσης με πάχυνση της υπο-μεσοθηλιακής ζώνης.
5. Εναπόθεση γλυκοζυωμένων παραγώγων γλυκόζης (AGEs) σε υπομεσοθηλιακό και περιαγγειακό χώρο καθώς και του VEGF.

Τιμές  $\text{ca125} < 33 \text{ U/ml}$  μπορούν να προσδιορίσουν ασθενείς που θα εμφανίσουν σκλήρυνση περιτοναίου με 70% ευαισθησία και 89% ειδικότητα όταν συνδυαστούν με τιμές  $\text{IL-6} > 350 \text{ pg/ml}$  από μια μελέτη.

Μια ξαφνική πτώση του  $\text{ca125}$  στο ΠΔ μπορεί να σημαίνει: Σοβαρή βλάβη μεσοθηλιακών κυττάρων, διαφοροποίηση τους η αυξημένο κίνδυνο σκληρυντικής περιτονίτιδας.

Η επίδραση της βιοσυμβατότητας των χρησιμοποιούμενων διαλυμάτων στη περιτοναϊκή μεμβράνη έχει μελετηθεί εκτεταμένα.

Από πολλαπλές μελέτες έχει παγιωθεί ότι τα επίπεδα  $\text{Ca125}$  στο ΠΔ είναι υψηλότερα με τη χρήση βιοσυμβατών διαλυμάτων σε σύγκριση με τα συμβατικά.

Σε 2 πρόσφατες μελέτες (Kim et al. 75 and the Euro-Balance trial). Ο  $\text{Ca125}$  αυξήθηκε σε ασθενείς με βιοσυμβατά διαλύματα (NpHLGDP), ενώ παρέμεινε σταθερός στα συμβατικά διαλύματα.

Η περίοδος εφαρμογής όμως ήταν μικρή. Στη EuroBalance trial μετά από θεραπεία μόνο 12 εβδ. τα επίπεδα αυξήθηκαν εντυπωσιακά 3-4 φορές στα NpHLGDP διαλύματα. Και στις δυο μελέτες όμως δεν ήταν ξεκάθαρο εάν η αύξηση του  $\text{Ca125}$  αντανάκλαζε αύξηση της μάζας των μεσοθηλιακών κυττάρων η μεγαλύτερη σύνθεση από τα εναπομείναντα κύτταρα. Σε μια προοπτική μελέτη παρατήρησης σε 110 νέο-εντασσομένους ασθενείς και παρακολούθηση για ένα χρόνο δεν υπήρξαν μεταβολές στη στάθμη του  $\text{Ca125}$  σε σχέση με τη βάση τους. Η απουσία μελετών συσχέτισης των επιπέδων  $\text{Ca125}$  του ΠΔ, μορφολογικών και λειτουργικών αλλαγών της Π.Μ δεν μπορεί να δώσει οριστικές απαντήσεις μέχρι σήμερα.

Η αύξηση των επιπέδων  $\text{Ca125}$  στη φάση φλεγμονής όπως περιτονίτιδας οφείλεται εν μέρει στην απελευθέρωση  $\text{Ca125}$  από τα νεκρωτικά MK που μετά την ύφεση της φλεγμονής επανέρχονται στα πρότερα επίπεδα ίδια με αυτά των μαρτύρων. Στη μελέτη του Kim et al. δεν μπορεί κανείς να αποκλείσει τη πιθανότητα ότι η αύξηση των επιπέδων  $\text{Ca125}$  στην ομάδα με τα βιοσυμβατά διαλύματα μπορεί να οφείλεται εν μέρει σε ήπια ενδο-περιτοναϊκή φλεγμονή. Αυτό μπορεί να υποστηριχτεί από τη συνοδό μείωση της αλβουμίνης ορού, την αύξηση της κάθαρσης των μικρού MB ουσιών και μια τάση αύξησης της CRP στους 48 ασθ. σε NpHLGDP διαλύματα σε σχέση με τους 43 ασθ. σε συμβατικά διαλύματα στους 13 Mo θεραπείας. Στη μελέτη Oh et al τα επίπεδα  $\text{Ca125}$  ΠΔ σχετίζονταν ισχυρά με την εμφάνιση αλβουμίνης στο ΠΔ πράγμα που σχετίζεται ανεξάρτητα με συστηματική και περιτοναϊκή φλεγμονή.

Δεδομένου ότι δεν υπάρχουν μακροχρόνιες, προοπτικές, πολυκεντρικές κλινικές μελέτες που να αξιολογήσουν τη προγνωστική αξία των επιπέδων του  $\text{Ca125}$  στο ΠΔ, στη κλινική έκβαση των ασθενών σε ΠΚ, η χρησιμότητα του σαν γενικό δείκτη της υγείας και ακεραιότητας της Π.Μ είναι περιορισμένη.

## Βιβλιογραφία:

1. Current Status and Practical Use of Effluent Biomarkers in Peritoneal Dialysis Patients Deirisa Lopes Barreto, MSc, and Raymond T. Krediet, MD, PhD Am J Kidney Dis. 2013 in press.
2. The biocompatibility of neutral pH, low-GDP peritoneal dialysis solutions: benefit at bench, bedside, or both? Jeffrey Perl, Sharon J. Nessim and Joanne M. Bargman Kidney International (2011) 79, 814-824.
3. A PERITONEAL DIALYSIS REGIMEN LOW IN GLUCOSE AND GLUCOSE DEGRADATION PRODUCTS RESULTS IN INCREASED CANCER ANTIGEN 125 AND PERITONEAL ACTIVATION Caatje Y. le Poole, 1,2 Angelique G.A. Welten, 3 Piet M. ter Wee, 1 Nanne J. Paauw, 3 Amina N. Djourai, 3 Rob M. Valentijn, 2 Robert H.J. Beelen, 3 Jacob van den Born, 3,4 and Frans J. van Ittersum 1 Perit Dial Int 2012; 32(3):305-3154. The Euro-Balance Trial: The effect of a new biocompatible peritoneal dialysis fluid (balance) on the peritoneal membrane JOHN D. WILLIAMS, NICHOLAS TOPLEY, KATHRINE J. CRAIG, RUTH K. MACKENZIE, MONIKA PISCHETSRIEDER, CRISTINA LAGE, and JUTTA PASSLICK-DEETJEN, ON BEHALF OF THE EURO BALANCE TRIAL GROUP Kidney International, Vol. 66 (2004), pp. 408-418.

5. THE ASSOCIATION BETWEEN THE VASCULAR ENDOTHELIAL GROWTH FACTOR-TO-CANCER ANTIGEN 125 RATIO IN PERITONEAL DIALYSIS EFFLUENT AND THE EPITHELIAL-TO-MESENCHYMAL TRANSITION IN CONTINUOUS AMBULATORY PERITONEAL DIALYSIS Jun-Young Do, Yong-Lim Kim, Jong-Won Park, Kyung-Ae Chang, Seung-Hyun Lee, Dong-Han Ryu, Chan-Duk Kim, Sun-Hee Park, and Kyung-Woo Yoon *Perit Dial Int* 2008; 28(S3):S101-S106.
6. OVERNIGHT MESOTHELIAL CELL EXFOLIATION: A MAGIC TOOL FOR PREDICTING FUTURE ULTRAFILTRATION FAILURE IN PATIENTS ON CONTINUOUS AMBULATORY PERITONEAL DIALYSIS Talerngsak Kanjanabuch, Monchai Siribamrungwong, Rungrote Khunprakant, Sirigul Kanjanabuch, Piyathida Jeungsmarn, Bunlusak Achavanuntakul, Krit Pongpirul, Min-Sun Park, Kriang Tungsanga, and Somchai Eiam-Ong *Perit Dial Int* 2008; 28(S3):S107-S113.
7. Clinical indices of in vivo biocompatibility: The role of ex vivo cell function studies and effluent markers in peritoneal dialysis patients RUTH MACKENZIE, CLIFFORD J. HOLMES, SUZANNE JONES, JOHN D. WILLIAMS, and NICHOLAS TOPLEY *Kidney International*, Vol. 64, Supplement 88 (2003), pp. S84-S93.
8. Morphologic Changes in the Peritoneal Membrane of Patients with Renal Disease JOHN D. WILLIAMS, KATHRINE J. CRAIG, NICHOLAS TOPLEY, CHRISTOPHER VON RUHLAND, MAUREEN FALLON, GEOFFREY R. NEWMAN, RUTH K. MACKENZIE, and GERAINT T. WILLIAMS, on behalf of the Peritoneal Biopsy Study Group *J Am Soc Nephrol* 13: 470-479, 2002.
9. Longitudinal follow-up of CA125 in peritoneal effluent MARJA M. HO-DAC-PANNEKEET, JOHAN K. HIRALALL, DIRK G. STRUIJK, and RAYMOND T. KREDIET *Kidney International*, Vol. 51(1997), pp. 888-893.
10. DIALYSATE CANCER ANTIGEN 125 CONCENTRATION AS MARKER OF PERITONEAL MEMBRANE STATUS IN PATIENTS TREATED WITH CHRONIC PERITONEAL DIALYSIS, Raymond T. Krediet *Peritoneal Dialysis International*, Vol. 21, pp. 560-567.

## ΙΚΟΔΕΞΤΡΙΝΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΤΟΝΑΪΚΗ ΚΑΘΑΡΣΗ: ΠΛΕΟΝΕΚΤΗΜΑΤΑ ΚΑΙ ΝΕΕΣ ΕΦΑΡΜΟΓΕΣ

Περικλής Δουζδαμπάνης

Νεφρολόγος, Διδάκτωρ Πανεπιστήμιου Πατρών,  
Μονάδα Χρόνιας Αιμοκάθαρσης «ΚΥΑΝΟΥΣ ΣΤΑΥΡΟΣ», Πάτρα

### Εισαγωγή

Τα περιτοναϊκά διαλύματα ικοδεξτρίνης, έχουν χρησιμοποιηθεί με επιτυχία από τους νεφρολόγους εδώ και 2 δεκαετίες. Η ικοδεξτρίνη είναι μία εναλλακτική ωσμωτικώς δρώσα ουσία. Αποτελεί ένα πολύπλοκο μείγμα υδατοδιαλυτών πολυμερών της γλυκόζης και έχει παρόμοια βιοχημική δομή με το γλυκογόνο. Τα περιτοναϊκά διαλύματα ικοδεξτρίνης παράγουν υπερδιήθημα μέσω κολλοειδο-ωσμωτικής πίεσης. Η απορρόφηση της ικοδεξτρίνης από την περιτοναϊκή κοιλότητα είναι περιορισμένη και επιτυγχάνεται μόνο μέσω επαγωγής από τα λεμφικά αγγεία του περιτοναίου<sup>1</sup>. Έτσι, η οσμωτική κλίση παραμένει σχετικά σταθερή και με αυτό τον τρόπο παράγεται υπερδιήθημα καθ' όλη τη διάρκεια της μακράς αλλαγής.

### Πλεονεκτήματα Ικοδεξτρίνης

Αρχικά, τα περιτοναϊκά διαλύματα ικοδεξτρίνης είχαν χρησιμοποιηθεί κατά την μακρά αλλαγή σε ασθενείς με ανεπάρκεια υπερδιήθησης και σ' ασθενείς με χαρακτηριστικά υψηλού μεταφορέα.

Οι Moberly και συν.<sup>2</sup> μελέτησαν την φαρμακοκινητική της ικοδεξτρίνης και αναφέρουν ότι μόνο το 40% της ολικής χορηγούμενης ικοδεξτρίνης απορροφάται από τα λεμφικά αγγεία της περιτοναϊκής κοιλότητας μετά από 12 ώρες από την χορήγηση της. Επίσης, αναφέρουν ότι τα επίπεδα της χορηγούμενης ικοδεξτρίνης και των διαφόρων μεταβολιτών της αυξάνονται κατά την διάρκεια του χρόνου παραμονής του διαλύματος ενώ ελαττώνονται κατά την έξοδο του. Επίσης μία ποσότητα της απορροφημένης ικοδεξτρίνης (περί τα 20%) και των διαφόρων μεταβολιτών της από την περιτοναϊκή κοιλότητα αποβάλλεται είτε μέσω ΠΚ είτε μέσω υπολειμματικής διούρησης<sup>2</sup>. Από αποτελέσματα κλινικών ερευνών, προκύπτει ότι αρχικά οι συγκεντρώσεις των διαφόρων μεταβολιτών της ικοδεξτρίνης αυξάνονται μετά από 7-10 ημέρες και στην συνέχεια παραμένουν σταθερά στο πλάσμα σε κατάσταση ισορροπίας<sup>3,4,5,6,7</sup>. Οι Rodriguez-Carmona και συν.<sup>8</sup> ανέφεραν ότι σε ασθενείς υπό αυτοματοποιημένη περιτοναϊκή κάθαρση (ΑΠΚ) στους οποίους χορηγήθηκαν 2 αλλαγές με ικοδεξτρίνη, τα επίπεδα των μεταβολιτών της ικοδεξτρίνης δεν παρουσίασαν στατιστικώς σημαντική μεταβολή σε σύγκριση με αυτά των ασθενών στους οποίους χορηγήθηκε μια καθημερινή αλλαγή με ικοδεξτρίνη.

Η μακροχρόνια έκθεση του περιτοναίου στα συμβατικά διαλύματα γλυκόζης, διαμέσου των προϊόντων αποδόμησης της γλυκόζης (GDPs) και των προϊόντων της μη ενζυμικής γλυκοζυλίωσης (AGEs), μπορεί να προάγει δομικές αλλαγές της περιτοναϊκής μεμβράνης όπως την απογύμνωση των μεσοθηλιακών κυττάρων, την λέπτυνση του υπο-μεσοθηλίου, την νέο-αγγειογένεση και την αγγειακή υαλίνωση<sup>9</sup>. Επιπλέον, τα AGEs αυξάνουν την αγγειακή διαπερατότητα και έτσι προκαλούν βλάβη και καταστροφή της περιτοναϊκής μεμβράνης<sup>10</sup>. Τα GDPs καθώς και τα AGEs μπορούν να προκαλέσουν φλεγμονή και ίνωση της περιτοναϊκής μεμβράνης<sup>11</sup>. Τα περιτοναϊκά διαλύματα ικοδεξτρίνης έχουν σαν ρυθμιστικό διάλυμα έναν εστέρα του γαλακτικού οξέως, έχουν παρόμοια ωσμωτικότητα με το πλάσμα και είναι χαμηλής περιεκτικότητας σε GDPs. Επομένως, θεωρούνται περισσότερο βιοσυμβατά συγκριτικά με τα συμβατικά διαλύματα της γλυκόζης. Ex vivo και in vivo μελέτες αναφέρουν ότι τα διαλύματα ικοδεξτρίνης είναι περισσότερο βιοσυμβατά από τα συμβατικά διαλύματα της γλυκόζης<sup>12,13</sup>. Ωστόσο, υπάρχουν αντιφατικά αποτελέσματα που αφορούν την συσχέτιση της χρήσης των διαλυμάτων ικοδεξτρίνης με την φλεγμονή του περιτοναίου<sup>14,15,16</sup>. Επιπλέον, αποτελέσματα αναδρομικών μελετών εμπλέκουν την χρήση των διαλυμάτων γλυκόζης με την ανάπτυξη σκληρυντικής περιτονίτιδας<sup>17,18</sup>. Η συσχέτιση των διαλυμάτων ικοδεξτρίνης με την σκληρυντική περιτονίτιδα, που αναφέρεται από κάποιους μελετητές, πιθανότατα να μην είναι αιτιατή και να μπορεί να εξηγηθεί από την ένδειξη της χρήσης της καθώς και από το μεγαλύτερο χρόνο παραμονή των ασθενών στην ΠΚ<sup>19</sup>.



Τα περιτοναϊκά διαλύματα ικοδεξτρίνης υπερέχουν στην παραγωγή υπερδιηθήματος συγκριτικά με τα υπέρτονα διαλύματα γλυκόζης, όταν αυτά χρησιμοποιούνται σε ασθενείς με χαρακτηριστικά υψηλού μεταφορέα στην ΑΠΚ<sup>4</sup>. Η επίπτωση των διαλυμάτων ικοδεξτρίνης στην μακρόχρονη διατήρηση της ΠΚ καθώς και στην ενίσχυση της υπερδιήθησης σε περιτοναϊκούς ασθενείς με ανεπάρκεια υπερδιήθησης έχουν ήδη τεκμηριωθεί. Η υπερφόρτωση των ασθενών υπό ΠΚ με υγρά προκαλεί αρτηριακή υπέρταση και καρδιαγγειακή νόσο. Σε περιτοναϊκούς ασθενείς που χρησιμοποίησαν διαλύματα ικοδεξτρίνης έχει αναφερθεί μείωση του εξωκυττάριου όγκου καθώς και της ολικής ποσότητας υγρών<sup>20,21</sup>. Επιπλέον, έχει παρατηρηθεί μείωση της αρτηριακής πίεσης σε ασθενείς υπό ΑΠΚ, στους οποίους έγινε αντικατάσταση της μακράς αλλαγής από συμβατικό διάλυμα γλυκόζης σε διάλυμα ικοδεξτρίνης<sup>22</sup>. Αναφορικά με την αποβολή νατρίου με την ΠΚ, οι Plum και συν.<sup>21</sup> αναφέρουν αύξηση της αποβολής νατρίου με την χρήση των διαλυμάτων ικοδεξτρίνης σε ασθενείς υπό ΑΠΚ, ενώ οι Fourtounas και συν.<sup>23</sup> αναφέρουν ότι η χρήση των διαλυμάτων ικοδεξτρίνης έχει ως αποτέλεσμα την αύξηση της αποβολής νατρίου τόσο στην ΑΠΚ όσο και στη ΣΦΠΚ. Μερικοί ερευνητές αναφέρουν ότι με τα διαλύματα ικοδεξτρίνης επιτυγχάνεται καλύτερος μεταβολικός και γλυκαιμικός έλεγχος και αύξηση του παραγόμενου διηθήματος σε περιτοναϊκούς διαβητικούς ασθενείς με χαρακτηριστικά υψηλού μεταφορέα<sup>24</sup>.

### **Νέες Εφαρμογές της Ικοδεξτρίνης στη Περιτοναϊκή Κάθαρση**

#### **• Μεικτά Διαλύματα**

Η ανεπάρκεια υπερδιήθησης είναι αποτέλεσμα της βλάβης του περιτοναίου. Επομένως, στόχος των νέων θεραπειών στην ΠΚ θα πρέπει να είναι η διατήρηση της λειτουργικότητας του περιτοναίου για όσο το δυνατόν περισσότερο χρόνο. Η μείωση της έκθεσης στην γλυκόζη με την χρήση διαλυμάτων ικοδεξτρίνης κατά την μακρά αλλαγή, ή με την χρήση «δίτροπων διαλυμάτων» (bimodal solutions) ή με την εισαγωγή καινούριων οσμωτικών εναλλακτικών δρυσών ουσιών θα μπορούσε να αποτρέψει τις μακροχρόνιες καταστρεπτικές αλλαγές στην περιτοναϊκή μεμβράνη και κατ' επέκταση να συμβάλει στην διατήρηση της μεθόδου και στην επιβίωση των ασθενών.

Τα «δίτροπα» (bimodal) ή «συνδυαστικά διαλύματα» (combined) είναι μεικτά διαλύματα ικοδεξτρίνης (6,8%-7,5%) και γλυκόζης (1,36%-2,61%). Τα μεικτά διαλύματα έχουν ως σκοπό την μείωση της έκθεσης στην γλυκόζη καθώς και την ενίσχυση του ρυθμού υπερδιήθησης χρησιμοποιώντας το συνδυαστικό αποτέλεσμα της κολλοειδο-ωσμωτικής και κρυσταλοειδο-ωσμωτικής πίεσης κατά την διάρκεια της ίδιας αλλαγής. Οι Peers και συν.<sup>25</sup> ήταν οι πρώτοι που χρησιμοποίησαν μεικτό διάλυμα γλυκόζης και ικοδεξτρίνης. Οι Jenkins και συν.<sup>26</sup> αναφέρουν ότι το προφίλ της υπερδιήθησης των περιτοναϊκών ασθενών που χρησιμοποίησαν μεικτά διαλύματα ήταν ενισχυμένο σε σύγκριση με το προφίλ υπερδιήθησης των διαφόρων συμβατικών διαλυμάτων γλυκόζης (διαφορετικών συγκεντρώσεων) καθώς και με αυτό των διαλυμάτων ικοδεξτρίνης. Επιπλέον, παρατήρησαν ότι το παραγόμενο υπερδιήθημα από την χρήση των μεικτών περιτοναϊκών διαλυμάτων ήταν ίδιο μ' αυτό που παράγεται από την χρήση των υπέρτονων διαλυμάτων γλυκόζης<sup>26</sup>. Αποτελέσματα από μια προοπτική τυχαιοποιημένη δασταυρούμενη μελέτη, αναφέρουν αύξηση του παραγόμενου υπερδιηθήματος με την χρήση μεικτών διαλυμάτων κατά την μακρά αλλαγή συγκριτικά μ' αυτό που παράγεται κατά την μακρά αλλαγή με διαλύματα ικοδεξτρίνης<sup>27</sup>. Σε άλλες δύο μελέτες από την ομάδα των Freida και συν.<sup>28,29</sup> αναφέρεται ενίσχυση του προφίλ υπερδιήθησης και της απομάκρυνσης νατρίου σε ασθενείς με χαρακτηριστικά υψηλού μεταφορέα υπό ΑΠΚ, οι οποίοι χρησιμοποίησαν μεικτά διαλύματα χαμηλής συγκέντρωσης νατρίου κατά την μακρά αλλαγή σε σύγκριση με διαλύματα ικοδεξτρίνης.

Ωστόσο, θα μπορούσε να πιθανολογηθεί ότι η ενίσχυση της αποβολής νατρίου καθώς και της αποβολής υγρών, που παρατηρήθηκε στην ομάδα των ασθενών που ελάμβαναν μεικτά διαλύματα ήταν μέχρι κάποιου βαθμού το αποτέλεσμα της χαμηλής συγκέντρωσης νατρίου στο περιτοναϊκό διάλυμα (121 mEq/L). Η υπονατρίαμία θα μπορούσε να θεωρηθεί ως μια πιθανή παρενέργεια της συγκεκριμένης τακτικής λόγω της αυξημένης αποβολής του νατρίου.

- Δύο καθημερινές αλλαγές με διαλύματα ικοδεξτρίνης

Μία νέα εφαρμογή της ικοδεξτρίνης είναι η χρήση δύο καθημερινών αλλαγών με διαλύματα ικοδεξτρίνης σε ασθενείς με ανεπάρκεια διήθησης είτε με σκοπό την αύξηση του ρυθμού υπερδιήθησης είτε την μείωση στην έκθεση στην γλυκόζη. Η χρήση των διαλυμάτων ικοδεξτρίνης κατά την διάρκεια της μακράς αλλαγής, στηρίχθηκε σε πειραματικά δεδομένα από προσομοιώσεις σε υπολογιστή, που δείχνουν ότι η ικοδεξτρίνη παράγει αργά αλλά με αυξανόμενο ρυθμό υπερδιήθημα μετά τις 8-10 ώρες παραμονή της στην περιτοναϊκή κοιλότητα<sup>30</sup>. Σε αντίθεση, από κλινικά δεδομένα μιας μελέτης της ομάδας Ωραιόπουλου, προκύπτει ότι το παραγόμενο υπερδιήθημα από την ικοδεξτρίνη δεν αυξάνεται σημαντικά μετά από 10 ώρες παραμονής του διαλύματος στην περιτοναϊκή κοιλότητα<sup>31</sup>. Οι Gobin και συν.<sup>32</sup> ανέφεραν μια σημαντικού βαθμού μείωση της έκθεσης στην γλυκόζη σε ασθενείς υπό ΑΠΚ οι οποίοι έλαβαν 2 καθημερινές αλλαγές με διαλύματα ικοδεξτρίνης. Θα πρέπει να σημειωθεί ότι οι συγγραφείς παρατήρησαν αύξηση κατά το διπλάσιο της συγκέντρωσης ικοδεξτρίνης στο πλάσμα των ασθενών κατά την τρίμηνη διάρκεια της μελέτης<sup>32</sup>. Επιπρόσθετα, αύξηση του ρυθμού υπερδιήθησης, μείωση της συγκέντρωσης πλάσματος του εγκεφαλικού νατριο-ουρηπτικού πεπτιδίου, μείωση της αριστερής κοιλιακής μάζας καθώς και βελτίωση διαφόρων παραμέτρων της καρδιακής λειτουργίας, παρατηρήθηκε σε ασθενείς με ανεπάρκεια υπερδιήθησης στους οποίους χορηγήθηκαν δυο καθημερινές αλλαγές με ικοδεξτρίνη<sup>33,34</sup>. Θα πρέπει να τονιστεί, ότι και στις δύο μελέτες τα επίπεδα ικοδεξτρίνης και των μεταβολιτών της στο πλάσμα παρέμειναν σταθερά<sup>33,34</sup>. Επίσης, μείωση του σωματικού βάρους και της αρτηριακής πίεσης και αύξηση του ρυθμού υπερδιήθησης αναφέρεται και σε μία άλλη μελέτη 9 περιτοναϊκών ασθενών με ανεπάρκεια υπερδιήθησης στους οποίους συνταγογραφήθηκαν δυο καθημερινές αλλαγές με ικοδεξτρίνη<sup>35</sup>. Επίσης, στατιστική σημαντικού βαθμού αύξηση του ρυθμού υπερδιήθησης, παρατηρήθηκε σε 8 περιτοναϊκούς ασθενείς με ανεπάρκεια υπερδιήθησης στους οποίους χορηγήθηκε μία επιπλέον αλλαγή με ικοδεξτρίνη<sup>36</sup>. Ενδιαφέρον παρουσιάζει η παρατήρηση ότι η υπολειπόμενη νεφρική λειτουργία παρέμεινε σταθερή κατά την διάρκεια των 6 μηνών της μελέτης<sup>36</sup>. Ωστόσο, προσοχή θα πρέπει να δοθεί στο ενδεχόμενο μιας πιθανής τοξικότητας μέσω της μακροχρόνιας συσσώρευσης της ικοδεξτρίνης και των διαφόρων μεταβολιτών της<sup>37,38</sup>. Εως τώρα, δεν έχει καταγραφεί καμία τοξικότητα από την μακροχρόνια συσσώρευση της ικοδεξτρίνης και των μεταβολιτών της. Το αυξημένος κόστος της μεθόδου με την διπλή συνταγογράφηση της ικοδεξτρίνης θα πρέπει πάντα να συνυπολογίζεται αλλά θα πρέπει και να συγκρίνεται με το μεγαλύτερο κόστος της αιμοκάθαρσης. Πρόσφατα, η ομάδα εργασίας της Καναδικής Νεφρολογικής Εταιρίας συνέστησε την χορήγηση δύο καθημερινών αλλαγών με ικοδεξτρίνη καθώς και την χρήση μεικτών διαλυμάτων σε περιτοναϊκούς ασθενείς με ανεπάρκεια υπερδιήθησης με σκοπό την ενίσχυση της υπερδιήθησης<sup>39</sup>.

- Περιτοναϊκή κάθαρση με μια και μοναδική αλλαγή με ικοδεξτρίνη σε ασθενείς με συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια ανθεκτική στην συντηρητική θεραπεία

Η ευρεία εφαρμογή της ΠΚ στην αντιμετώπιση ασθενών με συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια ανθεκτική στην συντηρητική θεραπεία ολοένα και αυξάνεται. Η καρδιακή συμφορητική ανεπάρκεια χαρακτηρίζεται από υπερφόρτωση με υγρά και οίδημα των ασθενών λόγω της κατακράτησης υδάτος και άλατος καθώς και από αζωθαιμία λόγω της υπερβολικής χρήσης διουρητικών και της μείωσης της νεφρικής άρδευσης. Η αποτελεσματικότητα της ΠΚ στην αντιμετώπιση της συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας έχει ήδη τεκμηριωθεί<sup>40</sup>. Η εφαρμογή της ΠΚ στην αντιμετώπιση της συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας συμβάλλει στην αιμοδυναμική σταθερότητα, στην διατήρηση υπολειπόμενης νεφρικής λειτουργίας και στην καλύτερη ποιότητα ζωής των ασθενών. Πρόσφατες μελέτες, προτείνουν ως εναλλακτική λύση την εφαρμογή ενός απλοποιημένου σχήματος ΠΚ - χορήγηση μίας μόνο αλλαγής με διάλυμα ικοδεξτρίνης χωρίς επιπρόσθετες αλλαγές - σε ασθενείς με συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια ανθεκτική στην συντηρητική θεραπεία με ή χωρίς χρόνια νεφρική ανεπάρκεια<sup>41,42,43</sup>. Προς το παρόν, υπάρχουν αριθμητικά λίγες κλινικές μελέτες και με πολύ περιορισμένο αριθμό ασθενών σχετικές με την νέα αυτή εφαρμογή της ικοδεξτρίνης αλλά υπάρχει ένα συνεχώς αυξανόμενο ενδιαφέρον από την περιτοναϊκή κοινότητα. Οι Bertoli και συν.<sup>41</sup> ήταν οι πρώτοι που ανέφεραν

θετικά προκαταρκτικά αποτελέσματα αναφορικά με την χρήση μίας μοναδικής αλλαγής με διάλυμα ικοδεξτρίνης σε 2 ασθενείς με συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια και μετρίου βαθμού χρόνιας νεφρικής ανεπάρκειας. Οι συγγραφείς ανέφεραν μείωση της νοσηρότητας και βελτίωση της ποιότητας των ασθενών με την εφαρμογή αυτού του απλοποιημένου σχήματος ΠΚ<sup>41</sup>. Οι Basile και συν.<sup>42</sup> ανέφεραν παρόμοια αποτελέσματα σε 3 ασθενείς οι οποίοι υποβλήθηκαν σε μία μόνο νυκτερινή αλλαγή με διάλυμα ικοδεξτρίνης και σε 1 ασθενή ο οποίος υποβλήθηκε σε απλοποιημένο σχήμα περιτοναϊκής κάθαρσης με δύο αλλαγές (7,5% ικοδεξτρίνης +1,36% ισότονο διάλυμα γλυκόζης). Πρόσφατα οι Sanchez και συν.<sup>43</sup> ανέφεραν ικανοποιητικά αποτελέσματα σε 13 ασθενείς με συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια οι οποίοι έλαβαν μια μόνο νυκτερινή αλλαγή με διάλυμα ικοδεξτρίνης. Οι συγγραφείς υποστήριξαν ότι η ΠΚ είναι η επικρατέστερη οικονομική στρατηγική στην διαχείριση ασθενών με συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια λόγω του μικρότερου αριθμού νοσηλείων και του μικρότερου ποσοστού θνησιμότητας, του μικρότερου κόστους της μεθόδου (ΠΚ με μόνο μία αλλαγή) σε σύγκριση με την αιμοκάθαρση και της βελτίωσης της ποιότητας ζωής των ασθενών<sup>43</sup>. Μεταξύ των πιθανών πλεονεκτημάτων της συγκεκριμένης εφαρμογής της ικοδεξτρίνης σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια θα πρέπει να συγκαταλέγονται, ένας θεωρητικά πιο φυσιολογικός ρυθμός υπερδιήθησης, η αποφυγή της τοξικότητας της γλυκόζης, αιμοδυναμική σταθερότητα, διατήρηση της υπολειπόμενης νεφρικής λειτουργίας, πιθανό όφελος τρόπου ζωής και απλοποίηση της μεθόδου, μειωμένος αριθμός επεισοδίων περιτονίτιδας (μοναδική αλλαγή), βελτίωση της ποιότητας ζωής και μικρότερο κόστος μεθόδου συγκριτικά με την αιμοκάθαρση.

Συμπερασματικά, η χορήγηση δύο καθημερινών αλλαγών με ικοδεξτρίνη καθώς και η εφαρμογή των μεικτών περιτοναϊκών διαλυμάτων ικοδεξτρίνης και γλυκόζης συστήνονται στην αντιμετώπιση των περιτοναϊκών ασθενών με ανεπάρκεια υπερδιήθησης με σκοπό την ενίσχυση της υπερδιήθησης και την μείωση της έκθεσης στην γλυκόζη. Η εφαρμογή του απλοποιημένου σχήματος ΠΚ με μια μόνο αλλαγή με ικοδεξτρίνη θα μπορούσε να θεωρηθεί ως εναλλακτική θεραπεία στην αντιμετώπιση ασθενών με συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια με ή χωρίς επηρεασμένη νεφρική λειτουργία.

## Βιβλιογραφία:

1. Davies D. Kinetics of icodextrin. *Perit Dial Int* 1994; 14(Suppl2):S45-50.
2. Moberly JB, Mujais S, Gehr T, Hamburger R, Sprague S, Kucharski A, et al. Pharmacokinetics of icodextrin in peritoneal dialysis patients. *Kidney Int Suppl* 2002;81:S23-S33.
3. Mistry CD, Gokal R, Peers E. A randomized multicenter clinical trial comparing isosmolar icodextrin with hyper-osmolar glucose solutions in CAPD. MIDAS Study Group. Multicenter Investigation of Icodextrin in Ambulatory Peritoneal Dialysis. *Kidney Int* 1994;46:495-503.
4. Garcia - Lopez E, Anderstam B, Heimbürger O, Amici G, Werynski A, Lindholm B. Determination of high and low molecular weight molecules of icodextrin in plasma and dialysate, using gel filtration chromatography, in peritoneal dialysis patients. *Perit Dial Int* 2005;25:181-191.
5. Plum J, Gentile S, Verger C, Brunkhorst R, Bahner U, Faller B, et al. Efficacy and safety of a 7.5% icodextrin peritoneal dialysis solution in patients treated with automated peritoneal dialysis. *Am J Kidney Dis* 2002;39:862-871.
6. Ota K, Akiba T, Nakao T, Nakayama M, Maeba T, Park MS, et al. Peritoneal ultrafiltration and serum icodextrin concentration during dialysis with 7.5% icodextrin solution in Japanese patients. *Perit Dial Int* 2003;23:356-361.
7. de Boer AW, Schroeder CH, van Vliet R, Willems JL, Monnens LA. Clinical experience with icodextrin in children: ultrafiltration profiles and metabolism. *Pediatr Nephrol* 2000;15:21-24.
8. Rodriguez - Carmona A, Perez Fontan M, Garcia - Lopez E, García Falcón T, Díaz Cambre H. Use of icodextrin during nocturnal automated peritoneal dialysis allows sustained ultrafiltration while reducing the peritoneal glucose load: a randomized crossover study. *Perit Dial Int* 2007;27:260-266.
9. Perl J, Nessim JS, Barman JM. The biocompatibility of neutral Ph, Low-GDP peritoneal dialysis solutions: benefit at bench, bedside, or both? *Kidney Int* 2011;79:814-824.
10. Charonis AS, Reger LA, Dege JE, Kouzi - Koliakos K, Furcht LT, Wohlhueter RM, et al. Laminin alterations after in vitro non enzymatic glycosylation. *Diabetes* 1990;39:807-814.
11. Honda K, Nitta K, Horita S, Yumura W, Nihei H, Nagai R, et al. Accumulation of advanced glucation and products in the peritoneal vasculature of continuous ambulatory peritoneal dialysis patients with low ultrafiltration. *Nephrol Dial Transplant* 1999;14:1541-1549.

12. Garcia-Lopez E, Lindholm B, Tranaeus A. Biocompatibility of new peritoneal solutions: clinical experience. *Perit Dial Int* 2000;20(suppl5):S48-S56.
13. Posthuma N, ter Wee PM, Donker AJ, Oe PL, Peers EM, Verbrugh HA. Assessment of the effectiveness, safety, and biocompatibility of icodextrin in automated peritoneal dialysis. The dextrin in APD in Amsterdam (DIANA) Group. *Perit Dial Int* 2000;20(Suppl2):S106-S113.
14. Parikova A, Zweers MM, Struijk DG, Krediet RT. Peritoneal effluent markers of inflammation in patients treated with icodextrin-based and glucose-based dialysis solutions. *Adv Perit Dial* 2003;19:186-190.
15. Moriishi M, Kawanishi H. Icodextrin and intraperitoneal inflammation. *Perit Dial Int* 2008;28(Suppl3):S205-210.
16. Moriishi M, Kawanishi H, Watanabe H, Tsuchiya S. Effect of icodextrin-based peritoneal dialysis solution on peritoneal membrane. *Adv Perit Dial* 2005;21:21-24.
17. Lambie ML, John B, Mushahar L, Huckvale C, Davies SJ. the peritoneal osmotic conductance is low well before the diagnosis of encapsulating peritoneal sclerosis is made. *Kidney Int* 2010;78:611-618.
18. Korte MR, Sampimon DE, Lingsma HF, Fieren MW, Looman CW, Zietse R, et al. Risk factors associated with encapsulating peritoneal sclerosis in DUTCH EPS Study. *Perit Dial Int* 2013;31:269-278.
19. Krediet RT. Effects of icodextrin on the peritoneal membrane. *Nephrol Dial Transplant* 2010;25:1373-5.
20. Konings JC, Kooman JP, Schonc M, Gladziwa U, Wirtz J, van den Wall Bake AW, et al. Effect of icodextrin on volume status, blood pressure and echocardiographic parameters: a randomized study. *Kidney Int* 2003;63:1556-1563.
21. Plum J, Gentile S, Verger C, Brunkhorst R, Bahner U, Faller B, et al. Efficacy and safety of a 7.5% icodextrin peritoneal dialysis solution in patients treated with automated peritoneal dialysis. *Am J Kidney Dis* 2002;39:862-871.
22. Woodrow G, Oldroyd B, Stables G, Gibson J, Turney JH, Brownjohn AM. Effects of icodextrin in automated peritoneal dialysis on blood pressure and bioelectrical impedance analysis. *Nephrol Dial Transplant* 2000;15:862-866.
23. Fourtounas C, Dousdampanis P, Hardalias A, Vlachojannis JG. Sodium removal and peritoneal dialysis modalities: no differences with optimal prescription of icodextrin. *Artif Organs*. 2013;37:E107-E113.
24. Paniagua R, Ventura MD, Avila-Diaz M, Cisneros A, Vicenté-Martínez M, Furlong MD, et al. Icodextrin improves metabolic and fluid management in high and high-average transport diabetic patients. *Perit Dial Int* 2009;29:422-432.
25. Peers E. Icodextrin plus glucose combination for use in CAPD. *Perit Dial Int* 1997;17(Suppl 2):S102-S111.
26. Jenkins SB, Wilkie ME. An exploratory study of a novel peritoneal combination dialysate (1.36% glucose/7.5% icodextrin), demonstrating improved ultrafiltration compared to either component studied alone. *Perit Dial Int* 2003;23:475-480.
27. Dallas F, Jenkins FB, Wilkie ME. Enhanced ultrafiltration using 7.5% icodextrin/1.36% glucose combination dialysate: a pilot study. *Perit Dial Int* 2004;24:542-546.
28. Freida P, Issad B, Dratwa M, Lobbedez T, Wu L, Leyboldt JK, et al. A combined crystalloid and colloid PD solution as a glucose-sparing strategy for volume control in high transport APD patients: a prospective multicenter study. *Perit Dial Int* 2009;29:433-442.
29. Freida P, Galach M, Divino Filho JC, Werynski A, Lindholm B. Combination of crystalloid (glucose) and colloid (icodextrin) osmotic agents markedly enhances peritoneal fluid and solute transport during the long peritoneal dialysis dwell. *Perit Dial Int* 2007;27:267-276.
30. Rippe B, Levin L. Computer simulations of ultrafiltration profiles for an icodextrin-based peritoneal fluid in CAPD. *Kidney Int* 2000;57:2546-2556.
31. Jeloka TK, Ersoy FF, Yavuz M, Sahu KM, Camsari T, Utaş C, et al. What is the optimal dwell time for maximizing ultrafiltration with icodextrin exchange in automated peritoneal dialysis patients? *Perit Dial Int* 2006;26:336-340.
32. Gobin J, Fernando S, Santacrose S, Finkelstein FO. The utility of two daytime icodextrin exchanges to reduce dextrose exposure in automated peritoneal dialysis patients: a pilot study of nine patients. *Blood Purif* 2008;26:279-283.
33. Sav T, Oymak O, Inanc MT, Dogan A, Tokgoz B, Utaş C. Effects of twice-daily icodextrin administration on blood pressure and left ventricular mass in patients on continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Perit Dial Int* 2009;29:443-449.
34. Sav T, Inanc MT, Dogan A, Oymak O, Utaş C. Two daytime icodextrin exchanges decrease brain natriuretic peptide levels and improve cardiac functions in continuous ambulatory peritoneal dialysis patients. *Nephrology (Carlton)* 2010;15:307-312.
35. Dousdampanis P, Trigka K, Chu M, Khan S, Venturoli D, Oreopoulos DG, et al. Two icodextrin exchanges per day in peritoneal dialysis patients with ultrafiltration failure: one center's experience and review of the literature. *Inter Urol Nephrol* 2011;43:203-209.

36. Ballout A, Garcia - Lopez E, Struyven J, Maréchal C, Goffin E. Double-dose icodextrin to increase ultrafiltration in pd patients with inadequate ultrafiltration. *Perit Dial Int* 2011;42:147-154.
37. Dousdampanis P, Oreopoulos DG, Bargman JM. Twice-daily icodextrin for ultrafiltration failure. *Perit Dial Int*. 2011;31:598.
38. Dousdampanis P, Trigka K, Bargman JM. Bimodal solutions or twice-daily icodextrin to enhance ultrafiltration in peritoneal dialysis patients. *Int J Nephrol*. 2013;2013:424915.
39. Blake PG, Bargman JM, Brimble KS, Davison SN, Hirsch D, McCormick BB, et al. Clinical Practice Guidelines and Recommendations on Peritoneal Dialysis Adequacy 2011. *Perit Dial Int* 2011;31:218-239.
40. Khalifeh N, Vyhytil A, Hörl WH. The role of peritoneal dialysis in the management of treatment-resistant congestive heart failure: A European perspective. *Kidney Int Suppl*. 2006;(103):S72-S75.
41. Bertoli SV, Ciurlino D, Maccario M, Martino S, Bigatti G, Traversi L, et al. Home peritoneal ultrafiltration in patients with severe congestive heart failure without end-stage renal disease. *Adv Perit Dial*. 2005;21:123-127.
42. Basile C, Chimienti D, Bruno A, Cocola S, Libutti P, Teutonico A, Cazzato F. [Is intermittent peritoneal dialysis with icodextrin a valid option in the long-term treatment of refractory congestive heart failure?]. *G Ital Nefrol*. 2009;26 (Suppl 46):44-49.
43. Sánchez JE, Ortega T, Rodríguez C, Díaz - Molina B, Martín M, García-Cueto C, Vidau P, Gago E, Ortega F. Efficacy of peritoneal ultrafiltration in the treatment of refractory congestive heart failure. *Nephrol Dial Transplant*. 2010;25:605-610.



Χρίστος Ντιούδης

Διευθυντής Ε.Σ.Υ., Υπεύθυνος Μονάδας Τεχνητού Νεφρού, Γενικό Νοσοκομείο Δράμας,  
Δράμα

Η Οξεία Νεφρική Βλάβη (ONB) είναι ένα συχνό κλινικό σύνδρομο με αυξανόμενη επίπτωση, υψηλή θνητότητα και νοσηρότητα καθώς και υψηλό κόστος θεραπείας.

Η κρεατινίνη του ορού αποτελεί μέχρι και σήμερα τον κυριότερο βιοδείκτη του συνδρόμου. Ο ρόλος της όμως στην πρώιμη διάγνωση της ONB είναι αμφισβητούμενος.

Τα τελευταία χρόνια νέοι βιοδείκτες ONB ανακαλύφθηκαν. Τα νέα αυτά βιομόρια, προκειμένου να αξιοποιηθούν κλινικά θα πρέπει να αναγνωρίζουν στον κατάλληλο χρόνο τούς ασθενείς υψηλού κινδύνου για ONB, να θέτουν έγκαιρα τη διάγνωση της νεφρικής βλάβης, να συμβάλουν στη σταδιοποίηση του συνδρόμου, να προσφέρουν πληροφορίες σχετικά με την πρόγνωση, να συμβάλουν στον προσδιορισμό της αιτίας και του ιστού προέλευσης και τελικά να προσδιορίζονται εύκολα και φτηνά στον ορό και στα ούρα. Βιομόρια που φαίνεται να πληρούν κάποια από τα ως άνω χαρακτηριστικά είναι η συνδεόμενη με την ζελατινάση των ουδετερόφιλων λιποκαλίνη (NGAL), η ιντερλευκίνη-18 (IL-18), το μόριο νεφρικής βλάβης-1 (KIM-1), η συνδεόμενη με τα λιπαρά οξέα ηπατικού τύπου πρωτεΐνη (L-FABP) και η κυστατίνη-C.

Η κλινική σημασία των βιοδεικτών αυτών μελετήθηκε, στην ONB μετά από καρδιοπνευμονική παράκαμψη, στη νεφροπάθεια από σκισσικά, στην καθυστερημένη λειτουργία του μοσχεύματος και στην ONB στους βαρέως πάσχοντες των μονάδων εντατικής θεραπείας, με αντικρουόμενα αποτελέσματα.

Ο δείκτης NGAL φαίνεται να έχει τη μεγαλύτερη διαγνωστική και προγνωστική αξία στην ONB και ακολουθούν η IL-18, το KIM-1 και η L-FABP. Η κυστατίνη-C του ορού είναι περισσότερο δείκτης νεφρικής λειτουργίας και λιγότερο βλάβης. Ο συνδυασμός περισσότερων του ενός δεικτών αυξάνει τη διαγνωστική απόδοση των δοκιμασιών.

Αν και ο ιδανικός βιοδείκτης της ONB, η τροπονίνη” της νεφρολογίας, παραμένει ζητούμενο, η χρήση των νέων αυτών δεικτών σε συνδυασμό με τους παραδοσιακούς δείκτες νεφρικής βλάβης θα συμβάλει σημαντικά στην πρώιμη διάγνωση και θεραπεία του συνδρόμου.

Ιωάννης Αθανασίου

Νεφρολόγος, Νεφρολογικό Τμήμα, Γενικό Νοσοκομείο Λευκωσίας, Κύπρος

### C3 σπειραματοπάθειες (C3Gs)

Η C3 σπειραματοπάθεια (C3Gs) είναι μια νέα οντότητα που περιγράφηκε πρόσφατα και χαρακτηρίζεται με βάση τον ανοσοφθορισμό από αποκλειστική εναπόθεση C3 στο σπείραμα, ενώ απουσιάζουν οι εναποθέσεις ανοσοσφαιρινών και δεικτών ενεργοποίησης της κλασσικής οδού του συμπληρώματος<sup>1</sup>. Η πλειοψηφία των περιπτώσεων της C3Gs, στο οπτικό μικροσκόπιο παρουσιάζουν αλλοιώσεις χαρακτηριστικές της μεμβранουπερπλαστικής σπειραματονεφρίτιδας (MPGN), αλλά και άλλες ιστολογικές εικόνες, όπως της μεσαγγειοπερπλαστικής, οξείας υπερπλαστικής και εξιδρωματικής και μηννοειδικής σπειραματονεφρίτιδας<sup>2</sup>. Στο ηλεκτρονικό μικροσκόπιο, εμφανίζονται πυκνές μεσαγγειακές, ενδομεμβρανικές, υποεπιθηλιακές και υπενδοθηλιακές εναποθέσεις. Η κύρια κατάταξη των MPGN γινόταν μεταξύ ιδιοπαθών και δευτεροπαθών μορφών, ενώ η παραδοσιακή ιστολογική ταξινόμηση, σε τύπου 1 (MPGN I), τύπου 2 (MPGN II) και τύπου 3 (MPGN III), βασίστηκε στη δομική εμφάνιση και θέση των πυκνών εναποθέσεων. Και οι δυο ταξινομήσεις παρουσιάζουν προβλήματα, καθώς δεν βασίζονται στην παθογένεια<sup>3,4</sup>. Τα τελευταία χρόνια με την απόκτηση νέων γνώσεων σχετικά με το ρόλο που διαδραματίζει το σύστημα του συμπληρώματος στην παθογένεια της C3Gs οδήγησε στο χαρακτηρισμό της νέας αυτής οντότητας «C3 σπειραματοπάθειες» μια δόκιμη και παθογενετικά ορθή ορολογία. Η νέα αυτή οντότητα περιλαμβάνει τις: 1. Νόσο των πυκνών εναποθέσεων 2. Ιδιοπαθή C3 σπειραματονεφρίτιδα 3. Μεμβранουπερπλαστική τύπου I ΣΝ με μεμονομένες υπενδοθηλιακές C3 εναποθέσεις 4. Οικογενή μεμβранουπερπλαστική ΣΝ τύπου III 5. Complement Factor H Related protein 5 (CFHR-5) Νεφροπάθεια.

### Το σύστημα του συμπληρώματος

Αποτελεί ένα από τα πιο σημαντικά στοιχεία του χυμικού σκέλους της φυσικής ανοσίας. Το πολύπλοκο αυτό βιολογικό σύστημα διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην ανοσιακή απάντηση και την φλεγμονώδη αντίδραση. Η ενεργοποίηση του συμπληρώματος επιτελείται μέσω της κλασσικής οδού, της εναλλακτικής οδού και της οδού της λεκτίνης. Και οι τρεις οδοί έχουν ως κύριο στόχο την πρωτεολυτική ενεργοποίηση του παράγοντα C3, με τελική κατάληξη την ενεργοποίηση της τελικής οδού και το σχηματισμό του συμπλόκου προσβολής της μεμβράνης C5b-9 (MAC)<sup>5</sup>. Το MAC δημιουργεί πόρους στα κυτταρικά τοιχώματα και την οσμωτική λύση των κυττάρων, ενώ μπορεί να καταστήσει τα νεφρικά παρεγχυματικά κύτταρα ικανά να απελευθερώσουν προφλεγμονώδεις κυτταροκίνες, προθρομβωτικούς παράγοντες, ρίζες οξυγόνου και αγγειοδραστικές ουσίες. Με στόχο την επίτευξη μιας ευαίσθητης ισορροπίας μεταξύ της αποτελεσματικής ανοσιακής απάντησης και της αποφυγής των καταστροφικών αποτελεσμάτων μιας ανεξέλεγκτης ενεργοποίησης, το σύστημα του συμπληρώματος βρίσκεται υπό συνεχή επίδραση διαλυτών και μεμβρανικών ρυθμιστικών πρωτεϊνών<sup>6</sup>. Ένας αυξανόμενος αριθμός αυτοαντισωμάτων και μεταλλάξεων στα γονίδια που κωδικοποιούν τις πρωτεΐνες που εμπλέκονται στο σχηματισμό ή την ρύθμιση της εναλλακτικής οδού του συμπληρώματος, συνδέονται με την παθογένεια του άτυπου ουραιμικού αιμολυτικού συνδρόμου (aHUS) και των C3 σπειραματοπαθειών<sup>7,8</sup>.

### Νόσος πυκνών εναποθέσεων (DDD)

Χαρακτηρίζεται από την εξαιρετικά σκοτεινή ως «κορδέλα» εμφάνιση της βασικής σπειραματικής μεμβράνης λόγω των πυκνών εναποθέσεων στην lamina densa, απ' όπου πήρε και το όνομα της<sup>9</sup>, αλλά και στη κάψα του Bowman 30%, στην σωληνιακή βασική μεμβράνη 24%<sup>10</sup>. Στο οπτικό μικροσκόπιο οι πιο κοινές ιστολογικές εικόνες περιλαμβάνουν την μεσαγγειοπερπλαστική 45%, μεμβранουπερπλαστική 25%, μηννοειδική 18% και οξεία υπερπλαστική και εξιδρωματική 12% σπειραματονεφρίτιδα<sup>2</sup>. Έτσι είναι σαφές ότι ο χαρακτηρισμός της DDD ως υπότυπος MPGN τύπου II είναι ανακριβής. Προσβάλλει συνήθως παιδιά, αλλά σε μια σειρά, πάνω από το ένα πέμπτο των προσβεβλημένων ατόμων, ήταν ηλικίας

άνω των 60 ετών<sup>11</sup>. Τα κλινικά χαρακτηριστικά της νόσου περιλαμβάνουν πρωτεϊνουρία, αιματοουρία, υπέρταση και νεφρική ανεπάρκεια. Σε μερικές περιπτώσεις, εμφανίζονται και εξωνεφρικές εκδηλώσεις, όπως επίκτητη μερική λιποδυστροφία<sup>12</sup> και οφθαλμικά drusen (ocular drusen)<sup>13</sup>. Η νόσος χαρακτηρίζεται από την παρουσία C3 νεφριτικού παράγοντα (C3NeF) στο 80% των περιπτώσεων, ενώ στο 50% υποτροπιάζει στο νεφρικό μόσχευμα προκαλώντας συνήθως την απώλεια του σε 2,5 χρόνια<sup>14</sup>. Αυθόρμητη κλινική ύφεση της νόσου DDD συμβαίνει σπάνια<sup>15</sup>, ενώ η εξέλιξη σε τελικό στάδιο χρόνιας νεφρικής νόσου (ΤΣΧΝΑ), παρά τη συμβατική θεραπεία, παρατηρείται στο 40-50% των ασθενών στα 10 χρόνια από τη διάγνωση της νόσου<sup>3,8</sup>. Απομόνωση σπειραμάτων με την τεχνολογία laser (Laser Micro Dissection) από νεφρούς με DDD έδωσε τη δυνατότητα αναγνώρισης με φασματογραφία μάζας (mass spectrometry) πρωτεϊνών του συμπληρώματος, όπως C3, MAC complements, CFHR-5, αλλά και άλλων όπως Vitronectin. Apolipoprotein E<sup>16</sup>.

### **C3 σπειραματονεφρίδα (C3GN)**

Η C3GN είναι μια υποκατηγορία της C3Gs, στην οποία οι πυκνές εναποθέσεις βρίσκονται στο μεσάγγιο και στα σπειραματικά τριχοειδή (υπενδοθηλιακές ή υποεπιθηλιακές ή ασυνεχείς ενδομεμβρανικές). Η φασματομετρία μάζας αποκαλύπτει παρόμοια εικόνα όπως στην DDD. Στην αρχική μελέτη από την Γαλλία<sup>17</sup>, σε 19 ασθενείς με C3Gs το οπτικό μικροσκόπιο αποκάλυψε MPGN εικόνα σε περίπου στα δύο τρίτα των ασθενών, λιγότερη προτίμηση την παιδική ηλικία και χωρίς λιποδυστροφία ή οφθαλμικά drusen. Η εξέλιξη σε ΤΣΧΝΑ και η υποτροπή στο μόσχευμα είναι λιγότερο συχνή<sup>18</sup>.

### **CFHR-5 Νεφροπάθεια**

Οικογενής νεφρική νόσος που ενδημεί στον κυπριακό πληθυσμό<sup>19</sup>. Χαρακτηρίζεται από επίμονη μικροσκοπική αιματοουρία, μακροσκοπική αιματοουρία μετά από λοιμώξεις του ανώτερου αναπνευστικού κλινικά ομοιάζοντας με την IgA νεφροπάθεια<sup>20</sup>. Ο C3 NeF απουσιάζει, ενώ τα επίπεδα της C3 στον ορό είναι σχεδόν πάντα φυσιολογικά, γεγονός που υποδηλώνει ότι η υπερβολική ενεργοποίηση της C3 δεν συμβαίνει στην κυκλοφορία (όπως στην DDD), αλλά εντός του σπειράματος. Η εξέλιξη σε ΤΣΧΜΑ είναι συχνή στην ενήλικη ζωή και εμφανίζεται κυρίως στους άνδρες. Δέκα ασθενείς με CFHR-5 νεφροπάθεια υποβλήθηκαν σε επιτυχή μεταμόσχευση νεφρού<sup>20</sup>, ενώ σε ένα μεταμοσχευμένο ασθενή από μη συγγενή δότη, η νόσος υποτροπίασε στο μόσχευμα<sup>21</sup>. Η νόσος κληρονομείται με αυτοσωματικό επικρατούντα χαρακτήρα και οφείλεται σε ετερόζυγο εσωτερικό διπλασιασμό στα εξόνια 2-3 του γονιδίου του CFHR-5, μέλος της οικογένειας του παράγοντα Η (CFH).

### **Μονοκλωνικό αντίσωμα Eculizumab**

Η εκουλιζουμάμπη είναι ένα ανασυνδιασμένο, πλήρως ανθρωποποιημένο υδριβικό IgG2/IgG4 μονοκλωνικό αντίσωμα που κατευθύνεται έναντι της ανθρώπινης πρωτεΐνης του C5 συμπληρώματος. Αποτελείται από δυο βαριές αλυσίδες των 448 αμινοξέων και από δυο ελαφρές αλυσίδες των 214 αμινοξέων και έχει μοριακό βάρος περίπου 148 KDa. Περιλαμβάνει ανθρώπινης προέλευσης σταθερές περιοχές προερχόμενες από ποντικό και προοδευμένες μέσω εμβολιασμού στις ανθρώπινες περιοχές πλαίστιου της ελαφριάς και της βαριάς αλυσίδας<sup>22</sup>. Η εκουλιζουμάμπη είναι ένας αναστολέας της τελικής οδού του συμπληρώματος, ο οποίος δεσμεύεται ειδικά με υψηλή συγγένεια στην πρωτεΐνη C5 του συμπληρώματος αναστέλλοντας κατ' αυτόν τον τρόπο τη διάσπαση σε C5a και C5b και αποτρέποντας τη δημιουργία του συμπλέγματος προσβολής της μεμβράνης C5b-9 (MAC). Ως εκ τούτου αποκαθιστά τη ρύθμιση της τελικής οδού, διατηρώντας όμως τα πρώιμα συστατικά της ενεργοποίησης (για την οψωνινοποίηση των μικροοργανισμών και την απομάκρυνση των ανοσοσυμπλεγμάτων και των αποπτωτικών κυττάρων). **Ειδικές προφυλάξεις:** Για την μείωση του κινδύνου μηνιγγιτιδοκοκκικής λοίμωξης, όλοι οι ασθενείς πρέπει να εμβολιάζονται δυο εβδομάδες πριν από τη λήψη της εκουλιζουμαμπής. Δεν πρέπει να χορηγείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και της γαλουχίας. Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία πρέπει να χρησιμοποιούν αποτελεσματική αντισύλληψη κατά τη διάρκεια της θεραπείας έως 5 μήνες μετά. **Το δοσολογικό σχήμα** συνιστάται σε μια αρχική φάση διαρκείας 5 εβδομάδων,

ακολουθούμενη από μια φάση συντήρησης. **Αρχική φάση:** 960 mg εκουλιζουμάμπης χορηγούμενα μέσω ενδοφλέβιας έγχυσης 35 λεπτών κάθε εβδομάδα για 4 εβδομάδες, ακολουθούμενη από 1200 mg την πέμπτη εβδομάδα της αρχικής φάσης. **Φάση συντήρησης:** 1200 mg κάθε 14±2μέρες.

Μολονότι, κατά τη διάρκεια του 2012, η εκουλιζουμάμπη έχει αρχίσει να αναδύεται ως νέα στοχευμένη τροποποιητική θεραπεία για το aHUS, οι διαθέσιμες πληροφορίες σχετικά με την ανάπτυξη, την μακροχρόνια πρόγνωση και τις διάφορες θεραπείες που χρησιμοποιούνται για τις C3 σπειραματοπάθειες, είναι ελάχιστες. Καθώς, οι C3Gs χαρακτηρίζονται από την εναπόθεση των παραγόντων του συμπληρώματος, όπως η C3b και των προϊόντων διάσπασης της τελικής οδού, θεραπείες που στοχεύουν το σύμπλοκου προσβολής της μεμβράνης (MAC) θα μπορούσε να είναι ευεργετικές στην αντιμετώπιση της νόσου<sup>23</sup>. Μέχρι πρόσφατα, μόνο μεμονωμένα περιστατικά έχουν περιγραφεί, 3 περιστατικά με νόσο DDD<sup>24-26</sup> και 1 με ανθεκτικό στην θεραπεία MPGN1<sup>27</sup>. Στο πρώτο περιστατικό με νόσο DDD, μετά την θεραπεία με εκουλιζουμάμπη η λευκωματουρία αποκαταστάθηκε στα φυσιολογικά επίπεδα, η κρεατινίνη ορού μειώθηκε και τα αυξημένα επίπεδα στο πλάσμα sC5b-9 ομαλοποιήθηκαν<sup>24</sup>. Στο δεύτερο περιστατικό με νόσο DDD με υποτροπιάζουσα λευκωματουρία, μικροσκοπική αιματοουρία, χαμηλά επίπεδα C3 και τμηματική σκλήρυνση στο 40% των σπειραμάτων στην νεφρική βιοψία, μετά από θεραπεία με εκουλιζουμάμπη η λευκωματουρία μειώθηκε σημαντικά και η μικροσκοπική αιματοουρία εξαφανίστηκε. Οι επαναληπτικές βιοψίες νεφρού στους 6 και 18 μήνες έδειξαν σημαντική μείωση στην μεσαγγειακή υπερπλασία και στα σπειραματικά τριχοειδικά τοιχώματα και σημαντική μείωση στις εναποθέσεις C3 και C5b-9 στον ΑΦ. Ωστόσο, παρατηρήθηκε ατροφία σωληναρίων και επιδείνωση της σπειραματικής σκλήρυνσης<sup>25</sup>. Στο τρίτο περιστατικό με υποτροπή της νόσου DDD μετά την μεταμόσχευση, με λευκωματουρία, αυξημένη κρεατινίνη ορού και μηνοειδική σπειραματονεφρίτιδα, ενδοτριχοειδική υπερπλασία και λευκοκυτταρική διήθηση, παρά τη χορήγηση κορτικοειδών, Rituximab και πλάσμαφαιρέσεων, η εκουλιζουμάμπη κατάφερε να βελτιώσει άμεσα τόσο τις κλινικές όσο και τις βιοχημικές παραμέτρους αρχομένης από τη δεύτερη εβδομάδα της θεραπείας<sup>26</sup>. Το τέταρτο περιστατικό αφορά ασθενή με σοβαρή επιμένουσα μεμβρανουπερπλαστική σπειραματονεφρίτιδα (MPGN I) με νεφρωσικό σύνδρομο, περιφερικό οίδημα, αναιμία, πανκυτταροπενία, βακτηριαίμια και προσδευτική νεφρική ανεπάρκεια. Ο έλεγχος του συμπληρώματος έδειξε αυξημένα επίπεδα sC5b-9, C3NeF, έλλειψη CFHR-1 και μη ανιχνεύσιμα επίπεδα C3. Παρά την χορήγηση πλάσματος και συνεδριών πλάσμαφαιρέσεων η γενική κατάσταση του ασθενούς επιδεινώθηκε με σπασμούς, γαστρορραγία και αναπνευστική δυσχέρεια. Μετά την χορήγηση εκουλιζουμάμπης υπήρξε δραματική ανταπόκριση. Η νεφρική λειτουργία ομαλοποιήθηκε και οι νευρολογικές επιπλοκές βελτιώθηκαν μετά την πρώτη δόση, η αναιμία και η θρομβοκυτταροπενία μετά την δεύτερη και η λευκωματουρία και υποαλβουμιναιμία μετά την έκτη δόση<sup>27</sup>.

Πρόσφατα οι Bomback et al<sup>35</sup> δημοσίευσαν μια σειρά από έξι περιπτώσεις που έλαβαν θεραπεία με εκουλιζουμάμπη. Τρεις με νόσο DDD (ένας με υποτροπή στο μόσχευμα) και τρεις με C3GN (δύο με υποτροπή στο μόσχευμα). Μετά από ένα χρόνο θεραπεία, δύο από τους ασθενείς παρουσίασαν σημαντική βελτίωση στην νεφρική λειτουργία, ένας ασθενής παρουσίασε ύφεση του νεφρωσικού συνδρόμου και ένας άλλος άνκαι οι εργαστηριακές παράμετροι παρέμειναν σταθερές, η νέα βιοψία έδειξε ιστολογική βελτίωση. Ωστόσο οι δύο υπόλοιποι ασθενείς επιδείνωσαν την νεφρική τους λειτουργία. Σε αυτή την σειρά των περιστατικών, τα αυξημένα επίπεδα MAC στον ορό (sC5b-9), ομαλοποιήθηκαν μόλις άρχισε η θεραπεία, αποδεικνύοντας την συσχέτιση μεταξύ της ομαλοποίησης αυτής και της βελτίωσης της νεφρικής λειτουργίας και την πτώση της λευκωματουρίας. Τα δεδομένα από αυτή την μελέτη, υποδηλώνουν ότι τα αυξημένα επίπεδα sC5b-9 πριν την θεραπεία μπορεί να αποτελέσουν προγνωστικό δείκτη ανταπόκρισης στην θεραπεία με εκουλιζουμάμπη. Η Herlitz et al<sup>36</sup> μελετώντας τούς ίδιους ασθενείς σύμφωνα με τα ιστολογικά τους ευρήματα πριν και μετά την θεραπεία, ανέδειξε μείωση στην μεσαγγειακή-ενδοτριχοειδική υπερπλασία και στην κυτταρική διήθηση σε τρεις από τους πέντε ασθενείς, καμία αλλαγή στην ενεργότητα ή



χρονιότητα σε ένα ασθενή με ήπια μεσαγγειακή υπερπλασία, ενώ ο τελευταίος παρά την θεραπεία, η σπειραματική σκλήρυνση επιδεινώθηκε από το 50% στο 85%. Παρόλα αυτά, παρά πολύ πρόσφατα ο Gurkan et al<sup>37</sup> δημοσίευσε ένα ασθενή με αρχική νόσο DDD και υποτροπή C3GN στο νεφρικό μόσχευμα, με μερική ανταπόκριση στη θεραπεία με εκουλιζουμάμπη για ένα χρόνο. Παρά την ομαλοποίηση των επιπέδων sC5b-9, την προσωρινή βελτίωση της λευκωματουρίας, οι νεφρικές βιοψίες στους έξι και δώδεκα μήνες έδειξαν αύξηση της χρονιότητας, αύξηση της ίνωσης από 3% στο 20% επίμονες ενεργές μεμβρανουπερπλαστικές αλλαγές και μεγάλες υπενδοθηλιακές εναποθέσεις. Τέλος σε μια ανασκόπηση που δημοσιεύτηκε πρόσφατα από τον Zuber et al<sup>30</sup> σχετικά με την χρήση της εκουλιζουμάμπης στο aHUS και στις C3Gs, οι συγγραφείς είναι της γνώμης ότι «κατάλληλοι υποψήφιοι» με C3Gs για θεραπεία με εκουλιζουμάμπη είναι οι ασθενείς οι οποίοι είχαν σύντομο ιστορικό νόσου, έχουν ενεργείς φλεγμονώδεις βλάβες (ενδοτριχοειδική υπεπλασία, και μπηνοειδείς σχηματισμούς), ελάχιστη σπειραματική και διάμεση ίνωση σε πρόσφατη νεφρική βιοψία, πρόσφατη αύξηση της κρεατινίνης ορού και/ή λευκωματουρία και αυξημένα επίπεδα στο πλάσμα sC5b-9. Επί του παρόντος, η πρόγνωση της C3Gs είναι πτωχή και η εξέλιξη σε ΤΣΧΝΑ συμβαίνει στην πλειοψηφία των ασθενών. Τα στοιχεία που πρόσφατα δημοσιεύτηκαν από την ομάδα της Servais et al<sup>12</sup> αποκαλύπτουν χειρότερη δεκαετή νεφρική επιβίωση στους ασθενείς με νόσο DDD απ' εκείνους με MPGN και C3GN. Επίσης στην ομάδα της Sethi et al<sup>22</sup> περιγράφονται χειρότερα αποτελέσματα για την νόσο DDD από τη C3GN, γεγονός που υποδηλώνει ότι η C3GN θα μπορούσε να είναι λιγότερο επιθετική οντότητα. Μια εξήγηση θα μπορούσε να είναι το υψηλότερο ποσοστό του C3NeF-80% στην νόσο DDD, έναντι 45-50% στην C3GN. Ωστόσο, είναι αναμφίβολο αναγκαίο, μεγάλες σειρές περιστατικών, προκειμένου να εκτιμηθεί η μακροχρόνια πρόγνωση της νέας αυτής οντότητας (C3Gs).

## Βιβλιογραφία

1. Fakhouri F, et al. C3 glomerulonephritis: a new classification. *Nat Rev Nephrol* 2010;6:494-499.
2. Walker DD, et al. Dense deposit disease is not a membranoproliferative glomerulonephritis. *Mod Pathol* 2007; 20: 605-616.
3. Appel GB, et al. Membranoproliferative glomerulonephritis type II (dense deposit disease): an update. *Jam Soc Nephrol*. 2005; 16: 1392-1402.
4. Bomback A, et al. Pathogenesis of the C3 glomerulopathies and reclassification of MPGN. *Nat Rev Nephrol*. 2012; 8: 634-642.
5. Walport MJ. Complement First of two parts. *N Engl. J Med*. 2001; 344: 1058-1066.
6. Zipfel PF, Skerka C. Complement regulators and inhibitory proteins. *Nat Rev Immunol* 2009; 9: 729-740.
7. Noris M Remuzzi G. A typical haemolytic uremic syndrome. *N Engl J Med* 2009; 361: 1676-1687.
8. Servais A, et al. Acquired and genetic complement abnormalities play a critical role in DDD and other C3 glomerulopathies. *Kidney Int* 2012; 82: 454-464.
9. Sethi S Fervenza F.C. Membranoproliferative glomerulonephritis- a new look at an old entity. *N Engl J Med* 2012; 366: 1119-1131.
10. Smith RJ, et al. New approaches the treatment of dense deposit disease. *J Am Soc Nephrol* 2007;18:2447-2456.
11. Nasr SH, et al. Dense deposit disease clinicopathologic study at 32 paediatric and adult patients. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2009; 4: 22-32.
12. Williams DG, et al. Hypocomplementaemic membranoproliferative glomerulonephritis and nephrotic syndrome associated with partial lipodystrophy of the face and trunk. *Proc R Soc Med*. 1972; 65: 591.
13. Mullins RF, et al. Structure and composition of drusen associated with glomerulonephritis: implications for the role of complement activation in drusen biogenesis. *Eye* 2001;15:390-395.
14. Angelo JR et al. Allograft failure in kidney transplant recipients with membranoproliferative glomerulonephritis *Am J Kidney Dis* 2011; 57: 291-299.
15. Marks SD, Ress L. Spontaneous clinical improvement in dense deposit disease. *Pediatr Nephrol*. 2000; 14: 322-324.
16. Sethi S, et al. C3 glomerulonephritis: clinicopathological findings, complement abnormalities, glomerular proteomic profile, treatment, and follow up. *Kidney Int* 201;82:465-473.



17. Servais A, et al. Primary glomerulonephritis with isolated C3 deposits: a new entity which shares common genetic risk factors with haemolytic haemic syndrome. *J Med Genet* 2007; 44: 193-199.
18. Talat H. Malik, et al. A Hybrid CFHR3-1 genes causes familial C3 glomerulopathy *J Am Soc Nephrol*. 2012; 1155-1160.
19. Gale DP, et al. Identification of mutation in complement factor H related protein S in patients of Cypriot origin with glomerulonephritis. *Lancet* 2010; 376: 794-801.
20. Athanasiou Y, et al. Familial C3 glomerulopathy associated with CFHR-5 mutations: clinical characteristics of 91 patients in 16 pedigrees. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2011; 6: 1436-1446.
21. Vernon KA, et al. Recurrence of complement factor H-related protein 5 nephropathy in a renal transplant. *Am J Transplant* 2011; 11: 152-155.
22. Electronic Medicines Compendium. Soliris Summary of Product Characteristics [online], <http://www.medicines.org.uk/emc/medicine/19966/SPC/soliris/> (2012).
23. Zuber J, et al. Use of eculizumab for a typical hemolytic uremic syndrome and C3 glomerulopathies. *Nat Rev Nephrol*. 2012; 8: 643-657.
24. Vivarelli M, et al. Eculizumamb for the treatment of the dense deposit disease. *N Engl J Med* 2012; 366: 1163-1165.
25. Daina E, et al. Eculizumamb in a patient with dense deposit disease *N Engl J Med* 2012; 366: 1161-1163
26. McCaughan J A, et al. Recurrent dense deposit disease after renal transplantation an emerging role for complementary therapies *Am J Transplant* 2012; 12: 1046-1051.
27. Radhakrishnan S, et al. Eculizumamb and refractory membranoproliferative glomerulonephritis *N Engl J Med* 2012; 366: 1165-1166.
28. Bomback AS, et al. Eculizumamb for dense deposit disease and C3 glomerulonephritis. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2012; 7: 748-756.
29. Herlitz L C et al. Pathology after eculizumamb in dense deposit disease and G3GN *J Am Soc Nephrol*. 2012; 23: 1229-1237.
30. Gurkan S, et al. Eculizumamb and recurrent C3 glomerulonephritis. *Pediatric Nephrol*. Published on line: 22 May 2013.

### Ανδρέας Κουρουκλάρης

Νεφρολόγος, Νεφρολογικό Τμήμα, Γενικό Νοσοκομείο Λευκωσίας, Κύπρος

Το ουραιμικό αιμολυτικό σύνδρομο (HUS) χαρακτηρίζεται από τη τριάδα: μη άνοση μικροαγγειοπαθητική αιμολυτική αναιμία, θρομβοπενία και οξεία νεφρική βλάβη. Κλασσικά, οι θρομβωτικές μικροαγγειοπάθειες διακρίνονταν στη θρομβωτική θρομβοπενική πορφύρα με προεξάρχουσα την προσβολή του κεντρικού νευρικού συστήματος και στο ουραιμικό αιμολυτικό σύνδρομο με προεξάρχουσα την νεφρική προσβολή. Η κατανόηση όμως της μοριακής παθολογίας των καταστάσεων αυτών μας οδήγησε στη αναγνώριση τριών ξεχωριστών οντοτήτων: του τυπικού ουραιμικού αιμολυτικού συνδρόμου (HUS) που σχετίζεται με στελέχη *E. Coli* που παράγουν Shiga toxin, του άτυπου ουραιμικού αιμολυτικού συνδρόμου (aHUS) που σχετίζεται με γενετικές ή επίκτητες διαταραχές των ρυθμιστικών παραγόντων του συμπληρώματος και της θρομβωτικής θρομβοπενικής πορφύρας (TTP) που είναι αποτέλεσμα ανεπάρκειας του παράγοντα ADAMTS 13, μιας μεταλλοπρωτεϊνάσης υπεύθυνης για την διάσπαση των μεγάλων πολυμερών του παράγοντα Von Willebrand. Και στις τρεις οντότητες φαίνεται ότι είναι σημαντικός ο ρόλος του συμπληρώματος που οδηγεί σε βλάβη του ενδοθηλίου και μικροαγγειακή θρόμβωση<sup>1</sup>. Το aHUS χαρακτηρίζεται από υπερλειτουργία του συμπληρώματος. Έχουν περιγραφεί μεταλλάξεις και πολυμορφισμοί σε γονίδια που κωδικοποιούν παράγοντες του συμπληρώματος καθώς και αυτοαντισώματα εναντίων ρυθμιστικών πρωτεϊνών του συμπληρώματος. Μέχρι πρόσφατα η μόνη θεραπεία του aHUS ήταν η πλασμαφαίρεση και η έκχυση πλάσματος με αμφίβολα αποτελέσματα. Το Eculizumab είναι ένα χιμαϊρικό μονοκλωνικό αντίσωμα εναντίον του C5 παράγοντα του συμπληρώματος που αναστέλλει την τελική οδό του συμπληρώματος, ελέγχοντας έτσι την νόσο. Από το 2011 στις ΗΠΑ και στην Ευρώπη έχει εγκριθεί και χρησιμοποιείται για την θεραπεία του aHUS με πολύ καλά αποτελέσματα.

**Λέξεις κλειδιά:** Άτυπο ουραιμικό αιμολυτικό σύνδρομο, Eculizumab, σύστημα συμπληρώματος, Θρομβωτικές μικροαγγειοπάθειες

### Εισαγωγή

Οι θρομβωτικές μικροαγγειοπάθειες χαρακτηρίζονται από ένα οξύ σύνδρομο μικροαγγειοπαθητικής αιμολυτικής αναιμίας, θρομβοπενίας και βλάβης διαφόρων οργάνων από τη δημιουργία αιμοπεταλιακών θρόμβων στη μικροκυκλοφορία. Ανάλογα με το όργανο που κατ' εξοχή προσβαλλόταν, οι θρομβωτικές μικροαγγειοπάθειες διακρίνονταν στο παρελθόν σε δύο ίδιες παθολογοανατομικά αλλά κλινικά διαφορετικές οντότητες. Το ουραιμικό αιμολυτικό σύνδρομο που προσβάλλει κυρίως τα παιδιά και χαρακτηρίζεται από οξεία νεφρική βλάβη και μηδαμινά ή καθόλου νευρολογικά συμπτώματα και τη θρομβωτική θρομβοπενική πορφύρα που χαρακτηρίζεται από σοβαρή νευρολογική συμμετοχή και ποικίλου βαθμού νεφρική προσβολή.

### Ιστολογική βλάβη

Η κύρια ιστολογική βλάβη στις θρομβωτικές μικροαγγειοπάθειες είναι η ίδια για το τυπικό και το άτυπο ουραιμικό αιμολυτικό σύνδρομο και περιλαμβάνει πάχυνση του τοιχώματος των αρτηριολίων και των τριχοειδών, με βλάβη του ενδοθηλίου (αποκόλληση, οίδημα), υποενδοθηλιακές εναποθέσεις πρωτεϊνών και ινιδίων και σχηματισμό αιμοπεταλιακών θρόμβων, με αποτέλεσμα την απόφραξη του αυλού των αγγείων. Προκαλείται μηχανική αιμόλυση και στη κυκλοφορία ανευρίσκονται σχιστοκύτταρα. Οι βλάβες αυτές παρατηρούνται κυρίως στο νεφρό (αγγεία και σπείραμα), αν και άλλα όργανα μπορεί να προσβληθούν, όπως το ΚΝΣ, η καρδιά, οι πνεύμονες, το ΓΕΣ και το πάγκρεας.

### Ταξινόμηση

Η κατανόηση της μοριακής παθολογίας των καταστάσεων που παρουσιάζονται ως θρομβωτική μικροαγγειοπάθεια μας οδήγησε στη αναγνώριση τριών ξεχωριστών οντοτήτων:

το τυπικό HUS που σχετίζεται με στελέχη E. Coli που παράγουν Shiga toxin, το άτυπο HUS που σχετίζεται με γενετικές ή επίκτητες διαταραχές των ρυθμιστικών παραγόντων του συμπληρώματος και τη TTP που είναι αποτέλεσμα ανεπάρκειας του παράγοντα ADAMTS 13, μιας μεταλλοπρωτεϊνάσης υπεύθυνης για την διάσπαση του παράγοντα Von Willebrand. Και στις τρεις αυτές οντότητες φαίνεται ότι είναι σημαντικός ο ρόλος του συμπληρώματος που οδηγεί σε βλάβη του ενδοθηλίου και μικροαγγειακή θρόμβωση.<sup>9</sup>

Οι περισσότερες περιπτώσεις τυπικού ουραιμικού αιμολυτικού συνδρόμου οφείλονται σε λοίμωξη με *Escherichia coli*, ορότυπος O157:H7, O111:H8, O103:H2, O123, O26, ή άλλα βακτηρίδια που παράγουν Shiga-like toxin (STEC) και με διάφορα άλλα βακτηρίδια όπως ο *Streptococcus pneumoniae*.

Περίπου το 10% των περιπτώσεων του ουραιμικού αιμολυτικού συνδρόμου ταξινομούνται ως άτυπο, αφού δεν προκαλούνται από βακτήρια που παράγουν Stx ή από στρεπτόκοκκο. Μερικοί συγγραφείς περιλαμβάνουν στο άτυπο ουραιμικό αιμολυτικό σύνδρομο και αυτό που προκαλείται από στρεπτόκοκκο της πνευμονίας<sup>2</sup>. Το άτυπο ουραιμικό αιμολυτικό σύνδρομο έχει φτωχή πρόγνωση με θνητότητα μέχρι 10-25% και ποσοστό κατάληξης σε τελικό στάδιο νεφρικής νόσου μετά το πρώτο οξύ επεισόδιο στο 50%<sup>2</sup>.

Υπάρχουν διάφορες ταξινομήσεις του aHUS. Μερικοί συγγραφείς περιλαμβάνουν στον όρο άτυπο μόνο αυτό που σχετίζεται με διαταραχές του συμπληρώματος και όχι το δευτεροπαθές που γενικά ταξινομείται και κάτω από τον όρο δευτεροπαθής θρομβωτικές μικροαγγειοπάθειες (TMA) (συμπεριλαμβανομένου της λοίμωξης με HIV, καρκίνου, μεταμόσχευση οργάνων, κύηση, χρήση ανοσοκατασταλτικών (π.χ. κυκλοσπορίνη και τακρόλιμους) και αντιαιμοπεταλιακά φάρμακα (π.χ. κλοπιδογρέλη και τοκλιδιπίνη). Η ταξινόμηση που διαχωρίζει το HUS σε αυτό που σχετίζεται ή όχι με διάρροιες υστερεί καθότι ένα διαρροϊκό σύνδρομο μπορεί να αποτελεί και τον εκκλητικό παράγοντα για την έναρξη του aHUS<sup>2</sup>.

### Επιδημιολογία

Το άτυπο ουραιμικό αιμολυτικό σύνδρομο θεωρείται μια εξαιρετικά σπάνια νόσος. Αντιπροσωπεύει το 5-10% των περιπτώσεων HUS στα παιδιά και το μεγαλύτερο ποσοστό στους ενήλικες. Η ακριβής συχνότητα του δεν είναι γνωστή και στις ΗΠΑ αναφέρονται 2 περιπτώσεις ανά εκατομμύριο πληθυσμού<sup>11</sup>. Εμφανίζεται σε οποιαδήποτε ηλικία με ακραίες αναφερόμενες περιπτώσεις την 1 ημέρα και 83 έτη. Σε αντίθεση με το τυπικό προσβάλλει κυρίως τους ενήλικες σε αναλογία 9:1 σε σχέση με τα παιδιά. Προσβάλλει στην ίδια συχνότητα αγόρια και κορίτσια, ενώ στους ενήλικες παρατηρείται ελαφρά υπεροχή των γυναικών<sup>14,15</sup>. Η έναρξη του είναι περίπου 60% κατά την παιδική και 40% κατά τη ενήλικη ζωή<sup>2</sup>. Σε ένα ποσοστό περίπου 20% παρατηρείται η οικογενής μορφή της νόσου με θνητότητα και κατάληξη σε Τελικό Στάδιο Χρόνιας Νεφρικής Ανεπάρκειας (ΤΣΧΝΑ) μέχρι και 80%<sup>1</sup>. Συνήθως οι ασθενείς παρουσιάζονται με αιμολυτική αναιμία, θρομβοπενία και ποικίλου βαθμού νεφρική ανεπάρκεια, ενώ εξωνεφρικές εκδηλώσεις παρατηρούνται στο 20%.

### Παθογένεια

Τόσο το ουραιμικό αιμολυτικό σύνδρομο όσο και οι άλλες μορφές θρομβωτικών μικροαγγειοπαθειών θεωρούνται πλέον διαταραχές της εναλλακτικής οδού του συμπληρώματος. Το σύστημα του συμπληρώματος αποτελεί τη κυρία μορφή άμυνας του οργανισμού έναντι των βακτηριδίων. Ενεργοποιείται με τρεις οδούς: την κλασσική οδό, την οδό των λεκτινών και την εναλλακτική οδό, με αποτέλεσμα των παραγωγή C3 και C5 κονβερτάσων που διασπούν τους παράγοντες C3 και C5 αντίστοιχα οδηγώντας έτσι στη δημιουργία του συμπλέγματος προσβολής της μεμβράνης (Membrane attack complex-MAC) C5b-9. Η υδρόλυση του C3 στο πλάσμα ενεργοποιεί την εναλλακτική οδό, οδηγώντας στην εναπόθεση C3b πρακτικά σε όλες τις εκτεθειμένες επιφάνειες του πλάσματος. Στα κύτταρα του οργανισμού η ενεργοποίηση του συμπληρώματος ελέγχεται από ρυθμιστές τόσο μεμβρανικούς όσο και κυκλοφορούντες που επιτρέπουν την διάσπαση του C3b στην ανενεργό μορφή C3i, αποτρέποντας έτσι την ανεξέλεγκτη ενεργοποίηση του συμπληρώματος.

Έχουν ανευρεθεί πολλαπλές μεταλλάξεις πρωτεϊνών που ρυθμίζουν την εναλλακτική οδό του συμπληρώματος στο 50% των περιστατικών aHUS που έχουν δημοσιευτεί και ευθύνονται για την απορύθμιση της με αποτέλεσμα την εμφάνιση θρομβωτικής μικροαγγειοπάθειας. Ο παράγοντας του συμπληρώματος H (CFH) είναι μια πρωτεΐνη του πλάσματος που ρυθμίζει την εναλλακτική οδό ανταγωνιζόμενη τον παράγοντα B (CFB) στην αναγνώριση του C3b και δρώντας ως συμπαράγοντας για τον παράγοντα I (CFI) συμβάλλει στη διάσπαση της C3 κονβερτάσης. Έχουν αναγνωρισθεί περισσότερες από 80 μεταλλάξεις του CFH, στο 40-45% των ασθενών με την οικογενή μορφή του συνδρόμου και στο 10% των ασθενών με την σποραδική. Οι μεταλλάξεις του παράγοντα H μπορεί να είναι ομόζυγες ή ετερόζυγες. Σε ένα ποσοστό 6-10% των ασθενών αναπτύσσονται αντισώματα έναντι του παράγοντα H (anti-CFH). Μεταλλάξεις σε γονίδια που κωδικοποιούν τον MCP, CD46 ανευρίσκονται σε ποσοστό 10-15%. Ο MCP είναι ένας διαμεμβρανικός ρυθμιστής που δρα ως συμπαράγοντας για τον CFI καταβολίζοντας το C3b και C4b στη μεμβράνη των κυττάρων. Ο CFI είναι μια πρωτεάση της σερίνης του πλάσματος που ρυθμίζει και τις τρεις οδούς του συμπληρώματος παρουσία συμπαράγοντων. Μεταλλάξεις του CFI επηρεάζουν το 4-10% των ασθενών με άτυπο ουραιμικό αιμολυτικό σύνδρομο. Μεταλλάξεις με αύξηση της δράσης του CFB και C3 παρατηρούνται στο 1-2% των ασθενών οδηγώντας σε μια υπερλειειτουργική C3 κονβερτάση. Πρόσφατη μελέτη δείχνει ότι το 5% των ασθενών παρουσιάζει ετερόζυγες μεταλλάξεις της θρομβομοντουλίνης (THBD), μιας διαμεμβρανικής πρωτεΐνης που απενεργοποιεί το συμπλήρωμα μέσω του CFI παρουσία του CFH<sup>12</sup>.

### Θεραπεία με πλάσμα

Αναφορές για επιτυχή θεραπεία του άτυπου ουραιμικού αιμολυτικού συνδρόμου με πλάσμα στρέφονται 30 χρόνια πίσω. Έχει αναφερθεί μείωση της θνητότητας από 25-50%. Οι οδηγίες αναφέρουν ότι η θεραπεία με πλάσμα πρέπει να αρχίσει σε 24 ώρες από την εμφάνιση της νόσου με ανταλλαγή 1-2 όγκων πλάσματος ανά ημέρα ή με έκχυση 20-30 ml πλάσματος ανά κιλό βάρους σώματος ανά ημέρα. Η ανταλλαγή πλάσματος επιτρέπει την έκχυση μεγαλύτερης ποσότητας πλάσματος και μειώνει τον κίνδυνο υπερφόρτωσης υγρών. Ωστόσο οι μελέτες θεραπείας με πλάσμα είναι παλιές και λίγες.

Αφού ο CFH είναι πρωτεΐνη του πλάσματος, η θεραπεία με πλάσμα (ανταλλαγή ή έκχυση) προσφέρει φυσιολογικά επίπεδα CFH σε ασθενή με ομόζυγες μεταλλάξεις και πλήρη ανεπάρκεια και προκαλεί ύφεση της νόσου. Ωστόσο, αυτοί οι ασθενείς εξαρτώνται από την πλάσματοθεραπεία και μπορεί να καταστούν μη ανταποκρινόμενοι. Ασθενείς με ετερόζυγες μεταλλάξεις του CFH έχουν φυσιολογικά επίπεδα CFH αλλά είναι δυσλειειτουργικά κατά το ήμισυ. Η ευεργετική δράση της θεραπείας με πλάσματα εξαρτάται από το ποσό του πλάσματος, την συχνότητα της θεραπείας και τη μέθοδο που χρησιμοποιείται (ανταλλαγή ή έκχυση). Γενικά σε ασθενείς με μεταλλάξεις του CFH αναφέρεται μερική ή πλήρης ύφεση σε ποσοστό 60%.

Η ανταλλαγή πλάσματος PE φαίνεται να είναι ευεργετική στη απομάκρυνση anti CFH αντισωμάτων. Ο συνδυασμός PE και ανοσοκαταστολής (π.χ. κορτικοειδή, αζαθειοπρίνη, MMF) και το antiCD20 rituximab είχαν ως αποτέλεσμα την μακροχρόνια επιβίωση των ασθενών εκτός αιμοκάθαρσης σε ποσοστό 60-70%. Ασθενείς με μεταλλάξεις CFI έχουν μικρή ανταπόκριση σε θεραπεία με πλάσμα σε ποσοστό 30-40%. Ασθενείς με MCP μεταλλάξεις ανταποκρίνονται σε ποσοστό 80-90%, ενώ με CFB μεταλλάξεις σε ποσοστό 30%. Ασθενείς με C3 σε ποσοστό 50%. Ωστόσο, ασθενείς με CFB και C3 μεταλλάξεις χρειάζονται πιο συχνές θεραπείες για απομάκρυνση του υπερλειειτουργικού παράγοντα.

### Θεραπεία με Eculizumab

Το Eculizumab είναι ένα ανθρωποποιημένο μονοκλωνικό αντίσωμα IgG2/4k το οποίο παράγεται στη γραμμή NSO μέσω της τεχνολογίας του ανασυνδιασμένου DNA. Είναι αναστολέας της τελικής οδού του συμπληρώματος αφού δεσμεύεται ειδικά με υψηλή συγγένεια στην πρωτεΐνη C5 του συμπληρώματος αναστέλλοντας κατά αυτόν τον τρόπο τη διάσπαση της σε C5a και C5b και αποτρέποντας τη δημιουργία του συμπλέγματος προσβολής της μεμβράνης (MAC) C5b-9 της τελικής οδού. Διατηρεί τα πρώιμα συστατικά της ενεργοποίησης του συμπληρώματος, τα οποία είναι απαραίτητα για την οψωνοποίηση των μικροοργανισμών και την απομάκρυνση των ανοσοσυμπλεγμάτων.

Έχει χρησιμοποιηθεί σε πολλά περιστατικά άτυπου ουραιμικού αιμολυτικού συνδρόμου με πολύ καλά αποτελέσματα και ελάχιστες ανεπιθύμητες ενέργειες, τόσο σε πρωτοπαθή νόσο όσο και σε περιστατικά μεταμοσχεύσεων.

Σε πρόσφατη δημοσίευση η χορήγηση του Eculizumab σε δυο ομάδες ασθενών ανέστειλε την εξαρτώμενη από το συμπλήρωμα θρομβωτική μικροαγγειοπάθεια με σημαντική βελτίωση της νεφρικής λειτουργίας. Η πρώτη ομάδα περιελάμβανε 17 ασθενείς που ήταν ανθεκτικοί στη θεραπεία με πλασμαφαίρεση ή έκχυση φρέσκου πλάσματος. Μετά από τη χορήγηση του Eculizumab για 26 εβδομάδες (900 mg/εβδομάδα για 4 εβδομάδες, 1200 mg την πέμπτη εβδομάδα και ακολούθως 1200 mg/δύο εβδομάδες) η νεφρική λειτουργία βελτιώθηκε κατά ένα στάδιο σε 10 ασθενείς, ενώ 4 από τους 5 ασθενείς που βρίσκονταν σε αιμοκάθαρση απεξαρτικοποιήθηκαν. Η δεύτερη ομάδα περιελάμβανε ασθενείς που βρίσκονταν σε μακροχρόνια θεραπεία με πλασμαφαίρεση ή έκχυση πλάσματος. Οι ασθενείς αυτοί απεμπλάκθηκαν από την θεραπεία με πλάσμα, ενώ παρουσίασαν σταθεροποίηση και βελτίωση της νεφρικής τους λειτουργίας.

### **Συμπεράσμα**

Σε ασθενείς με άτυπο ουραιμικό αιμολυτικό σύνδρομο και μη ανταπόκριση στη θεραπεία με πλασμαφαίρεση ή στην έκχυση πλάσματος, η χορήγηση του Eculizumab αποτελεί μια ασφαλή και αποτελεσματική θεραπεία.

### **Βιβλιογραφία:**

1. Marina Noris, Ph.D., and Giuseppe Remuzzi, M.D., Atypical Hemolytic Uremic Syndrome, N Engl J Med 2009;361:1676-87.
2. Loirat and Frémeaux-Bacchi Orphanet Journal of Rare Diseases 2011, 6:60.
3. C.M. Legendre et al., Terminal Complement Inhibitor Eculizumab in Atypical Hemolytic-Uremic Syndrome, N Engl J Med 2013;368:2169-81.
4. David Kavanagh et al. Atypical haemolytic uraemic syndrome, British Medical Bulletin 2006; 77 and 78: 5-22.
5. C. Mark Taylor, Sam Machin, Clinical Practice Guidelines for the management of atypical Haemolytic Uraemic Syndrome in the United Kingdom, British Journal of Haematology, 148, 37-47.
6. Christophe Legendre et al., Eculizumab in renal transplantation, Transplantation Reviews 2013.
7. Fakhouri F, et al, Atypical hemolytic uremic syndrome: From the rediscovery of complement to targeted therapy, Eur J Intern Med (2013).
8. Josep M. Campisto, An update for atypical haemolytic uraemic syndrome:diagnosis and treatment. A consensus document, Nefrologia 2013;33(1): 27-45.
9. Marina Noris, Federica Mescia & Giuseppe Remuzzi, Nature Reviews Nephrology 8, 622-633.
10. Zuber, J. et al., Use of eculizumab for atypical haemolytic uraemic syndrome and C3 glomerulopathies, Nat. Rev. Nephrol. advance online publication 2 October 2012.
11. Constantinescu AR, Bitzan M, Weiss LS, et al. Non-enteropathic hemolytic uremic syndrome: causes and short-term course. Am J Kidney Dis 2004;43:976-82.
12. Delvaeye M, Noris M, DeVriese A, et al. Thrombomodulin mutations in atypical hemolytic-uremic syndrome. N Engl J Med 2009;361:345-57.
13. Frémeaux-Bacchi V, Miller EC, Liszewski MK, et al. Mutations in complement C3 predispose to development of atypical hemolytic uremic syndrome. Blood 2008; 112:4948-52.
14. Sellier-Leclerc AL, Fremeaux-Bacchi V, Dragon-Durey MA, Macher MA, Niaudet P, Guest G, et al. Differential impact of complement mutations on clinical characteristics in atypical hemolytic uremic syndrome. J Am Soc Nephrol 2007;18(8):2392-400.
15. Sullivan M, Eric Z, Hoffmann MM, Arbeiter K, Patzer L, Budde K, et al. Epidemiological approach to identifying genetic predispositions for atypical hemolytic uremic syndrome. Ann Hum Genet 2010;74(1):17-26.
16. Alexion Pharmaceuticals I. Soliris (eculizumab). Ficha técnica 2012.
17. Caprioli J, Noris M, Brioschi S, et al. Genetics of HUS: the impact of MCP, CFH, and IF mutations on clinical presentation, response to treatment, and outcome. Blood 2006;108:1267-79.



**Ιωάννης Παρίσης**

**Επίκουρος Καθηγητής Καρδιολογίας, Β΄ Πανεπιστημιακή Καρδιολογική Κλινική,  
Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο «ΑΤΤΙΚΟΝ», Αθήνα**

Η σύγχρονη προσέγγιση της καρδιακής ανεπάρκειας πρέπει να περιλαμβάνει και την ενδελεχή εκτίμηση της νεφρικής λειτουργίας. Η ομαλή λειτουργία καρδιάς και νεφρών είναι άρρηκτα συνδεδεμένη μέσω νευρο-ορμονικών ανατροφοδοτικών μηχανισμών και κατά συνέπεια βλάβη η δυσλειτουργία του ενός συστήματος επιφέρει δυσλειτουργία και στο άλλο προκαλώντας το λεγόμενο καρδιονεφρικό σύνδρομο. Επιβάλλεται λοιπόν κατά την παρακολούθηση και θεραπεία των ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια, η συνεργασία καρδιολόγων και νεφρολόγων ώστε ν' ανιχνευθεί και αντιμετωπιστεί έγκαιρα η νεφρική δυσλειτουργία είτε με τη μορφή της οξείας νεφρικής βλάβης (ΟΝΒ) (φαρμακα, σκιαγραφικά) είτε με τη μορφή επιδείνωσης προϋπάρχουσας βλάβης (αύξηση συστηματικών φλεβικών πιέσεων, χαμηλή καρδιακή παροχή).

Οι κλασικοί δείκτες νεφρικής λειτουργίας, ουρία, κρεατινίνη και ωριαία αποβολή ούρων έχουν σημαντικούς περιορισμούς στην κλινική πράξη και δεν βοηθούν ουσιαστικά στην έγκαιρη διάγνωση και αντιμετώπιση της ΟΝΒ. Νεότεροι βιοδείκτες όπως η NGAL, η Cystatin C, το μόριο KIM-1 και η IL-18 είναι εύκολα μετρήσιμες ουσίες στον ορό και τα ούρα που μπορούν ν' αναδείξουν έγκαιρα τη νεφρική δυσλειτουργία. Η NGAL είναι ο περισσότερο υποσχόμενος και καλύτερα μελετημένος βιοδείκτης ΟΝΒ. Είναι ανιχνεύσιμη στο αίμα και στα ούρα στα πρώιμα στάδια της ΟΝΒ, 48 έως 72 ώρες πριν την αύξηση της κρεατινίνης. Έχουν γίνει επίσης μελέτες που συσχετίζουν την NGAL με την καρδιακή ανεπάρκεια και τα πρώτα αποτελέσματα είναι ενθαρυντικά τόσο για την ανίχνευση της νεφρικής δυσλειτουργίας όσο και για την εκτίμηση του βαθμού της καρδιακής δυσλειτουργίας. Διάφορες μελέτες σε ασθενείς με χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια ανέδειξαν εμφανώς υψηλότερα επίπεδα NGAL ούρων και ορού σε σχέση με τον πληθυσμό ελέγχου, παρόλο που είχαν ήπιως χαμηλό GFR. Τα αυξημένα επίπεδα NGAL ούρων σε αυτές τις περιπτώσεις φάνηκε να αντιπροσωπεύουν σωληναριακή βλάβη και ν' αντανακλούν τη βαρύτητα του συνδρόμου. Επιπλέον, τα επίπεδα NGAL ούρων και αίματος συσχετίστηκαν με διάφορους άλλους δείκτες νεφρικής λειτουργίας όπως η κρεατινίνη, η GFR, η Cystatin C, και η λευκωματίνη ούρων. Διάφοροι μελετητές διαπιστώνουν ότι τόσο η NGAL ούρων όσο και η NGAL ορού μπορούν να είναι ευαίσθητοι και πρώιμοι δείκτες ΟΝΒ σε ασθενείς με οξεία και χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια.

Ο συνδυασμός της NGAL με την εκτίμηση των επιπέδων πλάσματος των νατριουρητικών πεπτιδίων οδηγεί σε καλύτερη διαστρωμάτωση κινδύνου των ασθενών με οξύ καρδιονεφρικό σύνδρομο, και μπορεί να βελτιστοποιήσει τη θεραπεία τους αφού παρέχει σημαντικές πληροφορίες για τη διαχείριση των υγρών και την ορθολογική χρήση της διουρητικής αγωγής. Οι στρατηγικές χρήσης δεικτών καρδιακής και νεφρικής δυσλειτουργίας στην καθημερινή κλινική πράξη για τη διαχείριση του καρδιονεφρικού συνδρόμου είναι μια πολλά υποσχόμενη μελλοντική προσέγγιση που πρέπει όμως να ελεγχθεί σε περισσότερες προοπτικές μελέτες κόστους αποτελεσματικότητας.

### Δημήτριος Βλαχάκος

Καθηγητής Παθολογίας - Νεφρολογίας, Υπεύθυνος Νεφρολογικής Μονάδας,  
Β΄ Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική Πανεπιστημίου Αθηνών,  
Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο «ΑΤΤΙΚΟΝ», Αθήνα

Η ΧΝΝ αποτελεί πραγματικό εφιάλτη για τα συστήματα υγείας ανά τον κόσμο. Ο αριθμός των νεφροπαθών τελικού σταδίου αυξάνει συνεχώς λόγω της γήρανσης του πληθυσμού και της επιδημίας παχυσαρκίας-διαβήτη και διαβητικής νεφροπάθειας. Πράγματι, στις Δυτικές τύπου κοινωνίες, ποσοστό ~60% των ηλικιωμένων έχει ΧΝΝ και η διαβητική νεφροπάθεια αποτελεί την πρώτη αιτία τελικού σταδίου νεφρικής ανεπάρκειας. Οι νόσοι του καρδιαγγειακού συστήματος ευθύνονται για >50% των θανάτων στους νεφροπαθείς και η επίπτωση τους είναι τόσο μεγαλύτερη, όσο σοβαρότερη είναι η νεφρική δυσλειτουργία. Για παράδειγμα η θνησιμότητα των ασθενών τελικού σταδίου είναι 40-πλάσια αυτής του γενικού πληθυσμού. Οι νεφροπαθείς έχουν σε μεγάλο ποσοστό δυσλιπιδαιμία, υπέρταση και διαβήτη, τους κύριους δηλαδή παράγοντες κινδύνου για καρδιαγγειακή νόσο. Οι παρεμβάσεις στον γενικό πληθυσμό, ως για παράδειγμα η εκστρατεία διακοπής καπνίσματος, η ευρεία χορήγηση αντιλιπιδαιμικών παραγόντων, η χορήγηση αντιαιμοπεταλιακών φαρμάκων και η επιθετική αντιμετώπιση της υπέρτασης, έφεραν ευνοϊκά αποτελέσματα και οι καρδιοπάθειες μειώθηκαν δραματικά. Στους νεφροπαθείς όμως, ειδικά του τελικού σταδίου, οι ίδιες παρεμβάσεις δεν φαίνεται να έχουν τα ίδια ευνοϊκά αποτελέσματα. Το κλασικότερο παράδειγμα είναι η αντιλιπιδαιμική αγωγή. Στον γενικό πληθυσμό, για κάθε 40 mg/dl μείωση της LDL-χοληστερόλης με αντιλιπιδαιμική αγωγή, μειώνεται ο κίνδυνος των καρδιαγγειακών επιπλοκών κατά 20%, καθώς και η καρδιαγγειακή και η γενική θνησιμότητα. Αντίθετα στους νεφροπαθείς το τοπίο δεν είναι ξεκαθαρισμένο και υπάρχει σύγχυση στις κατευθυντήριες οδηγίες. Και τούτο, διότι στους νεφροπαθείς προτελικού και τελικού σταδίου δεν παρατηρείται γραμμική συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων χοληστερόλης και του αριθμού των καρδιαγγειακών επεισοδίων, όπως συμβαίνει στον γενικό πληθυσμό, αλλά η συσχέτιση ακολουθεί μία καμπύλη U. Δηλαδή, οι νεφροπαθείς με σοβαρή υπερχοληστερολαιμία και αυτοί με την χαμηλότερη LDL-χοληστερόλη, έχουν εξ ίσου υψηλή καρδιαγγειακή θνησιμότητα. Το παράδοξο φαινόμενο αυτό, λέγεται «ανάστροφη επιδημιολογία», και ίσως συμβαίνει γιατί (α) πολλοί ασθενείς στην αιμοκάθαρση έχουν χαμηλά επίπεδα LDL-χοληστερόλης, χαμηλότερα από τον γενικό πληθυσμό, λόγω κακοθρεψίας και υποδόσκουσας χρόνιας φλεγμονής και (β) τα συχνότερα θανατηφόρα συμβάματα στους αιμοκαθαρόμενους προέρχονται από αρρυθμιολογικό αιφνίδιο θάνατο και καρδιακή ανεπάρκεια, όπου οι στατίνες δεν αναμένεται να δράσουν, και όχι από έμφραγμα μυοκαρδίου και ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο, όπου κατ' εξοχήν ευνοούνται από την χορήγηση στατινών.

Η μεγαλύτερη προοπτική τυχαιοποιημένη μελέτη σε νεφροπαθείς διαφόρων σταδίων είναι η μελέτη SHARP. Σε αυτήν ~9000 νεφροπαθείς (1/3 αυτών σε αιμοκάθαρση) τυχαιοποιήθηκαν σε Ομάδα σιμβαστατίνης/εξετιμίμπης ή σε Ομάδα Placebo. Η μέση ηλικία ήταν 62 ετών, και ο μέσος ρυθμός σπειραματικής διήθησης (GFR) 27 ml/min per 1.73 m<sup>2</sup>. Από αυτούς, 23% ήταν διαβητικοί και κανείς δεν είχε γνωστή στεφανιαία νόσο. Επειτα από παρακολούθηση 4.9 ετών, ο συνδυασμός σιμβαστατίνης /εξετιμίμπης μείωσε τα θανατηφόρα και μη εμφράγματα, τα ισχαιμικά εγκεφαλικά επεισόδια και τις επεμβάσεις επαναιμάτωσης. Δεν παρατηρήθηκε καθυστέρηση της εξέλιξης της νεφρικής νόσου με την αντιλιπιδαιμική αγωγή. Το φάρμακο ήταν καλά ανεκτό και δεν αυξήθηκε ο κίνδυνος νεοπλασιών.

Μετα-αναλύσεις άλλων μικρότερων μελετών έδειξαν, πως η χορήγηση στατινών σε νεφροπαθείς, αν και δεν μειώνει την συνολική θνητότητα, μειώνει τα θανατηφόρα και μη θανατηφόρα καρδιαγγειακά συμβάματα κατά 20% σε παρόμοιο δηλαδή βαθμό με τον γενικό πληθυσμό και δεν έχει μεγαλύτερο αριθμό επιπλοκών, όσον αφορά στις ηπατοπάθειες και στην ραβδομυόλυση. Μερικοί, αλλά όχι όλοι οι ερευνητές, έδειξαν επιπλέον, πως η χορήγηση στατινών μειώνει την πρωτεϊνουρία και καθυστερεί την εξέλιξη της νόσου προς τελικά στάδια.

Τούτο γίνεται φανερό σε ασθενείς με σοβαρή πρωτεϊνουρία (>300 mg αλβουμίνης στα ούρα 24ώρου), λιγότερο σε ασθενείς με μικροαλβουμινουρία, και όχι σε αυτούς με φυσιολογική απέκκριση αλβουμίνης στα ούρα 24ώρου.

Αντίθετα, μεγαλύτερη ετερογένεια στα αποτελέσματα παρατηρείται σε μελέτες με αιμοκαθαρόμενους ασθενείς. Οι 2 μεγαλύτερες τυχαιοποιημένες προοπτικές μελέτες αμιγώς σε αιμοκαθαρόμενους ασθενείς πριν την μελέτη SHARP είναι:

(α) Η μελέτη 4-D (Die Deutsche Diabetes Dialyse), που περιέλαβε 1255 αιμοκαθαρόμενους διαβητικούς τύπου 2, τυχαιοποιημένους σε placebo ή ατροβαστατίνη (20 mg/ημ). Το καταληκτικό σημείο ήταν καρδιαγγειακός θάνατος, έμφραγμα και εγκεφαλικό επεισόδιο. Στην ομάδα της ατροβαστατίνης η LDL χοληστερόλη μειώθηκε από 121 σε 72 mg/dL, ενώ στην ομάδα του placebo δεν παρατηρήθηκε αλλαγή στα λιπίδια. Μετά 4 χρόνια παρακολούθησης υπήρχε μείωση των εμφραγμάτων και αύξηση των εγκεφαλικών επεισοδίων στην ομάδα της ατροβαστατίνης, ώστε συνολικά δεν παρατηρήθηκε διαφορά μεταξύ των ομάδων. Ας σημειωθεί, πως σε post hoc ανάλυση αυτής της μελέτης βρέθηκε πως οι ασθενείς, που πράγματι οφελήθηκαν από την ατροβαστατίνη και μείωσαν τον κίνδυνο των θανατηφόρων και μη θανατηφόρων εμφραγμάτων και του αιφνιδίου θανάτου ήσαν αυτοί με LDL χοληστερόλη >145 mg/dl, και

(β) Η μελέτη AURORA, που περιέλαβε 2776 αιμοκαθαρόμενους, τυχαιοποιημένους σε ροζουβαστατίνη 10 mg/ημ ή placebo. Στους 3 μήνες η LDL χοληστερόλη μειώθηκε από 100 σε 58 mg/dL με την ροζουβαστατίνη, αλλά δεν άλλαξε με το placebo. Μετά από παρακολούθηση 3.8 ετών δεν παρατηρήθηκε διαφορά στον αριθμό στα καρδιαγγειακά νοσήματα μεταξύ των δύο ομάδων. Και εδώ μία post hoc ανάλυση 731 διαβητικών ασθενών έδειξε μείωση των καρδιακών συμβαμάτων και μικρή αύξηση των αιμορραγικών εγκεφαλικών επεισοδίων.

Η μεγαλύτερη μετα-ανάλυση, πριν από τις μελέτες AURORA και SHARP, που περιλάμβανε 30144 ασθενείς έδειξε, πως η χορήγηση στατινών σε νεφροπαθείς είναι ασφαλής και καλά ανεκτή, μειώνει τον καρδιαγγειακό κίνδυνο ασθενών με γνωστή αθηρωματική νόσο (δευτερογενής πρόληψη), έχει αντιπρωτεϊνουρική δράση μόνο στις σοβαρές πρωτεϊνουρίες, αλλά δεν έχει ιδιαίτερη νεφροπροστατευτική δράση, ούτε δράση κατά της απόρριψης του μοσχεύματος σε μεταμοσχευμένους νεφροπαθείς.

Εφέτος δημοσιεύθηκε η πλέον εκτεταμένη ανασκόπηση και μετα-ανάλυση για την χρήση στατινών σε νεφροπαθείς, που περιλαμβάνει όλες τις μέχρι τώρα δημοσιευμένες μελέτες. Από 2310 σχετικές δημοσιεύσεις, που ευρέθηκαν στην αναζήτηση της βιβλιογραφίας από το 1950 και εντεύθεν, συμπεριελήφθησαν 31 μελέτες με χορήγηση στατινών σε νεφροπαθείς, που πληρούσαν τα εξής κριτήρια: ήταν τυχαιοποιημένες, είχαν παρακολούθηση >6 μήνες και είχαν τουλάχιστον 1 από τα κύρια ή δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία ή θάνατο. Ο συνολικός αριθμός ασθενών ήταν 48429, 22 μελέτες ανέφεραν 6690 μείζονα καρδιαγγειακά συμβλήματα και 23 μελέτες ανέφεραν 6653 θανάτους. Η παρακολούθηση κυμαινόταν από 6 μήνες μέχρι 4.9 χρόνια. Δέκα μελέτες (4503 ασθενείς) περιέλαβαν ασθενείς σε εξωσωματική κάθαρση, 18 μελέτες (33252 ασθενείς) περιέλαβαν νεφροπαθείς εκτός αιμοκάθαρσης και 3 μελέτες (10029 ασθενείς) είχαν μικτό πληθυσμό. Η θεραπεία με στατίνη μείωσε τον κίνδυνο καρδιαγγειακών συμβαμάτων κατά 23%, τον κίνδυνο στεφανιαίων συμβαμάτων κατά 22% και κατά 9% την ολική και την καρδιαγγειακή θνησιμότητα. Ο κίνδυνος για αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια και ο ρυθμός επιδείνωσης της νεφρικής λειτουργίας δεν άλλαξε στατιστικά σημαντικά από την χορήγηση στατινών. Ο κίνδυνος για ηπατοπάθεια, μυαλγίες, αύξηση CPK, ή θάνατο από νεοπλασίες δεν διέφερε μεταξύ των ομάδων σε στατίνη και των ομάδων ελέγχου. Όπως και στον γενικό πληθυσμό, το μεγαλύτερο όφελος το είχαν οι νεφροπαθείς με τα υψηλότερα επίπεδα LDL-χοληστερόλης και αυτοί, που είχαν την μεγαλύτερη μείωση της χοληστερόλης με την θεραπεία.

Συμπερασματικά, στατίνες ή ο συνδυασμός στατίνης/εξετιμίμπης πρέπει να χορηγείται σε νεφροπαθείς ασθενείς, ειδικά εάν είναι διαβητικοί, συμπεριλαμβανομένων των μεταμοσχευμένων ασθενών, για την μείωση των αρτηριοσκληρωτικών επιπλοκών. Η χορήγηση στατινών πρέπει να συνεχίζεται σε αιμοκαθαρόμενους ασθενείς με γνωστή καρδιαγγειακή νοσηρότητα, αλλά δεν πρέπει να αρχίζει κανείς στατίνη για πρωτογενή πρόληψη σε ασθενείς τελικού σταδίου.

#### **Βιβλιογραφία:**

1. Snyder JJ, Collins AJ. KDOQI hypertension, dyslipidemia, and diabetes care guidelines and current care patterns in the United States CKD population: National Health and Nutrition Examination Survey 1999-2004. *Am J Nephrol* 2009;30:44-54.
2. Liu Y, Coresh J, Eustace JA, et al. Association between cholesterol level and mortality in dialysis patients: role of inflammation and malnutrition. *JAMA* 2004;291:451-459.
3. Baigent C, Landray MJ, Reith C, et al. The effects of lowering LDL cholesterol with simvastatin plus ezetimibe in patients with chronic kidney disease (Study of Heart and Renal Protection): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2011; 377:2181-2192.
4. Fellstrom BC, Jardine AG, Schmieder RE, et al. Rosuvastatin and cardiovascular events in patients undergoing hemodialysis. *N Engl J Med* 2009;360:1395-1407.
5. Wanner C, Krane V, Marz W, et al. Atorvastatin in patients with type 2 diabetes mellitus undergoing hemodialysis. *N Engl J Med* 2005;353:238-248.
6. Strippoli GFM, Navaneethan SD, Johnson DW, et al. Effects of statins in patients with chronic kidney disease: meta-analysis and meta-regression of randomized controlled trials. *BMJ* 2008;336(7645):645-51.
7. Hou W, Lv J, Perkovic V et al. Effect of statin therapy on cardiovascular and renal outcomes in patients with chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *European Heart Journal* (2013) 34, 1807-1817.

**Αθανάσιος Σιούλης**

**Νεφρολόγος, Διευθυντής Ε.Σ.Υ., Α΄ Παθολογική Κλινική Α.Π.Θ.,  
Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Θεσσαλονίκης «ΑΧΕΠΑ», Θεσσαλονίκη**

Η διαρκώς όλο και πιο συχνή αναγνώριση της Χρόνιας Νεφρικής Νόσου (ΧΝΝ) παράλληλα με τη σύγχρονη ανάπτυξη διεθνώς διαγνωστικών και κυρίως θεραπευτικών επιλογών τις δύο τελευταίες δεκαετίες στον τομέα της Νεφρολογίας, έδωσε την ευκαιρία για την ανάπτυξη νέων φαρμακευτικών παραγόντων με καινοτόμες δράσεις, που στόχο έχουν γενικότερα την προστασία και τη βελτίωση της επιβίωσης και της ποιότητας ζωής των ασθενών με νεφρικά νοσήματα.

Η συνήθης πορεία των περισσότερων νοσημάτων των νεφρών, όταν χαρακτηρίζονται από χρόνια διαδρομή και αδυναμία οριστικής αντιμετώπισης, είναι η βαθμιαία έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας (Χρόνια Νεφρική Ανεπάρκεια) με άλλοτε άλλη διαδρομή προς τη Νεφρική Ανεπάρκεια Τελικού Σταδίου και ποικίλλουσες επιπλοκές. Η εμφάνιση του Δευτεροπαθούς Υπερπαραθυρεοειδισμού (ΔΥΠΘ) είναι συνοδό επακόλουθο, που ανευρίσκεται από τα πρώιμα στάδια της ΧΝΝ<sup>1,2</sup> και η αντιμετώπισή του συνιστά πλέον ένα ιδιαίτερο πεδίο της σύγχρονης θεραπευτικής αντιμετώπισης των ασθενών με ΧΝΝ.

Η αναγνώριση του ΔΥΠΘ είναι πλέον εύκολη με την περιοδική παρακολούθηση των επιπέδων της παραθορμόνης (PTH) και των μεταβολών άλλων βιοχημικών δεικτών που εμπλέκονται στον οστικό μεταβολισμό<sup>3</sup>. Οι διαταραχές των εμπλεκόμενων μετάλλων, ασβεστίου και φωσφόρου, σε συνδυασμό με τα χαμηλά επίπεδα της 25-hydroxyvitamin D<sub>3</sub>, είναι γνωστό πλέον ότι συνευθύνονται όχι μόνον για την εμφάνιση και σταδιακή επιδείνωση του ΔΥΠΘ, αλλά και την ταυτόχρονη εκδήλωση εξωσκελετικών επασβεστώσεων σε επίπεδο μαλακών μορίων και αγγείων (στεφανιαίων, εγκεφαλικών, περιφερικών) με σοβαρή επίπτωση στη νοσηρότητα και την επιβίωση των ασθενών<sup>4,5</sup>.

Η έγκαιρη θεραπευτική παρέμβαση με τη χρήση της βιταμίνης D και των αναλόγων της μετέβαλε οριστικά την εξέλιξη της παθοφυσιολογίας του ΔΥΠΘ και των επιπλοκών του<sup>6</sup>.

Επομένως, η αντιμετώπιση του ΔΥΠΘ αποτελεί πρωταρχικής σημασίας θεραπευτική επιλογή<sup>7</sup>, ενώ η χρήση αναλόγων της βιταμίνης D (VD analogs) ή αλλιώς ονομαζόμενων ενεργοποιητών των υποδοχέων της βιταμίνης D (VDRAs) θεωρείται το κύριο θεραπευτικό «εργαλείο», λόγω των συγκριτικών πλεονεκτημάτων τους έναντι της καλσιτριόλης, σε ό,τι αφορά κυρίως στην εκλεκτικότητα της δράσης τους στο έντερο και τον οστικό ιστό με αποτέλεσμα τη διατήρηση φυσιολογικών κατά κανόνα επιπέδων ασβεστίου και φωσφόρου<sup>8,9</sup>.

Η ενεργός βιταμίνη D έχει καθοριστικό ρόλο στη ρύθμιση του ασβεστίου, μέσω της αύξησης της απορρόφησης από τον εντερικό σωλήνα του ασβεστίου και φωσφόρου, της επαναρρόφησης του ασβεστίου στο άπω εσπειραμένο σωληνάριο και τέλος διεγείροντας τη δραστηριότητα των οστεοκλαστών. Η πολλαπλή δράση της έχει πλέον τεκμηριωθεί με την ανεύρεση των υποδοχέων της σε πολλούς ιστούς, στους οποίους συμπεριλαμβάνονται το έντερο, τα οστά, οι νεφροί και οι παραθυρεοειδείς αδένες<sup>10</sup>.

Η παρικαλσιτόλη (19-nor-1α-25(OH)<sub>2</sub>D<sub>2</sub>, συνθετικό ανάλογο της βιταμίνης D, δεν επιδέχεται περαιτέρω επεξεργασία και δε μεταβολίζεται σε 1.25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub>, μετά τη χορήγησή της είτε ενδοφλεβίως είτε από του στόματος. Ασκει την κατασταλτική της δράση στα κύτταρα των παραθυρεοειδών αδένων με μείωση των επιπέδων της παραθορμόνης, μέσω της διέγερσης των υποδοχέων της βιταμίνης D<sup>11</sup>, οι οποίοι συνοδεύονται από ταυτόχρονη ενεργοποίηση των ασβεστοευσαίσθητων υποδοχέων (CaSR)<sup>12</sup>.

Η παρικαλσιτόλη, ένας εκ των εκλεκτικών ενεργοποιητών της βιταμίνης D, ασκεί μειωμένη διέγερση στις πρωτεΐνες μεταφοράς του ασβεστίου στο έντερο (π.χ. calbindin)<sup>5,13</sup>, μέχρι και 10 φορές λιγότερο συγκρινόμενη με την κλασική δράση της ενεργοποιημένης βιταμίνης D,



που έχει ως αποτέλεσμα να αποφεύγονται κατά κανόνα επεισόδια υπερασβεστιαϊσμού σε ασθενείς με ΧΝΝ τελικού σταδίου υποβαλλόμενους σε κάθαρση. Η ευρεία χρήση της τα τελευταία 15 χρόνια συνοδεύτηκε από την επίτευξη στόχων, όπως η αποτελεσματική αντιμετώπιση του ΔΥΠΘ με τη σταθερή μείωση των επιπέδων της ΡΤΗ, ενώ ταυτόχρονα παρατηρήθηκαν πολύ λιγότερα επεισόδια υπερασβεστιαϊσμού ( $\text{Ca} > 10.5 \text{ mg/dl}$ ) και υπερφωσφαταισμού ( $\text{P} > 4.7 \text{ mg/dl}$ )<sup>14,15</sup> συγκριτικά με τη μέχρι πρότινος χρήση της καλσιτριόλης ( $1,25\text{-dihydroxyvitamin D}_3$ ) και της αλφακασιδόλης ( $1\alpha\text{-}25(\text{OH})\text{D}_3$ )<sup>16,17</sup>.

Η καθιέρωση της ευρύτερης χρήσης της παρικαλσιτόλης φαίνεται να συνδέεται αφ' ενός με τον αποτελεσματικό έλεγχο του ΔΥΠΘ, αφ' ετέρου με τις μη κλασικές δράσεις της παρικαλσιτόλης (πλειοτροπικές δράσεις παρικαλσιτόλης), όπως πιθανώς με την τροποποίηση της έκφρασης γονιδίων μέσω της μεσολάβησης των VDRAs<sup>18</sup>.

Η αποτελεσματική αντιμετώπιση του ΔΥΠΘ συνδυάστηκε, όπως αποδείχθηκε από αναδρομικές μελέτες καθώς επίσης και από μελέτες παρατήρησης<sup>19,20</sup>, με σοβαρή μείωση των καρδιαγγειακών επιπλοκών και βελτίωση της επιβίωσης των ασθενών με ΧΝΝ. Η παρατήρηση αυτή εξηγείται από τη βελτίωση των επιπέδων της  $25\text{-hydroxyvitamin D}_3$  και τη μείωση των διαταραχών μεταβολισμού των μετάλλων ασβεστίου και φωσφόρου με ανάλογο εύλογο αποτέλεσμα σε ότι αφορά στις επασβεστώσεις και τη μείωση των καρδιαγγειακών επεισοδίων. Άλλωστε, αποδείχθηκε από άλλη μελέτη<sup>21</sup> η ευνοϊκή επίδραση της χορήγησης βιταμίνης D στην πρόληψη και μείωση των καρδιαγγειακών συμβαμάτων σε άτομα του γενικού πληθυσμού, τα οποία, χωρίς την ύπαρξη ΧΝΝ, διατηρούσαν χαμηλά επίπεδα βιταμίνης D, ενώ το όφελος είναι ακόμη μεγαλύτερο όταν χρησιμοποιούνται οι εκλεκτικοί διεγέρτες των υποδοχέων της βιταμίνης D, όπως η παρικαλσιτόλη και η μαξακαλσιτόλη ( $22\text{-oxacalcitriol}$ ).

Οι πιθανοί μηχανισμοί μέσω των οποίων εξηγείται η σημαντική μείωση των καρδιαγγειακών επιπλοκών της ΧΝΝ με τη χρήση της βιταμίνης D φαίνεται ότι είναι πολλοί, με σημαντικότερο όμως τον μηχανισμό της μείωσης της διαδικασίας της φλεγμονής. Οι ασθενείς με ΧΝΝ έχουν υψηλούς δείκτες φλεγμονής (CRP, IL-1, IL-6), λόγω των τραυματισμών με λύση της συνεχείας του δέρματος με τις συνεχείς παρακεντήσεις της αρτηριοφλεβικής αναστόμωσης ή της παρουσίας προσωρινών ή μόνιμων κεντρικών καθετήρων, την έκθεση του αίματος κατά την εξωσωματική κυκλοφορία στη μεμβράνη του φίλτρου και σε ποικίλες ενδοτοξίνες του διαλύματος αιμοκάθαρσης με αποτέλεσμα μια κατάσταση χρόνιας φλεγμονής, η οποία αυξάνει τη νοσηρότητα και τη θνητότητα των ασθενών με Τελικού Σταδίου ΧΝΝ που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση. Σε μελέτες που διερεύνησαν την εμπλοκή του πολλαπλασιασμού των αγγειακών λείων μυϊκών κυττάρων αποδείχθηκε η πλεονεκτική δράση της παρικαλσιτόλης<sup>22</sup> έναντι των μη εκλεκτικών διεγερτών των υποδοχέων της βιταμίνης D.

Η ευεργετική επίδραση της παρικαλσιτόλης αποδείχθηκε σημαντικά ανώτερη και στη διαδικασία της αθηρογένεσης των αγγείων ουραιμικών, όπως αποδείχθηκε και σε πειραματικές μελέτες<sup>23</sup> με σημαντική μείωση του κινδύνου των αθηροεμβολικών επεισοδίων και της διαδικασίας σκλήρυνσης των αγγείων, με γενικότερα οφέλη καρδιοπροστασίας και μείωσης της υπερτροφίας της αριστερής κοιλίας<sup>24,25</sup>. Η τελευταία επιπλοκή σχετίζεται ιδιαίτερα με τη διέγερση του συστήματος Ρενίνης-Αγγειοτενσίνης-Αλδοστερόνης (RAS), που παρουσιάζει σημαντική δραστηριότητα σε ασθενείς με ΧΝΝ και στο οποίο η επίδραση ιδιαίτερος των εκλεκτικών VDRAs είναι σημαντική επιτυγχάνοντας τη μείωση της παραθορμόνης με χαμηλά ποσοστά υπερασβεστιαϊσμού<sup>26,27</sup>.

Τέλος, η σωρευμένη εμπειρία από τη χρήση της παρικαλσιτόλης στην αντιμετώπιση του ΔΥΠΘ σε ασθενείς με Τελικού Σταδίου Νεφρική Νόσο αξιοποιείται πλέον στην έγκαιρη έναρξη θεραπευτικής αντιμετώπισης του αρχόμενου ΔΥΠΘ σε ασθενείς με ΧΝΝ 3<sup>ου</sup>-5<sup>ου</sup> σταδίου πριν την έναρξη εξωνεφρικής κάθαρσης, με στόχους την αποτροπή της εκδήλωσης τόσο των συνεπειών του ΔΥΠΘ όσο και την καθυστέρηση της εξέλιξης της Νεφρικής Νόσου με μείωση της πρωτεϊνουρίας και της διαδικασίας ίνωσης. Πειραματικές μελέτες καθώς και η χορήγηση της παρικαλσιτόλης σε διαβητικούς ασθενείς με λευκωματουρία προέκτειναν τη δυνατότητα χρήσης της παρικαλσιτόλης σε μη καθαιρόμενους ασθενείς με σημαντική μείωση της λευκωματουρίας και γενικότερη νεφροπροστασία<sup>28,29</sup>.

Συμπερασματικά, η χρήση της παρिकाλσιπόλης είναι ένα σύγχρονο ισχυρό όπλο για την ιατρική κοινότητα, πέραν της Νεφρολογίας, με ευνοϊκές επιδράσεις σε πολλές διαταραχές που παρουσιάζονται σε ασθενείς με ΧΝΝ.

#### Βιβλιογραφία:

1. Martinez I, Saracho R, Montenegro J, Llach F. The importance of dietary calcium and phosphorus in the secondary hyperparathyroidism of patients with early renal failure. *Am J Kidney Dis* 1997;29:496-5.
2. Levin A, Bakris GL, Molitch M, et al. Prevalence of abnormal serum vitamin D, PTH, calcium, and phosphorus in patients with chronic kidney disease: results of the study to evaluate early kidney disease. *Kidney Int* 2007;71:31-8.
3. Ranjani N. Moorthi, MD and Sharon M. Moe, MD. CKD-Mineral and Bone Disorder: Core Curriculum 2011.
4. Anavekar NS, McMurray JJV, Velazquez EJ, et al. Relation between renal dysfunction and cardiovascular outcomes after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2004; 351: 1285-95.
5. Go AS, Chertow GM, Fan D, et al. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med* 2004; 351: 1296-305.
6. Slatopolsky E, Weerts C, Thielan J, Horst R, et al. Marked suppression of secondary hyperparathyroidism by intravenous administration of 1,25-dihydroxy-cholecalciferol in uremic patients. *J Clin Invest* 1984; 74: 2136-2143.
7. Bhan I, Thadhani R. Vitamin D therapy for chronic kidney disease. *Semin Nephrol* 2009; 29: 85-93.
8. Martin KJ, Gonzalez EA, Gellens M, et al. 19-Nor-1-a-25-dihydroxyvitamin D2 (Paricalcitol) safely and effectively reduces the levels of intact parathyroid hormone in patients on hemodialysis. *J Am Soc Nephrol* 1998;9:1427-32.
9. Martin KJ, Gonzalez EA, Gellens ME, et al. Therapy of secondary hyperparathyroidism with 19-Nor-1a, 25-dihydroxyvitamin D2. *Am J Kidney Dis* 1998;32:S61-6.
10. Berger U, Wilson P, McClelland RA, et al. Immunocytochemical detection of 1,25-dihydroxyvitamin D receptors in normal human tissues. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;67:607-13.
11. Cozzolino M, Ciceri P, Volpi EM, Olivi L, et al. Pathophysiology of calcium and phosphate metabolism impairment in chronic kidney disease. *Blood Purif* 2009; 27: 338-344.
12. Brown AJ, Zhong M, Finch J, Ritter C, et al. Rat calcium-sensing receptor is regulated by vitamin D but not by calcium. *Am J Physiol* 1996; 270: F454-460.
13. Brown AJ, Finch J, Slatopolsky E. Differential effects of 19-nor-1,25-dihydroxyvitamin D(2) and 1,25-dihydroxyvitamin D(3) on intestinal calcium and phosphate transport. *J Lab Clin Med* 2002; 139: 279-284.
14. Takahashi F, Finch JL, Denda M, Dusso AS, et al. A new analog of 1,25-(OH)2D3, 19-NOR-1,25-(OH)2D2, suppresses serum PTH and parathyroid gland growth in uremic rats without elevation of intestinal vitamin D receptor content. *Am J Kidney Dis* 1997; 30: 105-112.
15. deZeeuw D, Agarwal R, Amdahl M, et al. Selective vitamin D receptor activation with paricalcitol for reduction of albuminuria in patients with type 2 diabetes (VITAL study): a randomised controlled trial. *Lancet* 2010;376:1543-51.
16. Indrason OS, Quarles LD, for the Durham Renal Osteodystrophy Study Group. Comparison of treatments for mild secondary hyperparathyroidism in hemodialysis patients. *Kidney Int* 2000; 57: 282-92.
17. Slatopolsky E, Cozzolino M, Finch JL. Differential effects of 19-nor-1,25-(OH)2D3 and 1 $\alpha$ -hydroxyvitamin D2 on calcium and phosphorus in normal and uremic rats. *Kidney Int* 2002; 62: 1277-84.
18. Wu-Wong JR, Nakane M, Ma J, et al. Effects of vitamin D analogs on gene expression profiling in human coronary artery smooth muscle cells. *Atherosclerosis* 2006; 186: 20-8.
19. Teng M, Wolf M, Lowrie E, et al. Survival of patients undergoing hemodialysis with paricalcitol or calcitriol therapy. *N Engl J Med* 2003 Jul 31; 349 (5): 446-56.
20. Tentori F, Hunt WC, Stidley CA, et al. Mortality risk among hemodialysis patients receiving different vitamin D analogs. *Kidney Int* 2006 Nov; 70 (10):1858-65.
21. Melamed ML, Michos ED, Post W, Astor B. 25-hydroxyvitamin D levels and the risk of mortality in the general population. *Arch Intern Med* 2008; 168: 1629-1637.
22. Cardus A, Gallego C, Muray S, et al. Differential effect of vitamin D analogues on the proliferation of vascular smooth mineral density. [in Spanish]. *Nefrologia* 2003; 23 Suppl. 2: 117- 73.
23. Mizobuchi M, Finch JL, Martin DR, et al. Differential effects of vitamin D receptor activators on vascular calcification in uremic rats. *Kidney Int. Epub* 2007 Jun 27.

24. Noonan W, Ma J, Dixon D, et al. Differential effects of vitamin D analogs on aortic calcification and pulse wave velocity in uremic rats [abstract no. SP355]. XLIII European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association (ERA- EDTA) Congress; 2006 Jul 15-18; Glasgow.
25. Thadhani RAJ, Achinger S, Shivalingappa V, et al. Paricalcitol and cardiac structure and function in animals and humans [abstract no. TH-FC155]. J Am Soc Nephrol 2006; 17: 21A.
26. Xiang W, Kong J, Chen S, et al. Cardiac hypertrophy in vitamin D receptor knockout mice: role of systemic and cardiac renin- angiotensin systems. Am J Physiol Endocrinol Metab 2005; 288: 125-32.
27. Nakane M, Fey TA, Droz BA, et al. Effect of paricalcitol on renal renin mRNA expression in vitamin D-deficient rats [abstract no. TH-PO288]. American Society of Nephrology (ASN) 38th Renal Week Meeting; 2005 Nov 8-13; Philadelphia (PA).
28. De Zeeuw D, Remuzzi G, Parving H-H, et al. Proteinuria, a for renoprotection in patients with type 2 diabetic nephropathy: lessons from RENAAL. Kidney Int 2004; 65: 2309-20.
29. Agarwal R, Acharya M, Tian J, et al. Antiproteinuric effect of oral paricalcitol in chronic kidney disease. Kidney Int 2005; 68: 2823-8.

## **CINACALCET ΚΑΙ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΔΕΥΤΕΡΟΠΑΘΟΥΣ ΥΠΕΡΠΑΡΑΘΥΡΕΙΔΙΣΜΟΥ: ΠΟΙΑ ΕΙΝΑΙ Η ΘΕΣΗ ΤΟΥ ΜΕΤΑ ΤΗ ΜΕΛΕΤΗ EVOLVE;**

**Δημήτριος Χατζηγιαννακός**

**Νεφρολόγος, Διευθυντής Νεφρολογικού Τμήματος,  
Γενικό Νοσοκομείο Μελισσίων «ΑΜΑΛΙΑ ΦΛΕΜΙΝΓΚ», Αθήνα**

Ο Δευτεροπαθής Υπερπαραθυρεοειδισμός (ΔΥΠΘ) αποτελεί συχνή επιπλοκή της Χρόνιας Νεφρικής Νόσου (ΧΝΝ), αναπτύσσεται από τα πολύ αρχικά της στάδια, δηλαδή όταν η σπειραματική διήθηση μειωθεί κάτω από τα 80 ml/min/1.73m<sup>2</sup> και πλήττει την πλειοψηφία των ασθενών υπό αιμοκάθαρση. Παρουσιάζει σκελετικές και εξωσκελετικές εκδηλώσεις. Οι σκελετικές εκδηλώσεις που ιστολογικά χαρακτηρίζονται από έντονη οστική ανακατασκευή, δηλαδή αύξηση της παραγωγής όσο και της αποδόμησης του οστού, συχνά συνοδεύονται από οστικά άλγη και κατάγματα. Οι αγγειακές επασβεστώσεις αποτελούν την πλέον χαρακτηριστική εξωσκελετική εκδήλωση, εντοπίζονται κυρίως στον μέσο χιτώνα των αρτηριών και, κατά ένα ποσοστό, ευθύνονται (ιδιαίτερα αυτές που εντοπίζονται στα στεφανιαία αγγεία) για την πολύ αυξημένη επίσηια θνητότητα των αιμοκαθαιρομένων ασθενών (15-20%).

Η σύγχρονη φαρμακευτική αντιμετώπιση του ΔΥΠΘ στους ασθενείς με ΧΝΝ σταδίου V υπό αιμοκάθαρση συνίσταται στη χορήγηση φωσφοροδεσμευτικών (ασβεστιούχων ή μη), βιταμίνης D (δραστική μορφή ή ανάλογα), και ασβεστιομιμητικών (με μοναδικό εκπρόσωπο τη σινακαλσέτη-cinacalcet).

Η σινακαλσέτη, πρωτοκυκλοφόρησε στο εμπόριο το 2004 και είναι ένα 2<sup>ης</sup> γενιάς ασβεστιομιμητικό φάρμακο που, μετά την από του στόματος χορήγηση, η βιοδιαθεσιμότητά του είναι 25% και ο χρόνος ημίσειας ζωής 30-40 ώρες. Η φαρμακοκινητικότητά του δεν μεταβάλλεται από τη νεφρική ανεπάρκεια ή την εξωνεφρική κάθαρση. Μεταβολίζεται στο ήπαρ οπότε ενδεχόμενη ηπατική ανεπάρκεια αυξάνει τα επίπεδά του στο αίμα. Φάρμακα, με συχνή χρήση, που επηρεάζουν το μεταβολισμό της σινακαλσέτης είναι η κετοκοναζόλη, η ιντρακοναζόλη, η ερυθρομυκίνη, τα τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά, η ριφαμπικίνη και οι κινολόνες. Η σινακαλσέτη προσκολλάται στη διαμεμβρανική μοίρα των υποδοχέων ασβεστίου, των κύριων (chief) κυττάρων των παραθυρεοειδών αδένων, αυξάνοντας την ευαισθησία τους στο ασβέστιο με τελικό αποτέλεσμα την έντονη καταστολή της απελευθέρωσης παραθορμόνης.

Σημαντικός αριθμός εργασιών απέδειξε ότι η σινακαλσέτη αποτελεί ένα εξαιρετικά δραστικό φάρμακο για τη μείωση της παραθορμόνης χωρίς να αυξάνει τα επίπεδα ασβεστίου και φωσφόρου στο αίμα. Επίσης, σε αντίθεση με αιμοκαθαιρόμενους με ΔΥΠΘ που λαμβάνουν μόνο συμβατική αγωγή (βιταμίνη D και/ή φωσφοροδεσμευτικά), οι ασθενείς που λαμβάνουν μαζί με συμβατική θεραπεία και σινακαλσέτη, επιτυγχάνουν σε σημαντικά μεγαλύτερο ποσοστό τους βιοχημικούς δείκτες στόχους που έχουν θέσει τα KDOQI κατά την αντιμετώπιση του ΔΥΠΘ (παραθορμόνη ορού 150-300 pg/ml, ασβέστιο ορού <9,5 mg/dl, φωσφόρος ορού <5,5 mg/dl και ασβέστιο ορού×φωσφόρος ορού <55 mg<sup>2</sup>/dl<sup>2</sup>). Επιπρόσθετα, τιμές παραθορμόνης, ασβεστίου και φωσφόρου εκτός στόχων KDOQI έχουν συνδυασθεί με αυξημένη θνητότητα.

Αξιοσημείωτο είναι ότι, όπως υποδηλώνει πρόσφατη μελέτη (ADVANCE), σε αιμοκαθαιρόμενους με ΔΥΠΘ, με τη χρήση της σινακαλσέτης είναι δυνατή η ελαχιστοποίηση της δοσολογίας της συγχωρηγούμενης βιταμίνης D και, ενδεχομένως, η υποστροφή των ασβεστοώσεων των αγγείων και των βαλβίδων της καρδιάς. Επίσης, έχει δοκιμασθεί με επιτυχία σε περιπτώσεις βαρέος (παραθορμόνη ορού >800 pg/ml), ανθιστάμενου στη θεραπεία με βιταμίνη D, ΔΥΠΘ.

Επιπλέον, σε 2 μελέτες (η μία, όμως, παρατήρησης και η άλλη αναδρομική) βρέθηκε ότι, σε σύγκριση με τους αιμοκαθαιρόμενους που δεν ελάμβαναν σινακαλσέτη, αυτοί που ελάμβαναν το ασβεστιομιμητικό παρουσίαζαν σημαντικά μικρότερη συνολική αλλά και καρδιαγγειακή θνητότητα.

Με βάση τα όσα ήδη αναφέρθηκαν η σινακαλσέτη έγινε ένα από τα συχνότερα χορηγούμενα φάρμακα στην αιμοκάθαρση με ετήσιο κόστος στις ΗΠΑ το λιγότερο 260 εκατομμύρια δολάρια ενώ στο Ηνωμένο Βασίλειο, από το 2010 μέχρι το 2011, το κόστος από τη συνταγογράφηση του φαρμάκου αυξήθηκε κατά 15% περίπου.

Στα τέλη του 2012, στο περιοδικό New England Journal of Medicine δημοσιεύθηκε η πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη κλινική μελέτη EVOLVE (EVALuation Of cinacalcet hydrochlorid therapy to Lower cardioVascular Events) που σκοπό της είχε τον προσδιορισμό της επίδρασης της σινακαλσέτης στη θνητότητα και στα καρδιαγγειακά επεισόδια στους αιμοκαθαιρόμενους με ΔΥΠΘ. Περιελήφθησαν 3883 ασθενείς από τους οποίους οι 1935 έλαβαν εικονικό φάρμακο σε συνδυασμό με συμβατική αγωγή και 1948 έλαβαν σινακαλσέτη με συμβατική αγωγή. Σύμφωνα με την, κατά το πρωτόκολλο, στατιστική ανάλυση η ομάδα της σινακαλσέτης, σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου, δεν παρουσίασε στατιστικά σημαντική διαφορά (αν και κατ' απόλυτο αριθμό υπερτερούσε) όσον αφορά τους θανάτους και τα μη θανατηφόρα καρδιαγγειακά επεισόδια (εμφράγματα μυοκαρδίου, επεισόδια καρδιακής ανεπάρκειας, νοσηλίες για ασταθή στηθάγχη και θρομβοεμβολικά επεισόδια περιφερικών αγγείων). Γενικά, παρατηρήθηκε μια μη σημαντική, της τάξης του 7%, μείωση του κινδύνου για θάνατο και καρδιαγγειακά επεισόδια η οποία κατόπιν προσαρμογής με ορισμένα βασικά χαρακτηριστικά των ασθενών ανερχόταν στο στατιστικά σημαντικό ποσοστό του 12%. Δευτερεύουσες, στατιστικές αναλύσεις έδειξαν στατιστικά σημαντικό όφελος όσον αφορά το συνολικό αριθμό θανάτων και τα επεισόδια καρδιακής ανεπάρκειας για τους ασθενείς που ελάμβαναν σινακαλσέτη. Με τη σινακαλσέτη μειώθηκε ο ρυθμός των παραθυρεοειδεκτομών κατά 50% αλλά δεν υπήρξε σημαντικό πλεονέκτημα όσον αφορά τα κατάγματα. Σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου οι παρενέργειες ήταν συχνότερες στην ομάδα της σινακαλσέτης. Οι συχνότερες ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν η υπασβεσταιμία και η ναυτία που παρατηρήθηκαν σε επταπλάσια και διπλάσια συχνότητα, αντίστοιχα, σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου.

Η σινακαλσέτη δεν αποδείχθηκε το «μαγικό» χάπι που η χορήγησή του μειώνει τη θνητότητα και τα καρδιαγγειακά επεισόδια στους αιμοκαθαιρόμενους με ΔΥΠΘ (άλλωστε, πως θα μπορούσε να υπάρξει παρόμοιο αποτέλεσμα σε ασθενείς με τόσο πολυπαραγοντική -εκτός του ΔΥΠΘ- νοσηρότητα;). Συνεχίζει, όμως, να παραμένει στο θεραπευτικό οπλοστάσιο εναντίον του ΔΥΠΘ της αιμοκάθαρσης.

Επίσης, πρέπει να γίνει απόλυτα σαφές ότι, προς το παρόν, δεν υπάρχει τυχαιοποιημένη κλινική μελέτη που να καταδεικνύει σαφές κλινικό όφελος υπέρ κάποιας θεραπευτικής παρέμβασης για τους αιμοκαθαιρόμενους με ΔΥΠΘ. Με τα σημερινά βιβλιογραφικά δεδομένα, αλλά και την κλινική εμπειρία, η σινακαλσέτη έχει αναμφισβήτητη θεραπευτική αξία σε βαρύ ΔΥΠΘ, με επίπεδα παραθορμόνης >800 pg/ml, ανθιστάμενου στη συμβατική αγωγή και σε περιπτώσεις όπου η παραθυρεοειδεκτομή αντεδείκνυται διότι ο χειρουργικός κίνδυνος είναι μεγαλύτερος του οφέλους. Στην καθημερινή κλινική πράξη προτεραιότητα στην αντιμετώπιση του ΔΥΠΘ στους αιμοκαθαιρόμενους αποτελεί η αντιμετώπιση και πρόληψη της υπερφωσφαταιμίας με τη δίαιτα (περιορισμός λήψης φωσφόρου από φυτικές, κυρίως, τροφές και ποτά), τα φωσφοροδεσμευτικά (συνήθως μη ασβεστίουχα ειδικά για τους ασθενείς με επασβεστώσεις) και τη σωστή συνταγογράφηση της αιμοκάθαρσης (επάρκεια, ασβέστιο διαλύματος). Στη συνέχεια, εφ' όσον η παραθορμόνη παραμένει υψηλή (>300 pg/ml), εξατομικευμένα σε κάθε ασθενή, λαμβανομένου υπ' όψιν το βιοχημικό του προφίλ (ασβέστιο και φώσφορος) μπορεί να δοθούν βιταμίνη D ή σινακαλσέτη. Σε επόμενη φάση μπορεί να χορηγηθεί συνδυασμός βιταμίνης D και σινακαλσέτης που θα εξαρτηθεί από τη μη ανταπόκριση (υψηλή παραθορμόνη) στο ήδη χορηγούμενο φάρμακο, τις τιμές ασβεστίου και φωσφόρου αλλά και την αποφυγή χορήγησης υψηλών δόσεων βιταμίνης D που προκαλούν έντονα θετικό ισοζύγιο ασβεστίου και κίνδυνο επασβεστώσεων των αγγείων.

#### Βιβλιογραφία:

1. Brincat S, Goldsmith D. Vascular calcification in chronic kidney disease: the tip of the chalk-berg. Br J Diabetes Vasc Dis 2008; 8: 264-269.



2. Urena Torres P, De Broe M. Calcium-sensing receptor, calcimimetics, and cardiovascular calcifications in chronic kidney disease. *Kidney Int* 2012; 82: 18-25.
3. Messa P, Macario F, Yaqoob M, Bouman K, Braun J, et al. The OPTIMA study: Assessing a new cinacalcet (sensipar/mimpara) treatment algorithm for secondary hyperparathyroidism. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008; 3: 36-45.
4. Floege J, Kim J, Ireland E, Chazot C, Drueke T, et al. Serum iPTH, calcium and phosphate, and the risk of mortality in a European hemodialysis population. *Nephrol Dial Transplant* 2011; 26: 1948-1955.
5. Raggi P, Chertow GM, Urena Torres P, Csiky B et al. The ADVANCE study: a randomized study to evaluate the effects of cinacalcet plus low-dose vitamin D on vascular calcification in patients on hemodialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2011; 26: 1327-1399.
6. Cunningham J, Danese M, Olson K, Klassen P, Chertow GM. Effects of the calcimimetic cinacalcet HCL on cardiovascular disease, fracture and health-related quality of life in secondary hyperparathyroidism. *Kidney Int* 2005; 68: 1793-1800.
7. Block GA, Zaun D, Smits G, Persky M, Brillhart S, et al. Cinacalcet hydrochlorid treatment significantly improves all-cause and cardiovascular survival in a large cohort of hemodialysis patients. *Kidney Int* 2010; 78: 578-589.
8. The EVOLVE Trial Investigators. Effect of cinacalcet hydrochlorid on cardiovascular disease in patients undergoing dialysis. *N Engl J Med* 2012; 367: 2482-2494.

**Ιωάννα Χρονοπούλου****Επιμελήτρια Β΄, Γενικό Νοσοκομείο Κατερίνης, Κατερίνη**

Η χρόνια νεφρική νόσος συνοδεύεται από σημαντική καρδιαγγειακή νοσηρότητα και θνητότητα. Η υπερφωσφαταιμία η οποία χαρακτηρίζει τη χρόνια νεφρική νόσο, συνδέεται με πρώιμη και επιδεινούμενη αγγειακή επασβεστώση στους ασθενείς αυτούς. Σε επιδημιολογικές μελέτες έχει φανεί πως τα υψηλά επίπεδα φωσφόρου έχουν σχέση ανάλογη με την καρδιαγγειακή νοσηρότητα και θνητότητα, σε ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο σταδίου 3-5 και 5D. Η κατακράτηση φωσφόρου στη χρόνια νεφρική νόσο έχει κεντρικό ρόλο στην παθογένεια του δευτεροπαθούς υπερπαραθυροειδισμού, καθώς ο φώσφορος διεγείρει την έκκριση παραθυρμόνης άμεσα και έμμεσα μέσω της υπασβεστιαϊμίας και της μειωμένης παραγωγής της βιταμίνης D. Με την έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας τα επίπεδά της φωσφατονίνης FGF-23 αυξάνονται, με σκοπό την αύξηση της νεφρικής αποβολής φωσφόρου. Η αύξηση του φωσφατουρικού αυτού παράγοντα οδηγεί σε μείωση της παραγωγής ενεργού βιταμίνης D. Συνεπώς, η αντιμετώπιση της υπερφωσφαταιμίας μέσω διαιτητικού περιορισμού του φωσφόρου, αύξηση της αποδιδόμενης κάθαρσης για τους ασθενείς σταδίου 5D και των φωσφοροδεσμευτικών φαρμάκων είναι μείζονος σημασίας.

Τα σκευάσματα αλουμινίου έχουν πολύ καλή φωσφοροδεσμευτική ικανότητα και γίνονται καλώς ανεκτά, αποφεύγονται όμως λόγω της τοξικότητας από τη συσσώρευση του μετάλλου. Τα ασβεστούχα φωσφοροδεσμευτικά είναι αποτελεσματικά στη μείωση των επιπέδων P ορού και έχουν χαμηλό κόστος, αντενδείκνυνται όμως σε ασθενείς με υπερασβεστιαϊμία καθώς προκαλούν υπερφόρτωση με ασβέστιο και επιδεινώνουν τις εξω-σκελετικές επασβεστώσεις. Το ανθρακικό μαγνήσιο (σε συνδυασμό με οξικό ασβέστιο) είναι αποτελεσματικό φωσφοροδεσμευτικό, αλλά μέχρι στιγμής δεν έχουν μελετηθεί όμως επαρκώς τυχόν επιπτώσεις από την συσσώρευσή του. Η σεβελαμέρη (υδροχλωρική και ανθρακική) είναι το μόνο μη μέταλλο φωσφοροδεσμευτικό και έχει πλειοτροπικές δράσεις. Το φωσφοροδεσμευτικό της αποτέλεσμα όμως απαιτεί υψηλές δόσεις του φαρμάκου, με αρνητική έτσι επίπτωση στο κόστος, στη συμμόρφωση και στην ανοχή. Το ανθρακικό λανθάνιο είναι δεσμευτικό του φωσφόρου ελεύθερο ασβεστίου και αλουμινίου και με αποτελεσματικότητα παρόμοια με του αλουμινίου, όμως έχει υψηλό κόστος και απαιτούνται περαιτέρω μελέτες όσον αφορά την μακροχρόνια ασφάλεια σε σχέση με την εναπόθεση του στους ιστούς (μέταλλο). Ο σταθεροποιημένος πολυπυρηνικός τρισθενής σίδηρος είναι μια νέα ένωση της οποίας η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια μελετάται όπως και παράγωγα του νικοτινικού οξέως.

Συμπερασματικά το «τέλειο» φωσφοροδεσμευτικό φάρμακο, δεν είναι ακόμα στη διάθεσή μας και τα μέχρι στιγμής χρησιμοποιούμενα φωσφοροδεσμευτικά είναι ωφέλιμα όταν χορηγούνται το κάθε ένα στον κατάλληλο ασθενή, την κατάλληλη στιγμή και στην κατάλληλη δόση.

**Βιβλιογραφία**

1. Block GA, Wheeler DC, Persky MS, Kestenbaum B, Ketteler M, Spiegel DM, et al. Effects of phosphate binders in moderate CKD. J Am Soc Nephrol. 2012; 23:1407-15.
2. de Francisco AL, Leijdig M, Covic AC, Ketteler M, Benedyk-Lorens E, Mircescu GM, et al. Evaluation of calcium acetate/magnesium carbonate as a phosphate binder compared with sevelamer hydrochloride in haemodialysis patients: a controlled randomized study (CALMAG study) assessing efficacy and tolerability. Nephrol Dial Transplant. 2010;25:3707-17.
3. Drüeke TB, Massy ZA. Phosphate binders in CKD: bad news or good news? J Am Soc Nephrol. 2012;23:1277-80.
4. Evenepoel P, Meijers B. Chronic kidney disease: Phosphate binder therapy-cracks in the tower of strength? Nat Rev Nephrol. 2012;8:615-6.

5. Frazão JM, Adragão T. Non-calcium-containing phosphate binders: comparing efficacy, safety, and other clinical effects. *Nephron Clin Pract.* 2012;120:c108-19.
6. Fourtounas C. Phosphorus metabolism in chronic kidney disease. *Hippokratia* 2011;15(suppl 1): 50-2
7. Gutiérrez OM, Wolf M. Dietary phosphorus restriction in advanced chronic kidney disease: merits, challenges, and emerging strategies. *Semin Dial.* 2010;23:401-6.
8. Jamal SA, Vandermeer B, Raggi P, Mendelssohn DC, Chatterley T, Dorgan M, et al. Effect of calcium-based versus non-calcium-based phosphate binders on mortality in patients with chronic kidney disease: an updated systematic review and meta-analysis. *Lancet.* 2013 Jul 18. doi:pii: S0140-6736(13)60897-1. 10.1016/S0140-6736(13)60897-1.
9. Isakova T, Gutiérrez OM, Smith K, Epstein M, Keating LK, Jüppner H, et al. Pilot study of dietary phosphorus restriction and phosphorus binders to target fibroblast growth factor 23 in patients with chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant.* 2011;26:584-91.
10. Ketteler M, Biggar PH. Use of phosphate binders in chronic kidney disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2013;22:413-20
11. Larsson TE. The role of FGF-23 in CKD-MBD and cardiovascular disease: friend or foe? *Nephrol Dial Transplant.* 2010;25:1376-81
12. Ortiz A, Sanchez-Niño MD. The demise of calcium-based phosphate binders. *Lancet.* 2013 Jul 18. doi:pii: S0140-6736(13)61165-4. 10.1016/S0140-6736(13)61165-4.
13. Palmer SC, Hayen A, Macaskill P, Pellegrini F, Craig JC, Elder GJ, et al. Serum levels of phosphorus, parathyroid hormone, and calcium and risks of death and cardiovascular disease in individuals with chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *JAMA.* 2011;305:1119-27.
14. Spasovski G, Massy Z, Vanholder R. Phosphate metabolism in chronic kidney disease: from pathophysiology to clinical management. *Semin Dial.* 2009;22:357-62
15. Tonelli, M., Pannu, N. & Manns, B. Oral phosphate binders in patients with kidney failure. *N. Engl. J. Med.* 2010; 362, 1312-24.
16. Vlassara H, Uribarri J, Cai W, Goodman S, Pyzik R, Post J, et al. Effects of sevelamer on HbA1c, inflammation, and advanced glycation end products in diabetic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2012;7:934-42.

## Ο ΡΟΛΟΣ ΤΩΝ FOXP3+ ΡΥΘΜΙΣΤΙΚΩΝ ΛΕΜΦΟΚΥΤΤΑΡΩΝ ΣΤΗ ΝΕΦΡΙΚΗ ΜΕΤΑΜΟΣΧΕΥΣΗ: ΜΥΘΟΙ ΚΑΙ ΠΡΑΓΜΑΤΙΚΟΤΗΤΑ

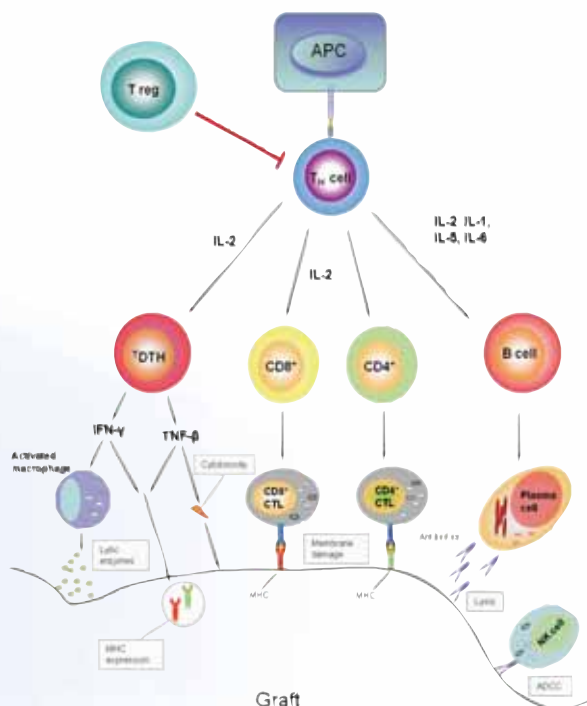
**Αθανασία Μουζάκη<sup>1</sup>, Ιωάννης Παναγιούλιας<sup>2</sup>, Παναγιώτα Σπαντιδέα<sup>2</sup>**

<sup>1</sup> Καθηγήτρια Εργαστηριακής Αιματολογίας - Αιμοδοσίας Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Πατρών, Αιματολογικό Τμήμα, Παθολογική Κλινική, Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Πατρών, Πάτρα

<sup>2</sup> Εργαστήριο Ανοσοαιματολογίας, Παθολογικός Τομέας, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Πατρών, Πάτρα, Ελλάδα

Τα προβλήματα που παρουσιάζονται κατά την διαδικασία της μεταμόσχευσης των νεφρών έγκεινται κυρίως στην παρουσία αντισωμάτων του δότη στο μόσχευμα. Οπότε, πέρα από την συμβατότητα των HLA αντιγόνων του δότη με τον λήπτη, στο μόσχευμα το οποίο θα λάβει ο λήπτης θα υπάρχουν και αντισώματα του δότη. Αυτά τα αντισώματα προσδένονται με τα αντιγόνα των τριχοειδών των νεφρικών σωληναρίων και ξεκινούν την διαδικασία της ανοσολογικής απόκρισης, μέσω της ενεργοποίησης των στοιχείων του συμπληρώματος. Τα στοιχεία του συμπληρώματος διασπώνται με αποτέλεσμα την δημιουργία παραγώγων ικανών να προσελκύσουν τα ουδετερόφιλα, τα οποία απελευθερώνουν λυτικά ένζυμα με αποτέλεσμα την καταστροφή των ενδοθηλιακών κυττάρων του μοσχεύματος. Τα κυτταρικά τμήματα που προκύπτουν προσλαμβάνονται από τα φαγοκύτταρα, κυρίως μακροφάγα (ΜΦ) ή δενδριτικά κύτταρα, και παρουσιάζονται ως πεπτίδια από τα μόρια HLA τάξης Ι και ΙΙ των Τ κυττάρων<sup>1</sup>.

Πειραματικά και κλινικά δεδομένα έχουν αποδείξει τον βασικό ρόλο των δραστικών Τ κυττάρων (Teffs) στην απόρριψη του μοσχεύματος. Επίσης, πειράματα τα οποία πραγματοποιήθηκαν σε τρωκτικά απέδειξαν ότι για την έναρξη όλων των παραπάνω γεγονότων, σημαντικό ρόλο παίζουν τα βοηθητικά Τ κύτταρα<sup>1</sup>. Τα κύτταρα του ανοσοποιητικού που επιτίθενται απευθείας στο μόσχευμα είναι τα CD8<sup>+</sup> και CD4<sup>+</sup> κυτταροτοξικά Τ κύτταρα (Tc), τα κύτταρα φυσικοί δολοφόνοι (NK) και τα μακροφάγα (ΜΦs), ενώ τα Β κύτταρα με την σειρά τους δημιουργούν αντισώματα (Abs) έναντι του μοσχεύματος. Επίσης, δημιουργούνται Τ και Β κύτταρα μνήμης, όπως τα T<sub>DM</sub>, ΜΦs και Abs συνεχίζουν την καταστροφή των κυττάρων του μοσχεύματος με μακράς διάρκειας ενεργοποίηση του ανοσοποιητικού (Εικ. 1).



Τα ρυθμιστικά κύτταρα (Tregs), φυσικά και επαγώγιμα<sup>2,3</sup>, είναι κύτταρα ικανά να επάγουν την ανοσολογική ανοχή σε μοντέλα μεταμοσχευμένων μυών, σύμφωνα με πειράματα που έγιναν από τους Francis και συνεργάτες<sup>4</sup>. Οι Francis και συνεργάτες έδειξαν ότι η χορήγηση μιας μονάδας αίματος από τον δότη πριν την λήψη του μοσχεύματος καθώς και η θεραπεία με μονοκλωνικά αντισώματα έναντι των CD4 κυττάρων (anti-CD4 mAbs) σε παρθενοκούς μύες, είχε σαν αποτέλεσμα την επαγωγή των ρυθμιστικών κυττάρων με φαινότυπο CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup> Tregs και τελικά την μη απόρριψη του μοσχεύματος. Είναι σημαντικό ότι η παρουσία των CD25<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup> Tregs

κυττάρων είναι ικανή για να σταματήσει την απόρριψη του μοσχεύματος, αλλά δεν επάγει ανοσολογική ανοχή έναντι ιικών λοιμώξεων<sup>5</sup>.

Στους ασθενείς, μετά την μεταμόσχευση εφαρμόζεται χρήση του ανοσοκατασταλτικού πρωτοκόλου που περιλαμβάνει τόσο την χορήγηση ανοσοκατασταλτικών φαρμάκων και/ή μονοκλωνικών mAbs, συνήθως σε διάφορους συνδυασμούς. Κύριος στόχος των mAbs είναι κυρίως η α-αλυσίδα του υποδοχέα της ιντερλευκίνης 2 (IL-2Rα)<sup>6</sup>. Από τα φάρμακα που χρησιμοποιούνται ευρέως σε αυτές τις περιπτώσεις είναι οι αναστολείς της καλσινευρίνης (CNI: CsA, FK506), οι οποίοι παρεμποδίζουν την ενδοκυττάρια ενεργοποίηση του σηματοδοτικού μονοπατιού από τον αντιγονικό υποδοχέα των T κυττάρων. Αντίθετα, το ανοσοκατασταλτικό φάρμακο ραπαμυκίνη, με την εμπορική ονομασία Sirolimus, δρα απευθείας στο μόριο του mTOR με αποτέλεσμα να επηρεάζει το σηματοδοτικό του μονοπάτι άρα και τον πολλαπλασιασμό των T κυττάρων μέσω της επαγωγής κυτταροκινών<sup>7</sup>. Σήμερα γνωρίζουμε ότι οι αναστολείς της καλσινευρίνης, αλλά όχι η ραπαμυκίνη, οδηγεί στην μείωση του αριθμού των κυκλοφορούντων Treg σε σταθερούς ασθενείς που έχουν υποβληθεί σε μεταμόσχευση<sup>8</sup>. Οι Ferrer και συνεργάτες<sup>9</sup> έδειξαν ότι η ελλειπής σηματοδότηση μέσω του mTOR στα ειδικά για τα αντιγόνα CD4+ T κύτταρα έχει σαν αποτέλεσμα την μειωμένη πόλωση των κυττάρων είτε προς Th1, Th2 ή Th17 T effs. Αντίθετα, η αναστολή του mTOR μέσω του μορίου της ραπαμυκίνης, οδηγεί στην ανάπτυξη των Tregs. Αυτά τα ευρήματα επιβεβαιώθηκαν και από τους Coenen και συνεργάτες<sup>10</sup>, οι οποίοι αφού απομόνωσαν CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup> T κύτταρα από φρέσκο αίμα, τα συν-καλλιέργησαν με ακτινοβολημένα μονοκύτταρα κύτταρα του περιφερικού αίματος παρουσία των κυτταροκινών ιντερλευκίνης 2 (IL-2) και ιντερλευκίνης 15 (IL-15) καθώς και παρουσία ή απουσία κυκλοσπορίνης ( $\pm$  CsA) ή ραπαμυκίνης, για 10 μέρες. Η ακτινοβόληση των κυττάρων έγινε με χρήση γ-ακτινοβολίας ώστε τα κύτταρα να υποστούν βλάβη στο διεγερτικό μόριο HLA (HLA-mismatched stimulator). Το συμπέρασμα των πειραμάτων ήταν ότι τα CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup> Tregs τα οποία συνκαλλιιεργήθηκαν παρουσία ραπαμυκίνης μπορούσαν και ασκούσαν την κατασταλτική τους δράση στα T effs με τον ίδιο ή καλύτερο τρόπο συγκριτικά με τα Tregs τα οποία απομονώθηκαν από υγιείς δότες.

Η ανασταλτική δράση της ραπαμυκίνης στον επαγόμενο από κυτταροκίνες πολλαπλασιασμό των T κυττάρων, έχει αποδειχθεί με πολλές κυτταροκίνες όπως είναι οι IL-2, IL-4, IL-7, IL-12 και IL-15. Πρόσθετα στις δράσεις έναντι του πολλαπλασιασμού των κυττάρων, η ραπαμυκίνη φαίνεται να εμπλέκεται και στην σηματοδότηση μέσω των συνδιεγερτικών μορίων CD28, τα οποία βρίσκονται στην κυτταρική επιφάνεια των T κυττάρων. Πιο συγκεκριμένα, επηρεάζει και το μονοπάτι του I $\kappa$ B καθώς αναστέλλει την αποικοδόμησή του μέσω την αναστολής του μορίου CD28. Έτσι, αναστέλλεται και η μεταφορά του μεταγραφικού παράγοντα c-Rel ο οποίος βρίσκεται στο κυτταρόπλασμα και δεν μπορεί να μεταβεί στον πυρήνα όπου θα επάγει και την μεταγραφή πολλών γονιδίων κυτταροκινών μεταξύ των οποίων και τα γονίδια των IL-2, IL-3, GM-CSF, TNF- $\alpha$ , IL-6 και IL-2R $\alpha$ . Οι μεταβολές στο προφίλ των κυτταροκινών θα μπορούσαν να εξηγήσουν και τις αλλαγές που παρατηρούνται στον πληθυσμό των T κυττάρων στην περιφέρεια, όπως είναι ο αυξημένος ο λόγος των CD4CD25<sup>+</sup> Tregs προς T κύτταρα και η μεταβολή των αποκρίσεων των T κυττάρων προς Th2 φαινότυπο αποκρίσεων.

Ωστόσο, η ραπαμυκίνη μπορεί να δράσει τόσο στον πληθυσμό των T κυττάρων όσο και στον πληθυσμό των αντιγονοπαρουσιαστικών κυττάρων (APCs). Και αυτό γιατί παρουσία της ραπαμυκίνης, τα δένδρδικά κύτταρα δεν μπορούν να προσλάβουν ικανοποιητικά τα αντιγόνα, να εμφανίσουν κανονικό βαθμό ωρίμανσης ή κινητικότητας, δυνατότητες άλλο-διέγερσης των APCs, καθώς και αυξημένο βαθμό απόπτωσης αυτών.

Το βιοχημικό μονοπάτι στο οποίο εμπλέκεται η ραπαμυκίνη είναι το Jak2/Stat4 σηματοδοτικό μονοπάτι και το αναστέλλει οδηγώντας σε μη ομαλή έκκριση διάφορες κυτταροκίνες (IL-10, TNF- $\alpha$ , IL-1, IFN- $\gamma$ ).

Στο πλαίσιο της αλληλεπίδρασης των APC με τα T κύτταρα, η ραπαμυκίνη αναστέλλει τον πολλαπλασιασμό των T κυττάρων όταν αυτά επάγονται από τα APC κύτταρα καθώς και την επαγωγή του μορίου CD40L. Έτσι, αναστέλλει τη διαφοροποίηση των B κυττάρων και τη παραγωγή αντισωμάτων από τα B κύτταρα, τα οποία έχουν αποκριθεί σε αντιγονικό ερέθισμα,



μέσω του διαλυτού μορίου CD40L και άλλων κυτταροκινών όπως για παράδειγμα οι IL-2 και IL-6. Το τελικό αποτέλεσμα είναι η μείωση στην σύνθεση των ανοσοσφαιρινών των τάξεων IgG, IgA και IgM.

Σε μελέτη που πραγματοποιήθηκε στο ερευνητικό μας κέντρο<sup>11</sup>, καθορίστηκαν τα επίπεδα τόσο των Teff όσο και των Treg κυτάρων, από δείγματα περιφερικού αίματος 39 ασθενών που είχαν υποβληθεί σε μεταμόσχευση νεφρού, οι οποίοι έλαβαν διαφορετικούς συνδυασμούς ανοσοκατασταλτικών φαρμάκων. Την ομάδα ελέγχου της μελέτης αποτέλεσαν 20 υγιείς εθελοντές ίδιας ηλικίας και φύλλου με την ομάδα μελέτης. Στα αποτελέσματα φάνηκε ότι στα περισσότερα δείγματα τα επίπεδα των Tefs παρουσίασαν στατιστικώς σημαντική αύξηση σε αντίθεση με τα επίπεδα των Treg τα οποία παρουσίασαν στατιστικώς σημαντική μείωση. Οι ασθενείς οι οποίοι έλαβαν το φαρμακευτικό σκεύασμα everolimus<sup>12</sup> παρουσίασαν χαμηλότερα επίπεδα Treg συγκριτικά με τους ασθενείς οι οποίοι έλαβαν MMF, ενώ ισχυρή συσχέτιση παρατηρήθηκε μεταξύ των επιπέδων των Treg και των επιπέδων του φαρμάκου tacrolimus. Η ποσοτικοποίηση των επιπέδων των Treg στο περιφερικό αίμα των ασθενών θα μπορούσε να αποτελέσει ένα χρήσιμο εργαλείο για την ταυτοποίηση των ασθενών που έχουν υποβληθεί σε μεταμόσχευση του νεφρού που θα μπορούσαν να λαμβάνουν μειωμένες δόσεις ανοσοκατασταλτικών φαρμάκων ή διαφορετικό ανοσοκατασταλτικό σχήμα αγωγής.

Συνοψίζοντας, η απάντηση στο ερώτημα που τέθηκε στον τίτλο της εργασίας είναι ότι τα Tregs είναι ικανά να επάγουν την ανοσολογική ανοχή κατά την μεταμόσχευση, αλλά στους ασθενείς δεν υπάρχουν σε ικανές συγκεντρώσεις. Αν θα υπήρχε η δυνατότητα πολλαπλασιασμού των κυτάρων αυτών in vivo, τότε θα μπορούσε να παρεμποδιστεί η ενεργοποίηση των Th κυττάρων καθώς και όλων των γεγονότων μετά από αυτό (Εικ. 1). Πειράματα που πραγματοποιήθηκαν από τους Webster και συνεργάτες<sup>13</sup> έδειξαν ότι κάτι τέτοιο θα ήταν εφικτό με την χρήση ειδικών συμπλόκων από IL-2 και αντι-IL-2 mAbs (IL-2C)<sup>14</sup>. Έτσι, χρησιμοποιώντας αυτή την προσέγγιση οι Kim και συνεργάτες<sup>15</sup> έδειξαν ότι σε μύες που έπασχαν από IRI τα επίπεδα των Treg αυξήθηκαν στους νεφρούς και τον σπλήνα και παρατηρήθηκε βελτίωση στην νεφρική λειτουργία. Επίσης, παρατηρήθηκε αξιόλογη μείωση στον τραυματισμό και την απόπτωση των κυττάρων του νεφρού, καθώς και την παραγωγή φλεγμονωδών κυτταροκινών, διήθηση των ουδετεροφίλων και των μακροφάγων, και νεφρική ίνωση.

## Βιβλιογραφία:

1. Janeway et al, Immunobiology: The immune system in health and disease. 5<sup>th</sup> ed., <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK27163/>; Kuby Immunology 6th ed.].
2. Regulatory T-cells. Articles in Nat. Immunol. 2005, 6(4):327-61.
3. Chatzantoni K & Mouzaki A. Immunomodulation in the nervous and vascular systems during inflammation and autoimmunity; the role of T regulatory cells. In: "Neurovascular Medicine: Pursuing Cellular Longevity for Healthy Aging", K. Maiese (Ed.), Oxford University Press, New York. Chapter 14, pp. 345-366, 2009.
4. Francis et al, Eur. J. Immunol. 2011, 41(3):726-38.
5. Bushell et al, J. Immunol. 2005, 174(6):3290-7.
6. Ahsan et al, Am. J. Transpl. 2002, 2(6):568-73.
7. Argyropoulos C & Mouzaki A, Cur. Top. Med. Chem. 2006, 6(16):1769-89.
8. Segundo et al, Transplantation 2006, 82(4):550-7.
9. Ferrer et al, Am. J. Transplant. 2011, 11(4):654-9.
10. Coenen et al, Blood 2006, 107(3):1018-23.
11. Fourtounas et al, Am. J. Nephrol. 2010, 32(1):1-9.
12. Patel & Kobashigawa, Exp. Opin. Pharmacother. 2006, 7(10):1347-55.
13. Webster et al, 2009, JEM, 206(4):751-60.
14. Boyman et al, 2006, Science, 311(5769): 1924-7.
15. Kim et al, 2013, JASN, (in press).

## ΠΡΩΤΕΪΝΟΥΡΙΑ ΣΤΗ ΝΕΦΡΙΚΗ ΜΕΤΑΜΟΣΧΕΥΣΗ: ΑΠΟΤΕΛΕΙ ΠΡΟΓΝΩΣΤΙΚΟ ΔΕΙΚΤΗ ΚΑΙ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΟ ΣΤΟΧΟ;

Ελένη Θεοδωροπούλου

Νεφρολόγος, Επιμελήτρια Α΄ Νεφρολογικού Τμήματος,  
Γενικό Νοσοκομείο Αθηνών «ΑΛΕΞΑΝΔΡΑ», Αθήνα

### Επιπολασμός πρωτεϊνουρίας μετά τη μεταμόσχευση νεφρού

Ο επιπολασμός της πρωτεϊνουρίας στους λήπτες νεφρικού μοσχεύματος ποικίλλει σημαντικά από 7,5 έως 45%, αναλόγως με το όριο που χρησιμοποιούμε για να ορίσουμε την κλινικά σημαντική πρωτεϊνουρία μετά τη μεταμόσχευση<sup>1-14</sup>.

#### • Παθολογικά όρια πρωτεϊνουρίας

Στις μελέτες που έχουν δημοσιευθεί όταν είχε χρησιμοποιηθεί υψηλό όριο για να ορισθεί η κλινικά σημαντική πρωτεϊνουρία (>2-3 g/ημ), τότε ο μέσος επιπολασμός ήταν μόλις 13%<sup>1,13-14</sup>. Σε αρκετές μελέτες το όριο της παθολογικής πρωτεϊνουρίας ήταν >1 g/ημ και ο μέσος επιπολασμός ήταν 19%<sup>1,6-12</sup>. Οι μελέτες με όριο πρωτεϊνουρίας λίγο πάνω από το ανώτερο φυσιολογικό δείχνουν και το μεγαλύτερο επιπολασμό μεταξύ 31 και 45%<sup>2-4</sup>.

### Αίτια πρωτεϊνουρίας

Η διερεύνηση των αιτίων της πρωτεϊνουρίας μετά τη μεταμόσχευση είναι πολυσύνθετη διότι η πρωτεϊνουρία μπορεί να προέρχεται από το μόσχευμα ή από τους φυσικούς νεφρούς, να οφείλεται σε διάφορα νοσήματα που αφορούν στο μόσχευμα και/ή να αποτελεί παρενέργεια ανοσοκατασταλτικών φαρμάκων, ιδιαίτερα των mTORi<sup>15</sup>.

#### • Προέλευση της πρωτεϊνουρίας: από τους φυσικούς νεφρούς ή το νεφρικό μόσχευμα:

Η πρωτεϊνουρία που υπάρχει πριν τη μεταμόσχευση υποχωρεί άμεσα μετά από μία επιτυχή μεταμόσχευση νεφρού<sup>16,17</sup>.

Οι Myslak και συν.<sup>17</sup> έδειξαν ότι:

- Όταν παρατηρείται πρωτεϊνουρία >3000 mg/ημ 3 εβδομάδες μετά τη μεταμόσχευση σε ασθενείς με καλώς λειτουργούντα μοσχεύματα, αυτή δεν μπορεί να αποδοθεί στους φυσικούς νεφρούς ακόμα και εάν ο ασθενής παρουσίαζε πρωτεϊνουρία νεφρωσικού εύρους πριν τη μεταμόσχευση<sup>17</sup>

- Πρωτεϊνουρία μεγαλύτερη από 1500 mg/ημ ένα χρόνο μετά τη μεταμόσχευση και/ή αύξηση της πρωτεϊνουρίας κατά 500 mg/ημ από τις 3 εβδομάδες μέχρι τον ένα μήνα μετά τη μεταμόσχευση είναι ενδεικτική παθολογίας του μοσχεύματος<sup>17</sup>

- Οι φυσικοί νεφροί μπορεί να συμβάλουν στην εμφάνιση πρωτεϊνουρίας με μικρή ποσότητα πρωτεΐνης (<500 mg/ημ) ακόμη και ένα έτος μετά τη μεταμόσχευση.

#### • Κύρια αίτια πρωτεϊνουρίας

Η πρωτεϊνουρία πρόσφατης έναρξης παρατηρείται συχνότερα σε μεταμοσχευμένους ασθενείς με πρωτοπαθές νόσημα σπειραματονεφρίτιδα, συστηματικό νόσημα ή αρτηριακή υπέρταση<sup>3</sup>. Σε άλλες μελέτες<sup>15</sup>, οι ασθενείς με σπειραματονεφρίτιδα δεν παρουσίασαν πρωτεϊνουρία σε σημαντικά μεγαλύτερο βαθμό σε σχέση με τους ασθενείς με μη ανοσολογικό αίτιο νεφρικής ανεπάρκειας. Η οξεία απόρριψη, οι βλάβες από ισχαιμία-επαναιμάτωση και οι νεφροτοξικοί παράγοντες, όπως η γενταμυσίνη ή τα αντιικά φάρμακα συνήθως προκαλούν σωληνιακή πρωτεϊνουρία. Αντιθέτως, η μεγάλου βαθμού πρωτεϊνουρία συνήθως σχετίζεται με σπειραματοπάθεια του μοσχεύματος, υποτροπιάζουσα ή de novo σπειραματονεφρίτιδα και de novo εστιακή σπειραματοσκλήρυνση που οφείλεται σε χρόνια τοξικότητα αναστολέων της καλσινευρίνης<sup>18</sup>.

## Υπάρχει συσχέτιση μεταξύ της ιστολογικής εικόνας του μοσχεύματος και του μεγέθους της πρωτεϊνουρίας;

Σε αρκετές μελέτες<sup>2,12,14</sup> έχει παρατηρηθεί συσχέτιση μεταξύ της ιστολογικής εικόνας του μοσχεύματος και της πρωτεϊνουρίας, αλλά το εύρημα αυτό δεν επιβεβαιώνεται σε όλες<sup>18</sup>. Στο 66% των βιοψιών νεφρικού μοσχεύματος ασθενών με πρωτεϊνουρία >3 g/ημ βρέθηκε κάποιου είδους σπειραματικό νόσημα, συμπεριλαμβανομένων της υποτροπιάζουσας, της de novo και της μη επακριβώς καθορισμένης σπειραματονεφρίτιδας<sup>14</sup>. Αντιθέτως, σε ασθενείς με πρωτεϊνουρία 1 g και 150 mg/ημ ανεδείχθησαν σπειραματικές βλάβες μόλις στο 12 και 11% των βιοψιών, αντίστοιχα<sup>2,14</sup>.

Στους ασθενείς με παθολογία του σπειράματος, η μέση αποβολή πρωτεΐνης ήταν  $2716 \pm 2889$  mg/ημ, τιμή σημαντικά υψηλότερη από των ασθενών με οξεία απόρριψη ( $262 \pm 389$  mg/ημ) ή με διάμεση ίνωση και ατροφία των σωληναρίων ( $229 \pm 289$  mg/ημ)<sup>2</sup>.

Συνολικά, στις βιοψίες νεφρικού μοσχεύματος που πραγματοποιούνται για πρωτεϊνουρία, πιο συχνά τίθεται διαγνώσεις που σχετίζονται με την ιδιαίτερη παθολογία του μοσχεύματος παρά με νοσήματα των φυσικών νεφρών όπως είναι οι σπειραματονεφρίτιδες<sup>19</sup>.

### Η πρωτεϊνουρία αποτελεί προγνωστικό δείκτη;

Είναι γνωστό ότι στους μη μεταμοσχευμένους ασθενείς, η πρωτεϊνουρία αποτελεί παράγοντα κινδύνου για την επιδείνωση του χρόνιου νεφρικού νοσήματος αλλά και για την εμφάνιση καρδιαγγειακών συμβαμάτων, ενώ τελικά φαίνεται ότι επηρεάζει και την επιβίωση των ασθενών<sup>20</sup>.

Στον πληθυσμό των μεταμοσχευμένων ασθενών, είναι αποδεδειγμένο ότι το μεγαλύτερο μέγεθος της πρωτεϊνουρίας σχετίζεται με χειρότερη επιβίωση του μοσχεύματος. Οι Amer και συν.<sup>21</sup> έδειξαν ότι για τους ασθενείς με πρωτεϊνουρία νεφρωσικού εύρους, ο κίνδυνος για απώλεια της λειτουργίας του μοσχεύματος αυξάνεται κατά 19 φορές σε σχέση με τους ασθενείς χωρίς πρωτεϊνουρία. Ακόμα και χαμηλά επίπεδα πρωτεϊνουρίας (<500 mg/ημ) σχετίζονται με αύξηση κατά 4 φορές του κινδύνου για ανεπάρκεια του νεφρικού μοσχεύματος<sup>21</sup>.

Επιπλέον, τα υψηλά επίπεδα πρωτεϊνουρίας σχετίζονται με μειωμένη επιβίωση των μεταμοσχευμένων ασθενών. Οι Roodnat και συν.<sup>3</sup> κατέδειξαν ότι ο κίνδυνος για θάνατο αυξάνεται κατά 16% για κάθε 1 g/ημ αύξησης της πρωτεϊνουρίας. Επιπρόσθετα, έδειξαν ότι αυξάνεται ο κίνδυνος για θάνατο που οφείλεται και σε καρδιαγγειακά και σε μη καρδιαγγειακά αίτια<sup>3</sup>.

### Η πρωτεϊνουρία αποτελεί θεραπευτικό στόχο;

Γνωρίζουμε ότι η χορήγηση αναστολέων του μετατρεπτικού ενζύμου (AMEA) ή αναστολέων των υποδοχέων της αγγειοτασίνης σε υψηλού κινδύνου διαβητικούς και μη διαβητικούς ασθενείς με ακόμη και ήπια πρωτεϊνουρία μπορεί να μειώσει το ρυθμό επιδείνωσης της νεφρικής βλάβης και επιπλέον μπορεί να μειώσει τη συχνότητα των καρδιαγγειακών συμβαμάτων, καθώς και των θανάτων<sup>20</sup>.

Στους μεταμοσχευμένους ασθενείς που εμφανίζουν πρωτεϊνουρία, πριν χορηγηθεί θεραπεία πρέπει να δίδεται έμφαση στη διερεύνηση της αιτιολογίας, οπότε στις περισσότερες περιπτώσεις απαιτείται η διενέργεια βιοψίας του νεφρικού μοσχεύματος. Σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες KDIGO, συστήνεται η διενέργεια βιοψίας στις περιπτώσεις με ανεξήγητη πρωτεϊνουρία >3 g/ημ<sup>22</sup>, ενώ άλλοι ειδικοί προτείνουν χαμηλότερη ουδό πρωτεϊνουρίας (>1.5 g/ημ) για την πραγματοποίηση βιοψίας<sup>15</sup>. Επομένως, η θεραπεία της πρωτεϊνουρίας πρέπει να είναι αιτιολογική όταν αυτό είναι εφικτό. Οι αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου (AMEA) και οι αναστολείς των υποδοχέων της αγγειοτασίνης είναι αποτελεσματικοί στον έλεγχο της αρτηριακής υπέρτασης και στην ελάττωση της πρωτεϊνουρίας σε σχέση με άλλα αντιυπερτασικά φάρμακα σε ασθενείς με μεταμόσχευση νεφρού. Δεν έχει όμως ακόμη αποδειχθεί ότι έχουν ανάλογη αποτελεσματικότητα ως προς την εξέλιξη της νεφρικής βλάβης και στην επιβίωση των ασθενών, όπως στην ομάδα των μη μεταμοσχευμένων ασθενών<sup>20</sup>.

Μέχρι σήμερα, έχουν δημοσιευθεί δύο συστηματικές μελέτες ανασκόπησης<sup>23,24</sup>. Η πρώτη από τους Gross και συν. δημοσιεύθηκε το 2007. Σε αυτήν την ανασκόπηση από τη βάση δεδομένων Cochrane, υπήρχαν μόλις τρεις μελέτες με αναφορά στην πρωτεϊνουρία (n=175 ασθενείς) και στις οποίες έγινε σύγκριση μεταξύ της χορήγησης AMEA και placebo/μη θεραπείας. Σε αυτές τις μελέτες δεν διαπιστώθηκε στατιστικά σημαντική μείωση της πρωτεϊνουρίας μετά τη χορήγηση AMEA. Όταν συγκρίθηκαν οι αναστολείς των διαύλων ασβεστίου και οι AMEA, βρέθηκε ότι οι ασθενείς που ελάμβαναν αναστολείς διαύλων ασβεστίου παρουσίαζαν σημαντικά υψηλότερη πρωτεϊνουρία<sup>23</sup>. Η χορήγηση AMEA στους μεταμοσχευμένους ασθενείς δεν είναι άμοιρη συνεπειών. Οι ασθενείς που ελάμβαναν AMEA (n=5 κλινικές δοκιμές, 265 ασθενείς) είχαν σημαντικά χαμηλότερη αιμοσφαιρίνη σε σχέση με τους ασθενείς που ελάμβαναν αναστολείς των διαύλων ασβεστίου<sup>23</sup>. Λόγω του μικρού αριθμού των μελετών και της ετερογένειας των δεδομένων δεν μπορούν να εξαχθούν ασφαλή συμπεράσματα σε σχέση με την επίδραση των AMEA στην θνητότητα ή την επιβίωση των μοσχευμάτων<sup>23</sup>.

Η δεύτερη συστηματική μελέτη ανασκόπησης συμπεριέλαβε μελέτες σε μεταμοσχευμένους ασθενείς που έλαβαν αποκλειστικά αναστολείς του συστήματος ρενίνης-αγγειοτασίνης-αλδοστερόνης (RAAS)<sup>24</sup>. Από τις 21 τυχαίοποιημένες μελέτες, μόνο οι 4 (n=145 ασθενείς) παρουσίαζαν δεδομένα σε σχέση με την πρωτεϊνουρία. Μετά τη χορήγηση AMEA ή αναστολέα των υποδοχέων της αγγειοτασίνης σημειώθηκε μείωση της πρωτεϊνουρίας σε όλες τις μελέτες, αν και αυτή δεν ήταν στατιστικά σημαντική<sup>24</sup>. Σε δύο από αυτές τις μελέτες (n=86 ασθενείς) όπου η παρακολούθηση των ασθενών ήταν τουλάχιστον 12 μήνες, η μείωση της πρωτεϊνουρίας ήταν στατιστικά σημαντική<sup>24</sup>. Η παραπάνω μελέτη επιπλέον έδειξε ότι οι ασθενείς που ελάμβαναν αναστολείς του συστήματος RAAS παρουσίαζαν σημαντικό χαμηλότερο ρυθμό σπειραματικής διήθησης (GFR) σε σχέση με ασθενείς που δεν ελάμβαναν αυτά τα φάρμακα. Όπως και στην ανασκόπηση των μελετών από τη βάση δεδομένων Cochrane<sup>23</sup>, έτσι και σε αυτή την μελέτη δεν μπόρεσαν να εξαχθούν συμπεράσματα για την επίδραση των αναστολέων RAAS στην επιβίωση των ασθενών ή των μοσχευμάτων<sup>24</sup>.

## Βιβλιογραφία:

1. Fernandez-Fresnedo G, Escallada R, Rodrigo E, De Francisco AL, Cotorruelo JG, Sanz De Castro, Zubimendi JA, Ruiz JC, Arias M: The risk of cardiovascular disease associated with proteinuria in renal transplant patients. *Transplantation* 73: 1345-1348, 2002.
2. Amer H, Fidler ME, Myslak M, Morales P, Kremers WK, Larson TS, Stegall MD, Cosio FG: Proteinuria after kidney transplantation, relationship to allograft histology and survival. *A, J Transplant* 7: 2748-2756, 2007.
3. Roodnat GI, Mulder PG, Rischen-Vos J, van Riemsdijk IC, van Gelder T, Zietse R, Ijzermans JN, Weimar W: Proteinuria after renal transplantation affects not only graft survival but also patient survival. *Transplantation* 72: 438-444, 2001.
4. Ibis A, Altunoglu A, Akgul A, Usluogullari CA, Arat Z, Ozdemir FN, Haberal M: Early onset proteinuria after renal transplantation: A marker for allograft dysfunction. *Transplant Proc* 39: 938-940, 2007.
5. Sancho A, Gavela E, Avila A, Usluogullari CA, Arat Z, Ozdemir FN, Haberal M: Risk factors and prognosis for proteinuria in renal transplant recipients. *Transplant Proc* 39:2145-2147, 2007.
6. Halimi JM, Laouad I, Buchler M, Al-Najjar A, Chatelet V, Houssaini TS, Nivet H, Lebranchu Y: Early lowgrade proteinuria: Causes, short-term evolution, and longterm consequences in renal transplantation. *Am J Transplant* 5: 2281-2288, 2005.
7. Fernandez-Fresnedo G, Plaza JJ, Sanchez-Plumed J, Sanz-Guajardo A, Palomar-Fortanet R, Arias M: Proteinuria: A new marker of long-term graft and patient survival in kidney transplantation. *Nephrol Dial Transplant* 19: 47-51, 2004.
8. Chung J, Park SK, Park JS, Kim SC, Han DJ, Yu E: Glomerulonephritis is the major cause of proteinuria in renal transplant recipients: Histopathologic findings of renal allografts with proteinuria. *Clin Transplant* 14: 499-504, 2000.
9. Karthikeyan V, Karpinski J, Nair RC, Knoll G: The burden of chronic kidney disease in renal transplant recipients. *Am J Transplant* 4: 262-269, 2004.
10. Park JH, Park JH, Bok HJ, Kim BS, Yang CW, Kim YS, Kim SY, Moon IS, Koh YB, Bang BK: Persistent proteinuria as a prognostic factor for determining long-term graft survival in renal transplant recipients. *Transplant Proc* 32: 1924, 2000.

11. Kim HC, Park SB, Lee SH, Park KK, Park CH, Cho WH: Proteinuria in renal transplant recipients: Incidence, cause, and prognostic importance. *Transplant Proc* 26: 2134-2135, 1994.
12. Vasthala A, Verani R, Schoenberg L, Lewis RM, Van Buren CT, Kerman RH, Kahan BD: Proteinuria in cyclosporine-treated renal transplant recipients. *Transplantation* 49: 35-41, 1990.
13. First MR, Vaidya PN, Meryniak RK, Weiss MA, Munda R, Fidler JP, Penn I, Alexander JW: Proteinuria following transplantation; Correlation with histopathology and outcome. *Transplantation* 38: 607-612, 1984.
14. Yakupoglu U, Baranowska-Daca E, Rosen D, Barrios R, Suki WN, Truong LD: Post-transplant nephrotic syndrome: A comprehensive clinicopathologic study. *Kidney Int* 65: 2360-2370, 2004.
15. Amer H, and Cosio FG: Significance and management of proteinuria in kidney transplant recipients. *J Am Soc Nephrol* 20: 2490-2492, 2009.
16. D' Cunha PT, Parasuraman R, Venkat KK: Rapid resolution of proteinuria of native kidney origin following live donor renal transplantation. *Am J Transplant* 5: 351-355, 2005.
17. Myslak M, Amer H, Morales P, Fidler ME, Gloor JM, Larson TS, Stegall MD, Cosio FG: Interpreting post-transplant proteinuria in patients with proteinuria pretransplant. *Am J Transplant* 6: 1660-1665, 2006.
18. Ponticelli C, and Graziani G: Proteinuria after renal transplantation. *Transpl Int* 25: 909-917, 2012.
19. Shamseddin M et al. Posttransplantation proteinuria: An approach to diagnosis and management. *Clin J Am Soc Nephrol* 6: 1786-1793, 2011.
20. Ruiz J, Sanchez-Fructuoso A, Zarraga S. Management of proteinuria in clinical practice after kidney transplantation. *Transplant Rev* 26: 36-43, 2012.
21. Knoll GA: Proteinuria in kidney transplant recipients: Prevalence, prognosis, and evidence-based management. *Am J Kidney Dis* 54: 1131-1144, 2009.
22. KDIGO clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients. *Am J Transplant* 9: S1-S157, 2009
23. Cross NB, Webster AC, Masson P, O'Connell PJ, Craig JC: Antihypertensive treatment for kidney transplant recipients. *Transplantation* 88: 7-18, 2009.
24. Hiremath S, Fergusson D, Doucette S, Mulay AV, Knoll GA: Renin angiotensin system blockade in kidney transplantation: A systematic review of the evidence. *Am J transplant* 7: 2350-2360, 2007.



**Γρηγόριος Μυσερλής**

**Νεφρολόγος, Διευθυντής Ε.Σ.Υ., Χειρουργική Κλινική Μεταμοσχεύσεων,  
«ΙΠΠΟΚΡΑΤΕΙΟ» Γενικό Νοσοκομείο Θεσσαλονίκης, Θεσσαλονίκη**

Παρά τη μείωση των επεισοδίων οξείας απόρριψης και τη βελτίωση της βραχυπρόθεσμης επιβίωσης του νεφρικού μοσχεύματος, η μακροχρόνια επιβίωση του νεφρικού μοσχεύματος ελάχιστα μόνο βελτιώθηκε την τελευταία δεκαετία<sup>1</sup>. Η έρευνα τα τελευταία χρόνια εστιάζεται στη βελτίωση της μακροχρόνιας επιβίωσης του νεφρικού μοσχεύματος μέσω τόσο της μείωσης της συχνότητας της οξείας απόρριψης όσο και της βελτίωσης της επίπτωσης των ανοσοκατασταλτικών φαρμάκων στο μεταβολικό προφίλ των μεταμοσχευμένων ασθενών. Προς το σκοπό αυτό τα σύγχρονα ανοσοκατασταλτικά σχήματα στοχεύουν τόσο την έντονη ανοσοκαταστολή κατά τη διάρκεια της άμεσης μεταμοσχευτικής περιόδου όσο και την μείωση των μεταβολικών διαταραχών (μεταμοσχευτικός ΣΔ, δυσλιπιδαιμία, υπέρταση) κατά τη διάρκεια της απώτερης μεταμοσχευτικής περιόδου.

Η πλήρης ενεργοποίηση των Τ λεμφοκυττάρων απαιτεί τη συμμετοχή πολλών οδών συνδιέγερσης. Η CTLA-4-Ig και οι εμπορικά διαθέσιμες πρωτεΐνες σύντηξης, belatacept και abatacept, σχεδιάστηκαν για να μπλοκάρουν την οδό CD80/86 με παράλληλη ενίσχυση της ανοχής<sup>2</sup>. Το belatacept, το οποίο παρουσιάζει το μεγαλύτερο βαθμό δέσμευσης και συγγένειας με το μόριο συνδιέγερσης, έχει εγκριθεί για κλινική χρήση σε μεταμόσχευση νεφρού μετά από κλινικές μελέτες φάσης II και III. Μια φάσης II μελέτη σύγκρισης belatacept και κυκλοσπορίνης για την πρόληψη της ΟΑ και την διατήρηση της νεφρικής λειτουργίας του μοσχεύματος έδειξε όμοια αποτελεσματικότητα και σημαντικά υψηλότερη GFR στον 1<sup>ο</sup> χρόνο στους ασθενείς που ελάμβαναν belatacept<sup>3</sup>. Τα αποτελέσματα δύο μεγάλων κλινικών μελετών φάσης III έδειξαν για το belatacept όμοια επιβίωση ασθενών/μοσχευμάτων και καλύτερη νεφρική λειτουργία στην τριετή παρακολούθηση των ασθενών σε σύγκριση με την κλασσική ανοσοκαταστολή που περιελάμβανε CNIs<sup>4,5,6</sup>. Υψηλότερη μάλιστα GFR επιτεύχθηκε και διατηρήθηκε μέχρι και 3 χρόνια, στην ομάδα του belatacept και σε λήπτες νεφρικού μοσχεύματος από δότες εκτεταμένων κριτηρίων<sup>7</sup>. Στην ομάδα του belatacept περισσότεροι ασθενείς ανέπτυξαν λεμφοϋπερπλαστική νόσο (ειδικά οι EBV-αρνητικοί λήπτες που έλαβαν μόσχευμα από EBV-θετικούς δότες) σε σύγκριση με την ομάδα της κυκλοσπορίνης. Οι ασθενείς υπό belatacept παρουσίαζαν επίσης καλύτερο καρδιαγγειακό και μεταβολικό προφίλ. Το belatacept το οποίο χορηγείται ενδοφλέβια συνδέεται με βελτιωμένη συμμόρφωση των μεταμοσχευμένων ασθενών αλλά παρουσιάζει το μειονέκτημα της απαιτούμενης ενδοноσοκομειακής χορήγησής του<sup>4,5,6</sup>.

Συμπερασματικά το belatacept μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως ανοσοκαταστολή συντήρησης σε λήπτες χαμηλού ανοσολογικού κινδύνου (λήπτες NM χωρίς DSAs, με < 20% κυτταροτοξικά αντισώματα και πρώτο νεφρικό μόσχευμα). Επίσης μπορεί να αποδειχθεί χρήσιμο σε περιπτώσεις ληπτών νεφρικού μοσχεύματος με χρόνια νεφροπάθεια οι οποίοι δεν μπορούν να διατηρήσουν τα θεραπευτικά επίπεδα των CNIs. Περισσότερες όμως μελέτες χρειάζονται σχετικά με τον πιθανό ρόλο του belatacept στην επιβράδυνση της χρόνιας νεφρικής νόσου τόσο σε λήπτες νεφρικού μοσχεύματος όσο και σε λήπτες άλλων συμπαγών οργάνων, όπως ήπατος, πνευμόνων και καρδιάς. Τέλος υπάρχουν ακόμα αρκετά αναπάντητα ερωτήματα σχετικά με την αλληλεπίδραση των CTLA-4-Igs μορίων και των Τ-ρυθμιστικών (Tregs) λεμφοκυττάρων όπως επίσης και με την δραστηριότητα των λεμφοκυττάρων μνήμης (memory T cells - τα οποία είναι άφθονα σε λήπτες αυξημένου ανοσολογικού κινδύνου) επί απουσίας ή αναστολής των οδών συνδιέγερσης του Τ λεμφοκυττάρου.

**Βιβλιογραφία:**

1. Meier-Kriesche HU, Schold JD, Kaplan B. Long-term renal allograft survival. Have we made significant progress or is it time to rethink our analytic and therapeutic strategies? Am J Transplant 2004; 4: 1289-1295.

2. El-Charabaty E, Geara AS, Ting C, El-Sayegh S, Azzi J. Belatacept: a new era of immunosuppression? *Expert Rev Clin Immunol* 2012;8:527-36.
3. Vincenti F, Larsen C, Durrbach A et al. Belatacept study group: Costimulation blockade with belatacept in renal transplantation. *N Engl J Med* 2005;353: 770-781.
4. Vincenti F, Charpentier B, Vanrenterghem Y et al. A phase III study of belatacept-based immunosuppression regimens versus cyclosporine in renal transplant recipients (BENEFIT study). *Am J Transplant* 2010;10: 535-546.
5. Durrbach A, Pestana JM, Pearson T et al. A phase III study of belatacept versus cyclosporine in kidney transplants from extended criteria donors (BENEFIT-EXT study). *Am J Transplant* 2010;10: 547-557.
6. Vincenti F, Larsen CP, Alberu J et al. Three-year outcomes from BENEFIT, a randomized, active-controlled, parallel-group study in adult kidney transplant recipients. *Am J Transplant* 2012;12: 210-217.
7. Pestana JO, Grinyo JM, Vanrenterghem Y et al. Three-year outcomes from BENEFIT-EXT : a Phase III study of belatacept versus cyclosporine in recipients of extended criteria donor kidneys. *Am J Transplant* 2012; 12: 630-639.

## ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ ΝΕΩΤΕΡΩΝ ΜΟΝΟΚΛΩΝΙΚΩΝ ΑΝΤΙΣΩΜΑΤΩΝ (RITUXIMAB, BORTEZOMIB, ECULIZUMAB) ΣΤΗ ΜΕΤΑΜΟΣΧΕΥΣΗ ΝΕΦΡΟΥ

Ερασμία Ψημένου

Επιμελήτρια Α΄ Νεφρολογικού Τμήματος, Γενικό Νοσοκομείο Αθηνών «ΑΛΕΞΑΝΔΡΑ»,  
Αθήνα

Το αντίσωμα rituximab αδειοδοτήθηκε για χορήγηση σε ασθενείς με non Hodgkin λέμφωμα ή με χρόνια λεμφοκυτταρική λευχαιμία και αργότερα για ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα. Συνδέεται με το μόριο επιφανείας CD 20 που εκφράζουν τα Β λεμφοκύτταρα με αποτέλεσμα τη λύση του κυττάρου. Η πρώτη χρήση του στη μεταμόσχευση νεφρού ήταν σε ασθενείς με λεμφοϋπερπλαστική νόσο μετά τη μεταμόσχευση<sup>1</sup> αλλά γρήγορα φάνηκαν τα πλεονεκτήματα της χορήγησής του και σε άλλες περιπτώσεις. Με δεδομένη την έλλειψη αρκετών μοσχευμάτων η μεταμόσχευση ανάμεσα σε ασύμβατους ως προς την ομάδα αίματος συγγενείς είναι μια διέξοδος, προϋπέθετε όμως μέχρι την εμφάνιση του rituximab σπληνεκτομή του λήπτη. Το rituximab αντικατέστησε την σπληνεκτομή και η εκλεκτική ανοσοπροσρόφηση την πλάσμαφαίρεση στην προετοιμασία του υποψήφιου λήπτη με πολύ καλά αποτελέσματα<sup>2</sup>. Έχει επίσης χορηγηθεί ως μέρος πρωτοκόλλων απευαισθητοποίησης σε ασθενείς που αναγνωρίζουν πολλά HLA αντιγόνα και για να μπορέσουν να μεταμοσχευτούν προγραμματισμένα με νεφρό από ζώντα δότη αλλά και για να βελτιώσουν τις πιθανότητές τους για μεταμόσχευση όσοι είναι σε λίστα αναμονής για νεφρό από αποθανόντα δότη<sup>3</sup>. Σε ασθενείς που παρουσιάζουν οξεία αντισωματικού τύπου απόρριψη μετά τη μεταμόσχευση έχει χορηγηθεί με σχετικά καλά αποτελέσματα απομακρύνοντας από το μόσχευμα τα β-λεμφοκύτταρα που το διηθούν αλλά και τροποποιώντας την επικιωνία T και B λεμφοκυττάρων<sup>4</sup>. Σε περίπτωση υποτροπής εστιακής τμηματικής σπειραματοσκληρύωσης στο μεταμοσχευμένο νεφρό το rituximab έχει χορηγηθεί μετά από συνεδρίες πλάσμαφαίρεσης για διατήρηση της ύφεσης και απεξάρτηση από την πλάσμαφαίρεση<sup>5</sup>.

Επειδή όμως το rituximab δεν έχει δράση στα πλάσματοκύτταρα τα οποία δεν εκφράζουν το επιφανειακό μόριο CD20, όταν κυκλοφόρησε το bortezomib για τη θεραπεία του πολλαπλού μυελώματος δοκιμάστηκε και στη μεταμόσχευση νεφρού. Το bortezomib αναστέλλει τη δράση του πρωτεασώματος και οδηγεί τα πλάσματοκύτταρα σε απόπτωση<sup>6</sup>. Το 2008 η ομάδα του Terasaki έδειξε τη δυνατότητα μείωσης προσχηματισμένων αντισωμάτων με ειδικότητα έναντι αντιγόνων υποψήφιου δότη (DSA) μετά τη χορήγηση bortezomib<sup>7</sup>. Εν συνεχεία χορηγήθηκε σε μεμονωμένους ασθενείς ως προετοιμασία πριν τη μεταμόσχευση<sup>8</sup>, είτε στην αντιμετώπιση AMR<sup>9</sup> σε ασθενείς που δεν είχαν ανταποκριθεί σε άλλες πιο δοκιμασμένες θεραπείες. Η μεγαλύτερη δημοσιευμένη σειρά ασθενών προέρχεται από την ομάδα του Flechner με επιβίωση μοσχευμάτων 85%, 10 μήνες μετά τη μεταμόσχευση. Περισσότερες πιθανότητες διάσωσης του μοσχεύματος υπήρχαν με την έγκαιρη έναρξη της θεραπείας όταν η κρεατινίνη ορού ήταν ακόμα <3 mg/dl<sup>10</sup>. Τέλος σε σύγκριση με το rituximab οι ασθενείς που πήραν bortezomib είχαν καλύτερη επιβίωση μοσχευμάτων: 60% έναντι 11% 18 μήνες μετά τη θεραπεία και καλύτερη νεφρική λειτουργία. Και στις 2 ομάδες ασθενών τα αντισώματα χορηγήθηκαν μαζί με ώσεις κορτιζόνης, ανοσοσφαιρίνη και πλάσμαφαίρεση<sup>11</sup>. Σε μικρότερη σειρά ασθενών ωστόσο παρατηρήθηκε επιμονή των DSA καθώς και αντισωμάτων έναντι ιών VZV, HBV, HSV, μετά από χορήγηση ενός μόνο κύκλου bortezomib ενδεχομένως επειδή το φάρμακο δεν προκαλεί απόπτωση στα μακρόβια πλάσματοκύτταρα<sup>12</sup>.

Το μονοκλωνικό αντίσωμα eculizumab συνδέεται με το C5 κλάσμα του συμπληρώματος και εμποδίζει τη διάσπασή του στο κλάσμα C5a και στη συνέχεια τον σχηματισμό του λυτικού συμπλέγματος C5a-C9. Το αντίσωμα αυτό σχεδιάστηκε για την αντιμετώπιση της νυκτερινής παροξυσμικής αιμοσφαιρινουρίας<sup>13</sup>. Τα πλεονεκτήματα που μπορεί να προσέφερε και σε άλλες παθολογικές καταστάσεις όπου εμπλέκεται το συμπλήρωμα διερευνήθηκαν γρήγορα μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου. Στο άτυπο αιμολυτικό ουραιμικό σύνδρομο (aHUS) και στο καταστροφικό φωσφολιπιδικό σύνδρομο (CAPS) υπήρξε βελτίωση των συμπτωμάτων και

θεαματική ύφεση με βάση τις (περιορισμένες) μέχρι τώρα αναφορές<sup>14,15</sup>. Στη μεταμόσχευση νεφρού με το πιεστικό πρόβλημα των υπερευαισθητοποιημένων ασθενών για τους οποίους καμμία θεραπευτική προσέγγιση μέχρι τώρα δεν έχει δώσει αποτελέσματα παρόμοια με τα αποτελέσματα των μη ευαισθητοποιημένων οι μέχρι τώρα αναφορές είναι πολύ ενθαρρυντικές<sup>16</sup>.

Το eculizumab έχει χορηγηθεί για την αντιμετώπιση οξείας αντισωματικού τύπου απόρριψης (AMR) μετά τη μεταμόσχευση με επιτυχία και αφού είχαν χορηγηθεί και αποτύχει οι συνηθισμένες μέχρι τώρα θεραπείες για την AMR<sup>17</sup>. Ενώ δεν έχει χορηγηθεί ειδικά για την αντιμετώπιση της χρόνιας αντισωματικού τύπου απόρριψης (CAMR) που ιστολογικά χαρακτηρίζεται από αναδιπλασιασμό της βασικής μεμβράνης των σπειραμάτων και βιοχημικά από επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας με λευκωματουρία, έμμεσα φαίνεται να έχει ευεργετική επίδραση μέσω πρόληψης εμφάνισης AMR<sup>18</sup>. Η περισσότερο υποσχόμενη χρήση του αντισώματος φαίνεται να είναι στην πρόληψη της AMR σε υπερευαισθητοποιημένους ασθενείς που μεταμοσχεύονται με θετική ειδική δοκιμασία διασταύρωσης. Η ομάδα του Stegall χορήγησε το αντίσωμα πριν τη μεταμόσχευση σε λίγους αρχικά ασθενείς και αξιολογώντας ως θετικά τα αρχικά αποτελέσματα προχώρησαν στη χορήγηση σε μεγαλύτερο αριθμό ασθενών. Οι 26 ασθενείς στους οποίους χορηγήθηκε το φάρμακο συγκρίθηκαν με ομάδα με παρόμοια χαρακτηριστικά οι οποίοι είχαν μεταμοσχευτεί σε προγενέστερη περίοδο και είχαν αντιμετωπιστεί με πλάσμαφαίρεση. Τα αποτελέσματα είναι εντυπωσιακά με ποσοστό AMR στην ομάδα eculizumab 7.7% σε σύγκριση με 40% στην ομάδα ελέγχου. Να σημειωθεί ότι δεν παρατηρήθηκε αύξηση των λοιμώξεων παρά την αυξημένη ανοσοκαταστολή γεγονός που αποδόθηκε από τους ερευνητές στον εμβολιασμό όλων των ασθενών έναντι του μηνιγγοδόκου και του πνευμονόκοκου ένα μήνα πριν τη μεταμόσχευση και στην προσεκτική επιλογή των ασθενών με αποκλεισμό όσων εκτιμήθηκε ότι δεν μπορούν να αντέξουν την επιπλέον του συνηθισμένου ανοσοκαταστολή<sup>18</sup>.

Καλά φαίνονται και τα αποτελέσματα από τη χορήγηση του eculizumab σε ασθενείς με γνωστό aHUS που έχουν μεταμοσχευτεί ή πρόκειται να μεταμοσχευτούν προληπτικά ή αφού έχει υποτροπιάσει η πάθηση<sup>19,20</sup>. Το ίδιο ισχύει και για ασθενείς με CAPS (λίγες αναφορές μεμονωμένων περιστατικών)<sup>21</sup>. Η πειραματονεφρίτιδα πυκνών εναποθέσεων που οφείλεται σε ανεξέλεγκτη ενεργοποίηση της ενναλακτικής οδού του συμπληρώματος μπορεί να αντιμετωπισθεί με χορήγηση eculizumab καθώς και η υποτροπή της στο μόσχευμα η οποία μέχρι τώρα ήταν σχεδόν βέβαιη και οδηγούσε σε απώλεια του μοσχεύματος<sup>22</sup>.

Τα νεότερα μονοκλωνικά αντισώματα δίνουν λύσεις σε δύσκολες καταστάσεις στη μεταμόσχευση νεφρού. Οι κλινικές μελέτες που είναι σε εξέλιξη θα βοηθήσουν στην καλύτερη χρήση των ακριβών αυτών φαρμάκων.

## Βιβλιογραφία:

1. Blaes AH, Peterson BAA, Bartlett N, Dunn NL, Morrison VA. Rituximab therapy is effective for posttransplant lymphoproliferative disorders after solid organ transplantation: results of a phase II trial. *Cancer* 2005; 104(8):1661-7.
2. Tyden G, Kumlien G, Genberg H, Sandberg J, Lundgren T, Fehrman I. ABO incompatible kidney transplantations without splenectomy, using antigen specific immunoadsorption and rituximab. *Am J Transplant* 2005; 5(1): 145-8.
3. Vo AA, Peng A, Toyoda M, Kahwaji J, Cao K, Lai CH, Reinsmoen NL, Villicana R, Jordan SC. Use of intravenous immune globulin and rituximab for desensitization of highly HLA-sensitized patients awaiting kidney transplantation. *Transplantation* 2010; 89(9): 1095-1102.
4. Faguer S, Kamar N, Guilbeaud-Frugier C, Fort M, Modesto A, Mari A, Ribes D, Coinault O, Lavyssiere L, Guitard J, Durand D, Rostaing L. Rituximab therapy for acute humoral rejection after kidney transplantation. *Transplantation* 2007; 83(9): 1277-80.
5. Tsagalis G, Psimenou E, Nakopoulou L, Laggouranis A. Combination treatment with plasmapheresis and rituximab for recurrent focal segmental glomerulosclerosis after renal transplantation. *Artif Organs* 2011; 35(4): 420-5.

6. Perry DK, Burns JM, Pollinger HS, Amlot BP, Gloor JM, Gores GJ, Stegall MD. Proteasome inhibition causes apoptosis of normal human plasma cells preventing alloantibody production. *Am J Transplant* 2009; 9: 201-9.
7. Idica A, Kaneku H, Everly MJ, Trivedi HL, Feroz A, Vanikar AV, Shankar V, Trivedi VB, Modi PR, Khemchandani SI, Dave SD, Terasaki PI. Elimination of post-transplant donor-specific HLA antibodies with bortezomib. *Clin Transpl* 2008: 229-39.
8. Raghavan R, Jeroudi A, Achkar K, Suki W, Gaber AO, Knight R, Land G, Dilioglou S, Patel S, Abdellatif A. Bortezomib in kidney desensitization: a case report. *Clin Transpl* 2009: 339-42.
9. Everly MJ, Everly JJ, Susskind B, Brailey P, Arend LJ, Alloway RR, Roy-Chaudhury P, Govil A, Mogilishetty G, Rike AH, Cardi M, Wadih G, Tevar A, Woodle ES. Bortezomib provides effective therapy for antibody- and cell-mediated acute rejection. *Transplantation* 2010; 90: 1486.
10. Flechner SM, Fatica R, Askar M, Stephany BR, Poggio E, Koo A, Banning S, Chiesa-Vottero A, Srinivas T. The role of proteasome inhibition with bortezomib in the treatment of antibody-mediated rejection after kidney-only or kidney combined organ transplantation. *Transplantation* 2012; 90(12): 1486-92.
11. Waiser J, Budde K, Schutz M, Liefeldt L, Rudolf B, Schonemann C, Neumayer HH, Lachmann N. Comparison between bortezomib and rituximab in the treatment of antibody-mediated renal allograft rejection. *Nephrol Dial Transplant* 2012; 27(3): 1246-51.
12. Sberr-Soussan R, Zuber J, Suberbielle-Boissel C, Candon S, Martinez F, Shanoudi R, Rabant M, Pallet N, Nochy D, Anglicheau D, Lereuz M, Loupy A, Thervet E, Hermine O, Legendre C. Bortezomib as the sole post renal transplantation desensitization agent does not decrease donor-specific anti-HLA antibodies. *Am J Transpl* 2010; 3: 681-6.
13. Hillmen P, Hall C, Marsh JC, Elebute M, Bombara MP, Petro BE, Cullen MJ, Richards SJ, Rollins SA, Mojck CF, Rother RP. Effect of eculizumab on hemolysis and transfusion requirement in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *N Engl J Med* 2004; 350(6): 552-9.
14. Kavanagh D, Goodship TH. Hemolytic uremic syndrome. *Curr Opin Hematol* 2010; 5:432-8.
15. Shapira I, Andrade D, Allen SL, Salmon JE. Brief Report: induction of sustained remission in recurrent catastrophic antiphospholipid syndrome via inhibition of terminal complement with eculizumab. *Arthritis Rheum.* 2012; 64(8):2719-23.
16. Barnett ANR, Asgari E, Chowdhury P, Sacks SH, Dorling A, Mamode N. The use of eculizumab in renal transplantation. *Clin Transplant* 2013; 27: 216-229.
17. Locke JE. The use of antibody to complement protein C5 for salvage treatment of severe antibody-mediated rejection. *Am J Transplant* 2009; 9:231-5.
18. Stegall MD, Diwan T, Raghavaiah S, Cornell LD, Burns J, Dean PG, Cosio FG, Gandhi MJ, Kremers W, Gloor JM. Terminal complement inhibition decreases antibody-mediated rejection in sensitized renal transplant recipients. *Am J Transplant* 2011; 11: 2405-2413.
19. Zimmerhackl LB, Hofer J, Cortina G, Walter M, Wurznier R, Jungraithmayr TC. Prophylactic eculizumab after renal transplantation in atypical haemolytic-Uremic Syndrome *N Engl J Med* 2010; 362:1746-8.
20. Alachkar N, Bagnasco SM, Montgomery RA. Eculizumab for the treatment of two recurrences of atypical haemolytic uremic syndrome in a kidney allograft. *Transplant Int* 2012; 25: 93-95.
21. Lonze BN, Singer AL, Montgomery RA. Eculizumab and renal transplantation in a patient with CAPS *N Engl J Med* 362; 18: 1744-45.
22. Mc Caughan JA, O'Rourke DM, Courtney AE. Recurrent dense deposit disease after renal transplantation: an emerging role for complementary therapies. *Am J Transplant* 2012; 4:1046-51.



## ΥΠΟΔΟΧΕΑΣ ΕΝΕΡΓΟΠΟΙΗΣΗΣ ΠΛΑΣΜΙΝΟΓΟΝΟΥ (suPAR) ΚΑΙ ΕΣΤΙΑΚΗ ΤΜΗΜΑΤΙΚΗ ΣΠΕΙΡΑΜΑΤΟΣΚΛΗΡΥΝΣΗ

Δημήτριος Κιρμιζής

Ειδικός Νεφρολόγος, Επιστημονικός Συνεργάτης, Νεφρολογική Κλινική Α.Π.Θ.,  
«ΙΠΠΟΚΡΑΤΕΙΟ» Γενικό Νοσοκομείο Θεσσαλονίκης, Θεσσαλονίκη

### Εισαγωγή

Η εστιακή τμηματική σπειραματοσκληρίωση (ΕΤΣΣ) είναι η συχνότερη αιτία πρωτεϊνουρίας και χρόνιας νεφρικής νόσου τελικού σταδίου<sup>1</sup>. Από κλινική άποψη, η ΕΤΣΣ μπορεί να υποτροπιάσει μετά τη νεφρική μεταμόσχευση, σε ορισμένες περιπτώσεις ήδη μέσα στις πρώτες ώρες ή ημέρες μετά τη μεταμόσχευση, γεγονός που υποδηλώνει την πιθανή ύπαρξη κάποιου διαλυτού μεσολαβητή, ο οποίος ονομάστηκε παράγοντας ΕΤΣΣ ή παράγοντας διαπερατότητας<sup>2</sup>. Προς το παρόν, οι ισχυρότερες ενδείξεις για την ύπαρξη ενός παράγοντα διαπερατότητας σχετίζονται με τον διαλυτό υποδοχέα της ουροκινάσης (soluble urokinase receptor, suPAR), τη διαλυτή δηλαδή μορφή του υποδοχέα του ενεργοποιητή του πλασμινογόνου τύπου ουροκινάσης (urokinase type plasminogen activator receptor, uPAR)<sup>3,4</sup>. Έτσι, σε ποντικούς έχει φανεί ότι η ενεργοποιημένη από τον διαλυτό suPAR β3 ιντεγκρίνη των ποδοκυττάρων (ITGβ3) προκαλεί σύντηξη των ποδοειδών προσεκβολών, πρωτεϊνουρία και σπειραματοπάθεια του τύπου της ΕΤΣΣ, επίδραση που αναστέλλεται in vitro τόσο από ειδικά ανταγωνιστικά αντισώματα όσο και από την πρόκληση σημειακής μετάλλαξης στο γονίδιο του suPAR. Πρόσφατα, ο suPAR εντοπίστηκε σε αυξημένα επίπεδα στον ορό σε περίπου το 70% των ασθενών με ΕΤΣΣ<sup>3</sup>, ενώ έχει βρεθεί ότι σε ασθενείς με ΕΤΣΣ τα αυξημένα επίπεδα suPAR πριν από τη μεταμόσχευση σχετίζονται με υψηλότερο κίνδυνο υποτροπής της ΕΤΣΣ στο μόσχευμα, ευρήματα που έχουν φέρει τον suPAR στο επίκεντρο του ερευνητικού ενδιαφέροντος τα τελευταία χρόνια.

### Διαλυτός υποδοχέας της ουροκινάσης (suPAR)

Ο suPAR όπως αναφέρθηκε προηγουμένως αποτελεί τη διαλυτή μορφή του uPAR, μιας πρωτεΐνης της κυτταρικής μεμβράνης συνδεδεμένη με το φωσφολιπίδιο γλυκοζυλο-φωσφατιδυλοϊνοσιτόλη (GPI) (μεμβρανική άγκυρα), που μπορεί να συνδεθεί με διάφορους συνδέτες (ligands) συμπεριλαμβανομένης της βιτρονεκτίνης και των ιντεγκρινών<sup>4</sup>. Ο uPAR εκφράζεται όχι μόνο σε διάφορα ανοσολογικά ενεργά κύτταρα, όπως τα μονοκύτταρα, τα ουδετερόφιλα, τα ενεργοποιημένα Τ λεμφοκύτταρα και τα μακροφάγα, αλλά επίσης στα ενδοθηλιακά κύτταρα, τα κερατινοκύτταρα, οι ινοβλάστες, τα λεία μυϊκά κύτταρα, τα μεγακαρυοκύτταρα, τα ποδοκύτταρα και ορισμένα καρκινικά κύττατα<sup>4,5</sup>. Ο suPAR προέρχεται από την αποκοπή (cleavage) και απελευθέρωση του συνδεδεμένου στη μεμβράνη uPAR, και μπορεί να ανιχνευθεί στο πλάσμα, τον ορό, το ολικό αίμα, τα ούρα, την σίελο και το εγκεφαλονωτιαίο υγρό<sup>6-10</sup>. Ενεργοποίηση του ανοσιακού συστήματος οδηγεί σε αυξημένα επίπεδα suPAR στον ορό, εύρημα που έχει τεκμηριωθεί σε διάφορες παθολογικές καταστάσεις όπως η παροξυσμική νυχτερινή αιμοσφαιρινουρία, η λοίμωξη από HIV-1, ορισμένες βακτηριακές λοιμώξεις, η ελονοσία, διάφοροι τύποι καρκίνου, και πιο πρόσφατα και η ΕΤΣΣ<sup>3,11,12</sup>.

Η βιολογία του suPAR έχει μελετηθεί εκτεταμένα από τις αρχές της δεκαετίας του 1990, όταν πρώτοι οι Plouk και συν.<sup>13</sup> παρατήρησαν ότι διεγερμένα κύτταρα U937 ανέπτυξαν υψηλή συγγένεια προς την ουροκινάση (uPA). Επιπλέον, η εφαρμογή φωσφολιπάσης C εκλεκτικής έναντι της βακτηριακής φωσφατιδυλοϊνοσιτόλης οδηγούσε στην αποκοπή του τμήματος της διακυκλογλυκερόλης της γέφυρας GPI και στη δημιουργία μιας διαλυτής, υδρόφιλης μορφής uPAR. Η παρατήρηση αυτή οδήγησε στις πρώτες μελέτες του suPAR, ενός εκκαθαριστή (scavenger) του suPA, που φάνηκε ότι τροποποιεί την διήθηση, την πρωτεόλυση και τον πολλαπλασιασμό των καρκινικών κυττάρων<sup>14</sup>. Αργότερα, οι Ronne και συν.<sup>15</sup> περιέγραψαν την παρουσία του suPAR στο πλάσμα υγιών ανθρώπων και διατύπωσαν την άποψη ότι τα επίπεδα του suPAR αντικατοπτρίζουν τη συνολική πρωτεόλυση που λαμβάνει χώρα στην κυτταρική επιφάνεια με τη μεσολάβηση του uPAR.

## Ο ρόλος του suPAR στην εστιακή τμηματική σπειραματοσκλήρυνση

Τόσο ο uPAR όσο και ο suPAR ασκούν διάφορες λειτουργίες που σχετίζονται με την κινητικότητα των κυττάρων. Ο uPAR ενέχεται άμεσα, μέσω της αλληλεπίδρασής του με τις ιντεγκρίνες, τόσο στην προσκόλληση όσο και στη χημειοταξία, βασικές διεργασίες της μετανάστευσης των κυττάρων. Η γενετική έλλειψη (knockout) του uPA έχει φανεί ότι οδηγεί σε ελάτπωση της μετανάστευσης φλεγμονωδών κυττάρων κατά τη διάρκεια λοίμωξης με *Cryptococcus neoformans*<sup>21</sup>, ενώ η γενετική έλλειψη του uPAR φάνηκε ότι οδηγεί αντίστοιχα σε ελάτπωση της μετανάστευσης των πνευμονικών ουδετερόφιλων κατά τη διάρκεια λοίμωξης με *Streptococcus pneumoniae*<sup>22</sup>. Ο uPAR εντοπίζεται στην κυτταρική επιφάνεια και μπορεί να ανευρεθεί στις εστιακές συνέχειες (focal adhesions) και στις προσεκβολές των κινητικών κυττάρων, όπου μπορεί να συνδεθεί με τις ιντεγκρίνες και να ρυθμίσει την κατάσταση ενεργοποίησής τους και, κατά συνέπεια, την τάση σύνδεσής τους με τους συνδέτες (ligand) τους. Έτσι, σε ποντικούς με γενετική έλλειψη uPAR, η ελαττωμένη κινητικότητα των ποδοκυττάρων σε συνθήκες πειραματικής βλάβης μπορεί να οδηγήσει σε σταθεροποίηση του σπειραματικού ηθμού και να παρεμποδίσει την εμφάνιση πρωτεϊνουρίας<sup>5</sup>. Με παρόμοιο τρόπο ο suPAR μπορεί να συνδεθεί με τις ιντεγκρίνες και να επηρεάσει την κατάσταση ενεργοποίησής τους<sup>3</sup>. Παθολογικά επίπεδα suPAR συμμετέχουν στην αύξηση της ενεργοποίησης της ιντεγκρίνης β3 των ποδοκυττάρων, μηχανισμός που έχει φανεί να συμμετέχει στην κινητικότητα των ποδοειδών προσεκβολών των ποδοκυττάρων κατά την έναρξη της ΕΤΣΣ τόσο σε ιθαγενείς νεφρούς όσο και σε νεφρικά μοσχεύματα<sup>3</sup>.

Όπως προαναφέρθηκε, τα διαλυτά μόρια suPAR παράγονται με απελευθέρωση των uPAR από την πλασματική μεμβράνη με αποκοπή (cleavage) της άγκυρας GPI. Ο suPAR μπορεί να υποστεί περαιτέρω αποκοπή στην περιοχή σύνδεσής του, μεταξύ των περιοχών (domain) DI και DII, με τη δράση πρωτεολυτικών ενζύμων όπως η uPA, η πλασμίνη, η χυμοθρυψίνη, και διάφορες μεταλλοπρωτεϊνάσες και ελαστάσες, δημιουργώντας κλάσματα όπως τα DI και DIIDIII<sup>23</sup>, ενώ στα τρωκτικά και ενδεχομένως και σε άλλα είδη έχει βρεθεί μια ακόμη παραλλαγή διαλυτού suPAR, η DIDII<sup>17</sup>. Επιπλέον, πιθανολογείται ότι είναι δυνατή η de novo παραγωγή κλασμάτων suPAR σε διάφορες παθήσεις, μεταξύ των οποίων και η ΕΤΣΣ. Έτσι, ο suPAR είναι μια διαλυτή πρωτεΐνη που μπορεί να έχει MB μεταξύ 15 και 55 kDa ανάλογα με το βαθμό της γλυκοζυλίωσης και της πρωτεολυτικής αποκοπής του μορίου της<sup>23</sup>. Τα συνολικά επίπεδα suPAR στον ορό έχουν βρεθεί σημαντικά αυξημένα στην πρωτοπαθή ΕΤΣΣ, όχι όμως και σε άλλες σπειραματοπάθειες όπως η νόσος ελαχίστων αλλοιώσεων, η μεμβρανώδης νεφροπάθεια ή η προεκλαμψία<sup>3</sup>. Επιπλέον, αυξημένα επίπεδα suPAR στον ορό πριν και μετά τη νεφρική μεταμόσχευση έχουν βρεθεί σε περίπου 70% των ασθενών με ΕΤΣΣ και σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο υποτροπής της ΕΤΣΣ στο μόσχευμα, εύρημα που υποδηλώνει ότι ο suPAR συμμετέχει τόσο στην πρωτοπαθή όσο και την υποτροπή της ΕΤΣΣ<sup>3,24</sup>. Σε πειραματικά μοντέλα φάνηκε ότι ο suPAR έχει παθογενετικό ρόλο στην πρόκληση της πρωτοπαθούς ΕΤΣΣ, καθώς μπορεί και εναποτίθεται στα σπειράματα, συνδέεται στην ιντεγκρίνη ανβ3 των ποδοκυττάρων την οποία και ενεργοποιεί, προκαλώντας την σύντηξη (effacement) των ποδοειδών προσεκβολών και πρωτεϊνουρία. Επιπλέον, η υπερέκφραση σε ποντικούς του γονιδίου του suPAR άγριου τύπου, όχι όμως και του μεταλλαγμένου που καταργεί την ικανότητα σύνδεσής του με την β3 ιντεγκρίνη, προκαλεί σπειραματοπάθεια με τα χαρακτηριστικά της ΕΤΣΣ<sup>3</sup>. Αυτή η ενεργοποίηση της ιντεγκρίνης φαίνεται να είναι ανεξάρτητη από την uPA, καθώς τα επίπεδα της τελευταίας δεν μεταβάλλονται σε ασθενείς με ΕΤΣΣ σε σύγκριση με άλλες σπειραματοπάθειες. Η κυτταρική πηγή των αυξημένων επιπέδων suPAR του ορού στην ΕΤΣΣ παραμένει ακόμη άγνωστη και αντικείμενο περαιτέρω έρευνας, αν και πιθανολογείται η συμμετοχή των μονοκυττάρων και των ουδετερόφιλων της κυκλοφορίας στην διεργασία αυτή. Είναι ακόμη πιθανό η αυξημένη απελευθέρωση suPAR από τα κύτταρα αυτά της φλεγμονής στους ασθενείς με ΕΤΣΣ να είναι αποτέλεσμα μιας υποκείμενης λοίμωξης ή εμμένουσας ενεργοποίησης του ανοσιακού συστήματος άλλης αιτιολογίας.

## Ενεργοποίηση των ιντεγκρινών στα ποδοκύτταρα

Οι ποδοειδείς προσεκβολές των ποδοκυττάρων περιέχουν έναν κυτταροσκελετό με βάση την ακτίνη, ο οποίος συνδέεται με την πειραματική βασική μεμβράνη μέσω  $\alpha\beta 1$  και  $\alpha\beta 3$  ιντεγκρινών καθώς και  $\alpha$ - και  $\beta$ -δυστρογλυκανών (dystroglycans)<sup>1</sup>. Οι ιντεγκρίνες είναι ετεροδιμερείς κυτταρικοί υποδοχείς προσκόλλησης με βασικό ρόλο στη φλεγμονή, την ανοσία, την ανάπτυξη των καρκινικών ιστών καθώς και στην ανάπτυξη και διατήρηση της φυσιολογικής αρχιτεκτονικής των ιστών στα ώριμα όργανα. Η προσκόλληση και εξάπλωση των κυττάρων καθώς και η αναδιαμόρφωση (remodeling) της εξωκυττάριας θεμέλιας ουσίας προϋποθέτουν την αμφοτερόπλευρη σηματοδότηση και σύνδεση μεταξύ της θεμέλιας ουσίας, των ιντεγκρινών και του κυτταροσκελετού<sup>25,26</sup>. Η γενετική απενεργοποίηση των  $\alpha 3^{27}$  ή των  $\beta 1^{28}$  ιντεγκρινών μπορεί να προκαλέσει βαριά αποδιοργάνωση των ποδοειδών προσεκβολών των ποδοκυττάρων και νεφρική ανεπάρκεια σε νεογνά ποντικών, εύρημα που υποδηλώνει τον κρίσιμο ρόλο της  $\alpha\beta 1$  ιντεγκρίνης στην ανάπτυξη του πειραματικού πθμού. Αντίθετα, η γενετική διαγραφή της  $\beta 3$  ιντεγκρίνης ή του συνδέτη της  $\alpha\beta 3$  ιντεγκρίνης βιτρονεκτίνης, όχι μόνο δεν προκαλούν νεφρική νόσο αφεαυτές, αλλά αντίθετα δρουν προστατευτικά έναντι της σύντηξης των ποδοειδών προσεκβολών και της πρωτεϊνουρίας που προκαλεί η λιποπολυσακχαρίδη (LPS)<sup>5</sup>. Η εξαρτώμενη από την ιντεγκρίνη κυτταρική προσκόλληση προϋποθέτει την ενεργοποίηση της ιντεγκρίνης και συγκεκριμένα των ετεροδιμερών της μέσω δομικών μεταβολών που αυξάνουν την συγγένεια της ιντεγκρίνης προς τους συνδέτες της<sup>26</sup>. Η ενεργοποίηση της  $\alpha\beta 3$  ιντεγκρίνης στα ποδοκύτταρα είναι χαμηλή σε φυσιολογικές συνθήκες και μπορεί να αυξηθεί από συνδέτες όπως ο uPAR (στα ποδοκύτταρα)<sup>5</sup>, ή ο suPAR (στην κυκλοφορία)<sup>3</sup>. Η αυξημένη ενεργοποίηση της  $\alpha\beta 3$  ιντεγκρίνης προκαλεί ενεργοποίηση των μικρών GTPασών, όπως η Rac-1, σύντηξη των ποδοειδών προσεκβολών των ποδοκυττάρων και πρωτεϊνουρία<sup>5</sup>, ενώ η παραινόμενη ενεργοποίηση της  $\alpha\beta 3$  ιντεγκρίνης μπορεί να οδηγήσει σε πειραματοπάθειες όπως η ΕΤΣΣ<sup>3</sup>. Σε πρωτεϊνουρικές νεφροπάθειες, όπως η ΕΤΣΣ και η διαβητική νεφροπάθεια, έχει βρεθεί αυξημένη έκφραση του γονιδίου της uPAR στα πειράματα και της πρωτεΐνης uPAR στα ποδοκύτταρα<sup>6</sup>.

Σε ποντικούς, η εκλεκτική έκφραση του uPAR στα ποδοκύτταρα είναι αρκετή για να καταστήσει τα ποδοκύτταρα ευαίσθητα στην πρόκληση βλάβης και την πρωτεϊνουρία μετά από έγχυση LPS<sup>5</sup>. Η επαγωγή του uPAR in vitro οδηγεί στην αύξηση της κυτταρικής κινητικότητας και in vivo στη σύντηξη των ποδοειδών προσεκβολών των ποδοκυττάρων μέσω της ενεργοποίησης της  $\alpha\beta 3$  ιντεγκρίνης. Ο έλεγχος της σηματοδοτικής οδού uPAR- $\alpha\beta 3$  ιντεγκρίνης με αποκλεισμό του uPAR μέσω αντισωμάτων ή μικρών μορίων, όπως το cyclo-RGDfV, μειώνει την κινητικότητα των ποδοκυττάρων και οδηγεί σε πρωτεϊνουρία<sup>3,5</sup>. Παρόμοια αποτελέσματα αναφέρθηκαν σε ποντικούς με νεφρεκτομή 5/6 φάνηκε αύξηση της έκφρασης του uPAR και της ενεργοποίησης της  $\beta 3$  ιντεγκρίνης στα ποδοκύτταρα<sup>29</sup>. Αντίθετα, διακοπή της ενεργοποίησης αυτής της  $\beta 3$  ιντεγκρίνης στα ποδοκύτταρα έχει αναφερθεί αφενός με παρεμβάσεις που αναστέλλουν τη δράση της καλσινευρίνης, μέσω της αναστολής της σηματοδότησης του πυρηνικού παράγοντα των ενεργοποιημένων Τ κυττάρων (nuclear factor of activated T cell, NFAT), όπως π.χ. με τη χορήγηση κυκλοσπορίνης, NFAT-siRNA ή του αναστολέα της NFAT, 11R-VIVIT σε ποντικούς<sup>30</sup>, αφετέρου με παρεμβάσεις που αναστέλλουν την επαγωγή του γονιδίου Plaur και του uPAR mRNA, μέσω ελάττωσης της ενεργοποίησης από τον uPAR της  $\beta 3$  ιντεγκρίνης σε ποδοκύτταρα υπό τη δράση LPS, όπως π.χ. με τη χορήγηση αμιλορίδης<sup>30,31</sup>. Στην ΕΤΣΣ η  $\alpha\beta 3$  ιντεγκρίνη μπορεί να ενεργοποιηθεί παθολογικά από την αύξηση των επιπέδων του διαλυτού suPAR. Παραμένει εντούτοις άγνωστο εάν ο διαλυτός suPAR δρα συνεργικά με τον συνδεμένο με τη μεμβράνη uPAR για να ενεργοποιήσει την  $\alpha\beta 3$  ιντεγκρίνη στα ποδοκύτταρα κατά την ΕΤΣΣ, αν και υπάρχουν πειραματικές ενδείξεις που υποδηλώνουν ότι η αύξηση των επιπέδων του διαλυτού suPAR είναι αρκετή για να προκαλέσει παθολογική ενεργοποίηση της  $\alpha\beta 3$  ιντεγκρίνης στα ποδοκύτταρα και πειραματοπάθεια<sup>3</sup>.

## Κλινικές εφαρμογές

Οι πειραματικές ενδείξεις για τον παθογενετικό ρόλο του suPAR στην ΕΤΣΣ δεν επιβεβαιώθηκαν πλήρως μέχρι τώρα από απτά κλινικά δεδομένα. Αν και τα επίπεδα του suPAR στον ορό στους ασθενείς με ΕΤΣΣ φαίνεται να είναι σημαντικά υψηλότερα σε σύγκριση με τα

επίπεδα σε ασθενείς με άλλες σπειραματοπάθειες, είναι γεγονός ότι υπάρχει μεγάλη αλληλοκάλυψη ανάμεσα στις διάφορες νεφροπάθειες<sup>3,31</sup>. Επιπλέον, αν και τα υψηλά επίπεδα suPAR στον ορό είχαν προγνωστική αξία στην πρόγνωση της υποτροπής της ΕΤΣΣ μετά τη νεφρική μεταμόσχευση, και η ελάττωσή τους με πλάσμαφαίρεση σχετιζόταν με ύφεση της νόσου, επίπεδα suPAR στον ορό πάνω από το προτεινόμενο φυσιολογικό όριο των 3000 pg/mL βρέθηκαν επίσης και σε ασθενείς χωρίς υποτροπή της ΕΤΣΣ στο μόσχευμα. Επιπρόσθετα, τα επίπεδα του suPAR στον ορό ήταν αυξημένα και σε ένα μεγάλο εύρος φλεγμονωδών καταστάσεων, όπως χρόνιες λοιμώξεις (συμπεριλαμβανομένης της φυματίωσης και της ελονοσίας), η βακτηριακή πνευμονία, βακτηριακές ή ιογενείς λοιμώξεις του κεντρικού νευρικού συστήματος, η σπληνία και διάφορες μορφές καρκίνου. Οι καταστάσεις αυτές συχνά σχετίζονται με πρωτεϊνουρία νεφρωσικού επιπέδου, εγείροντας αμφιβολίες σχετικά με την ύπαρξη ενός και μόνο προτύπου το οποίο συνδέει τα επίπεδα του suPAR στον ορό με την βλάβη των ποδοκυττάρων και την πρωτεϊνουρία νεφρωσικού επιπέδου. Η λοίμωξη με HIV έχει επίσης συσχετισθεί με υψηλά επίπεδα suPAR αλλά δεν υπάρχει προς το παρόν καμία ένδειξη που να συσχετίζει άμεσα τα επίπεδα του suPAR με την δευτεροπαθή ΕΤΣΣ λόγω HIV. Κατά συνέπεια, ο ρόλος του suPAR στην παθογένεση της ΕΤΣΣ στον άνθρωπο παραμένει ασαφής και λιγότερο άμεσος από ό,τι αρχικά προτεινόταν. Ο ρόλος του suPAR ως ενός πιθανού παράγοντα διαπερατότητας στην ΕΤΣΣ κλωνίστηκε επίσης και από δεδομένα από μια σειρά 23 ασθενών που δείχνουν ότι τα επίπεδα του suPAR στον ορό δεν διέφεραν ανάμεσα σε ασθενείς με πρωτοπαθή ΕΤΣΣ, δευτεροπαθή ΕΤΣΣ και νόσο ελαχίστων αλλοιώσεων, όπως επίσης δεν μπορούσαν να προβλέψουν την ανταπόκριση στην θεραπεία με κορτικοστεροειδή στους ασθενείς με πρωτοπαθή ΕΤΣΣ ή νόσο ελαχίστων αλλοιώσεων<sup>26</sup>. Αντίθετα, διαπιστώθηκε μια αντίστροφη συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων του suPAR στον ορό και του υπολογιζόμενου ρυθμού σπειραματικής διήθησης (eGFR), άσχετα με την σπειραματοπάθεια. Τα ευρήματα αυτά εγείρουν επιπλέον αμφιβολίες σχετικά με τον πιθανή χρήση των επιπέδων του suPAR στον ορό ως δείκτη της πρωτοπαθούς ΕΤΣΣ.

Σε υγιείς, τα επίπεδα του suPAR είναι αρκετά σταθερά τόσο στο αίμα όσο και στα ούρα<sup>4</sup> και η μέτρησή τους μπορεί να γίνει με εμπορικά διαθέσιμες αναλύσεις<sup>3</sup>. Καθώς αυτό που ενδιαφέρει τελικά είναι να καθορίσουμε την κλινική σημασία κάθε εργαστηριακής ανάλυσης στη θεραπεία των ασθενών με ΕΤΣΣ, είναι σημαντικό να έχουμε υπόψη ότι έχουν αναγνωριστεί τρεις περιοχές (domain) του suPAR με μεγάλο βαθμό ομολογίας μεταξύ τους και αυτό που μετρούν οι διαθέσιμες εργαστηριακές αναλύσεις είναι αθροιστικά τα επίπεδα όλων των κλασμάτων του suPAR, καθώς δεν υπάρχει ειδικό αντίσωμα που να αναγνωρίζει εκλεκτικά κάθε ξεχωριστή περιοχή. Προς το παρόν δεν είναι γνωστό ποιά ακριβώς κλάσματα του suPAR ευθύνονται για την παθογένεια της ποδοκυττοπάθειας και ανευρίσκονται κατά κύριο λόγο στον ορό των ασθενών, αν και είναι λογικό να υποθέσουμε ότι πιθανώς μεγαλύτερης παθογενετικής σημασίας είναι τα κλάσματα που περιέχουν την περιοχή DII, καθώς αυτή ενέχεται στη σύνδεση με την β3 ιντεγκρίνη. Οι ενδείξεις από τους ποντικούς δείχνουν ότι οποιοδήποτε κλάσμα suPAR σε υψηλή συγκέντρωση στον ορό προκαλεί πρωτεϊνουρία και, συνεπώς, όσο υψηλότερη είναι η συνολική συγκέντρωση του suPAR στον ορό τόσο πιθανότερη είναι η παθογενετική επίδραση των μεμονωμένων κλασμάτων του στον πειραματικό ηθμό<sup>3</sup>. Οι μελλοντικές εργαστηριακές αναλύσεις θα πρέπει να στοχεύουν εκλεκτικά στις περιοχές του suPAR που θα αποδειχθεί ότι έχουν τη μεγαλύτερη παθογενετική σημασία στην πρόκληση της ΕΤΣΣ.

Από κλινική άποψη, αν και θα ήταν σημαντική η διαστρωμάτωση (stratification) του κινδύνου εξέλιξης της ΕΤΣΣ βάσει των επιπέδων του διαλυτού suPAR, δεν υπάρχουν ενδείξεις ότι όσο υψηλότερα είναι τα επίπεδα του suPAR τόσο ταχύτερη η εξέλιξη της νόσου. Προς το παρόν, η μέτρηση των επιπέδων του suPAR φαίνεται να ενδείκνυται περισσότερο στον προμεταμοσχευτικό έλεγχο καθώς υψηλά επίπεδα μπορεί να αποτελούν ένδειξη για προφυλακτική πλάσμαφαίρεση, προσέγγιση που μπορεί να μειώσει τα επίπεδα suPAR<sup>3</sup>, αν και τα κλινικά οφέλη μιας τέτοιας τακτικής δεν έχουν αποδειχθεί με ελεγχόμενες προοπτικές μελέτες μέχρι τώρα. Η μέτρηση των επιπέδων του suPAR πριν και μετά την πλάσμαφαίρεση μπορεί επίσης να είναι χρήσιμη στην εκτίμηση του θεραπευτικού αποτελέσματος από την



εφαρμογή της στην υποτροπή της ΕΤΣΣ μετά τη νεφρική μεταμόσχευση. Για την πληρέστερη δε εκτίμηση του θεραπευτικού αποτελέσματος της πλασμαφαίρεσης, παράλληλα με τη μέτρηση των επιπέδων suPAR μπορεί να γίνεται και μελέτη του βαθμού ενεργοποίησης της β3 ιντεγκρίνης με εφαρμογή του ορού του ασθενούς σε καλλιέργειες ανθρώπειων ποδοκυττάρων πριν και μετά την πλασμαφαίρεση<sup>3</sup>. Στην περίπτωση αποτελεσματικής θεραπείας παρατηρείται διακοπή της ενεργοποίησης της ιντεγκρίνης των ποδοκυττάρων, ενώ συνεχιζόμενη ενεργοποίησή της σημαίνει αναποτελεσματική θεραπεία. Τέλος, η μέτρηση του suPAR μπορεί να ενδείκνυται κατά την πιθανή εφαρμογή στο μέλλον θεραπειών αντι-suPAR με τη χρήση αποκλειστών ή ανταγωνιστών του suPAR ή της αλληλεπίδρασής του με την β3 ιντεγκρίνη ή παραγόντων που καταστέλλουν τη δράση της β3 ιντεγκρίνης ή απομακρύνουν τον suPAR από την κυκλοφορία.

### Ανοικτά ερωτήματα

Μια σειρά ερωτημάτων σχετικά με τον ρόλο του suPAR στην ΕΤΣΣ παραμένουν αναπάντητα προς το παρόν. Γιατί περίπου το 30% των ασθενών με πρωτοπαθή ΕΤΣΣ δεν εμφανίζουν αυξημένα επίπεδα suPAR στον ορό; Όπως αναφέρθηκε προηγουμένως, η ανίχνευσή του με τεχνική ELISA μπορεί να μετράει τα επίπεδα των φυσιολογικών ολικών suPAR, παρόλα αυτά μπορεί να μην μπορεί να ανιχνεύσει μικρές ποσότητες συγκεκριμένων παθολογικών κλασμάτων suPAR. Επιπλέον, ο suPAR ενδεχομένως δρα σε συνδυασμό με αυξημένες συγκεντρώσεις δεσμευμένων στη μεμβράνη των ποδοκυττάρων uPAR, περίπτωση στην οποία η ΕΤΣΣ εξελίσσεται ακόμη και απουσία αυξημένων επιπέδων διαλυτού suPAR. Ένα άλλο ενεδεχόμενο είναι η ΕΤΣΣ να προκαλείται από μια μετάλλαξη σε κάποιο γονίδιο των ποδοκυττάρων, περίπτωση στην οποία δεν είναι γνωστό εάν υπάρχει κάποια σύνδεση με τον suPAR ή όχι. Τα επίπεδα του διαλυτού suPAR θα μπορούσαν να διαφοροποιήσουν τους ασθενείς με πρωτοπαθή ΕΤΣΣ από ασθενείς με δευτεροπαθείς μορφές ΕΤΣΣ, αλλά είναι άγνωστο ακόμη το όριο των φυσιολογικών επιπέδων του suPAR. Επιπρόσθετα, άλλοι άγνωστοι προς το παρόν παράγοντες διαπερατότητας ενδεχομένως δρουν μεμονωμένα ή σε συνδυασμό με τον suPAR. Είναι αξιοσημείωτο ότι ενώ στην ΕΤΣΣ, όπως στην μεμβρανώδη νεφροπάθεια, ανευρίσκονται αντι-PLA2R αντισώματα περίπου στο 70% των ασθενών<sup>32</sup>, η ανεύρεση αντισωμάτων έναντι άλλων νεφρικών στόχων αναφέρθηκε μόλις πρόσφατα<sup>33</sup>. Τέλος, δεν είναι γνωστό γιατί οι ασθενείς αναπτύσσουν αυξημένα επίπεδα suPAR στην κυκλοφορία, ποιά είναι η πηγή της αυξημένης παραγωγής suPAR, και εάν τα μονοκύτταρα και τα ουδετερόφιλα είναι τα μόνα υπεύθυνα κύτταρα ή ενδεχομένως συμμετέχουν και άλλα κύτταρα, π.χ. τα Β λεμφοκύτταρα. Ως προς την ανταπόκριση στη θεραπεία, μερικοί ασθενείς με υποτροπή ΕΤΣΣ ανταποκρίνονται ικανοποιητικά στη θεραπεία με rituximab, ένα χημειοκίνο μονοκλωνικό νάτισωμα έναντι των CD20 Β-κυττάρων που επίσης δεσμεύει το SMPDL3b των ποδοκυττάρων<sup>34</sup>, μόριο που συμμετέχει στην σύνθεση των σφιγγολιπιδίων στην πλασματική μεμβράνη και θα μπορούσε να συντελεί στην ελάττωση της παθολογικής σηματοδότησης suPAR/uPAR. Ποιός είναι ο ρόλος του γονιδίου που κωδικοποιεί την β3 ιντεγκρίνη (ITGβ3) καθώς και των πολυμορφισμών του (π.χ. ο PIA2) που διευκολύνουν την ενεργοποίηση της β3 ιντεγκρίνης των αιμοπεταλίων στην παθογένεια της πρωτοπαθούς ΕΤΣΣ και της υποτροπής της στο μόσχευμα; Η μελλοντική έρευνα αναμένεται να ρίξει φως στα ερωτήματα αυτά και να οδηγήσει τελικά σε νέες πιο αποτελεσματικές θεραπείες της ΕΤΣΣ.

### Συμπεράσματα

Η αναγνώριση του διαλυτού suPAR ως αιτίας ΕΤΣΣ ανοίγει νέους ορίζοντες στην έρευνα της παθογένειας της νόσου. Εντούτοις, συνολικά, αν και υπάρχουν ισχυρά δεδομένα που υποστηρίζουν τη δράση του suPAR ως παράγοντα διαπερατότητας που μέσω της ενεργοποίησης των ιντεγκρινών των ποδοκυττάρων προκαλεί σύντηξη των ποδοειδών προσεκβολών, πρωτεϊνουρία και σπειραματοπάθεια του τύπου της ΕΤΣΣ, παραμένουν ακόμη πολλά αναπάντητα ερωτήματα, πιθανώς εξαιτίας του γεγονότος ότι μπορεί να εμπλέκονται περισσότεροι του ενός παράγοντες στην παθογένεια των διαφόρων μορφών ΕΤΣΣ είτε μεμονωμένα είτε συνεργικά<sup>35</sup>. Η μελλοντική έρευνα θα κληθεί να διαφωτίσει σημαντικές λεπτομέρειες, όπως ο ακριβής καθορισμός των παθογενετικών κλασμάτων του suPAR και οι



κυτταρικές πηγές τους, που παραμένουν άγνωστες προς το παρόν και θεωρούνται κρίσιμης σημασίας για την εκτίμηση τόσο του μελλοντικού κινδύνου ΕΤΣΣ όσο και της πρόγνωσης της νόσου.

#### Βιβλιογραφία:

1. D'Agati VD, Kaskel FJ, Falk RJ. Focal segmental glomerulosclerosis. *N Engl J Med* 2011; 365: 2398-2411.
2. Savin VJ, Sharma R, Sharma M, et al. Circulating factor associated with increased glomerular permeability to albumin in recurrent focal segmental glomerulosclerosis. *N Engl J Med* 1996; 334: 878-883.
3. Wei C, El Hindi S, Li J, et al. Circulating urokinase receptor as a cause of focal segmental glomerulosclerosis. *Nat Med* 2011; 17: 952-960.
4. Wei C, Moller CC, Altintas MM, et al. Modification of kidney barrier function by the urokinase receptor. *Nat Med* 2008; 14: 55-63.
5. Thuno M, Macho B, Eugen-Olsen J. suPAR: the molecular crystal ball. *Dis Markers* 2009; 27:157-172.
6. Wei C, Moller CC, Altintas MM, et al. Modification of kidney barrier function by the urokinase receptor. *Nat Med* 2008; 14: 55-63.
7. De Witte H, Sweep F, Brunner N, et al. Complexes between urokinase-type plasminogen activator and its receptor in blood determined by enzyme-linked immunosorbent assay. *Int J Cancer* 1998; 77:236-242.
8. Huai Q, Mazar AP, Kuo A, et al. Structure of human urokinase plasminogen activator in complex with its receptor. *Science* 2006; 311: 656-659.
9. Sier CF, Sidenus N, Mariani A, et al. Presence of urokinase-type plasminogen activator in urine of cancer patients and its possible clinical relevance. *Lab Invest* 1999; 79: 712-722.
10. Ostergaard C, Benfield T, Lundgren JD, Eugen-Olsen J. Soluble urokinase receptor is elevated in cerebrospinal fluid from patients with purulent meningitis and is associated with fatal outcome. *Scan J Infect Dis* 2004; 36: 14-19.
11. Gustafsson A, Ajeti V, Ljunggren L. Detection of suPAR in the saliva of healthy young adults: comparison with plasma levels. *Biomark Insights* 2011; 6: 119-125.
12. Stephens RW, Niesen HJ, Christensen IJ, et al. Plasma urokinase receptor levels in patients with colorectal cancer: relationship to prognosis. *J Natl Cancer Inst* 1999; 91: 869-874.
13. Wittenhaugen P, Kronborg G, Weis N, et al. The plasma level of soluble urokinase receptor is elevated in patients with *Streptococcus pneumoniae* bacteraemia and predicts mortality. *Clin Microbiol Infect* 2004; 10: 409-415.
14. Ploug M, Ronne E, Behrendt N, et al. Cellular receptor for urokinase plasminogen activator. Carboxyl-terminal processing and membrane anchoring by glycosyl-phosphatidylinositol. *J Biol Chem* 1991; 266: 1926-1933.
15. Masucci MT, Pedersen N, Blasi F. A soluble, ligand binding mutant of the human urokinase plasminogen activator receptor. *J Biol Chem* 1991; 266: 8655-8688.
16. Ronne E, Behrendt N, Ellis V, et al. Cell-induced potentiation of the plasminogen activation system is abolished by a monoclonal antibody that recognizes the NH<sub>2</sub>-terminal domain of the urokinase receptor. *FEBS Lett* 1991; 288: 233-236.
17. Smith HW, Marshall CJ. Regulation of cell signaling by uPAR. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2010; 11: 23-36.
18. Strausberg RL, Feingold EA, Grouse LH, et al. Generation and initial analysis of more than 15 000 full-length human and mouse cDNA sequences. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002; 99: 16899-16903.
19. Behrendt N, Ploug M, Patthy L, et al. The ligand-binding domain of the cell surface receptor for urokinase-type plasminogen activator. *J Biol Chem* 1991; 266: 7842-7847.
20. Fazioli F, Resnati M, Sidenius N, et al. A urokinase-sensitive region of the human urokinase receptor is responsible for its chemotactic activity. *EMBO J* 1997; 16: 7279-7286.
21. Hoyer-Hansen G, Ploug M, Behrendt N, et al. Cell-surface acceleration of urokinase-catalyzed receptor cleavage. *Eur J Biochem* 1997; 243: 21-26.
22. Gyetko MR, Chen GH, McDonald RA, et al. Urokinase is required for the pulmonary inflammatory response to *Cryptococcus neoformans*. A murine transgenic model. *J Clin Invest* 1996; 97: 1818-1826.
23. Rijneveld AW, Levi M, Florquin S, et al. Urokinase receptor is necessary for adequate host defense against pneumococcal pneumonia. *J Immunol* 2002; 168: 3507-3511.
24. Wei C, Trachtman H, Li J, et al. Circulating suPAR in two cohorts of primary FSGS. *J Am Soc Nephrol* 2012; 23: 2051-2059.
25. Amaout FMA, Mahalingam B, Xiong JP. Integrin structure, allostery, and bidirectional signaling. *Annu Rev Cell Dev Biol* 2005; 21: 381-410.

26. Kreidberg JA, Donovan MJ, Goldstein SL, et al.  $\alpha 3 \beta 1$  integrin has a crucial role in kidney and lung organogenesis. *Development* 1996; 122: 3537-3547.
27. Kanasaki K, Kanda Y, Palmsten K, et al. Integrin  $\beta 1$ -mediated matrix assembly and signaling are critical for the normal development and function of the kidney glomerulus. *Dev Biol* 2008; 313: 584-593.
28. Zhang B, Xie S, Shi W, Yang Y. Amiloride off-target effect inhibits podocyte urokinase receptor expression and reduces proteinuria. *Nephrol Dial Transplant* 2012; 27: 1746-1755.
29. Zhang B, Shi W, Ma J, et al. The calcineurin-NFAT pathway allows for urokinase receptor-mediated  $\beta 3$  integrin signaling to cause podocyte injury. *J Mol Med (Berl)* 2012; 90: 1407-1420.
30. Luft FC. uPAR signaling is under par for the podocyte course. *J Mol Med* 2012; 90: 1357-1359.
31. Beck LH Jr, Bonegio RG, Lambeau G, et al. M-type phospholipase A2 receptor as target antigen in idiopathic membranous nephropathy. *N Engl J Med* 2009; 361: 11-21.
32. Prunotto M, Carnevali ML, Candiano G, et al. Autoimmunity in membranous nephropathy targets aldose reductase and SOD2. *J Am Soc Nephrol* 2010; 21: 507-519.
33. Cravedi P, Kopp JB, Remuzzi G. Recent progress in the pathophysiology and treatment of FSGS recurrence. *Am J Transplant* 2013; 13: 266-274.
34. Fornoni A, Sageshima J, Wei C, et al. Rituximab targets podocytes in recurrent focal segmental glomerulosclerosis. *Sci Transl Med* 2011; 3: 85ra46.
35. Maas RJH, Deegens JKJ, Wetzels JFM. Serum suPAR in patients with FSGS: trash or treasure? *Pediatr Nephrol* 2013; 28: 1041-1048.

## **M - TYPE PHOSPHOLIPASE A2 RECEPTOR (PLA2R) ΚΑΙ ΜΕΜΒΡΑΝΩΔΗΣ ΣΠΕΙΡΑΜΑΤΟΝΕΦΡΙΤΙΔΑ**

**Κωνσταντίνος Στυλιανού**

**Νεφρολόγος, Επιμελητής Α΄, Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Ηρακλείου, Κρήτη**

Η μεμβρανώδης νεφροπάθεια (MN) αποτελεί μια από τις κυριότερες αιτίες νεφρωσικού συνδρόμου (ΝΣ) σε ενήλικες, καθώς αντιπροσωπεύει το 20% όλων των περιπτώσεων ΝΣ. Η νόσος συνήθως είναι ιδιοπαθής (70-80%), και σπανιότερα δευτεροπαθής από άλλες κλινικές καταστάσεις όπως λοιμώξεις (ηπατίτιδα Β, σύφιλη), συστηματικός ερυθηματώδης λύκος, νεοπλασматы και φάρμακα. Περιγράφηκε για πρώτη φορά το 1957 από τον David Jones, που παρατήρησε τις τυπικές προσεκβολές (spikes) της βασικής μεμβράνης των τριχοειδών του σπειράματος στο φωτονικό μικροσκόπιο<sup>1</sup>. Το χαρακτηριστικό εύρημα των υποεπιθηλιακών εναποθέσεων ανοσοσφαιρίνης IgG και συμπληρώματος υποδήλωνε από τότε την ύπαρξη μιας ανοσολογικής νοσολογικής οντότητας. Η αρχή για τη διαλεύκανση της παθογένειας της νόσου έγινε το 1959 με την περιγραφή της νεφρίτιδας του Heymann, ένα πειραματικό μοντέλο MN σε αρουραίους<sup>2</sup>.

Στο πειραματικό αυτό πρότυπο η πρωτεϊνουρία εμφανίζεται αμέσως μετά τη χορήγηση ενός εκκυλίσματος εγγύς σωληναριακών κυττάρων και η νεφρική βιοψία δείχνει υποεπιθηλιακές εναποθέσεις ανοσοσυμπλεγμάτων που περιέχουν αντισώματα έναντι της μεγαλίνης<sup>3</sup>. Η μεγαλίνη (γνωστή και ως πρωτεΐνη σχετιζόμενη με τον LDL υποδοχέα) εκφράζεται τόσο στα εγγύς σωληναρικά κύτταρα όσο και στα ποδοκύτταρα των αρουραίων. Στα ποντίκια αντίστοιχο αντιγόνο είναι η αμινοπεπτιδάση Α και στα κουνέλια η ουδέτερη ενδοπεπτιδάση [neutral endopeptidase (NEP)].

Ο LDL υποδοχάς, που αποτελεί το ανθρώπινο ομόλογο της μεγαλίνης, συνεντοπίζεται μόνο μερικώς στις IgG υποεπιθηλιακές εναποθέσεις και σε λίγους ασθενείς. Καθώς λοιπόν η μεγαλίνη δεν εκφράζεται στα ανθρώπινα ποδοκύτταρα ήταν πρόδηλο ότι στην ανθρώπινη νόσο εμπλέκονται διαφορετικοί αντιγονικοί στόχοι ή και παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί. Οι Debiec και συνεργάτες ήταν οι πρώτοι που ανακάλυψαν έναν τέτοιο αντιγονικό στόχο στην MN στον άνθρωπο. Περιέγραψαν μια περίπτωση MN σε νεογνό, η μητέρα του οποίου είχε γενετική έλλειψη της ουδέτερης ενδοπεπτιδάσης. Κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης η μητέρα ανέπτυξε αντισώματα έναντι της NEP τα οποία πέρασαν δια του πλακούντα στην κυκλοφορία του νεογνού και εναποτέθηκαν υποεπιθηλιακά συνδεόμενα με την NEP των ποδοκυττάρων του νεογνού προκαλώντας MN<sup>4</sup>.

Η ίδια ερευνήτης περιέγραψε επίσης έναν διαφορετικό αντιγονικό στόχο και μηχανισμό πρόκλησης MN σε παιδιά. Ανακάλυψε την ύπαρξη κατιονικής βόειου λευκωματίνης (BSA) στις υποεπιθηλιακές εναποθέσεις και υψηλό τίτλο κυκλοφορούντων αντισωμάτων έναντι της BSA<sup>5</sup>. Επιπρόσθετα κυκλοφορούντα αυτοαντισώματα έναντι ανθρώπινων ποδοκυτταρικών αντιγόνων έχουν πρόσφατα περιγραφεί, όπως μεταξύ άλλων, η αναγωγή της αλδόζης και η δεσμουτάση του υπεροξειδίου του μαγγανίου (SOD2)<sup>6</sup>.

Θεωρείται πιθανό ότι η αρχική βλάβη των ποδοκυττάρων αποκαλύπτει διάφορες ενδοκυττάρειες πρωτεΐνες και κρυφούς αντιγονικούς επιτόπους, επάγοντας έτσι την εμφάνιση ενός δεύτερου κύματος ανοσοποίησης και παραγωγής αυτοαντισωμάτων έναντι ποδοκυτταρικών νεοαντιγόνων<sup>7,8</sup>.

Η σημαντικότερη όμως εξέλιξη στην κατανόηση της παθογένειας της ιδιοπαθούς MN στον άνθρωπο προήλθε από την ανακάλυψη κυκλοφορούντων αυτοαντισωμάτων έναντι του υποδοχέα-1 της φωσφολιπάσης Α2 (M-type phospholipase A2 receptor-1 [PLA2R1])<sup>9</sup>. Αθροιστικά στοιχεία από διάφορες σειρές ασθενών διαφόρων εθνοτήτων δείχνουν ότι περίπου το 70-80% των ασθενών με ιδιοπαθή MN έχουν στο πλάσμα αντι-PLA2R1 αντισώματα, συνηθέστερα κλάσης IgG4<sup>10,11</sup>.

Για πολλά χρόνια οι προσπάθειες ανεύρεσης των υπεύθυνων ποδοκυτταρικών αντιγόνων στη MN απέτυχαν λόγω έλλειψης ευαίσθητων μεθόδων ανίχνευσης τόσο αυτών όσο και των κυκλοφορούντων αυτοαντισωμάτων στον πλάσμα. Η χρήση νέων μεθόδων για την λήψη πλούσιων σε γλυκοπρωτεΐνες σπειραματικών εκκυλίσμάτων και η ανάλυση τους σε μη αναγωγικές συνθήκες

στη western blot για τη διατήρηση των δισουλφιδικών δεσμών, επέτρεψαν τη διατήρηση των αντιγονικών επιτόπων και την καθίζησή τους με ορό ασθενών με ιδιοπαθή (αλλά όχι δευτεροπαθή) MN. Με τον τρόπο αυτό απομονώθηκε μια πρωτεΐνη 185 kDa που ακολούθως ταυτοποιήθηκε ως η πρωτεΐνη PLA2R1 με φασματογραφία μάζας. Τα anti-PLA2R1 αντισώματα απομονώθηκαν τόσο στο πλάσμα των ασθενών όσο και στις ανοσοεναποθέσεις. Ήταν κυρίως IgG4, αλλά σε μικρότερο βαθμό υπήρχαν και άλλες υποκατηγορίες IgG. Ενδείξεις για τον in situ σχηματισμό των ανοσοσυμπλεγμάτων προήλθαν από την ανακάλυψη ύπαρξης του PLA2R1 στα φυσιολογικά σπειράματα. Με αντίστροφα πειράματα βρέθηκε ότι οι ανοσοσφαιρίνες IgG που εκκυλίστηκαν από τις εναποθέσεις ασθενών με ιδιοπαθή MN αντιδρούσαν με την ανθρώπινη ανασυνδυασμένη πρωτεΐνη PLA2R1, ενώ ανοσοσφαιρινικά εκκυλίσματα από ασθενείς με IgA νεφροπάθεια ή MN του ΣΕΛ δεν αναγνώριζαν τον PLA2R1. Τα δεδομένα αυτά επιβεβαίωσαν ότι, η ιδιοπαθής MN είναι μια αυτοάνοση νόσος που οφείλεται στον in situ σχηματισμό υποεπιθηλιακών εναποθέσεων μέσω σύνδεσης κυκλοφορούντων anti-PLA2R1 αντισωμάτων στην ποδοκυτταρική πρωτεΐνη PLA2R1. Σε μεταμοσχευμένους ασθενείς, με αρχική απτία τελικού σταδίου νεφρικής ανεπάρκειας την ιδιοπαθή MN, η υποτροπή της νόσου συνοδεύτηκε από αύξηση των τίτλων anti-PLA2R1 αντισωμάτων στον ορό. Το γεγονός αυτό, αποτελεί επιπρόσθετη απόδειξη του παθογενετικού ρόλου των αντισωμάτων αυτών. Ο PLA2R1 είναι ένας διαμεμβρανικός υποδοχέας για την εκκριτική φωσφολιπάση A2 και ανήκει στην οικογένεια των υποδοχών μαννόζης. Οι υποδοχείς της οικογένειας αυτής ανακυκλώνονται μεταξύ κυτταρικής μεμβράνης και ενδοσωμάτων, μεταφέροντας έτσι στο εσωτερικό του κυττάρου τις συνδεόμενες σε αυτούς ουσίες. Επίσης χαρακτηριστικό γνώρισμα είναι ότι υφίστανται ως δύο μορφολογικές οντότητες, μια με ευθεία διαμόρφωση όπου το αμινοτελικό άκρο βγαίνει έξω από το κύτταρο και μία κεκαμμένη μορφή στην οποία το αμινοτελικό άκρο εντοπίζεται στο εσωτερικό του κυττάρου. Η διαμόρφωση του υποδοχέα καθορίζει την ικανότητα σύνδεσης στο συνδότη του αλλά και την αντιγονικότητά του καθώς μόνο η μια μορφή αναγνωρίζεται από τα αυτοαντισώματα, και σχετίζεται με την πρόκληση MN.

Η σημασία του PLA2R στην παθογένεση της ιδιοπαθούς MN ενισχύθηκε περαιτέρω, από την παρατήρηση ότι ορισμένοι πολυμορφισμοί του γονιδίου PLA2R σχετίζονται άμεσα με την εμφάνιση της νόσου. Σημαντικό επίσης ρόλο φαίνεται να παίζει η παρουσία συγκεκριμένων HLA αλληλίων που προδιαθέτουν σε αυτοάνοσια (HLA DQA1) καθώς και η παρουσία ενδογενών ή εξωγενών (ιοί) παραγόντων που μεταβάλουν τη διαμόρφωση του PLA2R αποκαλύπτοντας κρυφούς επιτόπους<sup>12</sup>. Πολυμορφισμοί μεγάλου αριθμού γονιδίων (NPHS1, IL6, TNF, PAI1, STAT4) έχουν επίσης ενοχοποιηθεί για την παθογένεια της νόσου. Τα παραπάνω υποδηλώνουν ότι ορισμένοι συνδυασμοί γονιδιακών πολυμορφισμών ευθύνονται για την έναρξη της νόσου, ενώ τροποποιητικά γονίδια που σχετίζονται με τη διαπερατότητα του σπειραματικού ηθμού, την ίνωση και τη φλεγμονή συμβάλλουν στην εξέλιξη και επηρεάζουν τη βαρύτητα της νόσου.

Με βάση τα νέα δεδομένα η ιδιοπαθής MN θεωρείται σήμερα μια αυτοάνοση νόσος περιορισμένη στα νεφρά. Η ανακάλυψη ύπαρξης αυτοαντισωμάτων προσφέρει αναδρομική υποστήριξη στη χρησιμότητα θεραπειών που στοχεύουν εκτός των άλλων και στο Β-λεμφοκύτταρο, όπως για παράδειγμα η 6μηνη κυκλική εναλλαγή στεροειδών και κυκλοφωσφαμίδης ή η χρήση μονοκλωνικών anti-CD20 αντισωμάτων. Έτσι το 2012 η ομάδα εργασίας του KDIGO για τις σπειραματονεφρίτιδες εξέδωσε οδηγίες για τη θεραπεία της ιδιοπαθούς MN, όπου υιοθετεί τη χρήση ανοσοκατασταλτικών για ασθενείς με εμμένουσα (>6 μήνες) λευκωματουρία (>4gr/d) ή με επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας παρά την υποστηρικτική συντηρητική θεραπεία<sup>13</sup>.

Η ανακάλυψη των αντισωμάτων έναντι της PLA2R πιθανότατα θα βοηθήσει στη διαφοροδιάγνωση μεταξύ ιδιοπαθούς και δευτεροπαθούς MN. Ίσως είναι ακόμα νωρίς να συμπεράνουμε ότι η παρουσία αντι-PLA2R αντισωμάτων είναι παθογενετική της ιδιοπαθούς MN καθώς έχουν βρεθεί και σε μικρό αριθμό ασθενών με MN και συνυπάρχουσα κακοήθεια<sup>11</sup> όπως και σε πολλούς ασθενείς με MN και σαρκοείδωση. Κάποιοι από τους ασθενείς αυτούς διατήρησαν χαμηλούς τίτλους αντι-PLA2R αντισωμάτων και συνεχιζόμενη πρωτεϊνουρία παρά την ολική εξαίρεση των όγκων, θέτοντας έτσι την πιθανότητα ή την υποψία τυχαίας συνύπαρξης ιδιοπαθούς MN και κάποιου μη σχετιζόμενου νεοπλασματος.

Το FDA χρησιμοποιεί τον όρο «βιοδείκτης» για να περιγράψει οποιονδήποτε μετρήσιμο διαγνωστικό δείκτη που προβλέπει τον κίνδυνο εμφάνισης ή την παρουσία μιας νόσου. Έτσι ο

ιδανικός βιοδείκτης θα πρέπει να μπορεί να μετράται με μέθοδο υψηλής ακρίβειας και επαναληψιμότητας ανεξάρτητα από φυλή και φύλο. Επίσης να έχει υψηλή ευαισθησία και ειδικότητα δηλαδή υψηλή προγνωστική αξία.

Σε μια πρόσφατη μελέτη σε 25 ασθενείς με μεμβρανώδη νεφρίτιδα του Λύκου δεν ανιχνεύθηκαν σε κανέναν anti-PLA2R αντισώματα (υψηλή ειδικότητα)<sup>14</sup>. Σε μια μελέτη σε Κινέζικο πληθυσμό<sup>11</sup> αντισώματα έναντι του PLA2R ανιχνεύθηκαν σε μικρά ποσοστά ασθενών με δευτεροπαθή MN (5% των ασθενών με μεμβρανώδη του λύκου και 6% σε ηπατίτιδα Β) ενώ ανιχνεύθηκαν θετικά σε σημαντικό ποσοστό των ασθενών με ιδιοπαθή MN (81.7%). Μάλιστα με τροποποίηση της μεθόδου (western blot αυξημένης ευαισθησίας) μπόρεσαν να ανιχνεύσουν χαμηλό τίτλο anti-PLA2R αντισωμάτων και στους υπόλοιπους ασθενείς με ιδιοπαθή MN (συνολικά ανιχνεύθηκαν στους 59 από τους 60 ασθενείς, ποσοστό 98,3%, υψηλή ευαισθησία). Αντίστοιχα αποτελέσματα έχουν βρεθεί και σε άλλες μελέτες διεθνώς με τη χρήση ELISA και έμμεσου ανοσοφθορισμού<sup>10,22</sup>. Σε μια ιστολογική μελέτη εξετάστηκε η παρουσία και η ένταση φθορισμού για τον υποδοχέα PLA2R1 στα σπειράματα 165 ασθενών με MN (85 ιδιοπαθής και 80 δευτεροπαθής). Το 75% των ασθενών με ιδιοπαθή MN είχαν αυξημένη έκφραση του υποδοχέα στα σπειράματα έναντι 17% σε ασθενείς με δευτεροπαθή MN. Αυξημένη ένταση φθορισμού (>2+) βρέθηκε και σε ασθενείς με δευτεροπαθή MN λόγω σαρκοειδωσης και HCV (πίνακας 1) σε αντίθεση με τους ασθενείς με νόσους του κολλαγόνου στους οποίους ο ΑΦ ήταν αρνητικός<sup>15</sup>.

Αιτιολογία	PLA2R+	IgG+	IgA+	IgM+	C3+	C1q+	Mesangial Deposits
ΙΔΙΟΠΑΘΗΣ MN	64/85 (2.5)	85/85 (2.9)	13/8 5 (1.4)	14/8 5 (1.5)	79/8 5 (1.9)	3/85 (1.2)	25/85
ΔΕΥΤΕΡΟΠΑΘΗΣ σύνολο	14/80 (2.5)	80/8 0 (2.8)	27/80 (1.5)	36/8 0 (1.6)	72/8 0 (2)	23/8 0 (1.3)	64/80
ΣΕΛ	0/33	33/33 (2.8)	17/33 (1.5)	20/33 (1.5)	31/33 (2)	20/33 (1.2)	33/33
Sjögren	1/6 (3)	6/6 (2.8)	1/6 (1)	4/6 (1.5)	5/6 (2.4)	0/6	6/6
MCTD	0/2	2/2 (2.3)	0/2	1/2 (1)	2/2 (2.5)	1/2 (1)	2/2
ANCA	0/4	4/4 (2.8)	1/4 (2)	2/4 (1.5)	4/4 (1.3)	0/4	4/4
ΣΑΡΚΟΕΙΔΩΣΗ	3/4 (2.3)	4/4 (3)	1/4 (1)	0/4	3/4 (2)	0/4	2/4
ΝΕΟΠΛΑΣΜΑ	3/12 (2.3)	12/1 (2 (2.6)	1/12 (2)	2/12 (2.5)	11/12 (2.3)	0/12	6/12
IgG4-ΝΟΣΟΣ	0/1	1/1 (3)	0/1	1/1 (1)	1/1 (1)	0/1	1/1
HBV	0/3	3/3 (2.7)	0/3	1/3 (1)	3/3 (1.3)	1/3 (3)	2/3
HCV	7/11 (2.6)	11/11 (2.8)	4/11 (1.3)	3/11 (1.7)	9/11 (2.2)	1/11 (1)	5/11
ΣΥΦΙΛΗ	0/2	2/2 (2.5)	0/2	1/2 (2)	1/2 (2)	0/2	1/2
RA	0/1	1/1 (3)	1/1 (2)	1/1 (2)	1/1 (3)	0/1	1/1
HIV	0/1	1/1 (3)	1/1 (2)	0/1	1/1 (1)	0/1	1/1

Πίνακας 1. Σύγκριση διαφόρων παραμέτρων για τη διαφοροδιάγνωση μεταξύ ιδιοπαθούς και δευτεροπαθούς MN με βάση στοιχεία του ανοσοφθορισμού (η μέση ένταση του φθορισμού δίνεται σε παρενθέσεις).



Σε μια αντίστοιχη μελέτη<sup>24</sup> έγινε προοπτική παρακολούθηση ασθενών αμέσως μετά τη διάγνωση της MN με τη βιοψία νεφρού και μελετήθηκε τόσο ο τίτλος των αντισωμάτων όσο και η έκφραση του ίδιου του PLA2R στα ποδοκύτταρα με ανοσοφθορισμό. Από τους 88 ασθενείς με MN οι 61 (69%) είχαν αυξημένη έκφραση του υποδοχέα στα σπειράματα και όλοι (εκτός ενός) είχαν ανιχνεύσιμα αντισώματα στον ορό και μάλιστα σε τίτλους ανάλογους με την ένταση φθορισμού για τον υποδοχέα. Οι υπόλοιποι 27 ασθενείς είχαν ασθενή φθορισμό (όπως και οι φυσιολογικοί άνθρωποι) και δεν είχαν αντισώματα στον ορό. Οι 15 από τους 27 είχαν βέλπια δευτεροπαθή MN ενώ οι υπόλοιποι 12 θεωρήθηκε ότι πάσχουν από δευτεροπαθή MN από άγνωστη αιτία ή από ιδιοπαθή MN με άγνωστο αντιγονικό επίτοπο. Φαίνεται επομένως ότι ένας απλός ΑΦ για τον υποδοχέα PLA2R στη νεφρική βιοψία ίσως είναι αρκετός για να θέσει τη διάγνωση της ιδιοπαθούς MN. Η μέτρηση όμως των αυτοαντισωμάτων στον ορό έχει επιπρόσθετη χρησιμότητα καθώς η συγκέντρωσή τους έχει προγνωστική σημασία για την εξέλιξη της νόσου. Χαμηλοί τίτλοι αντι-PLA2R αντισωμάτων συνοδεύονται από μεγαλύτερη πιθανότητα αυτόματης ύφεσης ενώ υψηλοί τίτλοι σχετίζονται με μεγαλύτερα ποσοστά εμφάνισης τελικού σταδίου νεφρικής ανεπάρκειας<sup>11,10,21,22</sup>. Επιπρόσθετα η μείωση των τίτλων των αντισωμάτων είτε αυτόματα είτε μετά από θεραπεία με αντι-CD20 αντισώματα προηγείται της μείωσης της πρωτεϊνουρίας<sup>21</sup>. Δυστυχώς μέχρι σήμερα δεν υπάρχουν ακόμα εγκεκριμένα αντιδραστήρια για τη μέτρηση των αντι-PLA2R1 στις περισσότερες χώρες του κόσμου. Μόνο ένα αντιδραστήριο ανοσοφθορισμού είναι εμπορικά διαθέσιμο αλλά με σχετικά χαμηλή ευαισθησία (50%) στην ανίχνευση των αντι-PLA2R1 αυτοαντισωμάτων<sup>23</sup> (IFA, EUROIMMUN AG, Lubeck, Germany).

Αναφορικά με την υποκατηγορία των IgG σπειραματικών εναποθέσεων φαίνεται ότι στη πλειοψηφία των ασθενών με ιδιοπαθή MN κυριαρχούν οι IgG4 ενώ σε ασθενείς με δευτεροπαθή MN οι IgG1<sup>16,17,18</sup>. Η MN χαρακτηρίζεται από την επικράτηση της Th2 ανοσολογικής απάντησης, με την παραγωγή IgG4 τόσο στους ανθρώπους όσο και στα ζώα<sup>8</sup>. Η IgG4 έχει μοναδικές ιδιότητες καθώς δεν ενεργοποιεί το συμπλήρωμα και συμπεριφέρεται ως μονοδύναμη, χαμηλής συγγένειας ανοσοσφαιρίνη. Ωστόσο είναι γνωστό ότι το συμπλήρωμα ενεργοποιείται στη MN και ότι η σύνθεση του συμπλέγματος C5b-9 παίζει κυρίαρχο ρόλο στη βλάβη των ποδοκυττάρων. Η ταυτόχρονη παρουσία IgG1 στις εναποθέσεις θα μπορούσε να ευθύνεται για την ενεργοποίηση του συμπληρώματος μέσω της κλασσικής οδού. Όμως οι περισσότεροι ασθενείς με ιδιοπαθή MN έχουν πολύ χαμηλά ή μη ανιχνεύσιμα επίπεδα C1q (κλασσική οδός) στις εναποθέσεις σε αντίθεση με τους ασθενείς με δευτεροπαθή MN<sup>8</sup>. Οι παρατηρήσεις αυτές συντείνουν στο ότι το συμπλήρωμα ενεργοποιείται μέσω της εναλλακτικής οδού ή μέσω της οδού της λεκτίνης. Πράγματι η συνδεόμενη με μαννόζη λεκτίνη (mannose-binding lectin) έχει βρεθεί στα σπειράματα πολλών ασθενών με ιδιοπαθή MN<sup>8</sup>.

Τέλος ο αριθμός των φλεγμονωδών κυττάρων στα σπειράματα έχει επίσης διαγνωστική αξία (προγνωστική αξία 80%) καθώς είναι σημαντικά αυξημένος (>6 κύτταρα ανά σπείραμα) σε ασθενείς με δευτεροπαθή σε κακοήθειες MN σε σχέση με την ιδιοπαθή MN<sup>19</sup>.

Συμπερασματικά, η ανακάλυψη της ύπαρξης των αντι-PLA2R1 αυτοαντισωμάτων στην ιδιοπαθή MN δεν βοήθησε μόνο στη διαλεύκανση της παθογένεσης της νόσου αλλά ενδεχομένως έχει και άμεσες κλινικές επιπτώσεις στη λήψη θεραπευτικών αποφάσεων. Η ευαισθησία των αντι-PLA2R1 αντισωμάτων στη διάγνωση της ιδιοπαθούς MN είναι περίπου 80% και η ειδικότητά τους είναι κοντά στο 90%-95%<sup>20</sup>. Επομένως η ανίχνευση των αντισωμάτων αυτών μπορεί να φανεί χρήσιμη στην αναγνώριση της MN πριν ακόμα τη διενέργεια της βιοψίας νεφρού σε ασθενείς με νεφρωσικό σύνδρομο, αλλά και να διαχωρίσει την ιδιοπαθή από τη δευτεροπαθή μετά την ιστολογική διάγνωση της MN. Επιπλέον τα επίπεδα των κυκλοφορούντων αντι-PLA2R1 αυτοαντισωμάτων συσχετίζονται στενά με την ενεργότητα της νόσου<sup>10</sup>, και η εξαφάνισή τους από το πλάσμα προαναγγέλλει την επακόλουθη υποχώρηση της πρωτεϊνουρίας<sup>21</sup> ενώ η επανεμφάνισή τους προαναγγέλλει την υποτροπή. Επομένως με βάση τα μέχρι σήμερα δεδομένα μπορούμε να υποστηρίξουμε ότι τα αντι-PLA2R αντισώματα αποτελούν βιοδείκτη για τη διάγνωση της MN, για την παρακολούθηση της εξέλιξης της και (πιθανότατα) για την απόφαση έναρξης ανοσοκατασταλτικής θεραπείας.

## Βιβλιογραφία:

1. Jones, D. B. Nephrotic glomerulonephritis. *Am. J. Pathol.* 33, 313-329 (1957).
2. Heymann, W., Hackel, D. B., Harwood, S., Wilson, S. G., Hunter, J. L. Production of nephrotic syndrome in rats by Freund's adjuvants and rat kidney suspensions. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 100, 660-664 (1959).
3. Kerjaschki, D., Farquhar, M. G. The pathogenic antigen of Heymann nephritis is a membrane glycoprotein of the renal proximal tubule brush border. *Proc. Natl Acad. Sci. USA* 79, 5557-5561 (1982).
4. Debiec, H. et al. Antenatal membranous glomerulonephritis due to anti-neutral endopeptidase antibodies. *N. Engl. J. Med.* 346, 2053-2060 (2002).
5. Debiec H, Lefeu F, Kemper MJ, et al. Early-childhood membranous nephropathy due to cationic bovine serum albumin. *N Engl J Med* 2011;364(22):2101-10.
6. Prunotto M, Carnevali ML, Candiano G, et al. Autoimmunity in membranous nephropathy targets aldose reductase and SOD2. *J Am Soc Nephrol* 2010;21(3):507-19.
7. Ronco P, Debiec H. Antigen identification in membranous nephropathy moves toward targeted monitoring and new therapy. *J Am Soc Nephrol* 2010;21(4):564-9.
8. Ronco P, Debiec H. Pathogenesis of membranous nephropathy: recent advances and future challenges. *Nat Rev Nephrol* 2012.
9. Beck, L. H. et al. M type phospholipase A2 receptor as target antigen in idiopathic membranous nephropathy. *N. Engl. J. Med.* 361, 11-21 (2009).
10. Hofstra, J. M., Beck, L. H. Jr, Beck, D. M., Wetzels, J. F. & Salant, D. J. Anti-phospholipase A2 receptor antibodies correlate with clinical status in idiopathic membranous nephropathy. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 6, 1286-1291 (2011).
11. Qin, W. et al. Anti-phospholipase A2 receptor antibody in membranous nephropathy. *J. Am. Soc. Nephrol.* 22, 1137-1143 (2011).
12. Stanescu, H. C. et al. Risk HLA-DQA1 and PLA2R1 alleles in idiopathic membranous nephropathy. *N. Engl. J. Med.* 364, 616-626 (2011).
13. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Glomerulonephritis Work Group. KDIGO clinical practice guideline for glomerulonephritis. *Kidney Int. Suppl.* 2, 186-197 (2012).
14. Gunnarsson I, Schlumberger W, Rönneid J. Antibodies to M-type phospholipase A2 receptor (PLA2R) and membranous lupus nephritis. *Am J Kidney Dis.* 2012 Apr;59(4):585-6.
15. Larsen C, Messias N, et al. Determination of Primary versus Secondary Membranous Glomerulopathy Utilizing Phospholipase A2 Receptor Staining in Renal Biopsies *Mod Pathol.* 2013;26(5):709-715.
16. Ohtani, H. et al. Distribution of glomerular IgG subclass deposits in malignancy-associated membranous nephropathy. *Nephrol. Dial. Transplant.* 19, 574-579 (2004).
17. Qu, Z. et al. Absence of glomerular IgG4 deposition in patients with membranous nephropathy may indicate malignancy. *Nephrol. Dial. Transplant.* 27, 1931-1937 (2012).
18. Song, Y. S., Min, K. W., Kim, J. H., Kim, G. H. & Park, M. H. Differential diagnosis of lupus and primary membranous nephropathies by IgG subclass analysis. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 7, 1947-1955 (2012).
19. Lefaucheur, C. et al. Membranous nephropathy and cancer: Epidemiologic evidence and determinants of high-risk cancer association. *Kidney Int.* 70, 1510-1517 (2006).
20. Beck LH Jr, Salant DJ: Membranous nephropathy: Recent travels and new roads ahead. *Kidney Int* 77: 765-770, 2010.
21. Beck LH Jr, Fervenza FC, Beck DM, Bonegio RG, Malik FA, Erickson SB, Cosio FG, Cattran DC, Salant DJ: Rituximab induced depletion of anti-PLA2R autoantibodies predicts response in membranous nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 22: 1543-1550, 2011.
22. Hofstra JM, Debiec H, Short CD, Pellé T, Kleta R, Mathieson PW, Ronco P, Brenchley PE, Wetzels JF. Antiphospholipase A2 receptor antibody titer and subclass in idiopathic membranous nephropathy. *J Am Soc Nephrol.* 2012 Oct;23(10):1735-43.
23. Hoxha, E. et al. An immunofluorescence test for phospholipase-A2-receptor antibodies and its clinical usefulness in patients with membranous glomerulonephritis. *Nephrol. Dial. Transplant.* 26, 2526-2532 (2011).
24. Hoxha E, Kneißler U, Stege G, Zahner G, Thiele I, Panzer U, Harendza S, Helmchen UM, Stahl RA. Enhanced expression of the M-type phospholipase A2 receptor in glomeruli correlates with serum receptor antibodies in primary membranous nephropathy. *Kidney Int.* 2012 Oct;82(7):797-804.

### Κωνσταντίνος Φουρτούνας

Αναπληρωτής Καθηγητής Παθολογίας - Νεφρολογίας, Νεφρολογικό Κέντρο,  
Τομέας Παθολογίας Πανεπιστημίου Πατρών, Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο  
Πατρών, Πάτρα

Οι ανοσοπενικές (pauci-immune) νεκρωτικές σπειραματονεφρίτιδες αποτελούν τη νεφρική έκφραση/προσβολή αγγειιτιδών που έχουν ως στόχο αρτηρίες μικρού μεγέθους. Συνήθως (90%) χαρακτηρίζονται από την ανίχνευση αντισωμάτων κατά του κυτταροπλάσματος των ουδετεροφίλων (anti-neutrophil cytoplasmic antibodies, ANCA) που στρέφονται έναντι της μυελο-υπεροξειδάσης (MPO) ή της πρωτεΐνάσης 3 (PR3).

Εκτός από τους νεφρούς, οι ANCA+ αγγειίτιδες (ANCA associated vasculitides, AAV) μπορεί να εκδηλώνονται με προσβολή και άλλων οργάνων (πνεύμονες, κεντρικό νευρικό σύστημα, κλπ) και στις σοβαρές τους μορφές είναι θανατηφόρες χωρίς ειδική ανοσοκατασταλτική θεραπεία. Η θεραπευτική αντιμετώπιση τους και η πρόγνωση έχουν βελτιωθεί με την προσθήκη της κυκλοφωσφαμίδης στη δεκαετία του '80, αλλά συνεχίζουν να χαρακτηρίζονται από αυξημένη θνητότητα (25% στην πενταετία), αυξημένη επίπτωση χρόνιας νεφρικής νόσου τελικού σταδίου (20%) και συχνές υποτροπές.

Τα θεραπευτικά πρωτόκολλα που εφαρμόζονται χαρακτηρίζονται από δύο φάσεις: α) τη φάση επαγωγής όπου γίνεται προσπάθεια να αναχαιπιστεί η βλάβη των προσβεβλημένων οργάνων και να τεθεί σε ύφεση η νόσος (induction therapy) και β) τη φάση συντήρησης όπου χορηγείται θεραπεία για χρονικό διάστημα τουλάχιστον 12-18 μηνών λόγω του υψηλού κινδύνου υποτροπών (maintenance therapy). Παρόλα αυτά, ένα σημαντικό ποσοστό ασθενών (10%) δεν απαντά στην προτεινόμενη θεραπευτική αγωγή (resistant disease).

Η ομάδα εργασίας KDIGO έχει πρόσφατα δημοσιεύσει τους προτεινόμενους θεραπευτικούς αλγόριθμους για την αντιμετώπιση των AAV με νεφρική συμμετοχή βασιζόμενη στη ανάλυση της δημοσιευμένης βιβλιογραφίας μέχρι το 2011. Τα βασικά στοιχεία της προτεινόμενης θεραπευτικής προσέγγισης είναι:

#### A) φάση επαγωγής

- χορήγηση κυκλοφωσφαμίδης ( $0.5-0.75 \text{ gr/m}^2$  i.v. κάθε 3-4 εβδομάδες, ή  $1.5-2 \text{ mg/kg/day}$  p.o.) και κορτικοειδών [3 ώσεις μεθυλπρεδνιζολόνης (500 mg) για 3 ημέρες i.v. και στη συνέχεια  $1 \text{ mg/kg/day}$  πρεδνιζόνης με μέγιστη δόση  $60 \text{ mg/day}$  για 3-4 εβδομάδες με σταδιακή μείωση (tapering)].
- χορήγηση rituximab ( $375 \text{ mg/m}^2$  ανά εβδομάδα για τέσσερις δόσεις) σε ασθενείς με πιότερες μορφές ή σε περιπτώσεις όπου αντενδείκνυται η χορήγηση κυκλοφωσφαμίδης, σε συνδυασμό με κορτικοειδή.
- διενέργεια πλασμαφαίρεσης σε περιπτώσεις πολύ επηρεασμένης ή ταχέως επιδεινούμενης νεφρικής λειτουργίας, επί υπάρξεως κυψελιδικής αιμορραγίας ή επί επικαλυπτόμενου συνδρόμου με anti-GBM νεφρίτιδα (όγκος αναπλήρωσης  $60 \text{ ml/kg}$ , 7-14 συνεδρίες σε χρονικό διάστημα 2 εβδομάδων).
- σε περιπτώσεις μη απάντησης στη θεραπεία με κυκλοφωσφαμίδη και κορτικοειδή (resistant disease) προτείνεται η συνδυασμένη χορήγηση με rituximab και ως περαιτέρω εναλλακτικές λύσεις, η χορήγηση ενδοφλέβιας ανοσοσφαιρίνης (IV Ig) ή πλασμαφαίρεση.

#### B) φάση συντήρησης

- χορήγηση αζαθειοπρίνης (AZA)  $1-2 \text{ mg/kg/day}$  p.o.
- χορήγηση mycophenolate mofetil (MMF) έως  $2 \text{ gr/day}$  p.o. σε περιπτώσεις αλλεργίας ή δυσανεξίας στην AZA
- χορήγηση κοτριμοξαζόλης (ως ενισχυτική θεραπεία) σε περιπτώσεις προσβολής του αναπνευστικού

- χορήγηση methotrexate 0.3 mg/kg/εβδομάδα p.o. με μέγιστη δόση τα 25 mg, σε περιπτώσεις δυσανεξίας στην AZA ή το MMF, αλλά με καλή νεφρική λειτουργία (eGFR >60 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>)
- δεν συνιστάται η προσθήκη etanercept λόγω σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών (νεοπλάσματα).

Λόγω του αυξημένου κινδύνου επιπλοκών αλλά και θνητότητας από τις παραπάνω ανοσοκατασταλτικές θεραπείες, η ομάδα KDIGO συστήνει ότι η έναρξη θεραπείας δεν είναι πάντοτε υποχρεωτική για ασθενείς που ήδη χρειάζονται υποκατάσταση της νεφρικής λειτουργίας και παρουσιάζουν αυξημένη συνοσηρότητα ή είναι υπερήλικες. Αν αποφασιστεί η έναρξη θεραπείας στους ασθενείς αυτούς, αυτή δεν θα πρέπει να ξεπερνά το χρονικό διάστημα των 3 μηνών, αφού μετά από αυτό η ανάκτηση της νεφρικής λειτουργίας θεωρείται μάλλον απίθανη. Αντίθετα, συνιστάται έναρξη θεραπείας σε κάθε περίπτωση εξωνεφρικής προσβολής ανεξάρτητα από το βαθμό της προσβολής της νεφρικής λειτουργίας.

Παρά τις συστάσεις της ομάδας KDIGO, θα πρέπει να υπογραμμιστεί ότι οι AAV με ή χωρίς νεφρική συμμετοχή αποτελούν μια ετερογενή ομάδα νοσημάτων. Επιπλέον, τα νοσήματα αυτά έχουν μη πλήρως διευκρινισμένη παθογένεια αν και τα περισσότερα (90%) σχετίζονται με τη ύπαρξη των ANCA. Αν και τα ANCA θεωρούνται μάλλον παθογενετικά, η ομάδα KDIGO προτείνει οποιοσδήποτε αλλαγές στην ανοσοκατασταλτική αγωγή να μη βασίζονται μόνο και μόνο στις αλλαγές του τίτλου τους, αλλά κύρια σε κλινικές εκδηλώσεις. Επίσης η φυσική τους ιστορία και η πρόγνωση σχετίζονται με την ηλικία των ασθενών (χειρότερη πρόγνωση στις μεγαλύτερες ηλικίες), τον αριθμό των προσβεβλημένων οργάνων και το είδος των ANCA (χειρότερη πρόγνωση σε PR3 ANCA). Μια προσεκτική αξιολόγηση της βιβλιογραφίας δείχνει ότι αν και υπάρχουν πολυκεντρικές τυχαίοποιημένες μελέτες, αυτές είναι δύσκολο να συγκριθούν μεταξύ τους, διότι σε καθεμία έχουν χρησιμοποιηθεί διαφορετικοί συνδυασμοί με κορτικοειδή, οι ασθενείς έχουν συχνά υποβληθεί σε π्लाσμαφαίρεση και έχουν στρατολογηθεί ασθενείς με ποικίλες εκδηλώσεις από διάφορα όργανα. Αναφορικά με τη νεφρική λειτουργία στις περισσότερες μελέτες (εκτός από εκείνες που επικεντρώνονται στην π्लाσμαφαίρεση) έχουν συμπεριληφθεί και ασθενείς που είχαν μάλλον επαρκή νεφρική λειτουργία ή και καθόλου νεφρική προσβολή. Επίσης, πολλές μελέτες είναι αναδρομικές και αναφέρονται στην εμπειρία του κάθε κέντρου, εμπεριέχοντας μάλλον ετερογενείς ομάδες ασθενών και αναμειγνύοντας ασθενείς με πρωτοεμφανιζόμενες και υποτροπιάζουσες AAV με νεφρική συμμετοχή. Μέχρι σήμερα υπάρχουν αναπάντητα ερωτήματα κύρια αναφορικά με το είδος και το χρονικό διάστημα της χορήγησης θεραπείας συντήρησης και ειδικότερα σε περιπτώσεις εμφάνισης υποτροπών. Στην παρούσα παρουσίαση γίνεται μια κριτική αξιολόγηση των πρόσφατων και πιο σημαντικών δημοσιεύσεων αναφορικά με τη θεραπεία των AAV με νεφρική συμμετοχή και οι περαιτέρω προοπτικές.

### **Ενδοφλέβια ή από του στόματος κυκλοφωσφαμίδη;**

Το ερώτημα είναι παλαιό αλλά δεν έχει πλήρως αποσαφηνιστεί. Η μελέτη CYCLOPS το 2009 έδειξε ότι τα δύο σχήματα έχουν παρόμοια ποσοστά ύφεσης όταν χορηγούνται ως θεραπεία επαγωγής, αν και το πρωτόκολλο ενδοφλέβιας χορήγησης χαρακτηρίζεται από μικρότερη αθροιστική δόση κυκλοφωσφαμίδης. Μια μετα-ανάλυση έδειξε επίσης υπεροχή σχετικά με τα ποσοστά εμφάνισης λευκοπενίας και λοιμώξεων, αλλά και αυξημένο κίνδυνο υποτροπών και νεφρικής νόσου τελικού σταδίου σε σύγκριση με την από του στόματος χορήγηση. Αναφορικά με το χρονικό διάστημα χορήγησης κυκλοφωσφαμίδης από του στόματος, οι περισσότεροι συμφωνούν ότι θα πρέπει να χορηγείται για 3-6 μήνες και η αθροιστική δόση της δεν θα πρέπει να ξεπερνά τα 32-36 gr, γιατί αυξάνει ο κίνδυνος εμφάνισης νεοπλασιών.

### **Π्लाσμαφαίρεση στις AAV με νεφρική συμμετοχή**

Η διενέργεια π्लाσμαφαίρεσης στις AAV με ή χωρίς νεφρική συμμετοχή έχει εφαρμοστεί με βάση το θεωρητικό υπόβαθρο της αυξημένης αποβολής των τοξικών παραγόντων (αντισώματα) που συνοδεύουν τις αγγειίτιδες μέσω της μεθόδου, αλλά και την εμπειρία από



την εφαρμογή τους ως θεραπεία διάσωσης (rescue therapy) σε ανθεκτικές μορφές. Η ομάδα KDIGO τη συνιστά σε ιδιαίτερες περιπτώσεις που έχουν ήδη αναφερθεί, αλλά πρόσφατα δεδομένα τείνουν να την αμφισβητήσουν. Η θεραπευτική της αξία βασίστηκε στη τυχαίοποιημένη μελέτη EUVAS MEPEX όπου φάνηκε ότι υπερέχει έναντι της μεθυλπρεδνιζολόνης σε σχήματα με κυκλοφωσφαμίδη p.o. σε 137 ασθενείς με πρωτοδιαγνωσμένη AAV και κρεατινίνη ορού >500 μmol/L ή ανάγκη εξωνεφρικής κάθαρσης. Επίσης η υπεροχή της έχει αναφερθεί και από διάφορες μετα-ανάλυσεις αλλά και από κέντρα που τη συνδύασαν με ενδοφλέβια κυκλοφωσφαμίδη. Παρόλα αυτά, μια πρόσφατη επέκταση της MEPEX για χρονικό διάστημα >4 έτη δεν έδειξε διαφορές στη μακρόχρονη επιβίωση των ασθενών ή τη διατήρηση της νεφρικής λειτουργίας.

### **Rituximab και AAV με νεφρική συμμετοχή**

Το rituximab είναι ένα χιμαϊρικό μονοκλωνικό αντίσωμα έναντι του υποδοχέα CD-20 που δρα προκαλώντας την εξάλειψη των Β λεμφοκυττάρων από την περιφέρεια. Αφού οι AAV σχετίζονται με τη ύπαρξη των ANCA, η χορήγησή του έχει πλήρη θεωρητική βάση. Έχει χρησιμοποιηθεί χωρίς εγκεκριμένη ένδειξη (off-label) σε ποικίλα νοσήματα όπου εμπλέκεται η ενεργοποίηση των Β λεμφοκυττάρων. Πρόσφατα, έχει λάβει ένδειξη για τη θεραπεία των AAV στηριζόμενο κύρια σε δύο πολυκεντρικές προοπτικές μελέτες, την RITUXIVAS και την RAVE.

Στη μελέτη RITUXIVAS μελετήθηκαν 44 ασθενείς με πρωτοεμφανιζόμενη AAV με νεφρική συμμετοχή οι οποίοι έλαβαν rituximab (4 δόσεις) σε συνδυασμό με 2 δόσεις κυκλοφωσφαμίδης και ώσεις κορτικοειδών σε σύγκριση με κλασσικό σχήμα χορήγησης κυκλοφωσφαμίδης (i.v.) και κορτικοειδών (τυχαίοποίηση 3/1). Στη συνέχεια, στη φάση συντήρησης η πρώτη ομάδα έλαβε μόνο κορτικοειδή, ενώ η δεύτερη AZA και κορτικοειδή. Ως καταληκτικός στόχος ήταν η εμφάνιση ύφεσης στους 12 μήνες. Δεν παρατηρήθηκαν διαφορές μεταξύ των δύο ομάδων αναφορικά με τον καταληκτικό στόχο και τις ανεπιθύμητες ενέργειες.

Στη μελέτη RAVE μελετήθηκαν 197 ασθενείς με πρωτοεμφανιζόμενες ή υποτροπιάζουσες AAV με νεφρική συμμετοχή, οι οποίοι έλαβαν rituximab (4 δόσεις) και κορτικοειδή, σε σύγκριση με ασθενείς οι οποίοι έλαβαν κυκλοφωσφαμίδη p.o. με κορτικοειδή. Στη συνέχεια οι ασθενείς της ομάδας του rituximab έλαβαν placebo, ενώ στην ομάδα της p.o. κυκλοφωσφαμίδης AZA. Ως καταληκτικός στόχος ήταν η εμφάνιση ύφεσης στους 6 μήνες και δεν παρατηρήθηκαν διαφορές μεταξύ των δύο ομάδων, παραμόνο στην ομάδα των ασθενών με υποτροπιάζουσα AAV όπου υπερείχε το rituximab.

Οι δύο αυτές μελέτες έδειξαν ότι το rituximab δεν είναι κατώτερο από τα σχήματα επαγωγής με p.o. ή i.v. κυκλοφωσφαμίδη, αλλά άφησαν και πολλά αναπάντητα ερωτήματα. Ποια είναι η ενδεχόμενη δόση rituximab; Πολλά κέντρα εφαρμόζουν ένα πιο βολικό σχήμα με δύο δόσεις rituximab (1 gr ανά δόση μετά από 2 εβδομάδες), αλλά δεν υπάρχουν δεδομένα για την υπεροχή του κάθε πρωτοκόλλου. Μπορεί να δοθεί μόνο του ή σε συνδυασμό με μικρότερες δόσεις κυκλοφωσφαμίδης; Τα αποτελέσματα της RAVE υποδηλώνουν ότι μπορεί να δοθεί ως μονοθεραπεία, αλλά θα πρέπει να δοθούν και στοιχεία για μεγαλύτερο χρόνο παρακολούθησης (>6 μήνες). Τι θα πρέπει να δοθεί σε περίπτωση υποτροπής, ενώ έχει ήδη ληφθεί rituximab; Ποια η θέση του ως θεραπεία συντήρησης; Εδώ δεν υπάρχουν προοπτικές αλλά μόνο αναδρομικές μελέτες που αναφέρουν καλά αποτελέσματα με πρόληψη των υποτροπών. Παρόλα αυτά, άλλα κέντρα το χορηγούν κάθε 4 μήνες και άλλα κάθε 6 μήνες.

### **MMF και AAV με νεφρική συμμετοχή**

Η εμπειρία από την υπεροχή του MMF έναντι της AZA στις μεταμοσχεύσεις συμπαγών οργάνων αλλά και στο συστηματικό ερυθματώδη λύκο, έθεσε το ερώτημα αν αυτό θα υπερείχε και ως θεραπεία συντήρησης στις AAV. Αυτό απαντήθηκε από τη μελέτη IMPROVE, όπου μελετήθηκε η ημερήσια χορήγηση 2 gr MMF έναντι της AZA (2 mg/day) για μέσο χρονικό διάστημα 39 μηνών σε 156 ασθενείς. Η μελέτη έδειξε αυξημένο κίνδυνο υποτροπών στην ομάδα του MMF και ίδιο ποσοστό ανεπιθύμητων ενεργειών. Με βάση τα δεδομένα αυτά, αλλά και το υψηλότερο κόστος του έναντι της AZA, η χορήγηση MMF δεν προτείνεται ως θεραπεία πρώτης εκλογής, παρά μόνο σε περιπτώσεις δυσανεξίας ή αλλεργίας στην AZA.



Αναφορικά με τη θέση του MMF ως θεραπεία επαγωγής δεν υπάρχουν προοπτικές μελέτες πλην μιας από την Κίνα που αναφέρει παρόμοια αποτελεσματικότητα με την από του στόματος κυκλοφωσφαμίδη. Ευεργετική δράση έχει αναφερθεί σε διάφορες μικρές σειρές από διάφορα κέντρα. Η αξία του θα αποσαφηνιστεί από μια τυχαιοποιημένη προοπτική μελέτη η οποία βρίσκεται σε εξέλιξη και θα το συγκρίνει με την ενδοφλέβια κυκλοφωσφαμίδη.

### **Άλλες Θεραπείες - Προοπτικές**

Η ανάγκη μείωσης της εμφάνισης υποτροπών και οι ανεπιθύμητες ενέργειες που συνοδεύουν τις ανοσοκατασταλτικές θεραπείες, αλλά και οι περιπτώσεις μορφών ανθεκτικών στη θεραπεία έχουν οδηγήσει στην εφαρμογή ποικίλων πρωτοκόλλων που εμπεριέχουν χορήγηση ενδοφλέβιας ανοσοσφαιρίνης, thymoglobulin, διάφορων anti-TNF παραγόντων, κυκλοσπορίνης, tacrolimus, deoxyspergualin, alemtuzumab, bortezomib, CTLA4-Igs ή ακόμη και μεταμόσχευση αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων. Νεώτερα δεδομένα εμπλέκουν και το συμπλήρωμα στην παθογένεια των AAV και ήδη έχουν δρομολογηθεί μελέτες για την πιθανή ευεργετική δράση μονοκλωνικών αντισωμάτων έναντι του C5a.

Μέσα στα προηγούμενα 20 έτη η θεραπεία και η πρόγνωση των AAV με νεφρική συμμετοχή έχει σαφώς βελτιωθεί και τα νοσήματα αυτά δεν θεωρούνται τόσο επικίνδυνα τουλάχιστον βραχυπρόθεσμα. Οι Hilhorst και συν σε μία αναδρομική μελέτη από την Ολλανδία αναφέρουν σημαντική βελτίωση στην μακροχρόνια πρόγνωση των AAV με νεφρική συμμετοχή κατά την τελευταία δεκαετία, τόσο αναφορικά με την επιβίωση των ασθενών, όσο και με τη διατήρηση της νεφρικής λειτουργίας. Παρόλα αυτά δεν είναι εμφανές, αν η βελτίωση της πρόγνωσης οφείλεται κύρια στις νέες θεραπείες που εφαρμόζονται ή μάλλον στην πιο πρώιμη διάγνωση των παθήσεων αυτών.

### **Βιβλιογραφία:**

- Bomback AS, Appel GB, Radhakrishnan J, Shirazian S, Herlitz LC, Stokes B, et al. ANCA-associated glomerulonephritis in the very elderly. *Kidney Int.* 2001;79:757-64.
- Bomback AS, Appel GB. ANCA-associated GN: to PLEX or not to PLEX. *Nat Rev Nephrol* 2013;9:436-8.
- Booth A, Harper L, Hammad T, Bacon P, Griffith M, Levy J, et al. Prospective study of TNF-alpha blockade with infliximab in anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated systemic vasculitis. *J Am Soc Nephrol.* 2004;15:717-21.
- Cattran DC, Hladunewich MA. Maintenance immunosuppression in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Am J Kidney Dis.* 2011;57:818-21.
- Cartin-Ceba R, Peikert T, Specks U. Pathogenesis of ANCA-associated vasculitis. *Curr Rheumatol Rep.* 2012;14:481-93.
- Cartin-Ceba R, Golbin JM, Keogh KA, Peikert T, Sanchez-Menéndez M, Ytterberg SR, et al. Rituximab for remission induction and maintenance in refractory granulomatosis with polyangiitis (Wegener's): ten-year experience at a single center. *Arthritis Rheum.* 2012;64:3770-8.
- Cartin-Ceba R, Fervenza FC, Specks U. Treatment of antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis with rituximab. *Curr Opin Rheumatol.* 2012;24:15-23.
- de Groot K, Harper L, Jayne DR, Flores Suarez LF, Gregorini G, Gross WL, et al. Pulse versus daily oral cyclophosphamide for induction of remission in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: A randomized trial. *Ann Intern Med* 2009;150: 670-80.
- Falk RJ, Jennette JC. Rituximab in ANCA-associated disease. *N Engl J Med.* 2010;363:285-6.
- Gmez-Puerta JA, Quintana LF, Stone JH, Ramos-Casals M, Bosch X. B-cell depleting agents for ANCA vasculitides: a new therapeutic approach. *Autoimmun Rev.* 2012;11:646-52.
- Guerry MJ, Brogan P, Bruce IN, D'Cruz DP, Harper L, Luqmani R, et al. Recommendations for the use of rituximab in anti-neutrophil cytoplasm antibody-associated vasculitis. *Rheumatology (Oxford).* 2012;51:634-43.
- Hamour S, Salama AD, Pusey CD. Management of ANCA-associated vasculitis: Current trends and future prospects. *Ther Clin Risk Manag.* 2010;6:253-64.

- Harper L, Morgan MD. Plasma exchange for severe ANCA-associated vasculitis? *Am J Kidney Dis.* 2011;57:532-5.
- Hiemstra TF, Walsh M, Mahr A, Savage CO, de Groot K, Harper L, et al. Mycophenolate mofetil vs azathioprine for remission maintenance in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2010;304:2381-8.
- Hilhorst M, Wilde B, van Paassen P, Winkens B, van Breda Vriesman P, Cohen Tervaert JW; Limburg Renal Registry. Improved outcome in anti-neutrophil cytoplasmic antibody (ANCA)-associated glomerulonephritis: a 30-year follow-up study. *Nephrol Dial Transplant.* 2013;28:373-9.
- Hoffman GS. Therapeutic interventions for systemic vasculitis. *JAMA.* 2010;304:2413-4.
- Jayne DR, Chapel H, Adu D, Misbah S, O'Donoghue D, Scott D, et al. Intravenous immunoglobulin for ANCA associated systemic vasculitis with persistent disease activity. *QJM* 2000;93:433-9.
- Jayne D, Rasmussen N, Andrassy K, Bacon P, Tervaert JW, Dadoniené J, et al. A randomized trial of maintenance therapy for vasculitis associated with antineutrophil cytoplasmic autoantibodies. *N Engl J Med.* 2003;349:36-44.
- Jayne D. Rituximab treatment for vasculitis. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2010;5:1359-62.
- Kallenberg CG, Stegeman CA, Abdulahad WH, Heeringa P. Pathogenesis of ANCA-Associated Vasculitis: New Possibilities for Intervention. *Am J Kidney Dis.* 2013 Jun 27. doi:pii:S0272-6386(13)00887-1.10.1053/j.ajkd.2013.05.009.
- Kälsch AI, Soboletzki M, Schmitt WH, van der Woude FJ, Hochhaus A, Yard BA, et al. Imatinib mesylate, a new kid on the block for the treatment of anti-neutrophil cytoplasmic autoantibodies-associated vasculitis? *Clin Exp Immunol.* 2008;151:391-8.
- Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Glomerulonephritis Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for Glomerulonephritis. *Kidney Int. Suppl.* 2012; 2:139-274.
- Pepper RJ, Chanouzas D, Tarzi R, Little MA, Casian A, Walsh M, et al. Intravenous cyclophosphamide and plasmapheresis in dialysis-dependent ANCA-associated vasculitis. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2013;8:219-24.
- Rhee EP, Laliberte KA, Niles JL. Rituximab as maintenance therapy for anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2010;5:1394-400.
- Schmitt WH, Hagen EC, Neumann I, Nowack R, Flores-Suarez LF, van der Woude FJ. Treatment of refractory Wegener's granulomatosis with antithymocyte globulin (ATG): an open study in 15 patients. *Kidney Int.* 2004;65:1440-8.
- Specks U, Merkel PA, Seo P, Spiera R, Langford CA, Hoffman GS, et al. Efficacy of remission-induction regimens for ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med.* 2013;369:417-27.
- Stone JH, Merkel PA, Spiera R, Seo P, Langford CA, Hoffman GS, et al. Rituximab versus cyclophosphamide for ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med.* 2010;363:221-32.
- Szpirt WM, Heaf JG, Petersen J. Plasma exchange for induction and cyclosporine A for maintenance of remission in Wegener's granulomatosis—a clinical randomized controlled trial. *Nephrol Dial Transplant.* 2011;26:206-13.
- Wall N, Harper L. Complications of long-term therapy for ANCA-associated systemic vasculitis. *Nat Rev Nephrol.* 2012;8:523-32.
- Walsh M, Catapano F, Szpirt W, Thorlund K, Bruchfeld A, Guillevin L, et al. Plasma exchange for renal vasculitis and idiopathic rapidly progressive glomerulonephritis: a meta-analysis. *Am J Kidney Dis.* 2011;57:566-74.
- Walters GD, Willis NS, Craig JC. Interventions for renal vasculitis in adults. A systematic review. *BMC Nephrol.* 2010;11:12.
- Wegener's Granulomatosis Etanercept Trial (WGET) Research Group. Etanercept plus standard therapy for Wegener's granulomatosis. *N. Engl. J. Med.* 2005; 352:351-361.

Φώτης Ηλιάδης

Επίκουρος Καθηγητής Παθολογίας - Διαβητολογίας,

Α΄ Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική Α.Π.Θ.,

Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Θεσσαλονίκης «ΑΧΕΠΑ», Θεσσαλονίκη

Η σχέση μεταξύ ουρικού οξέος και αρτηριακής υπέρτασης περιγράφηκε αρχικά στις αρχές της δεκαετίας του '60, όταν προοπτικές μελέτες έδειξαν ότι το 26% των υπερτασικών ασθενών που δεν λαμβάνουν αγωγή και διατηρούν φυσιολογική νεφρική λειτουργία, έχουν αυξημένα επίπεδα ουρικού οξέος στο πλάσμα. Αυτό το ποσοστό όμως αυξάνεται στο 58% για όσους λαμβάνουν αντιυπερτασικά φάρμακα, και είναι ακόμα μεγαλύτερο σε εκείνους που λαμβάνουν διουρητικά (70%). Επίσης, πιθανολογείται ότι τα αυξημένα επίπεδα ουρικού οξέος στους υπερτασικούς ασθενείς ίσως να αντικατοπτρίζουν μία πρώιμη βλάβη των νεφρικών αγγείων λόγω νεφροσκλήρυνσης ως απόρροια της υπέρτασης. Άρα η εμφάνιση της υπερουριχαιμίας σε υπερτασικούς ασθενείς μπορεί να είναι το αποτέλεσμα τόσο της αντιυπερτασικής αγωγής, όσο και της νεφρικής προσβολής από την ίδια την υπέρταση.

Επιπλέον, υπέρταση συνυπάρχει περίπου στο 75% των ασθενών με ουρική αρθρίτιδα. Επιπρόσθετα, τα υψηλά επίπεδα αρτηριακής πίεσης σχετίζονται ανεξάρτητα με επεισόδια ουρικής αρθρίτιδος λόγω μειωμένης νεφρικής αιματικής ροής, αυξημένων νεφρικών και συστηματικών αγγειακών αντιστάσεων και μειωμένης νεφρικής απέκκρισης ουρικού οξέος. Ορισμένα αντιυπερτασικά φάρμακα, ιδιαίτερα τα διουρητικά και οι β-αποκλειστές, μπορεί να τροποποιήσουν την εξέλιξη των επεισοδίων ουρικής αρθρίτιδας σε υπερτασικούς ασθενείς, αυξάνοντας τα επίπεδα του ουρικού οξέος. Τα διουρητικά, οι β-αποκλειστές, οι αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου και οι αναστολείς των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης πλην της λοσαρτάνης συσχετίστηκαν με ιδιαίτερα αυξημένη πιθανότητα εμφάνισης ουρικής αρθρίτιδας. Αντίθετα, η χρήση των αναστολέων διαύλων ασβεστίου και της λοσαρτάνης συσχετίστηκε με σημαντικά μειωμένο κίνδυνο εμφάνισης ουρικής αρθρίτιδας (σχετικός κίνδυνος 0,87 και 0,81 αντίστοιχα).

Ωστόσο, από την άλλη πλευρά, υπάρχει πλήθος μελετών που υποστηρίζουν ότι η υπερουριχαιμία, τουλάχιστον σε ορισμένους πληθυσμούς, μπορεί να οδηγήσει από μόνη της στην εμφάνιση υπέρτασης κυρίως μέσω ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας, πολλαπλασιασμού των λείων μυικών κυττάρων των αγγείων και αρτηριοπάθειας των προσαγωγών αρτηριδίων του νεφρικού σπειράματος.

## ΥΠΕΡΤΑΣΗ ΜΕΤΑ ΑΠΟ ΧΟΡΗΓΗΣΗ ΝΕΩΤΕΡΩΝ ΑΝΤΙΝΕΟΠΛΑΣΜΑΤΙΚΩΝ ΦΑΡΜΑΚΩΝ

**Βασίλης Κώτσος**

Επίκουρος Καθηγητής Παθολογίας, Ιατρείο Υπέρτασης 24ωρης  
Καταγραφής Αρτηριακής Πίεσης, European Society Hypertension Center Of Excellence,  
Γ΄ Πανεπιστημιακή Παθολογική Κλινική Α.Π.Θ.,  
Γενικό Νοσοκομείο Θεσσαλονίκης «ΠΑΠΑΓΕΩΡΓΙΟΥ», Θεσσαλονίκη

### **Σημεία κλειδιά στην υπέρταση από αντί-VEGF**

1. Μηχανισμοί πρόκλησης υπέρτασης με την χρήση των νέων αναστολέων της αγγειογένεσης
2. Παράγοντες κινδύνου και επιπολασμός της υπερτάσεως με την χρήση των νέων αναστολέων της αγγειογένεσης
3. Θεραπευτικά σχήματα της υπέρτασης που προκλήθηκε από την χρήση των νέων αναστολέων της αγγειογένεσης

### **Η αγγειογένεση είναι ένας φυσιολογικός και αναγκαίος μηχανισμός**

- Στη δημιουργία και την ανάπτυξη των ιστών
- Παίζει ρόλο στην φυσιολογική λειτουργία του οργανισμού
- Στην επούλωση των πληγών
- Στο γυναικείο αναπαραγωγικό κύκλο
- Στην φλεγμονή και την εμβρυογένεση

### **Στόχοι της αναστολής των VEGF στην αγγειογένεση**

- Η καταστροφή ήδη υπαρχουσών αγγείων
- Η αναστολή της ανάπτυξης νέων αγγείων

### **Παρενέργειες συσχετιζόμενες με την αναστολή του υποδοχέα του VEGF**

1. Υπέρταση
  - a. Δράση στην ενδοθηλιακή λειτουργία (ελαττωμένη σύνθεση NO)
  - b. Αγγειοσύσπαση
2. Φλεβικά και αρτηριακά θρομβο-εμβολικά επεισόδια
  - a. Απόπτωση ενδοθηλιακών κυττάρων με αποτέλεσμα έκθεση στην κυκλοφορία του υποενδοθηλιακού κολλαγόνου και πυροδότηση του καταρράκτη της πήξης
  - b. Αύξηση της έκφρασης του PAI-1
  - c. Ενεργοποίηση ενδοθηλιακών κύτταρων, ή αυξημένη έκφραση προφλεγμονωδών γονιδίων στα ενδοθηλιακά κύτταρα
3. Πρωτεϊνουρία
  - a. Εμποδίζεται η αναδόμηση ή ανάπτυξη των νεφρών στο επίπεδο των ποδοκυττάρων
  - b. Αυξάνεται η διαπερατότητα του ενδοθηλίου σε πρωτεΐνες λόγω ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας

### **Υπέρταση ως αποτέλεσμα της δράσης των αναστολέων της αγγειογένεσης**

- Εμφανίζεται μετά την έναρξη της θεραπείας συχνά μετά από ημέρες ή εβδομάδες
- Είναι δοσοεξαρτώμενη
- Υψηλότερη συχνότητα εμφάνισης υπέρτασης με πιο δραστικούς VEGFRs όπως η cediranib ή axitinib

**Μιχαήλ Δούμας****Λέκτορας Παθολογίας, Β΄ Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική Α.Π.Θ.,****«ΙΠΠΟΚΡΑΤΕΙΟ» Νοσοκομείο Θεσσαλονίκης, Θεσσαλονίκη**

Η έρευνα για το ρόλο του ενδοθηλίου στη ρύθμιση του αγγειακού τόνου γνώρισε ιδιαίτερη άνθηση τις τελευταίες τρεις δεκαετίες. Βρέθηκε ότι το ενδοθήλιο παράγει τόσο αγγειοδιασταλτικές όσο και αγγειοσυσπαστικές ουσίες, οι οποίες διατηρούν τον τόνο των αγγείων στις βασικές συνθήκες και συμμετέχουν στην παθοφυσιολογία πολλών νοσημάτων. Η ανακάλυψη της ενδοθηλίνης από τον Yanagisawa το 1998<sup>1</sup> γέννησε μεγάλες προσδοκίες για την αντιμετώπιση της αρτηριακής υπέρτασης και άλλων νοσογόνων καταστάσεων όπου παρατηρείται ισχυρή αγγειοσύσπαση μέσω της δράσης της ενδοθηλίνης.

Έχουν απομονωθεί τρία ισόμορφα της ενδοθηλίνης (ET-1, ET-2 και ET-3), τα οποία παρουσιάζουν ισχυρή χημική συγγένεια με τις σαραφοτοξίνες, νευροτοξίνες που εκκρίνουν οι σκορπιοί και τα φίδια του γένους *Atractaspis*. Η ενδοθηλίνη-1 (ET-1) είναι η κυρίαρχη μορφή, αποτελεί μία από τις ισχυρότερες αγγειοσυσπαστικές ουσίες που υπάρχουν στον οργανισμό και εξασκεί τις δράσεις της μέσω δύο ειδικών υποδοχέων: ET<sub>A</sub> και ET<sub>B</sub>. Η διέγερση των ET<sub>A</sub> υποδοχέων οδηγεί σε ισχυρή και μακρά αγγειοσύσπαση, ενώ η διέγερση των ET<sub>B</sub> υποδοχέων οδηγεί σε αγγειοδιαστολή μέσω παραγωγής μονοξειδίου του αζώτου. Επιπρόσθετα, η ET-1 μέσω ενεργοποίησης των ET<sub>A</sub> υποδοχέων προάγει την υπερτροφία των λείων μυϊκών ινών, τη φλεγμονή, το οξειδωτικό στρες και την αυξημένη αποβολή λευκώματος στα ούρα. Από την άλλη, η διέγερση των ET<sub>B</sub> υποδοχέων στη μυελώδη μοίρα του νεφρού εμποδίζει την επαναρρόφηση νατρίου και ύδατος, προκαλώντας διούρηση και νατριούρηση. Φαίνεται λοιπόν ότι η ET-1 παρουσιάζει ποικίλες δράσεις, κάποιες από τις οποίες αυξάνουν την αρτηριακή πίεση μέσω ενεργοποίησης των ET<sub>A</sub> υποδοχέων και άλλες που ελαττώνουν την αρτηριακή πίεση μέσω ενεργοποίησης των ET<sub>B</sub> υποδοχέων. Θα πρέπει να τονισθεί βέβαια, ότι οι αγγειοσυσπαστικές επιδράσεις είναι αυτές που επικρατούν και συμβάλλουν στην αύξηση της αρτηριακής πίεσης.

Η αναγνώριση της σημασίας της ισχυρής αγγειοσυσπαστικής δράσης της ET-1 στα διάφορα αγγειακά δίκτυα, οδήγησε στην ταχεία δημιουργία πληθώρας ανταγωνιστών των ET<sub>A</sub> και ET<sub>B</sub> υποδοχέων, τόσο εκλεκτικών ET<sub>A</sub> ανταγωνιστών όσο και μεικτών ET<sub>A</sub>/ET<sub>B</sub> ανταγωνιστών. Οι αναστολείς των υποδοχέων της ενδοθηλίνης χρησιμοποιήθηκαν σε πολλές κλινικές μελέτες για την αντιμετώπιση πλειάδας νοσημάτων, όπως η αρτηριακή υπέρταση, η χρόνια νεφρική νόσος, η διαβητική νεφροπάθεια, η πνευμονική υπέρταση και η συστηματική σκλήρυνση (σκληρόδερμα).

Δυστυχώς η μεγάλη πλειονότητα των μελετών αυτών είχε ουδέτερα ή αρνητικά αποτελέσματα, με εξαίρεση τις μελέτες στην πνευμονική υπέρταση και τη συστηματική σκλήρυνση. Στην αρτηριακή υπέρταση και τη χρόνια νεφρική νόσο διαπιστώθηκε ότι η αναστολή των υποδοχέων της ενδοθηλίνης οδηγεί σε σημαντική ελάττωση της αρτηριακής πίεσης καθώς και της πρωτεϊνουρίας<sup>2,3</sup>. Παρ' όλα αυτά, οι ανεπιθύμητες ενέργειες που εμφανίσθηκαν (ηπατοτοξικότητα, κατακράτηση ύδατος, καρδιακή ανεπάρκεια) σε συνδυασμό με άλλους μη-επιστημονικούς παράγοντες οδήγησαν στη διακοπή της αξιολόγησης των ανταγωνιστών ενδοθηλίνης στα νοσήματα αυτά.

Η χρήση των ανταγωνιστών ενδοθηλίνης είχε πολύ ενθαρρυντικά αποτελέσματα σε ασθενείς με ανθεκτική υπέρταση<sup>4</sup>. Η ανεξήγητη όμως έλλειψη ελάττωσης της αρτηριακής πίεσης στο ιατρείο σε μία μελέτη παρά τη σημαντική ελάττωση της 24ωρης αρτηριακής πίεσης στην ίδια μελέτη<sup>5</sup>, οδήγησε στη διακοπή της έρευνας και στην ανθεκτική υπέρταση.

Σήμερα, οι ανταγωνιστές των υποδοχέων της ενδοθηλίνης έχουν ένδειξη μόνο για την αντιμετώπιση της πνευμονικής υπέρτασης και των ελκών στη συστηματική σκλήρυνση. Επίσης, μόνο δύο φάρμακα αυτής της κατηγορίας έχουν λάβει έγκριση κυκλοφορίας από τις αρμόδιες αρχές: η μποσεντάνη (μεικτός ET<sub>A</sub>/ET<sub>B</sub> ανταγωνιστής) και η αμπρισηντάνη (εκλεκτικός ET<sub>A</sub>



ανταγωνιστής). Η σιταξεντάνη αποσύρθηκε από την κυκλοφορία λόγω 4 περιπτώσεων θανατηφόρου ηπατικής ανεπάρκειας.

Συμπερασματικά, το μέλλον των ανταγωνιστών ενδοθηλίνης για την αντιμετώπιση της αρτηριακής υπέρτασης, της χρόνιας νεφρικής νόσου και της διαβητικής νεφροπάθειας δεν περιγράφεται ευοίωνα. Μοναδική διέξοδο θα μπορούσαν να αποτελέσουν οι συνδυασμοί με άλλες κατηγορίες αντιυπερτασικών φαρμάκων, όπως οι αναστολείς του άξονα ρενίνης-αγγιαιοτενσίνης, τα διουρητικά και οι αναστολείς της ουδέτερης ενδοπεπτιδάσης. Ο συνδυασμός με τις δύο τελευταίες κατηγορίες αναμένεται να αντισταθμίσει την κατακράτηση υγρών που παρατηρείται με τους ανταγωνιστές ενδοθηλίνης, ενώ ο συνδυασμός με τα φάρμακα του άξονα αναμένεται να ισχυροποιήσει την αντιπρωτεϊνουρική δράση τους.

#### **Βιβλιογραφία:**

1. Yanagisawa M, Kurihara H, Kimura S, et al. A novel potent vasoconstrictor peptide produced by vascular endothelial cells. *Nature* 1988; 332:411-415.
2. Krum H, Viskoper RJ, Lacourciere Y, Budde M, Charlton V. The effect of an endothelin-receptor antagonist, bosentan, on blood pressure in patients with essential hypertension. Bosentan Hypertension Investigators. *N Engl J Med* 1998; 338:784-790.
3. Mann JF, Green D, Jamerson K, et al. Avasentan for overt diabetic nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2010; 21:527-535.
4. Weber MA, Black H, Bakris G, et al. A selective endothelin-receptor antagonist to reduce blood pressure in patients with treatment-resistant hypertension: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2009; 374:1423-1431.
5. Bakris GL, Lindholm LH, Black HR, et al. Divergent results using clinic and ambulatory blood pressures: report of a darusentan-resistant hypertension trial. *Hypertension* 2010; 56:824-830.

## ΔΙΑΔΕΡΜΙΚΗ ΚΑΤΑΛΥΣΗ ΤΗΣ ΣΥΜΠΑΘΗΤΙΚΗΣ ΝΕΥΡΩΣΗΣ ΤΟΥ ΝΕΦΡΟΥ ΣΤΗΝ ΑΝΘΕΚΤΙΚΗ ΥΠΕΡΤΑΣΗ: ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

**Χρήστος Σαββόπουλος<sup>1</sup>, Απόστολος Χατζηπόλιος<sup>2</sup>**

<sup>1</sup> Αναπληρωτής Καθηγητής Παθολογίας, Α΄ Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική Α.Π.Θ.,  
Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Θεσσαλονίκης «ΑΧΕΠΑ», Θεσσαλονίκη

<sup>2</sup> Καθηγητής Παθολογίας, Διευθυντής Α΄ Προπαιδευτικής Παθολογικής Κλινικής Α.Π.Θ.,  
Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Θεσσαλονίκης «ΑΧΕΠΑ», Θεσσαλονίκη

Ανθεκτική ονομάζεται η υπέρταση που παραμένει αρρύθμιστη παρά την χορήγηση τουλάχιστον τριών διαφορετικών κατηγοριών αντιυπερτασικών φαρμάκων στις μέγιστες συνιστώμενες δόσεις τους, μία εκ των οποίων περιλαμβάνει διουρητικό. Αναφέρεται επιπολασμός αυτής μεταξύ 5-30%, ανάλογα με τον πληθυσμό υπερτασικών και το Κέντρο Υπέρτασης. Ποικίλα αίτια ευθύνονται για την εκδήλωση ανθεκτικής υπέρτασης, με τα σημαντικότερα την ανεπαρκή φαρμακευτική αγωγή, την ελαττωμένη συμμόρφωση στην αγωγή, την μεγάλη ηλικία, την υπέρμετρη πρόσληψη άλατος, τον σακχαρώδη διαβήτη, την παχυσαρκία, το σύνδρομο υπνικής άπνοιας, καθώς και διάφορους μοριακούς μηχανισμούς που ενέχονται στην παθογένεια της ΑΥ (ενεργοποίηση του άξονα ρενίνης-αγγειοτασίνης, περίσσεια αλδοστερόνης, κατακράτηση ύδατος και νατρίου). Φαίνεται όμως, ότι το συμπαθητικό νευρικό σύστημα (ΣΝΣ) κατέχει κυρίαρχο ρόλο στην παθογένεια της ανθεκτικής υπέρτασης. Ωστόσο, θα πρέπει να τονισθεί ότι στις περισσότερες περιπτώσεις ανθεκτικής υπέρτασης θα πρέπει να γίνεται έλεγχος για αποκλεισμό δευτεροπαθούς ΑΥ.<sup>1,2</sup>

Στην θεραπευτική προσέγγιση της ανθεκτικής ιδιοπαθούς ΑΥ (μετά και τον αποκλεισμό της ψευδοανθεκτικής ΑΥ) συνιστάται η χορήγηση τιτλοποιούμενης δόσης του διουρητικού χλωροθαλιδόνη (μεγαλύτερη αποτελεσματικότητα από την υδροχλωροθειαζίδη, η οποία έχει επικρατήσει ως επιμέρους συστατικό των έτοιμων συνδυασμών) ή και ανταγωνιστή αλδοστερόνης (σπιρονολακτόνη -λόγω πιθανού λανθάνοντος υπεραλδοστερονισμού), ακόμη και σε συγχορήγηση με α-MEA ή AT1 αποκλειστή (π.χ. σε συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια), με ρύθμιση όμως των δόσεων και προσοχή στην αύξηση της κρεατινίνης και του καλίου.<sup>2,3</sup>

Ωστόσο, εξελίξεις παρατηρούνται το τελευταίο διάστημα και σε παρεμβατικές μεθόδους θεραπευτικής αντιμετώπισης της ανθεκτικής ΑΥ. Ήδη από το 1930 είχε αποδειχθεί ότι η χειρουργική καταστροφή των συμπαθητικών νεύρων στις νεφρικές αρτηρίες μπορούσε να επιφέρει σημαντική μείωση της ΑΠ σε ασθενείς με κακοήγη ΑΥ. Η επέμβαση όμως ήταν εγχειρητικά αρκετά δύσκολη με πολλές παρενέργειες, αφού προκαλούσε συμπαθητικό αποκλεισμό όχι μόνο στους νεφρούς, αλλά και σε πολλά άλλα όργανα, με εμφάνιση ως εκ τούτου ορθοστατικής υπότασης, ταχυκαρδίας, ανιδρωσίας, ψυχρών άκρων, γαστρεντερικών διαταραχών, ακράτειας ούρων και σεξουαλικής ανικανότητας.<sup>4</sup> Παράλληλα η ανακάλυψη των αντιυπερτασικών φαρμάκων, ατόνησε το ενδιαφέρον έναντι της χειρουργικής μεθόδου.

Αρκετά από τα υπάρχοντα αντιυπερτασικά φάρμακα εξασκούν τη δράση τους μέσω καταστολής του ΣΝΣ, όπως τα κεντρικά δρώντα αντιυπερτασικά, οι β-αποκλειστές και οι α-αποκλειστές. Παρά την ευρεία όμως χρήση των φαρμάκων αυτών στους ασθενείς με ανθεκτική υπέρταση φαίνεται ότι η αποτελεσματικότητά τους είναι περιορισμένη, πιθανόν λόγω του ανεπαρκούς αποκλεισμού του ΣΝΣ. Από την άλλη πληθώρα πειραματικών και κλινικών δεδομένων υποδεικνύουν ότι πολλοί παράγοντες συμβάλλουν στην ενεργοποίηση του ΣΝΣ, όπως η αντίσταση στην ινσουλίνη, οι αντιποκίνες, η ενδοθηλιακή δυσλειτουργία, η διαλείπουσα υποξία, η επίδραση της αλδοστερόνης στο ΚΝΣ και η διαταραχή της λειτουργίας των χημειο-υποδοχέων και των ταεσο-υποδοχέων.<sup>2,5</sup>

Παράλληλα, το ενδιαφέρον γύρω από τις παρεμβάσεις στη λειτουργία του ΣΝΣ στο νεφρό, χωρίς χειρουργικές διαδικασίες αναζωπυρώθηκε την τελευταία πενταετία και λόγω των ραγδαίων τεχνολογικών εξελίξεων στον χώρο της επεμβατικής ιατρικής.

Είναι γνωστό παθοφυσιολογικά ότι τα συμπαθητικά νεύρα των νεφρικών αρτηριών διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στην ρύθμιση της ΑΠ. Από την δραστηριότητά των προσαγωγών συμπαθητικών ινών ενισχύεται η παραγωγή ρενίνης που οδηγεί στην κατακράτηση υγρών και

άλατος. Επιπλέον, ερεθίσματα από τα απαγωγά συμπαθητικά νεύρα των νεφρών μπορούν να διεγείρουν ολόκληρο το ΣΝΣ του οργανισμού, επιδρώντας έτσι στην λειτουργία της καρδιάς και των αγγείων, με άμεσες επιπτώσεις (αύξηση) στα επίπεδα των επιπέδων ΑΠ.

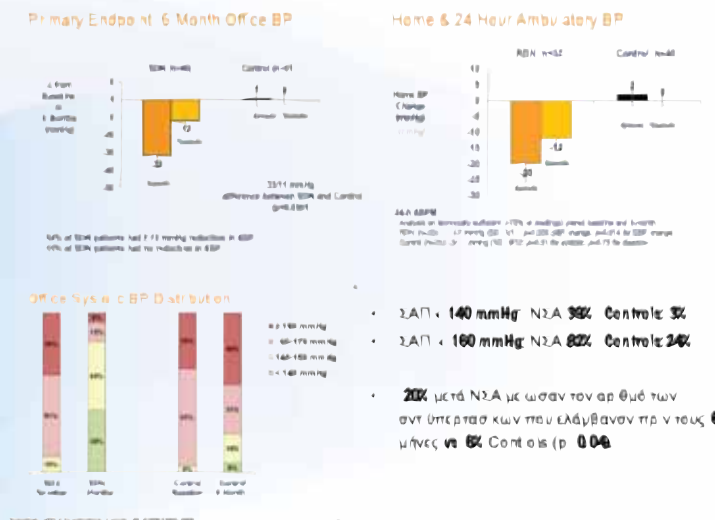
Με βάση όλα τα παραπάνω, η ανακάλυψη του ρόλου των νεφρικών συμπαθητικών νευρών στην ρύθμιση των αρτηριακών πιέσεων οδήγησε στην υπόθεση ότι ελεγχόμενες παρεμβάσεις στην λειτουργία αυτών των νευρών μπορούν να βοηθήσουν σε περιπτώσεις ασθενών με δυσρύθμιση ή ανθεκτική ΑΥ.

Στην κατεύθυνση αυτή, η νεφρική συμπαθητική απονεύρωση, μία μέθοδος παρέμβασης με καθετηριασμό-κατάλυση με υψίσυχνο ρεύμα (Renal sympathetic denervation), εφαρμόζεται πρόσφατα σε ανθεκτική υπέρταση και αποτελεί με βάση και τα αποτελέσματα των μελετών Symplicity 1<sup>6</sup> και 2,<sup>7,8</sup> μία ασφαλή επεμβατική μέθοδο, με ερωτηματικά ωστόσο ως προς την μακρόχρονη διατήρηση του αποτελέσματος, την επίπτωση στην ομοιοστασία της νεφρικής λειτουργίας και την πιθανότητα απώτερης ίνωσης / στένωσης της νεφρικής αρτηρίας στις θέσεις κατάλυσης.<sup>6,7,9-11</sup> Τις παραπάνω ενδεχόμενες επιπτώσεις θα διερευνήσει η υπό εξέλιξη (ongoing) μελέτη Symplicity III.<sup>12</sup>

Συγκεκριμένα, στην μέθοδο αυτή, με τη βοήθεια ειδικής συσκευής είναι πλέον εφικτή η άρση της συμπαθητικής δραστηριότητας στους νεφρούς, με κατάλυση των νευρών, διαδερμικά, χωρίς να απαιτείται χειρουργική παρέμβαση. Ο καθετήρας εισάγεται από την μηριαία αρτηρία και προωθείται μέχρι τους νεφρούς. Στην συνέχεια εφαρμόζονται ραδιοκύματα υψηλής συχνότητας (RF) σε 5 ή περισσότερα σημεία των νεφρικών αρτηριών. Με τον τρόπο αυτό καταργείται η λειτουργία των συμπαθητικών νευρών. Η μέθοδος πραγματοποιείται στο αιμοδυναμικό εργαστήριο, απαιτεί ελάχιστο χρόνο (30-60 min) κι ο ασθενής παίρνει εξιτήριο την επόμενη ημέρα.

Από το 2007, πάνω από 4000 άτομα έχουν υποβληθεί επιτυχώς στη μέθοδο. Από το 2010 μάλιστα είναι πλέον ευρέως διαθέσιμη για κλινική εφαρμογή σε ασθενείς με ανθεκτική ΑΥ. Το ΕΙ Υπέρτασης της Α΄ Προπαιδευτικής Παθολογικής Κλινικής Α.Π.Θ. στο Νοσοκομείο ΑΧΕΠΑ σε συνεργασία με το Αιμοδυναμικό Τμήμα της Α΄ Καρδιολογικής Κλινικής Α.Π.Θ. καταγράφει εμπειρία εφαρμογής της μεθόδου σε 5 επιλεγμένους ασθενείς με δυσρhythμιστο-ανθεκτική υπέρταση, με καλά αποτελέσματα χωρίς καμία επιπλοκή.

Γενικότερα, οι ασθενείς που υποβλήθηκαν στη μέθοδο παρουσίασαν σημαντική μείωση της συστολικής ΑΠ κατά μέσο όρο 32 mmHg και της διαστολικής κατά 12 mmHg σε διάστημα παρακολούθησης 6 μηνών (εικόνα 1).



**Εικόνα 1.** Μείωση της συστολικής και διαστολικής ΑΠ μετά νεφρική συμπαθητική απονεύρωση στην μελέτη Simplicity-2.<sup>8</sup>

Ατομα που αποκλείονται από την εφαρμογή της μεθόδου είναι διαβητικοί τύπου 1, μονόενφροι, ασθενείς με  $eGFR < 45$  ml/min, ανατομικές ανωμαλίες των νεφρικών αρτηριών, αγγειοπλαστική στις νεφρικές αρτηρίες, καθώς και ασθενείς με ιδιοπαθή πνευμονική υπέρταση, λόγω της έλλειψης δεδομένων ασφάλειας στις μελέτες που διεξήχθησαν και δεν συμπεριέλαβαν ασθενείς με τα ανωτέρω χαρακτηριστικά.

Αναφορικά δε με το πόσο ασφαλής είναι η τεχνική αυτή, δυνητικές επιπλοκές της μεθόδου είναι εκδήλωση τοπικού άλγους μετά την εφαρμογή της, βραδυκαρδία, ψευδοανεύρυσμα νεφρικών αρτηριών ή και διαχωρισμός αυτών. Ωστόσο, με βάση τα καταγεγραμμένα στοιχεία από το 2007 έως σήμερα, στους ασθενείς που εφαρμόστηκε η μέθοδος δεν εμφανίστηκαν σοβαρά προβλήματα από την εφαρμογή της, καθώς δεν συσχετίστηκε με εμφάνιση των ανωτέρω επιπλοκών σε μεγάλη συχνότητα.<sup>2,6-8</sup>

Εν κατακλείδι, η νεφρική συμπαθητική απονεύρωση, αποτελεί μία ασφαλή πολλά υποσχόμενη παρεμβατική μέθοδο που ανοίγει νέους δρόμους στην αντιμετώπιση της υπέρτασης, όταν η φαρμακευτική αγωγή δεν είναι αποτελεσματική ή δεν γίνεται ανεκτή από τους ασθενείς. Υπάρχουν βέβαια αρκετά ερωτηματικά που πρέπει να απαντηθούν ως προς τη μακροχρόνια αποτελεσματικότητα και ασφάλεια, καθώς και την επίδραση σε σκληρά καταληκτικά σημεία, πριν την καθιέρωση της μεθόδου στην αντιμετώπιση της ανθεκτικής υπέρτασης. Επιπρόσθετα, οι ενδείξεις και οι αντενδείξεις της μεθόδου, η εφαρμογή της σε ηπιότερες μορφές υπέρτασης, σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια, με χρόνια νεφρική νόσο καθώς και η θέση της στην αντιμετώπιση του συνδρόμου πολυκυστικών ωοθηκών και σε άλλες καταστάσεις με αυξημένο συμπαθητικό τόνο, απαιτούν περαιτέρω μελέτες και προσεκτική αξιολόγηση. Μέχρι τότε, σύμφωνα και με τις θέσεις της Ευρωπαϊκής Εταιρείας Υπέρτασης,<sup>13</sup> πρέπει να εφαρμόζεται μόνο μετά την βελτιστοποίηση της αντιυπερτασικής αγωγής με τουλάχιστον τρία ή και τέσσερα καλά ανεκτά φάρμακα, που περιλαμβάνουν διουρητικό και ανταγωνιστή της αλδοστερόνης και μετά τον έλεγχο της αποτελεσματικότητας της αγωγής αυτής με 24ωρη περιπατητική καταγραφή ΑΠ (ABPM). Ήδη, προτείνεται από ορισμένους -δεδομένου ότι η μέθοδος στοχεύει στην μείωση της συμπαθητικής υπερδραστηριότητας- να περιλαμβάνει η από του στόματος αγωγή και αντιυπερτασικά που αποκλείουν ειδικά το ΣΝΣ πριν την εφαρμογή της. Συστήνεται έτσι ο συνδυασμός α και β αποκλειστών (για καλύτερο αντιυπερτασικό αποτέλεσμα) ή και νεοτέρων κεντρικών δρώντων συμπαθολυτικών όπως η μοξονιδίνη, ενώ γίνεται κριτική στην μελέτη Symplicity 2, στην οποία η αγωγή πριν την επέμβαση περιελάμβανε τα φάρμακα αυτά σε μικρό ή μέτριο ποσοστό ασθενών (α- αποκλειστές 25%, β-αποκλειστές 75% και κεντρικών δρώντων 52%). Τέλος, όπως ήδη αναφέρθηκε, τα παραπάνω ερωτήματα και ελλείψεις, καθώς και τυχόν άλλες ενδεχόμενες επιπτώσεις της εφαρμογής της μεθόδου, θα διερευνηθεί η υπό εξέλιξη (ongoing) μελέτη Symplicity III.<sup>12</sup>

## Βιβλιογραφία:

1. Tsioufis C, Kordalis A, Flessas D, et al. Pathophysiology of resistant hypertension: the role of sympathetic nervous system. *Int J Hypertens* 2011; 1-7.
2. Α.Ι. Χατζητόλιος. Εξελίξεις και διλήμματα στην αντιμετώπιση της Αρτηριακής Υπέρτασης. *Ελλην. Ιατρ. Επιθ (HJM)* 2013;96:177-91.
3. Mancia G, Laurent S, Agabiti-Rosei E, Ambrosioni E, Burnier M, Caulfield MJ, et al; European Society of Hypertension. Reappraisal of European guidelines on hypertension management: a European Society of Hypertension Task Force document. *J Hypertens.* 2009;27(11):2121-58.
4. Smithwick RH. Hypertensive vascular disease; results of and indications for splanchnicectomy. *J Chronic Dis* 1955;1(5):477-96.
5. Χ. Σαββόπουλος. «Επείγοντα προβλήματα υπέρτασης» στο βιβλίο Παθολογίας του Τομέα Παθολογίας του Ιατρικού Τμήματος του ΑΠΘ, «Εσωτερική Παθολογία», Τόμος 1<sup>ος</sup>, κεφ. 5<sup>ο</sup> «Αρτηριακή Υπέρταση», σελ. 675-79, University Studio Press, Τρίτη Έκδοση, Θεσσαλονίκη, 2004.
6. Symplicity HTN-1 Investigators. Catheter-based renal sympathetic denervation for resistant hypertension: durability of blood pressure reduction out to 24 months. *Hypertension.* 2011;57:911-7.
7. Doumas M, Faselis C, Papademetriou V. Renal sympathetic denervation in hypertension. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2011;20(6):647-53.
8. Symplicity HTN-2 Investigators, Esler MD, Krum H, Sobotka PA, et al. Renal sympathetic denervation in patients with treatment-resistant hypertension (The Symplicity HTN-2 Trial): a randomised controlled trial. *Lancet.* 2010;376:1903-9.

9. Gu YM, Asayama K, Liu YP, Staessen JA. Renal denervation: time to open Pandora's box. *Swiss Med Wkly.* 2012;142:w13638.
10. Doumas M, Faselis C, Papademetriou V. Renal sympathetic denervation in hypertension. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2011;20(6):647-53.
11. Schlaich MP, Krum H, Sobotka PA, Esler MD. Renal denervation and hypertension. *Am J Hypertens.* 2011;24(6):635-42.
12. Kandzari DE, Bhatt DL, Sobotka PA, et al. Catheter-Based Renal Denervation for Resistant Hypertension: Rationale and Design of the SYMPPLICITY HTN-3 Trial. *Clin Cardiol.* 2012;35:528-35.
13. Schmieder PE, Redon J, Grassi G, et al. ESH Position Paper: Renal denervation - an interventional therapy of resistant hypertension. *J Hypertens* 2012;30:837-41.



### Μάνθος Δαρδαμάνης

#### Διευθυντής Μονάδας Τεχνητού Νεφρού, Γενικό Νοσοκομείο Πρέβεζας, Πρέβεζα

Έχουν περάσει ήδη 25 χρόνια από την έναρξη χρήσης της ερυθροποϊνίνης (EPO) στην αντιμετώπιση της αναιμίας της Χρόνιας νεφρικής νόσου (ΧΝΝ). Όμως, παρά την χρήση της EPO, η αναιμία αυτή μπορεί να είναι ανθεκτική στο 10% - 20% περίπου των ασθενών. Η αντίσταση αυτή οφείλεται σε πολλούς παράγοντες, όπως η πραγματική και η λειτουργική ανεπάρκεια σιδήρου που παρατηρείται σε καταστάσεις φλεγμονής.

Ο σίδηρος είναι βασικό στοιχείο της ζωής. Το κύριο χαρακτηριστικό του σιδήρου είναι η ιδιότητά του να παρέχει και να δέχεται ηλεκτρόνια όντας έτσι απαραίτητος σε πολλές σημαντικές βιολογικές αντιδράσεις, όπως στη μεταφορά οξυγόνου, την κυτταρική αναπνοή, ενζυμικά συστήματα μεταφοράς ηλεκτρονίων και τη σύνθεση του DNA. Αυτές του οι ιδιότητες, όμως, καθιστούν τον σίδηρο πάρα πολύ τοξικό. Σε περιπτώσεις υπερφόρτωσης του οργανισμού με σίδηρο υπάρχει πάντα ο κίνδυνος κυκλοφορίας ελεύθερων ιόντων σιδήρου ή δημιουργίας ελεύθερων ριζών που μπορεί να προκαλέσουν βλάβη ή και να καταστρέψουν κύτταρα. Τα επίπεδα συνεπώς του σιδήρου πρέπει να ρυθμίζονται επακριβώς. Ο προσδιορισμός των αποθηκών του σιδήρου με τους συνήθεις δείκτες της καθημερινής πρακτικής, φερρίνη και κορεσμό τρανσφερίνης, δεν είναι πάντα ακριβής.

Η κινητική του σιδήρου επιτυγχάνεται με την αλληλεπίδραση ενός σημαντικού αριθμού πρωτεϊνικών μορίων που ρυθμίζουν την απορρόφησή του από τις λάχνες του εντέρου, την ανακύκλωσή του και την αποθήκευσή του. Η αναιμία της ΧΝΝ, τόσο πριν όσο και κατά την αιμοκάθαρση, χαρακτηρίζεται από χρόνια φλεγμονή και παραγωγή κυτοκινών, όπως ιντερλευκίνη - 6 (IL - 6), που οδηγούν σε υπερπαραγωγή της ορμόνης Επιδίνης (Hepcidin).

Η επιδίνη είναι ένα μικρό πρωτεϊνικό μόριο παρόμοιο με εκείνα που λαμβάνουν μέρος στην άμυνα του οργανισμού έναντι της οξείας φλεγμονής. Παράγεται κυρίως στα ηπατοκύτταρα αλλά και αλλού όπως τα λιποκύτταρα και τα μακροφάγα. Η επιδίνη, εκτός από τις αντιμικροβιακές της ιδιότητες, είναι ο κύριος ρυθμιστής της απορρόφησης του σιδήρου από το λεπτό έντερο αλλά και του ρυθμού απελευθέρωσής του από τα κύτταρα του δικτυοενδοθηλιακού συστήματος. Η παραγωγή της επιδίνης αυξάνει από διάφορα ερεθίσματα όπως οι καταστάσεις φλεγμονής, η υπερφόρτωση του οργανισμού με σίδηρο, ενώ μειώνεται από την αναιμία, την υποξία και την ανεπάρκεια σιδήρου. Η ΧΝΝ σχετίζεται με αυξημένα επίπεδα επιδίνης που φαίνεται να ευθύνονται για την εμφάνιση αλλά και τη βαρύτητα της αναιμίας και την αντίσταση στη θεραπεία με EPO. Επιπρόσθετα, σε ασθενείς με ΧΝΝ, τα αυξημένα επίπεδα της επιδίνης συμβάλλουν στην απορρύθμιση και την κακή ομοιόσταση του σιδήρου. Αν και η παρεντερική χορήγηση σιδήρου μπορεί να παρακάμψει κάπως την δράση της επιδίνης στην παρεμπόδιση της απελευθέρωσης του σιδήρου από τα κύτταρα των σιδηραποθηκών, η αναιμία διορθώνεται μόνο εν μέρει και οι απαιτούμενες δόσεις της EPO εξακολουθούν να παραμένουν σημαντικά υψηλότερες από εκείνες που κανονικά χρειάζονται.

Εδώ και μια δεκαετία, από την ανακάλυψη της επιδίνης και εντεύθεν, η επιστημονική έρευνα έχει επενδύσει πολλές ελπίδες στο ότι αυτή μπορεί να αποτελέσει τον καλύτερο δείκτη της ανταπόκρισης στη θεραπεία με σίδηρο και EPO. Εκτός αυτού, η μείωση των επιπέδων της επιδίνης μπορεί να αποτελέσει τον καλύτερο τρόπο αντιμετώπισης της λειτουργικής ανεπάρκειας του σιδήρου και των φλεγμονωδών καταστάσεων αυξάνοντας την απορρόφησή του από το έντερο με συνεπακόλουθη μείωση της χορήγησης ενδοφλεβίου σιδήρου και των δόσεων της EPO. Έχουν ήδη παραχθεί αρκετοί φαρμακευτικοί παράγοντες που ανταγωνίζονται την παραγωγή αλλά και τις δράσεις της επιδίνης και που μπορεί να φανούν πολύ αποτελεσματικοί στην αποκατάσταση της ομοιόστασης του σιδήρου και στη βελτίωση της αναιμίας των ασθενών με ΧΝΝ.

Στην παρούσα εισήγηση γίνεται ανασκόπηση της ρύθμισης των επιπέδων της επιδίνης και του ρόλου αυτής στην αναιμία της ΧΝΝ. Συζητείται επίσης το κατά πόσον η επιδίνη μπορεί να αποτελέσει ένα χρήσιμο κλινικό βιοδείκτη καθώς επίσης και οι διάφορες θεραπευτικές παρεμβάσεις μείωσης των επιπέδων της, που βρίσκονται ήδη σε προχωρημένο ερευνητικό στάδιο.

## ΕΡΥΘΡΟΠΟΙΗΤΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΑΙ ΧΝΝ: ΝΕΟΙ ΣΤΟΧΟΙ ΚΑΙ ΝΕΑ ΜΟΡΙΑ Ή ΕΠΙΣΤΡΟΦΗ ΣΤΟ ΠΑΡΕΛΘΟΝ;

**Πάνος Ζηρογιάννης<sup>1</sup>, Γιώργος Παπαθεοδώρου<sup>2</sup>**

<sup>1</sup> Νεφρολόγος, τ. Διευθυντής Νεφρολογικής Κλινικής,  
Γενικό Νοσοκομείο Αθηνών «Γ. ΓΕΝΝΗΜΑΤΑΣ»,

Πρόεδρος Εταιρείας Διάδοσης Ιπποκράτειου Πνεύματος, Αθήνα

<sup>2</sup> Τμηματάρχης Ερευνητικής Μονάδας, «401» Γενικό Στρατιωτικό Νοσοκομείο,  
Αθήνα

### Εισαγωγή

Η επιτακτική ανάγκη συχνών μεταγγίσεων αίματος, στους ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο (ΧΝΝ), οι οποίοι υποβάλλονταν σε χρόνια αιμοκάθαρση (ΧΑ) και ζούσαν με επίπεδα αιμοσφαιρίνης [Hb], που ταλαντεύονταν από 5-6 g/dL, έως 9-10 g/dL, αποτελεί πλέον παρελθόν στη σύγχρονη νεφρολογική πρακτική. Η ανακάλυψη και η κλινική εφαρμογή της ανασυνδιασμένης ανθρώπινης ερυθροποιητίνης (rhEPO, στη συνέχεια θα αναφέρεται ως EPO), στα τέλη της δεκαετίας του '80, βελτίωσε ριζικά όχι μόνο την ποιότητα ζωής (quality of life, QOL) των ασθενών αυτών, αλλά τους επέτρεψε να χρησιμοποιούν το δικό τους μυελό των οστών για την παραγωγή των ερυθρών αιμοσφαιρίων (RBC). Παράλληλα, αύξησε το προσδόκιμο επιβίωσης τους, ενώ μείωσε σημαντικά και τον καρδιαγγειακό (ΚΑ) κίνδυνο.

### Ιστορικά στοιχεία

Παρόλο, ότι η ιδέα για την παρουσία της EPO αποδόθηκε, στους Bright, Christison και Rater το 19<sup>ο</sup> αιώνα, η σχέση μεταξύ των νεφρικών νόσων και της αναιμίας περιγράφεται 18 αιώνες ωρίτερα, από τον Αρεταίο τον Καπαδόκη.

Μελέτες έχουν διασαφηνίσει πολλές πτυχές της μοριακής φύσης της σηματοδοτικής οδού του μηχανισμού που είναι ευαίσθητος στο O<sub>2</sub> και ο οποίος ρυθμίζει την ομοιόστασή του στο ζωικό βασίλειο. Στον πίνακα, παρουσιάζεται η διαχρονική εξέλιξη της ανακάλυψης της EPO.

### Κυτταρική ανατομία της ερυθροποίησης

Τα RBC, όπως και όλα τα έμμορφα συστατικά του αίματος, είναι μεσεγχυματικής προέλευσης. Κατά την εμβρυϊκή ζωή, τα πρώτα κύτταρα δημιουργούνται στα καλούμενα αιμοποιητικά νησίδια του λεκιθικού ασκού. Την αρχική αυτή μεσοβλαστική περίοδο της αιμοποίησης ακολουθεί η ηπατική, στο τέλος του δεύτερου μήνα της κύησης. Κατά τη διάρκεια αυτής της περιόδου, η παραγωγή των εμβρυϊκών RBC λαμβάνει χώρα, κυρίως, στο ήπαρ και το σπλήνα και για μικρό χρονικό διάστημα και στο θύμο αδέν. Αφού οργανωθεί η κυκλοφορία στον πλακούντα, κατά τον τέταρτο εμβρυϊκό μήνα, αρχίζει να αυξάνεται η παραγωγή RBC από το μυελό των οστών, με παράλληλο περιορισμό της ηπατικής παραγωγής. Από τη στιγμή της γέννησης, η παραγωγή RBC περιορίζεται αποκλειστικά στο μυελό των οστών, ενώ η εξωμυελική ερυθροποίηση σταματάει τελείως.

### Αιμοποίηση και πολυδύναμο βλαστοκύτταρο

Η φυσιολογία της έκκρισης και δράσης της EPO υποδεικνύει το σχεδιασμό της θεραπείας υποκατάστασης με EPO στους ασθενείς με ΧΝΝ. Ο βραχύς t  $\frac{1}{2}$  της EPO στο πλάσμα (6-8 ώρες), ύστερα από ενδοφλέβια (IV) έγχυση, καθώς και η ταχεία καταστροφή των πρόδρομων ερυθροκυττάρων μετά στέρηση EPO, υποδεικνύει τη λήψη μέτρων που παρατείνουν το λειτουργικό t  $\frac{1}{2}$  και ελαχιστοποιούν την πιθανότητα έλλειψής της. Η αιμοποίηση, αρχίζει από το επίπεδο του πολυδύναμου βλαστοκυττάρου, το οποίο είναι ικανό να εξελίσσεται προς την ερυθροειδή, μυελοειδή, ή λεμφοειδή σειρά, μέσω βημάτων που δεν είναι πλήρως κατανοητά. Η διαδικασία εξέλιξης των γενεών βρίσκεται υπό τον έλεγχο των γνωστών αυξητικών παραγόντων (GF), ή ορμονών, όπως είναι η EPO. Η EPO, διεγείρει την ερυθροποίηση μέσω της δράσης της στα κύτταρα που μπορούν να απαντούν σ' αυτήν, που διαθέτουν δηλαδή ειδικούς υποδοχείς (EPO-R) στην επιφάνειά τους. Εκτός από τα ερυθροειδή προγονικά κύτταρα, ο EPO-R εντοπίσθηκε στα μεγακαρυοκύτταρα, στα ενδοθηλιακά και στα τροφοβλαστικά κύτταρα του πλακούντα.

Η φυσιολογικά χαμηλή συγκέντρωση της EPO [EPO] είναι ικανή να συμβάλλει στην επιβίωση ενός μικρού ποσοστού των προγονικών κυττάρων, ενώ τα υπόλοιπα υφίστανται

απόπτωση. Συνεπώς, ο κύριος μηχανισμός δράσης της, στη διατήρηση της ερυθροποίησης, είναι η πρόληψη του προγραμματισμένου κυτταρικού θανάτου.

### **Νεφρός και παραγωγή EPO**

Η ανθρώπινη EPO είναι μια γλυκοπρωτεΐνη, θερμικά σταθερή, με μοριακό βάρος (MB) ~30.4 kD, η οποία περιέχει σιαλικό οξύ και δρα ως ορμόνη. Η κύρια θέση παραγωγής της, είναι ο νεφρός στους ενήλικες και το ήπαρ στην εμβρυϊκή και βρεφική ηλικία. Ως προς τη νεφρική παραγωγή της, έχει βρεθεί ότι τα κύτταρα που παράγουν EPO καταλαμβάνουν στρατηγική θέση στο διάμεσο ιστό του νεφρικού φλοιού και ευρίσκονται σε στενή γειτνίαση με τα εγγύς εσπειραμένα σωληνάκια. Η έκκριση της EPO δε ρυθμίζεται από την απόλυτη τιμή του Ht, αλλά από την ιστική υποξία στο εσωτερικό των κυττάρων, που παράγουν EPO, όπως αυτή ανιχνεύεται από έναν αιμηνικό παράγοντα που προάγει τη μεταγραφή mRNA - EPO και ακολούθως τη σύνθεσή της. Η EPO, μετά την παραγωγή της, στο νεφρό των ενήλικων θηλαστικών, δεν αποθηκεύεται. Συνεπώς, μετά από κάθε φυσιολογικό ερέθισμα προάγεται η σύνθεση νέας πρωτεΐνης, με αποτέλεσμα να ανευρίσκονται αυξημένα επίπεδά της στην κυκλοφορία. Διαπιστώθηκε ότι η αυξημένη παραγωγή της δεν οφείλεται στην αύξηση της παραγωγής EPO ανά κύτταρο, αλλά στην αύξηση του αριθμού των κυττάρων τα οποία ανταποκρίνονται στο ερέθισμα της υποξαιμίας.

Το 1966, οι Cotes και Bangham, περιέγραψαν μέθοδο παρασκευής της EPO και κατόρθωσαν να παράγουν καθαρή EPO από το πλάσμα χιλιάδων αναιμικών προβάτων. Το 1977 οι Miyake et al, την απομόνωσαν από 2550 L ούρων ασθενών με απλαστική αναιμία και την παρασκεύασαν σε καθαρή μορφή. Τον Ιούνιο του 1986, οι ομάδες του Seattle και της Οξφόρδης, έδειξαν ότι η EPO ήταν αποτελεσματική στη βελτίωση της αναιμίας των αρρώστων με 5<sup>ο</sup> στάδιο ΧΝΝ.

Η ανθρώπινη EPO ελέγχεται από μεμονωμένο γονίδιο, το οποίο εδράζει στο μακρύ βραχίονα του χρωμοσώματος 7 και αποτελείται από 4 εσώνια και 5 εξώνια. Εκτός από το δομικό γονίδιο, υπάρχει και αριθμός ρυθμιστικών στοιχείων, τόσο στις 3' όσο και στις 5' μη μεταφραζόμενες περιοχές. Στην περιοχή 5' απαντούν ενισχυτές, καθώς και καταστολείς της μεταγραφής.

Η EPO, δομικά ανήκει στην οικογένεια των κυτταροκινών, μαζί με την αυξητική ορμόνη (GH), την προλακτίνη και τις ιντερλευκίνες (IL). Το μόριο της είναι έντονα γλυκοζυλιωμένο. Περίπου 40% του μεγέθους του προέρχεται από την προσθήκη υδατανθρακικών τμημάτων σε συγκεκριμένες θέσεις.

Μικρές ποσότητες EPO μπορούν να παράγουν, επίσης, ο σπλήνας, οι πνεύμονες, ο μυελός των οστών, ο εγκέφαλος και οι όρχεις, καθόσον ευρέθη mRNA της EPO στα κύτταρά τους. Η σημασία της παραγωγής EPO, στις θέσεις αυτές, δεν είναι γνωστή. Παρόλα αυτά, είναι απίθανο η EPO, που παράγεται στον εγκέφαλο, να διαπερνά τον εγκεφαλικό φραγμό και να εισέρχεται στην κυκλοφορία. Η διαπίστωση της έκφρασης των EPO-R στον εγκέφαλο και της ικανότητάς της να προστατεύει τον εγκέφαλο από ισχαιμικά επεισόδια, έχει οδηγήσει στο συμπέρασμα ότι η ορμόνη πιθανώς να δρα ως παρακρινικός νευροπροστατευτικός παράγοντας.

### **Διακύμανση της στάθμης της EPO**

Έχει, διαπιστωθεί ότι φυσιολογικά υπάρχει ημερήσια διακύμανση στα επίπεδα της κυκλοφορούσης EPO, που είναι περισσότερο εμφανής σε αναιμικά, ή υποξαιμικά άτομα, των οποίων τα βασικά επίπεδα EPO είναι, ήδη, αυξημένα. Οι μέγιστες συγκεντρώσεις παρατηρούνται τις βραδινές ώρες. Είναι ενδιαφέρον ότι, συχνά, ανιχνεύονται χαμηλά επίπεδα EPO στο πλάσμα, ακόμη και σε ανεφρικά, ή πολυμεταγγισθέντα πειραματόζωα. Αυτό δείχνει ότι η παραγωγή της EPO ακολουθεί ξεχωριστούς κανόνες σε κάθε άτομο.

### **Παράγοντες θετικής σηματοδότησης μέσω του υποδοχέα**

α) **STAT5** (Signal Transducers and Activators of Transcription): Ο STAT5, ενεργοποιείται κατά τη σύνδεσή του με τις φωσφορυλιωμένες τυροσίνες του EPOR. Η διεργασία αυτή οδηγεί στη φωσφορυλίωση και στο διμερισμό του EPOR, ο οποίος στη συνέχεια, μεταναστεύει στον πυρήνα όπου πυροδοτεί τη μεταγραφή γονιδίων - στόχων.

**β) PI-3 κινάση:** Η EPO, ενεργοποιεί τον καταρράκτη σηματοδότησης της φωσφατιδυλοϊνositόλ-3 κινάσης, (PI-3 κινάση), η οποία είναι απαραίτητη, αλλά όχι επαρκής, για την προστασία έναντι της απόπτωσης.

Άλλοι τέτοιοι παράγοντες είναι οι κινάσες MAP, Lyn και PK.

### **Αρνητική ανατροφοδότηση του EPO**

Μετά την ενεργοποίησή του ο EPOR συνδέεται με το σύστημα ουμπικουΐνης, γεγονός που επιτρέπει την αναγνώρισή του από το πρωτεάσωμα και την αποδόμηση του κυτταροπλασματικού τμήματος.

Η αποδόμηση, του συμπλέγματος EPO-EPOR, εξαρτάται από τη δραστικότητα της JAK2. Όταν η JAK2 απενεργοποιείται, το σύμπλεγμα δεν φωσφορυλιώνεται και δεν συνδέεται με την ουμπικουΐνη, έχει όμως τη δυνατότητα να περνάει ενδοκυττάρια χωρίς να αποδομείται και να ανακυκλώνεται ξανά στην επιφάνεια. Αναστολείς των λυσοσωμάτων, όπως η μεθυλαμίνη, προστατεύουν την ενδοκυττάρια EPO από την αποδόμηση, αποδεικνύοντας, έτσι, ότι η EPO αποδομείται στα λυσοσώματα.

### **Από την EPO στα νεώτερα παράγωγα.**

Οι αρχικές μορφές της EPO (EPO-α και EPO-β), παρασκευάστηκαν συνθετικά σε καλλιέργειες γενετικά τροποποιημένων κυττάρων από CHO, τα οποία έφεραν cDNA, ικανό να κωδικοποιεί την ανθρώπινη EPO. Η αλληλουχία των αμινοξέων και στις δύο EPO ήταν η ίδια, ενώ υπήρχαν σημαντικές διαφορές μεταξύ τους ως προς τη γλυκοζυλίωση.

Λόγω της πρωτεϊνικής τους φύσης, οι κλασικές EPO παρουσιάζουν ορισμένα μειονεκτήματα, όπως είναι η ανοσογονικότητα (απλασία ερυθράς σειράς, PRCA), η αποθήκευση, η μειωμένη σταθερότητα (πρέπει να διατηρούνται σε θερμοκρασία 4°C) και η οδός χορήγησης (IV, SC).

### **Νέοι στόχοι - Νέα μόρια**

Τελευταία, το ερευνητικό ενδιαφέρον των φαρμακευτικών εταιρειών, στο πεδίο παραγωγής νέων παραγόντων που διεγείρουν την παραγωγή EPO (Erythropoiesis stimulating agents, ESA), έχει αυξηθεί. Έτσι, λίγα χρόνια μετά την κλινική εφαρμογή της EPO, ανακαλύφθηκαν νέα μόρια, με τη χρήση νέων μεθόδων. Από το 2001 και 2007 είναι σε χρήση τα μακράς δράσης ανάλογα της EPO, η Darbopoetin-α και ο CERA αντίστοιχα. Οι ESA, έχουν τον ίδιο μηχανισμό δράσης, ως προς τη σύνδεση και την ενεργοποίηση του EPOR, αλλά διαφέρουν στη μοριακή δομή, στη συγγένεια πρόσδεσης στον EPOR, στο  $t_{1/2}$ , την κάθαρση, τη βιοδιαθεσιμότητα και την in vivo ισχύ.

Οι ιδιότητες των νέων παραγώγων επέτρεψαν την επιμήκυνση των μεσοδιαστημάτων χορήγησης του φαρμάκου, από 3 φορές εβδομαδιαίως -που ήταν αρχικά- σε εβδομαδιαία χορήγηση, ή κάθε δύο εβδομάδες, ή μηνιαίως.

Δεδομένου ότι η πλειονότητα των μορίων του σιαλικού οξέος είναι προσδεσμένα στις 3 θέσεις της ασπαραγίνης (θέσεις N-γλυκοζυλίωσης) του μορίου της EPO, οι προσπάθειες εστράφησαν στην παρασκευή αναλόγων της EPO με μεγαλύτερο αριθμό θέσεων N και περισσότερες υδατανθρακικές αλυσίδες. Αυτό επετεύχθη με τη χρήση κατευθυνόμενης μετάλλαξης που είχε στοχο την αλλαγή της αλληλουχίας των αμινοξέων σε θέσεις που δεν συμμετέχουν στη σύνδεση με τον υποδοχέα της EPO. Έτσι, παρήχθη ένα νέο μόριο, με θεραπευτικές ιδιότητες, που είχε επιπλέον θέσεις N-γλυκοζυλίωσης. Το μόριο αυτό, που αρχικά ονομάστηκε «νέα πρωτεΐνη που διεγείρει την ερυθροποίηση» (Novel erythropoiesis-stimulating protein, NESP), είναι η darbopoetin-α, ένα δεύτερης γενιάς ανάλογο της EPO, και κυκλοφόρησε με το εμπορικό όνομα Aranesp.

Η παρασκευή ενός άλλου, τρίτης γενιάς αναλόγου της EPO, επετεύχθη με την εισαγωγή μεγάλης αλυσίδας πολυμερών της μεθοξυ-πολυαιθυλενογλυκόλης (methoxy-polyethylene glycol, PEG), με MB 30 kD στο μόριο της EPO-β, με αποτέλεσμα την αύξηση του MB στο διπλάσιο περίπου (60 kD), σε σχέση με εκείνο της φυσικής EPO και την ταυτόχρονη αύξηση του  $t_{1/2}$  στις 130 ώρες. Η νέα αυτή μορφή EPO, ονομάστηκε «Συνεχής ενεργοποιητής του υποδοχέα της EPO» (Continuous erythropoietin receptor activator, CERA) και κυκλοφόρησε με το εμπορικό όνομα Mircera.



## Πεγκυλιωμένα παράγωγα

Τα πεγκυλιωμένα μόρια παρουσιάζουν αύξηση του υδροδυναμικού τους μεγέθους, γεγονός που οδηγεί σε μειωμένη κάθαρση, λόγω της καθυστερημένης μεταφοράς τους από το αίμα στον εξωαγγειακό χώρο. Σημαντικό είναι, επίσης, ότι τα παράγωγα αυτά έχουν περιορισμένη ανοσογονικότητα.

## Βιοσυμβατές EPO

Μετά τη λήξη του χρόνου κυκλοφορίας της πρωτότυπης μορφής της EPO στην Ευρώπη, το 2004, πολλές εταιρείες άρχισαν την προσπάθεια σύνθεσης και κυκλοφορίας νέων τύπων EPO γεγονός που οδήγησε στη δημιουργία μορίων με μικρές διαφορές στη δομή τους, η οποία όμως μεταφράσθηκε σε σημαντικές κλινικά διαφορές μεταξύ τους. Για το λόγο αυτό, ο ορός γενόσημο αντικαταστάθηκε από εκείνον των βιοσυμβατών (Biosimilar) EPO.

Ο FDA, ο EMA, το Ιαπωνικό υπουργείο υγείας και η Διεθνής Επιτροπή για την εναρμόνιση (Harmonization) των RCT, απαιτούν από τις Εταιρείες να επιδεικνύουν τον κωδικό παρασκευής, ο οποίος δηλώνει ότι τα σκευάσματα είναι αναπαραγώγιμα, έχουν πλήρη σταθερότητα, είναι συγκρίσιμα με τα πρωτότυπα και ελεύθερα βλαβερών ουσιών.

Παρόλο ότι η μακροχρόνια εμπειρία με τις βιοσυμβατές EPO είναι αρκετά μεγάλη, ώστε να συγκρίνεται με εκείνη των πρωτοτύπων, πολλοί διατηρούν επιφυλάξεις, όσον αφορά την πιθανότητα παρουσίας υποκλινικών διαφορών, οι οποίες θα πρέπει να σχετίζονται με την τεχνολογία παραγωγής, κυρίως όσον αφορά την ανοσογονικότητα.

Η συνεχώς, όμως, αυξανόμενη ανάγκη χρήσης EPO έχει ως συνέπεια να κυκλοφορούν σήμερα πάνω από 80 αντίγραφα EPO στον αναπτυσσόμενο κόσμο. Η χρήση των προϊόντων αυτών ενέχει δυνητικά αυξημένο κίνδυνο εκδήλωσης PRCA, σε σχέση με τα πρωτότυπα, των οποίων οι προδιαγραφές κατασκευής ακολουθούνται με αυστηρότητα.

Στη συνέχεια με τη χρήση προηγμένων μεθόδων δημιουργούνται πεπτίδια με βάση την EPO. Τα πεπτίδια, που μιμούνται την EPO (Erythropoietin-mimetic peptides, EMP), εμφανίζουν τις ίδιες λειτουργικές και βιολογικές ιδιότητες με την EPO, αλλά η αλληλουχία των αμινοξέων τους δεν σχετίζεται με εκείνη της ενδογενούς EPO. Ένα τέτοιο πεπτίδιο είναι η αιματίδη (Hematide). Αυτό εμφανίζει μεγάλη αύξηση της βιολογικής δραστηριότητάς του, μετά από διμερισμό του και προσθήκη ενός συνδέτη γλυκοζυλιωμένης πολυαιθυλενογλυκόλης, που ενώνεται και ενεργοποιεί τον EPOR. Απ' αυτά, η Peginesatide ολοκλήρωσε τέσσερις μελέτες φάσης III με ικανοποιητικά αποτελέσματα.

Οι σταθεροποιητές του HIF (Hypoxia Intucible Factor), αυξάνουν την ενδογενή παραγωγή EPO, με συνέπεια να καθιστούν μη αναγκαία την εξωγενή χορήγηση της. Το κλινικό ενδιαφέρον με τους HIF εστιάζεται στην PO χορήγησή τους και στην υπερρύθμιση γονιδίων, ενώ έχουν αναφερθεί και περιπτώσεις ηπατικής νέκρωσης.

Η ηπατοσιδίνη, πέρα από την αντιμικροβιακή της δράση, είναι ο κύριος ρυθμιστής του μεταβολισμού του Fe. Έχουν δημιουργηθεί, ανταγωνιστές, καθώς και ολιγονουκλεοτίδια αναστολείς της.

Οι GATA-2, ως μεταγραφικοί παράγοντες αναστέλλουν την έκφραση και την παραγωγή της EPO. Έχουν δημιουργηθεί δύο αναστολείς (K-7174 και K-11706), οι οποίοι προκαλούν υπερρύθμιση του γονιδίου της EPO. Πλεονέκτημα αποτελεί η PO χορήγησή τους, ενώ ενεργοποιεί πλήθος άλλων, πλέον της EPO, γονιδίων.

Η γονιδιακή θεραπεία περιγράφεται το 2005 με τη δημιουργία συστήματος μεταφοράς του γονιδίου της EPO. Στον άνθρωπο, η μελέτη ευρίσκεται στη φάση I-II.

## Συμπεράσματα - Προοπτικές

Το ενδιαφέρον σήμερα εστιάζεται στη διερεύνηση και την αύξηση της επίπτωσης της ΧΝΝ, η οποία μαζί με το ΣΔ και την υπέρταση αποτελεί τη μεγαλύτερη πρόκληση για τη σύγχρονη κοινωνία. Αναφορικά με την αντιμετώπιση της αναιμίας στη ΧΝΝ είναι η κατάλληλη χρονική στιγμή να τονιστεί ότι οι νέοι στόχοι και τα νέα μόρια, ανοίγουν νέες αισιόδοξες προοπτικές καλύτερης προσέγγισης της.

Για τις δυσκολίες που αναδύονται στην πορεία των διαφόρων παραγόντων, προς την πλήρη κλινική τους αποδοχή, η σύγχρονη βιοτεχνολογία αποτελεί βασική παράμετρο για την επίλυσή των.



Ευχαριστίες στην Προβατοπούλου Σιμέλλα για τη σημαντική συμβολή της στην ολοκλήρωση της εργασίας.

#### Βιβλιογραφία:

Όταν ζητηθεί

<b>ΠΙΝΑΚΑΣ</b>	<b>Διαχρονική εξέλιξη της ανακάλυψης της EPO</b>
1 <sup>ος</sup> αιώνας π.Χ.	Ο Αρεταίος περιγράφει την αναιμία της ΧΝΝ
1590	Η πρώτη περιγραφή της επίδρασης του υψομέτρου στο ανθρώπινο σώμα από τον ιερέα Joseph De Acosta
1628	Ανακάλυψη της κυκλοφορίας του αίματος από τον William Harvey
1774	Ανακάλυψη του O <sub>2</sub> από τους Priestley και Scheele
1800	Paul Bert. Διαπιστώνεται αυξημένος αριθμός RBC σε άτομα που ζουν σε υψόμετρο
1836	Ο Bright περιγράφει την αναιμία ως επιπλοκή της νεφρικής νόσου
1837	Πρώτη μέτρηση της οξυγόνωσης του αίματος
1862-64	Περιγραφή της λειτουργίας της Hb στη μεταφορά του O <sub>2</sub> από τους Horpe-Sayer, Stokes
1863-78	Περιγραφή της επίδρασης του υψομέτρου στη συγκέντρωση του αίματος από τους Jourdanet, Bert
1906	Carnot και Deflandre. Ο ορός αναιμικών πειραματοζώων προάγει την ερυθροποίηση. Η πρώτη περιγραφή της ορμονικής ρύθμισης της ερυθροποίησης από τους Carnot και Deflandre
1950	Reissman. Η υποξαιμία προάγει την ερυθροποίηση σε παραβιωτικά πειραματόζωα
1953	Alan Erslev. Ερυθροποιητική δράση ορού αναιμικού ασθενούς. Οριστική απόδειξη της παρουσίας της EPO από τον Erslev
1956	Η πρώτη μέτρηση της δραστηριότητας της EPO
1957	Jacobson και συν. Νεφρός: Πηγή EPO
1960	Gallagher και συν. Ανεπάρκεια EPO στην ουραιμία
1966	Cotes και Bangham. Περιγραφή τεχνικής απομόνωσης EPO
1974	Άμεση απόδειξη παραγωγής της EPO από το νεφρό ενηλίκων από τον Erslev
1977	Miyake και συν. Απομόνωση EPO
1979	Εμφάνιση ραδιοανοσολογικής μεθόδου για την EPO
1985	Lin και συν, Jacobs και συν. Κλωνοποίηση γονιδίου
1985	Eschbach και συν. Πρώτη χορήγηση EPO σε ασθενή
1986	Eschbach και συν. Cotes και συν. Πρώτα κλινικά αποτελέσματα
1988	Άδεια για κλινική χρήση
1989	Μοριακή ταυτοποίηση και κλωνοποίηση
1991	Ταυτοποίηση του στοιχείου του EPO-R. Απάντηση στην υποξία
1992	Ταυτοποίηση του παράγοντα πρόκλησης υποξίας (HIF)
1993	Περιγραφή της παρουσίας μηχανισμού ευαίσθητου στο O <sub>2</sub>
1997	Παρασκευή νέας πρωτεΐνης η οποία διεγείρει την ερυθροποίηση (NESP)
2006	Παρασκευή νέων παραγόντων που διεγείρουν την ερυθροποίηση

**ΠΟΛΛΑΠΛΟ ΜΥΕΛΩΜΑ ΜΕ ΝΕΦΡΙΚΗ ΣΥΜΜΕΤΟΧΗ:  
ΑΝΑΣΤΡΟΦΗ ΤΗΣ ΝΕΦΡΙΚΗΣ ΒΛΑΒΗΣ ΜΕ ΝΕΩΤΕΡΑ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΑ ΣΧΗΜΑΤΑ  
Ή ΜΕΤΑΜΟΣΧΕΥΣΗ ΑΙΜΟΠΟΙΗΤΙΚΩΝ ΚΥΤΤΑΡΩΝ**

**Αλέξανδρος Σπυριδωνίδης**

**Αναπληρωτής Καθηγητής Αιματολογίας, Υπεύθυνος Μονάδας Μεταμόσχευσης  
Μυελού των Οστών και Λευχαιμιών, Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Πατρών, Πάτρα**

### **Εισαγωγή**

Η νεφρική δυσλειτουργία είναι μια συχνή και σοβαρή επιπλοκή του πολλαπλού μυελώματος (ΠΜ). Έως και 50% των νέο-διαγνωσθέντων ασθενών με ΠΜ έχουν νεφρική ανεπάρκεια, 20% παρουσιάζουν σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία ενώ 10% των ασθενών χρειάζονται αιμοκάθαρση. Η νεφρική ανεπάρκεια σε ΠΜ είναι ένα επείγον ιατρικό περιστατικό και χρήζει άμεσης χορήγησης υποστηρικτικής αγωγής και αντι-μυελωματικής θεραπείας, καθώς όταν αυτή χορηγηθεί έγκαιρα μπορεί να επιφέρει επαναφορά της νεφρικής λειτουργίας, απεξάρτηση από αιμοκάθαρση και σημαντικά οφέλη επιβίωσης. Συνολικά, η αναστροφή της νεφρικής ανεπάρκειας παρατηρείται σε 20% έως και 94% των ασθενών όπως αναφέρεται σε πιο πρόσφατες σειρές με την χρήση νέων φαρμάκων.

### **Παθογένεια νεφρικής ανεπάρκειας**

Η νεφρική βλάβη προκαλείται κατά κύριο λόγο από τις παθολογικές ανοσοσφαιρίνες και κυρίως από τις ελαφρές αλυσίδες. Σε μελέτες ασθενών με ΠΜ και νεφρική ανεπάρκεια που υποβλήθηκαν σε βιοψία νεφρού, το πιο συχνό παθολογοανατομικό εύρημα ήταν η cast nephropathy, ακολουθούμενο από την νόσο εναπόθεσης ελαφρών αλύσεων (LCDD) και νεφρική αμυλοείδωση. Η αποκατάσταση της νεφρικής βλάβης σε ασθενείς με cast nephropathy και νεφρική δυσλειτουργία <6 μηνών παρατηρείται σε >50% των ασθενών, ωστόσο, είναι λιγότερο συχνή σε ασθενείς που πάσχουν από LCDD και αμυλοείδωση.

### **Αντιμετώπιση της νεφρικής ανεπάρκειας**

Η υπερασβασταϊμία είναι μια αναστρέψιμη αιτία νεφρικής ανεπάρκειας σε ασθενείς με ΠΜ. Η ευνδάτωση σε συνδυασμό με την αλκαλοποίηση των ούρων μειώνει τη συγκέντρωση των ελαφρών αλυσίδων στα ούρα και αυξάνει τη διαλυτότητα τους. Η πλάσμαφαίρεση μπορεί να αφαιρέσει έως και το 25% των ελεύθερων ελαφρών αλύσεων ορού (SFLCs). Μια τυχαίοποιημένη μελέτη δεν μπόρεσε να καταδείξει υπεροχή της πλάσμαφαίρεσης στην απεξάρτηση από αιμοκάθαρση σε σχέση με τη χημειοθεραπεία μόνη της. Εκτεταμένη αιμοκάθαρση με high cutoff dialyzer (HCO-HD) μπορεί να απομακρύνει το 90% των SFLCs και έχει δείξει σε αρχικές μελέτες ελπιδοφόρα αποτελέσματα όσον αφορά την απεξάρτηση από αιμοκάθαρση σε ασθενείς με cast nephropathy. Η αξία της HCO-HD στην ανάκτηση της νεφρικής λειτουργίας σε ασθενείς με cast nephropathy ελέγχεται σε μια τυχαίοποιημένη προοπτική μελέτη (EuLITE).

Η χημειοθεραπεία για το ΠΜ πρέπει να ξεκινάει όσο το δυνατόν πιο γρήγορα με παράγοντες που δεν απεκκρίνονται από τα νεφρά. Η χρήση αλκυλιωτικών παραγόντων οδηγεί σε αναστροφή της νεφρικής ανεπάρκειας σε 25% έως 58% των ασθενών. Με υψηλή δόση δεξαμεθαζόνης, η νεφρική ανεπάρκεια ήταν αναστρέψιμη σε 73% των ασθενών σε μια σειρά 41 ασθενών. Το bortezomib δεν αποβάλλεται από τα νεφρά και δεν απαιτείται μείωση της δόσης του ακόμη και σε ασθενείς υπό αιμοκάθαρση. Ο συνδυασμός Bortezomib με δεξαμεθαζόνη έχει αναδειχθεί ως η καλύτερη πρώτης γραμμής θεραπείας για ασθενείς με ΠΜ και νεφρική δυσλειτουργία καθώς οδηγεί σε μεγαλύτερο ποσοστό αποκατάστασης της νεφρικής λειτουργίας σε σύγκριση με την χορήγηση ανοσορρυθμιστικών φαρμάκων (IMiDs, θαλιδομίδη, λεναλιδομίδη) ή συμβατικής χημειοθεραπείας. Χρησιμοποιώντας τα νέα προτεινόμενα κριτήρια για τη νεφρική ανταπόκριση (CRrenal / PRrenal ορίζεται η βελτίωση της CrCl από <50 ml/min σε >60 ml/min ή 30-59 ml/min, αντίστοιχα), μια μελέτη κατέδειξε

ολική νεφρική ανταπόκριση (CRrenal + PRrenal) σε 59% των ασθενών που έλαβαν συμβατική χημειοθεραπεία, σε 79% αυτών που έλαβαν θεραπεία με IMiDs και σε 94% των ασθενών που έλαβαν σχήματα με Bortezomib.

Η υψηλή δόση χημειοθεραπείας με αυτόλογη μεταμόσχευση αιμοποιητικών κυττάρων (HCT) αποτελεί μέρος της θεραπείας πρώτης γραμμής των ασθενών με ΠΜ. Η αυτόλογη-HCT βελτιώνει σημαντικά την CR, EFS και OS σε σύγκριση με τη συμβατική χημειοθεραπεία και αυτό ισχύει και για τους ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια, ακόμη και για αυτούς που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση. Η συλλογή των περιφερικών αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων του αίματος (PBSC) και η κινητική της εμφύτευσης του μοσχεύματος δεν διαφέρει σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια, συμπεριλαμβανομένων εκείνων που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση, από τους ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία. Μια μελέτη αναφέρει απεξάρτηση από τη αιμοκάθαρση σε 24% των ασθενών μετά την αυτόλογη HCT (8 από τους 54 ασθενείς μετά την πρώτη και άλλοι 5 ασθενείς μετά την δεύτερη αυτόλογη HCT). Ασθενείς σε αιμοκάθαρση για διάστημα < 6-μηνών, CrCl τουλάχιστον 10 mL/min, επίτευξη CR ή nCR μετά την μεταμόσχευση και νεφρική βλάβη συμβατή με cast nephropathy (αντί για νόσο LCDD ή αμυλοείδωση) είχαν μεγαλύτερη πιθανότητα απεξάρτησης από την αιμοκάθαρση μετά από την αυτόλογη μεταμόσχευση. Η μεταμόσχευση νεφρού μετά από επιτυχή αυτόλογη HCT παραμένει αμφιλεγόμενη πρακτική λόγω του κινδύνου που ενέχει η χρόνια χορήγηση ανοσοκατασταλτικής αγωγής στην υποτροπή και εξέλιξη του ΠΜ. Στο μητρώο της European Renal Association - European Dialysis and Transplant Association αναφέρεται ότι το από τούς ασθενείς με ΠΜ υπό αιμοκάθαρση το 1.4% υπεβλήθησαν τελικά σε μεταμόσχευση νεφρού.

Η αλλογενής μεταμόσχευση αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων αποτελεί την μοναδική θεραπεία ίασης για ασθενείς που πάσχουν από ΠΜ, κάτι που επιτυγχάνεται μέσω της ανοσολογικής αντίδρασης του μοσχεύματος έναντι στο μυέλωμα, αλλά σπάνια έχει εφαρμοσθεί σε ασθενείς με ΠΜ και νεφρική ανεπάρκεια. Με βάση τα ευρήματα σε ζωικά μοντέλα, όπου η εμφύτευση του αλλογενούς μυελού των οστών οδήγησε σε ανοχή και του νεφρικού μοσχεύματος, ασθενείς με ΠΜ σε αιμοκάθαρση που έχουν HLA- συμβατό αδελφό μπορούν να υποβληθούν σε ταυτόχρονη αλλογενή μεταμόσχευση μυελού των οστών και νεφρών στα πλαίσια της NCT00854139 μελέτης.

# Έχει κάνει σχέδια...



...και διαθέτει την εμπειρία με  
**Replagal** για να τα υλοποιήσει.

*[www.focusonfabry.com](http://www.focusonfabry.com)*

**Shire**

Βασ. Κωνσταντίνου 38  
Αθήνα 116 35, Ελλάδα  
Τηλ. κέντρο: 216 900 4000  
Fax: 216 900 4001  
[www.shire.gr](http://www.shire.gr)



**REPLAGAL®**

agalsidase alfa

Discover what's possible.

Περισσότερες πληροφορίες διατίθενται κατόπιν αιτήσεως ή περιλαμβάνονται στη συνοπτική περιγραφή χαρακτηριστικών του προϊόντος, τα φύλλα οδηγιών χρήσης και τη μονογραφία του φαρμάκου.



# Ευρετήριο Προέδρων - Ομιλητών

## Αβδελίδου Αφροδίτη

Επιμελήτρια Α' Νεφρολογικού Τμήματος,  
Γενικό Νοσοκομείο Γρεβενών, Γρεβενά

## Αγραφιώτης Αθανάσιος

Διευθυντής Νεφρολογικού Τμήματος,  
Γενικό Νοσοκομείο «ΑΣΚΛΗΠΕΙΟ» Βούλας,  
Αθήνα

## Αθανασίου Ιωάννης

Νεφρολόγος, Νεφρολογικό Τμήμα,  
Γενικό Νοσοκομείο Λευκωσίας, Κύπρος

## Αλεξόπουλος Δημήτριος

Καθηγητής Καρδιολογίας,  
Διευθυντής Καρδιολογικής Κλινικής,  
Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Πατρών,  
Πάτρα

## Ανάσης Παύλος

Διευθυντής Μονάδας Τεχνητού Νεφρού,  
Γενικό Νοσοκομείο Χαλκίδας, Χαλκίδα

## Βλαχάκος Δημήτριος

Καθηγητής Παθολογίας - Νεφρολογίας,  
Υπεύθυνος Νεφρολογικής Μονάδας,  
Β' Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική  
Πανεπιστημίου Αθηνών, Πανεπιστημιακό  
Γενικό Νοσοκομείο «ΑΤΤΙΚΟΝ», Αθήνα

## Γεράκης Αλέξανδρος

Νεφρολόγος, Νεφρολογικό Τμήμα,  
Διαγνωστικό και Θεραπευτικό Κέντρο «ΥΓΕΙΑ»,  
Αθήνα

## Γράψα Ειρήνη

Νεφρολόγος, Επίκουρη Καθηγήτρια Ιατρικής  
Σχολής Πανεπιστημίου Αθηνών,  
Πανεπιστημιακή Νεφρολογική Κλινική,  
Νοσοκομείο «ΑΡΕΤΑΙΕΙΟ», Αθήνα

## Γρέκας Δημήτριος

Ομότιμος Καθηγητής Παθολογίας - Νεφρολογίας,  
Διευθυντής Μονάδας Τεχνητού Νεφρού,  
Κεντρική Κλινική "EUROMEDICA", Θεσσαλονίκη

## Δαρδαμάνης Μάνθος

Διευθυντής Μονάδας Τεχνητού Νεφρού,  
Γενικό Νοσοκομείο Πρέβεζας, Πρέβεζα

## Δέλτας Κωνσταντίνος

Καθηγητής Γενετικής,  
Διευθυντής Κέντρου Ερευνών Μοριακής  
Ιατρικής, Τμήμα Βιολογικών Επιστημών,  
Πανεπιστήμιο Κύπρου, Κύπρος

## Δημητριάδης Αθανάσιος

Επίκουρος Καθηγητής Νεφρολογίας,  
Διευθυντής Παθολογικού Τμήματος,  
Γενική Κλινική Θεσσαλονίκης, Θεσσαλονίκη

## Δουζδαμπάνης Περικλής

Νεφρολόγος, Διδάκτωρ Πανεπιστημίου Πατρών,  
Μονάδα Χρόνιας Αιμοκάθαρσης  
«ΚΥΑΝΟΥΣ ΣΤΑΥΡΟΣ», Πάτρα

## Δούμας Μιχαήλ

Λέκτορας Παθολογίας, Β' Προπαιδευτική  
Παθολογική Κλινική Α.Π.Θ., «ΙΠΠΟΚΡΑΤΕΙΟ»  
Νοσοκομείο Θεσσαλονίκης, Θεσσαλονίκη

## Ζαβρός Μιχάλης

Διευθυντής Νεφρολογικού Τμήματος,  
Γενικό Νοσοκομείο Λευκωσίας, Κύπρος

## Ζέρβα Αγγελική

Διευθύντρια Νεφρολογικού Τμήματος,  
Γενικό Νοσοκομείο Κυπαρισσίας, Κυπαρισσία

## Ζηρογιάννης Πάνος

Νεφρολόγος, τ. Διευθυντής Νεφρολογικής  
Κλινικής, Γενικό Νοσοκομείο Αθηνών  
«Γ. ΓΕΝΝΗΜΑΤΑΣ», Πρόεδρος Εταιρείας  
Διάδοσης Ιπποκρατείου Πνεύματος, Αθήνα

## Ηλιάδης Φώτης

Επίκουρος Καθηγητής Παθολογίας -  
Διαβητολογίας, Α' Προπαιδευτική Παθολογική  
Κλινική Α.Π.Θ., Πανεπιστημιακό Γενικό  
Νοσοκομείο Θεσσαλονίκης «ΑΧΕΠΑ»,  
Θεσσαλονίκη

## Θεοδωροπούλου Ελένη

Νεφρολόγος, Επιμελήτρια Α' Νεφρολογικού  
Τμήματος, Γενικό Νοσοκομείο Αθηνών  
«ΑΛΕΞΑΝΔΡΑ», Αθήνα

## Καλιεντζίδου Μαρία

Νεφρολόγος, Διευθύντρια Νεφρολογικού  
Τμήματος, Γενικό Νοσοκομείο Καβάλας, Καβάλα



### **Καρβούνης Χρήστος**

Διευθυντής Παθολογικού Τομέα,  
Κλινική «ΚΥΑΝΟΥΣ ΣΤΑΥΡΟΣ», Αθήνα

### **Κασιμάτης Θεόδωρος**

Νεφρολόγος, Επιμελητής Β΄ Νεφρολογικού  
Τμήματος, Γενικό Νοσοκομείο «ΑΣΚΛΗΠΕΙΟ»  
Βούλας, Αθήνα

### **Κατούδας Σπύρος**

Διευθυντής Ε.Σ.Υ., Β΄ Προπαιδευτική  
Παθολογική Κλινική Πανεπιστημίου Αθηνών,  
Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο «ΑΤΤΙΚΟΝ»,  
Αθήνα

### **Κιρμιζής Δημήτριος**

Ειδικός Νεφρολόγος, Επιστημονικός Συνεργάτης,  
Νεφρολογική Κλινική Α.Π.Θ., «ΙΠΠΟΚΡΑΤΕΙΟ»  
Γενικό Νοσοκομείο Θεσσαλονίκης, Θεσσαλονίκη

### **Κοπέλλας Ιωάννης**

Νεφρολόγος, Επιμελητής Α΄ Νεφρολογικής  
Κλινικής, Γενικό Νοσοκομείο Αθηνών  
«ΙΠΠΟΚΡΑΤΕΙΟ», Αθήνα

### **Κουλουριδής Ευστάθιος**

Παθολόγος - Νεφρολόγος,  
Διευθυντής Νεφρολογικού Τμήματος,  
Γενικό Νοσοκομείο Κέρκυρας, Κέρκυρα

### **Κουρουκλάρης Ανδρέας**

Νεφρολόγος, Νεφρολογικό Τμήμα,  
Γενικό Νοσοκομείο Λευκωσίας, Κύπρος

### **Κώτσας Βασίλης**

Επίκουρος Καθηγητής Παθολογίας,  
Ιατρείο Υπέρτασης 24ωρης  
Καταγραφής Αρτηριακής Πίεσης,  
European Society Hypertension Center  
Of Excellence, Γ΄ Πανεπιστημιακή Παθολογική  
Κλινική Α.Π.Θ., Γενικό Νοσοκομείο  
Θεσσαλονίκης «ΠΑΠΑΓΕΩΡΓΙΟΥ», Θεσσαλονίκη

### **Μαλλιάρη Μαρία**

Διευθύντρια Νεφρολογικού Τμήματος,  
Γενικό Νοσοκομείο Κατερίνης,  
Πρόεδρος Ιατρικού Συλλόγου Πιερίας, Κατερίνη

### **Μάνος Ιωάννης**

Νεφρολόγος, Πάτρα

### **Μουζάκη Αθανασία**

Καθηγήτρια Εργαστηριακής Αιματολογίας -  
Αιμοδοσίας Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου  
Πατρών, Αιματολογικό Τμήμα, Παθολογική  
Κλινική, Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο  
Πατρών, Πάτρα

### **Μπαχαράκη Δήμητρα**

Επιμελήτρια Α΄ Νεφρολογικού Τμήματος,  
Β΄ Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική  
Πανεπιστημίου Αθηνών, Πανεπιστημιακό  
Γενικό Νοσοκομείο «ΑΤΤΙΚΟΝ», Αθήνα

### **Μποβολέτη Ολυμπία**

Διευθύντρια Μονάδας Τεχνητού Νεφρού,  
Γενικό Νοσοκομείο Κορίνθου, Κόρινθος

### **Μυσερλής Γρηγόριος**

Νεφρολόγος, Διευθυντής Ε.Σ.Υ.,  
Χειρουργική Κλινική Μεταμοσχεύσεων,  
«ΙΠΠΟΚΡΑΤΕΙΟ» Γενικό Νοσοκομείο  
Θεσσαλονίκης, Θεσσαλονίκη

### **Ντιούδης Χρήστος**

Διευθυντής Ε.Σ.Υ., Υπεύθυνος Μονάδας  
Τεχνητού Νεφρού, Γενικό Νοσοκομείο Δράμας,  
Δράμα

### **Παρίσης Ιωάννης**

Επίκουρος Καθηγητής Καρδιολογίας,  
Β΄ Πανεπιστημιακή Καρδιολογική Κλινική,  
Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο «ΑΤΤΙΚΟΝ»,  
Αθήνα

### **Παναγοδήμος Κωνσταντίνος**

Διευθυντής Μονάδας Τεχνητού Νεφρού,  
Γενικό Νοσοκομείο Μεσολογγίου, Μεσολόγγι

### **Παπαθεοδώρου Γεώργιος**

Τμηματάρχης Ερευνητικής Μονάδας, «401»  
Γενικό Στρατιωτικό Νοσοκομείο

### **Περάκης Κωνσταντίνος**

Διευθυντής Νεφρολογικού Τμήματος,  
Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Ηρακλείου,  
Κρήτη

### **Πετροπούλου Χρυσάνθη**

Συντονιστής Διευθυντής, Νεφρολογικό Τμήμα,  
Γενικό Νοσοκομείο Πύργου, Πύργος

### **Σαβδόπουλος Χρήστος**

Αναπληρωτής Καθηγητής Παθολογίας,  
Α΄ Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική Α.Π.Θ.,  
Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο  
Θεσσαλονίκης «ΑΧΕΠΑ», Θεσσαλονίκη

### **Σιούλης Αθανάσιος**

Νεφρολόγος, Διευθυντής Ε.Σ.Υ.,  
Α΄ Παθολογική Κλινική Α.Π.Θ., Πανεπιστημιακό  
Γενικό Νοσοκομείο Θεσσαλονίκης «ΑΧΕΠΑ»,  
Θεσσαλονίκη

### **Σπυριδωνίδης Αλέξανδρος**

Αναπληρωτής Καθηγητής Αιματολογίας,  
Υπεύθυνος Μονάδας Μεταμόσχευσης  
Μυελού των Οστών και Λευχαιμιών,  
Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Πατρών,  
Πάτρα

### **Σταματέλου Κυριακή**

Νεφρολόγος, MBA, Διευθύντρια Νεφρολογικής  
Μονάδας, Κλινική «ΚΥΑΝΟΥΣ ΣΤΑΥΡΟΣ»,  
Αθήνα

### **Στεφανίδης Ιωάννης**

Καθηγητής Παθολογίας - Νεφρολογίας,  
Διευθυντής Νεφρολογικής Κλινικής,  
Ιατρικό Τμήμα Πανεπιστημίου Θεσσαλίας,  
Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Λάρισας,  
Λάρισα

### **Στυλιανού Κωνσταντίνος**

Νεφρολόγος, Επιμελητής Α΄,  
Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Ηρακλείου,  
Κρήτη

### **Φουρτούνας Κωνσταντίνος**

Αναπληρωτής Καθηγητής Παθολογίας -  
Νεφρολογίας, Νεφρολογικό Κέντρο,  
Τομέας Παθολογίας Πανεπιστημίου Πατρών,  
Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Πατρών,  
Πάτρα

### **Χατζηγιαννακός Δημήτριος**

Νεφρολόγος, Διευθυντής Νεφρολογικού  
Τμήματος, Γενικό Νοσοκομείο Μελισσίων  
«ΑΜΑΛΙΑ ΦΛΕΜΙΝΓΚ», Αθήνα

### **Χατζηδημητρίου Χρήστος**

Διευθυντής Μονάδας Τεχνητού Νεφρού  
και Τμήματος Περιτοναϊκής Κάθαρσης,  
Γενικό Νοσοκομείο Ξάνθης, Ξάνθη

### **Χατζητόλιος Απόστολος**

Καθηγητής Παθολογίας,  
Διευθυντής Α΄ Προπαιδευτικής Παθολογικής  
Κλινικής Α.Π.Θ., Πανεπιστημιακό Γενικό  
Νοσοκομείο Θεσσαλονίκης «ΑΧΕΠΑ»,  
Θεσσαλονίκη

### **Χρονοπούλου Ιωάννα**

Επιμελήτρια Β΄, Γενικό Νοσοκομείο Κατερίνης,  
Κατερίνη

### **Ψημένου Ερασμία**

Επιμελήτρια Α΄ Νεφρολογικού Τμήματος,  
Γενικό Νοσοκομείο Αθηνών «ΑΛΕΞΑΝΔΡΑ»,  
Αθήνα

# Ευχαριστίες

Η Οργανωτική Επιτροπή της

**21<sup>ης</sup> Επιστημονικής Εκδήλωσης του Ε.ΚΟ.Ν.Υ.**

ευχαριστεί θερμά για τη συμμετοχή τους τις παρακάτω εταιρίες:

**ABBVIE**

**AMGEN**

**ASTELLAS**

**BAXTER**

**DIOPHAR**

**GENESIS**

**LEO**

**MENARINI**

**PROTON**

**ROCHE**

**SANOFI**

**SHIRE**

**UNIPHARMA**

**MSD & BIANEE**

**BIANEE**

**ENOΠΑΣΙΣ**



Η Πάτρα είναι πρωτεύουσα του Νομού Αχαΐας, και λιμένας της Πελοποννήσου. Η Πάτρα είναι το μεγαλύτερο οικονομικό, εμπορικό και πολιτιστικό κέντρο της Πελοποννήσου και της Δυτικής Ελλάδας. Κατά τη διάρκεια των τεσσάρων χιλιετιών της ιστορίας της και ειδικότερα στη Ρωμαϊκή περίοδο, η Πάτρα αποτέλεσε κοσμοπολίτικο κέντρο της Μεσογείου.

Αποκαλείται Πύλη της Ελλάδας προς τη Δύση, καθώς είναι διεθνές εμπορικό κέντρο, μεγάλο λιμάνι και κομβικό σημείο για το εμπόριο και την επικοινωνία με την Ιταλία και την Ευρωπαϊκή Δύση. Η πόλη διαθέτει δύο πανεπιστήμια (Το Πανεπιστήμιο Πατρών και το Ανοικτό Πανεπιστήμιο) και ένα Τεχνολογικό Εκπαιδευτικό Ίδρυμα και συνδεδεμένα με αυτά ερευνητικά ινστιτούτα, που την καθιστούν επιστημονικό κέντρο με σημαντικές επιδόσεις στην τεχνική εκπαίδευση. Η σύγχρονη γέφυρα Ρίου - Αντιρρίου συνδέει το προάστιο της Πάτρας Ρίο με το Αντίρριο, ενώνοντας την Πελοπόννησο με τη Στερεά Ελλάδα.

Το 2006, είχε επιλεγεί ως η Πολιτιστική Πρωτεύουσα της Ευρώπης, γεγονός δόλου τυχαίο.

Το μεγαλύτερο μουσείο στην Πάτρα αυτή τη στιγμή είναι το Αρχαιολογικό Μουσείο Πατρών στο νέο κτήριο της Εθνικής οδού. Επίσης, υπάρχει η Δημοτική Πινακοθήκη, που φιλοξενεί κατά καιρούς αρκετά ενδιαφέρουσες εκθέσεις. Βέβαια υπάρχουν και χώροι, όπως γκαλερί, που διοργανώνουν ζωγραφικές παρουσιάσεις, εκθέσεις φωτογραφίας και παρόμοια καλλιτεχνικά δρώμενα.

### Ξενοδοχείο “Astir”

Σε στρατηγικό σημείο στο κέντρο της Πάτρας, στην παραλιακή λεωφόρο, το Ξενοδοχείο Astir είναι η ιδανική επιλογή για διαμονή στην Πάτρα, είτε έρχεστε για επαγγελματικούς λόγους, είτε για αναψυχή. Το εμπορικό κέντρο της Πάτρας είναι σε απόσταση αναπνοής, δίνοντας σας άπειρες επιλογές από το πρωί έως το βράδυ.



Αγίου Ανδρέου 16, 262 21  
Τηλ: [+302610] 277.502, 276.311

[illegible]



2013-2014

www.ekony.org

## Διοργάνωση



Ε.ΚΟ.Ν.Υ.

### ΕΛΛΗΝΙΚΟ ΚΟΛΛΕΓΙΟ ΝΕΦΡΟΛΟΓΙΑΣ ΚΑΙ ΥΠΕΡΤΑΣΗΣ

Αισχίνου 9, 546 24 Θεσσαλονίκη,

Τηλ./Fax: 2310 825750

E-mail: ekony@otenet.gr

Website: www.ekony.org

## Οργάνωση - Γραμματεία



Θεσσαλονίκης 12, 153 44 Γέρακας

Τηλ.: 210 6048260, Fax: 210 6047457

E-mail: mschismenou@free-spirit.gr

Website: www.free-spirit.gr

## Επιστημονικές Μεταφράσεις - Διερμηνείες



Επιστημονικές Μεταφράσεις - Διερμηνείες

Υπεύθυνη: Αιμιλία Διαμαντοπούλου

Μέλος Σώματος Επίλεκτων Μεταφραστών - Διερμηνέων

Καραϊσκάκη 157, 262 21 Πάτρα, Τηλ.: 2610 226530, Φαξ: 2610 226523

E-mail: info@reason.gr

**Περιτοναϊκή Κάθαρση:  
Η επιλογή που ταιριάζει  
στις ανάγκες των ασθενών μου**



RENA LTD A&P 01/06/2013  
Πηγή: Εικόνα: Ιστοστόκ 2013

**INEGY**  
(ezetimibe/simvastatin)

**EZETROL**  
(ezetimibe)



Για περισσότερες συνταγογραφικές πληροφορίες συμβουλευτείτε την Περίληψη Χαρακτηριστικών των Προϊόντων.



**MSD**

Υπεύθυνος Άδειας κυκλοφορίας

MSD Α.Φ.Β.Ε.Ε

ΤΜΗΜΑΤΑ ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΗΣ ΕΝΗΜΕΡΩΣΗΣ

ΑΘΗΝΑ: Αγ. Δημητρίου 63, 174 56 Άλιμος  
Τηλ.: 210 9897300

ΒΟΡΕΙΑ ΕΛΛΑΔΑ: 9ο χλμ. Θεσ/νίκης - Θέρμης,  
570 01 ΠΥΛΑΙΑ

Τηλ.: 2310 863634, FAX: 2310 863687

[www.merck.com](http://www.merck.com)



Συμπρωθήση από την εταιρεία:

ΒΙΑΝΕΞ Α.Ε. ΒΙΟΜΗΧΑΝΙΑ ΦΑΡΜΑΚΩΝ

LICENSEE / DISTRIBUTOR OF MERCK SHARP & DOHME  
Division of MERCK & Co., Inc., Whitehouse Station, N.J., USA

ΓΡΑΦΕΙΑ ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΗΣ ΕΝΗΜΕΡΩΣΗΣ

ΑΘΗΝΑ: Οδός Τατοίου, 146 71 Ν. Ερυθραία, Τηλ.: 210 8009111

ΘΕΣΣΑΛΟΝΙΚΗ: Β. Χατζή 2, Τηλ.: 2310 833893

ΠΑΤΡΑ: Μαιώνος 131, Τηλ.: 2610 221397

E-mail: [mailbox@vianex.gr](mailto:mailbox@vianex.gr) • [www.vianex.gr](http://www.vianex.gr)