

# Sevelamer v predialýze může snižovat mortalitu, avšak my tuto možnost našim pacientům neposkytujeme

Molina P, Molina MD, Carrero JJ, et al. Sevelamer Use and Mortality in People with Chronic Kidney Disease Stages 4 and 5 not on Dialysis.

*J Clin Med* 2023;12:7631.

**KLÍČOVÁ SLOVA:** CKD 4–5 – fosfatemie – mortalita – predialýza – prognóza – sevelamer – vazače fosfátů v gastrointestinálním traktu

Prospektivní studie (12 nefrologických pracovišť ve Španělsku, celkem 966 dosud nedialyzovaných pacientů s funkčním stadiem CKD 4–5) porovnává laboratorní, klinická a mortalitní data při užívání dvou různých vazačů fosfátů v gastrointestinálním traktu.

Po celou dobu sledování (medián 29 měsíců) užívali pacienti stejný vazač fosfátů. Skupinu léčenou výhradně sevelamer-karbonátem tvořilo 155 osob (průměrný věk 68,3 roku); kalciové vazače (kalcium-karbonát či kalcium-acetát) užívalo celkem 811 osob (průměrný věk 69,9 roku).

Pacienti léčení sevelamerem měli vstupně nižší odhadnutou vylučovací funkci ledvin a vyšší zastoupení CKD 5 (44 % oproti 23 %,  $p < 0,001$ ). Koncentrace imunoreaktivního parathormonu (iPTH) byly přibližně na dvojnásobku horní referenční meze (tedy v non-toxickém pásmu) a byly mírně, avšak statisticky významně vyšší při léčbě sevelamerem (164 pg/ml vs. 130 pg/ml). V této skupině byla mírně, ale opět statisticky významně vyšší i fosfatemie (4,2 mg/dl vs. 4,0 mg/dl, převodní koeficient na mmol/l je 0,3229; tj. vždy normofosfatemie, hodnoty frakční exkrece fosforu [FEx<sub>P</sub>] však neuvedeny). Přibližně 40 % pacientů bylo léčeno látkami stimulujícími erytropoezu (ESA); inhibitory systému renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS) byly podávány přibližně dvěma třetinám pacientů (více v non-sevelamerové skupině). V obou skupinách byla normální acidobazická rovnováha (standardní hyd-

rogenkarbonáty 24 mmol/l). Znamky zánětu (hodnoty C-reaktivního proteinu [CRP]) byly nízké.

V průběhu studie zemřelo 191 osob (= 19 % všech pacientů); mortalita z kardiovaskulárních příčin představovala 53 % ze všech úmrtí (95 osob). Relativní riziko celkové mortality u pacientů léčených sevelamerem činilo 0,44 ve srovnání s léčbou kalciovými vazači (95% interval spolehlivosti [CI] 0,22–0,88); pro kardiovaskulární mortalitu bylo toto riziko 0,37 (95% CI 0,18–0,75), oba tyto rozdíly jsou statisticky významné. Výsledky byly zpracovány i se zohledněním dalších proměnných, zejména těch, ve kterých se skupiny vstupně lišily (včetně demografie, komorbidit, medikace a laboratorních nálezů), a nižší riziko mortality pro sevelamer se ještě zdůraznilo (0,37 pro celkovou mortalitu a 0,28 pro mortalitu z kardiovaskulárních příčin,  $p < 0,005$ ).

K interpretaci dat komentované studie je ještě třeba doplnit, že mortalita ve skupině léčené sevelamerem byla nižší i po zohlednění méně příznivých charakteristik této skupiny (vyšší fosfatemie, vyšší hodnota PTH, nižší zbývajících funkce ledvin a nižší sérová koncentrace albuminu).

Limitací studie může být počáteční výběr pacientů k léčbě (bez randomizace, na uvážení lékaře), a protože studie nebyla randomizovaná, nelze její výsledky považovat za průkaz, ale pouze za možnost. Autoři v závěru konstatují, že v situaci nedostatku důkazů jsou data důležitá, a navrhnou sevelamer jako terapii první volby v predialýze.

## KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Sylvie Dusilová Sulková, DrSc.

Výběr komentovaného článku byl ovlivněn pragmaticky. Práce dokládá (s omezením plynoucím z metodiky studie), že užívání sevelameru je v predialýze prognosticky příznivější než kalciové vazače fosfátů v gastrointestinálním traktu. Bohužel naši pacienti možnost léčby sevelamerem v predialýze nemají.

Zatímco pro hemodialyzované pacienty je příznivý efekt sevelameru, resp. nekalciových vazačů v porovnání s kalciovými dostatečně doložen a v praxi ho hojně využíváme, podat v predialýze nekalciové vazače v České republice dle pravidel nelze; viz jejich preskripční omezení.

Omezení preskripce sevelameru v predialýze je pro naše pacienty z klinického pohledu nepříznivé. Víme, že vzestup hodnoty PTH nastává již ve stadiu CKD 3a, a vzestup koncentrací fibroblastového růstového faktoru 23 (FGF-23) dokonce ještě dříve. Pro účinnou prevenci později již těžko řešitelných důsledků poruchy minerálové homeostázy a kostního metabolismu je třeba začít s restrikcí fosforu v dietě již v časných stadiích chronického onemocnění ledvin (CKD). Avšak v predialýze samotné omezení příjmu fosforu není dostatečně účinné. Námitky, že až do pokročilého stadia CKD je sérová koncentrace fosforu v normě, neobstojí. Víme, že cenou za zvýšenou močovou frakční exkreci fosforu je hyperparatyreóza, s postižením nejen kostní tkáně, ale s kardiovaskulárním postižením (viz kontext kostní a minerálové poruchy při chronických onemocněních ledvin [CKD-MBD]). Mimochodem již před řadou let byla navržena změna přístupu, jež spočívá v zavedení vazačů fosfátů v gastrointestinálním traktu relativně časně, a to bez ohledu na sérovou koncentraci fosforu.<sup>1</sup>

Metaanalýza studií srovnávajících sevelamer s vazači s obsahem kalcia z roku 2016 shrnuje data u celkem 4 770 pacientů (z nich jen 12 % je dosud nedialyzovaných) léčených vazači fosfátů a ukazuje, že relativní riziko (RR) celkové mortality pro sevelamer je 0,54 (95% CI 0,32–0,93), zatímco kardiovaskulární riziko je sníženo statisticky nevýznamně (RR 0,33, 95% CI 0,07–1,64), tj. kalcium-karbonát není bez rizika.<sup>2</sup> Vyslovené u pacientů v predialýze, sledovaných po dobu téměř pěti let (879 osob léčených kalciovými vazači oproti 3 126 pacientů, kteří neužívali kalciové vazače, resp. žádné vazače), se sice mortalita nelišila, ale užívání kalciových přípravků bylo spojeno s padesátiprocentním nárůstem rizika kardiovaskulárních komplikací (RR 1,583, 95% CI 1,393–1,799).<sup>3</sup>

Analýza 11 randomizovaných studií (4 622 pacientů s CKD 3–5D) ukázala, že pacienti užívající nekalciové vazače fosfátů měli o 22 % nižší celkovou mortalitu ve srovnání s těmi, kteří měli kalciové vazače (RR 0,78, 95% CI 0,61–0,98).<sup>4</sup>

Další práce, kterou je vhodné zmínit, ukazuje, že kalciové vazače fosfátů v predialýze vedly nikoliv k úpravě fosfatemie, ale ke zvýšené zátěži kalcie.<sup>5</sup>

Pro úplnost ještě uvedeme odkaz na úplně původní práci, která ukázala pomalejší progresi koronárních kalcifikací při léčbě sevelamerem, šlo o pacienty hemodialyzované.<sup>6</sup>

Výsledky těchto i dalších studií ukazují, že kalciové vazače v predialýze jsou dvojsečné. Mohou sice korigovat případný deficit kalcia v organismu (kde z komplikovaných příčin klesá hodnota kalcitriolu, a tím i vstřebávání vápníku v gastrointestinálním traktu), ale jednak nikdy nevíme, kolik kalcia se vstřebá, a dále nevíme, kde se kalcium deponuje.

Sevelamer má kromě vazby fosfátů v zažívacím ústrojí i další účinky, zejména na lipidový profil, prozánětlivé markery a uremické toxiny. Váže žlučové kyseliny a tímto mechanismem snižuje koncentraci LDL cholesterolu (cholesterol v lipoproteinech o nízké hustotě). Systematické review a metaanalýza studií srovnávajících sevelamer a jeho pleiotropní účinky s ostatními vazači fosfátů v gastrointestinálním traktu byly nově publikovány v roce 2022. Mimo jiné byl při léčbě sevelamerem doložen významný pokles hodnoty glykosylovaného hemoglobinu, snížení hodnot LDL a celkového cholesterolu, a naopak vzestup hodnot HDL cholesterolu (cholesterolu v lipoproteinech o vysoké hustotě) (vše na hladině významnosti < 0,001).<sup>7</sup>

Pokud bychom zvažovali, že důvodem limitace preskripce sevelameru v predialýze jsou chybějící data, byla by tato práce Moliny a spoluautorů průkopnická. Bohužel z hlediska čisté „evidence-based“ medicíny je její výpověď limitovaná. Přesto však je vhodné zmínit, že sevelamer v predialýze má minimálně u části pacientů své opodstatnění, resp. že kalciové vazače v predialýze nepředstavují výhodu, ale naopak mohou znamenat nevýhodu.

Cenovou nevýhodu sevelameru oproti „levnému“ kalcium-karbonátu zpochybnila zajímavá studie, kdy poměrně sofistikovanou metodou byl poměr cena versus zisk vyjádřen jako roky přidaného života („life-years“, resp. QALY): 5,27 QALY pro sevelamer versus pouze 3,54 QALY pro kalcium karbonát. Je tedy důležité srovnávat cenu nejen ve smyslu financí, ale i ve smyslu přidané hodnoty, tedy ve smyslu medicíny. Limitem aplikovatelnosti dat pro nás je, že studie vznikla v Malajsii. Avšak opačná data, že by kalcium bylo prognosticky či cenově výhodnější, literatura neuvádí.<sup>8</sup>

Jak uvedeno, výběr komentovaného článku byl pragmatický, s cílem poukázat na neutěšenou praxi v predialýze a dát vlastně i podnět k jejímu přehodnocení.

## LITERATURA

1. Kuro-O M. A phosphate-centric paradigm for pathophysiology and therapy of chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl* (2011) 2013;3:420–426.
2. Patel L, Bernard LM, Elder GJ. Sevelamer Versus Calcium-Based Binders for treatment of Hyperphosphatemia in CKD: A Meta-

-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Clin J Am Soc Nephrol* 2016;11:232–244.

3. Tsai PH, Chung CH, Chien WC, et al. Effects of calcium-containing phosphate binders on cardiovascular events and mortality in predialysis CKD stage 5 patients. *PLoS One* 2020;15:e0241435.

4. Jamal SA, Vandermeer B, Raggi P, 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;382:1268–1277.
5. Hill KM, Martin BR, Wastney ME, et al. Oral calcium carbonate affects calcium but not phosphorus balance in stage 3–4 chronic kidney disease. *Kidney Int* 2013;83:959–966.
6. Chertow, GM, Burke, SK, Raggi P. Treat to Goal Working Group. Sevelamer attenuates the progression of coronary and aortic calcification in hemodialysis patients. *Kidney Int* 2002;62:245–252.
7. Basutkar RS, Varghese R, Mathew NK, et al. Systematic review and metaanalysis of potential pleiotropic effects of sevelamer in chronic kidney disease: Beyond phosphate control. *Nephrology* 2022;27:337–354.
8. Goh BL, Soraya A, Goh A, et al. Cost-effectiveness analysis for the treatment of hyperphosphatemia in predialysis patients: calcium based versus non-calcium based phosphate binders. *Int J Nephrol* 2018, Article ID 2138528.