

Cinacalcet a kalcifikace: příslib, který splnila až *post hoc* analýza studie ADVANCE

Floege J, Raggi P, Block GA, et al. Study design and subject baseline characteristics in the ADVANCE Study: effects of cinacalcet on vascular calcification in hemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2010;25:1916–1923.

Raggi P, Chertow GM, Urena-Torres P, 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* 2010;26:1327–1339.

Urena-Torres P, Floege J, Hawley CM, et al: Protocol adherence and the progression of cardiovascular calcification in the ADVANCE study. *Nephrol Dial Transplant* 2012, doi: 10.1093/ndt/gfs356

Jsou prezentovány a komentovány tři články, které se věnují vztahu mezi cévními kalcifikacemi a účinky kalcimimetik. Všechny se opírají o studii ADVANCE a všechny byly publikovány v časopise *Nephrology, Dialysis, Transplantation*.

Studie ADVANCE (A randomized study to evaluate the effects of cinacalcet plus low dose vitamin D on vascular calcification in subjects with chronic kidney disease receiving haemodialysis, registrační číslo studie NCT00379899; Floege 2010) byla nedávno ukončena a její výsledky detailně publikovány (Raggi 2010), včetně navazující *post hoc* analýzy (Urena-Torres 2012). Cílem bylo ověřit hypotézu, že kalcimimetika spolu s malými dávkami aktivátorů receptorů vitamínu D (VDRA) jsou z hlediska progresu kalcifikací cév méně riziková než samotné VDRA bez kalcimimetik. Podporu pro hypotézu představovala experimentální data a první klinické zprávy (Regidor, 2009).

ADVANCE byla multinárodní, multicentrická prospektivní nezaslepená randomizovaná studie dialyzovaných pacientů se sekundární hyperparatyreózou (vstupní iPTH > 300 pg/ml nebo wPTH > 160 pg/ml – test tzv. třetí generace) a detekovanými kalcifikacemi koronárních cév (CAC > 30 Agatstonových jednotek na vstupu do studie). Studie se celkem účastnilo 360 hemodialyzovaných pacientů (průměrný věk 61,5 let; 43 % žen, střední délka dialyzačního léčení 36,7 měsíců), 37 % mělo vstupní Agatstonovo skóre 30–399, 26 % skóre 400–999 a 37 % skóre $\geq 1\,000$. Pacienti byli randomizováni (v poměru 1 : 1) do dvou skupin podle léčebné strategie: kalcimimetika plus nízké dávky VDRA (ekvivalentní 6 μ g parikalcitolu/týden) oproti léčbě výhradně VDRA v měnlivé dávce, avšak bez kalcimimetik (kontrolní skupina). Závěrečné laboratorní i zobrazovací vyšetření CAC bylo provedeno za 52 týdnů trvání studie. Prvních 20 týdnů probíhala tzv. titrační fáze, kdy byla nastavována léčebná dávka, poté následovalo 32 týdnů observační fáze. Primární sledovaný ukazatel byl definován jako procento změny CAC skóre za 52 týdnů oproti CAC při zahájení studie. Z hlediska interpretace výsledků je důležité, že pro číselné vyjádření CAC byly předem zvoleny Agatstonovy jednotky (jinou možností je volumetrické skóre, viz níže).

Z hlediska interpretace výsledků jsou důležitá vyřazovací kritéria: předchozí používání kalcimimetik a/nebo nekalciových vazačů fosfátů, dále nově zahájená léčba statiny či jinými léky snižujícími koncentraci cholesterolu či změna dávky těchto léků (vše v období 30 dní před studií) a dále závažná kardiovaskulární patologie (detaily viz protokol studie, Floege 2010). Kalcimimetika kdykoli v předchozím období dostávalo pouze 9 % pacientů a většina v minulosti dostávala kalciové vazače fosfátů.

Skóre CAC bylo stanoveno CT metodou (MDCT) a jak bylo již uvedeno, výsledek byl podle protokolu vyjádřen v Agatstonových jednotkách (Agatston, 1990). Geometrický průměr CAC skóre na vstupu do studie byl 549 Agatstonových jednotek (95% interval spolehlivosti 480–626). Vstupní Agatstonovo skóre bylo vyšší u diabetiků, u déle dialyzovaných pacientů, u pacientů s vysokými koncentracemi PTH a u starších osob. Bylo však stanovováno i tzv. volumetrické skóre koronárních kalcifikací. Oba způsoby hodnocení CAC (Agatstonovy jednotky i tzv. volumetrické skóre) lze získat souběžně z jednoho CT vyšetření. Obě získané hodnoty spolu velmi dobře korelují, ale numerický výsledek se mírně liší, přičemž volumetrické skóre poskytuje obecně nižší hodnoty (Raggi, 2010), což bylo ve studii ADVANCE opět potvrzeno. Geometrický průměr volumetrického CAC skóre na vstupu byl 450.

V prvotním představení projektu a analýze vstupních charakteristik autoři vysvětlili, že očekávají, že studie přispěje k lepšímu pochopení role kalcimimetik v genezi a progresi cévních kalcifi-

kací. Výsledky by byly aplikovány pro optimální léčbu CKD-MBD u dialyzovaných pacientů (Floegel, 2010).

Vlastní výsledky studie ADVANCE publikovali přibližně o rok později Raggi a spol. ze stejné pracovní skupiny. Koncentrace PTH se snížily, pokles byl v kontrolní skupině méně výrazný. Agatstonovo skóre (medián) se zvýšilo. Nárůst byl o 24 % (95% interval spolehlivosti -22 až +119 %) u pacientů léčených cinacalcetem plus malými dávkami VDRA. V kontrolní skupině léčené výhradně VDRA (bez kalcimimetik) se skóre zvýšilo o 31 % (medián), s intervalem spolehlivosti -9 až +173 %. Rozdíl v nárůstu CAC mezi oběma podskupinami (24 % oproti 31 %) byl těsně nad hranici statistické významnosti ($p = 0,07$). To znamená, že studie ADVANCE při své základní analýze nepotvrdila, že mezi vývojem kalcifikací nastává rozdíl. Z výsledků je navíc patrné, že progresi kalcifikací nastala v obou skupinách (!). Sice byla vizuálně menší u pacientů, kde do léčby hyperparatyreózy byl vřazen cinacalcet, rozdíl v progresi Agatstonova skóre však nedosáhl statistické významnosti.

Kalcifikační skóre CAC, jak výše uvedeno, lze vyjadřovat dvěma způsoby: Agatstonovými jednotkami a volumetrickým skóre. Předem bylo zvoleno Agatstonovo skóre. Proto se volumetrické skóre nedá použít při závěrečném hodnocení jako plnohodnotný výsledek. Přesto je vhodné ho zmínit: volumetrické skóre totiž stoupl významně méně u pacientů léčených kombinací kalcimetikum plus VDRA než u pacientů léčených samotnými VDRA (22 % oproti 30 %; $p = 0,009$). Dále bylo zjištěno, že u pacientů léčených kalcimimetiky se významně méně akcelerují kalcifikace chlopní.

Autoři se zabývali svými výsledky v dalších dílčích analýzách. Především rozčlenili skupinu pacientů léčených kalcimimetiky a VDRA na dvě podskupiny (adherence vs. non-adherence k protokolu) (Urena-Torres 2012). Motivem této *post hoc* analýzy byla skutečnost, že v průběhu studie byly často překročeny povolené dávky VDRA. Plná adherence k protokolu byla jen u 70 pacientů, ti byli dodatečně analyzováni separátně. Jejich vstupní demografická charakteristika odpovídala celému původnímu souboru. Střední dávka kalcimimetika byla přibližně 30 μg (v týdnu 52), což odpovídalo dávce i u pacientů s překročenými dávkami VDRA. Agatstonovo skóre se u těchto „adherentních“ pacientů zvýšilo v průměru o 17,8 %, zatímco u „non-adherentních“ byl průměrný nárůst 39 %, tj. dokonce vyšší než u pacientů léčených pouze VDRA. Statistická významnost dosahuje pro CAC skóre $< 0,02$, pro volumetrické skóre je i zde ještě vyšší ($p < 0,004$).

Kromě kalcifikací koronárních arterií byly posuzovány i kalcifikace srdečních chlopní a kalcifikace hrudní aorty. Prakticky ve všech těchto lokalizacích nastala rovněž progresi, avšak byla mnohem méně vyjádřena u těch pacientů, kteří dostávali cinacalcet a VDRA v dávkách ekvivalentních maximálně 6 μg parikalcitolu za týden.

■ KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Sylvie Dusilová Sulková, DrSc.

Kalcifikace cév a chlopní jsou žhavým tématem současnosti. Je dokumentováno, že u pacientů v dialyzačním programu jsou extrémně výrazné, v čase a s délkou chronické dialýzy progredují a jsou spojeny s nepříznivou prognózou. Postupy, které by kalcifikace zpomalily, či dokonce zastavily jejich progresi, by (hypoteticky) mohly zmírnit kardiovaskulární morbiditu i mortalitu.

Studie ADVANCE je zaměřena výhradně na kalcifikace, nikoli na jejich klinické důsledky. Nesleduje, zda kalcifikace jsou spojeny s klinickými komplikacemi, a už vůbec nehodnotí, zda změny kalcifikací jsou, či nejsou prognosticky významné. Předpokládá však, že pokud by se podařilo najít způsob léčby

sekundární hyperparatyreózy, který by kromě koncentrací PTH příznivě ovlivnil i kalcifikační skóre, bylo by možné tento postup využít i z ve smyslu zlepšení osudu pacientů (Floegel, 2010).

Co z výsledků studie vyplývá? Je toho překvapivě hodně.

Především – kalcifikační skóre se během roku sledování zvýšilo, a to v obou větvích studie. Z hlediska ochrany před kalcifikacemi tedy žádný ze zvolených terapeutických postupů není dobrý, ačkoli se významně zlepšily koncentrace PTH i fosforu. Jak je to možné? Samotní autoři tento náález příliš nekomentují. Lze však najít nejméně dva aspekty, které k progresi kalcifikací mohly přispět: překročení povolených dávek VDRA u části pacientů léčených kalcimimetiky, a zejména – výhradní zastoupení kalciových vazačů fosfátů. Za rok léčby dostali pacienti v obou větvích více než 300 g prvkového kalcia. Jistě se vstřebalo jen zčásti, ale kalciová bilance tedy nebyla negativní či neutrální. Je tedy otázkou, jak by se kalcifikace vyvíjely u vazačů bez obsahu vápníku.

Koncentrace PTH se oproti vstupním hodnotám snížily, avšak průměrné hodnoty nikdy neklesly pod 200 pg/ml a u kontrolní skupiny prakticky nikdy neklesly pod 400–450 pg/ml . Zvolené strategie tedy nebyly srovnatelné z hlediska úpravy hyperparatyreózy, což opět může mít vztah k progresi kalcifikací.

Dalším okruhem, který je vhodné zmínit, je nedodržení protokolu. Ve větví, kde se mělo podle protokolu kombinovat kalcimimetikum (v měnlivé dávce podle tíže hyperparatyreózy) s maximálně 6 μg parikalcitolu týdně, bylo toto zastropování dávky VDRA dodrženo jen u 70 pacientů, tedy méně než u poloviny. Druhá část ve skutečnosti dostávala VDRA v dávce několikanásobně vyšší, dokonce vyšší než v kontrolní skupině (léčené jen VDRA bez kalcimimetik). Proč byl tak často protokol studie porušen? Lékaři měli za úkol léčit hyperparatyreózu. Nabízí se možnost, že tento cíl při minimálních dávkách VDRA nebylo možné splnit. Tomu však výsledky nenasvědčují: hyperparatyreóza byla nejlépe kontrolována právě ve skupině, která dostávala VDRA v malé (předepsané) dávce a k tomu kalcimimetikum.

Konečně třetí linií k zamyslení je metoda hodnocení kalcifikací. Rozdíl mezi skupinami byl statisticky nevýznamný, pokud bylo použito Agatstonovo skóre. Avšak při použití volumetrického skóre byl rozdíl v progresi kalcifikací silně statisticky významný (ve prospěch léčby s kalcimimetikem). Co to znamená? Neznámá to nic jiného, než že výsledek je prostě podmíněn zvolenou vyšetřovací metodou. Pro prezentaci dat studie ADVANCE je to nepříjemné, protože Agatstonovo skóre bylo zvoleno a priori, tudíž podle přísných pravidel kontrolovaných studií je určující metodou, vše ostatní je jen doplňující.

Zpomalení progresi kalcifikací nakonec autoři přeci jen doložili, a sice poté, co *post hoc* zpracovali samostatně podskupinu, která skutečně dodržela protokol (Urena-Torres 2012). Analyzovaných 70 účastníků s plnou adherencí k protokolu mělo stejnou kumulativní dávku kalciových vazačů fosfátů a méně než poloviční kumulativní dávku VDRA, přitom koncentrace PTH se snížila více ($p = 0,05$). *Post hoc* analýza tedy nakonec skutečně ukázala, že z hlediska cévních kalcifikací je důležité nejen jak úspěšně je snížena koncentrace parathormonu u sekundární hyperparatyreózy, ale také jaká kombinace léčiv a v jakých dávkách je zvolena. V každém případě je třeba mít na paměti, že ve smyslu vazačů fosfátů byli pacienti zajištěni výhradně kalciovými přípravky. Průběh celé studie a její závěry jsou zajímavé nejen pro čtenáře, ale nepochybně i pro tvůrce původního protokolu.

Literatura

Agatston AS, Janowitz WR, Hildner FJ, et al. Quantification of coronary artery calcium using contrast computed tomography. J Am Coll Cardiol 1990;15:827–832.

Raggi P, Chertow G, Block G, et al: Comparison of cardiovascular calcium scoring methods in the ADVANCE study. NDT Plus 2010;3:iii557.

Regidor MJA. Cinacalcet reduces vascular and soft tissue calcifications in secondary hyperparathyroidism (SHPT) in hemodialysis patients. Clin Nephrol 2009;71:207–213.