

Koncepce a uspořádání studie ELIXIR: randomizovaná, kontrolovaná studie hodnotící účinnost a bezpečnost dialyzačního roztoku XyloCore – roztoku s nízkým obsahem glukózy

Bonomini M, Davies S, Kleophas W, et al. Rationale and design of ELIXIR, a randomized, controlled trial to evaluate efficacy and safety of XyloCore, a glucose-sparing solution for peritoneal dialysis.

Perit Dial Int 2025;45:17–25.

KLÍČOVÁ SLOVA: dialyzační roztok - chronické onemocnění ledvin - l-carnitin - peritoneální dialýza - xylitol

Dlouhodobé změny peritonea při léčbě peritoneální dialýzou (PD) limitují technické přežití pacientů a jsou hlavním důvodem nutnosti transferu pacientů na hemodialýzu. Expozice peritonea bioinkompatibilním dialyzačním roztokům během PD léčby vede k lokální inflamaci, neoangiogenezi a fibróze, které klinicky reflektují zvýšení propustnosti peritonea jako dialyzační membrány pro nízkomolekulární látky, snížení ultrafiltrační kapacity až ultrafiltrační selhání.

Za hlavní faktor zapříčiňující bioinkompatibilitu dialyzačních roztoků je považován vysoký obsah glukózy, která je používána jako osmotické agens vyvolávající ultrafiltrační, dále vysoká osmolalita, kyselé pH a laktát sloužící jako pufr. Vliv některých faktorů je redukován v tzv. biokompatibilních vícekomorových roztocích. Vysoká expozice glukóze způsobuje nejen lokální alteraci peritonea, ale může také způsobovat systémové nežádoucí účinky spojené s hyperglykemií, jako je inzulinová rezistence, nově vznikající diabetes a kardiovaskulární onemocnění.

Minimalizace toxicity spojené s glukózou je jednou z hlavních výzev terapie peritoneální dialýzou.

V současnosti používané alternativy glukózy jako osmotického agens – glukózový polymer ikodextrin nebo aminosyly – nemohou plně nahradit glukózu, která zůstává nezbytnou složkou dialyzačních roztoků přes svůj toxický efekt. Inovace osmotické složky dialyzačních roztoků by mohla být jednou z cest ke zlepšení klinického přežití peritoneálně dialyzovaných pacientů a prodloužení možnosti léčby peritoneální dialýzou.

Dialyzační roztok XyloCore obsahuje jako osmotická agens L-karnitin a xylitol spolu s nízkou koncentrací glukózy k dosažení dostatečných nutričních a ultrafiltračních účinků. Tyto molekuly by mohly naplnit představu tzv. osmometabolických molekul, tj. látek, které zachovávají funkčnost pobřišnice a zároveň vykazují příznivé metabolické účinky. Obě látky mají molekulární hmotnost podobnou glukóze, jsou ve vodném prostředí vysoce rozpustné, chemicky stabilní a osmoticky aktivní. L-karnitin je přirozeně se vyskytující látka, která se podílí na oxidaci mastných kyselin a ovlivňuje koncentrace intramitochondriálního acetylkoenzymu A (acetyl-CoA) – klíčového metabolického meziproduktu, jenž může snižovat produkci glukózy v játrech a zvyšovat její využití ve svalech. U dialyzovaných pacientů je nedostatek karnitinu častý, jeho suplementace je používána k úpravě anémie a příznaků souvisejících s dialýzou. Úroveň důkazů o jeho účinnosti je nízká, zejména pro heterogenitu vstupních dat a dávek podávaných v klinických studiích. Pouhé doplnění karnitinu, jehož mírný nedostatek je u většiny pacientů závislých na dialýze běžný, nemusí vést k výrazné korekci anémie či ke zmírnění symptomů spojených s dialýzou. Xylitol je pětiuhlíkový cukerný alkohol, který může být exogenního i endogenního původu. Je metabolizován v neoxidační větvi pentózového fosfátového cyklu, přičemž vznikají meziprodukty glykolýzy. Je využitelný jako energetický zdroj, aniž by zvyšoval koncentraci glukózy.

In vitro a *in vivo* modely prokázaly, že roztoky pro peritoneální dialýzu obsahující L-karnitin nebo xylitol mají lepší profil biokompatibility než roztoky na bázi glukózy. *In vitro* data na modelech mezoteliálních a endotelových buněk konzistentně ukazují, že XyloCore nevykazuje prozánětlivé, proangiogenní ani profibrotické účinky a zachovává endoteliální viabilitu. Klinické studie s přidáním těchto osmotických agens do dialyzačního roztoku potvrdily jejich dobrou snášenlivost a nebyly zaznamenány žádné bezpečnostní signály. Dále byly doloženy příznivé metabolické účinky u pacientů léčených kontinuální ambulanti peritoneální dialýzou (CAPD). Při použití xylitolu v dialyzačním roztoku u pacientů s diabetem na inzulinoterapii došlo během pěti měsíců ke zlepšení korekce glykemie a snížení potřeby dávky inzulinoterapie o 50 %. U pacientů bez diabetu bylo během čtyř měsíců používání roztoku s L-karnitinem pozorováno významné zlepšení inzulinové senzitivity.

ELIXIR (EvaLuate the efficacy and safety of XyloCore, a glucose sparing experimental solution for PD) je multicentrická randomizovaná, kontrolovaná, otevřená studie fáze III se zaslepeným hodnocením porovnávající XyloCore (Iperboreal Pharma, Pescara, Italy) s konvenčními glukózovými roztoky u pacientů s chronickým onemocněním ledvin léčených CAPD s cílem potvrdit účinnost a bezpečnost osmometabolického dialyzačního roztoku XyloCore. Pacienti jsou randomizováni v poměru 1 : 1, aby po dobu šesti měsíců dostávali buď XyloCore, nebo pokračovali ve své předchozí léčbě PD s glukózovými roztoky. V obou skupinách jsou pacienti léčeni CAPD, denními výměnami buď se studijními, nebo standardními roztoky, noční výměna je prováděna s ikodextrinem. Randomizace je stratifikována tak, aby bylo dosaženo vyváženého rozdělení mezi dvěma léčebnými skupinami s ohledem na přítomnost diabetu a počet denních výměn. Primárním cílem je demonstrovat non-inferioritu roztoku XyloCore s ohledem na týdenní ukazatel dialyzační dávky (Kt/V_{urea}). Sekundární cíle zahrnují denní ultrafiltraci (UF) a diurézu, reziduální funkci ledvin, krevní lipidové a glykemické parametry (glykovaný hemoglobin [HbA_{1c}], glukóza, inzulin, cholesterol v lipoproteinech o nízké hustotě [LDL

cholesterol], cholesterol v lipoproteinech o vysoké hustotě [HDL cholesterol], celkový cholesterol, triglyceridy) a Chalderovu škálu únavy (dotazník vyplňovaný pacientem pro měření rozsahu a závažnosti únavy). Bezpečnost je sledována prostřednictvím nežádoucích příhod.

Pacienti randomizovaní do skupiny XyloCore dostávají XyloCore v nízké, střední nebo vysoké koncentraci podle koncentrace glukózy v dialyzačních roztocích jejich předrandomizačního PD režimu. Všichni pacienti nadále užívají Extraneal (7,5% ikodextrin) pro noční (dlouhou) výměnu. Osmotická síla a počet denních krátkých výměn jsou upravovány zkoušejícím lékařem podle klinické potřeby. PD režim u obou léčebných skupin je upravován tak, aby bylo dosaženo minimální cílové hodnoty celkového $Kt/V_{urea} > 1,7$ /týden po celou dobu trvání studie.

Do studie by mělo být zařazeno celkem 170 pacientů. Studie byla zahájena v prosinci 2022, její ukončení je předpokládáno v dubnu 2026. Hlavní kritéria pro zařazení do studie zahrnují stabilní stav po dobu tří měsíců před screeningem, absenci peritonitidy ve stejném období, týdenní $Kt/V_{urea} \geq 1,7$ na terapii CAPD s jedno- až třídenními výměnami plus noční dlouhou výměnou se 7,5% ikodextrinem. Mezi hlavní vylučovací kritéria patří klinicky významná jaterní dysfunkce, probíhající akutní infekce, primární hyperoxalurie (PH) a pokročilá srdeční selhání. Pacienti randomizovaní do intervenční skupiny jsou před zahájením léčby XyloCore geneticky testováni na PH typu 1 a 2 vzhledem k částečné metabolizaci xylitolu na oxalátový prekurzor glyoxalát. Pacienti, u nichž se prokáže patogenní mutace v homozygotním stavu, jsou ze studie vyloučeni.

Závěrem, peritoneální dialyzační roztoky obsahující osmometabolické látky mohou nejen významně snížit množství glukózy, považované za hlavní příčinu biokompatibility konvenčních PD roztoků, ale také využít farmakometabolické vlastnosti osmotických agens a korigovat případné metabolické nedostatky nebo abnormality. Výsledky studie ELIXIR pomohou objasnit a definovat vhodné použití PD roztoků obohacených o osmometabolické látky pro terapii PD s cílem prodloužit přežití pacientů léčených peritoneální dialýzou.

KOMENTÁŘ

Doc. MUDr. Alena Paříková, Ph.D.,
Klinika nefrologie TC IKEM, Praha

Dostatečná ultrafiltrace je jedním ze základních cílů adekvátní léčby peritoneální dialýzou. Tradiční konvenční dialyzační roztoky využívají jako osmotické agens glukózu pro její dostupnost, nízkou cenu a vysoké schopnosti navodit efektivní ultrafiltraci během dialyzační výměny. Nicméně dlouhodobá expozice glukózovým roztokům je asociována s progresivními alteracemi peritoneální membrány, které negativně ovlivňují a limitují úspěšnost léčby PD. Lokální i systémové účinn-

ky glukózy na tkáň vystavené jejím vysokým koncentracím jsou poměrně dobře známy, toxicitu zvyšuje nízká hodnota pH a laktát užívaný jako pufr. Během sterilizačního procesu vznikají produkty degradace glukózy (GDP), jejichž kombinace s glukózou urychluje tvorbu pokročilých produktů glykace (AGE). Toxické účinky nízkého pH jsou pravděpodobně omezeny na studie in vitro a experimentální studie, protože u pacientů léčených PD se kyselost čerstvého roztoku rychle

zvysuje v důsledku naředění zbytkovým objemem, který zůstává v dutině břišní po předchozí výměně. Na přelomu tisíciletí bylo vyvinuto několik nových dialyzačních roztoků, které i nadále obsahují glukózu jako osmotické činidlo ve standardních koncentracích, ale mají snížený obsah GDP. Mají vyšší nebo normální pH a některé z nich zcela nebo částečně nahrazují laktát bikarbonátem. Tyto dialyzační roztoky se obvykle označují jako biokompatibilní roztoky, a to i přesto, že obsah glukózy zůstává nezměněn. V závislosti na propustnosti peritonea je přibližně 60 % glukózy během čtyřhodinové výměny vstřebáno. PD pacienti tak ročně absorbují 20–50 kg glukózy korespondující s 80–200 tisíci kcal/rok převyšujícími běžný denní energetický příjem oproti běžné populaci. Absorpce vysokého množství glukózy přispívá k nárůstu hmotnosti po zahájení léčby PD, k uvolňování vysokého množství inzulínu, inzulínorezistenci, poruše lipidové homeostázy a k nárůstu kardiometabolického rizika u pacientů léčených PD. Molekul, které byly testovány jako další potenciální osmotická agens, bylo v preklinických nebo časných klinických studiích mnoho. Za zmínku stojí glycerol, taurin, větvený glycerolový polymer a nízké polydisperzní glukózové polymery. V klinické praxi ale zůstaly komerčně dostupné v rámci bezglukózových dialyzačních roztoků pouze ikodextrin a aminokyseliny, které vzhledem k limitovanému použití 1× denně glukózu nemohou nahradit. Nicméně s jejich využitím je možno dosáhnout snížení denní glukózové nálože o 30–50 %. Ikodextrin, směs glukózových polymerů, navodí ultrafiltraci principem koloidní osmózy, je efektivní zejména pro dlouhé výměny, obávaná toxicita maltózy, na kterou je metabolizován, nebyla prokázána, v současnosti je používán k prevenci hyperhydratace a při epizodách převodnění může být po limitovanou dobu užit i ve dvou výměnách během dne.

Evidence o tom, že L-karnitin a xylitol jsou slibná osmotická agens pro PD pacienty, narůstala během poslední dekády. V roce 2013 byla publikována malá multicentrická randomizovaná, kontrolovaná studie probíhající v osmi dialyzačních centrech. Experimentální skupina 15 pacientů, kterým byl do denních výměn s konvenčními glukózovými roztoky přidáván L-karnitin v množství 2 g/2 l po dobu čtyř měsíců a noční léčba probíhala s ikodextrinem, byla porovnáována s 12 pacienty se stejným režimem léčbou konvenčními roztoky.

Ve skupině pacientů léčených L-karnitinovými glukózovými roztoky bylo pozorováno statisticky významné zvýšení senzitivity na inzulín. Na rozdíl od skupiny se standardními roztoky nedošlo k významnému poklesu diurézy, u obou skupin nedošlo za sledované období k významným změnám funkce peritoneální membrány. V roce 2021 byly publikovány výsledky fáze II prospektivní otevřené multicentrické studie, která zkoumala jednoměsíční použití PD roztoku obsahujícího L-karnitin a xylitol s nízkým obsahem glukózy. Do studie bylo zahrnuto celkem deset pacientů. Všichni byli léčeni CAPD, šest pouze jednou noční výměnou s roztokem glukózy (skupina A) a čtyři byli léčeni třemi denními výměnami s roztokem glukózy a noční výměnou s ikodextrinem (skupina B). Screeningová fáze trvala jeden měsíc, poté pacienti obou skupin přešli do intervenční fáze, ve které konvenční glukózové roztoky byly nahrazeny roztokem s L-karnitinem a xylitolem, dialyzační režim se nezměnil a následovala fáze sledování trvající další měsíc, ve kterém byli pacienti převedeni na původní terapii glukózovými roztoky. Při porovnání experimentální fáze a fáze sledování byla u pacientů pozorována lepší clearance malých solutů beze změny absorpce glukózy v době léčby roztoky L-karnitinu a xylitolu. Denní ultrafiltrace byla zachována a stejně tak denní diuréza zůstala beze změny mezi experimentální fází a fází sledování. Nové PD roztoky založené na osmometabolickém činidle byly dobře snášeny a prokázaly „nehorší“ účinnost (non-inferioritu) ve srovnání se standardními roztoky z hlediska peritoneálního transportu a adekvátnosti.

Slovo ELIXIR pochází z latinského a arabského al iksir, což je označení pro tekutinu s magickým potenciálem léčit, zlepšit nebo něco zachránit. Výsledky studie jsou napjatě očekávané. ELIXIR je důležitou studií pro PD komunitu. Dialyzační roztok XyloCore má potenciál redukovat glukózovou nálož a s ní související toxicitu při zachování dostatečné ultrafiltrace a normohydratace. Pokud bude prokázána non-inferiorita dialyzačního roztoku XyloCore, budou nutné další studie s ohledem na potenciální benefity oproti léčbě konvenčními dialyzačními roztoky, zejména co se týče prezervace peritoneální membrány nebo kardiometabolického profilu. Studie je jedním z důležitých milníků na cestě za lepší léčbou pro pacienty s chronickým onemocněním ledvin léčených peritoneální dialýzou.

LITERATURA

1. Bonomini M, Di Liberato L, Del Rosso G, et al. Effect of an L-carnitine-containing peritoneal dialysate on insulin sensitivity in patients treated with CAPD: a 4-month, prospective, multicenter randomized trial. *Am J Kidney Dis* 2013;62:929–938.
2. Rago C, Lombardi T, Di Fulvio G, et al. A New Peritoneal Dialysis Solution Containing L-Carnitine and Xylitol for Patients on Continuous Ambulatory Peritoneal Dialysis: First Clinical Experience. *Toxins* 2021;13:174.
3. Basso A, Cacciapuoti M, Stefanelli LF, et al. Glucose-Free Solutions Mediated Inhibition of Oxidative Stress and Oxidative Stress-Related Damages in Peritoneal Dialysis: A Promising Solution. *Life* 2024;14:1173.
4. Krediet RT, Parikova A. Glucose-induced pseudohypoxia and advanced glycosylation end products explain peritoneal damage in long-term peritoneal dialysis. *Perit Dial Int* 2024;44:6–15.