

Přetrvávající hyperparatyreóza po transplantaci ledviny a osud štěpu

Vetrano D, Barbuto S, Aguanno F, et al. Pre-transplant and persistent post-transplant hyperparathyroidism and kidney transplant outcomes: a systematic review and meta-analysis.

Clin Kidney J 2026;19:sfag205. DOI: 10.1093/ckj/sfag205

Většina pacientů, kteří přicházejí k transplantaci ledviny (TxL), má sekundární hyperparatyreózu (SHPT), která se po úspěšné transplantaci v čase buď upraví, nebo přetrvává. Tato perzistující SHPT může, ale nemusí být provázena hyperkalcemií. Výjimečně se rozvine hyperparatyreóza terciární s nutností rychlé chirurgické paratyreoidektomie.

Předmětem zájmu komentované práce je výhradně perzistující hyperparatyreóza. Samotná práce je koncipována jako systematický literární přehled a metaanalýza dosavadních publikací. Zpracovává celkem 23 článků, z nichž 19 představuje podklad pro metaanalýzu. Celkem je zahrnuto 26 266 pacientů. Tři studie (12 819 osob) hodnotily vztah SHPT v době ještě před transplantací a 16 studií pracovalo s diagnózou SHPT až v období po TxL (13 447 osob). Sledovány byly celková mortalita, celkové selhání štěpu a selhání štěpu po vyloučení úmrtí (DCGF). Studie samotná je observační (neintervenci) a retrospektivní, z čehož vyplývá i omezení interpretace výsledků. Statistické porovnání hodnotilo rozdíl mezi pacienty s perzistující či upravenou hyperparatyreózou po TxL.

Perzistující SHPT byla definována kategoricky (přítomna/nepřítomna, podle referenčních hodnot koncentrace parathormonu [PTH], které však nebyly v jednotlivých pracích shodné), ale také na základě kontinuálních hodnot PTH; zároveň byly odlišeny podskupiny s hyperkalcemií či bez hyperkalcemie. Vzhledem k heterogenitě dat zvolili autoři pro statistické zpracování kromě klasického modelu náhodných efektů i analýzu podle Hartunga a Knappa, která je konzervativnější.

Samotné hlavní výsledky lze charakterizovat takto:

Přetrvávající SHPT, která byla přítomna již před TxL, neměla vliv na mortalitu po TxL. Klasická analýza sice ukázala statisticky významné riziko DCGF (poměr rizik [HR] 1,42; 95% interval spolehlivosti [CI] 1,07–1,87), ale po korekci podle Hartunga a Knappa se statistická významnost již neprokázala. Předtransplantační SHPT, která perzistuje po TxL, nepředstavuje přesvědčivě prokázané riziko ztráty funkce štěpu.

Naopak perzistující SHPT po TxL byla ve studiích zaměřených pouze na pacienty po transplantaci spojena s horším výsledkem ve všech třech sledovaných ukazatelích. Riziko úmrtí bylo vyšší o 74 % (HR 1,74; 95% CI 1,29–2,35), riziko celkového selhání štěpu bylo více než dvojnásobné (HR 2,16; 95% CI 1,65–2,83) a riziko DCGF bylo téměř dvakrát vyšší (HR 1,92; 95% CI 1,59–2,33). Statistická významnost byla potvrzena i při konzervativní analýze podle Hartunga a Knappa a tato data je nutné považovat za důležitá. Jsou však doložena metodikou, která není považována za zcela průkaznou (viz dále).

Obě podskupiny, SHPT s hyperkalcemií a SHPT bez hyperkalcemie, měly statisticky významně vyšší riziko selhání štěpu. Toto riziko však bylo významně vyšší u pacientů s hyperkalcemií. Konkrétně u normokalcemie bylo vyšší o 66 % (ve srovnání s transplantovanými pacienty bez perzistující hyperparatyreózy; HR 1,66; 95% CI 1,33–2,06), zatímco u hyperkalcemie bylo vyšší více než dvaapůlkrát (HR 2,67; 95% CI 2,02–3,52). Data této části byla metodicky homogenní a rozdíly byly potvrzeny i konzervativnější analýzou. Zjištění, že hyperkalcemie po TxL spojená s perzistující SHPT je prognosticky negativní, lze rovněž považovat za závažné a vzhledem k homogenitě podkladů i za prokázané.

Výše uvedené výsledky se však týkají zpracování kategoricky hodnocených dat. Při hodnocení kontinuálních dat byly výsledky jen hraniční. Standardní zpracování sice ukázalo zvýšení rizika selhání štěpu o 59 %, avšak po Hartungově–Knappově korekci rozdíl ztratil statistickou významnost.

Lze uzavřít, že v intenzivním a trvalém úsilí o dlouhodobě funkční štěp se soustředíme dominantně na imunologické parametry. K nim postupně přistupují i parametry další, například kardiometabolické. Nyní se ukazuje, že ani samotná, celkem nenápadná perzistující SHPT po transplantaci ledviny nemusí být pro štěp zcela bezpečná. Jde však o data, která je třeba ověřit.

KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Sylvie Dusilová Sulková, DrSc.

Prezentovaná práce je snad první, která na takto velkém souboru sledovala, zda celkem obvyklá perzistující SHPT po TxL představuje pro pacienta a jeho štěp riziko, či zda jde pouze o přidruženou okolnost. Určité informace nyní máme. Samotná komentovaná metaanalýza však nepřináší průkaz, ale podnět. Podnět pro navazující studie, které by však již neměly mít současné metodické limity. Ty zahrnovaly dokonce i chybějící univerzální definici perzistující SHPT, rozdílné schéma laboratorních odběrů v časovém odstupu od TxL, nezaznamenané přispívající faktory progresu (funkce štěpu v čase) a další. Důležité je pochopitelně prospektivní uspořádání.

Na druhou stranu přínosem práce je poskytnutí podkladů k aktivnějšímu přístupu k této každodenní problematice. Výsledky podporují představu, že perzistující SHPT po TxL může nepříznivě ovlivňovat štěp i pacienta neboli že není pouhou laboratorní abnormalitou. Jaké jsou mechanismy souvislosti mezi ztrátou štěpu a hyperparatyreózou? Především se organismus musí vyrovnat s vyšším cirkulujícím množstvím vápníku neboli s hyperkalcemií a často i s hyperkalciurií, která se může odrazit v precipitaci vápníku v renální tkáni. Může se rozvinout nefrokalcinóza s poškozením tubulů a intersticia a v konečném důsledku s jejich fibrotizací. Uplatňuje se i hemodynamický a profibrotický účinek PTH. Samotná koncentrace PTH tedy ještě nemusí být známkou skutečného poškození a je ji třeba hodnotit v souvislosti s kalcemií, kalciurií, fosfatemí a fosfaturí. Hlavním patofyziologickým momentem poškození parenchymu je hyperkalciurie, ale ani kalciurie jako taková není zcela spolehlivá. I za podmínek normokalciurie může k nefrokalcinóze docházet a taková normokalciurie vlastně ukazuje, že kalcium, které se deponuje ve tkáni, již není obsaženo v moči. Účastníkem celého procesu je kalcium-senzitivní receptor (CaSR). Je přítomen i v renálních tubulech a je důležité vědět, že kalcimimetika sice snižují kalcemii (a koncentraci PTH), avšak za cenu zvýšení obsahu vápníku v moči neboli za cenu hyperkalciurie.

Výsledky sice podporují systematické sledování hodnot PTH a parametrů minerálového metabolismu po transplantaci a aktivní vyhledávání nemocných s přetrvávající hyperparatyreózou, ale k samotnému terapeutickému řešení návod nedávají. Proto doplňujeme text ještě o jinou práci zaměřenou na srovnání dvou způsobů korekce SHPT (kalcimimetika nebo paratyreoidektomie) ještě před transplantací.¹ Soubor 5 094 osob s daty z amerického registru transplantací (SRTR) a databáze Medicare byl sledován tři roky po TxL, vyhodnocení dat bylo

retrospektivní. Všichni měli léčenou SHPT v předtransplantačním období (v 96 % kalcimimetika, ve 4 % paratyreoidektomie [PTX]). Sledovány byly ukazatele jako rozvoj terciární hyperparatyreózy po TxL, opožděný rozvoj funkce štěpu, akutní rejeckce, selhání štěpu a úmrtí v době sledování.

Výsledky potvrdily, že PTX před transplantací velmi významně snižuje riziko posttransplantační terciární hyperparatyreózy. Všechny detailní analýzy byly v tomto směru ve shodě a dokumentují přínos chirurgické PTX ještě před transplantací, pokud je hyperparatyreóza závažná a není předpoklad, že se po TxL upraví. Navíc u pacientů bez PTX může nutnost PTX v čase nastat, ať již časné po TxL, či i později. Pacienti, kteří podstoupili PTX ještě před transplantací, měli numericky méně časté fraktury a kardiovaskulární příhody, rozdíl však nebyl statisticky významný. Časné ani dlouhodobé výsledky samotných transplantací se však nelišily, a to ani ve výskytu opožděné funkce štěpu či akutní rejeckce, a nebyl rozdíl ani v mortalitě a v celkovém selhání štěpu či selhání štěpu hodnoceném jako DCGF.

Výsledky podporují představu, že úspěšnější kontrola SHPT před transplantací může snížit pravděpodobnost přetrvávající/terciární hyperparatyreózy po TxL. Kalcimimetikum sice principiálně koncentraci PTH snižuje, avšak jeho účinek nemusí být u dlouhodobě dialyzovaných pacientů dostatečný k odstranění autonomní aktivity přístětných tělísek. Paratyreoidektomie naproti tomu představuje definitivní zásah do patofyziologické změny přístětné tkáně. Autoři proto upozorňují, že u některých pacientů může dlouhodobá léčba kalcimimetikem pouze odkládat definitivní chirurgické řešení.

Tento závěr je důležitý zejména v kontextu současných poznatků o prognostickém významu přetrvávající SHPT po transplantaci. Jak ukazují i komentovaný systematický přehled a metaanalýza, perzistující hyperparatyreóza po TxL je, resp. může být spojena s vyšším rizikem mortality a selhání štěpu. Studie Mathura a kolektivu proto nabízí možné vysvětlení, jak již předtransplantační management SHPT může ovlivnit jeden z významných rizikových faktorů po transplantaci, byť její data jsou retrospektivní a observační. Přesto jsou výsledky klinicky významným podkladem pro rozvahu, jak postupovat před transplantací. O období po transplantaci však máme málo konkrétních dat, a i když komentovaná metaanalýza poskytuje jen omezeně platné výsledky, perzistující hyperparatyreóza po TxL, zejména pokud je spojena s hyperkalcemií, přináší pravděpodobně prognostické riziko. Budoucí studie jsou nezbytné.

LITERATURA

1. Mathur A, Sutton W, Ahn JB, et al. Association between treatment of secondary hyperparathyroidism and posttransplant outcomes. *Transplantation* 2021;105:e366–e374.