

Erytropoetická odpověď a prognóza u pacientů s diabetem 2. typu a chronickým onemocněním ledvin

Solomon SD, Uno H, Lewis EF, et al. Erythropoietic response and outcomes in kidney disease and type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2010;363:1146–1155.

Anémie je u dialyzovaných pacientů i u pacientů s chronickou renální insuficiencí (Vlagopoulos et al., 2005) spojena se zvýšeným kardiovaskulárním rizikem. Vyšší kardiovaskulární riziko měli ale i dialyzovaní pacienti (Besarab et al., 1998) i pacienti s chronickou renální insuficiencí (Singh et al., 2006) léčení rekombinovaným lidským erythropoetinem a randomizovaní k vysokému cílovému hematokritu (Besarab et al., 1998). Rezistence na endogenní erythropoetin i na exogenní podávání látek stimulujících erythropoezu (ESA) může být jednou z důležitých příčin jak anémie (resp. její tíže), tak zvýšeného kardiovaskulárního rizika (těmto pacientům jsou obvykle podávány vysoké dávky ESA ve snaze dosáhnout cílových hodnot hemoglobinu).

Léčba darbepoetinem nesnížila ve srovnání s placebem ve studii TREAT (Trial to Reduce Cardiovascular Events with Aranesp Therapy) u anemických (s hemoglobinem < 110 g/l), dosud nedialyzovaných pacientů s diabetem a chronickou renální insuficiencí (kalkulovanou glomerulární filtrací 20–60 ml/min/1,73 m²) kardiovaskulární riziko ani mortalitu, naopak pacienti léčení darbepoetinem měli zvýšené riziko cévní mozkové příhody.

V komentované sekundární analýze studie TREAT sledovali autoři vztah mezi iniciální erytropoetickou odpovědí na darbepoetin a prognózou pacientů. Pacienti randomizovaní k léčbě darbepoetinem jej dostávali v iniciální dávce 0,75 µg/kg hmotnosti, další dávky darbepoetinu byly podávány ve dvoutýdenních intervalech a upravovány dle dosaženého hemoglobinu s cílem dosáhnout a udržet koncentraci hemoglobinu na cca 130 g/l. Po dosažení cílové koncentrace hemoglobinu byl darbepoetin podáván v měsíčních intervalech. V placebové větvi dostávali pacienti injekce placeba, pokud hladina hemoglobinu neklesla pod 90 g/l, poté byli léčení darbepoetinem, dokud koncentrace hemoglobinu nedosáhla ≥ 90 g/l.

Pro potřeby této retrospektivní analýzy byli pacienti v aktivní (léčení darbepoetinem) a pro srovnání i placebové větvi rozděleni do čtyř kvartilů dle koncentrace hemoglobinu dosažené po měsíci léčby (po dvou dávkách darbepoetinu).

U pacientů v nejnižším kvartilu (s nejhorší odpovědí na darbepoetin) klesla po dvou dávkách darbepoetinu koncentrace hemoglobinu v průměru o 2 g/l. Mezi těmito pacienty byly ve srovnání s pacienty s dobrou erytropoetickou odpovědí (zbývající tři kvartily) více zastoupeny ženy, pacienti méně často kouřili, měli vyšší BMI, častější anamnézu kardiovaskulárního onemocnění, byli častěji léčení antagonisty aldosteronu, měli hraničně nižší sérovou koncentraci kalia, hraničně vyšší CRP, nižší ferritin a nižší saturaci transferinu.

Dávka darbepoetinu, kterou pacienti dostali mezi 5.–12. týdnem léčby, negativně korelovala se vzestupem hemoglobinu v prvních čtyřech týdnech. Přes dvojí zvýšení dávky darbepoetinu byla koncentrace hemoglobinu na konci 12. týdne u pacientů se špatnou iniciální erytropoetickou odpovědí stále nižší než u pacientů s dobrou odpovědí. I po třech měsících zůstávala střední dávka darbepoetinu u pacientů se špatnou erytropoetickou odpovědí

významně vyšší než u pacientů s dobrou erytropoetickou odpovědí (232 µg vs. 167 µg; $p < 0,001$), mírně, ale statisticky významně nižší byla u těchto pacientů i hodnota hemoglobinu (122 vs. 124 g/l; $p < 0,001$). Obě skupiny se nelišily po dobu sledování ani v dávce podávaného železa, ani v počtu transfuzí.

Pacienti se špatnou erytropoetickou odpovědí měli v průběhu sledování vyšší výskyt primárního složeného kardiovaskulárního parametru (relativní riziko [RR] 1,31) a vyšší mortalitu (RR 1,41) než pacienti s dobrou erytropoetickou odpovědí i než pacienti v placebové větvi. Výskyt primárního složeného kardiovaskulárního cílového parametru byl u pacientů s dobrou erytropoetickou odpovědí stejný jako u pacientů v placebové větvi. Naproti tomu výskyt cévních mozkových příhod byl ve srovnání s placebovou větvi vyšší u pacientů léčených darbepoetinem se špatnou i dobrou erytropoetickou odpovědí.

Bylo prakticky nemožné předpovědět špatnou erytropoetickou odpověď na základě panelu 92 vstupních klinických a laboratorních charakteristik. Stanovení erytropoetické odpovědi způsobem použitým v komentované analýze ale zvýšilo schopnost predikce kardiovaskulárních příhod i mortality o 7 %.

■ KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Vladimír Tesař, DrSc.

Vstupní špatná erytropoetická odpověď (během prvního měsíce podávání darbepoetinu) tedy byla spojena s vyšším rizikem kardiovaskulárních příhod a vyšší celkovou mortalitou ve srovnání jak s pacienty s dobrou erytropoetickou odpovědí, tak s pacienty v placebové větvi. Pacienti se vstupní špatnou erytropoetickou odpovědí měli nižší hemoglobin a dostávali vyšší dávky darbepoetinu v průběhu celé studie.

Negativní prognostický význam špatné odpovědi na ESA byl již u dialyzovaných pacientů popsán v předchozích studiích (Messana et al., 2009), v této analýze studie TREAT byla ale špatná erytropoetická odpověď definována na základě vstupní odpovědi dosud neléčených pacientů na standardizovanou dávku ESA, zatímco v předchozích studiích obvykle šlo o retrospektivní hodnocení vztahu měněné (často progresivně zvyšované) podávané dávky a dosaženého hemoglobinu v určitém sledovaném období. Významný je také průkaz prognostického významu špatné erytropoetické odpovědi i u dosud nedialyzovaných pacientů s chronickou renální insuficiencí, a to v rámci dlouhodobého prospektivního sledování.

Pacienti se špatnou erytropoetickou odpovědí v této sekundární analýze studie TREAT měli ve srovnání s pacienty s dobrou erytropoetickou odpovědí mírně horší parametry metabolismu železa (ačkoli byli léčení srovnatelnými dávkami železa) a mírně vyšší CRP. Špatná odpověď na ESA je pravděpodobně projevem závažnosti celkového stavu, v této analýze ale bylo prakticky nemožné na základě velkého množství klinických i laboratorních parametrů rezistenci na ESA predikovat. Lepší predikce mortality a rizika kardiovaskulárních příhod u pacientů se špatnou erytropoetickou odpovědí ukazuje na potenciální užitečnost rutinního stanovení tohoto parametru.

Ačkoli dostávali pacienti s nejhorší erytropoetickou odpovědí nejvyšší dávky darbepoetinu, na základě dat z této sekundární analýzy studie TREAT nelze rozhodnout, zda vyšší riziko kardiovaskulárních příhod či vyšší mortalita souvisí s vyšší podávanou dávkou darbepoetinu. Naproti tomu rychlejší vze-

stup hemoglobinu nebyl spojen s vyšším kardiovaskulárním rizikem, naopak pacienti s největším vzestupem hemoglobinu v prvním měsíci léčby měli nejnižší riziko smrti i kardiovaskulárních příhod.

Současná doporučení pro léčbu anémie u pacientů s chronickou renální insuficiencí a selháním ledvin stanovila na základě vyššího kardiovaskulárního rizika pacientů randomizovaných k vyššímu cílovému hemoglobinu v některých randomizovaných studiích (Besarab et al., 1998; Singh et al., 2006) horní hranici cílového hemoglobinu < 125 g/l (KDOQI guidelines, 2007). Jestliže je ale prediktorem mortality a kardiovaskulárního rizika rezistence na ESA (resp. špatná iniciální erythropoetická odpověď), nikoli dosažená koncentrace hemoglobinu (a dokonce ani rychlost jejího dosažení), měla by být racionalita tohoto přístupu přehodnocena. Je pravděpodobné (ale mělo by to být ověřeno dalšími klinickými studiemi), že u pacientů s dobrou erythropoetickou odpovědí je možné bezpečně zvýšit hemoglobin i na hodnoty vyšší než běžně doporučované (KDOQI guidelines, 2007), naproti tomu je zřejmé, že u pacientů se špatnou erythropoetickou odpovědí je přínos léčby ESA nejistý a zejména zvyšování dávek na vyšší než běžné by mělo být velmi dobře zváženo.

Literatura

Besarab A, Bolton WK, Browne JK, et al. The effects of normal as compared with low hematocrit values in patients with cardiac disease who are receiving hemodialysis and epoetin. N Engl J Med 1998;339:584–590.

KDOQI Clinical Practice Guidelines and clinical practice recommendations for anemia in chronic kidney disease: 2007 update of hemoglobin target. Am J Kidney Dis 2007; 50:471–530.

Messana JM, Chuang CC, Turenne M, et al. Association of quarterly average achieved hematocrit with mortality in dialysis patients: a time-dependent comorbidity-adjusted model. Am J Kidney Dis 2009;53:503–512.

Singh AK, Szczech L, Tang KL, et al. Correction of anemia with epoetin alfa in chronic kidney disease. N Engl J Med 2006;355:2085–2098.

Vlagopoulos PT, Tighiouart H, Weiner DE, et al. Anemia as a risk factor for cardiovascular disease and all-cause mortality in diabetes: the impact of chronic kidney disease. J Am Soc Nephrol 2005;16:3403–3410.