

Vyšší sérové koncentrace PTH jsou u dialyzovaných pacientů prognosticky nepříznivé. Jsou doporučení KDIGO z roku 2009 nepřiměřeně široká?

Floege J, Kim J, Ireland E, Chazot Ch, Drueke T, de Francisco A, Kronenberg F, Marcelli D, Paslick-Deetjen J, Schrenthaler G, Fouqueray B, Wheeler D on behalf of ARO investigators: Serum iPTH, calcium and phosphate, and the risk of mortality in a European hemodialysis population. *Nephrol Dial Transplant* 2010; in print.

V roce 2007 byla zahájena evropská aktivita s názvem Analysing Data, Recognising Excellence and Optimising Outcomes (ARO) CKD Research Initiative. Jejím cílem bylo vyhodnotit definované informace u velké a přesně sledované kohorty dialyzovaných pacientů ze zemí západní i východní Evropy s cílem určit, které ukazatele jsou prognosticky nepříznivé, a navrhnout, jak léčbu a prognózu pacientů zlepšit. Komentovaná práce autorů Floege et al. uvádí výsledky vztahů mezi koncentrací kalcia, fosforu a PTH v séru a dlouhodobou prognózou hemodialyzovaných pacientů.

Celkem bylo sledováno 11 153 osob, náhodně vybraných z populace pacientů dialyzovaných v době mezi lednem 2005 a prosincem 2006 v jedenácti evropských zemích (včetně ČR). Pro analýzu byli pacienti rozděleni na incidentní (nově zařazení) a prevalentní (již v dialyzačním programu). Jako incidentní byli kvalifikováni ti, kteří byli na začátku sledování léčeni kratší dobu než šest měsíců. K vyřazovacím podmínkám patřily mj. chybějící laboratorní či klinická data, stav po parathyreoidektomii (celkem 217 osob, tj. přibližně 2 %) a další. Je vhodné uvést, že i léčba kalcimimetiky patřila mezi vyřazovací kritéria. Vyřazeni byli i pacienti, kteří zemřeli do tří měsíců po zahájení dialýzy (vysoce riziková skupina již na počátku, tj. která by mohla zkreslit skutečný vztah mezi CKD-MBD [chronic kidney disease – mineral bone disorder] a mortalitou). Po zohlednění těchto podmínek bylo sledováno celkem 7 970 pacientů. Střední doba sledování byla 20,9 měsíce (mezikvartilové rozmezí 9,8–23,9).

Během sledování zemřelo 19 % osob (tj. roční mortalita přibližně 14 %); 5 % osob bylo úspěšně transplantováno. Protože u 11 % nebyla dostupná další longitudinální data, konečná analýza byla provedena u 5 210 osob (tj. 65 % původního souboru).

Podle koncentrace PTH byli pacienti rozděleni do pěti skupin. Nejnižší koncentrace (< 75 pg/ml) byly spojeny s vyšším věkem, diagnózou DM, kardiovaskulárními komplikacemi a předchozím tumorem; dále i s určitými laboratorními charakteristikami, např. vyšší sérovou koncentrací ferritinu, nižší albuminemií a vyšší koncentrací CRP (tj. s laboratorní charakteristikou zánětlivého stavu). Analýza rizika mortality různých koncentrací PTH ukázala „U“ křivku – nejvyšší a nejnižší koncentrace PTH znamenaly zvýšené riziko v porovnání se středním pásmem koncentrací PTH (150–300 pg/ml). Nejnižší riziko mortality bylo u pacientů, jejichž koncentrace PTH byla v rozmezí 150–300 pg/ml (neboli v tom rozmezí, které KDOQI z roku 2003 považuje za cílové). Při zvýšení nad 600 pg/ml bylo riziko zvýšeno o 100 % (tj. dvojnásobné; u diabetiků až trojnásobné). V rozmezí koncentrací 300–600 pg/ml se riziko plynule zvyšovalo, a to shodně při použití běžných i sofistikovaných statistických metod.

Významně nepříznivá byla i kalcémie > 2,75 mmol/l, koncentrace < 2,1 mmol/l byla též nepříznivá, avšak jen mírně. Obdobně jako sérové koncentrace PTH a kalcia, i koncentrace fosforu byla ve vztahu k mortalitě charakterizována „U“ křivkou rizika (tj. riziko bylo nejnižší při „středních“ koncentracích a výchyly fosfatémie směrem dolů i nahoru byly prognosticky nepříznivé).

Koncentrace PTH > 300 pg/ml zvýšila riziko o 20 % (RR 1,2) v neupraveném (unadjusted) modelu analýzy, po započtení ovlivňujících proměnných (adjusted) se toto riziko zvýšilo na 43 % (RR 1,43; interval spolehlivosti 1,14–1,79). Výsledky byly velmi podobné při použití vstupních koncentrací (baseline analysis) i při použití vývoje koncentrací v čase (time-dependent analysis).

Mezi diabetiky a nediabetiky byly určité rozdíly v koncentracích a rovněž ve spojitosti těchto koncentrací a mírou rizika. Jednou z hlavních odlišností byla míra rizika spojená s vysokou koncentrací PTH, a to až na trojnásobek.

Souhrnně výsledky potvrzují, že zvýšení fosfatémie je rizikové a že je žádoucí udržet koncentraci kalcia i fosforu v séru co nejbližší normálnímu rozmezí; současně ukazují, že koncentrace PTH < 150 pg/ml a > 300 pg/ml nelze považovat za bezpečné.

■ KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Sylvie Dusilová Sulková, DrSc.

V roce 2003 byla publikována doporučení KDOQI, která stanovila cílové koncentrace fosforu, kalcia a parathormonu pro pacienty s CKD stadia 3–5 (KDOQI, 2003). U hemodialyzovaných pacientů doporučila fosfatémii snížit pod 1,78 mmol/l, neboť vyšší koncentrace byly podle epidemiologických studií spojeny s vyšší mortalitou (Block, 2004). Jednalo se o data amerických databází. Komentovaná práce, která zpracovává velkou evropskou kohortu incidentních i prevalentních pacientů, tato data potvrzuje. Lze konstatovat, že koncentrace fosforu u dialyzovaných pacientů má být co nejlépe kontrolována a že v tomto požadavku je mezi autory naprostá shoda.

Poněkud složitější je přístup k cílovým koncentracím PTH. Doporučení KDOQI určila rozmezí 150–300 pg/ml. Podkladem však nebyly studie mortalitní, ale korelační (kostní obrat v bioptických nálezech vs. PTH v séru). Vzhledem k tomu, že rozmezí byla stanovena konkrétně a srozumitelně, záhy byla v praxi akceptována, a to přesto, že samotní autoři je považovali za orientační.

Řada pozdějších studií si položila shodnou otázku: jaký je vztah mezi koncentrací PTH a prognózou? Odpovědi jsou (byly) různé a lze je dohledat v textu doporučení KDIGO (viz dále),

všechny však zjišťovaly jako rizikové koncentrace nad 400 pg/ml, dokonce nad 600 pg/ml (Kalantar-Zadeh, 2006). To znamená, že exaktní limit PTH, nad/pod který nelze doporučit léčbu, byl relativně vysoký a navíc heterogenní. S tímto východiskem pracovali autoři, kteří v roce 2009 v *Kidney International* publikovali doporučení KDIGO týkající se cílových koncentrací kalcia, fosforu a parathormonu v diagnostice a léčbě CKD-MBD (KDIGO, 2009).

Jak většina mezinárodní i domácí nefrologické obce pravděpodobně již ví, doporučené rozmezí koncentrací PTH se pohybuje od dvoj- do devítinásobku referenčního rozmezí dané laboratoře. Předchozí text komentáře se pokusil tento široký rozptyl již předem obhájit. Následující odstavec ho poněkud blíže vysvětlí a zasadí do pozitivního kontextu. Závěr komentáře však přinese určitou kritiku takto širokého pásma a oslabí jeho validitu, a to právě v reakci na nově publikovaná data komentované studie evropských autorů.

Jak nahlížet na doporučení KDIGO? Bez ohledu na znění jednotlivých paragrafů, ve svém celku přinesla řadu pozitiv. Potvrdila, že cílové koncentrace kalcia a fosforu mají být v normálním rozmezí. Dokument KDIGO dále opakovaně a naléhavě upozorňuje na nutnou spolupráci laboratoře a kliniky (znalost laboratorní metodiky a způsob získání výsledků, zacházení se vzorkem v preanalytické fázi aj.). Velmi cenný je však důraz na časový aspekt a časové vztahy: všechny naměřené hodnoty je třeba posuzovat longitudinálně (nikoli izolované aktuální hodnoty). Důvodem k zahájení či úpravě léčby je nejen výchylka mimo doporučenou mez, ale její výrazná změna od předchozí hodnoty, a to i tehdy, pokud zůstává v doporučeném pásmu. Konkrétně to znamená, že není správné tolerovat jakoukoli koncentraci PTH, pokud je vyšší než dvojnásobek a nižší než devítinásobek limitu normálních hodnot. Lze tolerovat jen tu hodnotu, která se příliš neliší od hodnoty předchozí.

Jak však ukazují data komentované studie, je ke zvážení, zda horní pásmo tolerovaných koncentrací PTH nemáme posunout v denní praxi směrem dolů. Komentovaná práce k tomu přináší pádné argumenty.

Kromě prognostického aspektu je v komentáři vhodné zmínit i klinické souvislosti. Vysoká koncentrace PTH znamená vždy nadměrnou aktivitu příštítných tělísek. Nízká (resp. normální) koncentrace však nemusí znamenat jen dobře zaléčenou hyperparatyreózu, ale i nějakou jinou komplikaci, která může být s tímto spojena (data komentované práce např. ukazují souvislost mezi nízkou hladinou PTH a laboratorními známkami zánětu). Vysoká koncentrace kalcia je obvykle iatrogenní, tím může být nepřímo spojena s výchozím stavem, který byl léčen (hyperparatyreóza). Vysoká koncentrace fosforu je vždy nepříznivá (fosfor je uremický toxin). Nízká koncentrace fosforu však neznamená, že by pacient měl původní hyperfosfatémii patřičně kontrolovanou. Může totiž znamenat malnutrici (nízký přívod fosforu dietou při špatné výživě). Pro praxi je tedy třeba vždy zvažovat, zda daná hodnota reflektuje skutečně čistou poruchu metabolismu fosforu a vápníku, či zda je modifikována dalšími metabolickými důsledky spojenými se selháním ledvin.

Literatura

Block GA, Klassen PS, Lazarus JM, et al. Mineral metabolism, mortality, and morbidity in maintenance hemodialysis. *J Am Soc Nephrol* 2004;15:2208–2218.
Kalantar-Zadeh K, Kuwae N, Regidor DL, et al. Survival predictability of time-varying indicators of bone disease in maintenance hemodialysis patients. *Kidney Int* 2006;70:771–780.

Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). KDIGO Clinical Practice Guideline for the Diagnosis, Evaluation, Prevention, and Treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). *Kidney Int Suppl* 2009;76:S1–130.
National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for bone metabolism and disease in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2003;42:S1–S201.