

Fosfokalciový metabolismus v prvních měsících po transplantaci ledviny

Evenepoel P, van den Bergh B, Naesens M, de Jonge H, Mammens B, Claes K, Kuypers D, Vanrenterghem Y. Calcium metabolism in the early posttransplantation period. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009;4:665–672.

Úspěšná transplantace ledviny znamená zásadní a pozitivní změnu. Vnitřní prostředí se upraví, resp. podstatně více přiblíží fyziologickému stavu a léčba předchozího selhání ledvin některou z eliminačních metod může být skokově ukončena. Skutečnost, že určité doprovodné projevy selhání ledvin nejsou transplantací vyřešeny v krátké době a trvají (byť se mohou zmírnit, avšak takovéto zlepšení zdaleka není jisté), zůstává přinejmenším v časném potransplantačním období v pozadí zájmu kliniků.

Tématem práce je vývoj fosfokalciového metabolismu v prvních třech měsících po transplantaci ledviny. Studie je koncipována jako prospektivní a observační (neintervenci) a byla provedena u 201 pacientů transplantovaných v letech 2004–2006 v jednom centru. Délka sledování byla 13 týdnů.

Předchozí dialyzační léčba trvala v průměru téměř tři roky (33,6 měsíců), přibližně 80 % pacientů bylo léčeno hemodialýzou, 20 % peritoneální dialýzou, preemptivní transplantace byla výjimkou. Průměrný věk příjemců byl 54,5 let (zastoupení mužů 62 %). Diabetici představovali necelých 8 %.

Bezprostředně před transplantací byly stanoveny sérové koncentrace kalcia, fosforu, PTH (metodika 3. generace, „whole“ PTH, kompletní molekula 1-84PTH; referenční rozmezí 3–40 pg/ml) a koncentrace kalcitriolu a kalcidiolu. Po třech měsících byly k těmto parametrům navíc přidány i odpady kalcia a fosforu do moči (včetně výpočtů exkrecních frakcí).

Koncentrace kalcia a fosforu v krvi byly monitorovány v rámci ambulantních pravidelných kontrol nejméně jedenkrát týdně a byly analyzovány jejich trendy. Vybraná data byla porovnána s údaji osob transplantovaných v letech 2001–2002, tj. v období, kdy strategie léčby hyperparathyreózy a fosfokalciového metabolismu byla odlišná (historická kontrolní skupina).

Sedmdesát procent pacientů přicházejících k transplantaci bylo léčeno kalciovými vazači fosfátů. Část z nich pravděpodobně měla léčbu kombinovanou, neboť nekalciové vazače užívalo 40 % osob. Aktivní metabolity vitamínu D byly indikovány v 34 %. Terapie

metabolity či analogy vitamínu D, stejně jako vazači fosfátů, byla v okamžiku transplantace přerušena. Pacienti, kteří byli kdykoli v předtransplantačním období léčeni kalcimimetiky, nebyli do studie cíleně zařazeni.

Vstupní koncentrace PTH byla v průměru 104 pg/ml. U 35 % osob byla vyšší než horní mez doporučeného rozmezí (tj. v případě wPTH > 160 pg/ml). Po třech měsících byl zaznamenán významný pokles PTH – průměrná koncentrace PTH byla 36 pg/ml. Přesto měla velká část (více než 40 % pacientů) koncentraci wPTH po třech měsících vyšší než 160 pg/ml. Snížil se však podíl hyperparathyreózy v souboru, tj. celkovým trendem byla normalizace PTH (34 % pacientů se ocitlo v pásmu doporučeného rozmezí, oproti původním 25 %).

Koncentrace kalcia v krvi stoupla (po přechodném významném poklesu bezprostředně po transplantaci, viz dále) a průměrná koncentrace fosforu velmi významně klesla (z 1,55 mmol/l na 0,87 mmol/l, $p < 0,0001$).

Zajímavý byl vývoj koncentrace vitamínu D. Byly stanoveny oba metabolity, kalcidiol (25D) i kalcitriol (1,25D). Zatímco zásobní forma vitamínu D, tj. hodnota 25D, se snížila z průměrných 30 ng/ml na průměrných 22 ng/ml (koncentrace 30 ng/ml se konsensuálně považuje za dolní doporučenou mez), průměrná koncentrace kalcitriolu se zvýšila z 20 na 35 ng/l a výchozí zastoupení pacientů s deficitem této aktivní formy vitamínu D kleslo ze 44 % na méně než 10 %.

Vzestup koncentrace kalcitriolu podle výsledků mnohorozměrné analýze souvisel s lepší funkcí ledvin, s vyšší vstupní koncentrací kalcidiolu a s vyšší koncentrací PTH. Všechny tyto tři determinanty jsou v souladu s teoretickým očekáváním: parathormon v ledvinách zvyšuje konverzi 25D na 1,25D, ke stejnému výsledku přispívá i dobrá funkce ledvin (funkční renální parenchym konvertuje 25D na 1,25D), a stejně tak i vyšší nabídka prekursoru, tj. 25D.

Bezprostředně po transplantaci výkonu byl nápadný pokles kalcémie (o 0,4 mmol/l, což představuje 16 %, a to již v prvním pooperačním dni). Pokles byl markantní i po korekci na sérový albumin (snížení korigované kalcémie o 9 % první pooperační den). Tento pokles byl více vyjádřen u pacientů s nízkou vstupní koncentrací PTH. Ve více než 40 % byl zaznamenán pokles naměřené koncentrace kalcia pod 2,1 mmol/l, nález však byl většinou přechodný. Časový průběh změřené koncentrace kalcia a korigované kalcémie se navzájem významně lišil – zatímco laboratorně stanovená kalcémie byla snížena po delší dobu, korigovaná kalcémie se brzy vrátila do referenčního pásma (a to bez specifické terapie). Celkově koncentrace kalcia v séru vykazovala paralelní změny jako koncentrace albuminu (prudký pokles s následnou postupnou, avšak setrvalou úpravou). Maximální laboratorně změřená průměrná kalcémie byla v devátém týdnu (2,52 mmol/l), zatímco kalcémie korigovaná na sérový albumin dosáhla maxima průměrně již v pátém týdnu a toto maximum bylo nižší (2,45 mmol/l).

U nezanedbatelné části pacientů se vyskytla i hyperkalcémie (Ca > 2,57 mmol/l). V jednotlivých týdnech kolísal výskyt v rozmezí 0–18 %, při korekci na albumin v rozmezí 3–9 %. Celkem byla hyperkalcémie zaznamenána u 27 % pacientů (záznamy z kteréhokoli období). Pacienti, kteří měli vyšší kalcémii, byli charakterizováni nižší fosfatémií, vyšší koncentrací PTH a vyšší kalcirií (absolutní hodnota i exkrecní frakce), což ukazuje spojitost hyperkalcémie s hyperparathyreózou (v dané studii nebyla tato hyperparathyreóza v časném pooperačním období nijak léčena).

Výskyt hyperkalcémie byl i přes výše uvedené okolnosti méně častý než v historické skupině (27 % oproti 41 %; $p = 0,0001$), stejně tak byly v historické skupině vyšší i průměrné koncentrace kalcia.

■ KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Sylvie Dusilová Sulková, DrSc.

Z dat studie a jejich analýzy lze získat cennou představu o vývoji fosfokalciového metabolismu v časném potransplantačním období a podle toho zvážit, zda a jak terapeuticky intervenovat, ať již v časném, tak i v pozdějším (dlouhodobém) průběhu. Je však třeba vědět, že studie byla provedena u souboru o určitých charakteristikách, které je nutno při interpretaci dat vzít v úvahu. K nim patří poměrně dlouhá předchozí délka dialyzačního léčení; přerušení a neobnovení léčby vazači fosfátů i metabolity či analogy vitamínu D; nikdo z pacientů souboru neuzíval před transplantací kalcimimetika; jen nevelké zastoupení diabetiků; zařazení jen pacientů s včasným nástupem funkce štěpu; a v neposlední řadě i poměrně rovnoměrné zastoupení hypoparathyreózy i hyperparathyreózy v souboru.

Základní zjištěné trendy lze charakterizovat a komentovat následovně:

1. Po úspěšné transplantaci se významně sníží fosfatémie. Tímto aspektem se práce zabývá jen okrajově, podle uvedených dat však těžká hypofosfatémie nepředstavovala závažný problém (na rozdíl od některých jiných studií) (Bhan, 2006). Nebyl však sledován fosfatonin FGF-23 a bližší závěry v tomto ohledu práce nepřinášejí.
2. V časném potransplantačním období velmi významně klesá kalcémie, a to již v prvním pooperačním dnu. Avšak pozor, je třeba zohlednit i vývoj – obvykle pokles – sérových koncentrací albuminu. Každé snížení albuminu o 10 g/l (oproti koncentraci 40 g/l) znamená, že k naměřené koncentraci kalcia v séru je třeba připočítat 0,2 mmol/l. Tím získáme hodnotu označovanou jako korigovaná kalcium. Při sledování dynamiky kalcémie v situacích s měnlivou koncentrací albuminu je tato korekce zásadní.
3. Koncentrace kalcia v krvi se po prvním týdnu postupně upravuje (aniž by byla ovlivněna farmakoterapií); tento vývoj je příznivý, avšak nelze ho zcela zevšeobecnit, protože jiné studie varují před častou hyperkalcémií (v přehledu shrnujícím zkušenosti z roku 2008 uvádí Sprague vzestup kalcémie a obavu z hyperkalcémie prakticky ve všech studiích – dva roky po transplantaci se hyperkalcémie vyskytla u 1,4–47 % transplantovaných osob) (Sprague, 2008).
4. Koncentrace nativního vitamínu D u pacientů přicházejících k transplantaci byla akceptovatelná, avšak po třech měsících velmi významně klesla. Aktivní vitamin D se naopak zvyšuje neboli transplantovaná ledvina již záhy po úspěšné transplantaci konvertuje kalcidiol na kalcitriol. Tento očekávaný vývoj je modifikován dalšími okolnostmi, též očekávanými (stavem zásob prekursoru, mírou úpravy funkce ledvin a tíží hyperparathyreózy). Pro praxi tyto modifikace vývoje znamenají potřebu individualizovaného přístupu.
5. I přes vzestup koncentrace kalcitriolu měla stále velká část pacientů kalcitriol v pásmu deficitu, tj. není ho tvořeno dostatečné množství. Protože funkce ledvin je dostatečná a hodnota prekursoru klesla, je ke zvážení, zda cestou k úpravě je suplementace nativního vitamínu D. Navíc, nízké koncentrace 25D jsou podle literatury spojeny s rizikem pokračování hyperparathyreózy po transplantaci (Boudville, 2006).
6. Hyperkalcémie byla méně častá a méně markantní než v historické kontrolní skupině. To může souviset s příznivější úpravou

funkce příštích tělísek již před transplantací (protože hyperkalcémie jako taková souvisela s koncentrací PTH). Mechanismem této hyperkalcémie spojené s vyšší koncentrací PTH je podle autorů prezentované publikace i podle teoretického očekávání resorpce minerálů z kosti, nikoli vyšší vstřebávání kalcia v trávicím traktu či nižší zpětná resorpce v ledvinách. Po úspěšné transplantaci tak hyperparathyreóza významně přispívá k úbytku kostního minerálu (na rozdíl od období před transplantací, kde je ochranná „rezistence skeletu na PTH“).

7. Zastoupení pokročilých forem hyperparathyreózy bylo pravděpodobně ve sledovaném souboru malé. Tento interpretační odhad vychází z toho, že nebyli zařazení pacienti léčení kalcimimetiky, že výskyt hyperkalcémie byl malý a že koncentrace PTH v séru se významně snížila již záhy po transplantaci (v průměru dokonce o více než dvě třetiny).
8. Jedna třetina pacientů přichází k transplantaci s vyšší koncentrací PTH (tomu odpovídají i vlastní zkušenosti), a to i přes to, že jsou pro hyperparathyreózu léčeni. V časném potransplantačním období se koncentrace PTH upraví (a to dokonce bez léčby, viz výše uvedená charakteristika souboru). To znamená, že takovouto restituční kapacitu má samotná úprava funkce ledvin úspěšnou transplantací. U některých pacientů však vyšší koncentrace PTH přetrvávají a jsou spojeny s hyperkalcémií, tyto případy nelze považovat za okrajové (Evenepoel, 2007). Tito pacienti možná časem dospějí k nutnosti parathyreoidektomie. Nelze vyloučit, že včasná a titrovaná léčba (kalcimimetiky?) by měla být aplikována již časně po transplantaci, tímto aspektem se však práce nezabývá.

Lze shrnout, že studie ukazuje přirozený a spontánní vývoj fosfokalciového metabolismu po transplantaci ledviny. Zdá se, že tento vývoj byl příznivý, je však třeba mít na paměti nejen konkrétní studovanou situaci (úspěšně transplantovaní pacienti s charakteristikami uvedenými výše), ale zejména krátkou dobu trvání (tři měsíce), ve které nebyly všechny trendy laboratorních změn ukončeny.

Literatura

- Bhan I, Shah A, Holme J, et al. Post-transplant hypophosphatemia: tertiary „hyper-phosphatonism“? *Kidney Int* 2006;70:1486–1494.
- Boudville NC, Hodsmán AB. Renal function and 25-hydroxyvitamin D concentration predict parathyroid hormone levels in renal transplant patients. *Nephrol Dial Transplant* 2006;21:2621–2624.
- Sprague SM, Belozeroff V, Danese M, et al. Abnormal bone and mineral metabolism in kidney transplant patients – a review. *Am J Nephrol* 2008;28:246–253.