

zmínka o této molekule se objevila časopise Science v roce 2003 (Changelian et al., 2003). Nyní jsou k dispozici první informace o použití této látky u lidí. Autoři pozorovali významný pokles počtů NK buněk v periferní krvi, jinak bylo i vyšší dávkování dobře snášeno a až na herpetické infekce, které mohou odrážet zvýšenou imunosupresi, nebyly závažné nežádoucí účinky dávány do souvislosti se studijní medikací. Studie se tak stane základem pro přípravu dalších fáze vývoje tohoto nového imunosupresiva. Významný pokles NK buněk je ale jistě rizikový pro pozdější vznik tumorů, a naopak pozorované zvýšení výskytu B lymfocytů zase může být rizikem pro vznik humorální reakce, pokud bude preparát podáván časně po transplantaci ledviny.

Tato komentovaná studie byla fází 1 klinického zkoušení. Na stránkách Postgraduální nefrologie se tyto studie většinou nekomentují. Důvod, proč byla vybrána, spočívá ve snaze poskytnout čtenářům informaci o tom, jak se nové molekuly zavádějí do klinické praxe a jak jsou studie fáze 1 připravovány. V současnosti již probíhá fáze 2 klinického zkoušení preparátu CP-690 550. Její výsledky ale budou k dispozici nejdříve za dva roky. Další 2–3 roky potrvá fáze 3 a teprve pak, nevyskytnou-li se neočekávané komplikace a potvrdí-li se účinnost preparátu, bude možno očekávat jeho využití v klinické praxi. Do té doby ale budou k dispozici i další postupy – lze očekávat pokroky v minimalizaci imunosuprese po indukci s novými monoklonálními protilátkami a rovněž lze očekávat pokrok v buněčné terapii (Augustine et al., 2008; Newsome, 2008). Je tak vlastně otázkou, zdali bude CP-690 550 molekulou využitelnou u nemocných po orgánových transplantacích nebo při léčbě autoimunitních onemocnění.

Literatura

Augustine JJ, Poggio ED, Heeger PS, Hricik DE. Preferential benefit of antibody induction therapy in kidney recipients with high pretransplant frequencies of donor-reactive interferon-gamma enzyme-linked immunosorbent spots. Transplantation 2008;86: 529–534.
Changelian PS, Flanagan ME, Ball DJ, et al. Prevention of organ allograft rejection by a specific Janus kinase 3 inhibitor. Science 2003;302(5646):875–878.
Newsome PY. Yet another role for mesenchymal stem cells? Transplantation 2008;85:1548–1549.

Je raloxifen účinný v léčbě osteoporózy u žen s chronickým onemocněním ledvin?

Ishani A, Blackell T, Jamal SA, et al. for the MORE Investigators. The effect of raloxifen treatment in postmenopausal women with CKD. J Am Soc Nephrol 2008;19:1430–1438.

Prevalence úbytku kostní hmoty (bone mineral density – BMD) manifestující se až osteoporózou s progresí renální insuficience nepochybně stoupá. Kromě faktorů společných se zdravou populací (vyšší věk a ženské pohlaví) to jsou další, které doprovázejí CKD, a sice metabolická acidóza, hypogonadismus, hyperparatyreóza a abnormální metabolismus vitamínu D. I přes tuto známou skutečnost jsou ženy s kreatininem vyšším než 2 mg/dl ($> 166 \mu\text{mol/l}$) z většiny randomizovaných studií posuzujících vliv terapie na prevenci fraktur u postmenopauzálních žen vyřazovány. Nelze tedy s jistotou říci, zda léky používané v indikaci osteoporózy u této skupiny nemocných jsou bezpečné, ale hlavně účinné. Nejisté to je i u raloxifenu, nesteroidního benzothiopenu, který se váže na estrogenní receptory v kostech a má prokázaný účinek v redukci rizika vertebrálních fraktur u postmenopauzálních žen.

Autoři studie se zaměřili na sekundární vyhodnocení dat ze studie MORE (Multiple Outcomes of Raloxifen Evaluation) s ohle-

dem na účinnost a bezpečnost léčby raloxifenem u nemocných s různými stupni chronického onemocnění ledvin.

Studie MORE byla tříletá, multicentrická, placebem kontrolovaná, do které bylo zařazeno 7705 postmenopauzálních žen ve věku 31–80 let. Primárním cílem studie bylo prokázat, zda raloxifen snižuje riziko vertebrálních fraktur v porovnání s placebem u nemocných s osteoporózou. Nemocné byly léčené raloxifenem v dávce 60 mg či 120 mg a nebo placebem. Současně všechny dostávaly standardní léčbu 500 mg kalcia a 600 IU vitamínu D na den. Osteoporóza u nich byla verifikována densitometricky s úbytkem T-skóre $> -2,5$, či prostřednictvím rtg prokázané fraktury obrátle. Vylučovacím kritériem pro zařazení byla koncentrace sérového kreatininu $> 2,6 \text{ mg/dl}$ ($225 \mu\text{mol/l}$). Hodnoty GF byly kalkulovány podle Cockcrofta a Gaulta a ženy rozděleny do tří skupin: GF $> 60 \text{ ml/min}$ ($> 1,0 \text{ ml/s}$), GF mezi 45–59 ml/min ($0,75\text{--}0,99 \text{ ml/s}$) a GF $< 45 \text{ ml/min}$ ($< 0,75 \text{ ml/s}$). Po změně klasifikace CKD byly hodnoty GF přepočítávány podle simplifikované MDRD formule a hodnota CKD 3 odpovídala GF 30–60 ml/min ($0,5\text{--}1,0 \text{ ml/s}$). Fraktury byly prokazovány pomocí rtg vyšetření bočního snímku hrudníku a snímku bederní páteře; prováděly se při vstupu a dále po 24 a 36 měsících. Fraktury lebky, obličeje, metakarpů a prstů nebyly hodnoceny jako fraktury související s osteoporózou. Průměrná doba sledování byla 2,6 let.

Skupina nemocných s GF $< 45 \text{ ml/min}$ zahrnovala 1 480 pacientek (20 %), GF mezi 45–59 ml/min mělo 3 493 nemocných (48 %) a 2 343 nemocných (32 %) mělo GF $> 60 \text{ ml/min}$. Ve skupině pacientek s nejnižší GF jich bylo 55, které měly GF dokonce $< 30 \text{ ml/min}$. Celá tato skupina se signifikantně odlišovala od zbývajících dvou s vyšší GF v některých vstupních parametrech, a sice ve vyšším věku, byly delší dobu po menopauze a měly nižší hodnoty BMI (vše na významnosti $p < 0,001$; všeobecně uznávané rizikové faktory osteoporózy). Dále zde byla zaznamenána nižší BMD ve všech vyšetřovaných oblastech (krček femuru, bederní páteř a trochanter), ale současně i nižší prevalence vertebrálních fraktur (55,4 % vs. 63,3 % u GF mezi 45–59 ml/min a 66,2 % ve skupině s GF $> 60 \text{ ml/min}$). Tato nižší prevalence by snad mohla souviset s tím, že v této skupině bylo signifikantně méně pacientek po hysterektomii a současně měly vyšší koncentrace kalcidiolu ($p < 0,001$). Výsledky po tříletém sledování ukázaly, že největší pokles BMD v oblasti krčku femuru ve skupině léčené placebem byl u skupiny nemocných s nejnižší GF ($p = 0,09$). Naopak, u skupiny s touto renální funkcí došlo při léčbě raloxifenem k nejvyššímu nárůstu BMD v krčku femuru v porovnání s ostatními (roční přírůstek BMD o 1 % u skupiny s GF $< 45 \text{ ml/min}$, 0,7 % u GF 45–59 ml/min a 0,6 % nárůst u GF $> 60 \text{ ml/min}$; $p < 0,001$). Léčba raloxifenem byla také spojena se vzestupem BMD v oblasti bederní páteře, rozdíly mezi jednotlivými renálními skupinami ale nebyly signifikantní. Současně studie potvrdila účinnost raloxifenu na pokles vertebrálních fraktur v porovnání s placebem (OR 0,57; IS 0,47–0,69), nebyly ale zaznamenány rozdíly mezi jednotlivými skupinami s rozdílnou renální funkcí. Vliv na snížení incidence nonvertebrálních fraktur ale podávání raloxifenu nemělo.

U nemocných s celkově nižší GF byl zaznamenán vyšší trend k výskytu nežádoucích účinků léčby či nutnosti ukončit léčbu, ať již z důvodů její intolerance či úmrtí. Pokud se ale údaje stratifikovaly na jednotlivé podskupiny (ať již podle Cockcrofta a Gaulta či MDRD) a porovnály s placebem, nedosahovalo toto zvýšení statistické významnosti.

Závěrem tedy autoři uzavírají, že raloxifen prokazatelně zvyšuje kostní denzitu v oblasti krčku femuru i u žen s GF $< 45 \text{ ml/min}$ a vede ke snížení incidence vertebrálních fraktur u všech žen, bez ohledu na renální funkci. Výskyt nežádoucích účinků léčby je

u nemocných s CKD sice vyšší, ale toto zvýšení nedosahuje statistické významnosti, takže i u této skupiny nemocných ho lze považovat za bezpečnou terapii.

■ KOMENTÁŘ

Doc. MUDr. Romana Ryšavá, CSc.

Terapie osteoporózy u postmenopauzálních žen s vyššími stupni CKD se stává velkým terapeutickým problémem. Chybí velké randomizované studie o efektivnosti, ale zejména bezpečnosti případné terapie u této populace. Řada dnes běžně používaných léků, ať již bisfosfonáty či stroncium ranelát, mají v kontraindikacích podávání léku u nemocných s $GF < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ (tedy $< 0,5 \text{ ml/s/1,73 m}^2$). Jejich podávání u stadia 4 a 5 CKD je tedy problematické a staví preskribujícího lékaře do nelehké situace. A přitom existuje celá řada důkazů proto, že tato populace žen je kromě úbytku BMD vystavena i riziku vyšší incidence fraktur v oblasti kyčelního kloubu, jak dokazuje například studie NHANES (Nickolas, 2006). Tato závislost se stává signifikantní s poklesem $GF < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$.

Některé větší studie hodnotící účinnost bisfosfonátů (metaanalýza devíti studií, dohromady 9883 nemocných), prokázaly účinek risedronátu na vzestup BMD a pokles rizika fraktur u všech nemocných bez ohledu na renální funkci (Miller, 2005). Vyřazeny měly být nemocné s kreatininem vyšším než 1,1 násobek normálu. I přes toto vylučovací kritérium bylo risedronátem léčeno 572 žen s $GF < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ($0,5 \text{ ml/s/1,73 m}^2$), u nichž nebyla pozorována větší incidence nežádoucích účinků léku. Podobné zkušenosti byly zaznamenány i s alendronátem (studie FIT), i když opět byly vyloučeny ženy s kreatininem $> 144 \mu\text{mol/l}$ (Jamal, 2007). Do studie s teriparatidem (rekombinantní humánní PTH) byly zařazeny i ženy s GF mezi 30–49 ml/min/1,73 m^2 , u nich byl ale při léčbě zaznamenán signifikantní vzestup kyseliny močové, a tak tato léčba u těžších stadií CKD nebyla doporučena (Miller, 2007). Jediná práce, která

zkoumala účinek antiosteoporotické medikace u dialyzovaných nemocných (celkem 50 žen), porovnávala raloxifen (v dávce 60 mg) s placebem (Hernandez, 2003). Přes krátké trvání sledování – 1 rok – byl zaznamenán vzestup BMD v oblasti bederní páteře, ale ne u krčku femuru. V komentované studii byly zaznamenány výsledky trochu odlišné, a sice zvýšení BMD v oblasti krčku femuru u nemocných s nejnižší GF , zvýšení BMD v oblasti bederní páteře nebylo závislé na renální funkci. Ne zcela vysvětlitelný v této studii je fakt, že ke zvýšení BMD v oblasti bederní páteře dochází u všech nemocných léčených raloxifenem, ale překvapivě také u nemocných na placebo s $GF < 45 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ (na rozdíl od krčku femuru a trochanteru, kde se BMD snižuje). Autoři tento fakt vysvětlují tím, že při jimi použitým typu měření BMD dochází v případě bederní páteře k určité sumaci kostní denzity s kalcifikacemi v cévních strukturách v malé pánvi a tyto kalcifikace (a tím i sumace) jsou tím větší, čím je nemocný vyššího věku a s pokročilejší CKD. Může jít tedy o falešně pozitivní nález zapříčiněný metodickou chybou.

Zdá se tedy, že bychom se léčby osteoporózy u postmenopauzálních žen s CKD nemuseli bát a spektrum možných terapeutických intervencí se rozšiřuje i o raloxifen, samozřejmě při respektování jeho kontraindikací.

Literatura

- Hernandez E, Valera R, Alfonso E et al. Effect of raloxifene on bone metabolism and serum lipids in postmenopausal women on chronic hemodialysis. *Kidney Int* 2003;63:2269–2274.
- Jamal SA, Bauer DC, Ensrud KE et al. Alendronate treatment in women with normal to severely impaired renal function: An analysis of the Fracture Intervention Trial. *J Bone Miner Res* 2007;22:503–508.
- Miller PD, Roux C, Boonen S et al. Safety and efficacy of risedronate in patients with age-related reduced renal function as estimated by the Cockcroft and Gault Method: A pooled analysis of nine clinical trials. *J Bone Miner Res* 2005;20:2105–2115.
- Miller PD, Schwarz EN, Chen P, Misurski DA. Teriparatide in postmenopausal women with osteoporosis and mild or moderate renal impairment. *Osteoporos Int* 2007;18:59–68.
- Nickolas TL, McMahon DJ, Shane E. relationship between moderate to severe kidney disease and hip fracture in the United States. *J Am Soc Nephrol* 2006;17:3223–3232.