

## Je časná korekce anémie u nemocných v predialýze výhodná?

Macdougall IC, Temple RM, Kwan JTC, on behalf of the EPO-GBR-2 Study Group. Is early treatment of anaemia with epoetin- $\alpha$  beneficial to pre-dialysis chronic kidney disease patients? Results of multicentre, open-label, prospective, randomized, comparative group trial. *Nephrol Dial Transplant* 2007;22:784–793.

**K**ardiovaskulární onemocnění (KVO) jsou nejčastější příčinou morbidity a mortality u pacientů s chronickou renální insuficiencí (CHRI). U nemocných s terminálním renálním selháním je mortalita na KVO 20–40krát vyšší než u stejně staré zdravé populace. Ukazuje se, že snížené hodnoty hemoglobinu (Hb) jsou nezávislým rizikovým faktorem rozvoje hypertrofie levé komory srdeční (LVH) u nemocných s CHRI a současně i faktorem mortality u pacientů s KVO. Přestože anémie u osob s chronickým selháním ledvin má nepochybně multifaktoriální etiologii, největší roli hraje jistě snížená produkce erythropoetinu (EPO). Korekce anémie u nemocných s CHRI vede ke zlepšení celé řady sledovaných parametrů, ať již kvality života, schopnosti pracovat a cvičit, zlepšuje nepochybně i jejich kognitivní, sexuální a imunitní funkce. U nemocných dialyzovaných pak normalizace hodnot hemoglobinu zabraňuje rozvoji dilatace levé srdeční komory a částečně ovlivňuje i hypertrofii levé komory.

Cílem komentované práce bylo v randomizované, prospektivní, otevřené a kontrolované studii probíhající ve 24 centech ve Velké Británii posoudit, zda včasná léčba anémie u predialyzovaných nemocných zlepšuje kvalitu života a KV parametrů v porovnání se skupinou nemocných, kde léčba byla zahájena až za situace, kdy Hb klesl pod 90 g/l.

Do studie bylo zařazeno celkem 197 nemocných ve věku 18–85 let s CHRI a kreatininem v rozmezí 150–500  $\mu\text{mol/l}$  (korespondovalo se stadii chronického onemocnění ledvin 2–5 dle K-DOQI, nejvíce bylo ve stadiu 4, kolem 65 % v obou skupinách), u nichž byl předpoklad progresu CHRI do terminálního selhání ledvin v průběhu následujících 1–5 let. Nemocní byli randomizováni v poměru 1 : 2 do skupiny A (zahájení léčby anémie v okamžiku poklesu Hb  $< 110 \pm 5$  g/l) a skupiny B (jen sledování nemocných a léčba EPO zahájena až při poklesu Hb  $< 90$  g/l po dobu alespoň tří měsíců, nebo dříve při poklesu  $< 80$  g/l či při manifestních symptomech anémie). Nemocní v obou skupinách byli léčeni epoetinem- $\alpha$ , ve skupině A (65 pacientů) byla iniciální dávka 1 000 IU dvakrát týdně, ve skupině B (celkem randomizováno 132 pacientů, 55 nakonec vyžadovalo léčbu) 2 000 IU třikrát týdně se snahou o udržení cílových hodnot Hb  $110 \pm 10$  g/l. Epoetinem- $\alpha$  byl aplikován subkutánně (studie byla zahájena v roce 1997) a po zákazu jeho subkutánní aplikace byla studie předčasně ukončena. Nemocní byli dále dlouhodobě sledováni a v případě potřeby byli převedeni na jinou ESA terapii (erythropoetin- $\beta$  či darbepoetin). Ze studie byli vyřazeni pacienti, kteří byli v minulosti již léčeni dialýzou či transplantací, nemocní se srdečním selháním třídy NYHA III a IV či manifestní anginou pectoris, nemocní s AV píštělí, nekontrolovatelnou hypertenzí, závažnými respiračními a jinými cévními onemocněními (v závislosti na rozhodnutí vyšetřujícího). Mezi skupina-

mi nebyl rozdíl v zastoupení pohlaví, diabetiků a nemocných s ICHS, všichni pacienti měli uspokojivé zásoby železa a počty nemocných s přítomností více než 10 % hypochromních erytrocytů byly v obou skupinách srovnatelné. Stanovení LVM (left ventricular mass) bylo prováděno pomocí Pennovy rovnice a potřebné parametry byly získávány během echokardiografického vyšetřování zkušenými vyšetřujícími. Primárním cílem studie bylo posoudit, u které skupiny je vyšší LMV (porovnání prostřednictvím Mann-Whitney U testu). Počty nemocných, kteří dospěli k dialyzačnímu léčení či zemřeli, pak byly porovnávány prostřednictvím  $\chi^2$  testu.

Ve skupině A byla léčba epoetinem- $\alpha$  zahájena ihned po randomizaci a průměrná týdenní dávka v prvním roce léčby byla 1 471 IU, na konci studie pak 2 281 IU. Ve skupině B trvalo v průměru  $13,2 \pm 7,9$  měsíce, než došlo k poklesu Hb  $< 90$  g/l a musela být zahájena terapie epoetinem- $\alpha$ . Průměrná dávka byla v prvním roce 820 IU na týden, v posledním roce sledování pak 2 099 IU/týden. Z původního počtu 197 randomizovaných nemocných dokončilo tříleté sledování jen 40 nemocných (20 v každé skupině). Po celou dobu sledování byla koncentrace Hb ve skupině A vyšší než ve skupině B (měřeno ve 4., 8., 12., 16., 20., 24., 28. a 36. měsíci,  $p < 0,007$ ). Pokud jde o LVM, bylo v obou skupinách zaznamenáno zlepšení nálezu (resp. zmenšení LVM), ale rozdíly mezi skupinami nebyly významné (skupina A pokles z  $266,5 \pm 99,2$  na  $218,5 \pm 67,9$  g; ve skupině B pokles z  $253,0 \pm 85,1$  na  $228,2 \pm 68,4$  g;  $p = \text{NS}$ ). Nicméně při posuzování průměrné změny/úbytku LVM v obou skupinách byl trend k určitému zlepšení patrný spíše ve skupině A než B ( $-15,2 \pm 80,2$  g,  $p = 0,154$ ; ve skupině B  $0,2 \pm 70,3$  g,  $p = 0,981$ ). Mezi skupinami nebylo většího rozdílu, pokud šlo o progresi renálního selhání (v průměru 16 měsíců do zahájení dialýzy v obou skupinách). Úmrtí jako příčina ukončení studie bylo zaznamenáno u jednoho nemocného ve skupině A a u pěti nemocných ve skupině B. Celkové přežití nemocných (hodnoceno pomocí Kaplan-Meierových rovnic) bylo v obou skupinách srovnatelné. V obou skupinách byl zaznamenán poměrně vysoký výskyt nežádoucích příhod (až u 95 % pacientů v obou skupinách), což bylo dáno zřejmě dlouhou dobou sledování a poměrně velkou komorbiditou nemocných.

Závěrem studie je tedy zjištění, že časná korekce anémie nevede k významnému poklesu LVM, ani není spojena s podstatně nižším kardiovaskulárním rizikem pro léčené nemocné.

### ■ KOMENTÁŘ

Doc. MUDr. Romana Ryšavá, CSc.

*Léčba anémie v predialýze stále zůstává ožebavým tématem. Dodnes jsou lehce rozporuplná data ohledně toho, jak intenzivně anémii u predialyzovaných nemocných léčit. I když evropská doporučení pro léčbu anémie i v predialýze se zdají být jasná, jejich dodržování se jeví v praxi dosti problematické (Locatelli a spol., 2004). Nezanedbatelnou roli v této otázce jistě hraje i ekonomická situace dané země a ochota jejich zdravotních pojišťoven hradit náklady na tuto léčbu (a netýká se jen České republiky).*

*Problémem této studie je to, že její uspořádání bylo vytvořeno již před více než 10 lety a za tu dobu se naše poznatky v této oblasti posunuly dopředu. V současné době by bylo jistě dosti problematické u skupiny B více než polovinu nemocných vůbec neléčit, navíc dosti vágně je definován i primární cíl studie – horší nález na echokardiografii při měření LVM. I celkový počet 197 zařazených nemocných není příliš velký. Zásadním problémem studie je ale fakt, že tříleté sledování dokončilo jen 40 nemocných (po 20 v obou skupinách), což výrazně ovlivňuje statistická data. Kromě měření LVM je ve studii poměrně*

málo pozornosti věnováno vztahu korekce anémie a rychlosti progresse do renálního selhání a parametrům kvality života.

I když tato studie nepotvrdila jednoznačně příznivý efekt včasné terapie EPO na zpomalení progresse (či dokonce na regresi) LVM, některé další práce týkající se predialyzovaných nemocných pozitivní vliv této léčby na zmenšení LVH potvrdily (Hayashi a spol., 2000; Portoles a spol., 1997).

Otázkou ale zůstává, zda je na místě úplná normalizace koncentrací hemoglobinu, či zda ke zlepšení výše popsaných parametrů přispívá byť jen částečná korekce anémie. Některé práce ukazují, že hodnoty Hb kolem 120 g/l nejsou spojeny s menší progresí změn na myokardu (včetně LVH) v porovnání s hodnotami Hb kolem 90–100 g/l (Roger a spol., 2005). Podobné celkové závěry přinesla i studie CREATE (Eckardt a spol., 2005). Pokud se ale v této studii nemocní rozdělili do podskupin podle velikosti srdeční masy (LVM index), pak se ukázalo, že po dvouletém sledování došlo ke stabilizaci (či dokonce regresi) LVM indexu právě ve skupině, kde byla anémie korigována léčbou.

Odmyslíme-li vliv terapie EPO na LVH či LVM, je nepochybné, že léčba EPO u většiny pacientů v predialýze (i u dialyzovaných) významně zlepšuje kvalitu života, snižuje symptomy anémie, jako únavu, slabost a nevykonnost. Dále také pozitivně ovlivňuje rychlost progresse CHRI a zpomaluje vývoj do terminálního selhání ledvin (Gouva a spol., 2004). Tento efekt je pravděpodobně dán nejen zvýšením hodnot Hb, ale zřejmě i na hemoglobinu nezávislém účinku, který je nejspíše zprostředkován ovlivněním apoptózy ne-hemopoetických buněk a snížením produkce růstových a profibrogenních faktorů.

#### Literatura

- Eckardt KU, Macdougall I, Locatelli F, et al. Effects of epoetin beta on left ventricular mass in patients with chronic kidney disease: echocardiographic results from the CREATE study. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:37A, THFC 172.
- Gouva C, Nikolopoulos P, Ioannidis JPA, et al. Treating anaemia early in renal failure patients slows the decline of renal function: a randomized controlled trial. *Kidney Int* 2004;66:753–760.
- Hayashi, Suzuki A, Shoji T, et al. Cardiovascular effect of normalizing the hematocrit level during erythropoietin therapy in predialysis patients with chronic renal failure. *Am J Kidney Dis* 2000;35:25–256.
- Locatelli F, Aljama P, Barany P, et al. Revised European best practice guidelines for the management of anaemia in patients with chronic renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 2004;19(Suppl 2):ii1–47.
- Portoles J, Torralba A, Martin P, et al. Cardiovascular effects of recombinant human erythropoietin in predialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1997;29:541–548.
- Roger SD, McMahon LP, Clarkson A, et al. Effects of early and late intervention with epoetin alpha on left ventricular mass among patients with chronic kidney disease (stage 3 or 4): results of a randomized clinical trial. *J Am Soc Nephrol* 2004;15:148–156.

## K poklesu glomerulární filtrace u diabetiků 1. typu dochází časně v závislosti na vývoji mikroalbuminurie

Perkins BA, Ficociello LH, Ostrander BE, et al. Microalbuminuria and the risk for early progressive renal function decline in type 1 diabetes. *J Am Soc Nephrol* 2007;18:1353–1361.

**T**erminální selhání ledvin se vyvíjí v průběhu života cca u 25 % pacientů s diabetem 1. typu (Krolewski a spol., 2006). Obvykle se předpokládá, že k poklesu glomerulární filtrace dochází až po přechodu mikroalbuminurie v manifestní proteinurii, a pokles glomerulární filtrace byl sledován zejména u diabetiků, kteří již měli glomerulární filtraci významně sníženou obvykle na méně než 1 ml/s (Hovind a spol., 2001). Zejména v poslední době ale přibývá dokladů, které ukazují, že k poklesu glomerulární filtrace (často ještě v rámci normálních hodnot) dochází u diabetiků 1. typu již ve fázi mikroalbuminurie a dokonce i normoalbuminurie. Přítomnost albuminurie tedy nemusí nezbytně předcházet poklesu

glomerulární filtrace (Caramori a spol., 2003). U velké části diabetiků 1. typu s mikroalbuminurií může dojít k její regresi, není ale jisté, zda je regrese mikroalbuminurie také provázána stabilizací glomerulární filtrace (Ritz a spol., 2003).

V komentované studii byl sledován vývoj albuminurie a glomerulární filtrace u 1 602 pacientů s diabetem 1. typu, kteří byli vyšetřeni v Joslin Diabetes Center v Bostonu v letech 1991–1992. V průběhu prvních dvou let sledování byl monitorován zejména vývoj albuminurie. Z dalšího sledování bylo v rámci této studie vyřazeno 347 pacientů s manifestní proteinurií, zbylí pacienti byli v následujících 8–12 letech opakovaně kontrolováni v minimálně dvouletých intervalech. Během prvních čtyř let sledování se vyvinula mikroalbuminurie u 109 z 943 původně normoalbuminurických pacientů a mikroalbuminurie perzistovala u dalších 312 pacientů, čímž vznikla kohorta celkem 421 mikroalbuminurických pacientů (v této studii byla mikroalbuminurie definována jako albuminurie 30–300 µg/min), jejíž vývoj byl dále srovnáván s kohoutou 414 normoalbuminurických pacientů (albuminurie < 30 µg/min). Glomerulární filtrace byla odhadována na podkladě měření sérové koncentrace cystatinu C. Průměrný pokles glomerulární filtrace v nediabetické populaci je cca 1 % za rok (Lindeman a spol., 1985) a glomerulární filtrace neklesá o více než 3,3 % za rok u 95 % pacientů. Podle rychlosti poklesu kalkulované glomerulární filtrace byl proto vývoj renální funkce hodnocen jako stabilizace (pokles menší než 3,3 % za rok) a progresse (pokles větší než 3,3 % za rok).

Pacienti s normoalbuminurií (medián 12 µg/min) a mikroalbuminurií (medián 59 µg/min) se vstupně lišili v délce trvání diabetu (14 vs. 18 let), kuřáctví (35 vs. 53 %), systolickém (117 vs. 122 mm Hg) i diastolickém (70 vs. 75 mm Hg) krevním tlaku, glykovaném hemoglobinu (8,1 vs. 9,0 %), hladině cystatinu C (0,66 vs. 0,76 mg/l) a kalkulované glomerulární filtraci (155 vs. 141 ml/min).

Kalkulovaná glomerulární filtrace zůstávala během sledování stabilizována u většiny pacientů s normoalbuminurií (průměrný pokles o 1 % za rok se nelišil od běžné populace), ale významně klesala u 9 % normoalbuminurických pacientů (v průměru o 4,4 % za rok). Klinicky se normoalbuminuričtí pacienti nijak nelišili od normoalbuminurických pacientů se stabilní renální funkcí. V kohortě mikroalbuminurických pacientů klesala glomerulární filtrace významně u 31 % pacientů (statisticky významně častěji než u normoalbuminurických osob). Mikroalbuminuričtí pacienti s klesající glomerulární filtrací byli ve srovnání s mikroalbuminurickými pacienty se stabilní renální funkcí významně starší a měli vyšší glykovaný hemoglobin a sérový cholesterol. Přestože se mikroalbuminuričtí pacienti s poklesem renální funkce vstupně nelišili od mikroalbuminurických pacientů se stabilizovanou renální funkcí ani velikostí albuminurie ani krevním tlakem, v průběhu sledování byl u pacientů s poklesem glomerulární filtrace systolický krevní tlak významně vyšší a albuminurie u pacientů s poklesem glomerulární filtrace v průběhu sledování stoupala, zatímco u pacientů se stabilizovanou glomerulární filtrací albuminurie poklesla.

Mikroalbuminuričtí pacienti byli rozděleni dle vývoje mikroalbuminurie v prvních čtyřech letech do tří skupin: 1) regrese mikroalbuminurie (pokles na méně než 50 % vstupních hodnot), 2) progresse mikroalbuminurie (vzestup na více než dvojnásobek vstupních hodnot), 3) stabilizace mikroalbuminurie (mikroalbuminurie mezi 50–200 % vstupních hodnot). K poklesu glomerulární filtrace o více než 3,3 % za rok došlo u 16,2 % pacientů, u kterých mikroalbuminurie regredovala, u 32,2 % pacientů, u kterých zůstala mikroalbuminurie stabilní a u 67,7 % pacientů, u kterých mikroalbuminurie progredovala. Regrese mikroalbuminurie