

Úprava závažné refrakterní hypokalcémii po transplantaci ledviny u pacientů s hypoparathyreózou teriparatidem

Nogueira EL, Costa AC, Santana A, Querna JO, Silva S, Mil-Homens C, Costa AG. Teriparatide efficacy in the treatment of severe hypocalcemia after kidney transplantation in parathyroidectomized patients: a series of five case reports. Transplantation 2011;92:316–320.

Teriparatid neboli rekombinantní lidský parathormon (fragment molekuly 1-34) je registrován jako přípravek Forteo a určen pro léčbu vybraných případů těžké osteoporózy s vysokým rizikem fraktur (Kraenzlin, 2011). Nepatří k lékům první

volby i z důvodů své vysoké ceny. Podstatou je anabolický účinek intermitentní aplikace fragmentu PTH 1-34 na kostní tkáň. Podle doložených zjištění stoupá zpětná resorpce kalcia v ledvině a zvyšuje se vstřebávání v trávicím traktu. V klinických studiích byl u osteoporotických pacientů s normální funkcí ledvin ověřen nárůst kostní denzity a zlepšení kostní struktury.

Zcela nedávno byla publikována první práce sledující působení u adynamické kostní nemoci (PTH v průměru 22 pg/ml) u hemodialyzovaných pacientů (Cejka, 2010). Po šesti měsících aplikace teriparatidu (20 µg denně podkožně) se nezměnily laboratorní ukazatele ani koronární kalcifikační skóre, avšak významně se zvýšila kostní denzita v oblasti páteře i krčku femuru. Jde však o zcela pilotní studii (zúčastnilo se pouze sedm pacientů).

U pacientů po transplantaci ledviny existují ve vztahu k teriparatidu dosud jen dvě dokumentované informace, komentovaná práce je tedy třetí. První ukazuje výsledky půlroční placebem kontrolované studie pacientů s výborně funkčním štěpem. I když závažná hyperparathyreóza představovala vyřazovací kritérium, nejednalo se o pacienty s hypoparathyreózou (průměrná koncentrace PTH: v době transplantace 267 pg/ml, při zahájení studie 157 pg/ml v intervenovaném rameni). Teriparatid (20 µg/den) i placebo byly podávány souběžně s 1 200 mg prvkového kalcia a 800 IU nativního vitaminu D. Po průběžné analýze bylo zařazování do studie předčasně přerušeno, neboť v placebové skupině byly lepší denzitometrické nálezy. Ani histomorfometrická analýza biptických vzorků kostní tkáně před a po půlroční léčbě neukázala přínos teriparatidu. Naproti tomu kasuistické sdělení upozorňuje na příznivý účinek u pacienta po transplantaci, jemuž byla diagnostikována hypoparathyreóza (Mahajan, 2009).

Předkládaná práce ukazuje úspěšnou úpravu těžké hypokalcémie při aplikaci teriparatidu u pěti pacientů (věk 26–62 let, dva muži; délka dialyzačního léčení 5–12 let) časně po transplantaci ledviny (TxL). Jde o pacienty, u nichž byla v době hemodialyzačního léčení provedena parathyreoidektomie (průměrně 47 měsíců před transplantací) a jejich koncentrace parathormonu v séru v době transplantace dosahovala velmi nízkých hodnot (průměrně 5,3 pg/ml, tj. přibližně 0,5 pmol/l). V rozmezí 1–2 dnů po TxL se u všech vyvinula těžká hypokalcémie (až 1,25 mmol/l, jde o celkové kalcium v séru), která přetrvávala v dalších dnech až týdnech i při velké substituční léčbě (až desítky gramů suplementace kalcia ve formě kalcium-karbonátu *per os* spolu s kalcitriolem; často i intravenózní aplikace několika gramů prvkového kalcia denně). Pro přetrvávající hypokalcémií bylo přibližně měsíc po transplantaci zahájeno denní podkožní podávání 20 µg rekombinantního PTH (zcela bez nežádoucích účinků), a to až do úpravy sérové koncentrace kalcia (řádově týdny až měsíce). Vzestup kalcémie se projevil za několik dní a umožnil snížení suplementace nejméně o polovinu. Pro stabilizaci hodnot byla potřeba delší doba léčby, trvající až několik let (maximum 32 měsíců). Po ukončení léčby již hypokalcémie nebyla zaznamenána. Teriparatid nevykázal žádný nepříznivý vliv na funkci transplantované ledviny.

Autoři v závěru upozorňují na možnost rozšíření aplikace rekombinantního parathormonu na refraktorní hypokalcémií po transplantaci ledviny u pacientů s hypoparathyreózou po předchozí parathyreoidektomii. V dalších studiích je třeba ověřit, zda příznivý účinek na metabolismus minerálů může být spojen i se zlepšením kostní denzity a kostní struktury. K takovému ověřování však bude potřeba nejen validní studijní protokol, ale zejména dostatečně dlouhá doba léčby (výše citované půlroční sledování, publikované v roce 2008, bylo z hlediska hodnocení odezvy na kostní histomorfometrii nepochybně příliš krátké).

■ KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Sylvie Dusilová Sulková

V časném potransplantačním období je častým nálezem hypokalcémie (Evenepoel, 2009). U většiny pacientů je přechodná a lze ji dobře kontrolovat úpravou léčby (VDR aktivátory; suplementace Ca), navíc k úpravě obvykle přispěje i samotný časový faktor: funkční transplantovaná ledvina je schopna odpovídat na parathormon, tj. vytvářet kalcitriol a vstřebávat vápník v tubulech. Takto organismus částečně kompenzuje i vliv imunosuprese.

Tato regulační odpověď však nemůže nastat bez přítomnosti parathormonu, tj. u pacientů s hypoparathyreózou. U pacientů po úspěšné transplantaci se při hypoparathyreóze prudce zvýší kalciové ztráty, neboť profiltrované kalcium se z glomerulárního filtrátu v tubulech nevstřebává (chybí účinek PTH). Ani velká substituce kalcia spolu s léčbou vitaminem D situaci často dostatečně nezlepší, neboť dodávka kalcia do organismu se sice zvýší, avšak toto kalcium je opět renálně vyloučeno. Pokud se v důsledku hypokalcémie přece jenom podaří aktivitu příštích tělísek zvýšit, problém se vyřeší. Pokud se však jedná o stav po totální parathyreoidektomii, hypoparathyreóza a s ní spojená hypokalcémie přetrvává.

Autoři zde použili rekombinantní přípravek vlastně jako náhradu za chybějící hormon (parathormon). Ukázalo se, že skutečně nastává zvýšení kalcémie. Každý z popisovaných případů má určitá specifika a současně mají všechny určité shodné charakteristiky, ke kterým patří bezpečná úprava kalcémie bez jakýchkoli nežádoucích účinků.

Rekombinantní parathormon, resp. jeho fragment 1-34, je již několik let registrován. Jeho aplikace je však omezena na přísně specifikované situace těžké osteoporózy. Myšlenka autorů použít přípravek v jiné indikaci dokumentuje, že znalost fyziologie a patofyziologie spolu se znalostí mechanismu účinku léčiv může pomoci v situacích, které dosud nemají terapeutické řešení. Definitivní závěry sice nelze opřít o sérii pěti pozorování, avšak práce je určitě impulsem pro další výzkum.

Literatura

- Cejka D, Benesch T, Krestan C, et al. Effect of teriparatide on early bone loss after kidney transplantation. *Am J Transpl* 2008;8:1864–1870.
- Cejka D, Kodras K, Bader T, et al. Treatment of hemodialysis-associated adynamic bone disease with teriparatide (PTH 1-34): a pilot study. *Kidney Blood Pres Res* 2010;33:221–226.
- Evenepoel P, van den Berg B, Naesens M, et al. Calcium metabolism in the early post-transplantation period. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009;4:665–672.
- Kraenzlin ME, Meier C. Parathyroid hormone analogues in the treatment of osteoporosis. *Nat Rev Endocrinol* 2011; in print.
- Mahajan A, Narayanan M, Jaffers G, et al. Hypoparathyroidism associated with severe mineral bone disease postrenal transplantation, treated successfully with recombinant PTH. *Hemodial Int* 2009;13:547–550.