

## Včasná léčba anémie zřejmě zpomaluje progresi chronických renálních onemocnění

Gouva Ch, Nikolopoulos P, Ioannidis PA, Siamopoulos KC. Treating anemia early in renal failure patients slows the decline of renal function: A randomized controlled trial. *Kidney Int* 2004;66:753–760.

**L**éčba anémie dialyzovaných pacientů rekombinantním lidským erythropoetinem je rutinní součástí komplexní péče o dialyzované pacienty. Časně úpravě anémie je věnováno podstatně méně pozornosti: jen přibližně 10–20 % pacientů je léčeno již v predialyzačním období, přitom byly dokumentovány příznivé zkušenosti s úpravou například funkce levé komory, kognitivních funkcí, fyzické výkonnosti atd.

Cílem prospektivní randomizované studie bylo určit, zda včasná léčba sekundární anémie pacientů s chronickým onemocněním ledvin zpomalí progresi zániku funkce ledvin. Primárním cílem bylo určit, u kolika pacientů dojde za dobu sledování k výraznému snížení renální funkce (dvojnásobná koncentrace kreatininu v séru či zahájení dialyzačního léčení, či úmrtí).

Do studie byli zařazeni pacienti s hodnotou hemoglobinu 90–116 g/l a s renální nedostatečností (koncentrace kreatininu v séru 2–6 mg%, tj. 177–530  $\mu$ mol/l, dosud nedialyzováni). U pacientů, jejichž koncentrace hemoglobinu byla nižší než 90 g/l, bylo podávání erythropoetinu zahájeno neprodleně, tj. nebyli zařazeni do studie. Vyřazovací kritéria byla poměrně přísná a zahrnovala mimo jiné deficit železa, proteinurii vyšší než 2 g/d, sérovou koncentraci albuminu nižší než 35 g/l a diabetes mellitus jako základní příčinu renálního poškození. Rovněž léčba inhibitory ACE a blokátory receptoru AT<sub>1</sub> pro angiotensin II nebyla povolena, pacienti byli převedeni na jiná antihypertenziva (týkalo se tří osob).

Pacienti randomizovaní do skupiny „časné“ léčby byli léčeni erythropoetinem od okamžiku zahájení studie („early treatment“; n = 45). Pacienti druhé skupiny, označované jako „deferred treatment“, byli léčeni až od okamžiku, kdy jejich koncentrace hemoglobinu byla nižší než 90 g/l (pozdější zahájení léčby erythropoetinem; n = 43). Erythropoetin byl aplikován podkožně, jedenkrát týdně s.c. v dávce 50 U/kg, s úpravou dle koncentrací hemoglobinu (zvýšení či snížení dávek o 25 U/kg), horní hranice korekce anémie byla stanovena na 130 g/l.

Plánované trvání studie bylo 2,5 let, počet pacientů 100. Vzhledem k tomu, že v průběhu léčby byla u daného erythropoetinu ( $\alpha$ ) změněna povolená aplikace na intravenózní, byla studie ukončena o něco dříve. Ve studii „časného“ zahájení léčby byl medián sledování 17 měsíců (rozmezí prvního a třetího kvartilu 11–19 měsíců) a ve studii „odloženého“ zahájení byl medián doby sledování od vstupu do studie po první aplikaci erythropoetinu

12 měsíců (7–18). To znamená, že za jinak srovnatelných podmínek byli pacienti druhé skupiny léčeni erythropoetinem přibližně o jeden rok později.

Výsledky jsou publikovány ve čtyřech oddílech: charakteristika souborů, hodnoty krevního obrazu a renální funkce za 12 měsíců po zařazení do studie, stav renálních funkcí (dosažení primárního cíle) a výskyt nežádoucích účinků.

Studie se účastnilo 88 pacientů ze 14 dialyzačních center. Medián sledování byl 22 měsíců a celkem byla doba sledování 147 „paciento-roků“. Počet úmrtí byl v obou skupinách stejný, resp. 3 a 4 pacienti. Nikomu ze skupiny „později“ zahájené léčby neklesla v průběhu sledování koncentrace hemoglobinu pod 90 g/l; jinými slovy, jakmile se koncentrace hemoglobinu snížila k této mezi, byla léčba erythropoetinem bezprostředně zahájena. Průměrný věk byl srovnatelný (66 vs. 64 let), stejně jako tělesná hmotnost (72 vs. 70 kg), vstupní koncentrace hemoglobinu (101 vs. 101 g/l), kreatininu v séru (227 vs. 197  $\mu$ mol/l) a proteinurie (0,66 g vs. 0,57 g).

Po roce sledování byl zřetelný rozdíl v parametrech červeného krevního obrazu, byl však výrazný rozdíl i ve stupni poklesu renální funkce. Zatímco při včasné zahájení léčby erythropoetinem (tj. od prvního dne zahájení studie, při vstupní koncentraci hemoglobinu 90–116 g/l) byla renální funkce prakticky stabilní, bez progresu, resp. s pozvolnou progresí, u pacientů léčených „s odstupem“ (tj. až poté, co hodnota hemoglobinu klesla na 90 g/l, tj. v průměru o rok později než skupina s včasnou léčbou) se renální funkce výrazně zhoršily. Zatímco tedy na začátku sledování byly parametry renálních funkcí srovnatelné (viz výše uvedené koncentrace kreatininu v séru), po roce byly zcela rozdílné: sérová koncentrace kreatininu ve skupině s časnou léčbou byla v průměru 337  $\mu$ mol/l, ve druhé skupině 447  $\mu$ mol/l, rozdíl je statisticky významný ( $p < 0,001$ ). Clearance kreatininu (vypočítaná Cockcroft-Gaultovou rovnicí) byla po roce sledování 21,9 ml/min (0,365 ml/s) vs. 16,1 ml/min (0,268 ml/s).



U 13 pacientů ze skupiny „časné“ léčby anémie a u 23 pacientů ze skupiny „odložené“ léčby anémie erythropoetinem došlo ke zhoršení sérové koncentrace kreatininu na dvojnásobek a/nebo zahájení dialyzačního léčení. Průměrná koncentrace kreatininu při zahájení dialyzačního léčení byla srovnatelná v obou skupinách, neboli podmínky hodnocení rozdílu mezi skupinami nebyly v době zahájení dialýzy ovlivněny různým přístupem. Pacienti obou skupin zahajovali dialyzační léčení průměrně při hodnotě clearance kreatininu 11 ml/s (0,18 ml/s),

tomu odpovídala koncentrace kreatininu 6,69 mg% (591 μmol/l) a 6,95 mg% (615 μmol/l). Hypertenze byla dobře kompenzována v obou skupinách (a to i bez použití inhibitorů ACE i bez blokátorů AT<sub>1</sub>). Suplementace železa byla cílena k dosažení saturace transferinu ≥ 20 % a u absolutní většiny byla dosažena perorálně (s výjimkou dvou pacientů, kde pro gastrointestinální intoleranci bylo železo aplikováno intravenózně). Celkem bylo hospitalizováno 10 osob (6 vs. 4), skupiny se nelišily v nemocnosti.

Relativní riziko zdvojnásobení koncentrace kreatininu v séru či riziko úmrtí bylo ve skupině časné léčby 0,42, což představuje statistickou významnost  $p = 0,012$ . Při standardizaci ke vstupní koncentraci kreatininu je rozdíl dokonce ještě větší (relativní riziko 0,37;  $p = 0,004$ ).

Ostatní sledované parametry (například věk, pohlaví, proteinurie aj.) na tento parametr neměly vliv.

Je tedy zřejmé, že ve sledované základní skupině 88 osob se na stupni progresse renálního onemocnění výrazně uplatnil faktor korekce anémie: pacienti, kteří byli léčeni po celou dobu sledování, měli výrazně pomalejší postup zániku funkce ledvin. Toto zjištění je klinicky mimořádně významné. Bylo provedeno však jen u necelé stovky pacientů, byť podle validního protokolu a s dostatečně dlouhou dobou sledování. Pokud by tento nálezný potvrzily i další studie, je dokladem „inappropriate underuse of a beneficial treatment“, tj. klinicky závažného pomíjení aplikace prospěšné léčby.

## KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Sylvie Sulková Dusilová, DrSc.

*Dosud bylo zaznamenáno, že včasná léčba anémie (resp. zahájení aplikace rekombinantního erythropoetinu) koriguje velmi úspěšně samotnou anémii prakticky u všech pacientů. Kromě laboratorního zlepšení byla popsána zlepšení celé řady fyziologických funkcí a nepotvrdily se obavy, že se při léčbě erythropoetinem renální funkce mohou zhoršit. V pilotní studii bylo ukázáno, byť v krátkodobějším sledování, že progresse ledvin může být zpomalena (Kuriyama, 1997).*

*Jaké jsou fyziologické změny, které působí uvedené zpomalení progresse? Přesně objasněny nebyly. Z experimentálních prací však uveďme například Carliniho (1999) a Akimota (2000), kteří ukázali, že erythropoetin in vitro ochraňuje endoteliální buňky a buňky hladké svaloviny cév před apoptózou. Apoptóza hraje klíčovou roli v progresi tubulární atrofie při chronických nefropatiích a je zvyšována oxidačním stresem. Ten je vyšší v podmínkách hypoxémie neboli při anémii. To může znamenat, že korekce anémie, která zvýší dodávku kyslíku, sníží nepřímo i oxidační stres a jeho důsledky, tím lze očekávat snížení morfologického poškození.*

*Je vhodné pro úplnost zmínit, že protokol studie vyžadoval vysazení inhibitorů ACE i blokátorů AT<sub>1</sub> receptorů pro angiotensin II. Tyto látky jsou považovány za velmi důležité při konzervativní terapii renálního postižení. Protože dřívější nálezy uváděly možnost „rezistence“ na erythropoetin*

*(byť jen částečné) při současné léčbě těmito preparáty, bylo jejich užívání při sestavování protokolu považováno za možný interferující faktor. V současné době se tyto látky při léčbě anémie rekombinantním erythropoetinem nevysazují a nepovažují se za faktor snižující efektivitu erythropoetinu. Protože však žádný z pacientů tato „nefroprotektivní“ antihypertenziva neužíval, zůstává otázkou, zda „nefroprotektivita“ může být s příznivým účinkem erythropoetinu aditivní, či zda jsou na sobě nezávislé.*

*Pokud by korekce anémie rekombinantním erythropoetinem zpomalila progresi renálního postižení a tím oddálila dialyzační léčení, je kromě medicínského prospěchu dosažena i ekonomická úspora: léčba erythropoetinem není levná, ale v daném dávkovacím schématu (přibližně 50 U/kg/týden, tj. 3 500 U/týden) je podstatně levnější než metody náhrady funkce ledvin.*

*Nález má tedy obrovský klinický význam a zasluhuje pozornost. Léčba erythropoetinem by měla být součástí komplexní péče o pacienta s chronickým onemocněním ledvin.*

## Literatura

Akimoto T, Kusano E, Inaba T, et al. Erythropoietin regulates vascular smooth muscle cell apoptosis by a phosphatidylinositol 3 kinase-dependent pathway. *Kidney Int* 2000;58:269–282.

Carlini GR, Alonzo EJ, Dominguez J, et al. Effect of recombinant human erythropoietin on endothelial cell apoptosis. *Kidney Int* 1999;55:546–553.

Kuriyama S, Tomonari H, Yoshida H, et al. Reversal of anemia by erythropoietin therapy retards the progression of chronic renal failure, especially in non-diabetic patients. *Nephron* 1997;77:177–185.

## Nové horizonty v terapii hyperparathyreózy: kalcimimetika

Block A, Martin KJ, de Francisco ALM, Turner S, et al. Cinacalcet hydrochloride for secondary hyperparathyroidism in patients receiving hemodialysis. *N Engl J Med* 2004;350:1516–1525.

Studie předkládá výsledky sledování léčby pokročilé hyperparathyreózy kalcimimetikem označovaným dříve jako AMG 073, nazývaným cinacalcet. Již dřívější zkušenosti ukázaly výrazné snížení PTH při současné bezpečnosti z hlediska rozvoje hyperkalcémie a hyperfosfatémie (Goodman, 2002). Předkládaná práce hodnotí dlouhodobé užívání preparátu z hlediska účinnosti i bezpečnosti. Jejím primárním cílem bylo srovnání počtu pacientů, kteří dosáhnou cílovou hodnotu PTH při léčbě cinacalcetem ve srovnání s placebem.

Sledování byli dialyzovaní pacienti ve třech světadílech (Severní Amerika – USA; Evropa; Austrálie) v celkem 63 hemodialyzačních centrech. Celkem jich bylo vyšetřeno před zahájením studie 1 270, z nich 741 splňovalo poměrně přísná vstupní kritéria a byli randomizováni do jedné ze dvou skupin: léčba cinacalcetem vs. placebo. Randomizace proběhla v poměru 1 : 1 a zohledňovala zastoupení extrémně vysokých koncentrací parathormonu v séru (do 20 % pacientů s PTH nad 800 pg/ml v obou