

Nastane demise kalciových vazačů?

Jamal SA, Vandermeer B, Raggi P, et al. Effect of calcium-based versus non-calcium based phosphate binders on mortality in patients with chronic kidney disease: an updated systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2013. Doi: [org/10.1015/50140-6736\(13\)60897-1](https://doi.org/10.1015/50140-6736(13)60897-1)

Di Iorio B, Molony D, Bell C, et al: Sevelamer versus calcium carbonate in incident hemodialysis patients: results of an open-label 24-month randomized clinical trial. *Am J Kidney Dis* 2013. Doi: [org/10.1053/j.ajkd.2013.03.023](https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2013.03.023)

První komentovanou prací je metaanalýza studií, které srovnávají kalciové a nekalciové vazače fosfátů v trávicím traktu z hlediska osudu, resp. prognózy pacientů s CKD (dialyzovaných i dosud nedialyzovaných). Výsledky jednotlivých studií jsou oslabeny buď malým počtem pacientů, nebo krátkou dobou sledování, a i předchozí metaanalýza studií zpracovaná v roce 2009 (Jamal, 2009) sice ukázala určitý trend ve smyslu prospěšnosti nekalciových vazačů (relativní riziko nekalciových vazačů 0,68, neboli o 32 % příznivější), avšak široký interval spolehlivosti (CI 0,41–1,11) vylučoval statistický rozdíl.

Od roku 2009 na toto téma přibýly další studie, které se autoři rozhodli zpracovat do nové metaanalýzy. Vědeckou sofistikovanou metodou (podle guidelines PRISMA – Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses) bylo zpracováno několik set publikací. V nich bylo nalezeno osm, publikovaných mezi rokem 2009 a říjnem 2012, které vyhovovaly přísným kritériím. Pět studií bylo kontrolovaných a randomizovaných (z nich jedna zaslepená), dvě observační a jedna průřezová. Srovnávaly kalciové (acetát či karbonát, celkem 1 726 osob) a nekalciové (sevelamer či lantan, celkem 1 504 osob) vazače. Zpracování metaanalýzy nemělo žádnou firemní logistickou ani finanční podporu.

Subanalýza randomizovaných studií ukázala snížení celkové mortality o 22 % u pacientů léčených nekalciovými vazači (RR 0,78; CI 0,61–0,98), rozdíl je statisticky významný; subanalýza nerandomizovaných studií ukázala rovněž snížení, byť méně vyjádřené (RR 0,89). Celkově byla mortalita u nekalciových vazačů nižší o 13 % (RR 0,87), tento rozdíl dosáhl statistické významnosti.

Za silnou stránku lze považovat celkový počet hodnocených pacientů i dlouhou dobu kontrolovaného sledování (velká část déle než tři roky). Za určité negativum autoři považují to, že žádná z osmi analyzovaných prací nebyla cílena na specifickou kardiovaskulární mortalitu. Přitom právě kalciová pozitivní bilance, spojená s kalciovými přípravky, může akcentovat kalcifikační proces v cévní stěně, avšak stále váháme, zda jde či nejde o klinicky závažný jev, či jen o doprovodnou nevýznamnou charakteristiku.

Druhá komentovaná práce data metaanalýzy dále rozšiřuje, a to směrem, který dosud chyběl. Uvádí výsledky studie INDEPENDENT (Reduce cardiovascular calcification to reduce QT interval in dialysis), neboli přímo ve vztahu ke kardiovaskulárním komplikacím (což výše citovaná metaanalýza postrádala). Jde o otevřené prospektivní randomizované sledování hemodialyzovaných pacientů ve věku nad 18 let (maximum 75 let věku) v 18 italských hemodialyzačních centrech. Všichni byli v době zařazení do sledování dialyzováni méně než 120 dní (incidentní pacienti). Pacienti se závažnými změnami na EKG (závažné arytmie, prodloužení QT nad 440 ms) či kardiostimulátorem nebyli zařazeni, stejně jako pacienti s koronárním bypassesem. Koronární kalcifikační skóre bylo hodnoceno centrálně, tj. jednotným způsobem. Centrálně byla organizována i randomizace do dvou větví studie – léčba kalciovými vazači (kalcium karbonát, n = 234) a léčba sevelamerem (n = 232). Téměř dvě třetiny pacientů byly sledovány nejméně 36 měsíců (průměrná doba sledování 28 měsíců), jde tedy o studii rozsáhlou a dlouhodobou.

Léčba všech přidružených komplikací byla vedena současnými zvyklostmi, cílové koncentrace PTH byly stanoveny mezi 150–300 pg/ml. Primárním cílovým ukazatelem bylo úmrtí na arytmiie, dalšími ukazateli byla celková kardiovaskulární a non-kardiovaskulární mortalita. Pacienti randomizovaní do skupiny léčené sevelamerem měli vstupně vyšší fosfatémii, avšak v průběhu sledování již rozdíly v kontrole fosfatémie zaznamenány nebyly. Pouze jedna třetina pacientů neměla na počátku sledování detekovatelné koronární kalcifikace. Koronární kalcifikační skóre bylo na vstupu o něco vyšší u pacientů přiřazených do skupiny léčené kalcium karbonátem. Tyto skutečnosti pak byly zohledněny ve statistickém zpracování (adjustace). Jiné rozdíly mezi podskupinami zaznamenány nebyly.

Celkem bylo zaznamenáno 128 úmrtí. Z nich 29 bylo z důvodů arytmií či náhlé srdeční smrti. Zde se ukázal velký rozdíl mezi oběma typy vazačů. Jen dvě úmrtí byla ve skupině léčené sevelamerem, zatímco 27 úmrtí bylo ve skupině léčené kalcium karbonátem. To ukazuje desetinásobně vyšší riziko. Dalších 88 úmrtí bylo z jiných kardiovaskulárních příčin (tj. např. srdeční selhání či jiná kardiovaskulární komplikace, avšak nikoli náhlá smrt či maligní arytmie). I zde bylo zastoupení pacientů léčených kalcium karbonátem výrazně vyšší (9 úmrtí při léčbě sevelamerem oproti 79 úmrtí při léčbě kalcium karbonátem). Celkem 40 úmrtí bylo z jiných (nekardiovaskulárních) příčin, zde již mezi oběma skupinami nebyl rozdíl.

Analýzy přežívání ukázaly násobné (až desetinásobně vyšší) riziko pro úmrtí na kardiovaskulární komplikace pro pacienty léčené kalcium karbonátem, a to i po adjustaci na řadu možných modifikujících okolností (nejen vstupní fosfatémie; ale i průběh fosfatémie v čase, dále adjustace na věk, na zánět a na výskyt a závažnost koronárních kalcifikací při zahájení studie). V závěru autoři konstatují, že nálezy této velké a rozsáhlé (a to i délkou prospektivního sledování) studie přinášejí doklad o tom, že nekalciové vazače u (incidentních) dialyzovaných pacientů mohou být výhodnější ve srovnání s vazači s obsahem kalcia.

■ KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Sylvie Dusilová Sulková

Sofie Jamal a spol. publikovali v roce 2009 metaanalýzu studií srovnávajících mortalitu a morbiditu při léčbě kalciovými versus nekalciovými vazači fosfátů v trávícím traktu (Jamal, 2009). Tato metaanalýza nepřinesla jednoznačný průkaz superiority nových vazačů, i když jednotlivé studie byly buď pozitivní, či přinejmenším nikoli interiovní. Od roku 2009 však přibýly další poznatky, které autoři exaktně zpracovali do nové a aktuální metaanalýzy (Jamal, 2013). Bylo do ní zahrnuto celkem osm prací, publikovaných mezi rokem 2009 a říjnem 2012, věnujících se srovnání kalciových a nekalciových vazačů fosfátů u pacientů s chronickým onemocněním ledvin či pacientů již dialyzovaných. Tato metaanalýza je zřejmě vstupní branou do hlasitého pojmenování toho, co v klinické praxi tušíme: vazače nejsou jen kontrolory fosfatémie, ale jejich volba ovlivňuje prognózu pacientů. Autoři v diskusi přímo navrhují, že nekalciové vazače (sevelamer nebo lantan) mají být pro úpravu hyperfosfatémie léčbou první volby (first-line therapy).

Pro oblast fosfokalciového metabolismu jsou dosud v platnosti doporučení KDIGO z roku 2009 (www.kdigo.org). Tato guidelines doporučují nepodávat kalciové vazače v následujících situacích: pokud je trvalá či opakovaná hyperkalcémie, pokud jsou přítomny cévní či chlopní kalcifikace či pokud je setrvale nízká koncentrace parathormonu v séru. Je zřejmé, že budou-li (resp.

až budou) doporučení KDIGO revidována, dočkáme se i revize tohoto opatrného textu.

Dialyzační eliminace fosfátů je velmi důležitá. Avšak sebeúčinnější mimotělní eliminace má jednu zásadní vadu: probíhá po časově velmi omezenou dobu. Dietní doporučení jsou také mimořádně důležitá, avšak jak víme, jsou v praxi realizovatelná jen parciálně. Vazače fosfátů jsou třetí důležitou složkou kontroly fosfatémie. V roce 2009 bylo publikováno, že přežívání HD pacientů je lepší, pokud užívají vazače (prospektivní studie s více než 10 000 incidentních hemodialyzovaných pacientů, sledovaných v prvním roce hemodialyzačního léčení; Isakova, 2009). Přitom nezáleželo na fosfatémii ani na typu vazače. Vazače jako takové jsou tedy pozitivní. Avšak – je mezi nimi rozdíl? Rozdílů je celá řada. Podstata však není v účinnosti (tu lze dosáhnout prakticky u všech typů vazačů, jsou-li správně užívány), ale v jiných aspektech. Rozdíl cenový zde pomineme, byť pravděpodobně stojí za tím, proč pro dokumentaci dalších rozdílů vyžadujeme tolik exaktních dat. Zmíníme jeden dobře doložený doprovodný jev, a sice progresi cévních kalcifikací. Ten již v roce 2002 popsal Chertow (studie Treat To Goal), a po něm i další: prakticky všechny studie na toto téma popsaly, že při užívání kalciových vazačů progreduje kalcifikace. Býť je spojitost mezi kalcifikacemi a prognózou doložena, doklad pro spojení mezi vazači a prognózou dosud nebyl dostatečně silný. Metaanalýza Jamalové je v tomto směru průlomová.

I když metaanalýza profesorky Sofie Jamal byla v prestižním časopise Lancet publikována zcela nedávno, přibýly v mezidobí další poznatky (Di Iorio, 2013). Ty jsou v plném souladu se závěry metaanalýzy a jsou natolik důležité, že přinášíme i základní informace a komentář k této nové prospektivní a randomizované studii.

Jde o první studii vůbec, která jako primární outcome sleduje, zda je mezi vazači rozdíl v definované konkrétní kardiovaskulární příčině úmrtí. Celkem bylo zaznamenáno 128 úmrtí. Výsledky ukazují, že sevelamer ve srovnání s kalciovými vazači (kalcium karbonátem) zlepšuje kardiovaskulární prognózu incidentních hemodialyzovaných pacientů. Při stanovení primárního cílového ukazatele vycházeli autoři ze svých dřívějších nálezů, že kalcifikace koronárních cév jsou spojeny s disperzí a prodloužením intervalu QT, což znamená vyšší arytmogenní riziko (Di Iorio, 2011).

V současné době máme k dispozici prognostická data nejen pro hemodialyzované pacienty, ale i pro predialýzu. Jednou z prací, které jsou nově přiřazeny do komplexní analýzy srovnání dvou principiálně zcela odlišných skupin vazačů fosfátů v trávícím traktu (kalciové a nekalciové), je studie u predialyzovaných pacientů z roku 2010 (Di Iorio, 2012), kdy bylo randomizováno celkem 212 osob (107 dále léčeno sevelamerem, 205 kalciovými přípravky) a sledováno prospektivně až 36 měsíců. Celková mortalita, nutnost zahájení dialyzačního léčení a kompozitní ukazatel byly výrazně příznivější při léčbě sevelamerem. De novo koronární kalcifikace se vyskytly u pěti pacientů léčených sevelamerem, avšak u 45 pacientů léčených kalcium karbonátem. Studie je významná mimo jiné i tím, že ukazuje na závažnost problematiky již v predialýze, včetně toho, že koronární kalcifikace je nutno řešit včas a že způsob korekce fosfatémie, resp. fosfátové zátěže je již v predialýze velmi důležitý.

Jaký je závěr metaanalýzy a doplňující nové práce na téma srovnání kalciových a nekalciových vazačů pro každodenní praxi? Považujeme ho za velmi zásadní a uvádíme ho v patofyziologické a časové posloupnosti.

Je doloženo, že hyperfosfatémie je riziková a prognosticky nepříznivá. Je třeba ji řešit a trvale zajistit co nejlepší kontrolu

fosfatémie. I když vazače fosfátů jsou zřejmě spojeny s lepším osudem (Isakova, 2009), je mezi jednotlivými vazači, resp. jejich charakteristikami rozdíl. Dosud se o tomto rozdílu hovořilo v rovině možných preferencí (KDIGO, 2009).

- 1) Zatímco kontrola fosfatémie je u jednotlivých typů vazačů víceméně srovnatelná, kalciové vazače podle velké většiny sledování zvyšují kalcifikační potenciál. Již v roce 2002 studie Treat to Goal doložila, že progresse koronárních kalcifikací je pomalejší při léčbě sevelamerem ve srovnání s kalciovými vazači (Chertow, 2002). Přitom kalcifikace cév nejsou jen popisnou diagnózou, ale jsou prognosticky nepříznivé. Mimo jiné vedou k ischemii orgánů včetně myokardu a podílejí se i na další patologii, zejména kardiovaskulární. Mají i arytmogenní potenciál (Di Iorio, 2011).*
- 2) Dosud předložená „tvrdá“ data však nebyla natolik přesvědčivá, aby bylo možno konstatovat, že určitý typ vazačů je superiorní. Metaanalýza z roku 2009 nepřinesla jednoznačný závěr, a i proto bylo doporučení KDIGO v roce 2009 v zásadě opatrné. Nyní, v roce 2013, disponujeme silnými podklady pro změnu přístupu. Komentovaná nová metaanalýza (Jamal, 2013) ukazuje, že nekalciové vazače jsou pro pacienty příznivější. Editorial k metaanalýze Jamalové ve svém názvu dokonce hovoří o demisi kalciových vazačů (Lancet, 2013). Je nyní na nás, abychom se rozhodli pro správný postup.*

Literatura

Di Iorio B, Nargi O, Cucciniello, et al. Coronary artery calcification progression is associated with arterial stiffness and cardiac repolarization deterioration in hemodialysis patients. *Kidney Blood Press Res* 2011;34:180–187.

Di Iorio B, Bellasi A, Russo D. Mortality in kidney disease patients treated with phosphate binders: a randomized study. *Clin J Am Soc Nephrol* 2012;7:487–493.

Chertow GM, Burke SK, Raggi P, et al. Sevelamer attenuates the progression of coronary and aortic calcification in hemodialysis patients. *Kidney Int* 2002;62:245–252.

Isakova T, Gutierrez OM, Chang Y, et al. Phosphorus binders and survival on hemodialysis. *J Am Soc Nephrol* 2009;20:388–396.

Jamal SA, Fitchett D, Lok CE, et al. The effect of calcium-based versus non-calcium based phosphate binders on mortality among patients with chronic kidney disease: a meta-analysis. *Nephrol Dial Transplant* 2009;24:3168–3174.

The demise of calcium-based phosphate binders (editorial). *Lancet* 2013. Doi.org/10.1016/50140-6736(13)66165-4