

Citrát železitý (ferric citrate) patří mezi nové vazače fosfátů, které se využívají u dialyzovaných pacientů ke korekci hyperfosfatémie. Hyperfosfatémie je častý problém u dialyzovaných pacientů, kteří nedodržují doporučení pro jeho omezení v potravě, na druhou stranu může být známkou dobré výživy a dostatečného příjmu bílkovin. Nepochybně je ale nejdůležitějším rizikovým faktorem vysoké morbidity a mortality u těchto nemocných. Současně spouští celou řadu metabolických dějů, které vyúsťují do rozvoje sekundární hyperparathyreózy. V současné době máme ke korekci hyperfosfatémie u dialyzovaných nemocných k dispozici několik vazačů fosfátů, z nichž ale prakticky každý má nějakou limitaci či nežádoucí účinek. Citrát železitý je nejenom nový vazač fosfátů, ale obsahuje i trojmocné železo, které se po jeho užití ve střevě uvolňuje a následně vstřebává, čímž u těchto nemocných zvyšuje zásoby železa. Z těchto důvodů může podávání citrátu železitého vést ke snížení spotřeby dávek intravenózního železa či léků stimujících erythropoezu (ESA).

V tomto článku autoři popisují výsledky randomizované otevřené studie fáze III, které se účastnilo 60 dialyzačních center z USA a Izraele. Zařazení mohli být nemocní s terminálním renálním selháním, léčení hemodialýzou 3× týdně či peritoneální dialýzou nejméně tři měsíce před screeningem. Dále museli být nějakou dobu léčení vazači fosfátů a přitom jejich koncentrace ferritinu v séru musela být $< 1\,000\ \mu\text{g/l}$, TSAT $< 50\%$, koncentrace fosforu v séru $\geq 2,5\ \text{mg/dl}$ ($0,81\ \text{mmol/l}$) a současně $\leq 8\ \text{mg/dl}$ ($2,58\ \text{mmol/l}$). Zařazování nemocných bylo zahájeno v prosinci roku 2010 a studie byla ukončena v listopadu 2012. Kontraindikací zařazení do studie byl stav po parathyreoidektomii v posledních šesti měsících, absolutní potřeba železa či vitamínu C, intolerance kalcium acetátu či sevelameru. Do studie bylo po dvoutýdenní vymývací periodě screenováno 1 072 nemocných a nakonec zařazeno 441 osob, přičemž 292 bylo randomizováno k podávání citrátu železitého a 149 do větve s jinou, aktivní léčbou (aktivní perioda). Po 52 týdnech léčby byli zbylí nemocní léčení citrátem železitým (192 pacientů) rozděleni na dvě poloviny, z nichž jedna pokračovala po dobu čtyř týdnů v léčbě citrátem železitým a druhá dostávala placebo (placebová perioda). Primárním cílem studie bylo posoudit změny koncentrace fosforu mezi větví s citrátem železitým a placebem v placebové periodě. Sekundárním cílem bylo vyhodnotit bezpečnost léčby citrátem železitým, rozdíly v parametrech železa (ferritin, TSAT) a množství podávaného intravenózního železa a přípravků ESA v aktivní periodě mezi větví s citrátem železitým a aktivními kontrolami. Citrát železitý byl podáván ve formě 1g tablet, které obsahují 210 mg trojmocného železa. Celková podaná dávka se titrovala dle protokolu a koncentrace fosforu. V aktivní fázi studie byli nemocní v komparativní větvi léčení kalcium acetátem (667 mg v tabletě) či sevelamer karbonátem (800 mg v tabletě). V případě potřeby mohly být tyto dva léky kombinovány. Koncentrace fosforu byly stanovovány v centrální laboratoři 1× měsíčně během aktivní periody a 1× týdně během placebové periody studie. Selhání léčby ve skupině s citrátem železitým bylo během aktivní periody definováno jako opakovaně naměřené hodnoty fosforu $> 8\ \text{mg/dl}$ ($2,58\ \text{mmol/l}$) přesto, že compliance nemocného k užívané léčbě byla $\geq 80\%$; během placebové periody pak byly za selhání léčby považovány koncentrace fosforu $\geq 9\ \text{mg/dl}$ ($2,91\ \text{mmol/l}$). Součástí protokolu bylo sledování nežádoucích účinků léčby.

Hodnoty fosforu mezi větví s citrátem železitým a kontrolní skupinou se po skončení aktivní periody nelišily ($7,41 \pm 0,10$ ve větvi s citrátem železitým a $7,56 \pm 0,14\ \text{mg/dl}$ v kontrolní větvi na začátku studie a $5,36 \pm 0,10$ vs. $5,38 \pm 0,13\ \text{mg/dl}$ na konci

Citrát železitý – jeden lék, dva účinky

Lewis JB, Sika M, Koury JM, et al. Ferric citrate controls phosphorus and delivers iron in patients on dialysis. *J Am Soc Nephrol* 2014; 26: e-pub Jul 24. ASN.2014020212

studie; $p = 0,95$; hodnoty jsou uváděny jako průměr \pm SEM). Významný rozdíl v koncentracích fosforu byl mezi skupinou léčenou citrátem železitým v porovnání s placebovou větví na konci placebové periody ($5,12 \pm 0,12$ ve větví s citrátem železitým a $5,44 \pm 0,15$ mg/dl v placebové větví na začátku sledování a $4,86 \pm 0,13$ vs. $7,21 \pm 0,19$ mg/dl na konci studie; $p < 0,001$; hodnoty jsou uváděny jako průměr \pm SEM). Absolutní pokles fosforu byl o $2,2 \pm 0,2$ mg/l (o $0,71$ mmol/l) (95% CI $-2,59$ až $-1,77$ mg/dl).

Nemocní léčení citrátem železitým dosáhli po skončení aktivní periody signifikantně vyšších koncentrací ferritinu (899 ± 488 µg/l vs. 628 ± 367 µg/l; $p < 0,001$) a TSAT (39 ± 17 % vs. 30 ± 12 %; $p < 0,001$; hodnoty vyjádřené jako průměr \pm SD) než nemocní v aktivní větví. Pacienti léčení citrátem železitým také potřebovali k udržení stejných (či dokonce vyšších) koncentrací hemoglobinu nižší dávky intravenózně podávaného železa (medián $12,95$ mg/týden vs. $26,88$ mg/týden; $p < 0,001$) a ESA (medián týdenní dávky ekvivalentní epoetinu: $5\,306$ vs. $6\,951$ IU/týden; $p = 0,04$) než nemocní v aktivní větví. Po 6 a 9 měsících aktivní periody potřebovalo intravenózní aplikaci železa jen $43,8$ a $47,7$ % nemocných léčených citrátem železitým, zatímco v kontrolní větví to bylo $63,0$ a $80,1$ %.

V aktivní periodě studie léčbu citrátem železitým nedokončilo 21 % nemocných pro výskyt nežádoucích účinků. Nejčastějšími z nich byly gastrointestinální potíže. V kontrolní větví to pak bylo 15 %. Výskyt závažných nežádoucích účinků (např. úmrtí) byl v obou skupinách srovnatelný. K dosažení cílových hodnot fosforu užívali nemocní v průměru 8 tablet citrátu železitého a $7,7$ tablet kalcium acetátu či $9,0$ tablet sevelameru.

Autoři článku tedy uzavírají svoji studii konstatováním, že citrát železitý je účinným vazačem fosfátů, který přitom významně zvyšuje zásoby železa v organismu a snižuje spotřebu intravenózně podávaného železa a ESA.

■ KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Romana Ryšavá, CSc.

Závěry komentované studie mají velmi důležité konsekvence pro klinickou praxi. Podávání citrátu železitého splnilo očekávání a všechny stanovené cíle studie. Nejenom že došlo k uspokojivé korekci sérových koncentrací fosforu, ale zvýšily se současně zásoby železa v organismu a došlo ke snížení dávek intravenózně podávaného železa i ESA. To má své nejen medicínské, ale i ekonomické aspekty. Týdenní potřeba intravenózně podávaného železa klesla zhruba o polovinu, týdenní dávky ESA (v ekvivalentu epoetinu) byly ve skupině pacientů léčených citrátem železitým v průměru o $1\,200$ IU nižší. Z jiných studií víme (Del Vecchio et Locatelli, 2012), že čím nižší dávka ESA se použije pro dosažení cílové hodnoty hemoglobinu, tím je menší riziko kardiovaskulárních příhod (zejména cévních mozkových příhod), nižší výskyt hypertenze a trombózy arteriovenózní fistuly.

Účinek citrátu železitého na snížení koncentrace fosforu je značně závislý na podávané dávce. V krátkodobé randomizované studii byl porovnáván účinek citrátu železitého v dávce $1,6$ a 8 g denně (Dwyer et al., 2013). Nejvyšší účinek na pokles koncentrace fosforu měla dle očekávání nejvyšší dávka 8 g ($-2,1 \pm 2,0$ mg/dl; tj. $-0,68 \pm 0,65$ mmol/l). Rozdíl v poklesu koncentrace fosforu mezi dávkou 1 g/den vs. 6 g/den a 8 g/den byl statisticky signifikantní ve prospěch vyšších dávek ($p < 0,001$). Rozdíl mezi dávkou 6 g a 8 g/den ale již signifikantní nebyl, a to ani statisticky, ale pravděpodobně ani klinicky ($0,21$ mg/dl [95% CI $-0,39$ až $0,81$], tj. $0,07$ mmol/l; $p = 0,5$).

Podobně jako v této studii bylo i v komentované studii podávání citrátu železitého spojeno s řadou nežádoucích účinků, mezi které patří zejména zabarvení stolice, průjem a nadýmání. To také bylo hlavním důvodem toho, že 33 % nemocných v komentované studii léčbu nedokončilo, což bylo o 10 % více než ve větví kontrolní. Tento fakt by tedy mohl do určité míry diskvalifikovat citrát železitý z běžného použití, ale je třeba si uvědomit, že prakticky každý vazač fosfátů má nějaký více či méně závažný nežádoucí účinek. Aluminiové vazače ohrožovaly pacienty aluminiovou intoxikací. Kalciové vazače působí často obštipaci, ale mohou zejména vést k hyperkalcémii a zvyšují pozitivní kalciovou bilanci, což může urychlovat výskyt extraoseálních kalcifikací (především v cévách). Dlouhodobá data o nežádoucích účincích kombinace kalcium acetátu s magnéziem nemáme. Lanthan karbonát je velmi dobrý vazač fosfátů, ale jeho dlouhodobé používání může vést ke kumulaci lanthanu v kostech. Asi nejčastěji používaným vazačem fosfátů u dialyzovaných nemocných je nyní sevelamer (hydrochlorid či karbonát), který může mít i pleiotropní účinek na lipidový metabolismus a zánět (Locatelli et al., 2014). Ale i jeho podávání je spojeno s častými gastrointestinálními problémy. V komentované studii mohl být 10 % rozdíl ve výskytu nežádoucích účinků mezi skupinami způsoben skutečností, že jedním ze vstupních kritérií pro zařazení byla tolerance kalcium acetátu nebo sevelameru během předcházejícího období léčby. Takže šlo do určité míry o předem vyselektovanou skupinu jedinců, u které byla zvýšená pravděpodobnost dobré tolerance těchto dvou léků. Kromě nežádoucích účinků, které byly hlavním důvodem ukončení léčby, 13 nemocných ve větví s citrátem železitým zemřelo, 12 podstoupilo transplantaci a u 24 nemocných nebyl důvod ukončení léčby specifikován. Naproti tomu v kontrolní skupině nedokončilo léčbu jen 34 nemocných z původních 149 . Čtyři nemocní z této kontrolní skupiny přešli do skupiny s citrátem železitým z důvodu významné hyperkalcémie při léčbě kalcium acetátem. Kromě této skutečnosti je limitací studie i skutečnost, že studie nebyla zaslepená.

Zajímavou otázkou je také to, proč se u nemocných při užívání citrátu železitého zvyšuje zásoba železa, zatímco se obecně ví, že podávání perorálních přípravků železa u dialyzovaných nemocných je velmi málo účinné (Besarab et Coyne, 2010). Vysvětlení může být takové, že při podávání až 8 g citrátu železitého je nemocný vystaven dávce $1\,600$ – $2\,500$ mg železa v porovnání s 200 mg elementárního železa, které obsahují běžné perorální přípravky železa a které nemocní tolerují. Navíc tím, že železo se v citrátu železitém podává v trojmocné formě a spolu s potravou, se zvyšuje možnost jeho vstřebávání a lepší tolerance GIT. Na druhou stranu i přesto, že nemocní užívali takto extrémně vysoké dávky elementárního železa denně, nebylo zvýšení koncentrací ferritinu a TSAT nikterak vysoké (resp. nedosahovalo rizikových hodnot). Hodnoty se na začátku zvýšily, ale po určité době se ustálily na jakémsi plató a dále se již nezvyšovaly. To jasně ukazuje na řízenou regulaci absorpce železa ve střevě hepcidinem. Hepcidin do značné míry zabráňuje tomu, aby u těchto jedinců došlo k přetížení železem a případně k hemochromatóze, což by hrozilo, pokud bychom takto vysoké dávky železa podávali intravenózně. V každém případě je ale během léčby citrátem železitým nutné koncentrace ferritinu a TSAT pečlivě kontrolovat a v případě vzestupu obou parametrů nad doporučenou mez (ferritin 800 – $1\,000$ µg/ml a TSAT ≥ 50 %) léčbu zastavit či snížit dávku.

Neméně důležitou skutečností je i fakt (a v USA velmi zásadní), že při použití citrátu železitého jako vazače fosfátů dochází k finanční úspoře dané snížením dávek intravenózně aplikovaného

železa a ESA. Odhadované úspory u jednoho dialyzovaného nemocného za rok byly vypočítány na 2 101 USD (tedy kolem 40 000 Kč). Do značné míry se tím sníží i zatížení personálu na dialyzačních jednotkách díky úspoře času nutného k přípravě a aplikaci obou přípravků intravenózně.

Literatura

Del Vecchio L, Locatelli F. Safety issues related to erythropoiesis-stimulating agents used to treat anemia in patients with chronic kidney disease. Expert Opin Drug Saf 2012;11:923–931.

Dwyer JP, Sika M, Schulman G, et al. Dose-response and efficacy of ferric citrate to treat hyperphosphatemia in hemodialysis patients: a short-term randomized trial. Am J Kidney Dis. 2013;61:759–766.

Locatelli F, Del Vecchio L, Violo L, Pontoriero G. Phosphate binders for the treatment of hyperphosphatemia in chronic kidney disease patients on dialysis: a comparison of safety profiles. Expert Opin Drug Saf 2014;13:551–561.

Besarab A, Coyne DW. Iron supplementation to treat anemia in patients with chronic kidney disease. Nat Rev Nephrol 2010;6:699–710.