

Je intravenózní aplikace železa u nemocných s CKD výhodnější než perorální podání? Výsledky studie REVOKE

Agarwal R, Kusek JW, Pappas MK. A randomized trial of intravenous and oral iron in chronic kidney disease. *Kidney Int* 2015;88:905–914.

Každý desátý člověk na této planetě trpí nějakou formou chronického onemocnění ledvin (CKD), přičemž počet nemocných s CKD středního a těžšího stupně (CKD G3b a G4) ve Spojených státech amerických představuje celkem asi osm milionů osob. Anémie se u CKD vyskytuje většinou již ve stadiu G3a a s progresí CKD a snižováním glomerulární filtrace (GF) její incidence narůstá. Jako hlavní příčina anémie u nemocných s CKD se tradičně uvádí nedostatečná produkce erythropoetinu, ale jak klinická zkušenost, tak literární data jasně ukazují, že deficit železa zde hraje nezanedbatelnou roli. Tento deficit se stává markantním zejména v situaci, kdy se zahájí léčba anémie erythropoézu stimujícími léky (ESA) a stoupne spotřeba železa potřebného pro stavbu erytrocytů. Otázka podávání substituce železa intravenózně (i.v.) či perorálně (p.o.) zůstává u těchto nemocných stále nevyjasněna, protože většina studií srovnávajících tyto dvě cesty aplikace posuzuje zejména jejich účinnost, ale příliš nebere v potaz případné nežádoucí účinky, které s podáváním železa souvisejí. Intravenózní podávání železa může spouštět řadu nežádoucích dějů, mezi které patří poškození buněk a oxidační stres. Oxidační stres může přispívat k progresi CKD pravděpodobně v důsledku poškození endotelu led-

vin, což ukazují některé práce zejména na animálních modelech, ale i data od nemocných léčených hemodialýzou (Shah, 2001; Spittle, et al., 2001; Salahudeen, et al., 2001). Intravenózní podání železa může mít negativní vliv i na progresi kardiovaskulárních onemocnění, pravděpodobně to souvisí se zvýšením proteinurie a s poškozením homeostázy sodíku, což ve svém důsledku může vést k retenci tekutin. Autoři komentovaného článku si proto vytvořili hypotézu, že železo podané intravenózně povede k rychlejšímu poklesu renální funkce ledvin než železo podané perorálně u nemocných s CKD na úrovni GF G3 a G4 a s anémií způsobenou nedostatkem železa. Studie nese označení REVOKE (Randomized trial to Evaluate intraVenous and Oral iron in chronic Kidney disease).

Studie probíhala v letech 2008–2014 a bylo do ní randomizováno celkem 136 pacientů splňujících vstupní kritéria pro renální dysfunkci a s anémií vykazující sideropenickou složku. Do větve se železem podávaným perorálně bylo randomizováno 69 nemocných, do větve se železem podávaným intravenózně 67 pacientů. Skupina s intravenózně podávaným železem byla oproti skupině s perorálně podávaným železem mladší (63,2 roku vs. 67,8 roku, $p = 0,02$), měla nižší výskyt kardiovaskulárních onemocnění v anamnéze (44,8 % vs. 62,3 % nemocných, $p = 0,04$) a nižší incidenci hospitalizací z důvodů infekce (32,8 % vs. 49,3 %, $p = 0,05$). V ostatních ukazatelích již rozdíly mezi skupinami statisticky signifikantní nebyly. Průměrné vstupní koncentrace hemoglobinu (Hb) byly v celé skupině 106 g/l, saturace transferinu (TSAT) 17,3 % a koncentrace feritinu v séru dosahovala 153 µg/l. Erytropoézu stimujícími léky bylo vstupně léčeno jen 8,1 % nemocných. Průměrná vstupní hodnota měřené GF (mGF, měřeno pomocí scintigrafické metody užívající iohalamát meglumin) v celém souboru byla 34,5 ml/min/1,73 m² (rozdíly mezi skupinami byly minimální a statisticky nesignifikantní) a měření se opakovalo v 8. týdnu a v 6., ve 12. a ve 24. měsíci. Průměrná hodnota proteinurie se pohybovala kolem 0,5 g/g kreatininu (tedy zhruba kolem 0,5 g/den). Medián doby sledování byl kolem 24 měsíců (mezikvartilové rozpětí [IQR] 11,0–24,0). Železo bylo podáváno ve skupině s intravenózní aplikací ve formě železa se sacharózou vždy v dávce 200 mg/infuzi 5× po 14 dnech, takže celková dávka dosahovala 1 000 mg. Pacienti ve větvi s perorálním podáváním dostávali železo ve formě sulfátu železitého v dávce 325 mg 3× denně (denní dávka takto podávaného elementárního železa by měla být minimálně 200 mg) celkem osm týdnů.

Koncentrace hemoglobinu po zahájení studie a podání železa významně stouply v obou skupinách (zhruba o 6,5 g/l), přičemž ve všech sledovaných obdobích byla koncentrace hemoglobinu o něco vyšší ve skupině s intravenózním podáváním železa (rozdíl v hodnotách hemoglobinu ve 3. měsíci sledování byl mezi skupinami 0,8 g/l ve prospěch intravenózního podávání, v 6. měsíci dokonce 2,2 g/l, ve 24. měsíci 1,5 g/l), ale rozdíly nedosahovaly statistické významnosti. Spolu se vzestupem koncentrací hemoglobinu stoupaly i parametry TSAT, celková vazebná kapacita pro železo (TIBC) a celková vazebná kapacita pro feritin, přičemž hodnota feritinu byla po celou dobu sledování vyšší ve skupině intravenózně podávaného železa (ve 3. a 6. měsíci dosahovaly rozdíly mezi skupinami statistické významnosti na úrovni $p = 0,001$). Aby se udržely dostatečné zásoby železa, bylo nutné v průběhu dvouletého sledování u některých pacientů intervenovat dalším podáním železa. Následně bylo železo podáno intravenózně dvěma pacientům (v dávce 250 mg a 1 000 mg) ze skupiny s perorálním podáváním a devíti pacientům ze skupiny s intravenózním podáváním (dávky v rozmezí 800–2 000 mg). Naopak železo bylo podáno perorálně sedmi pacientům ze skupiny s intravenózním podáváním v celkové délce aplikace 20 dní a 36 pacientům ze skupiny s perorálním po-

dáváním v celkové délce aplikace 60 dní. Léčba ESA byla zahájena během sledování u 22 nemocných ve skupině s perorálním podáváním železa a trvala v průměru 61 týdnů (průměrná kumulativní dávka darbepoetinu alfa byla 486 µg), ve skupině s intravenózním podáváním železa délky léčby 16 pacientů průměrně dosahovala 54 týdnů (průměrná kumulativní dávka darbepoetinu alfa byla 614 µg). Celkem 12 pacientů v obou skupinách potřebovalo během těchto dvou let podat krevní transfuze; průměrný počet podaných transfuzních jednotek (TU) byl 5,3 (2–20 TU) ve skupině s perorálním podáváním železa a 3,5 (1–7 TU) ve skupině s intravenózním podáváním.

Pokles mGF v obou skupinách, adjustovaný na vstupní hodnotu logaritmu poměru protein/kreatinin, byl v obou skupinách velmi podobný: ve skupině s perorálním podáváním železa představoval –3,6 ml/min/1,73 m² za rok, ve skupině s intravenózním podáváním železa –4,0 ml/min/1,73 m² za rok; rozdíl mezi skupinami tedy činil –0,35 ml/min/1,73 m² za rok (95% CI: –2,9 až 2,3, $p = 0,79$). Po adjustaci výsledků na další proměnné, jako jsou věk, černá rasa, užívání inhibitorů angiotensin konvertujícího enzymu, přítomnost kardiovaskulárních onemocnění atd., byly rozdíly v poklesu mezi skupinami ještě menší (–0,11 ml/min/1,73 m² za rok, 95% CI: –2,7 až 2,5, $p = 0,94$). Rozdíly v proteinurii mezi skupinami byly také nesignifikantní a v obou pak v průběhu sledování docházelo k jejímu mírnému vzestupu.

Studie byla předčasně ukončena po dvou letech na základě jednohlasného rozhodnutí komise pro bezpečnost z důvodu vyššího výskytu závažných nežádoucích příhod ve skupině s intravenózně podávaným železem v porovnání se skupinou s perorálně podávaným železem, přitom rozdíly v mGF byly mezi skupinami velmi malé a nevyvažovaly výskyt závažných nežádoucích účinků. Celkem bylo zaznamenáno šest úmrtí ve skupině s intravenózně podávaným železem a čtyři ve skupině s perorálně podávaným železem. Ve skupině s perorálně podávaným železem bylo zaznamenáno celkem 176 nežádoucích příhod u 40 pacientů, ve skupině s intravenózně podávaným železem to bylo 201 příhod u celkem 37 pacientů; incidence rate ratio (IRR) adjustovaná na řadu proměnných byla ve skupině s intravenózně podávaným železem 1,61krát vyšší než ve skupině s perorálně podávaným železem ($p < 0,0001$). Závažné nežádoucí příhody byly častější ve skupině s intravenózně podávaným železem zejména kvůli vyššímu výskytu infekcí (celkem 2,12krát častěji než ve skupině s perorálně podávaným železem), přičemž plicní infekce byly třikrát častější, kožní infekce se pak vyskytovaly dokonce čtyřikrát častěji. Také kardiovaskulární komplikace byly u skupiny s intravenózně podávaným železem celkově 2,5krát častější, hospitalizace z důvodu srdečního selhání byly dvakrát častější. Dle očekávání bylo perorální podávání železa spojeno s častějšími poruchami trávení, ale ty nelze zahrnout mezi závažné nežádoucí účinky, které by ohrožily bezpečnost pacientů. Z hlediska posuzování kvality života nemocných, která byla sledována pomocí dotazníků vyplňovaných nemocnými, nebyly zaznamenány výraznější rozdíly mezi skupinami.

Závěrem tedy lze konstatovat, že studie nebyla schopna prokázat, že by intravenózní podávání železa bylo spojeno se zvýšeným rizikem rychlejšího poklesu GF. Otázkou zůstává, zda by při delším trvání studie bylo možné tento jev pozorovat, anebo zda je intravenózní podávání železa s ohledem na tento ukazatel bezpečné.

■ KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Romana Ryšavá, CSc.

Komentovaná studie neprokázala negativní vliv intravenózně podávaného železa na pokles glomerulární filtrace u nemocných se středně až těžce sníženou renální funkcí (mGF na úrovni G3 a G4), a tu-

díž nepotvrdila hypotézu stanovenou na začátku studie. Z tohoto pohledu ji lze zařadit mezi studie negativní, nicméně čistě z pohledu medicínského bychom ji mohli považovat za pozitivní, jelikož ukazuje, že intravenózní podání železa je u nemocných s CKD s ohledem na pokles renální funkce bezpečné. Jinak tomu ale je z hlediska bezpečnosti a výskytu dalších nežádoucích účinků, zejména pak infekcí. Některé z nich, zejména plicní, ale i kožní infekce musely být v řadě případů léčeny intravenózní aplikací antibiotik za hospitalizace. Vyšší byl i výskyt hospitalizací z důvodu srdečního selhání, a to i přesto, že skupina léčená intravenózně podávaným železem byla o něco mladší, měla nižší výskyt kardiovaskulárních onemocnění v úvodu studie a celkově byla „zdravější“. O tom, že intravenózní podávání železa může být spojeno s vyšší mortalitou i vyšší incidencí závažných nežádoucích účinků, víme již dlouho ze studií u dialyzovaných nemocných. G. R. Bailie publikoval v roce 2015 obsáhlou analýzu údajů získaných v rámci iniciativy *Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study* (DOPPS) od 32 425 dialyzovaných pacientů ze 12 zemí sledovaných po dobu čtyř měsíců a dospěl k závěru, že průměrná dávka i.v. železa > 300 mg/měsíc je spojena se zvýšením mortality u dialyzovaných nemocných (Bailie et al., 2015). Obdobným tématem u pacientů podstupujících pravidelné dialyzační léčení (PDL) v USA se zabýval D. C. Miskulin v recentně publikované observační studii (Miskulin et al., 2014). U 14 078 pacientů s mediánem sledování 19 měsíců hodnotil mortalitu ve vztahu ke kumulativnímu intravenóznímu podání železa za jeden, tři a šest měsíců léčby. Z hodnocení vyplynulo, že u incidentních pacientů v PDL intravenózní aplikace $\leq 1\,050$ mg železa podaného během tří měsíců či 2 100 mg železa během šesti měsíců nebyla spojena s celkově zvýšenou mortalitou, s mortalitou z kardiovaskulárních či z infekčních příčin. Nicméně statisticky nevýznamný trend k vzestupu počtu úmrtí z infekčních příčin bylo možno pozorovat u pacientů v PDL, u nichž byla kumulativní dávka železa vyšší než uvedená dávka. Obdobná data od nemocných v predialýze byla zatím ale spíše kusá. Metaanalýza Rozen-Zvi z roku 2008 zahrnovala jen šest studií s malými počty nemocných a zejména s velmi krátkou dobou sledování; studie trvaly většinou tři měsíce, jen jedna byla delší (Rozen-Zvi et al., 2008). Za takto krátkou dobu se negativní účinek intravenózního podávání železa ještě nemusel projevit. V recentní studii s 626 nemocnými s CKD srovnávali autoři intravenózní podávání železa ve dvou režimech (dávky podle cílové hodnoty feritinu 100–200 $\mu\text{g/l}$ vs. 400–600 $\mu\text{g/l}$) s perorálním podáváním železa (studie FIND-CKD; Macdougall et al., 2014). Studie trvala 56 týdnů a účinek intravenózně podávaného železa na vzestup hodnoty hemoglobinu, feritinu a TSAT byl signifikantně lepší než u skupiny s železem podávaným perorálně (ale jen ve skupině s vyšší cílovou hodnotou feritinu). Výskyt nežádoucích účinků mezi skupinami se podle autorů nelišil, ale ve skupině s perorálně podávaným železem více nemocných ukončilo léčbu z důvodu intolerance medikace. Autoři komentované studie se snažili najít příčiny toho, proč v jejich studii byl výskyt nežádoucích účinků výrazně vyšší než ve studii FIND-CKD. Poukázali na některé důvody, které by mohly hrát roli: nežádoucí účinky léčby byly v jednotlivých větvích této studie hlášeny jen do doby, než se anémie zhoršila a byla zahájena intervence jinými postupy (např. podání transfuze či ESA); i když rozdíl nebyly statisticky signifikantní, bylo ve skupině s intravenózně podávaným železem nežádoucích příhod o jednu čtvrtinu až jednu třetinu více. Navíc pokud se nějaká nežádoucí příhoda vyskytla vícekrát u stejného jedince, hlásila se jen jednou, což jistě může výsledky zkreslovat. V komentované studii se totiž počet nemocných s výskytem nežádoucích příhod mezi skupinou s intravenózním a perorálním podáváním železa nelišil, ale u pacientů s intravenózní aplikací

se vyskytovalo více nežádoucích příhod na jedince, proto jich celkově bylo více. Dalším faktorem, který mohl hrát roli, je to, že ve studii FIND-CKD byly nežádoucí účinky hlášeny jen za předpokladu, že se vyskytly u $\geq 1\%$ pacientů, čímž se jejich celkový počet snížil.

I když studie vykazuje také řadu nedostatků (otevřené uspořádání, disproporce mezi skupinami, absence placebové skupiny), legitmně znovu nastoluje otázku, zda je intravenózní podávání železa u nemocných s méně pokročilými stadii CKD opodstatněné, když víme, že hodnoty hemoglobinu sice zvyšuje o něco více, ale tato forma podávání může být zatížena větším rizikem nežádoucích účinků léčby.

Literatura

- Bailie GR, Larkina M, Goodkin DA, et al. Data from the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study validate an association between high intravenous iron doses and mortality. *Kidney Int* 2015;87:162–168.
- Macdougall IC, Bock AH, Carrera F, et al. FIND-CKD: a randomized trial of intravenous feric carboxymaltose versus oral iron in patients with chronic kidney disease and iron deficiency anaemia. *Nephrol Dial Transplant* 2014;29:2075–2084.
- Miskulin DC, Tangri N, Bandeen-Roche K, et al. Intravenous iron exposure and mortality in patients on hemodialysis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2014;9:1930–1939.
- Rozen-Zvi B, Gaftor-Gvili A, Paul M, et al. Intravenous versus oral iron supplementation for the treatment of anemia in CKD: systematic review and meta-analysis. *Am J Kidney Dis* 2008;52:897–906.
- Salahudeen AK, Oliver B, Bower JD, et al. Increase in plasma esterified F2-isoprostanes following intravenous iron infusion in patients on hemodialysis. *Kidney Int* 2001;60:1525–1531.
- Shah SV. Role of iron in progressive renal disease. *Am J Kidney Dis* 2001;37:S30–S33.
- Spittle MA, Hoenich NA, Handelman GJ, et al. Oxidative stress and inflammation in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2001;38:1408–1413.