

Růstový hormon v pravidelném dialyzačním léčení? Výsledky studie OPPORTUNITY

Kopple JD, Cheung AK, Christiansen JS, et al. OPPORTUNITY™: a large-scale randomized clinical trial of growth hormone in hemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2011;26:4095–4103.

Proteino-energetická malnutrice je těsně spjata s velmi vysokou úmrtností chronicky hemodialyzovaných pacientů. Intervence zacílená proti malnutrici, respektive podporující anabolické procesy, je jednou z logických cest ke zlepšení vyhlídek těchto pacientů. Látkou s mohutným metabolickým a zejména proteoanabolickým účinkem je růstový hormon (human growth hormone, hGH).

Řada menších studií v populaci hemodialyzovaných i peritoneálně dialyzovaných jedinců prokázala, že hGH má anabolické účinky, zlepšuje nutriční parametry, fyzickou kondici a snižuje některé kardiovaskulární rizikové faktory.

Studie OPPORTUNITY zjišťovala v randomizovaném a dvojitě zaslepeném uspořádání, zda hGH sníží mortalitu hemodialyzovaných pacientů. Sekundárními sledovanými cíli byly kardiovaskulární morbidita, změna beztukové a tukové tělesné hmoty, vývoj fyzické výkonnosti, laboratorní ukazatele nutrice a zánětu. Byli zařazováni pacienti ve stabilizovaném stavu (věk ≥ 18 let), diabetici i nediabetici, dialyzovaní alespoň tři měsíce. V podstatě jediným vstupním kritériem kromě dialyzační léčby byla sérová koncentrace albuminu < 40 g/l. Vylučovací kritéria byla pouze aktivní malignita, těžká diabetická retinopatie, nekontrolovaná hypertenze, imunosupresivní terapie a gravidita. Intervenovaná skupina dialyzovaných osob si aplikovala hGH v denní dávce $20 \mu\text{g/kg s.c.}$, kontrolní skupina si subkutánně aplikovala placebo. Plánovaná délka studie byla stanovena na dva roky. V průběhu 28 měsíců mělo být zařazeno celkem 2 500 pacientů různých etnik z mnoha dialyzačních center zahrnujících univerzitní i komunitní zařízení ve 23 zemích. Nábor nemocných byl však velmi pomalý. Za 16 měsíců bylo zařazeno pouze 695 osob (z toho 305 diabetiků), tedy něco málo přes čtvrtinu plánovaného počtu účastníků studie. Bylo zřejmé, že cílového počtu 2 500 pacientů nebude možné v plánovaném čase dosáhnout. Sponzor (Novo Nordisk A/S) se proto rozhodl nábor zastavit a studii předčasně ukončit. V důsledku toho nedosáhl žádný ze zařazených nemocných plně plánované délky sledování (2 roky); nemocní byli ve studii v průměru 20 týdnů, medián délky sledování ve skupině s hGH byl 15,1 týdne (rozmezí 0,1–65,9) a v placebové 17,9 týdne (0,1–63,7). Z toho vyplývá, že byli zahrnuti i pacienti, kteří dostali jedinou dávku hGH nebo placebo. Statistická síla studie tím byla výrazně snížena.

Mortalita nemocných byla v hGH a placebové skupině srovnatelná, zemřelo 33 nemocných léčených hGH (9,5 %), resp. 35 nemocných v placebové větvi (10,0 %; $p = 0,91$). Rozdíly v úmrtnosti nebyly prokázány ani při samostatném hodnocení diabetiků a nediabetiků. Skupiny se nelišily v četnosti kardiovaskulárních příhod, v testech fyzické výkonnosti, chuti k jídlu ani ve skóre zdravím podmíněné kvality života. Z antropometrických parametrů poklesla v hGH skupině hmotnost ($p = 0,0004$) a obsah tělesného tuku ($p = 0,0002$), naopak beztuková tělesná hmota měla vzestupný trend ($p = 0,085$). Z biochemických ukazatelů nebyly mezi skupinami rozdíly v sérovém albuminu, TNF α ani IL-6. Zajímavé bylo, že v prvních čtyřech týdnech albumin v hGH skupině dokonce klesl, poté se vrátil na trajektorii srovnatelnou s placebem. Autoři spekulují o možném počátečním útlumu syntézy albuminu v játrech, protože hGH vyvolá přesměrování proteosyntézy do kosterních svalů. V hGH skupině stoupla významně sérová koncentrace transferinu ($p < 0,0001$) a HDL cholesterolu ($p = 0,017$), zatímco se snížily koncentrace hr-CRP ($p = 0,0009$) a hraničně i homocysteinu ($p = 0,052$). Hodnota glykémie nalačno ani hodnoty glykovaného hemoglobinu se v obou studijních ramenech na konci sledování významně nelišily od hodnot výchozích. Byla prokázána bezpečnost a snášenlivost preparátu hGH. Nebyly významné rozdíly v typu a počtu hlášených komplikujících příhod mezi intervenovanou a placebovou skupinou. Autoři studii uzavírají konstatováním, že podávání hGH zlepšilo některé kardiovaskulární rizikové faktory, ale neovlivnilo mortalitu. Průkaznost účinku hGH byla významně oslabena zkrácením léčby a snížením počtu pacientů.

■ KOMENTÁŘ

Doc. MUDr. Jaromír Eiselt, Ph.D.

I. interní klinika LF UK, Plzeň

Na studii OPPORTUNITY je vhodné se podívat ze dvou hledisek. Jedním je medicínský aspekt – snaha nalézt způsob, jak zlepšit prognózu dlouhodobě dialyzovaných jedinců s malnutricí. Neméně důležitý a poučný je aspekt organizačně logistický. Je třeba si klást otázku, zda je v dnešní době, za současných pravidel pro pořádání placebem kontrolovaných studií, vůbec realizovatelný klinický výzkum několikatisícového souboru dialyzovaných pacientů.

Mortalita dialyzovaných osob všech věkových kategorií, zejména pak osob v malnutrici, je při porovnání s obecnou populací tristní a nefrologie irituje desítky let. Daná situace zákonitě vede ke snaze zlepšit osud těchto pacientů různými léčebnými či režimovými zásahy. Jde například o podporu intra- a interdialyzační výživy, podávání různých suplement, snahu maximalizovat efektivnost dialyzační procedury v oboru malých molekul (vysoké Kt/V urey), odstraňování středních a větších molekul (vysokopropustné membrány), posílení podílu filtrace jako principu očišťování krve (hemodiafiltrace), přiblížení se fyziologickým podmínkám kontinuálně pracujících ledvin (každodenní, resp. „každonoční“ dialýza).

Principiálně odlišným přístupem je pokus snížit mortalitu dialyzovaných osob s malnutricí podáváním hGH. Skutečnost, že hGH má i v populaci dospělých dialyzovaných pacientů příznivý proteoanabolický efekt, je známa déle než 20 let (Ziegler, 1991). K dispozici jsou i malé (desítky nemocných), placebem kontrolované studie dokumentující příznivé účinky hGH na nutriční stav a fyzickou výkonnost dialyzovaných (Johannsson, 1999). Komentovaná studie OPPORTUNITY je však první mortalitní randomizovaná, placebem kontrolovaná studie s hGH v populaci dospělých dialyzovaných osob. Joel D. Kopple a spol. navazují na své předchozí práce, zejména na menší placebem kontrolovanou studii 139 hemodialyzovaných jedinců (Feldt-Rasmussen et al., 2007). V ní testovali účinnost tří různých dávek hGH po dobu šesti měsíců a našli vzestup beztukové tělesné hmoty, zlepšení fyzické výkonnosti a trend k vyšší sérové koncentraci albuminu. Tyto nadějně výsledky opravňovaly ke stanovení pracovní hypotézy, že při dlouhodobějším podávání hGH bude možno prokázat i prodloužení života léčených osob.

Působení hGH má velmi široký záběr – stimuluje transkripci genů kódujících řadu enzymů, hormonů a růstových faktorů. V zásadě působí dvěma mechanismy. Přímý efekt hGH spočívá v podpoře tvorby svalových proteinů, při hypoglykémii hGH vyvolává glukoneogenezi a lipolýzu. Nepřímo působí hGH zejména prostřednictvím růstového faktoru IGF-I (insulin-like growth factor I) a vyvolává chondrogenézi, růst kostry i dalších tkání a diferenciaci buněk. Hodnota IGF-I je u dospělých osob nízká a odráží nízkou koncentraci hGH. Léčebné podávání hGH vyvolává rychlý vzestup koncentrace IGF-I v plazmě, čehož bylo ve studii využito ke kontrole spolupráce nemocných při léčbě. Významný vzestup hodnoty IGF-I ve skupině léčené hGH byl důkazem toho, že si pacienti lék doma skutečně injikovali.

Velmi volné podmínky pro vstup do studie jsou dvojsečné. Na jedné straně zvyšují naději na zařazení dostatečného množství pacientů, současně však činí soubor nehomogenním. Byli akceptováni prakticky všichni dialyzovaní pacienti s albuminem < 40 g/l. Plazmatické proteiny včetně albuminu jsou ovlivněny i stavem hydratace, tudíž se do studie mohly dostat hyperhydratované osoby s dobrým stavem výživy, u nichž je prospěch z podávání hGH problematický. Navíc je jedním z nežádoucích účinků aplikace

hGH právě retence tekutin, a zvýšená hydratace pak může zkreslit koncentraci sérových proteinů včetně albuminu. Pokles albuminu ve 4. týdnu studie byl v hGH větvi skutečně zaznamenán. Autoři to však vysvětlují možnou preferenční utilizací aminokyselin ve sva-lech po zahájení aplikace hGH. Další slabinou souboru je velký věkový rozptyl (19–96 let), protože u mladších aktivních jedinců má hGH větší anabolický účinek (regenerace svalových vláken poškozených fyzickou zátěží) než u velmi starých osob, u nichž lze předpokládat minimální tělesnou aktivitu. Obecná fyzická aktivita osob zařazených do studie nebyla (kromě studijních testů chůze a síly stisku ruky) cíleně sledována ani stimulována, a nemocní nebyli v tomto směru nijak stratifikováni. Určité rozpaky vyvolává skutečnost, že nebylo prokázáno zvýšení beztukové tělesné hmoty v hGH skupině, zatímco v předchozí menší studii autoři významný vzestup prokázali (Feldt-Rasmussen et al., 2007). Je možné, že na vině je méně exaktní procedura měření – bioimpedanční analýza v komentované studii a DEXA (Dual Energy X-Ray Absorptiometry) ve studii předchozí.

Podávání hGH s sebou nese potenciální rizika. Kromě již zmíněné retence tekutin jsou to hypertrofie srdce, hypertenze a arytmie. Na druhé straně vede aplikace hGH k vzestupu IGF-I, který má antiaterogenní účinky. Nežádoucí účinky hGH na kardiovaskulární aparát nebyly zjištěny; kardiovaskulárních příhod bylo 38 v placebové skupině a 28 ve skupině s hGH. Je známo, že hGH může zvýšit inzulinovou rezistenci a náznak této skutečnosti lze vysledovat: na konci studie měla hGH skupina mírně, ale statisticky významně vyšší glykovaný hemoglobin (6,2 % vs. 5,8 %; $p < 0,0001$). Relevance uvedeného rozdílu je sporná. Porovnáme-li glykovaný hemoglobin v jednotlivých větvích studie, pak počáteční a konečné hodnoty jsou srovnatelné. Rozdíly nebyly sledovány ani v glykémii nalačno. Lze konstatovat, že hGH byl v dávce 20 µg/kg a den s.c. shledán bezpečným; je třeba však připomenout, že dospělí dialyzovaní pacienti nadále nejsou uznanou indikační skupinou pro podávání hGH (indikace je „off-label“).

Organizačně logistická stránka komentované studie se ukázala hlavním kamenem úrazu. Mortalitní studie vyžadují nejen dlouhé sledování, ale zejména velké soubory nemocných.

Je zřejmé, že investigátoři si byli vědomi náročnosti svého projektu a snažili se maximálně zjednodušit nábor pacientů. Zařazovací podmínky byly velmi volné, vylučovací kritéria byla minimalizována. Studie vznikla v USA, kde je léčeno v dialyzačních centrech hemodialýzou přes 350 000 osob. Pouhé 0,71 % z nich by stačilo saturovat celou studii, jež počítala s 2 500 účastníky. Proto je na první pohled zarážející, že navzdory zapojení nejen USA, ale i dalších 22 zemí se za 16 měsíců nepodařilo zařadit ani třetinu z plánovaného počtu pacientů a sponzor studii předčasně ukončil. Jednou z překážek byla zřejmě složitost schvalovacího procesu. Univerzitní a další pracoviště s výzkumnými ambicemi nemají velký zájem být pasivními dodavateli „svých“ pacientů pro studie jiných pracovišť. Vyřadila by si tak tyto nemocné z možné účasti na vlastních projektech. Pro privátní a další centra nebyla zřejmě dostatečná ani motivace ekonomická, ani prestižní. Roli hrála jistě i skutečnost, že nemocní byli postaveni před úkol aplikovat si denně podkožně injekci (celkem 730 vpichů) látky, u níž byla 50% pravděpodobnost, že půjde o placebo, jež jim nepřinese žádný užitek. A naopak měli jistotu, že traumatizace tkáně jehlou a podkožní aplikace léku nebo placeba jim způsobí byť malou, ale přeci jen bolest, případně malý infiltrát či hematom. Lze pochopit, že mnozí kandidáti po seznámení s možnými riziky a nejistým prospěchem z hGH odmítli podepsat informovaný souhlas.

Odpověď na otázku, zda podávání hGH zlepší přežívání dialyzovaných osob s hypalbuminemií, je podle studie OPPORTUNITY negativní. Výsledek však nelze považovat za odpověď definitivní, protože délka studie byla řádově kratší a počet probandů násobně menší, než bylo plánováno. Podávání hGH zlepšilo některé konvenční i nekonvenční kardiovaskulární rizikové faktory. Zejména protizánětlivý účinek hGH (pokles koncentrace hs-CRP) je hodný pozornosti. Studie ukázala, že hGH je pro dialyzované pacienty bezpečný a dobře snášený. Budoucnost ukáže, zda se cenná a nadějná data, která přinesla studie OPPORTUNITY, stanou pro někoho příležitostí či východiskem pro novou podobně velkoryse koncipovanou studii, a zda se tentokrát podaří ji dotáhnout do zdárného konce. Právě studie tohoto typu posouvají poznání v klinické medicíně.

Literatura

Feldt-Rasmussen B, Lange M, Sulowitz W, et al.; Growth hormone treatment during hemodialysis in a randomized trial improves nutrition, quality of life, and cardiovascular risk. J Am Soc Nephrol 2007;18:2161–2171.

Johannsson G, Bengtsson BA, Ahlmén J. Double-blind, placebo-controlled study of growth hormone treatment in elderly patients undergoing chronic hemodialysis: anabolic effect and functional improvement. J Am Soc Nephrol 1999;33:709–717.

Ziegler TR, Lazarus JM, Young LS, et al. Effects of recombinant human growth hormone in adults receiving maintenance hemodialysis. J Am Soc Nephrol 1991;2:1130–1135.