

Nedostatek důkazů nás neopravňuje k nečinnosti

Brandenburg VM, Evenepoel P, Floege J, et al., on behalf of ERA-EDTA Working Group on CKD-MBD and EUCALNET.

Lack of evidence does not justify neglect: how can we address unmet medical needs in calciphylaxis? Nephrol Dial Transplant 2016;31:1211–1219.

Kalcifylaxe (kalcifikující uremická arteriopatie, CUA) je nefrologům poměrně známa. Jde o velmi závažnou komplikaci vyskytující se zejména u hemodialyzovaných pacientů (kolem 1 %). Podstatou jsou kožní a podkožní rozsáhlé nekrózy tkáně v podmínkách mediokalcinózy velkých, ale zejména malých arterií a arteriol, ke kterým se v důsledku souběžného poškození cévního endotelu připojí i trombóza venul a malých vén. Mortalita se udává v rozmezí 60–80 %, příčinou jsou zejména sepse v důsledku těžkých sekundárních infekcí nekrotických ložisek. Pacienti mimo jiné trpí velkými a obtížně řešitelnými bolestmi. Terapeutická opatření jsou komplexní a poměrně heterogenní, neexistuje jednoznačný doporučený postup.¹

V roce 2015 se v Belgii v gesci European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association (ERA-EDTA) konalo pracovní setkání 13 předních odborníků v Evropě, vzdělaných a zkušených v problematice. Byla zde prezentována široká názorová stanoviska, v nichž byl hlavní důraz kladen na diagnostické a terapeutické postupy. V závěru se autoři vyjadřovali k celkem 20 okruhům, které jsou sice součástí komplexního přístupu k pacientům s kalcifylaxí, ale stále zůstávají předmětem diskuse, zda je opravdu u daného konkrétního pacienta zvolit. Z průběhu jednání a zejména z výsledků svých vyjádření k položeným otázkám sepsali společně zprávu – publikaci, která byla v roce 2016 uveřejněna v oficiálním odborném časopise ERA-EDTA Nephrology Dialysis Transplantation.

Všem zúčastněným expertům byla položena konkrétní otázka týkající se kalcifylaxe. Odpověď byla formulována vyjádřením míry souhlasu či nesouhlasu. Škála hodnocení byla devítistupňová: nula znamenala maximální nesouhlas, devítka maximální souhlas. Hodnocení všech bylo přepočítáno na medián a mezikvartilové rozmezí, resp. rozmezí od minimální po maximální hodnotu; současně byl u každé položky sestaven graf, kde na ose x byla vyjádřena ona devítistupňová škála a na ose y byl zaznamenán počet hlasů přiřazený ke konkrétnímu číslu stupnice. Čtenář tak dostal podrobnou informaci nejen o tom, jak experti odpovídali jako skupina, ale i o tom, zda se jejich

odpovědi shodovaly, či zda byly rozptýleny po celé škále hodnocení, tj. jak hlasovali jednotlivě.

Nejmenší rozptyl odpovědí (a zároveň prakticky univerzální shoda v hodnocení) byla u následujících čtyř otázek: (i) Je léčba antagonisty vitamínu K predispozicí pro vznik kalcifylaxe? Odpovědi se pohybovaly mezi hodnotami 7–9 (medián 8,5), což znamená, že naprosto všichni byli ve shodě. (ii) Je diabetes mellitus rizikovým faktorem CUA? Zde byl medián na stupnici 7 (rozmezí 5–9), tj. souhlas u osmi hodnotících a nejistota u ostatních; přitom v žádné odpovědi nezaznělo, že diabetes není rizikovým faktorem CUA. (iii) Všichni se shodli v tom, že přístup k léčbě CUA musí/má být multimodální (komplexní). Hodnota na škále se pohybovala vždy mezi 7–9 (souhlas), přitom osm účastníků volilo nejvyšší možnou hodnotu (tj. 9). (iv) Ve shodě s tím, že všichni považovali léčbu inhibitory vitamínu K za rizikovou, se též všichni připojili k tomu, že tyto léky by se měly vysadit. Další vyslovená shoda panovala v tom, že všichni považovali kalcifylaxi za velmi závažnou komplikaci.

Naopak praktická neshoda (velký rozptyl v bodovém hodnocení) byla zaznamenána přinejmenším v sedmi položkách. Zde se tedy nacházela jak hodnocení, jež vyjadřují úplný nesouhlas (body 1–3 na škále), nerozhodnost (body 4–6) a rovněž úplný souhlas (body 7–9 na škále). To samotné je poměrně překvapivé (Jak mohou mít největší evropské kapacity na dané téma, kterým je závažná medicínská komplikace, tak rozdílné názory? Co tedy vlastně platí?). Z těchto sedmi kontroverzních položek vybíráme tyto: otázka paratyreoidektomie jako terapeutického postupu, názor na (časné) užití thiosulfátu, názor na rizikovost kalciových přípravků, názor na diagnostickou kožní biopsii. K těmto položkám uvádíme rozklad v komentáři.

U několika položek sice nebylo dosaženo souhlasu, ale rozptyl nebyl tak dramatický, odpovědi se pohybovaly mezi neutrálním a kladným stanoviskem (např. názor na frekvenci a způsob dialýz aj.).

V závěru autoři připomínají, že diagnostický a terapeutický přístup ke kalcifylaxi se i nadále opírá o teo-

retické znalosti a praktické zkušenosti. Z literatury lze čerpat jen popisy kazuistických sdělení či data (a diskusi k nim) z malých nekontrolovaných studií. Osobně považuji za velmi poučné vidět, jak hluboké mohou být rozdíly mezi přístupy a názory uvnitř skupiny odborných expertů. Podle mne to má být motivací pro co

nejhlubší studium i pro pochopení teoretických aspektů a uplatnění schopnosti aplikovat je ve vlastní praxi a využít při léčbě daného konkrétního pacienta. Je evidentní, že nelze vystačit s jednou přečtenou prací, neboť zde uvedené návody a názory budou zcela jistě v rozporu s jinou publikací.

KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Sylvie Dusilová Sulková, DrSc., MBA

Práce autorů je především velmi čtivá a velmi dobře srozumitelná. Nevěnuje se příliš teorii, natož molekulární podstatě. Naopak, je zaměřena velmi prakticky. Pro čtenáře může být opravdu velkým překvapením, v čem všem se experti neshodli. To ukazuje nikoliv na to, že by nebyli experty, ale svědčí to o tom, že téma je opravdu komplexní a složité a jednotlivé položky je nutno zhodnotit nejen podle pravděpodobnosti výskytu či úspěchu, ale až po zařazení do kontextu u daného pacienta. Zcela jistě jsou názory, vyjádřené číselnou hodnotou od „nesouhlasím“ po „souhlasím“, ovlivněny i předchozí zkušeností autorů. Pokud se jim něco neosvědčilo, posuzují to jistě přísněji, než kdyby se s touto konkrétní otázkou v praxi vůbec nesetkali a nemuseli ji řešit. My sami, poté, co jsme ztratili pacientku proto, že nebylo možné odstranit příštítná tělíska (resp. odstranit se je nepodařilo), jsme u dalších pacientů v tomto smyslu radikálnější, a máme úspěch. Kdybychom však neměli tak tristní zkušenost, možná bychom tak radikální nebyli. Ovšem – bylo by to správné?

Přístup k paratyreoidektomii (resp. odpověď na otázku, zdali je paratyreoidektomie – či cinakalcet – důležitou terapeutickou možností) byl velmi diverzifikovaný! Medián činil 4,5 (neboli nejistota), rozptyl hodnot sahal od 2 do 9. Záporné stanovisko zaujímali tři experti, nejistota v názoru byla odpovědí u pěti expertů a jednoznačný souhlas u dalších pěti. V textu práce píše autoři, že rozhodnutí k provedení paratyreoidektomie významně závisí na charakteristikách pacienta, a tudíž musí být posuzováno individuálně a přitom velmi pečlivě. Autoři doplňují i údaje ze studie EVOLVE, kde v jednom z post hoc hodnocení bylo doloženo, že pacienti léčení cinakalcetem měli nižší riziko rozvoje kalcifylaxe.³ Jde však jen o doplňkovou informaci – týká se totiž prevence, nikoliv již vlastní léčby. Řada autorů se k problematice paratyreoidektomie vyjadřuje na základě svých jednotlivých či skupinových zkušeností. Tato vyjádření jsou opět velmi heterogenní, od (naprostého) souhlasu po nejistotu či (naprostý) nesouhlas. Uvádíme odkaz na některé z těchto prací. Zatímco Ross (2011) přímo doporučuje zvážit paratyreoidektomii (a to dokonce urgentně),³ Weenig a spol. (2007) ve svém přehledu uvádějí, že přínos paratyreoidektomie nepozorovali.⁴

Překvapivá (pro mne velmi) byla velká nehomogenita v odpovědi na indikaci thiosulfátu sodného jako léku první volby. Medián na škále byl 6, rozptyl hodnot od 3 do 9, každé číslo na škále mělo přiřazeno 1 bod, maximálně 3 body. Z mediánu vyplývá spíše souhlas, skutečný souhlas však vyjádřili pouze

čtyři respondenti. Osm respondentů zastávalo neutrální názor, tj. autoři váhali, neuvedli souhlas ani nesouhlas. Sodium thiosulfát (STS) se podle našich zkušeností i literárních poznatků již poměrně často užívá, a to dokonce jako postup první volby. Zmírňuje bolest (a to časně po zahájení léčby) a pomáhá k hojení defektů několika mechanismy, z nichž hlavním je přeměna deponovaného vápníku v solubilní (s následným odstraněním dialýzou). Léčba je obvykle prováděna hypokalcemií, což je třeba vzít v úvahu při souběžných postupech snižujících kalcemii. Léčbu sodium thiosulfátem neprovází příliš mnoho rizik, avšak jedno ano, a to velmi závažné, a je otázkou, zda se na toto riziko dostatečně myslí. Podávání STS může vést k metabolické acidóze, která může být závažná až fatální.⁵ V konkrétní praxi se obvykle podává STS v dávce 100 ml 5% roztoku po dialýze či ke konci dialýzy třikrát týdně, délka léčby je individuální a terapie může být dlouhodobá.

Nehomogenita v odpovědích byla zaznamenána i v další položce, která u nás je myslím již jasná – omezit/zrušit přívod kalcia, resp. zamezit pozitivní kalciové bilanci. I když medián hodnot byl 7 (tedy souhlas), rozptyl se pohyboval mezi 3–8. Dvě třetiny expertů daly souhlasnou odpověď (rozmezí 7–9 bodů), avšak jedna třetina buď nesouhlasnou (jeden hlasující), nebo neurčitou (tři hlasující). V textu to autoři zdůvodňují tak, že u pacientů s kalcifylaxí se tak často s hyperkalcemií nesečkáme. Příčinou je depozice kalcia z krve již do cév. Doplňují i citaci, kde po snížení obsahu kalcia v roztoku (převážně pro peritoneální dialýzu) se významně snížil výskyt kalcifylaxe.⁶

A ještě komentář k tomu, jak nejednotně hodnotili autoři potřebu biopsie z místa léze pro potvrzení diagnózy. Ano, pokud trváme na tom, že celé téma má být pojato exaktně a vědecky, s metodami, které vycházejí opravdu z objektivních poznatků, je biopsie logickým vyústěním přístupu takto zaměřených odborníků. Má to však několik úskalí, z nich nejzávažnějším je, že velmi často se léze po biopsii nejen nezhojí, ale ještě více se rozšíří. Navíc ani biopsie nemusí být úplně přesná. Přitom klinická kritéria jsou pro zkušeného lékaře plně postačující: zprvu podkožní zatvrdnutí, záhy livo do reticularis, již velmi bolestivé, a posléze černé kožní a podkožní nekrózy. My sami po předchozích zkušenostech biopsie neindikujeme.

Práce přináší cenné informace k tématu kalcifylaxe. Autoři analyzovali řadu témat, která se kalcifylaxe přímo a těsně dotýkají. V doplňujícím textu uvedli i základní vysvětlení. Pozoruhodné a hodné zamyslení je to, jak rozdílné přístupy a názory mohou mít přední evropské experti na problematiku

kalcifylaxe. Co tato rozdílnost znamená? Zcela jistě dokumentuje to, že dosud stále neznáme patogenezi dostatečně, resp. že stále nevíme, proč u jednoho pacienta vznikne, a u další stovky, která se na první pohled svými nálezy nijak neliší, se kalcifylaxe nikdy neobjeví. Proto je zvažována celá řada postupů, a proto i pohled na ně může být rozdílný, a to i u expertů. Tím však

experti (správně) přenášejí zodpovědnost za konkrétního pacienta přímo na ošetřujícího lékaře. Rozhodnout se musí on sám. Zde se medicína založená na důkazech nedá aplikovat doslova. To je vlastně vyjádřeno již v názvu článku: jestliže někde chybí evidence (nejsou „tvrdá data“ opřená o randomizované studie), neopravňuje nás to k nečinnosti.

LITERATURA

1. Brandenburg V, Kramman R, Rothe H, et al. Calcific uremic arteriopathy: a call for action. *Semin Nephrol* 2014;34:641–647.
2. Floege J, Kubo Y, Floege A, et al. The effect of cinacalcet on calcific uremic arteriopathy events in patients receiving hemodialysis: the EVOLVE trial. *Clin J Am Soc Nephrol* 2015;10:800–807.
3. Ross EA. Evolution of treatment strategies for calciphylaxis. *Am J Nephrol* 2011;34:460–467.
4. Weenig RH, Sewell LD, Davis MD, et al. Calciphylaxis: natural history, risk factor analysis, and outcome. *J Am Acad Dermatol* 2007;56:569–579.
5. Zitt E, König M, Vychytil A, et al. Use of sodium thiosulphate in a multi-interventional setting for the treatment of calciphylaxis in dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2013;28:1232–1240.
6. Fine A, Fontaine B. Calciphylaxis: the beginning of the end? *Perit Dial Int* 2008;28:268–270.