

## Překvapivé informace o korekci anémie u nemocných po transplantaci ledviny

Choukroun G, Kamar N, Dussol B, et al., for the CAPRIT study Investigators. Correction of postkidney transplant anemia reduces progression of allograft nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2012;23:360–368.

Anémie je častou komplikací po transplantaci ledviny. Po prvním roce je její prevalence mezi 25–40 %. Patogeneze posttransplantační anémie je multifaktoriální, hlavní roli hraje klesající funkce štěpu, nedostatečná produkce erythropoetinu a imunosupresivní terapie. Potransplantační anémie je spojena s chronickou únavou, sníženou fyzickou aktivitou, snížením kognitivních funkcí a sníženou kvalitou života. Na rozdíl od informací od nemocných s chronickými nefropatiemi jsou informace od nemocných po transplantaci ledviny nejednoznačné. Po transplantaci ledviny byla popsána asociace mezi stupněm anémie a úrovní funkce štěpu, ale korekce anémie u nemocných s chronickými nefropatiemi na normální hodnoty je spojena s vyšší mortalitou na kardiovaskulární onemocnění, a proto se doporučuje dosáhnout cílových hodnot hemoglobinu 110–130 g/l. Ukazuje se, že u nemocných po transplantaci nelze jednoduše použít klasifikaci CKD onemocnění. Proto ani není jasné, jaký efekt bude mít dosažení cílových hladin hemoglobinu > 130 g/l u nemocných po transplantaci ledviny. Zatím byla provedena studie s podáváním erythropoetinu v prvním měsíci po transplantaci, jejímž cílem bylo snížit opožděný rozvoj funkce štěpu, ale nebyla úspěšná. Podobně nebyla pozitivně ovlivněna funkce štěpu ve třetím měsíci. Studie CAPRIT (Correction of Anemia and Progression of Renal Insufficiency in Transplant Patients) měla za cíl ozřejmit vliv podávání epoetinu- $\beta$  na zpomalení úbytku funkce transplantované ledviny.

Studie CAPRIT byla randomizovaná, národní, kontrolovaná studie, která se uskutečnila v 17 centrech ve Francii. Do studie byli zařazeni nemocní alespoň rok po transplantaci ledviny s  $eC_{Cr} < 50$  ml/min (Cockcroft-Gault), stabilní funkcí štěpu, užívající standardní imunosupresivní režim a s anémií Hb < 115 g/l při absenci deficitu železa. Vhodní nemocní byli randomizováni v poměru 1 : 1 k léčbě epoetinem- $\beta$  tak, aby dosáhli cílové hodnoty hemoglobinu 130–150 g/l (úplná korekce) nebo 105–115 g/l (částečná korekce). Pacienti byli sledováni 24 měsíců. Dávky epoetinu- $\beta$  byly podávány dle rozhodnutí investigátorů a byly redukovány o 25–50 %, pokud hodnoty Hb během čtyř týdnů léčby stouply o více než 20 g/l, nebo byly zvýšeny o 25–50 %, pokud se hodnota Hb zvýšila o méně než 5 g/l. Primárním sledovaným ukazatelem studie byl rozdíl v  $eC_{Cr}$  mezi dobou vstupu do studie a na konci 24měsíčního sledování. Sekundárním sledovaným ukazatelem byla eGF pomocí Nankvellovy formule a MDRD, zdvojnásobení sérové koncentrace kreatininu a proteinurie. Byl analyzován také počet pacientů se selháním štěpu a návratem do dialýzy, vznikem akutní rejeckce a přežití nemocných. Hodnocena byla také kvalita života. Studie byla hrazena sponzorem pouze částečně a sponzor se nijak nepodílel na kolekci, zpracování a interpretaci dat.

Do studie bylo randomizováno celkem 128 nemocných (63 a 65 v každém rameni, tři pacienti ve druhém rameni byli vyřazeni, proto u nich nebyla vyšetřena úvodní hodnota hemoglobinu). Studii dokončilo 100 nemocných. Průměrná doba po transplantaci byla osm let, průměrný věk nemocných byl 49 let a polovina z nich byli muži. V prvním rameni se do dialýzy během 24 měsíců sledování vrátili tři nemocní a v druhém rameni 13 nemocných, non-compliance byla zaznamenána u dvou nemocných v obou ramenech a ze-

mřeli jeden a tři nemocní. Mykofenolát mofetil byl podáván u 76 % nemocných, cyklosporin u 74 % a steroidy u 68 % nemocných. Obě skupiny se nelišily v imunosupresi. Antihypertenzní léčba byla podobná v obou větvích (69,8 % a 71,0 %). Na úvod studie byla výchozí hodnota Hb 105 g/l v obou ramenech. Na konci korekční fáze byla průměrná hodnota Hb 131 g/l ve skupině A a 114 g/l ve skupině B a tento rozdíl zůstal stejný po dobu sledování. Jednou týdně bylo na konci studie léčeno epoetinem- $\beta$  89 % nemocných ve skupině A a 61 % ve skupině B. Krevní transfuze dostal jen jeden nemocný ve skupině A a pět nemocných ve skupině B.

V obou skupinách byla úvodní hodnota  $eC_{Cr}$  38,3 ml/min, ve druhém roce sledování klesla o 2,4 ml/min ve skupině A a o 5,9 ml/min ve skupině B ( $p = 0,03$ ) a podobné rozdíly byly zaznamenány také při použití ostatních vzorců. Na konci studie byla průměrná eGF (MDRD) 32 ml/min ve skupině A a 28 ml/min ve skupině B ( $p = 0,03$ ). Zdvojnásobení sérové koncentrace kreatininu bylo pozorováno u dvou nemocných ve skupině A a u 10 nemocných ve skupině B. Obě skupiny se nelišily v proteinurii v průběhu a na konci studie. Do dialýzy se vrátili tři nemocní ve skupině A (4,8 %) a 13 nemocných (21 %) ve skupině B. Přežití štěpu cenzurované na úmrtí nemocných bylo 94,6 % ve skupině A a 80 % ve skupině B. Rovněž návrat do dialyzační léčby byl ve skupině A delší než ve skupině B. Ve skupině A jeden nemocný zemřel na malignitu, ve skupině B tři nemocní zemřeli na nemaligní onemocnění. Hodnocení kvality života podobně ukázalo, že ve skupině A s plnou korekcí anémie měli nemocní vyšší hodnoty než nemocní s částečnou korekcí, největší rozdíly byly pozorovány především u celkového zdraví a vitality. Bezpečnostní parametry byly podobné v obou skupinách – nemocní měli podobný výskyt nežádoucích účinků, které byly většinou mírné, rovněž hypertenze byla v obou skupinách podobná.

Tato studie tak prokázala, že korekce anémie epoetinem- $\beta$  u nemocných se střední dysfunkcí štěpu zpomaluje úbytek funkce transplantované ledviny, zlepšuje kvalitu života a nevede k častějšímu vzniku kardiovaskulárních komplikací.

### ■ KOMENTÁŘ Prof. MUDr. Ondřej Viklický, CSc.

Anémie je častým problémem u nemocných po transplantaci ledviny. Je dobře dokumentováno, že je u těchto nemocných spojena s nepříznivým průběhem, a to včetně zvýšené mortality, rizika rejeckce a ztráty štěpu. Nehledě na tato známá fakta, je přípravek ESA léčen jenom menší procento nemocných. Tyto údaje jsou podobné jak v západní Evropě, tak i u nás. Jedním z vysvětlení je nedostatek věrohodných dat, která by potvrdila bezpečnost a účinnost takovéto léčby. Menší retrospektivní studie dosud ukázaly, že je možné prodloužení funkce štěpu u nemocných léčených ESA. Avšak u nemocných s CKD existuje dostatek důkazů, že léčba ESA nezpomaluje progresi selhání ledvin (např. studie CHOIR) (Singh et al., 2006), a navíc zvyšuje výskyt kardiovaskulárních komplikací u nemocných léčených k normálním hodnotám hemoglobinu (Pfeffer et al., 2009). Zda lze tyto informace extrapolovat i na nemocné po transplantaci ledviny, není jasné, protože etiopatogeneze anémie po transplantaci ledviny je zjevně odlišná. V této studii CAPRIT byli prospektivně léčeni nemocní s delším odstupem od transplantace, s dysfunkcí štěpu a s anémií. Výsledky této studie popsané výše jsou neočekávané a rozhodně provokativní v současném klimatu klatby nad preparáty stimulujícími krvetvorbu. Národní a mezinárodní doporučení dosud spojují nemocné s chronickými nefropatiemi a nemocné po transplantaci ledviny. Výsledky této studie ale ukazují, že není možné jednoduše

spojovat nemocné s progresivními nefropatiemi s nemocnými po transplantaci. Situace připomíná absenci podobnosti mezi CKD3–4 a CKD3–4T (Udayaraj et al., 2010) v minulosti komentované v tomto časopise. Je ale zjevné, že studie CAPRIT má určité nedostatky. Počet nemocných byl zjevně malý ve srovnání s velkými studiemi provedenými na populaci CKD nemocných. Celková mortalita v této studii byla velmi nízká v porovnání s 30% mortalitou během 16 měsíců hlášenou ve studii CHOIR. Je proto možné, že studie CAPRIT měla nedostatečnou sílu k tomu, aby prokázala vliv ESA na mortalitu a kardiovaskulární onemocnění. Je možné, že populace zařazená do studie CAPRIT byla zdravější a méně riziková než populace ve studiích s CKD nemocnými. To ale odráží skutečný fyzický stav nemocných po transplantaci ledviny v porovnání s nemocnými s progresivními nefropatiemi, kteří se většinou transplantace nedočkají. I když mají nemocní po transplantaci ledviny sníženou funkci štěpu, většinou nejde o progresivní nefropatii, ale jen o transplantaci neadekvátního množství nefronů vzhledem k potřebám pacienta způsobenou především věkem a pohlavím dárce.

Autoři studie se domnívají, že důvod pro zlepšené přežívání štěpů ve skupině s úplnou korekcí anémie spočívá v redukci ischemizace štěpu a dále je možno soudit, že nemocní s úplnou korekcí anémie neměli hypertrofii levé komory, a měli tak i lepší výkonnost myokardu. Dalším z teoretických vysvětlení úspěchu je imunomodulační efekt erytropoetinu. Každopádně jsou výsledky studie CAPRIT vzrušující i z jiného hlediska. Neexistuje totiž mnoho přesvědčivých dokladů o prodloužení funkce transplantované ledviny. Pokud by se v dalších studiích ukázalo, že toho lze docílit agresivní terapií pomocí ESA, byla by to malá revoluce v nazírání na léčbu nemocných, kteří jsou dlouhodobě po transplantaci ledviny.

#### **Literatura:**

- Pfeffer MA, Burdmann EA, Chen CY, et al.; TREAT Investigators. A trial of darbepoetin alfa in type 2 diabetes and chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2009;361:2019–2032.
- Singh AK, Szczech L, Tang KL, et al.; CHOIR Investigators. Correction of anemia with epoetin alfa in chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2006;355:2085–2098.
- Udayaraj UP, Casula A, Ansell D, et al. Chronic kidney disease in kidney transplant recipients – it is different from chronic native kidney disease? *Transplantation* 2010;90:765–770.