

Typ agens stimulujících erythropoézu a mortalita u nemocných léčených hemodialýzou

Sakaguchi Y, Hamano T, Wada A, Masakane I. Types of Erythropoietin-Stimulating Agents and Mortality among Patients Undergoing Hemodialysis.

J Am Soc Nephrol 2019;30:1037–1048.

Anémie je u nemocných se selháním ledvin obvyklá a je spojena se zvýšeným rizikem úmrtí a hospitalizace.¹ Léky stimulující erythropoézu (ESA) zcela změnily možnosti léčení anémie při terminálním selhání ledvin. Korekce anémie, která jimi byla navozena, vedla ke zlepšení fyzické výkonnosti, kognitivních funkcí a kvality života a došlo ke snížení potřeby krevních transfuzí. Přes nespornou účinnost ESA při léčbě anémie však podle randomizovaných klinických studií není při snahách o normalizaci hemoglobinu dosaženo lepšího přežívání. Naopak bylo zjištěno vyšší riziko trombóz, kardiovaskulární morbidity a úmrtí při vyšší cílové hodnotě hemoglobinu. Při *post-hoc* analýze se ukázalo, že příčinným faktorem zřejmě není vysoká koncentrace hemoglobinu jako taková, ale vysoké dávky ESA samy o sobě.² Vliv jednotlivých typů ESA na morbiditu a mortalitu nebyl dosud studován, a proto byla navržena a realizována předkládaná studie.

Její východiskem je úvaha, že různé typy ESA mají různé farmakologické vlastnosti, a tedy i potenciálně různý vliv na mortalitu. Cílem je srovnat riziko celkové a specifické mortality podle jednotlivých příčin mezi jednotlivými typy ESA.

Metodicky byla využita databáze Japanese Society for Dialysis Therapy Renal Data Registry, shromažďující data od roku 1968, data o typu ESA jsou k dispozici od roku 2012. Analyzována byla data pacientů starších 18 let léčených hemodialýzou nebo hemodiafiltrací a jedním typem ESA (pacienti léčení více typy ESA byli vyloučeni). Kromě základních demografických, antropometrických, klinických a laboratorních parametrů byl analyzován i index rezistence k erythropoetinu (ERI = dávka ESA na kg tělesné hmotnosti * hemoglobin g/dl). Dále byly analyzovány i faktory charakterizující příslušné zdravotnické zařízení – hemodialyzační středisko (HDS), a to 1) podíl pacientů v příslušném HDS v cílovém rozmezí pro Ca, P, parathormon (PTH) podle směrnic Japonské nefrologické společnosti, 2) podíl pacientů v příslušném HDS se sin-

gle-pool KtV > 1,2 a 3) koncentrace endotoxinu v dialyzátu < 0,1 EU/ml. Statistická analýza byla velmi sofistikovaná a podrobná, zahrnovala více metod, ale její detailní rozbor je nad rámec tohoto sdělení.

Výsledky: z 300 754 pacientů registru Japonské nefrologické společnosti bylo po uplatnění vylučovacích kritérií (pacienti bez ESA, s více typy ESA, mladší 18 let) do studie zařazeno 194 698 pacientů. Z nich 26,1 % (n = 50 809) užívalo epoetin (EPO) α/β , 19 822 (10,2 %) užívalo EPO κ , 97 391 (50,0 %) darbepoetin α (DPO) a 26 676 (13,7 %) užívalo epoetin β pegol (kontinuální aktivátor receptoru pro erythropoézu – continuous erythropoiesis receptor activator, CERA). Pro informaci uvádím, že koncentrace endotoxinu v dialyzátu byla nižší než 0,1 EU/ml v 90,8 % všech dialyzačních center.

Pacienti zařazení do studie byli rozděleni do dvou skupin – krátkodobě vs. dlouhodobě (DPO + CERA) působící ESA. V průběhu dvouletého sledování došlo celkem k 31 557 úmrtím (9 513 úmrtí z kardiovaskulárních příčin a 22 044 úmrtí z jiných než kardiovaskulárních příčin). V neadjustované analýze pomocí Coxova modelu měli pacienti užívatící dlouhodobě působící ESA o 20 % vyšší riziko úmrtí než nemocní léčení krátkodobými ESA (17,2 % vs. 14,6 %). Po adjustaci na demografické a klinické faktory a parametry hemodialyzačního centra zůstala statistická významnost těchto výsledků zachována, byť mírně zmenšena. Tento účinek dlouhodobě působících ESA byl pozorovatelný ve všech následně analyzovaných podskupinách. Jediné, čím byl změněn, byla dávka ESA a index rezistence k erythropoetinu ERI. V hemodialyzačních centrech, kde dlouhodobě působící ESA užívalo větší množství pacientů, byla pozorována mírně, avšak statisticky významně vyšší úmrtnost.

Při porovnání podskupin pacientů léčených různými typy ESA – EPO α/β , EPO κ , DPO a CERA – byly základní charakteristiky pacientů srovnatelné kromě koncentrace ferritinu, které byly mírně, ale statisticky významně vyšší

u biosimilar EPO α a nižší u DPO. Coxovým modelem byla prokázána nejvyšší mortalita ve skupině DPO, následovaná CERA a EPO α , nejnižší pak u EPO α/β (vše statisticky významné).

Autoři uzavírají, že podávání dlouhodobě působících ESA může být u hemodialyzovaných pacientů spojeno

s vyšším rizikem úmrtí než při léčení krátkodobě působícími ESA. Autoři jsou si vědomi hlavních omezení studie – observační charakter studie, data zadávaná do registru neprocházela žádnou větší kontrolou, nebyla tedy ověřována, chybějí data o suplementaci železa a údaje se týkají pouze jednoho, velmi homogenního etnika – Japonců.

KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Sylvie Opatrná, Ph.D.

Renální anémie je téměř nevyhnutelným příznakem chronického selhání ledvin. Hlavní příčinou je relativní nedostatek erythropoetinu. O její závažnosti rozhodují však i jiné faktory, například velikost zásob železa, přítomnost zánětu a infekce, hyperparathyreoidismus, velikost reziduální renální funkce, adekvátnost dialýzy a další. Renální anémie je příčinně spojována např. se sníženou výkonností, únavností, zimomřivostí, anorexií, nespavostí, depresemi, poruchou kognitivních funkcí, sníženým libidem, vznikem hypertrofie levé komory srdeční a s problémy, které z tohoto vyplývají. Mnohé symptomy považované v minulosti za projevy uremie se ukázaly být důsledkem renální anémie (souhrnně v ³).

Před objevem erythropoetinu byly možnosti terapie renální anémie dialyzovaných omezené na krevní převody, případně na podání androgenů. Dialyzovaní pacienti byli na svoji chronickou anémii adaptováni, krevní převody byly tedy tehdy indikovány při hodnotě hematokritu 18–19 % a byly nutné přibližně v třítydenních až měsíčních intervalech. Nesly s sebou riziko infekce, senzibilizace, hemosiderózy a suprese kostní dřeně se vznikem závislosti na transfuzích. Některá pracoviště podávala v indikaci renální anémie androgeny s aplikací i.m. jedenkrát měsíčně. Díky tomu bylo možno udržet hematokrit na hodnotě kolem 23–24 %, ovšem za cenu poškození jater.

Již počátkem 80. let minulého století bylo známo, že hlavní příčinou anémie při terminálním selhání ledvin je snížená produkce erythropoetinu. Později prokázali Eschbach a Adamson, že infuze plazmy obohacené erythropoetinem anemické ovci s renální nedostatečností po 5/6 nefrektomií vede ke korekci anémie.⁴ Následně společnost Amgen (která začínala pod názvem AMGen – zkratka pro Applied Molecular Genetics, Inc) v roce 1983 ve svých laboratořích vyklonovala humánní gen EPO a zahájila výrobu rekombinantního lidského erythropoetinu. První klinická studie byla publikována v roce 1987,⁵

americký Úřad pro kontrolu potravin a léčiv (FDA) rekombinantní lidský erythropoetin schválil v prosinci 1989 a za půl roku bylo již 65 % hemodialyzovaných pacientů v USA léčeno erythropoetinem. U pacientů bylo pozorováno zlepšení kvality života, přestali být závislí na transfuzích a snížil se výskyt přetížení železem, virových infekcí a aloimunizace. Studie sledující klinické výsledky z této doby neměly většinou dostatečnou statistickou sílu a čekalo se na dostatečně velkou studii, která by vyhodnotila „tvrdé výsledné ukazatele (hard outcomes)“. Současně se hledala optimální koncentrace hemoglobinu. Výsledky těchto studií byly neočekávané a přinesly zklamání – kompletní korekce anémie zvyšovala riziko vzniku tromboembolických příhod, kardiovaskulárních příhod a riziko úmrtí. Postupně byla snížena cílová hodnota hemoglobinu. Výzkum se po dobu téměř dvou dekád soustředil na toto téma. Teprve nyní si vědci položili otázku, zda působení všech ESA je stejné, či zda se v důsledku svých farmakologických vlastností liší. Odpověď přináší prezentovaná studie, je však třeba říci, že odpověď částečnou kvůli výše uvedeným omezením (zejména observační charakter studie, byť na velkém souboru, jedno homogenní etnikum, absence dat o suplementaci železa). Ze studie vyplývá, že při používání dlouhodobě působících ESA je u pacientů pozorována vyšší mortalita (relativní riziko úmrtí bylo o 13 % vyšší). Podobně spočítali riziko úmrtí i pro jednotlivé typy erythropoetinu. Je to první studie svého druhu. V minulosti (2014) byla na toto téma provedena pouze Cochranova metaanalýza 56 randomizovaných kontrolovaných studií se zjištěním, že co do bezpečnosti a účinnosti není superiorní žádný z typů ESA.⁶

Za stavu současných znalostí tak bude vhodné předkládanou práci považovat – při veškerém respektu k velikosti souboru a pečlivém a sofistikovaném statistickém zpracování – za generující hypotézu, téma dále sledovat a vyčkat eventuálních výsledků randomizovaných studií.

LITERATURA

- Xia KU, Ebben J, Xia H, Collins AJ. Hematocrit level and associated mortality in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 1999;10:610–619.
- Szczzech LA, Bamhart HX, Innig JK, et al. Secondary analysis of the CHOIR trial epoetin-alpha dose and achieved hemoglobin outcomes. *Kidney Int* 2008;74:791–798.
- Opatrná S. Vybrané aspekty metabolismu nemocných léčených kontinuální ambulantní peritoneální dialýzou. Doktorská dizertační práce, Univerzita Karlova v Praze, Lékařská fakulta v Plzni, 2000.
- Eschbach JW, Mladenovic J, Garcia JF, et al. The anemia of chronic renal failure in sheep. Response to erythropoietin-rich plasma in vivo. *J Clin Invest* 1984;74:434–441.
- Eschbach JW, Edrie JC, Downing MR, et al. Correction of the anemia of end-stage renal disease with recombinant human erythropoietin: results from a combined phase I and II clinical trial. *N Engl J Med* 1987;316:73–78.
- Palmer SC, Saglimbene V, Mavridis D, et al. Erythropoiesis-stimulating agents for anaemia in adults with chronic kidney disease. A network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;12:CD010590.