

Léčba osteoporózy u dialyzovaných pacientů

MUDr. Mgr. Jitka Štěpánková¹; MUDr. Jana Brunová, CSc.²

¹ Klinika nefrologie IKEM, Praha

² Klinika diabetologie IKEM, Praha

SOUHRN

S novými možnostmi léčby osteoporózy se otevírá prostor i pro pacienty s pokročilými formami chronického onemocnění ledvin. Nové poznatky reflektují i aktualizovaná doporučení KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes) z roku 2017. U dialyzovaných pacientů s osteoporózou prokázanou denzitometrickým vyšetřením, u kterých nepředpokládáme závažnější formy renální osteodystrofie, bychom se měli zamyslet i nad eventuálním přínosem a riziky antiosteoporotické léčby.

KLÍČOVÁ SLOVA: CKD-MBD – dialýza – chronické onemocnění ledvin – osteoporóza

Se stárnutím populace stoupá prevalence onemocnění vyššího věku, mezi která patří jak osteoporóza, tak chronické onemocnění ledvin (CKD). V České republice trpí osteoporózou 330 tisíc žen a 100 tisíc mužů, dialyzovaných je 7 000 pacientů. Pravděpodobnost, že se nám tato onemocnění objeví u jednoho pacienta, tedy jistě není zanedbatelná. Doposud jsme byli zvyklí pohlížet na metabolická onemocnění skeletu u dialyzovaných převážně jako na renální osteodystrofii (ROD), součást minerálové a kostní nemoci při chronickém onemocnění ledvin (CKD-MBD, CKD-mineral and bone disorder). ROD je definována jako abnormalita kostního obratu, mineralizace nebo objemu spojená s CKD.¹ Jedná se o řadu rozdílných poruch, jako je osteitis fibrosa u těžké sekundární hyperparatyreózy (SHPT), adynamická kostní nemoc, osteomalacie nebo smíšené formy onemocnění, které se liší svojí patofyziologií i nutností rozdílného terapeutického přístupu. Pacienti jsou kromě metabolických důsledků CKD zároveň vystaveni i běžným rizikovým faktorům osteoporózy, jako je stárnutí a úbytek pohlavních hormonů, i rizikovým faktorům nesouvisejícím přímo s CKD. Riziko vzniku fraktury u dialyzovaných pacientů je až pětikrát vyšší než u obecné populace a vyplývá pravděpodobně z kombinace klasických rizikových faktorů osteoporózy a těch spojených s CKD.² Na jedné dialýze tak vedle sebe můžeme mít pacienta s „primární“ osteoporózou, renální osteodystrofií nebo s kombinací obojího.

Diagnostika

Úskalím je již samotná diagnostika. Dvouenergieová RTG absorpciometrie (DXA) jako standardní vyšetření k určení hustoty kostního minerálu (BMD) a potvrzení diagnózy osteoporózy nedokáže rozlišit jednotlivé typy metabolického onemocnění skeletu. K poklesu BMD tedy mohou vést velmi odlišné patologické stavy. Ovšem i u pacientů trpících CKD je nízká BMD prediktorem rizika vzniku fraktury, což ještě doporučení KDIGO z roku 2009 nepřipouštěla a DXA vyšetření pro pacienty trpící CKD stadia G3–5d nebylo doporučeno. Novější poznatky z metaanalýz provedených studií vedly ke změně doporučení KDIGO, a ve verzi z roku 2017 je tedy již DXA vyšetření doporučeno i pro skupinu pacientů s CKD G3–5d, pokud to povede k rozhodnutí o změně terapie.¹ Při interpretaci nálezu z DXA u pacientů s CKD musíme mít na paměti i určitá specifika. U pacientů s CKD bývá výraznější postižení kortikální kosti vlivem SHPT. Mezinárodní společnost pro klinickou denzitometrii navrhla v doporučení z roku 2015 zahrnout u pacientů s CKD do hodnocení rovněž BMD jedné třetiny distálního radia. Vyšetřovat by se ovšem nemělo předloktí, kde je arteriovenózní (AV) fistule, což bývá většinou nedominantní končetina. U pacientů s onemocněním ledvin jsou kromě skoliózy také výrazně častěji přítomny aortální kalcifikace, které mohou vést k podhodnocení závažnosti nálezu DXA z oblasti lumbální páteře. Vzhledem k výše uvedenému tedy pacienti s CKD možná představují skupinu, kde by přesnější prediktivní hodnotu

pro riziko fraktur mohly mít spíše údaje získané pomocí periferní výpočetní tomografie s vysokým rozlišením (high resolution peripheral quantitative computed tomography, HR-pQCT), ale k tomu je ještě potřeba více dat a větší dostupnost tohoto vyšetření. V posledních letech zavedené vyšetření TBS (trabecular bone score) je metoda zaměřená na zkoumání trabekulární mikroarchitektury z DXA vyšetření lumbální páteře a je vhodná zvláště u osob s metabolickými chorobami, kde riziko vzniku fraktury převyšuje hodnoty stanovené DXA. TBS tak může sloužit jako pomocný ukazatel rizika vzniku fraktury i u pacientů s terminálním renálním selháním.³ Vyšetření TBS rovněž odstraňuje některé nevýhody vyšetření DXA, např. vliv vaskulárních kalcifikací na měření hodnoty lumbální BMD.

Vedle vyšetření BMD v rámci diagnostického postupu dále zvažujeme míru rizika vzniku fraktury u daného pacienta pomocí zhodnocení rizikových faktorů. K tomu je u obecné populace nejčastěji používán kalkulátor rizika vzniku zlomeniny FRAX (Fracture Risk Assessment Tool – www.sheffield.ac.uk/FRAX). I u pacientů s CKD sice určitou výpovědní hodnotu v predikci rizika fraktury má, ale neposkytuje další přidanou hodnotu proti vyšetření BMD.⁴

Použití markerů kostního obratu je u pacientů s CKD velmi limitované, protože řada z nich má převážně renální eliminaci. Nejméně ovlivněny CKD a dialýzou jsou z markerů kostní novotvorby kostní izomer alkalické fosfatázy (kALP) a N-terminální propeptid prokolagenu typu 1 (P1NP), z markerů osteoresorpce tartarát-rezistentní kyselá fosfatáza (TRACP).⁵

Terapie

Pokud se rozhodneme pro léčbu osteoporózy u dialyzovaného pacienta, bude náš přístup vždy poněkud odlišný od přístupu k obecné populaci. Doporučení ohledně režimových opatření jsou obdobná, ale dietní zásady se u dialyzovaných liší. Dostatečný příjem kalcia ve stravě je vhodný všeobecně, ale restrikce příjmu fosfátů, která se doporučuje i při léčbě osteoporózy kvůli lepší dostupnosti kalcia ze stravy a jeho nižší renální exkreci, je u dialyzovaných výrazně přísnější. Přetížení organismu fosfáty má prokazatelně přímý i nepřímý negativní vliv na kostní metabolismus a podporuje vznik vaskulárních kalcifikací. Suplementace kalcia, která je běžnou součástí terapie osteoporózy v obecné populaci, není u pacientů léčených dialýzou vhodná. Jak ukázala data z řady observačních studií, např. COSMOS,⁶ užívání kalciových vazačů fosfátů vede ke zvýšení mortality. Navíc je potřeba mít na paměti, že jak hemodialýza, tak peritoneální dialýza jsou stran kalciové bilance pozitivní.

Deficit vitamínu D je u pacientů s CKD častější než v obecné populaci. Suplementace nativního vitamínu D ke koncentracím 25(OH)D₃ převyšujícím 30 ng/ml, k čemuž obvykle stačí 600–800 IU cholekalciferolu denně, se doporučuje i u pacientů léčených dialýzou. Samotná terapie vitamínem D nevede ke snížení rizika vzniku fraktur či k poklesu mortality, ale zlepšuje kostní mineralizaci.

Korekce deficitu vitamínu D je vedle prevence osteomalacie nezbytnou podmínkou pro další léčbu osteoporózy. Použití kalcitriolu a analog vitamínu D je vyhrazeno pro léčbu SHPT a vyžaduje pečlivou monitoraci koncentrací kalcia, fosforu a parathormonu.¹

Při farmakoterapii osteoporózy jsou u obecné populace obvykle první volbou antiresorpční přípravky, které ovlivňují především funkci osteoklastů. Patří mezi ně bisfosfonáty a denosumab.

V případě bisfosfonátů jsme u pacientů s CKD stadia G4–5 limitováni potenciální nefrotoxicitou a rizikem akumulace při snížené renální clearance. V těchto stádiích je tedy léčba bisfosfonáty kontraindikována. U pacientů léčených dialýzou, kteří nemají významnou reziduální funkci, již nejsou obavy z nefrotoxicity a eliminace bisfosfonátů hemodialýzou je účinná, nehrozí tedy riziko intoxikace. Problémem bisfosfonátů je vysoká afinita ke kosti, která prodlužuje jejich působení až na několik let od ukončení léčby. Jejich účinek při podezření na adynamickou kostní chorobu tedy nejsme schopni přerušit. Podávání bisfosfonátů u dialyzovaných bude z toho důvodu rezervováno spíše pro onkologickou léčbu a léčbu Pagetovy choroby.

Před zahájením antiresorpční léčby bychom měli vyloučit, že pacient trpí některou z forem ROD. „Zlatým standardem“ zůstává kostní biopsie, což je vyšetření pro pacienta náročné a ne vždy dobře dostupné. Dle nových doporučení KDIGO by však omezená dostupnost kostní biopsie neměla být limitem pro zahájení léčby.^{1,7} V klinické rozvaze se většinou musíme spolehnout pouze na laboratorní vyšetření. Pokud máme pacienta, který má dlouhodobě dobře kompenzovanou SHPT (koncentrace parathormonu v rozmezí 2–9násobku normy, normokalcemie, normofosfatemie) a normální hodnotu kALP, pak s určitou mírou pravděpodobnosti můžeme vyloučit těžší formy ROD. Ve stádiích CKD G1–3 je všeobecně ROD poměrně vzácná, a proto zde platí stejná doporučení v léčbě osteoporózy jako pro obecnou populaci. Použití antiresorpční léčby u dialyzovaných pacientů limitují obavy ze vzniku adynamické kostní nemoci. Zvláště opatrní tedy musíme být zejména u pacientů s více rizikovými faktory vzniku adynamické kostní choroby, jako jsou relativně nízké hodnoty parathormonu (PTH), nízké hodnoty kALP, malnutrice, diabetes mellitus, peritoneální dialýza, chronický zánět, vysoký věk.

Při podávání denosumabu, monoklonální protilátky proti ligandu pro receptor aktivátoru nukleárního faktoru κB (RANKL), odpadá riziko nefrotoxicity a dlouhodobého působení po ukončení léčby. U pacientů s CKD tedy bude mít tato léčba více prostoru. Zatím chybějí velké prospektivní kontrolované studie, které by definitivně potvrdily přínos této terapie. Z malých observačních studií již víme, že léčba denosumabem vede u pacientů léčených dialýzou k nárůstu BMD.⁸ Problémem u dialyzovaných je významné riziko vzniku těžkých hypokalcemií po podání zejména první dávky denosumabu. Po aplikaci je proto nutná monitorace kalcemií a přechodná suplementace

kalcia. Zvýšené opatrnosti je potřeba zejména při souběžné terapii kalcimimetiky. Po podání denosumabu dochází k přechodnému vzestupu koncentrace PTH (někdy až přes 1 000 pg/ml). Dalším problémem při použití denosumabu u dialyzovaných je potřeba sekvenční terapie po ukončení léčby. Vzhledem k rychlé reverzibilitě účinku denosumabu dochází k určitému „rebound“ fenoménu prudkého úbytku BMD, především v období prvních šesti měsíců po jeho vysazení, které je spojeno s vyšším rizikem vzniku vertebrálních fraktur. K sekvenční terapii jsou doporučeny bisfosfonáty, které však u pacientů s CKD mají svoje limity.

Zatím jediným osteoanabolickým přípravkem, jenž je k dispozici v léčbě osteoporózy, je aktivní fragment PTH teriparatid. Přípravek není bohužel pro pacienty s pokročilým CKD schválen. V několika studiích byl ale popsán jeho pozitivní efekt na nárůst BMD u dialyzovaných pacientů s adynamickou kostní chorobou.⁹ Vhodnost jeho použití u pacientů s naopak zvýšenými koncentracemi parathormonu by byla sporná. U teriparatidu je stejně jako u denosumabu doporučena sekvenční terapie po jeho vysazení.

Závěr

Pacienti s CKD jsou ohroženi vyšším rizikem vzniku osteoporózy a fraktury než osoby stejného věku a pohlaví obecné populace. U pacientů léčených dialýzou věnujeme pozornost renální osteodystrofii a využíváme řadu terapeutických možností k ovlivnění jejího průběhu. K hlavním patří snaha o udržení laboratorních parametrů CKD-MBD v doporučených mezích.¹ Vedle toho je léčba osteoporózy antiresorpčními přípravky u dialyzovaných popelkou. V době, kdy byli pacienti léčeni téměř výhradně bisfosfonáty a chyběla spolehlivá data, která by ukazovala na přínos jejich používání, to možná bylo opodstatněné. Ale nyní, s novými terapeutickými možnostmi, je otázka indikace léčby u dialyzovaných aktuální. Je zde ještě řada nezodpovězených otázek, které brání širšímu použití, ale v individuálních případech vysoce rizikových pacientů je již dnes léčba osteoporózy indikována. Nefrolog sice zatím nesplňuje preskripční omezení pro antiresorpční léčbu, ale měl by být lékařem, který rozhodne, zda je to u daného pacienta bezpečné, a bude ho sledovat kvůli možným nežádoucím účinkům.

LITERATURA

1. KDIGO 2017 clinical practice guideline update for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). *Kidney Int Suppl* 2017;7:1–59.
2. Pimentel A, Ureña-Torres P, Zillikens MC, et al. Fractures in patients with CKD-diagnosis, treatment, and prevention: a review by members of the European Calcified Tissue Society and the European Renal Association of Nephrology Dialysis and Transplantation. *Kidney Int* 2017;92:1343–1355.
3. Aleksova J, Kurniawan S, Elder GJ. The trabecular bone score is associated with bone mineral density, markers of bone turnover and prevalent fracture in patients with end stage kidney disease. *Osteoporos Int* 2018;29:1447–1455.
4. Jamal SA, West SL, Nickolas TL, et al. The clinical utility of FRAX to discriminate fracture status in men and women with chronic kidney disease. *Osteoporosis Int* 2014;25:71–76.
5. Nitta K, Yajima A, Tsuchiya K. Management of Osteoporosis in Chronic Kidney Disease. *Internal Medicine* 2017;56:3271–3276.
6. Cannata-Andía JL, Fernández-Martín JB, Locatelli F, et al. Use of phosphate-binding agents is associated with a lower risk of mortality. *Kidney Int* 2013;84:998–1008.
7. Evenepoel P, Behets GJS, Laurent MR, et al. Update on the role of bone biopsy in the management of patients with CKD-MBD. *J Nephrol* 2017;30:645–652.
8. Iseri K, Watanabe M, Yoshikawa H, et al. Effects of Denosumab and Alendronate on Bone Health and Vascular Function in Hemodialysis Patients: A Randomized, Controlled Trial. *J Bone Miner Res* 2019;34:1014–1024.
9. Cejka D, Kodras K, Bader T, Haas M. Treatment of hemodialysis-associated adynamic bone disease with teriparatide (PTH1-34): a pilot study. *Kidney Blood Press Res* 2010;33:221–226.