

Intravenózní terapie železem a riziko infekce u hemodialyzovaných pacientů: studie PIVOTAL

Macdougall IC, Bhandari S, White C, et al.; PIVOTAL Investigators and Committees. Intravenous Iron Dosing and Infection Risk in Patients on Hemodialysis: A Prespecified Secondary Analysis of the PIVOTAL Trial. *J Am Soc Nephrol* 2020;31:1118–1127.

Substituce železa patří u pacientů dialyzovaných a pacientů se srdečním selháním ke standardům péče. Pokud není možno perorálními přípravky dosáhnout dostatečné korekce deficitu železa nebo je užívání spojeno s nežádoucími účinky znemožňujícími dlouhodobou léčbu, je všeobecně využívána intravenózní aplikace (i.v.). Tento způsob podání vzbuzuje obavy týkající se možného zvýšení rizika infekce v souvislosti s iatrogenním předávkováním železem. Potlačení přirozených obranných mechanismů a potenciace bakteriální proliferace může i.v. železo přispívat k akutním exacerbacím infekcí zejména gramnegativních, mykobakteriálních a kvasinkových. Výsledky dosud publikovaných observačních studií zkoumajících vztah mezi i.v. podáním železa a infekcemi jsou rozporuplné.

Studie PIVOTAL (Proactive Intravenous Iron Therapy in Hemodialysis Patients) je dosud největší prospektivní randomizovanou kontrolovanou studií týkající se terapie železem. Účastnilo se jí 50 středisek ve Spojeném království. Byla zde porovnávána bezpečnost a účinnost i.v. aplikace železa ve vysokodávkovaném a nízkodávkovaném režimu u celkem 2 141 hemodialyzovaných pacientů se střední dobou sledování 2,1 roku (maximum 4,4 roku). Primárním sledovaným parametrem bylo porovnání příčin úmrtí a nefatálních kardiovaskulárních komplikací. Sekundárním sledovaným parametrem byla analýza rizik rozvoje infekce v obou ramenech.

Do studie byli zařazeni pacienti léčení v pravidelném dialyzačním programu maximálně jeden rok s hodnotou feritinu méně než 400 µg/l a saturací transferinu nižší než 30 %, kteří užívali terapii ESA (erythropoézu stimulující agens). Pacienti byli rovnoměrně randomizováni v poměru 1 : 1 do režimu s nízkou dávkou i.v. železa (low-dose, LD) a režimu s vysokou dávkou i.v. železa (high-dose, HD). Koncentrace feritinu a saturace transferinu byly vyšetřovány měsíčně, hodnoty určovaly podanou měsíční dávku železa. V HD skupině, pokud byla koncentrace feritinu nižší než 700 µg/l a saturace transferinu méně než 40 %, bylo podáno 400 mg i.v. železa (vázaného na sacharózu) měsíčně. Při vyšších hodnotách feritinu nebo saturace transferinu byla aplikace přerušena a pokračovalo se až na základě výsledků týkajících se koncentrací následující měsíc. Pacientům v LD skupině byla podávána měsíční dávka 0–400 mg i.v. železa (komplex se sacharózou) k dosažení a udržení minimální koncentrace feritinu 200 µg/l a saturace transferinu 20 %. Terapie železem byla přerušena v obou skupinách při známkách akutní infekce a opětovně zahájena po zléčení stavu. Dávka ESA byla volena k dosažení cílové koncentrace hemoglobinu 100–120 g/l. Medián kumulativní dávky železa v jednom roce byl 3,8 g v HD skupině a 1,8 g v LD skupině (264 mg/měsíc vs. 145 mg/měsíc). Medián rozdílu v měsíční dávce mezi HD a LD skupinou činil 121 mg. Vstupní dávka ESA byla u pacientů obou skupin srovnatelná (8 000 IU/týden), během sledování poklesla střední měsíční dávka v HD skupině o 19,4 % vůči LD skupině. Vzestup hodnoty hemoglobinu byl v průběhu sledování patrný v obou skupinách, v HD skupině byl výraznější. Analyzovány byly epizody infekce, hospitalizace z důvodu infekce a smrt v důsledku infekce. Vzhledem k všeobecně vyšší četnosti infekčních komplikací u pacientů s dialyzačními katétry (centrálními žilními katétry, ČŽK) oproti pacientům s arteriovenózní fistulí (AVF) byla analyzována rovněž asociace mezi incidencí epizod infekce a typem cévního přístupu. Ve studii byli ponecháni pouze pacienti s jedním typem cévního přístupu, buď ČŽK, nebo AVF. Pokud bylo nutné přechodně pacienta dialyzovat přes druhý žilní přístup, byl nemocný vyloučen ze studie. Při zahájení studie mělo 877 pacientů ČŽK, 1 264 bylo dialyzováno přes AVF. Z celkového počtu pacientů bylo 260 dialyzováno přes ČŽK a 946 přes AVF po celou dobu sledování. U pacientů s ČŽK byla patrna vyšší incidence infekčních epizod (poměr rizik [HR] 1,57, 95% interval spolehlivosti [CI] 1,27–1,94; $p < 0,001$) a hospitalizovanost pro infekční stav (HR 1,6, 95% CI 1,22–2,09; $p < 0,001$). Riziko fatální infekční komplikace bylo rovněž

bylo podáno 400 mg i.v. železa (vázaného na sacharózu) měsíčně. Při vyšších hodnotách feritinu nebo saturace transferinu byla aplikace přerušena a pokračovalo se až na základě výsledků týkajících se koncentrací následující měsíc. Pacientům v LD skupině byla podávána měsíční dávka 0–400 mg i.v. železa (komplex se sacharózou) k dosažení a udržení minimální koncentrace feritinu 200 µg/l a saturace transferinu 20 %. Terapie železem byla přerušena v obou skupinách při známkách akutní infekce a opětovně zahájena po zléčení stavu. Dávka ESA byla volena k dosažení cílové koncentrace hemoglobinu 100–120 g/l. Medián kumulativní dávky železa v jednom roce byl 3,8 g v HD skupině a 1,8 g v LD skupině (264 mg/měsíc vs. 145 mg/měsíc). Medián rozdílu v měsíční dávce mezi HD a LD skupinou činil 121 mg. Vstupní dávka ESA byla u pacientů obou skupin srovnatelná (8 000 IU/týden), během sledování poklesla střední měsíční dávka v HD skupině o 19,4 % vůči LD skupině. Vzestup hodnoty hemoglobinu byl v průběhu sledování patrný v obou skupinách, v HD skupině byl výraznější. Analyzovány byly epizody infekce, hospitalizace z důvodu infekce a smrt v důsledku infekce. Vzhledem k všeobecně vyšší četnosti infekčních komplikací u pacientů s dialyzačními katétry (centrálními žilními katétry, ČŽK) oproti pacientům s arteriovenózní fistulí (AVF) byla analyzována rovněž asociace mezi incidencí epizod infekce a typem cévního přístupu. Ve studii byli ponecháni pouze pacienti s jedním typem cévního přístupu, buď ČŽK, nebo AVF. Pokud bylo nutné přechodně pacienta dialyzovat přes druhý žilní přístup, byl nemocný vyloučen ze studie. Při zahájení studie mělo 877 pacientů ČŽK, 1 264 bylo dialyzováno přes AVF. Z celkového počtu pacientů bylo 260 dialyzováno přes ČŽK a 946 přes AVF po celou dobu sledování. U pacientů s ČŽK byla patrna vyšší incidence infekčních epizod (poměr rizik [HR] 1,57, 95% interval spolehlivosti [CI] 1,27–1,94; $p < 0,001$) a hospitalizovanost pro infekční stav (HR 1,6, 95% CI 1,22–2,09; $p < 0,001$). Riziko fatální infekční komplikace bylo rovněž

vyšší u pacientů dialyzovaných cestou CŽK (HR 2,3, 95% CI 1,28–4,25; $p < 0,001$). Co se týče HD a LD skupiny, podíl pacientů s CŽK byl v obou skupinách srovnatelný (41,1 % vs. 40,8 %). V HD skupině bylo 45 % diabetiků, v LD skupině 43 %. Prevalence kardiovaskulárního onemocnění (anamnéza infarktu myokardu, cévní mozkové příhody, srdečního selhání, fibrilace síní, periferní cévní choroby) byla 29,6 % v HD skupině a 28,2 % v LD skupině. Kromě pacientů vyloučených ze studie z důvodu úmrtí a transplantace ledviny nedokončilo sledování 14,8 % pacientů v HD skupině a 16,7 % pacientů v LD.

Infekční epizoda se vyskytla u 46,5 % pacientů v HD skupině a u 45,5 % pacientů v LD skupině ($p = 0,8$), tj. incidence 63,3/100 pacientoroků v HD a 69,4/100 pacientoroků v LD režimu. Hospitalizace z důvodu infekce byla nutná u 29,6 % HD a 29,3 % LD pacientů. Na komplikace spojené s infekcí zemřelo 4,21 % pacientů v HD a 3,91 % v LD skupině ($p = 0,8$). Kumulativní výskyt infekcí se v průběhu sledování nelišil mezi oběma skupinami; u 20 % pacientů se vyskytla infekční komplikace během prvních šesti měsíců, 40 % pacientů vyvinulo infekční stav do 1,5 roku, ve 3,5 roku došlo k infekci u 60 % pacientů. Dvacet procent pacientů bylo hospitalizováno z důvodu infekce během prvního roku, ve 3,5 roku sledování bylo hospitalizováno pro infekce 40 % pacientů, incidence se mezi oběma skupinami nelišila. Pacienti umírali na infekční komplikace nejčastěji během prvního roku sledování srovnatelně v obou skupinách. U pacientů, kteří byli po celou dobu sledování dialyzováni prostřednictvím jednoho typu cévního přístupu (CŽK nebo AVF), nebyl patrný rozdíl v incidenci infekcí mezi HD a LD skupinou. Studie neukázala rozdíl v závislosti rizika infekce na koncentraci feritinu, saturaci transferinu mezi LD a HD skupinou. Infekce významně

zvyšovala riziko kardiovaskulární příhody v následujících 30 dnech (HR 2,8, 95% CI 2,04–3,92, $p < 0,001$), stejně tak hospitalizace z důvodu infekce (HR 2,7, 95% CI 1,54–4,88, $p < 0,001$). Celkově bylo za dobu sledování dokumentováno 1 837 infekčních epizod. Respirační infekce tvořily 40 %, infekce kůže a měkkých tkání 20 %, uroinfekce 12 %, u 19 % případů byl fokus nejasný. Ve 44 % byly původcem gram pozitivní bakterie, ve 40 % gram negativní a 15 % představovaly virové infekce. Důvodem k hospitalizaci byly ve 40 % respirační infekty, v 16 % sepse, v 9 % infekce kůže a měkkých tkání a u 12 % byl fokus nejasný. Poměr etiologických agens byl mezi HD a LD skupinou podobný.

Souhrnem lze říci, že studie PIVOTAL neprokázala vliv terapie železem ve vyšších dávkách na zvýšení rizika vývoje infekčních komplikací ve velké kohortě hemodialyzovaných pacientů. Ve skupině s více než dvojnásobnou měsíční dávkou železa nebyla patrna vyšší incidence infekčních epizod. Dávka železa neměla vliv na incidenci infekce ani v závislosti na typu cévního přístupu. Pacienti ambulantně léčení pro infekci měli v následujících 30 dnech 2,5krát vyšší riziko kardiovaskulární příhody než ostatní pacienti. Nebyl prokázán vztah mezi koncentrací feritinu, saturací transferinu a vývojem infekce. Zda jsou výsledky studie aplikovatelné i na jiné přípravky železa než na sacharózu železa, je otázkou. Rovněž studie nevylučuje, že vyšší dávka železa, než byla použita ve studijní medikaci, by vývoj infekce nepříznivě ovlivnila.

Nicméně dávka i.v. železa 400 mg/měsíc s udržením koncentrace feritinu 600–700 µg/l nezvyšuje riziko infekce v porovnání s méně intenzivní terapií, a výsledky studie tak podporují substituci železa u hemodialyzovaných pacientů v dávkách vyšších, než jsou všeobecně podávány s ohledem na kardiovaskulární benefit.

KOMENTÁŘ

Doc. MUDr. Alena Paříková, Ph.D.

Negativní bilance železa způsobená sníženou absorpcí a zvýšenou krevní ztrátou je u hemodialyzovaných pacientů častá. Parenterální aplikace železa je u těchto pacientů standardní součástí léčby anémie. Kromě hematopoezy má železo zásadní vliv na funkci mitochondrií a řady enzymů, kde působí jako nezbytný kofaktor v rámci procesů aerobní fosforylace. Ve studiích in vitro byl ukázán přímý negativní vliv nedostatku železa na mitochondriální funkci a morfologii, mimo jiné i lidských kardiomyocytů a myoblastů.¹ Řada pacientů s chronickým onemocněním ledvin současně trpí kardiální dysfunkcí. Deficit železa, nezávisle na hloubce anémie, přispívá u pacientů s chronickým srdečním selháním k intoleranci zátěže, progresi srdečního selhání a zvyšuje mortalitu těchto pacientů.² Na druhou stranu v experimentálních studiích byl prokázán vliv železa na zvýšenou proliferaci bakterií a kvasinek, na potlačení antibakteriálních obranných mechanismů nebo na zvýšení oxidačního stresu zvýšením dostupnosti vol-

ného železa. Některé studie prokázaly zvýšené riziko infekce, vaskulárních kalcifikací a atherotrombózy u pacientů léčených parenterálními přípravky železa.³

Systémová homeostáza železa je regulována hormonem hepcidin.⁴ Ten jako negativní regulátor snižuje uvolňování železa z enterocytů a recyklaci železa ze zásob v hepatocytech a makrofágích retikuloendotelu tím, že se naváže na transportér železa feroportin na buněčných površích s cílem vnitrobuněčné degradace železa. Cirkulující hepcidin je produkován v játrech, jeho exprese je regulována hypoxií, množstvím samotného železa a zánětem. Hepcidin je rovněž exprimován v kardiomyocytech, zvláště při zvýšení zátěže. Při parenterální aplikaci železa se obcházejí fyziologická, hepcidinem regulovaná absorpce železa ze střeva, což by potenciálně mohlo vést k iatrogennímu předávkování železem spojenému se zvýšením rizika infekce.

Pro přetrvávající obavy z rizik a limitovaná data je klinická praxe užití parenterálního železa značně odlišná nejen

celosvětově, ale i mezi jednotlivými lékaři v rámci států. Podle mezinárodních doporučení je léčba železem vhodná při saturaci transferinu méně než 30 % a při koncentraci feritinu nižší než 500 ng/ml. Maximální limit, kdy již léčba doporučena není, však doporučení neuvádí.⁵

V roce 2018 byla publikována metaanalýza sedmi randomizovaných kontrolovaných studií a 15 observačních studií, ve kterých bylo porovnáváno intravenózní podávání vysokých dávek železa s intravenózním podáváním nízkých dávek železa, perorálním podáním železa nebo se žádnou substitucí železa v populaci dospělých dialyzovaných pacientů.⁶ Vysoká dávka železa převyšovala 200 a 400 mg/měsíc, ve skupině s nízkou dávkou železa byla nižší než 200 mg/měsíc. Ve studiích bylo zahrnuto více než 140 tisíc účastníků. Nebyla nalezena evidence zvýšeného rizika infekce (HR 1,13), kardiovaskulárních komplikací (HR 1,18), hospitalizovanosti (HR 1,08) nebo vyšší mortality (HR 1,09) u pacientů léčených vysokými dávkami železa oproti pacientům léčeným nízkými dávkami.

K odlišným výsledkům dospěli Li a spol.⁶ analyzující odlišné strategie substituční léčby železem v kohortě prevalentních hemodialyzovaných pacientů. V této studii byl analyzován efekt pěti různých strategií intravenózního podávání železa na mortalitu a výskyt infekčních komplikací. Zjednodušeně řečeno, pacienti byli rozděleni do pěti skupin odlišených podle míry

substituce železa od nejméně do nejvíce intenzivní a na základě saturace transferinu (< 20 %, 20–50 %, > 50 %) a koncentrace feritinu (< 200 ng/ml, 200–1 200 ng/ml, > 1 200 ng/ml) jim byly určovány měsíční dávky železa. V principu při saturaci transferinu > 50 % a koncentraci feritinu > 1 200 ng/ml byla ve všech skupinách substituční terapie železem přerušena. Po adjustaci na vstupní proměnné a odchylky ve strategii léčby během sledování byli pacienti ve dvou skupinách s nejintenzivnějším režimem substituce ohroženi vyšším rizikem úmrtí a infekčních komplikací oproti pacientům s méně intenzivní substitucí. Hlavní rozdíl této studie oproti komentované studii PIVOTAL byl v koncentraci feritinu, při které byla léčba železem přerušena. U pacientů s vyšším rizikem úmrtí byla léčba železem vynechána až při koncentraci feritinu > 1 200 ng/ml. Je tedy pravděpodobné, že koncentrace feritinu hraje roli a měla by dávkování substituce determinovat.

Z výše uvedeného lze shrnout, že současná data naznačují, že podávání železa v dávkách 400 mg/měsíc při koncentraci feritinu do 700 µg/l je bezpečné s ohledem na riziko infekčních komplikací. Přínosem je snížení výskytu kardiovaskulárních komplikací, nutnost nižších dávek erythropoezu stimulujících agens a redukce potřeby krevních transfuzí. Současná data podporují substituci vyššími dávkami železa, než je všeobecně běžné.

LITERATURA

1. Meer P, Wal HH, Melenovsky V. Mitochondrial function, skeletal muscle metabolism, and iron deficiency in heart failure. *Circulation* 2019;139:2399–2402.
2. Melenovsky V, Hlavata K, Sedivy P, et al. Skeletal Muscle Abnormalities and Iron Deficiency in Chronic Heart Failure. *Circ Heart Fail* 2018;11:e004800.
3. Del Vecchio L, Longhi S, Locatelli F. Safety concerns about intravenous iron therapy in patients with chronic kidney disease. *Clin Kidney J* 2016;9:260–267.
4. Girelli D, Ugolini S, Busti F, et al. Modern iron replacement therapy: clinical and pathophysiological insights. *Int J Hematol* 2018;107:16–30.
5. Klinger AS, Foley RN, Goldfarb DS, et al. KDOQI US commentary on the 2012 KDIGO Clinical Practice Guideline for Anemia in CKD. *Am J Kidney Dis* 2013;62:849–859.
6. Hougren I, Collister D, Bourrier M, et al. Safety of Intravenous Iron in Dialysis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2018;13:457–467.
7. Li X, Cole SR, Kshirsagar AV, et al. Safety of Dynamic Intravenous Iron Administration Strategies in Hemodialysis Patients. *Clin J Am Soc Nephrol* 2019;14:728–737.