

Jsou kalcimimetika zaměnitelná?

Pereira LA, Meng C, Gonc MA, et al. Etelcalcetide controls secondary hyperparathyroidism and raises sclerostin levels in hemodialysis patients previously uncontrolled with cinacalcet.

Nefrologia 2022, <https://doi.org/10.1016/j.nefro.2022.11.014>

KLÍČOVÁ SLOVA: cinacalcet – etelcalcetid – fibroblastový růstový faktor 23 – kalcimimetika – parathormon – sekundární hyperparatyreóza

Intravenózní kalcimimetikum etelcalcetid je v klinickém užívání relativně krátce, zatímco zkušenosti s perorálním cinacalcetem jsou již téměř dvacetileté. Registrační studie potvrdily non-inferioritu etelcalcetidu ve všech sledovaných parametrech, v některých dokonce i superioritu. Studií je však stále relativně málo. Komentovaná práce se zaměřila na sledování účinku etelcalcetidu u pacientů, u kterých při léčbě cinacalcetem nebyla sekundární hyperparatyreóza upravena.

Do prospektivního sledování, jehož výsledky přináší komentovaná studie, byli zařazeni prevalentní hemodialyzovaní pacienti se sekundární hyperparatyreózou, která nebyla zvládnuta cinacalcetem podávaným nejméně tři měsíce. K vyřazovacím kritériím patřila léčba bisfosfonáty, kortikosteroidy, antikonvulzivy a denosumabem kdykoliv v minulosti či v současnosti a také naplánovaná transplantace od žijícího dárce.

Léčba etelcalcetidem byla zahájena po týdenní „wash-out“ periodě u 32 pacientů (19 mužů, průměrný věk 60,7 roku, medián délky dialyzačního léčení 82,5 měsíce) a trvala 26 týdnů. Vstupní dávky byly 5 mg i.v. po každé dialýze. Dávky byly upravovány v měsíčních intervalech, ale nebyl stanoven specifikovaný protokol.

Smyslem bylo zjistit, nakolik upraví etelcalcetid hyperparatyreózu u pacientů, kde k úpravě nestačil cinacalcet. Na začátku léčby etelcalcetidem přesahovala sérová koncentrace imunoreaktivního parathormonu (iPTH) 800 pg/ml (tj. přibližně 80 pmol/l). Všichni měli kalcemii nad 2,08 mmol/l. Laboratorní odběry byly prováděny jedenkrát měsíčně, vždy před prostřední hemodialýzou v týdnu, tj. po kratším mezidialyzačním intervalu. Sledována byla

i sérová koncentrace sklerostinu, a to při zahájení léčby a po šesti měsících (Biomedica, ELISA). Koncentrace difuzibilního kalcia v dialyzačním roztoku byla 1,25–1,5 mmol/l. Jiné detaily o dialyzační strategii nejsou ve studii uvedeny.

Studii dokončilo 30 osob. V půlročním sledování zůstala dávka etelcalcetidu stejná, třikrát týdně 5 mg intravenózně, resp. do návratového krevního setu na konci dialýzy. I další zavedený způsob léčby se nezměnil.

Při léčbě etelcalcetidem se sérové koncentrace vápníku (Ca), fosforu (P) a parathormonu (PTH) významně změnily. Průměrná kalcemie (vstupně 2,2 mmol/l) klesla na 2,05 mmol/l; fosfatemie (vstupně 5,4 mg/dl) se snížila na 4,9 mg/dl; koncentrace iPTH se snížila z 1 005 pg/ml na 702 pg/ml (pokles o 30 %). Dávka etelcalcetidu (medián) zůstala beze změny, 5 mg třikrát týdně.

Pokud byla vstupní koncentrace PTH vyšší než 1 000 pg/ml (medián byl 1 231, mezikvartilové rozpětí 1 138–1 612) došlo k poklesu na 763 pmol/l (rozpětí 441–954; $p = 0,012$). Pokud byla vstupní koncentrace PTH nižší než 1 000 pg/ml (ale stále vyšší než 800 pg/ml) (medián 924, rozpětí 830–941), došlo k poklesu na 627 pg/ml (rozpětí 524–752 pg/ml). Cílová koncentrace PTH byla stanovena na 600 pg/ml a dosáhlo jí 25 % vs. 40 % pacientů.

Hypokalcemie ($\text{SCa} < 2 \text{ mmol/l}$) byla zaznamenána ve 40 % (a podle našeho názoru je dána neoptimální doprovodnou terapií, a navíc zbytečně snižuje efekt samotného kalcimimetika). Závažná hypokalcemie byla zaznamenána ve třech případech ($\text{Ca} < 7,5 \text{ mmol/l}$).

Etelcalcetid byl účinný i u pacientů s těžkou sekundární hyperparatyreózou, u kterých předchozí léčba cinacalcetem selhala.

KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Sylvie Dusilová Sulková, DrSc.

Autoři doložili, že konverze z cinacalcetu na etelcalcetid zlepšila kostní a minerálový metabolismus, který byl sledován uvedenými laboratorními parametry. Na konci studie se významně zvýšil podíl pacientů, kteří splnili doporučení rozmezí laboratorních ukazatelů, například vyhovující koncentraci fosforu $5,5 \text{ mg/dl} = \times 0,3229$, převod na mmol/l ; $5,5 \text{ mg/dl}$ je rovno $1,78 \text{ mmol/l}$) mělo původně 63 % pacientů, po převedení na etelcalcetid se hodnota fosforu nacházela v cílovém rozmezí u 83 % pacientů.

Podle našeho názoru, opřené o znalost patofyziologie, nebyla volba koncentrace kalcia v dialyzačním roztoku ($1,25\text{--}1,5 \text{ mmol/l}$) úplně šťastná. Považujeme za velmi pravděpodobné, že při koncentraci difuzibilního kalcia v roztoku $1,25 \text{ mmol/l}$ nebyl zcela využit potenciál kalcimimetik. Bohužel se autoři touto diskrepancí nezabývali a neuvedli srovnání mezi pacienty s tím či oním typem roztoku (a neuvedli ani početní zastoupení).

V diskusi autoři zdůrazňují, že doložili zlepšení parametrů při změně perorálního kalcimimetika za parenterální. Své nálezy diskutují s výsledky ostatních studií, většina těchto studií je obsažena v přehledovém článku v prvním čísle letošního ročníku Aktualit v nefrologii.

V práci byly sledovány i sérové koncentrace sklerostinu. Autoři považují své zjištění, že při léčbě etelcalcetidem sérová koncentrace sklerostinu stoupá, za prioritní. Nálezy potvrzují skutečnost, že ve většině průřezových (cross-sectional) studií je sérová koncentrace sklerostinu v inverzní korelaci s PTH, detailní vysvětlení a zejména klinická relevance nejsou nyní známy.

V diskusi o příčině lepších výsledků po převedení léčby z cinacalcetu na etelcalcetid se autoři zamýšlejí nad tím, zda se

alespoň částečně nemůže jednat o nedostatek adherence. Cinacalcet se podává per os a nelze vyloučit, že pacienti, kteří již tak užívají velké množství léků denně, z nejrůznějších důvodů lék vynechají. Navíc jsou popsány nežádoucí gastrointestinální účinky cinacalcetu. Tyto účinky jsou popsány i v registračních studiích pro etelcalcetid, avšak v navazujících tzv. post-marketingových studiích již nežádoucí gastrointestinální účinky pozorovány nebyly.

Laboratorní známky hypokalcemie se vyskytly až u 40 % pacientů, až na úplnou výjimku byla hypokalcemie asymptomatická. Nepřítomnost symptomů však pro efekt léčby nic neznamená – mimo jiné stimulace sekrece PTH a také stimulace růstu příštítných tělísek vlivem hypokalcemie (zejména akutně vzniklé) je též asymptomatická. Navíc při léčbě cinacalcetem je třeba zvažovat ztrátu účinnosti při hypokalcemii (cinacalcet je modulatorem receptoru CaR, tedy pro svůj účinek vyžaduje kalcium, avšak v nižší koncentraci, než by bylo potřeba bez podání cinacalcetu). Etelcalcetid působí na receptor jiným mechanismem, a sice přímou stimulací, de facto nezávislou na sérové koncentraci kalcia.

Autoři neměřili sérové koncentrace FGF-23, což není na překážku praktickým výstupům, resp. výsledkům studie, neboť v běžné praxi se dosud FGF-23 rovněž neměří. Pokud však platí hypotéza autorů o tom, že by pozorované zvýšení sérové koncentrace sklerostinu mohlo být protektivní pro cévní stěnu, je k této hypotéze data o koncentraci FGF-23 třeba doplnit.

Toto však je již další téma. Lze shrnout, že práce přináší další doplnění informací o velmi aktuálním tématu – léčbě kalcimimetiky u pacientů s pokročilou sekundární hyperparatyreózou.

LITERATURA

1. Block GA, Bushinsky DA, Cheng S, et al. Effect of Etelcalcetide vs Cinacalcet on Serum Parathyroid Hormone in Patients Receiving Hemodialysis With Secondary Hyperparathyroidism: A Randomized Clinical Trial. JAMA 2017;317:156–164.
2. Floege J, Tsirtsonis K, Iles J, et al. Incidence, predictors and therapeutic consequences of hypocalcemia in patients treated with cinacalcet in the EVOLVE trial. Kidney Int 2018;93:1475–1482.
3. Kalantar-Zadeh K, Kuwae N, Regidor DL, et al. Survival predictability of time-varying indicators of bone disease in maintenance hemodialysis patients. Kidney Int 2006;70:771–780.
4. Bouqueneau A, Evenepoel P, Paquot F, et al. Sclerostin within the chronic kidney disease spectrum. Clin Chim Acta 2020;502:84–90.
5. Dusilová Sulková S, Pokorná A, Šafránek R. Kalcimimetika v léčbě SHPT – srovnání benefitu perorální a parenterální lékové formy. Aktual v Nefrol 2023;29:27–35.