



CHARLES UNIVERSITY
Third Faculty of Medicine



Léčba poruch Ca-P metabolismu u dialyzovaných pacientů – data z RDP

Ivan Rychlík

I.interní klinika 3.LF UK a FNKV

Praha 10 - Vinohrady

Obsah sdělení

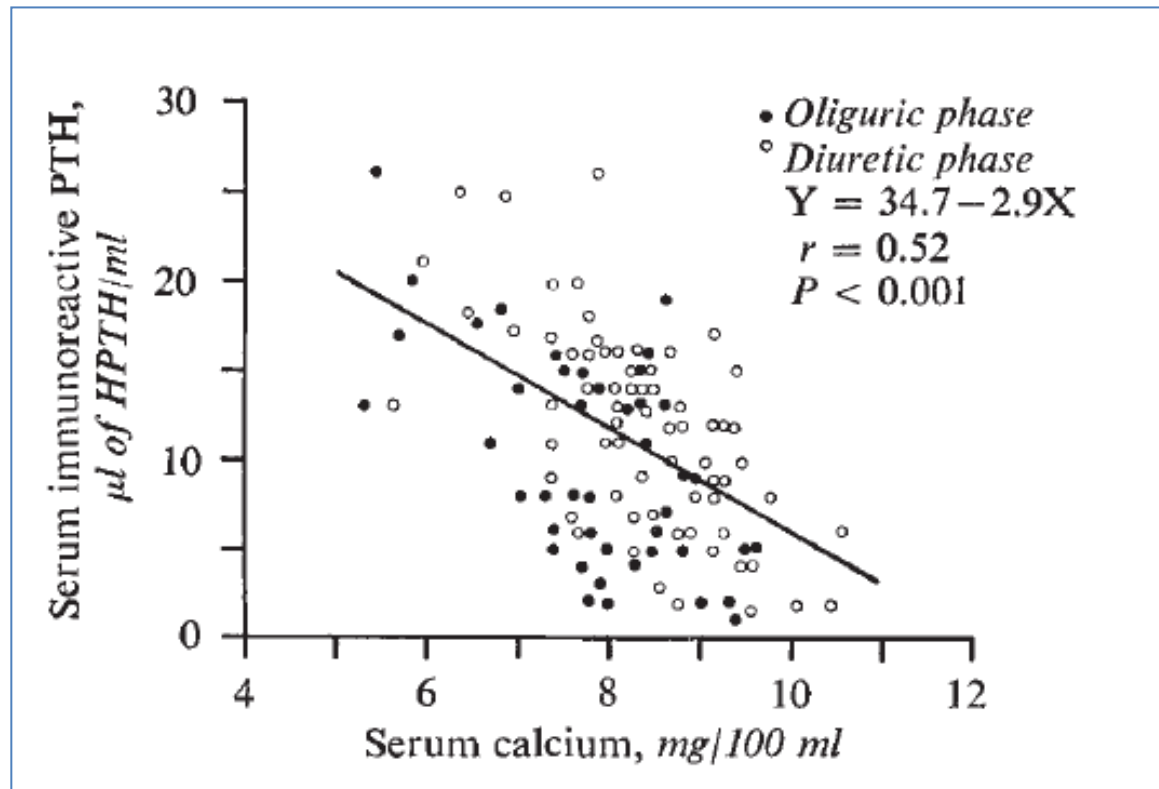
- Historické reference
- patofysiologické poznámky (FGF23)
- mezinárodní data
- parametry Ca-P-PTH + léčby v RDP
- závěry

Historická reminiscence: Kidney Int. 1974

Divalent ion metabolism in patients with acute renal failure: Studies on the mechanism of hypocalcemia

SHAUL G. MASSRY, ALLEN I. ARIEFF, JACK W. COBURN, GENARO PALMIERI and
CHARLES R. KLEEMAN

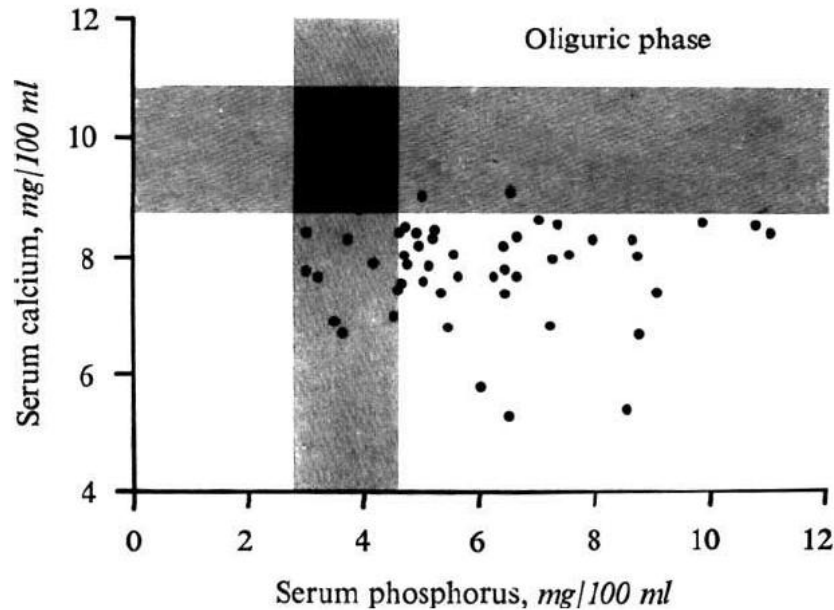
- $n = 10$ dospělých pac. s oligurickým AKI
- $\downarrow\text{Ca}$ $\uparrow\text{PO}_4$ $\uparrow\text{PTH}$
- inverzní korelace mezi Ca & PTH
- infuse PTH nevedla ke $\uparrow\text{Ca}$ (u AKI je rezistence skeletu na PTH)



Historická reminiscence: Kidney Int. 1974

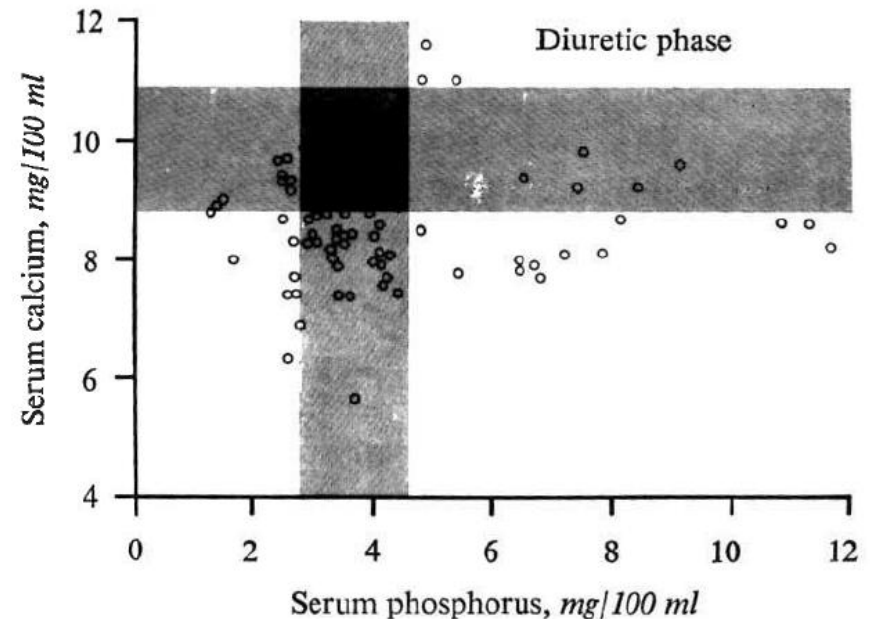
Divalent ion metabolism in patients with acute renal failure: Studies on the mechanism of hypocalcemia

SHAUL G. MASSRY, ALLEN I. ARIEFF, JACK W. COBURN, GENARO PALMIERI and
CHARLES R. KLEEMAN



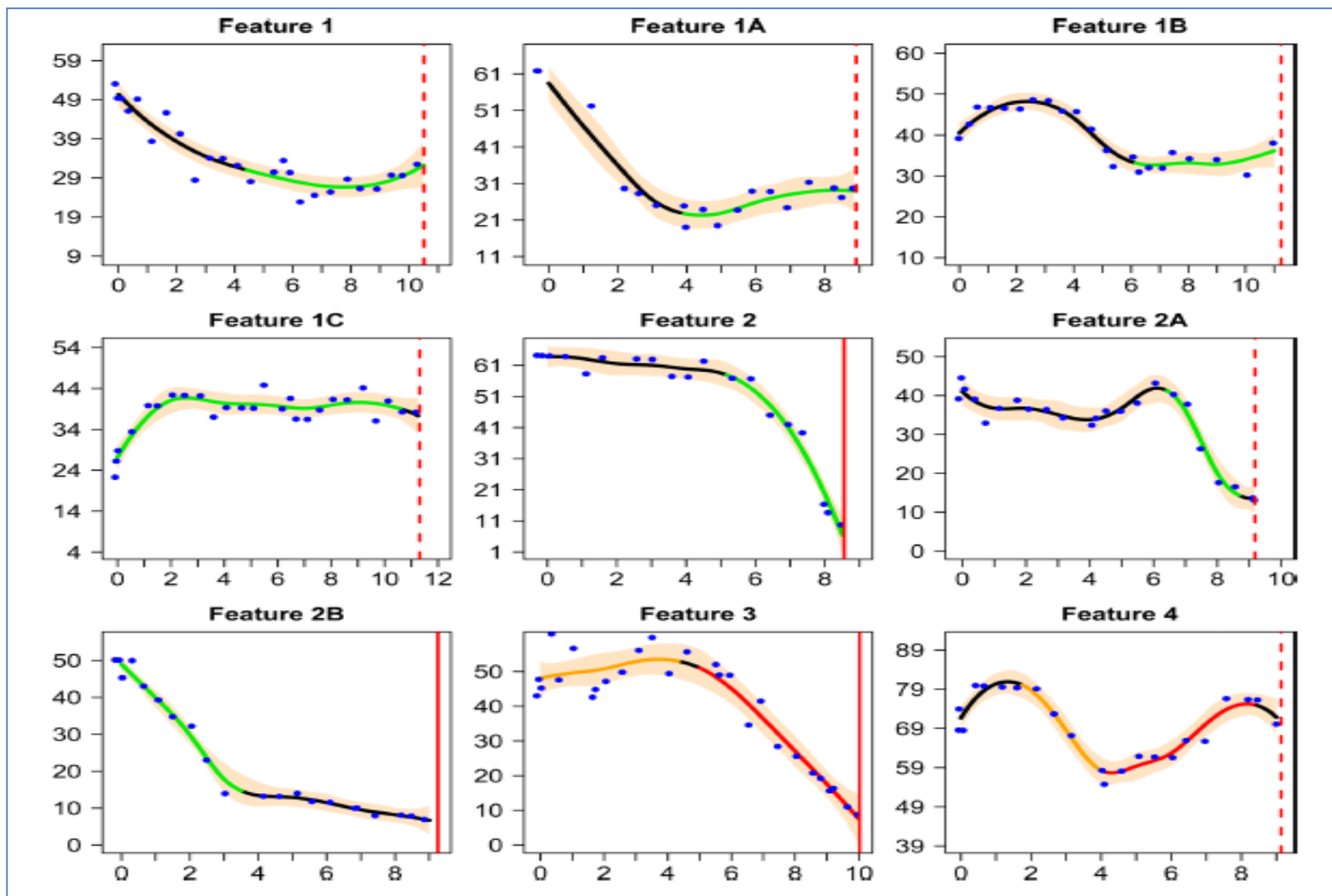
Vztah Ca a P při oligurické fázi ARF

Vztah Ca a P při diuretické fázi ARF

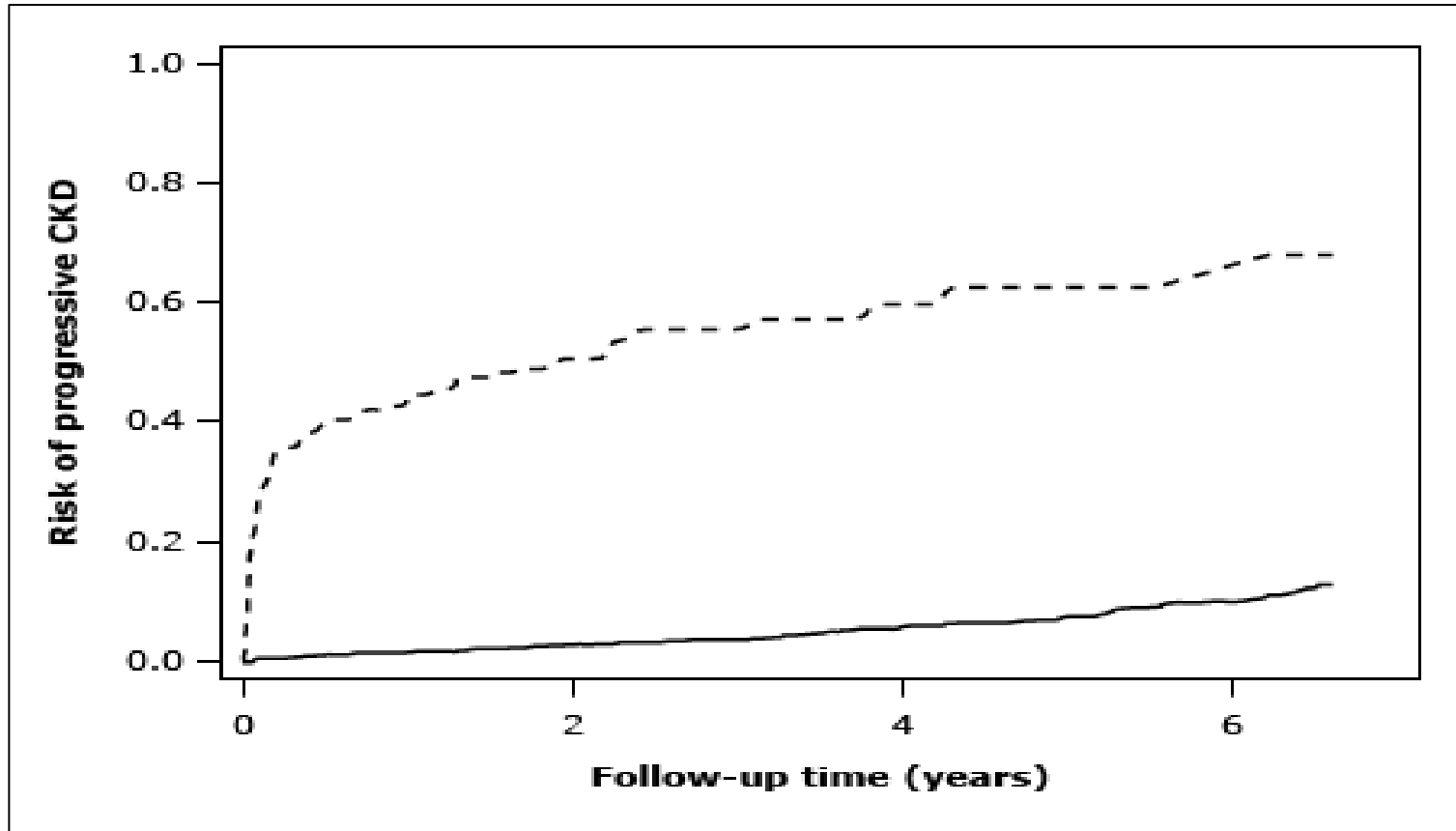


Progrese CKD – často nelineární

(n=846; follow-up >3 roky, min. 8x stanovení eGFR)



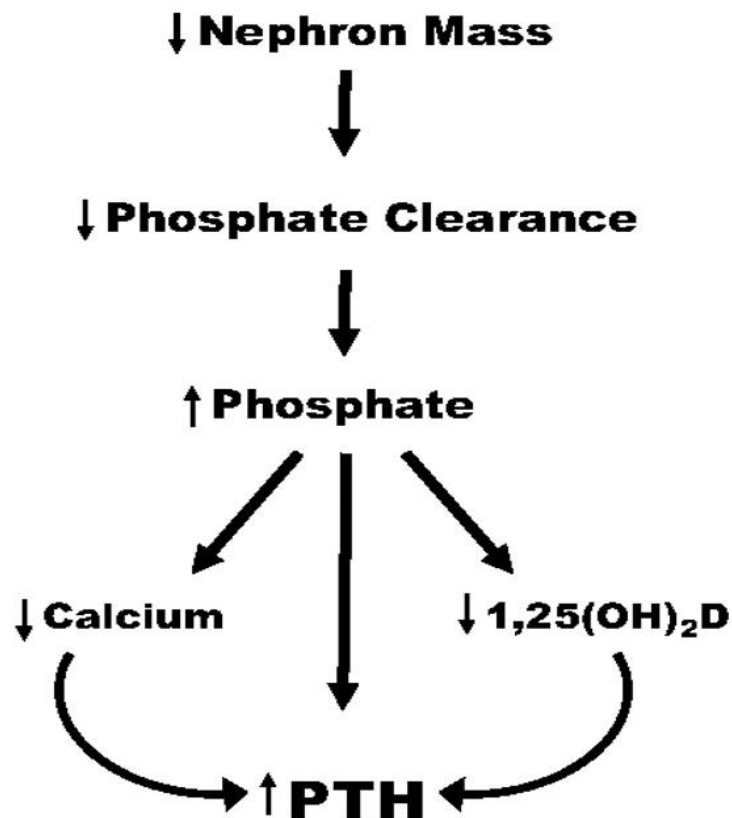
Riziko progrese CKD



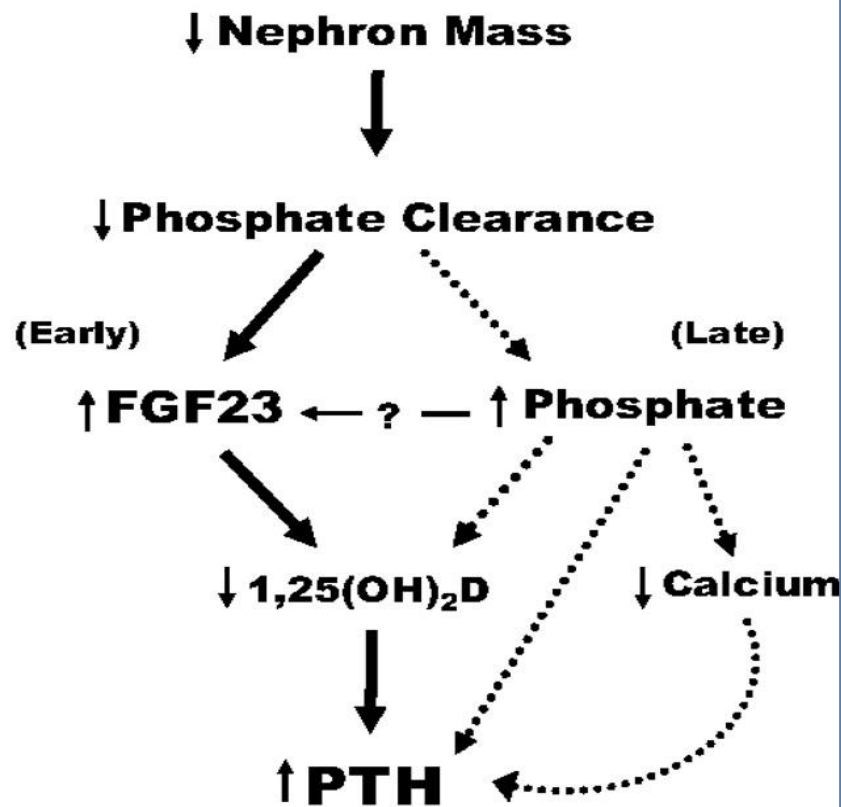
Porovnání rizika progrese do CKD-4 u pac. po prodělaném AKI bez vs. s anamnézou th HD (vstupní eGFR>45ml/s)

Klasická vs. nová hypotéza vývoje SHPT

Classic “trade-off” hypothesis

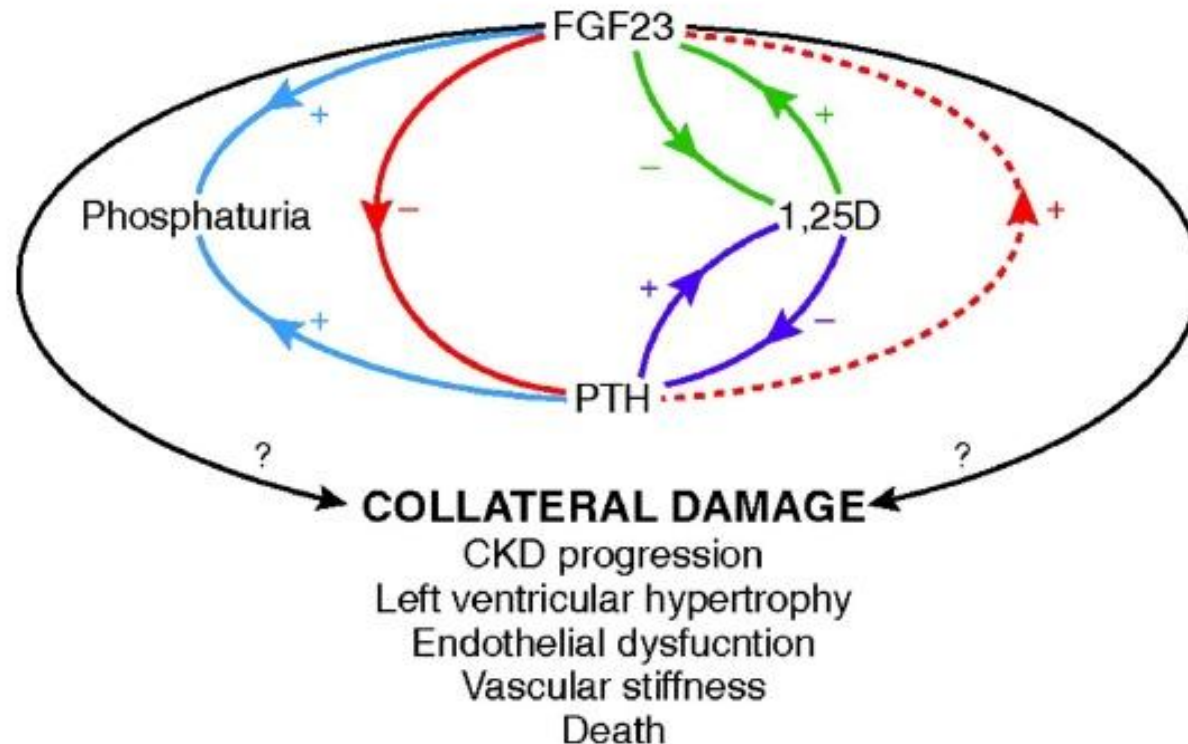


Updated “trade-off” hypothesis



Fyziologické efekty FGF23 a „kolaterální poškození“

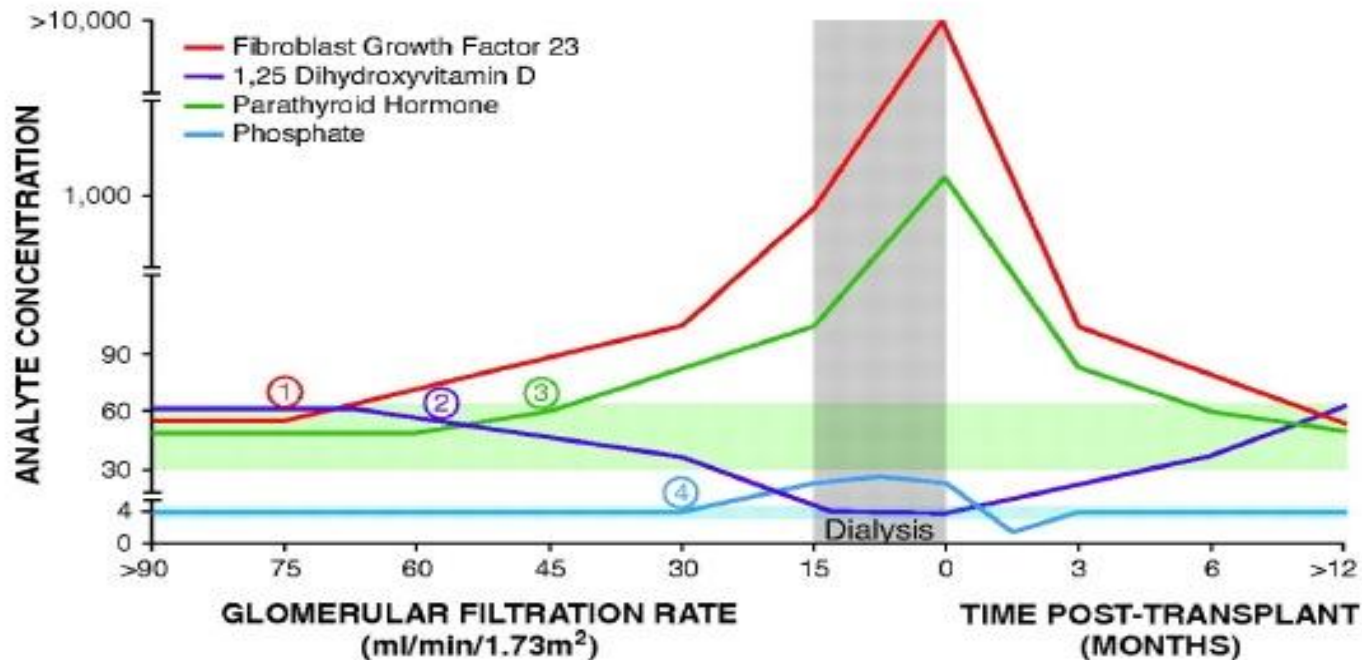
Figure 2. Physiologic actions of FGF23



Wolf, M. J Am Soc Nephrol 2010;21:1427-1435

Hlady FGF23, 1.25vitD, P a PTH

Figure 3. Temporal aspects of disordered phosphorus metabolism in progressive CKD and after kidney transplantation



Wolf, M. J Am Soc Nephrol 2010;21:1427-1435

Fibroblastový růstový faktor (FGF) 23

- fosfaturický protein (Fosfatonin) o 251 AK
- z rodiny FGFs (22 členů, 7 rodin), 4 subtypy FGF receptorů,
- parakrinní působení: embryonální vývoj, angiogeneze, hojení ran
- popsán r. 2000 při výzkumu AD formy hypofosfatemické rachitidy
- syntetizován v osteoblastech/osteocytech
- sekreci indukuje – kalcitriol, PTH, hyperfosfatémie a/nebo příjem fosfátů dietou

Fyziologické funkce FGF 23

- ↑ **fosfaturii** - redukuje expresi a aktivitu Na-Pi kotransportérů v proximálním tubulu
- ↓ **kalcitriol** - inhibuje syntézu a zvyšuje degradaci kalcitriolu
- ↓ **PTH** - suprimuje syntézu v příštítných tělískách

K účinku jsou nezbytné FGF-receptory a koreceptor Klotho

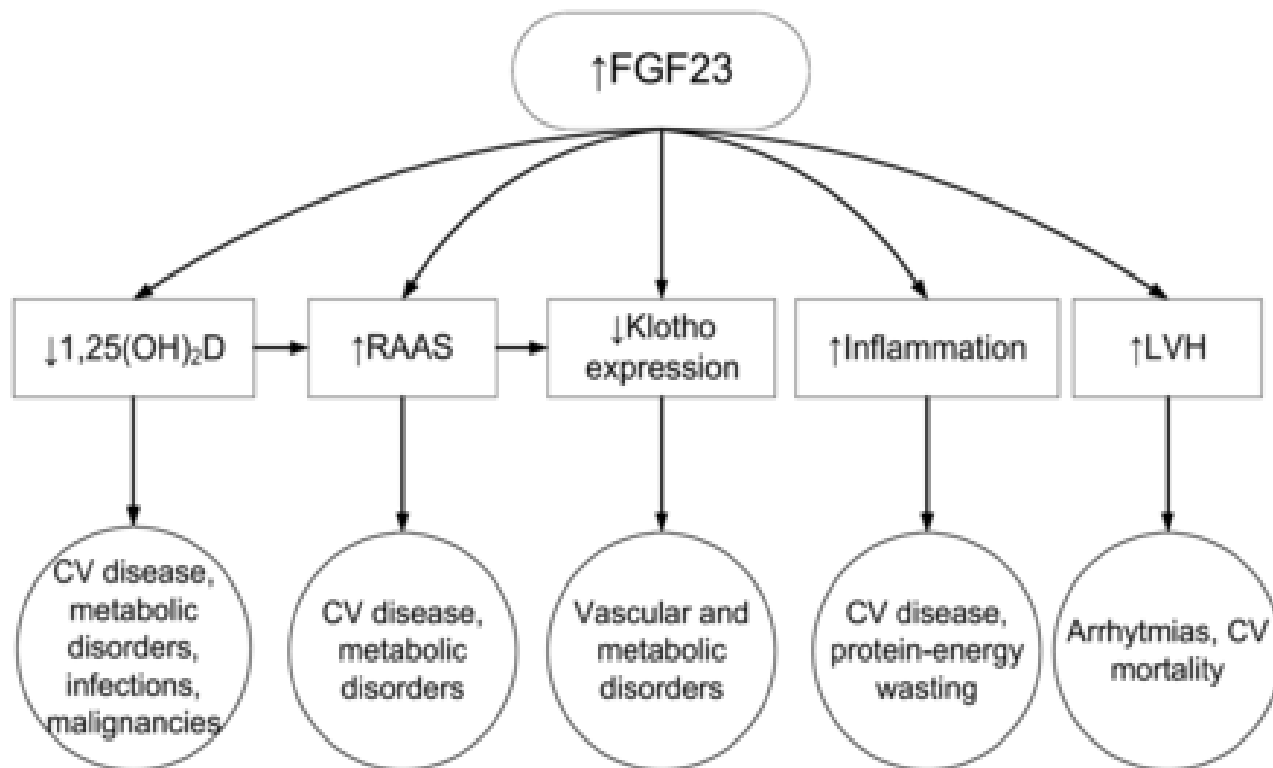
- **FGF-receptory** jsou ubikvitní
- **Klotho** exprimováno v ledvinách, příštítných tělískách a chorioidním plexu

Při normální GFR:

- vyšší FGF23 ⇒ hypofosfatémii, deficit kalcitriolu, osteomalacie
- myši bez FGF23 exprese ⇒ hypervitaminoza D, hyperfosfatémie a kalcifikace měkkých tkání.

Elevace hladin FGF23 zvyšuje morbiditu a mortalitu

- ↑ mortalita u CKD, ESRD, po transplantaci ledviny i u normální GFR
- ↑ výskyt KV příhod
- ↑ výskyt cévních kalcifikací, ↑ výskyt LVH , cévní tuhosti, endoteliální dysfunkce
- ↑ progrese CKD
- Koreluje s markery zánětu



FGF23 u AKI

FGF23 u AKI

Hypotéza:

- hodnoty FGF23 jsou u AKI akutně zvýšené (podobně jako u CKD)
- vedou ke ↓ 1,25-vit.D
- výsledkem je horší outcome pac.
- zvýšení FGF23 je prediktorem AKI

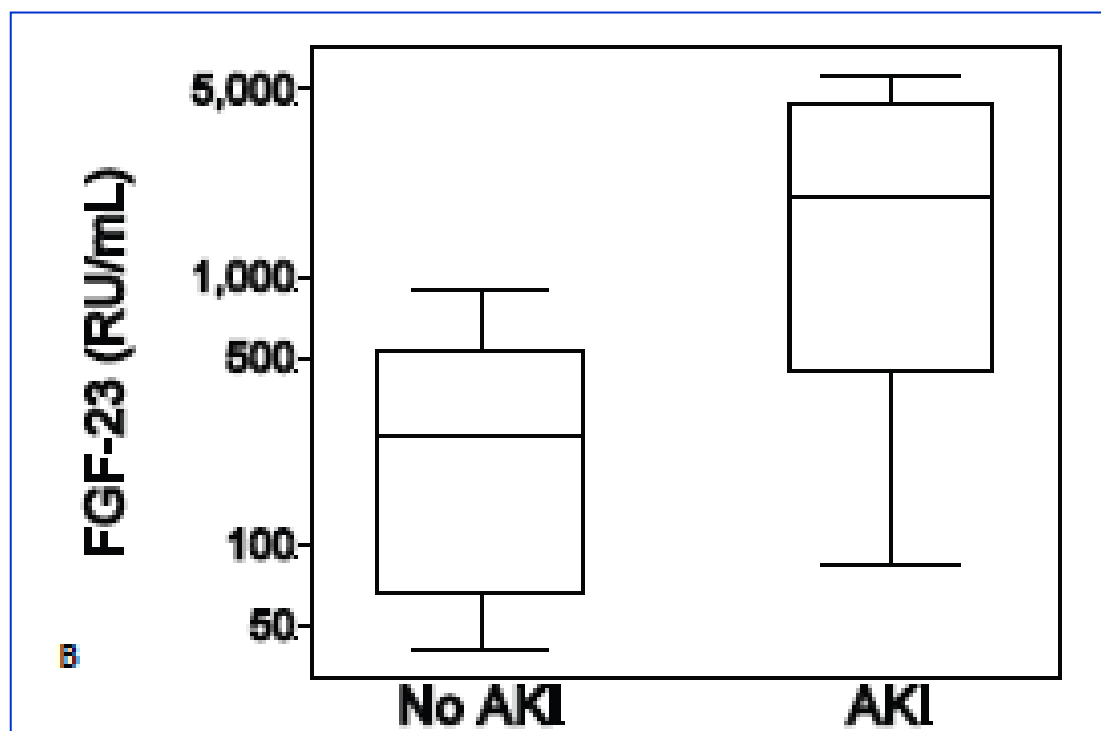
FGF-23 and PTH levels in patients with acute kidney injury: A cross-sectional case series study

MaryAnn Zhang¹, Raymond Hsu², Chi-yuan Hsu², Kristina Kordesch³, Erica Nicasio³, Alfredo Cortez⁴, Ian McAlpine⁴, Sandra Brady³, Hanjing Zhuo³, Kirsten N Kangelaris⁵, John Stein⁴, Carolyn S Calfee⁶ and Kathleen D Liu^{2*}

Zhang et al. *Annals of Intensive Care* 2011, 1:21

12 pac. s AKI vs. 8 pac.
kontrola

- jasná korelace mezi FGF23 a AKI
- asociace mezi FGF23 a mortalitou



Fibroblast growth factor 23 levels are elevated and associated with severe acute kidney injury and death following cardiac surgery



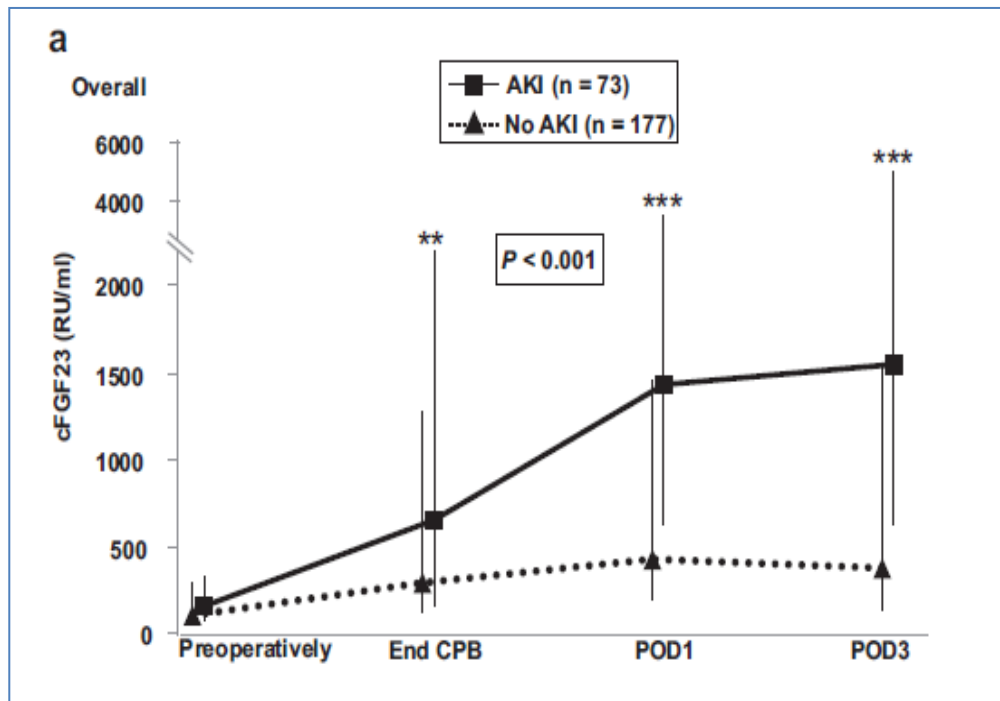
David E. Leaf¹, Marta Christov^{2,3}, Harald Jüppner², Edward Siew⁴, T. Alp Ikizler⁴, Aihua Bian⁵, Guanhua Chen⁵, Venkata S. Sabbiseti¹, Joseph V. Bonventre¹, Xuan Cai⁶, Myles Wolf^{6,7} and Sushrut S. Waikar^{1,7}

Kidney Int 2016;89:939

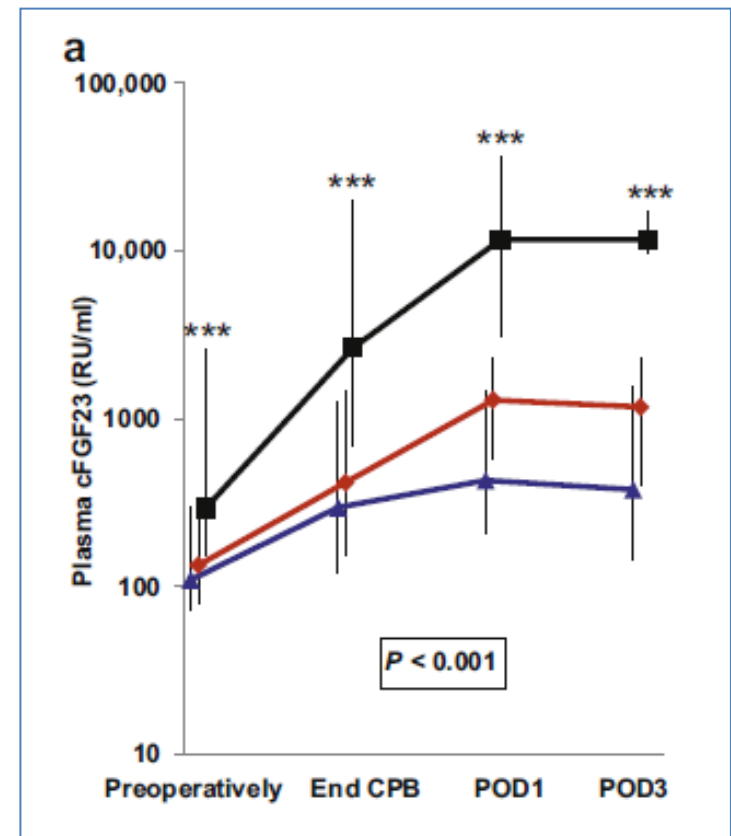
- 250 pac. podstupujících KV chirurgický výkon
- měření cFGF23 (c-terminal) a iFGF23 (intatní)
- 4x měření: předoperačně, poperačně, den 1, den 3
- korelace s vývojem renální funkce/AKI
- komorbidita (hypertenze, CHF, DM, neo, Ci)

Kinetika FGF23 u AKI po KV chirurgickém zákroku

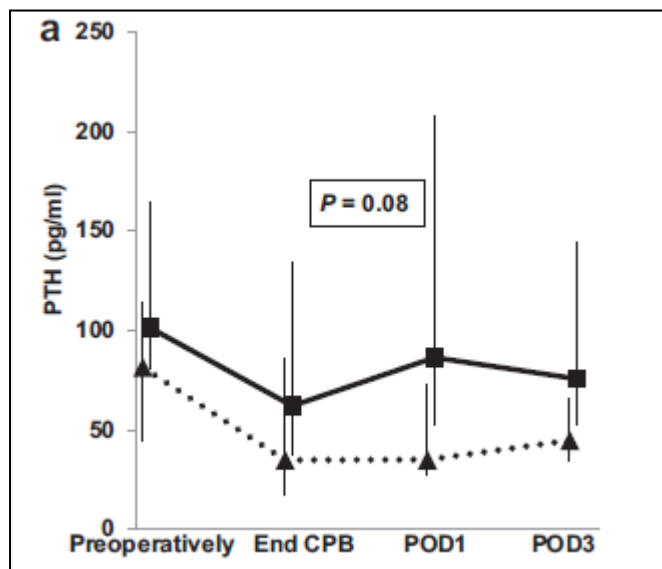
FGF23 celkově (AKI vs. no AKI)



FGF23 dle tíže AKI

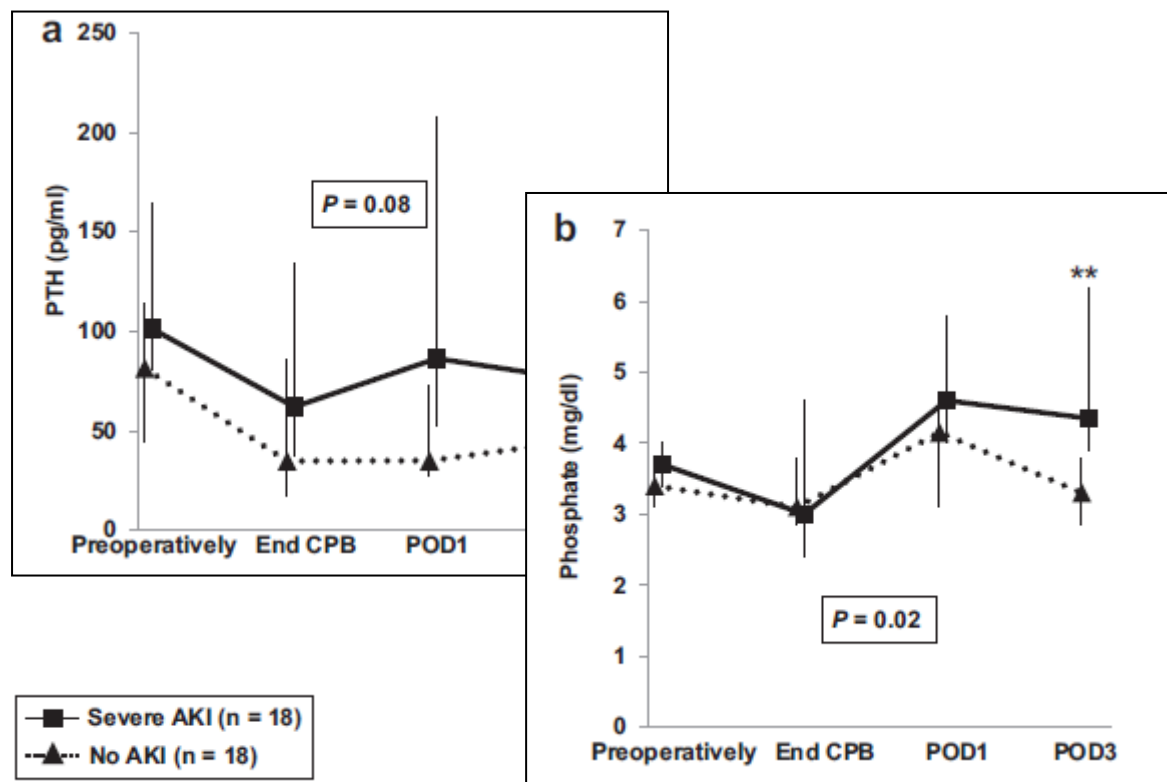


PTH, P a vit.D u AKI po KV chirurgickém zákroku

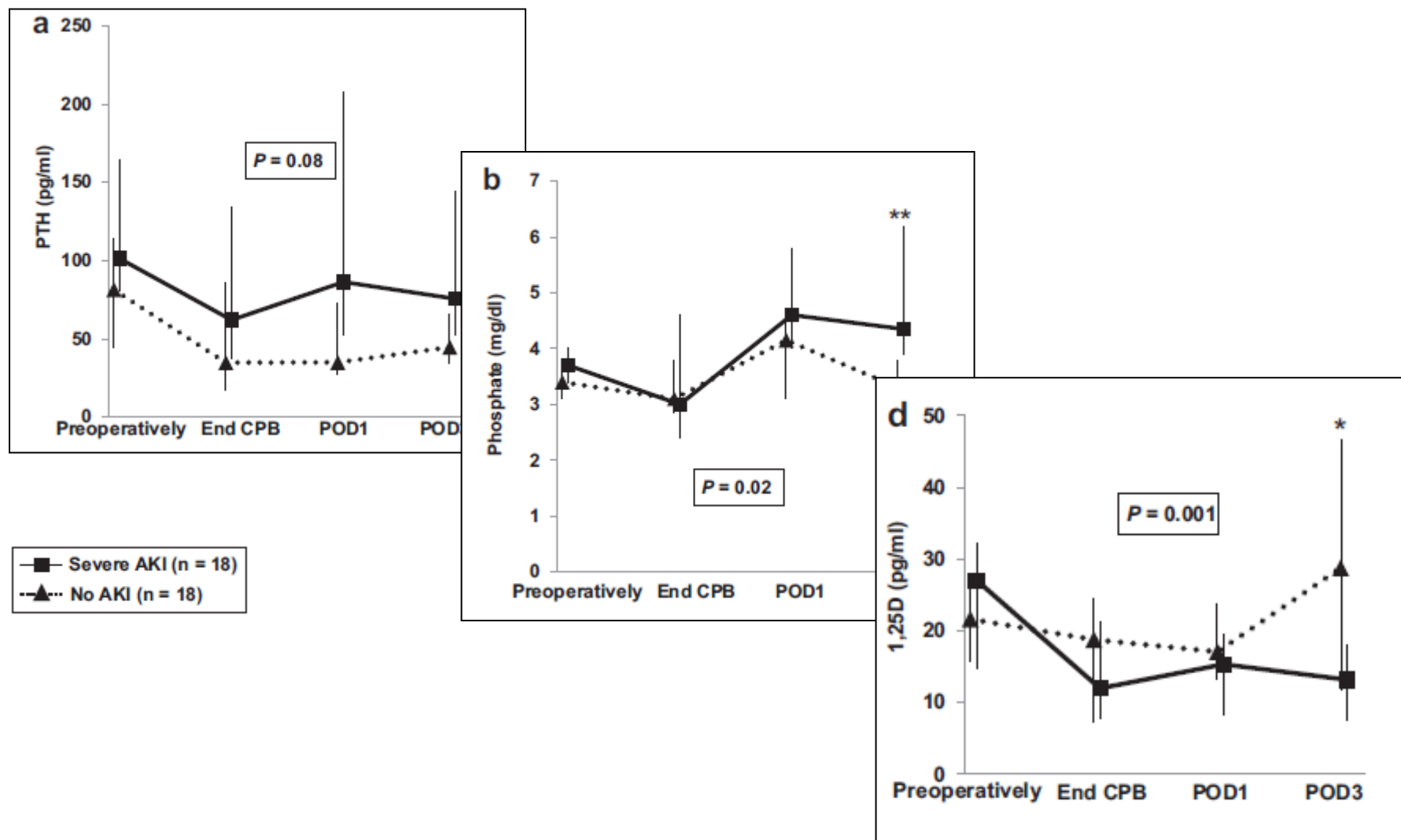


—■— Severe AKI (n = 18)
- -▲- - No AKI (n = 18)

PTH,P a vit.D u AKI po KV chirurgickém zákroku



PTH,P a vit.D u AKI po KV chirurgickém zákroku



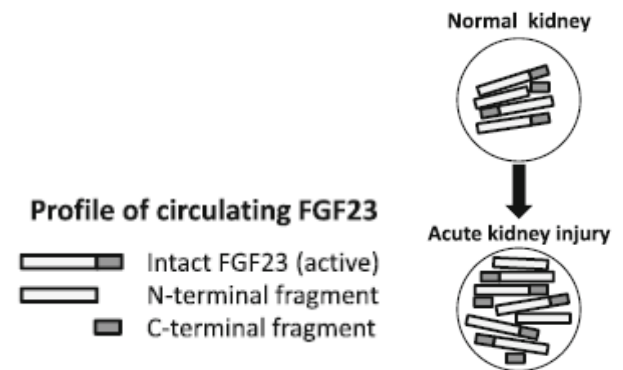
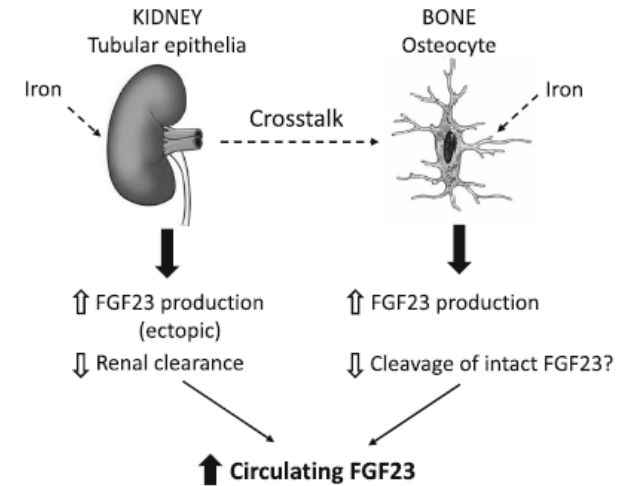
Mechanismy a konsekvence zvýšeného FGF23 u AKI

- Potenciální mechanismy $\uparrow$ FGF23

1. $\uparrow$ kostní produkce
2. $\uparrow$ ektopická produkce
3. $\downarrow$ renální clearance

- Konsekvence $\uparrow$ FGF23 u AKI

1. je FGF23 maker tíže AKI nebo jen aktuální mediátor horší prognózy AKI?
2. cFGF23 versus iFGF23



Parametry Ca-P-PTH metabolismu

- mezinárodní data

UK Renal Registry 2016



nephron
Clinical
Practice

Nephron 2016;132(suppl1):195–236
DOI: 10.1159/000444823

Published online: April 19, 2016

UK Renal Registry 18th Annual Report: Chapter 9 Biochemical Variables amongst UK Adult Dialysis Patients in 2014: National and Centre-specific Analyses

Johann Nicholas^a, Rebecca Evans^b, Catriona Shaw^b, Anne Dawney^c

^aRoyal Wolverhampton NHS Trust, UK; ^bUK Renal Registry, Bristol, UK; ^cUniversity College London Hospitals, London, UK

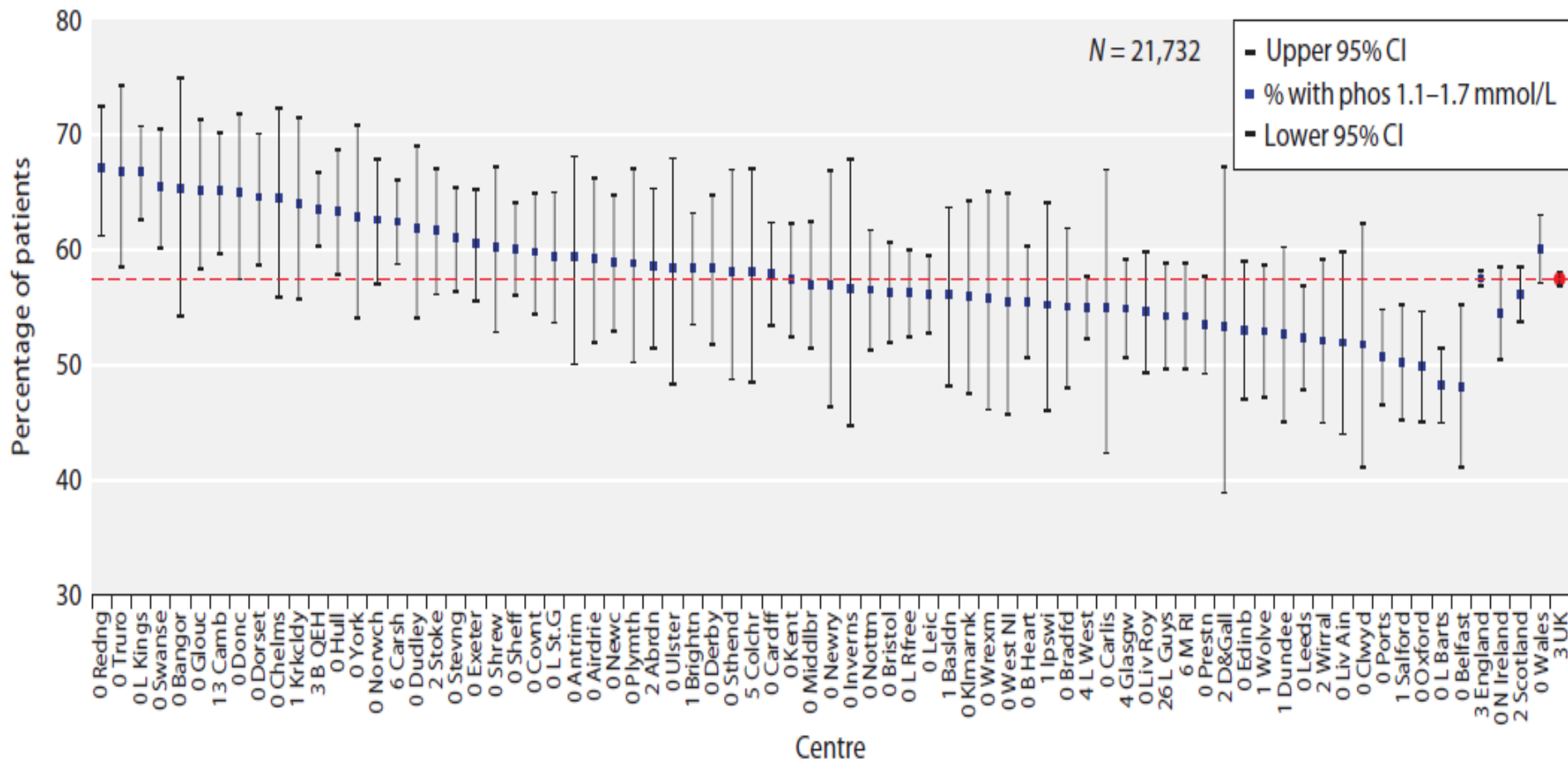
UK RR: přehled parametrů Ca-P metabolismu

Sledované hodnoty + metodika

- Ca, P, PTH
- reportováno individuálně
- dostupné u každého DS
- hodnoceno podle % dosažení cílových hodnot

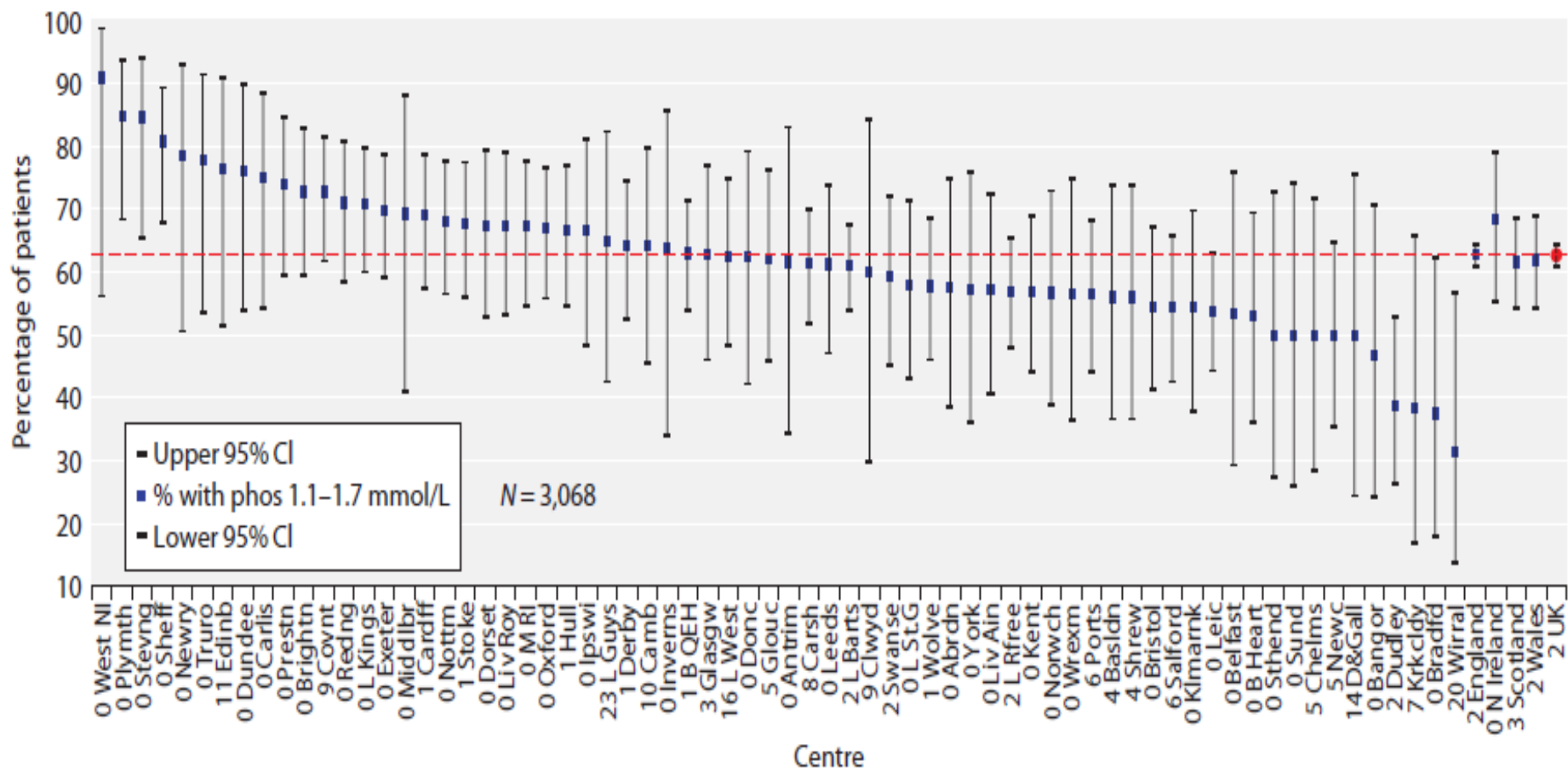
UK RR: přehled parametrů Ca-P metabolismu

% dosažených cílových hodnot fosfatémie u HD pac. podle DS v 2014



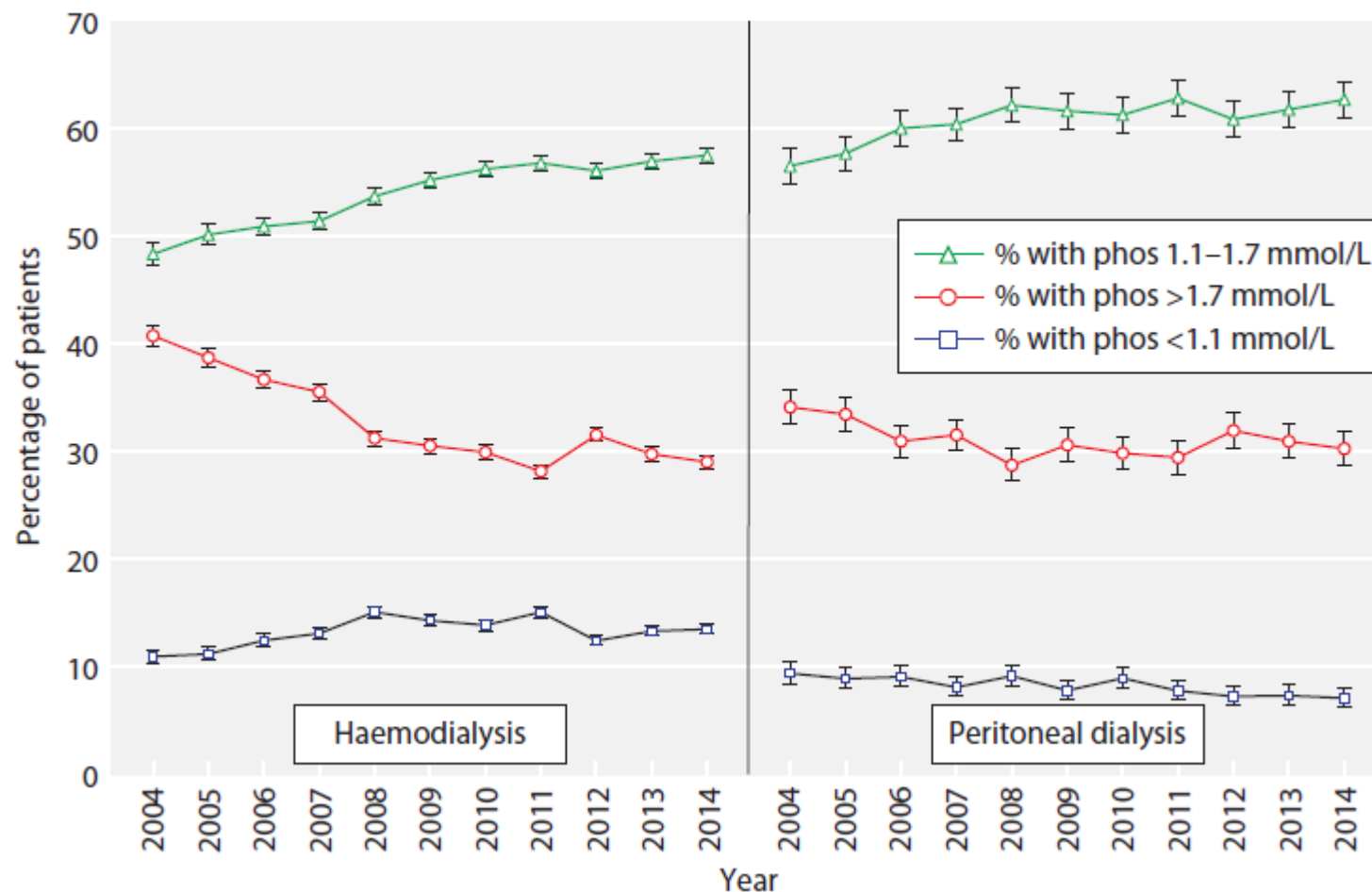
UK RR: přehled parametrů Ca-P metabolismu

% dosažených cílových hodnot fosfatémie u PD pac. podle DS v 2014



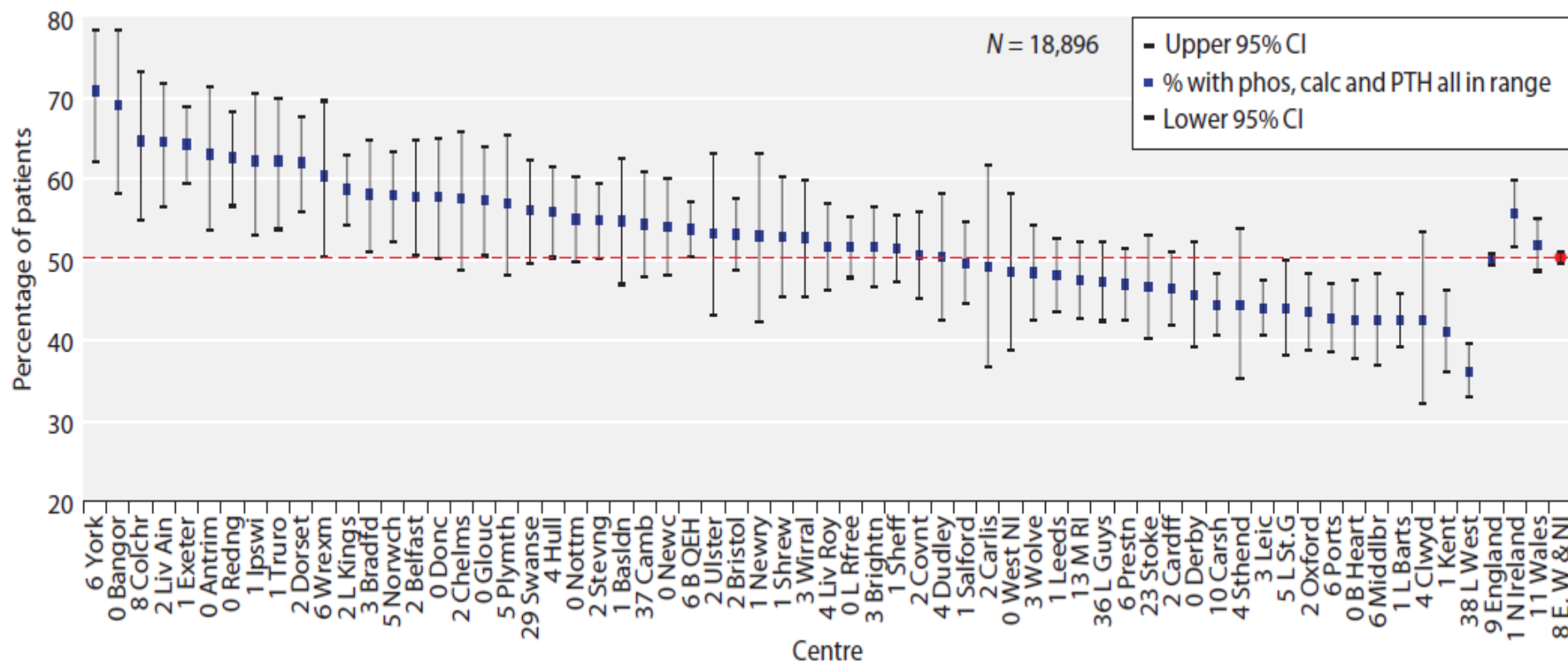
UK RR: přehled parametrů Ca-P metabolismu

% dosažených cílových hodnot fosfatémie u HD a PD pac.
– srovnání v letech 2004-2014



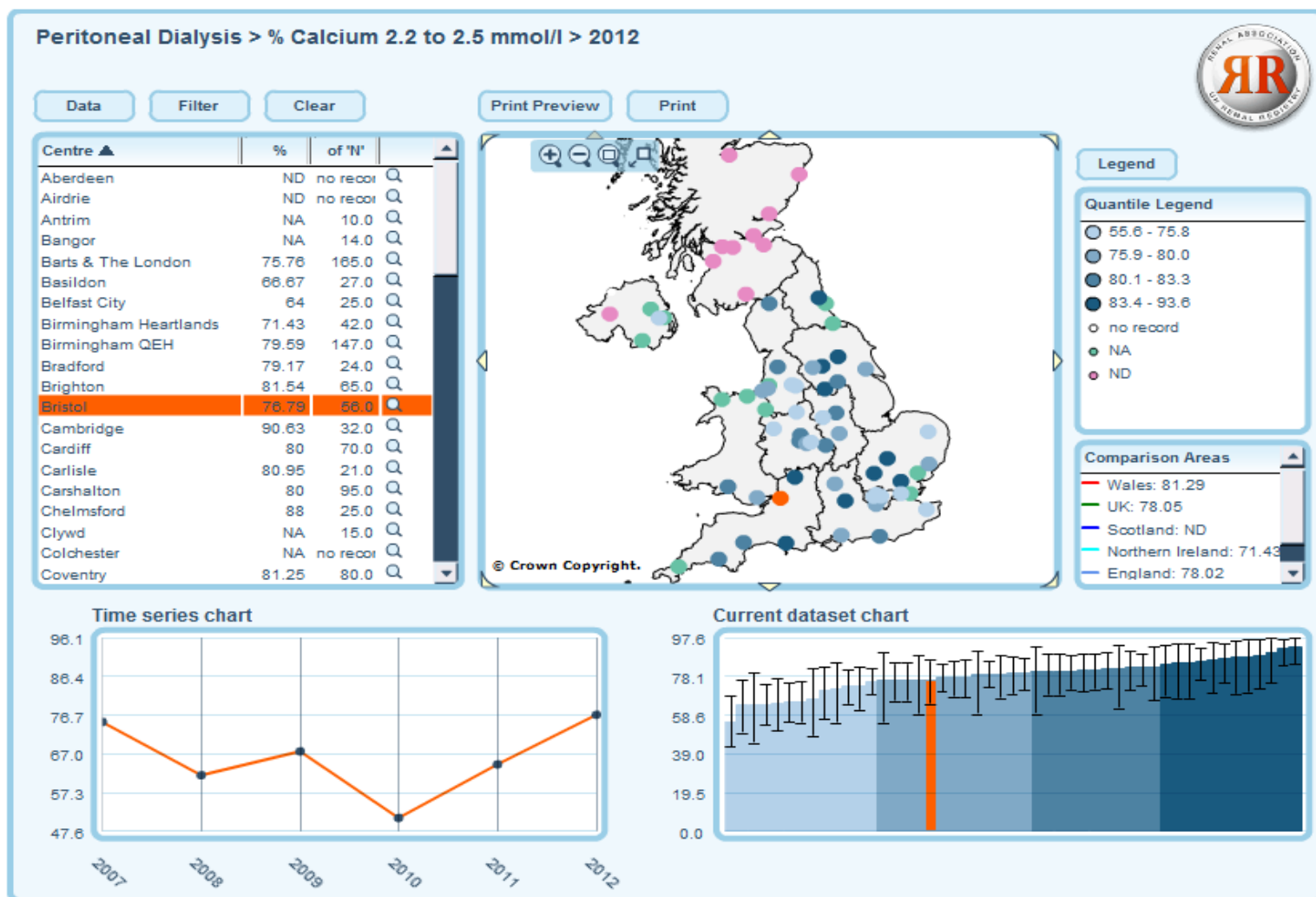
UK RR: přehled parametrů Ca-P metabolismu

% dosažených cílových hodnot **Ca-P-PTH** u **HD** pac. podle DS v 2014



UK RR: přehled parametrů Ca-P metabolismu

interaktivní zobrazení hodnot podle DS v 2014



UK RR: přehled parametrů Ca-P metabolismu

SUMMARY:

Key Words

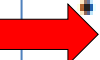
Bicarbonate · Biochemical variables · Calcium · Dialysis · Haemodialysis · Parathyroid hormone · Peritoneal dialysis · Phosphate · Quality improvement

Summary

In 2014

- 57.5% of HD patients and 62.7% of PD patients achieved the audit measure for phosphate.
- 29.0% of HD and 30.3% of PD patients had a serum phosphate above the audit standard range.

- 79.1% of HD and 79.7% of PD patients had adjusted calcium between 2.2–2.5 mmol/L.
- 57.4% of HD and 65.0% of PD patients had a serum PTH between 16–72 pmol/L.
- 16.4% of HD and 12.0% of PD patients had a serum PTH >72 pmol/L.
- Simultaneous control of all three parameters within current audit standards was achieved by 50.3% of HD and 52.5% of PD patients.
- 60.4% of HD and 81.8% of PD patients achieved the audit measure for bicarbonate.



UK RR: přehled parametrů Ca-P metabolismu

LÉČBA:



UK RR: přehled parametrů Ca-P metabolismu:

- přežívání pac. ve vztahu k Ca-P-PTH
- přežívání pac. ve vztahu k léčbě Ca-P-PTH

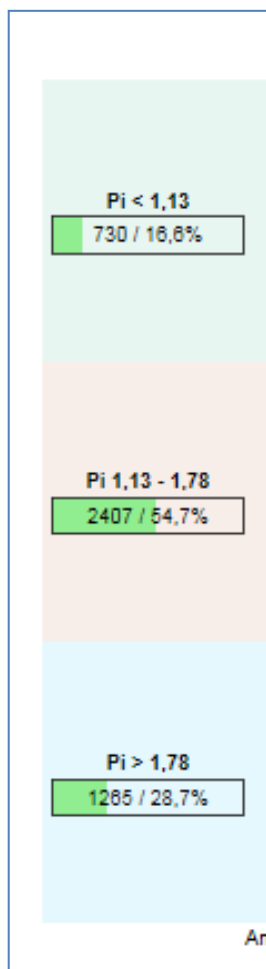


Vybrané parametry Ca-P-PTH metabolismu z RDP

www.nefro.cz

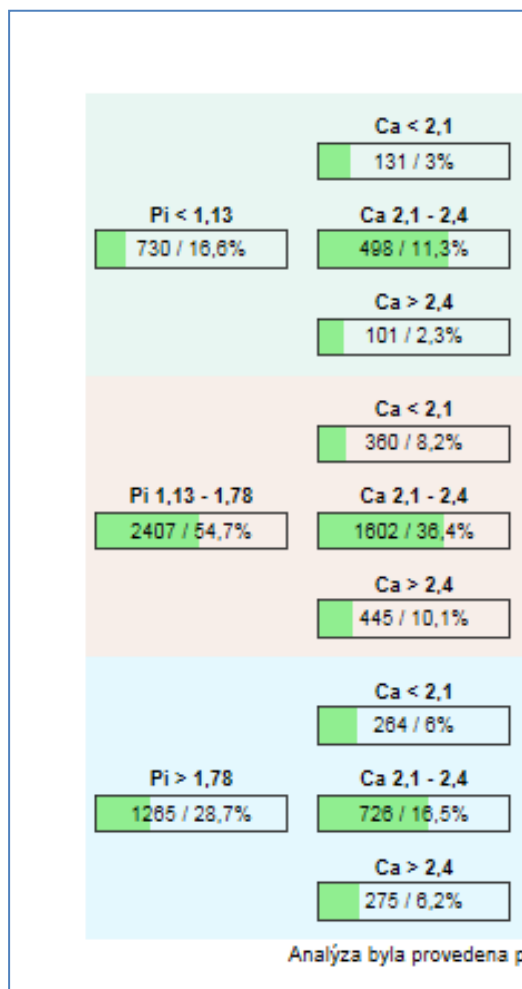
RDP – parametry Ca-P-PTH

Prevalentní pac. k 31.12.2015, u kterých byla reportována periodická data o léčbě uvedenými léčivy (n=4402).



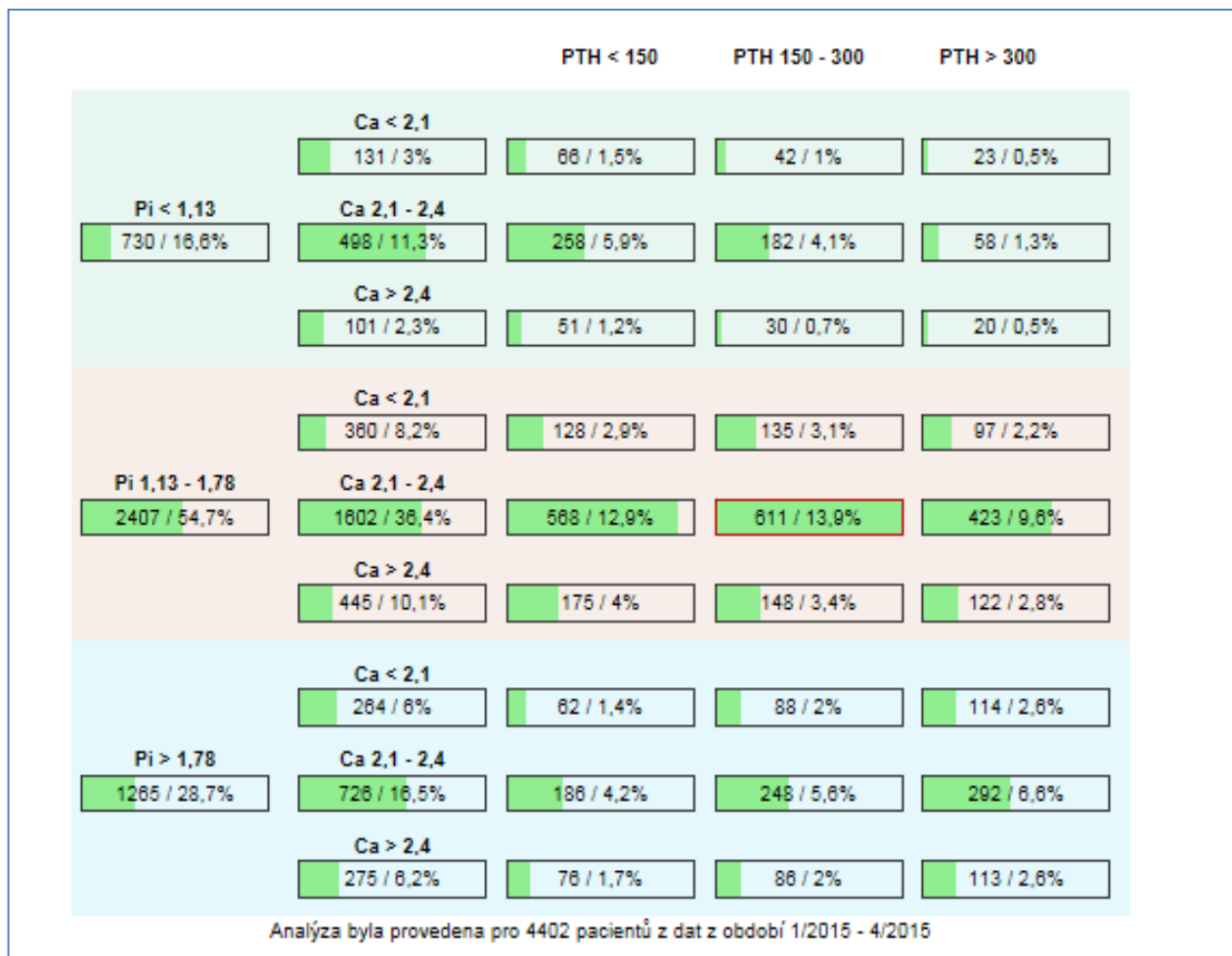
RDP – parametry Ca-P-PTH

Prevalentní pac. k 31.12.2015, u kterých byla reportována periodická data o léčbě uvedenými léčivy (n=4402).



RDP – parametry Ca-P-PTH

Prevalentní pac. k 31.12.2015, u kterých byla reportována periodická data o léčbě uvedenými léčivy (n=4402).

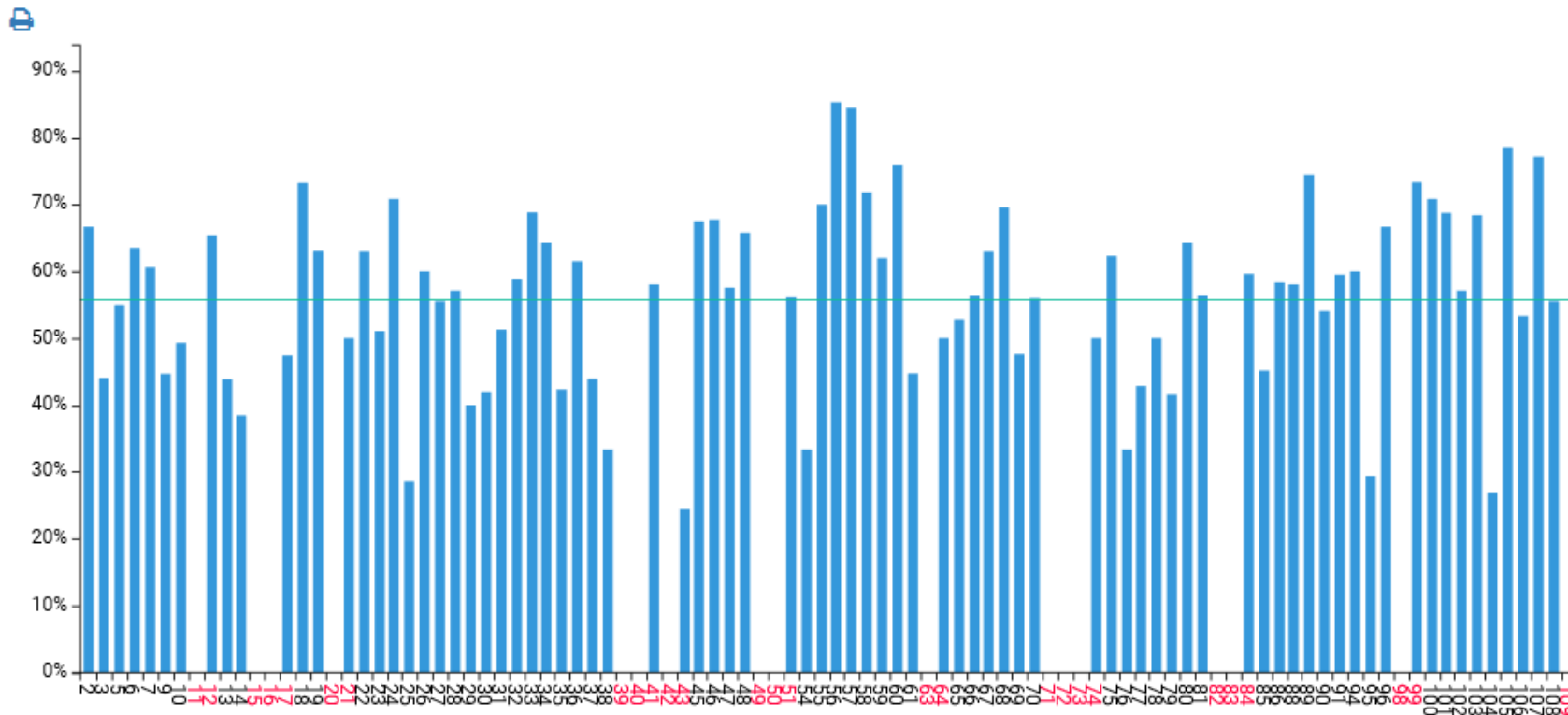


RDP individuální reporting – hyperfosfatémie

(n=4264, 82 DS).

FOSFÁTY - PROCENTO PACIENTŮ PLNÍCÍCH DOPORUČENOU HODNOTU

POUŽITÁ DATA 4264 PACIENTŮ ZE 82 STŘEDISEK
NÁRODNÍ PRŮMĚR 56%

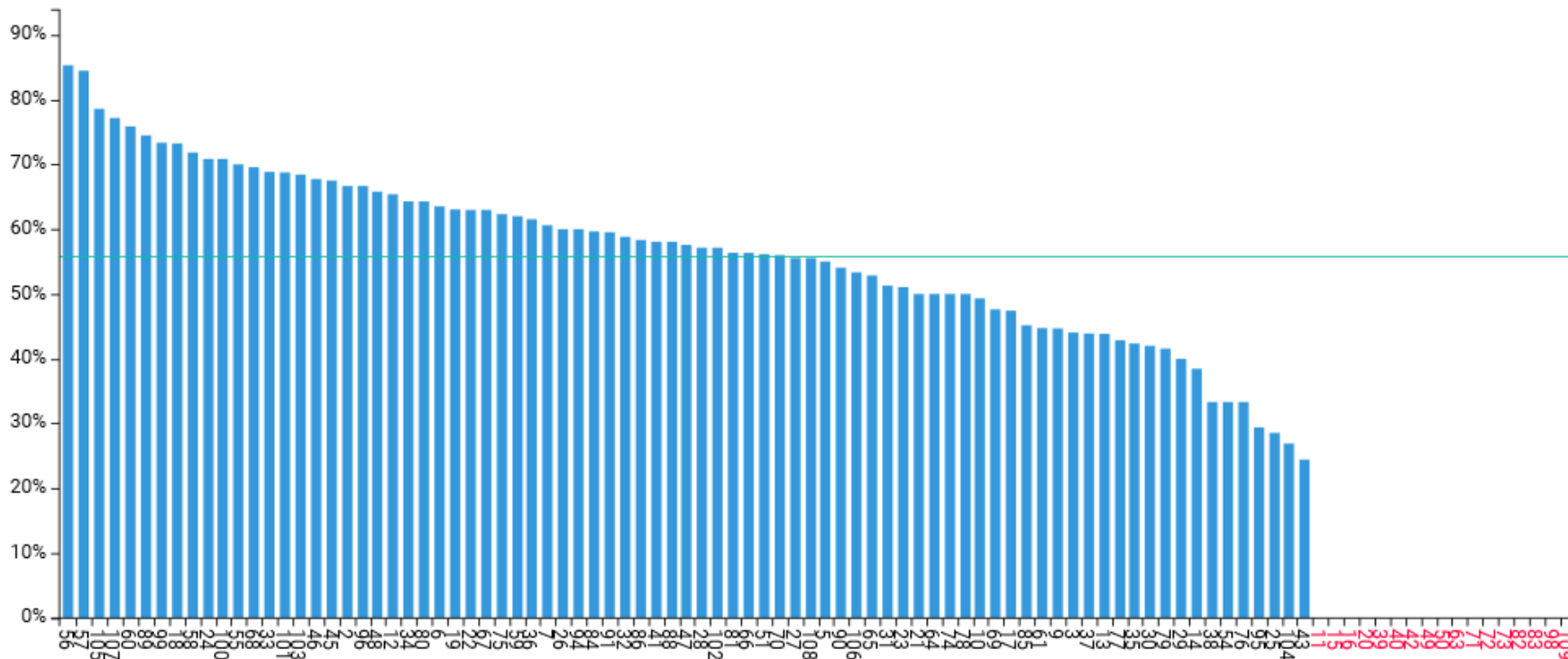


RDP individuální reporting – hyperfosfatémie

(n=4264, 82 DS).

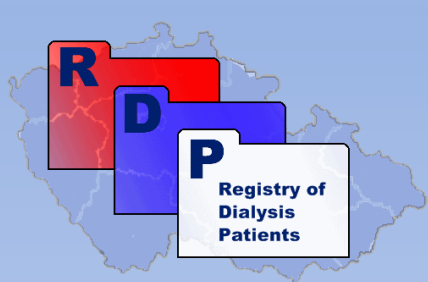
FOSFÁTY - PROCENTO PACIENTŮ PLNÍCÍCH DOPORUČENOU HODNOTU

POUŽITA DATA 4264 PACIENTŮ ZE 82 STŘEDISEK
NÁRODNÍ PRŮMÉR 56%



Ca-P-PTH data v RDP - TRENDY HODNOT

www.nefro.cz



Registr dialyzovaných pacientů - ČNS

Trendy kalcio-fosfátového metabolismu – srovnání krátkodobě vs. dlouhodobě hemodialyzovaných pacientů

Ivan Rychlík, Sylvie Dusilová Sulková

Hypotéza

Vyhodnotit průběh kalcio-fosfátového metabolismu u HD pacientů v registru při opakovaném měření

a/ skupina krátkodobě v PDL (vstup do PDL $\leq$ 3 měs.)

b/ skupina dlouhodobě v PDL (vstup do PDL $>$ 60 měs.)

Zpracována:

- Data RDP
- Období 24 měsíců

Otázky:

- 1) Průřezová charakteristika ?
- 2) Vzájemné vztahy ?
- 3) Vývoj v čase (trendy) ?
- 4) Vývoj v čase ve vztahu k výchozím hodnotám ?
- 5) Vzájemné porovnání ?

Základní popisná data souboru

Období 24 měsíců: **N=3243 pacientů**

- 43% ♀ (z 2848), ø věk 65,4 r.
- DM 35,4% (z 2495); z nich DN 37,6%

- Data: ≥ 4 hodnoty: N=1078 osob
 - rozdělení podle délky HD léčby při vložení baseline dat

A ≤ 3 měs.

N=316 pac

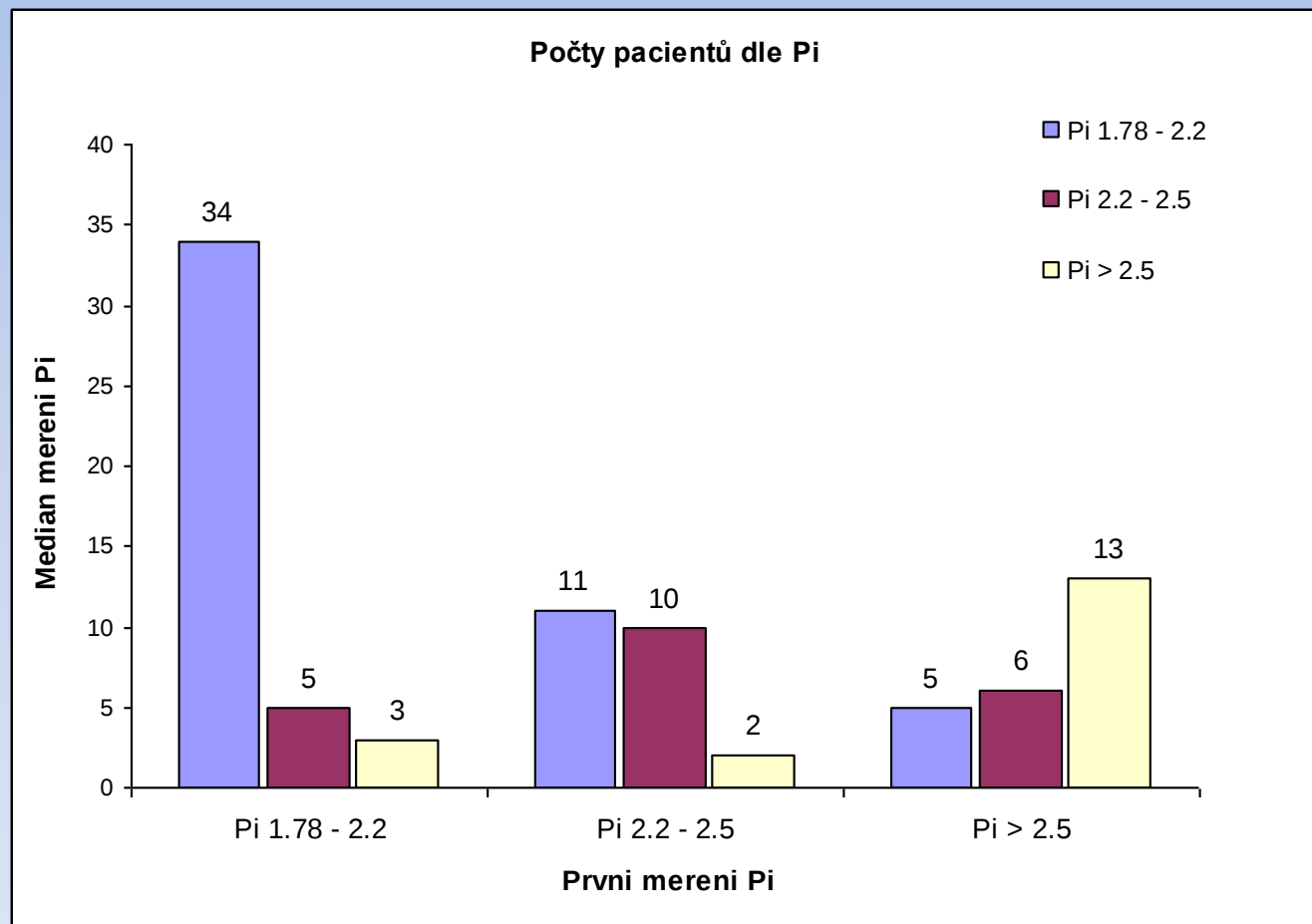
B > 60 měs.

N=285 pac.

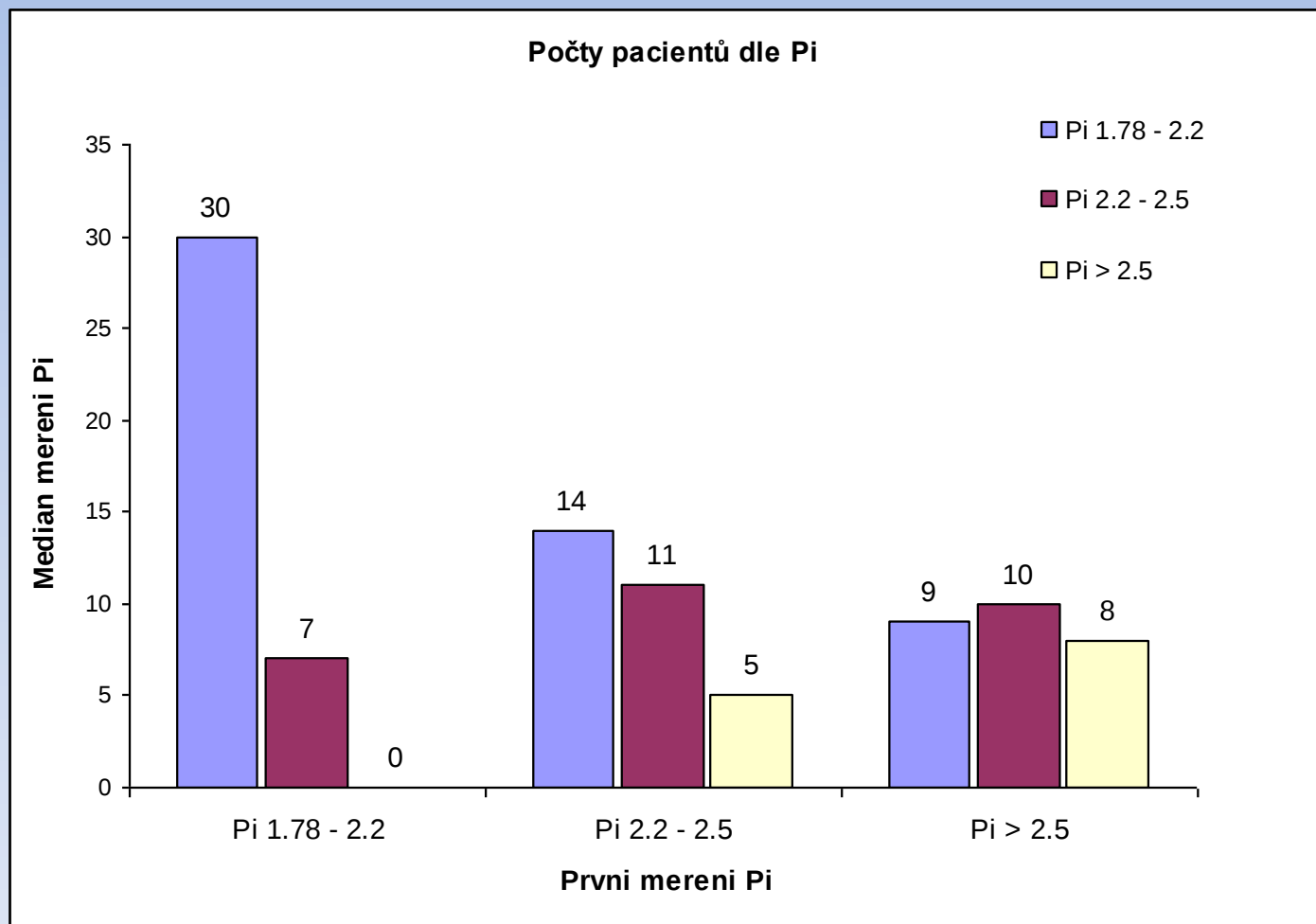
Základní charakteristika

	A (3m) n=316	B (60m) n=285
Věk % mužů	64,9 let (24-89) 50 %	62,1 let (25-88) 53 %
Délka PDL (před studii)	1,92 měs (0-3)	113 měs.(61-339)
S-albumin	37,9 g/l (22-46)	38,6 g/l (26-46)
eKt/V	1,52 (0,82-3,22)	1,64 (0,91-2,66)
Čas HD týdně	13,04 hod	13,22 hod.
AV fistule	62 %	88 %
CŽK	38 %	12 %

Subanalýza skupina A <3m - trendy P u vstupně hyperfosfatemických pac.(P>1,78)



Subanalýza skupina B>60m - trendy P u vstupně hyperfosfatemických pac.(P>1,78)



Léčba vazači fosfátů u pacientů s dlouhodobou hyperfosfatémií

Vstupní P

$\geq 1,78$ mmol/l

- Medián P v dalším sledování $> 1,78$

Léčba	A $\leq 3m$	B $> 60m$
Calcium carb.	33 %	18 %
Renagel	39 %	41 %
Fosrenol	13 %	23 %
Renagel + Ca carb	8 %	11 %
Fosrenol + Ca carb	7 %	6 %

Trendy koncentrace Ca, P a PTH:

- Shrnutí

- cca 70% pacientů má dlouhodobě vyhovující trend kalcémie nezávisle na délce PDL, tedy koncentrace Ca je relativně stabilní
- 60% pacientů má dlouhodobě vyhovující trend fosfatémie;
- fosfatémie je méně stabilní hodnota u krátce dialyzovaných pac.
- hyperfosfatémičtí déle dialyzovaní pac. mají více hyperPTH (47 vs.27%)
- 40% pacientů má dlouhodobě vyhovující trend PTH
- hodnoty PTH vykazují nejvyšší variabilitu v obou sk.
- výsledky se zásadním způsobem neliší dle délky PDL

Ca-P-PTH data v RDP - LÉČBA v r. 2015

www.nefro.cz

RDP – léčba CKD-MBD

Prevalentní pac. k 31.12.2015, u kterých byla reportována periodická data o léčbě uvedenými léčivy (n=4170).

	Léčivo – kód		A44CC04		A11CC03		A12AA04		V03AE04		V03AE03		V03AE02		H05BX01		H05BX02	
	Léčivo – látka		kalcitriol		alfakalcidol		kalcium karbonát		obsahující kalcium a magnézium		lanthan-karbonát		sevelamer		cinakalcet		parikalcitol (i.v. + p.o.)	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
HD	3952	100,0	1419	35,9	124	3,1	927	23,5	620	15,7	221	5,6	1503	38,0	531	13,4	1087	27,5
PD	218	100,0	95	43,6	11	5	73	33,5	28	12,8	15	6,9	90	41,3	36	16,5	80	36,7
Total	4170	100,0	1514	36,3	135	3,2	1000	24	648	15,5	236	5,7	1593	38,2	567	13,6	1167	28,0

Nově zveřejněno !

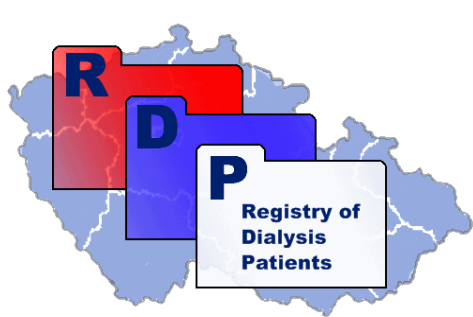
RDP – léčba CKD-MBD

Zemřelí v r. 2015, u kterých byla reportována periodická data o léčbě uvedenými léčivy (n=464).

	Léčivo – kód		A44CC04		A11CC03		A12AA04		V03AE04		V03AE03		V03AE02		H05BX01		H05BX02	
	Léčivo – látka		kalcitriol		alfakalcidol		kalcium karbonát		obsahující kalcium a magnézium		lanthan-karbonát		sevelamer		cinakalcet		parikalcitol (i.v. + p.o.)	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
HD	454		176	38,8	12	2,6	95	20,9	49	10,8	18	4,0	102	22,5	18	4	81	17,8
PD	10		6	60	0	0	4	40	3	30	0	0	4	40	0	0	1	10
Total	464	100,0	182	39,2	12	2,6	99	21,3	52	11,2	18	3,9	106	22,8	18	3,9	82	17,7

Závěry: RDP – parametry Ca-P-PTH

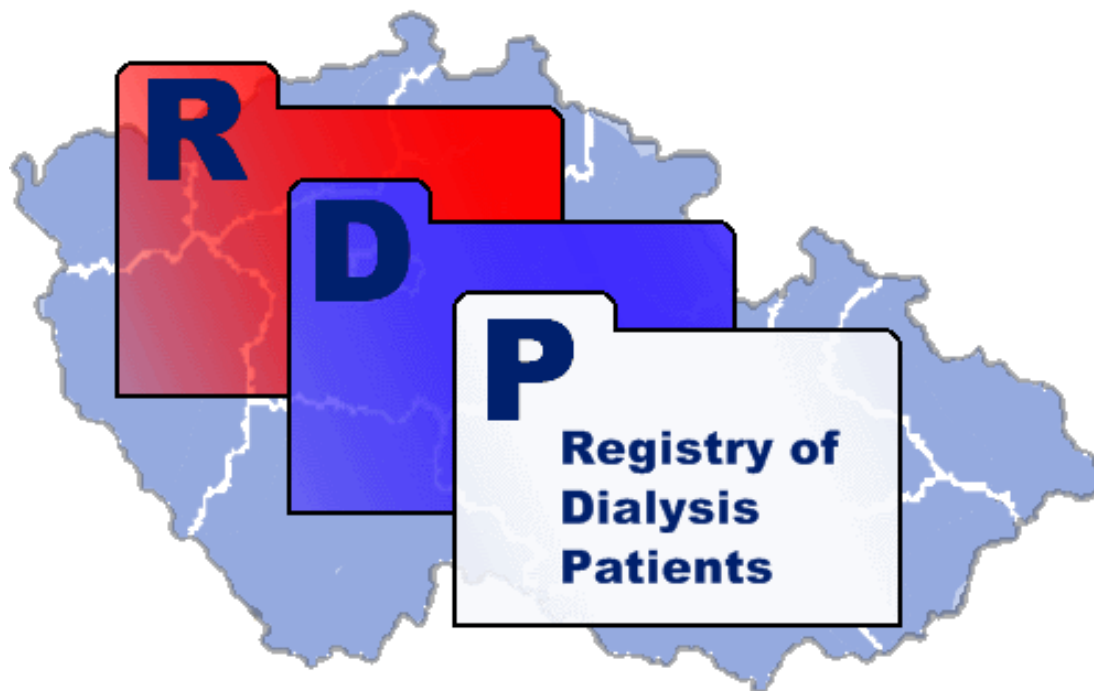
- 1) Ideové dilema - co srovnávat:
lab. hodnoty **vs.** survival **vs.** QoL?
- 2) Sledování trendů hodnot Ca-P-PTH
- 3) Srovnání přežívání pac.
 - a. podle lab. hodnot (normalizace vs. nedosažení cílů)
 - b. léčba vs. neléčba ??
- 4) Problém adherence k léčbě (!)



Česká nefrologická společnost

- www.nefro.cz - oficiální webové stránky Registru dialyzovaných pacientů (RDP)
- Děkujeme všem lékařům a pracovištím, kteří se účastní činnosti RDP a kteří tak umožňují vytvořit kvalitní přehled o dialyzační léčbě v ČR

Děkuji za pozornost 😊



www.nefro.cz