

Dorota Bielińska-Ogrodnik^{1,2}, Piotr Jagodziński^{1,2}, Monika Lichodziejewska-Niemierko¹⁻³¹Klinika Nefrologii, Transplantologii i Chorób Wewnętrznych, Gdański Uniwersytet Medyczny²Fresenius Nephrocare Polska³Zakład Medycyny Paliatywnej, Gdański Uniwersytet Medyczny

Przypadki nadmiernej supresji przytarczyc u chorych dializowanych otrzewnowo leczonych cynakalcetem

Oversuppression of parathyroid gland with cinacalcet in PD patients

ABSTRACT

Calcimimetics provide a potential therapeutic benefit through suppressing parathyroid hormone (PTH) release without increasing calcium and phosphorus concentrations in patients with secondary hyperparathyroidism. In this report we present one center experience with cinacalcet given to six peritoneal dialysis (PD) patients. We observed 60–80% decrease of the baseline PTH concentration. In four patients we noticed very low

PTH level which resulted in discontinuation of cinacalcet. There are only a few studies concerning calcimimetics application in PD patients. We would indicate that long-term cinacalcet therapy requires a regular PTH monitoring and very strict sequential dose titration especially in PD patients because of the increased risk of low-turnover bone disease.

Forum Nefrol 2019, vol 12, no 1, 41–44

Key words: secondary hyperparathyroidism, calcimimetics, peritoneal dialysis

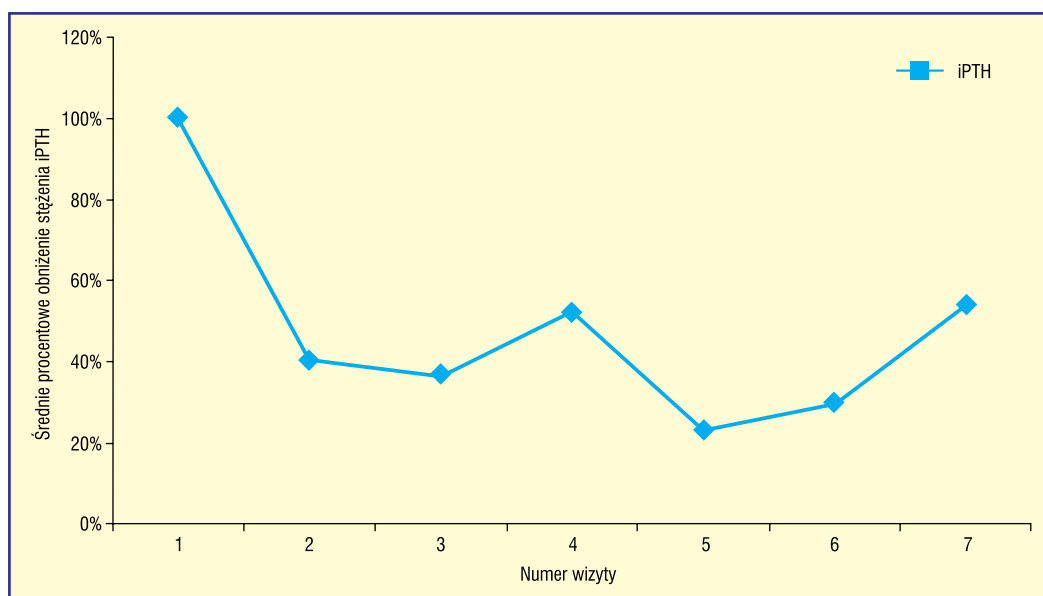
WSTĘP

Leczenie wtórnej nadczynności przytarczyc (WNP) u chorych dializowanych, zgodnie z zaleceniami *Kidney Disease: Improving Global Outcomes (K/DIGO)*, obejmuje doustne podawanie preparatów wapnia, leków wiążących fosforany, witaminy D, jej analogów oraz kalcymimetyków [1]. Opracowana w 2017 roku aktualizacja zaleceń K/DIGO sugeruje utrzymanie stężenia fosforanów w zakresie wartości prawidłowych, nieprzekraczanie górnej granicy normy dla wapnia oraz dopuszczalną niewielką hipokalcemię w celu uniknięcia podawania dużych dawek preparatów wapniowych wiążących fosforany. Stężenie parathormonu (iPTH, *intact parathyroid hormone*) powinno

być utrzymywane w zakresie 2–9-krotnie przekraczającym normę laboratoryjną [2, 3]. Wyniki badania *Current Management of Secondary Hyperparathyroidism: Multicentre Observational Study (COSMOS)* wykazały, że jedynie 56,1% pacjentów dializowanych uzyskuje zalecane przez K/DIGO wartości iPTH, 77% — docelowe wartości wapnia, a 26,7% — docelowe wartości fosforu [4].

Cynakalcet może być bardzo efektywną opcją leczenia nadczynności przytarczyc u chorych dializowanych. Poprzez połączenie z receptorem uwrażliwiającym na wapń (CaSR, *calcium sensing receptor*) zmniejsza wydzielanie PTH [5]. W odróżnieniu od witaminy D cynakalcet zmniejsza stężenia wapnia i fosforanów oraz iloczyn wapniowo-fosforanowy,

Adres do korespondencji:
lek. Dorota Bielińska-Ogrodnik
Klinika Nefrologii, Transplantologii
i Chorób Wewnętrznych
Gdański Uniwersytet Medyczny
ul. Dębinki 7, 80–211 Gdańsk
tel.: 58 349 28 22
faks: 58 341 68 78
e-mail: dogrod@gumed.edu.pl



Rycina 1. Średnie procentowe zmiany w stosunku do wartości wyjściowej stężenia iPTH podczas kolejnych wizyt (co 4–6 tygodni)

▶▶ Cynakalcet zmniejsza stężenia wapnia i fosforanów oraz iloczyn wapniowo-fosforanowy, a poprzez to może obniżać ryzyko sercowo-naczyniowe◀◀

a poprzez to może obniżać ryzyko sercowo-naczyniowe [6]. Doświadczenie w zakresie stosowania cynakalcetu u chorych leczonych dializą otrzewnową jest bardzo ograniczone. Niniejszy opis przypadku dotyczy leczenia cynakalcetem 6 pacjentów w jednej stacji dializ.

OPIS PRZYPADKU

Sześcioro pacjentów (5 kobiet i 1 mężczyzna) rozpoczęło leczenie WNP cynakalcetem w dawce 30 mg/dobę. Średni wiek chorych wynosił 67,2 roku (57–75 lat). Etiologia przewlekłej niewydolności nerek była następująca: u 2 osób — kłębuszkowe zapalenie nerek, u 1 — wielotorbielowatość nerek, u 1 — przewlekłe odmiedniczkowe zapalenie nerek, a u 2 osób etiologia pozostała nieustalona. W chwili rozpoczęcia terapii cynakalcetem pacjenci byli średnio przez 4,3 roku leczenia dializą otrzewnową (DO), w tym 2 — ciągłą ambulatoryjną dializą otrzewnową (CADO) i 4 — automatyczną dializą otrzewnową (ADO).

Dwoje pacjentów miało przetrwałą WNP mimo wykonanej paratyroidektomii, u 3 innych występowały kliniczne przeciwwskazania do wykonania zabiegu chirurgicznego, a 1 chory nie wyrażał zgody na usunięcie przytarczyc. Wszyscy pacjenci byli objęci poradnictwem dietetycznym, przyjmowali leki wiążące fosforany w przewodzie pokarmowym, a 3 stosowało preparaty witaminy D. Średnie stężenie iPTH w chwili rozpoczęcia podawania kalcymimetyku wynosiło 1219 pg/ml (796–2264 pg/ml),

natomiast stężenie wapnia w stosowanym płynie dializacyjnym — 1,25 mEq/l u 5 chorych i 1,75 mEq/l u 1 chorego.

Stężenia wapnia i fosforanów mierzono metodą kolorymetryczną. Stężenie iPTH oznaczano z zastosowaniem chemiluminescencji (*chemiluminescent immunometric assay*; Diagnostics Products Corporation IMMULITE 1000 Assay).

W 1. miesiącu obserwacji stwierdzono 2–3-krotny spadek stężenia iPTH (od średnio 1219 do średnio 489 pg/ml). W ciągu kolejnych 6 miesięcy uzyskano 60–80-procentowy spadek stężenia iPTH w stosunku do wartości wyjściowych (ryc. 1). U 1 pacjenta przerwano stosowanie leku z powodu nasilonych objawów niepożądanych — nudności i wymiotów. U 4 chorych odnotowano podczas poszczególnych wizyt bardzo niskie stężenia iPTH, w zakresie 30,5–87 pg/ml (tab. 1). Z tego powodu zmniejszono dawkę lub wstrzymano podawanie leku ze względu na ryzyko rozwoju adynamicznej choroby kości.

W trakcie leczenia cynakalcetem nie obserwowano objawów klinicznych hipokalcemii — po 1. miesiącu stężenie wapnia obniżyło się ze średniej wartości 9,67 do 8,86 mg/dl, a stężenie fosforu z 6,1 do 5,5 mg/dl (tab. 2).

DYSKUSJA

Kalcymimetyki stanowią wartościową alternatywę w leczeniu WNP, powodując zmniejszenie wydzielania PTH bez wzrostu stężeń wapnia i fosforu [7]. Większość badań

Tabela 1. Zmiany w dawkowaniu cynakalcetu w zależności od stężenia parathormonu (iPTH)

Numer dawki	iPTH [pg/ml] 0	Dawka [mg] 0	iPTH [pg/ml] 1	Dawka [ng] 1	iPTH [pg/ml] 2	Dawka [mg] 2	iPTH [pg/ml] 3	Dawka [mg] 3	iPTH [pg/ml] 4	Dawka [mg] 4
Pacjent 1.	796	30	552	30	442	30	789	30	30,5	0
Pacjent 2.	1188	30	87	0	915	0	1420	30	96	0
Pacjent 3.	2264	30	713	30	284	30	55	30/0	75	0
Pacjent 4.	972	30	371	30	43	30/0	35	30/0	116	0
Pacjent 5.	867	30	530	30	378	30	453	30	384	30
Pacjent 6.	1226	30	679	30	617	0	1059	0	970	0
Średnia	1218,8		489		447		635		279	
SD	539,79		231		297		557		361	

Pacjent 1. — chory okresowo nie przestrzegał zaleceń medycznych; pacjent 2. — bardzo duża zmienność iPTH, zależna od dawki leku; pacjent 5. — stabilne stężenie iPTH w ciągu 6 miesięcy leczenia; pacjenci 1.-4. — nadmierne obniżenie iPTH ze skutkiem odstawienia leku (brak możliwości stosowania tabletki ze zmniejszoną dawką leku); pacjent 6. — leczenie przerwane z powodu wystąpienia objawów niepożądanych
SD (standard deviation) — odchylenie standardowe

Tabela 2. Parametry biochemiczne przed rozpoczęciem stosowania cynakalcetu i po 1. miesiącu terapii

Grupa badana (n = 6)	Przed leczeniem	Po 1. miesiącu leczenia
iPTH [pg/ml], średnia (SD)	1219 ± 540	489 ± 231
Wapń × fosfor (Ca × P) [mg ² /dl ²], średnia (SD)	59 ± 15,5	48,5 ± 6,0
Wapń [mg/dl], średnia (SD)	9,67 ± 0,79	8,8 ± 0,8
Fosfor [mg/dl], średnia (SD)	6,1 ± 1,3	5,48 ± 0,57

SD (standard deviation) — odchylenie standardowe

potwierdziła dużą skuteczność cynakalcetu w leczeniu WNP u chorych dializowanych. Amerykańskie badanie CONTROL, obejmujące u 72 chorych hemodializowanych, wykazało, że stosowanie cynakalcetu łącznie ze zredukowaną dawką witaminy D pozwala na uzyskanie zalecanych przez KDOQI wartości iPTH i iloczynu wapniowo-fosforanowego częściej niż konwencjonalna terapia (47% vs. 17%; $p < 0,01$) [8]. W wieloośrodkowym badaniu europejskim OPTIMA 71% z 368 pacjentów osiągnęło stężenie iPTH < 300 pg/ml, stosując cynakalcet, w porównaniu z 22% chorych poddawanych leczeniu konwencjonalnemu [9]. Inne badanie wykazujące pozytywny efekt takiego postępowania przeprowadzono w Japonii: średnie stężenie iPTH u 72 hemodializowanych osób obniżyło się z 606,6 do 241,0 pg/ml w ciągu 14 tygodni [10]. W większości badań średnia dawka cynakalcetu była podobna i wynosiła: 55 ± 29 mg/dobę w chwili zakończenia badania CONTROL [8], 56 mg/dobę w badaniu OPTIMA [9] i 63,9 mg/dobę w badaniu Fukagawy i wsp. [10].

W każdym dużym badaniu z zastosowaniem cynakalcetu można było zidentyfikować grupę kilku pacjentów, którzy wymagali bardzo

niskich dawek leku. W badaniu CONTROL było to 11 osób, u których stężenie iPTH stale utrzymywało się poniżej 80 pg/ml i u 6 z nich było to powodem przerwania leczenia [8]. W grupie Fukagawy i wsp. redukcja dawki była niezbędna w 16 przypadkach (21%), wstrzymanie leczenia zaś — w 6 przypadkach (8%) [10]. Utrzymująca się przewlekłe nadmierna supresja przytarczyc (iPTH < 100 pg/ml) może powodować adynamiczną chorobę kości. W wieloośrodkowym badaniu, w którym oceniano wpływ leczenia cynakalcetem HCl na zmiany histologiczne kości u chorych hemodializowanych, udowodniono obecność adynamicznej choroby kości w 3 przypadkach (spośród 19 leczonych pacjentów). U 2 z nich przez długi czas stężenie iPTH utrzymywało się poniżej 100 pg/ml [11].

W większości opracowań wykazano podobną odpowiedź na leczenie cynakalcetem, niezależnie od metody dializoterapii (najczęściej pacjentów oceniano łącznie, a procent chorych DO był niewielki) [12, 13]. Tylko nieliczne badania oceniały efekty takiego leczenia wyłącznie u chorych dializowanych otrzewnowo. W 2008 roku opublikowano wyniki leczenia 18 pacjentów DO z WNP leczo-

▶▶ Stosowanie cynakalcetu łącznie ze zredukowaną dawką witaminy D pozwala na uzyskanie zalecanych przez KDOQI wartości iPTH i iloczynu wapniowo-fosforanowego częściej niż konwencjonalna terapia ◀◀

▶▶ Ryzyko adynamicznej choroby kości jest wyższe u pacjentów dializowanych otrzewnowo niż u hemodializowanych, dlatego należy szczególnie starannie monitorować u nich stężenie iPTH◀◀

na cynakalcetem. Po 12 miesiącach u 100% chorych uzyskano założone wartości iPTH (< 350 pg/ml). Średnia dawka leku wynosiła 28,5 mg/d. [14]. W innym wieloośrodkowym badaniu cynakalcet stosowano u początkowo 54, a ostatecznie u 40 pacjentów (leczenia zaprzestano z następujących powodów: u 6 pacjentów — transplantacja, u 3 — przeniesienie na hemodializę, u 2 — przeniesienie do innych ośrodków, u 3 — nietolerancja pokarmowa leku). We wnioskach z badania podkreślano lepszą odpowiedź na lek niż u chorych hemodializowanych i stosowanie niższych dawek cy-

nakalcetu. U 14% leczonych uzyskano stężenie iPTH poniżej 150 pg/ml, a u 69,2% — poniżej 350 pg/ml [15].

Opisana w niniejszej pracy grupa 6 pacjentów wymagała bardzo indywidualnego miareczkowania dawki cynakalcetu. Większość otrzymywała najmniejszą możliwą ilość leku, a dawkowanie było utrudnione z powodu braku w ofercie handlowej dawki mniejszej niż 30 mg. Ryzyko adynamicznej choroby kości jest wyższe u pacjentów dializowanych otrzewnowo niż u hemodializowanych, dlatego należy szczególnie starannie monitorować u nich stężenie iPTH.

STRESZCZENIE

Kalcymimetyki poprzez supresję wydzielania parathormonu (iPTH), bez jednoczesnego podwyższenia stężeń wapnia i fosforu, stanowią bardzo efektywną opcję leczenia wtórnej nadczynności przytarczyc. Niniejszy opis przypadku dotyczy zastosowania cynakalcetu u 6 pacjentów w jednej stacji dializ. Zaobserwowano 60–80-procentowy spadek wartości iPTH w stosunku do wartości wyjściowych. U 4 pacjentów z powodu bardzo niskiego stężenia iPTH wstrzymano stosowanie

cynakalcetu. Spośród dostępnych w literaturze tylko nieliczne badania oceniały efekty leczenia kalcymimetykiem u chorych dializowanych otrzewnowo. Autorzy są zdania, że długotrwałe stosowanie cynakalcetu wymaga regularnego monitorowania stężenia iPTH i bardzo indywidualnego miareczkowania dawki u pacjentów dializowanych otrzewnowo z powodu zwiększonego ryzyka adynamicznej choroby kości.

Forum Nefrol 2019, tom 12, nr 1, 41–44

Słowa kluczowe: wtórna nadczynność przytarczyc, kalcymimetyki, dializa otrzewnowa

Piśmiennictwo

1. Ketteler M., Block G.A., Evenepoel P. i wsp. Executive summary of the 2017 KDIGO Chronic Kidney Disease–Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD) Guideline Update: what's changed and why it matters. *Kidney Int.* 2017; 92: 26–36.
2. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD-MBD Update Work Group. 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.
3. Beto J., Bhatt N., Gerbeling T, Patel Ch., Drayer D. Overview of the 2017 KDIGO CKD-MBD Update: Practice Implications for Adult Hemodialysis Patients. *J. Ren. Nutr.* 2019; 29: 2–15.
4. Fernández-Martín J.L., Carrero J.J., Benedik M. i wsp. COSMOS: the dialysis scenario of CKD-MBD in Europe. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2013; 28: 1922–1935.
5. Wüthrich R.P., Martin D., Bilezikian J.P. The role of calcimimetics in the treatment of hyperparathyroidism. *Eur. J. Clin. Invest.* 2007; 37: 915–922.
6. Cunningham J., Danese M., Olson K., Klassen P., Chertow G. Effects of the calcimimetic cinacalcet HCl on cardiovascular disease, fracture, and health-related quality of life in secondary hyperparathyroidism. *Kidney Int.* 2005; 68: 1793–1800.
7. Goodman W.G. Calcimimetic agents and secondary hyperparathyroidism: treatment and prevention. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2002; 17: 204–207.
8. Chertow G., Blumenthal S., Turner S. i wsp. Cinacalcet hydrochloride (Sensipar) in hemodialysis patients on active vitamin D derivatives with controlled PTH and elevated calcium x phosphate. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2006; 1: 305–312.
9. Bushinsky D.A., Messa P. Efficacy of early treatment with calcimimetics in combination with reduced doses of vitamin D sterols in dialysis patients. *Nephrol. Dial. Transplant. Plus* 2008; 1 (supl. 1): i18–i23.
10. Fukagawa M., Yumita S., Akizawa T. i wsp. Cinacalcet (KRN1493) effectively decreases the serum intact PTH level with favourable control of the serum phosphorus and calcium levels in Japanese dialysis patients. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2008; 23: 328–335.
11. Malluche H.H., Monier-Faugere M.C., Wang G. i wsp. An assessment of cinacalcet HCl effects on bone histology in dialysis patients with secondary hyperparathyroidism. *Clin. Nephrol.* 2008; 69: 269–278.
12. Lindberg J.S., Culleton B., Wong G. i wsp. Cinacalcet HCl, an oral calcimimetic agent for the treatment of secondary hyperparathyroidism in hemodialysis and peritoneal dialysis: a randomized, double-blind, multicenter study. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2005; 16: 800–807.
13. Padhi D., Harris R.Z., Salfi M., Sullivan J.T. No effect of renal function or dialysis on pharmacokinetics of cinacalcet (Sensipar/Mimpara). *Clin. Pharmacokinet.* 2005; 44: 509–516.
14. Portolés J., Tato A., Lopez-Sanchez P. i wsp. Cinacalcet in patients on peritoneal dialysis with moderate to severe hyperparathyroidism resistant to conventional treatment. A one-year, prospective study. *Nefrologia* 2008; 28: 419–424.
15. Portolés J., López-Sánchez P., Bajo M.A. i wsp. Cinacalcet improves control of secondary hyperparathyroidism in peritoneal dialysis: a multicenter study. *Perit. Dial. Int.* 2012; 32: 208–211.