

Univerzita Karlova

1.lékařská fakulta

Studijní program: doktorský

Studijní obor: lékařská biofyzika



**1. LÉKAŘSKÁ
FAKULTA**
Univerzita Karlova

MUDr. František Švára

Bilance fosforu a možnosti jejího ovlivnění u pacientů
s onemocněním ledvin

Phosphate balance and possibilities to influence it in patients with
kidney disease

Disertační práce

Školitel: doc. Ing. František Lopot, CSc.

Praha , 2024

Prohlášení:

Prohlašuji, že jsem závěrečnou práci zpracoval samostatně a že jsem řádně uvedl a citoval všechny použité prameny a literaturu. Současně prohlašuji, že práce nebyla využita k získání jiného nebo stejného titulu.

Souhlasím s trvalým uložením elektronické verze mé práce v databázi systému meziuniverzitního projektu Theses.cz za účelem soustavné kontroly podobnosti kvalifikačních prací.

V Praze, 24.6.2024

František Švára

Podpis

A handwritten signature in blue ink, consisting of a stylized 'F' followed by a large, flowing 'S' that ends in a small flourish.

Identifikační záznam:

ŠVÁRA, František. *Bilance fosforu a možnosti jejího ovlivnění u pacientů s onemocněním ledvin [Phosphate balance and possibilities to influence it in patients with kidney disease].* Praha, 2024, s.158, příl. 5. Disertační práce. Univerzita Karlova, 1. lékařská fakulta, Ústav biofyziky a informatiky 1. LF UK. Vedoucí práce Lopot, František.

Abstrakt:

Porucha metabolismu fosfátů je obligatorní součástí biochemických projevů chronického onemocnění ledvin a manifestní hyperfosfatemie je častým důsledkem pozitivní bilance fosfátů v podmínkách pokročilé renální insuficience a/nebo selhání ledvin. Přirozené kompenzační mechanismy reagující na retenci fosfátů tzn. zvýšená tvorba tzv. fosfatoninů (fosfaturických faktorů: parathormonu (PTH) a FGF-23), nejsou dostatečné a od jisté úrovně renální dysfunkce jsou dokonce kontraproduktivní. Porucha metabolismu fosfátů je součástí široce koncipovaného syndromu CKD-MBD (minerálová a kostní porucha při chronickém onemocnění ledvin), který v sobě zahrnuje laboratorní parametry kostního metabolismu, abnormality v kostní morfolonii a cévní a jiné extraoseální kalcifikace. Klinické důsledky CKD-MBD jsou nejvíce vyjádřeny u hemodialyzovaných pacientů, porucha metabolismu fosfátů je klíčovým patofyziologickým faktorem jejich rozvoje. Ke korekci hyperfosfatemie používáme tři základní terapeutické postupy: dietu se sníženým příjmem fosfátů, efektivní odstraňování hemoelimační procedurou a farmakologické použití látek snižujících vstřebání fosfátů ze zažívacího traktu. Přehledová část práce je sumarizací stávajících poznatků o biochemických a fyziologických principech řízení fosfátové bilance ve zdraví a při renální insuficienci/renálním selhání. Samostatná kapitola je věnována modelům kinetiky fosfátu se speciálním zaměřením na způsob, jakým se vyrovnávají s atypickým chováním fosfátů při dialýze ve srovnání s jinými metabolity. Druhou částí dizertační práce je popis a výsledky vlastních sledování. Ty byly zaměřeny na kvantifikaci eliminace fosfátů dialýzou, odlišnosti v její efektivitě při různých dialyzačních modalitách (low-flux hemodialýza, high-flux hemodialýza, hemodifiltrace a frekventní domácí hemodialýza), aplikabilitě jednotlivých fosfátových vazačů a dietního poradenství. Výsledky studie o efektivitě různých dialyzačních modalit jsou promítnuty do kritického hodnocení stávajících klinických doporučení.

Klíčová slova: metabolismus fosfátů, chronické onemocnění ledvin, náhrada funkce ledvin, hemodialýza

Abstract:

Impaired phosphate metabolism is an obligatory part of the biochemical manifestations of chronic kidney disease and manifest hyperphosphatemia is a frequent consequence of positive phosphate balance in conditions of advanced renal insufficiency and/or renal failure. Natural compensatory mechanisms responding to phosphate retention, i.e. increased production of the so-called phosphatonins (phosphaturic factors: parathyroid hormone (PTH) and FGF-23), are not sufficient and are even counterproductive from a certain level of renal dysfunction. The disorder of phosphate metabolism is part of the broadly defined CKD-MBD syndrome (chronic kidney disease - mineral and bone disorder), which includes laboratory parameters of bone metabolism, abnormalities in bone morphology, and vascular and other extraosseous calcifications. The clinical consequences of CKD-MBD are most pronounced in hemodialysis patients, with impaired phosphate metabolism being a key pathophysiological factor in their development. Three main therapeutic approaches are used to correct hyperphosphatemia: a diet with reduced phosphate intake, effective removal by hemoelimination, and pharmacological use of agents that reduce phosphate absorption from the gastrointestinal tract. The review part of the thesis is a summary of the existing knowledge on biochemical and physiological principles of phosphate balance control in health and renal insufficiency/renal failure. A separate chapter is devoted to models of phosphate kinetics, with a special focus on how they deal with the atypical kinetics of phosphate in dialysis compared to other metabolites. The second part of the dissertation is the description and results of own author's observations. These focused on quantification of phosphate elimination by dialysis, differences in its effectiveness with different dialysis modalities (low-flux hemodialysis, high-flux hemodialysis, hemodiafiltration and frequent home hemodialysis), applicability of different phosphate binders and dietary counseling. The results of the study on the effectiveness of different dialysis modalities are reflected in a critical evaluation of current clinical guidelines.

Keywords: phosphate metabolism, chronic kidney disease, kidney replacement therapy, hemodialysis

Poděkování:

Tato práce by nemohla vzniknout bez neutuchající podpory a trpělivosti doc. Ing. Františka Lopota, CSc., kterému patří můj velký dík.

1. Úvod a cíle práce
2. Chronické onemocnění a selhání ledvin
 - 2.1 Hodnocení renální funkce
 - 2.2 Definice a klasifikace CKD
3. Metabolismus fosforu a jeho změny při CKD a selhání ledvin (ESRD)
 - 3.1. Fyziologický metabolismus fosfátů u zdravých subjektů
 - 3.2. Regulace fosfatémie
 - 3.2.1. Kalcitriol
 - 3.2.2. Parathormon
 - 3.2.3. FGF-23
 - 3.3. Metabolismus P v podmínkách renální nedostatečnosti a selhání ledvin
4. CKD-MBD jako komplexní porucha fosfokalciového metabolismu při CKD
 - 4.1. Definice
 - 4.2. Laboratorní komponenta CKD-MBD
 - 4.3. Kostní komponenta CKD-MBD
 - 4.4. Patofyziologie CKD-MBD
5. Klinické konsekvence poruchy metabolismu fosfátů v rámci CKD-MBD
 - 5.1. Klinické konsekvence CKD-MBD: laboratorní komponenta
 - 5.1.1. Klinické důsledky asociované elevace FGF-23
 - 5.1.2. Elevace FGF-23: Adaptace vs. maladaptace
 - 5.1.3. Klinické důsledky asociované elevace PTH – sekundární hyperparathyreóza
 - 5.1.4. Klinické důsledky ve vztahu k vitamínu D
 - 5.2. Klinické konsekvence CKD-MBD: cévní kalcifikace
 - 5.2.1. Diagnostika cévních kalcifikací
 - 5.2.2. Epidemiologie CK u nemocných s chronickým onemocněním ledvin
 - 5.2.3. Morfologie a patofyziologie a CK u pacientů s onemocněním ledvin
 - 5.2.4. Klinický význam cévních kalcifikací
 - 5.2.5. „Léčba“ cévních kalcifikací
 - 5.2.6. Kalcifylaxe
 - 5.3. Klinické konsekvence CKD-MBD: kostní komponenta
 - 5.3.1. metabolická osteopatie
 - 5.3.2. CKD-MBD asociovaná osteoporóza
 - 5.4. Pokročilá sekundární (terciální) hyperparathyreóza
 - 5.5. Klinické konsekvence CKD-MBD: ovlivnění mortality
6. Současná nadnárodní klinická doporučení pro diagnostiku a terapii CKD-MBD
 - 6.1. KDOQI doporučení 2003
 - 6.2. KDIGO doporučení 2009, resp. 2017
 - 6.3. Srovnání KDOQI a KDIGO doporučení, význam pro prevenci a terapii hyperfosfatémie
7. Nedialyzační preventivní a léčebné možnosti korekce hyperfosfatémie
 - 7.1. Dieta s restrikcí příjmu P
 - 7.1.1. Provázanost dietního příjmu bílkovin a fosfátů
 - 7.1.2. Praktická realizace diety s omezeným příjmem fosfátů
 - 7.1.3. Limity použití diety s omezeným příjmem fosfátů u pacientů s CKD
 - 7.1.4. Vlastní sledování vlivu intenzivní nutriční edukace ve skupině HD pacientů

- 7.2. Farmakologická léčba hyperfosfatémie
 - 7.2.1. Fosfátové vazače
 - 7.2.2. Vstřebatelnost fosfátových vazačů
 - 7.2.3. Fosfátové vazače na bazi hliníku
 - 7.2.4. Vazače fosfátů na bazi kalcia
 - 7.2.5. Sevelamer. nekalciový, nekovový vazač fosfátů
 - 7.2.6. Lanthan karbonát
 - 7.2.7. Fosfátové vazače na bazi železa
 - 7.2.8. Srovnání a taktika léčby fosfátovými vazači
 - 7.2.9. Inhibitory střevní absorpce fosfátů
 - 7.2.10. Tenapanor
 - 7.2.11. Srovnání vazačů fosfátů in vitro

8. Eliminace fosfátů při dialyzační léčbě a metody jejího ovlivnění
 - 8.1. Teoretické aspekty eliminace fosfátů při HD
 - 8.2. Kvantifikace odstraňování fosfátů při hemodialýze
 - 8.3. Existující metody hodnocení dialýzou odstraněného fosforu
 - 8.4. Experimentální měření odstraňovaného fosfátu
 - 8.4.1. Studie použitelnosti Gutzwillerovy a Gotchovy metody, jejich srovnání a ověření vlivu rostoucího profilu bikarbonátu
 - 8.4.2. Srovnávací studie odstraňování fosforu low-flux hemodialýzou, high-flux hemodialýzou a hemodiafiltrací
 - 8.4.3. Studie odstraňování fosforu při frekventní (domácí) hemodialýze s nízkým průtokem dialyzátu
 - 8.5. Závěry ze studií zaměřených na vylučování fosfátu jednotlivými dialyzačními modalitami

9. Eliminace fosfátů při léčbě chronického selhání ledvin peritoneální dialýzou
 - 9.1. Obecné principy peritoneální dialýzy
 - 9.2. Odstraňování fosfátů při léčbě peritoneální dialýzou

10. Kinetika fosfátů při hemodialýze a její matematické modely
 - 10.1. Cíle modelování kinetiky fosfátů u dialyzovaných pacientů
 - 10.2. Modely kinetiky fosfátů
 - 10.3. Shrnutí výstupů dosavadních modelů kinetiky fosfátu

11. Role úspěšné transplantace ledviny v léčbě CKD-MBD

12. Shrnutí a závěry

13. Literatura a přehled prezentací a publikací

1. Úvod a cíle práce:

Porucha metabolismu fosforu je obligatorním důsledkem onemocnění ledvin, resp. porucha funkce ledvin. Četnost a míra poruchy metabolismu fosforu je do značné míry závislá na stupni renální dysfunkce, vyjádřené mírou snížení glomerulární filtrace (GFR). Historicky bylo za projev abnormálního metabolismu fosforu považováno zvýšení sérových koncentrací fosforu nad normální meze – hyperfosfatémie. Za normální hodnoty fosfatémie jsou pak považovány meze pro zdravou populaci bez onemocnění ledvin nebo snížení GFR. Při použití tohoto kritéria (manifestní hyperfosfatémie) by byl výskyt abnormálního metabolismu fosforu podhodnocen a omezoval by se na malou část pacientů s pokročilou renální nedostatečností a na většinu pacientů se selháním ledvin, léčených hemodialýzou. V současné době ale je již prokázáno, že abnormality v metabolismu (resp. regulaci) fosfátové homeostázy jsou významně časnější a předcházejí významně rozvoji vlastní hyperfosfatémie.

Cílem práce je komplexně popsat mechanismy, které vedou k poruše metabolismu fosforu u pacientů s onemocněním ledvin, a s důrazem na bilanci fosforu u pacientů, léčených hemodialýzou, což je skupina, u které je porucha metabolismu fosforu vyjádřena nejvýrazněji. Vlastní poznatky jsou zaměřeny na kinetiku modelování fosforu v podmínkách dialyzační léčby a srovnání technických parametrů všech modalit hemodialyzační léčby (low-flux i high-flux hemodialýza, hemodiafiltrace, frekventní domácí hemodialýza s redukováným průtokem dialyzátu) v jejich vlivu na eliminaci fosforu a aplikaci fosfátových vazačů. Podrobně jsou analyzována i existující klinická doporučení.

Pozn.: Fosfor je biogenní nekovový prvek, nezbytný pro život, jeho molekulová hmotnost $M_r = 31$. Ve své prvkové formě je ale velmi reaktivní a lidský organismus silně toxický. V těle se vyskytuje ve formě inorganických fosfátů (solí kyseliny fosforečné) a ve formě složitějších organických sloučenin (dominantně hydroxyapatitu ($\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$) ve skeletu a fosfolipidů buněčných membrán. Termíny fosfor a fosfáty se v odborné medicínské literatuře obvykle používají promiskue. V této disertační práci je pro jednotnost používáno označení fosfát, fosfáty.

2. Chronické onemocnění a selhání ledvin

2.1. Definice chronického onemocnění ledvin (CKD)

Chronické onemocnění ledvin (chronic kidney disease, CKD) je podle současných klinických doporučení KDIGO (Kidney Disease Improving Global Outcomes) definováno takto: CKD jsou abnormality v ledvinové struktuře a funkci, trvající více než 3 měsíce, které mají dopad na zdraví pacienta. (KDIGO 2013, KDIGO 2024) Abnormality, které naplňují kritéria KDIGO klasifikace pro CKD, jsou tyto: albuminurie (vylučování albuminu ≥ 30 mg/24 hodin; poměr albumin/kreatinin v moči ≥ 3 mg/mmol]), abnormality močového sedimentu, dlouhotrvající erytrocyturie, elektrolytové a jiné abnormality v důsledku renální tubulární poruchy, abnormality ledviny zjištěné histologicky, strukturální abnormality při zobrazovacích metodách a historie renální transplantace.

2.2. Hodnocení renální funkce

Funkce ledvin je kvantifikována preferenčně výpočtem eGFR (estimated GFR) podle vzorce CKD-EPI (. Tento výpočet je komplexní a není jednotný pro všechny možné subjekty:

$$\text{GFR} = 141 * \min(\text{Scr}/\kappa, 1)^\alpha * \max(\text{Scr}/\kappa, 1)^{-1.209} * 0.993^{\text{věk}} * 1.018 [\text{pro ženy}] * 1.159 [\text{pro černou populaci}]$$

F = 1.018 pro ženy, 1 pro muže

K = 1.159 pro černou populaci, 1 pro ostatní

Scr = sérový kreatinin v mg/dl, konverze na SI jednotky: md/dl * 88,42 = mmol/l

κ = 0.7 pro ženy, 0.9 pro muže

α = -0.329 pro ženy a -0.411 pro muže,

min = minimum Scr/ κ nebo 1

max = maximum Scr/ κ nebo 1

Důvodem pro použití relativně komplikovaného výpočtu je snaha se co nejvíce přiblížit referenčním metodám, ale nepoužívat postupy založené na sběru moči a protražované aplikaci exogenních látek. Výhody výpočtu eGFR dle CKD-EPI byla dlouhodobě analyzována a bylo zjištěno, že oproti předchozí rovnici MDRD (Levey A, 1999, Lesley A. Inker, MD et al., 2021) má výpočet podle CKD-EPI následující výhody:

- Přesnější odhad glomerulární filtrace než MDRD

- Menší odchylka od měřených hodnot GFR než MDRD zejména při GFR >1 ml/s/1.73 m²
- Nižší falešná pozitivita u pacientů s chronickým renálním onemocněním
- Lepší predikce mortality (kardiovaskulární i obecné) a terminální fáze renálního selhání (ESRD)
- Pro zlepšení přesnosti odhadu GFR jsou podobně jako u MDRD vypracovány modifikace pro různé rasové a etnické skupiny populace,
- Pro výpočet je nutné použít metodu pro stanovení kreatininu která je mezinárodně standardizovaná (návaznost na referenční materiál)
- Limity spočívají v biologických vlastnostech kreatininu (zejména závislost na svalové hmotě)

Dalším faktorem, používaným v současnosti pro definici renální funkce, je kvantifikovaná míra albuminurie. Míra albuminurie je kvantifikována poměrem albuminu a kreatininu v moči (tzv. ACR, albumin creatinin ratio), vyjádřeným v mg/g nebo mg/mmol. V ČR je obecně preferováno používání SI jednotek, takže používaná škála je v mg/mmol. Zatímco eGFR v kvantifikaci renální funkce reprezentuje okamžitou hodnotu exkretční funkce ledvin, stratifikace podle stupně albuminurie v sobě obsahuje prognostický parametr vývoje renální funkce do budoucna. Rozdělení podle parametru eGFR do 5 stadií a podle parametru albuminurie do 3 skupin pak tvoří následující diagram:

Prognosis of CKD by GFR and Albuminuria Categories: KDIGO 2012				Persistent albuminuria categories Description and range		
				A1	A2	A3
				Normal to mildly increased	Moderately increased	Severely increased
				<30 mg/g <3 mg/mmol	30-300 mg/g 3-30 mg/mmol	>300 mg/g >30 mg/mmol
GFR categories (ml/min/ 1.73 m ²) Description and range	G1	Normal or high	≥90			
	G2	Mildly decreased	60-89			
	G3a	Mildly to moderately decreased	45-59			
	G3b	Moderately to severely decreased	30-44			
	G4	Severely decreased	15-29			
	G5	Kidney failure	<15			

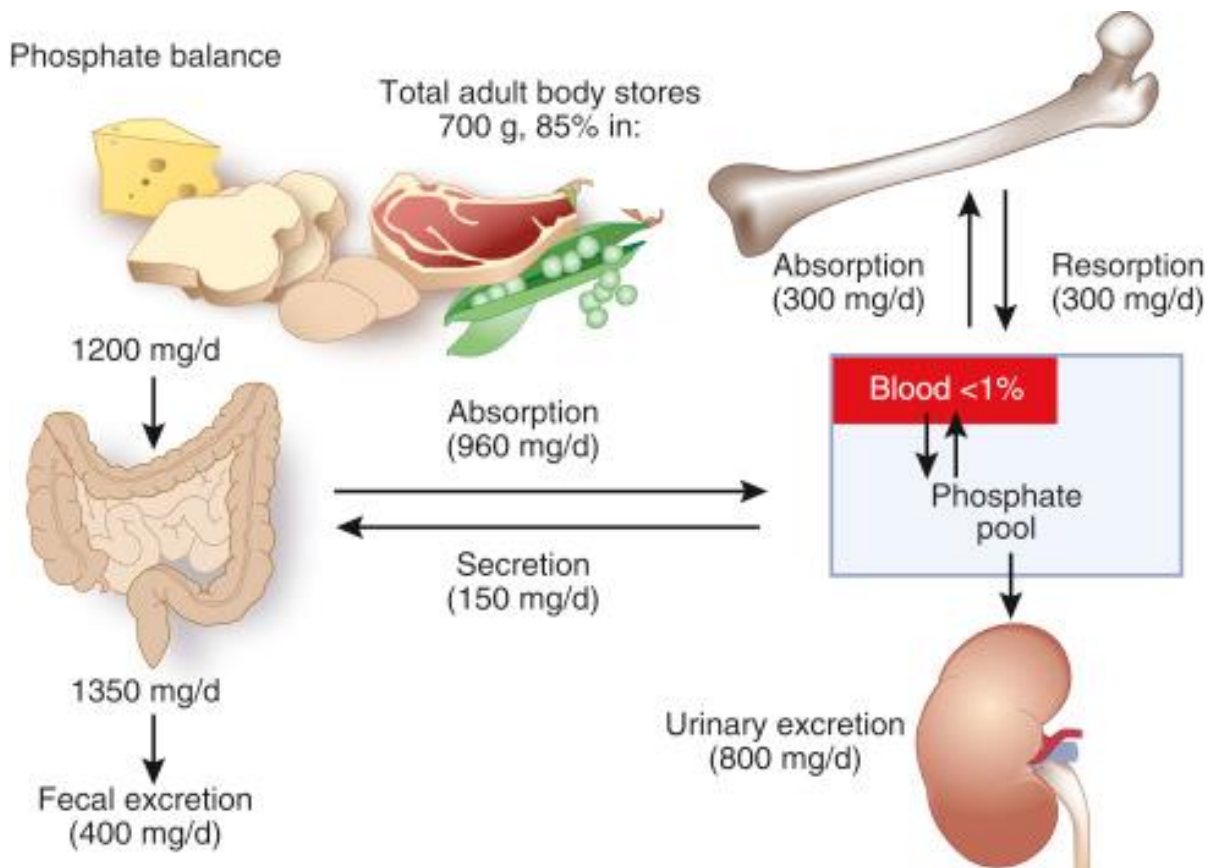
Obr. Č. 2.1 Rozdělení do 5 skupin funkce ledvin dle kalkulované eGFR (G1-G5) a do 3 skupin dle hodnoty ACR (albumin creatinin ratio. A1-A3)

V tomto diagramu jsou barevně odlišeny skupiny s různým rizikem vývoje pokročilého onemocnění ledvin: zelená nulové až nízké riziko, žlutá střední riziko, oranžová vysoké riziko, červená: velmi vysoké riziko. V diagramu jsou hodnoty eGFR uvedeny v ml/min/1,73m² v ČR jsou hodnoty eGFR uváděny v ml/s/1,73m².

3. Metabolismus fosfátů a jeho změny při CKD a selhání ledvin (ESRD)

3.1 Fyziologický metabolismus fosfátů u zdravých subjektů

Fyziologický metabolismus fosfátů je u zdravých subjektů regulován na několika úrovních tak, aby se sérová koncentrace pohybovala v normálních hodnotách, které jsou 0,7-1,5 mmol/l. Různé laboratoře deklarují normální referenční hodnoty v mírnými odchylkami na základě použité laboratorní metodiky stanovení fosfátů v séru. Kinetiku fosfátů v lidském těle lze dobře sumarizovat následujícím diagramem (Hruska KA, 2008):



Obr. Č. 3.1.1 Metabolismus fosfátů v podmínkách normální funkce ledvin (Hruska KA, 2008)

Stejně jako u mnoha jiných látek, ani u fosfátů nemusí sérová koncentrace fosfátů reflektovat změny celkovém množství v těle, distribuce je do značné míry nerovnoměrná a množství v séru představuje jen méně než 1% celkového množství fosfátů v lidském organismu.

Celkové absolutní množství fosfátů u dospělého člověka se pohybuje kolem 700 g a z tohoto množství je asi 85% uloženo v kostech a 14-15% v měkkých tkáních. (Wagner, 2024) Mezi jednotlivými kompartmenty ale za normálních okolností probíhá vzájemná výměna, která je předmětem regulačních mechanismů.

Příjem fosfátů je výlučně perorální, tzn. dietní. Množství fosfátů v dietě může významně kolísat v závislosti na typu diety, nicméně jako průměrnou hodnotu, kterou přijímá dospělý

můžeme považovat 1000-1200 mg fosfátů denně. Většina z per os přijatých fosfátů se vstřebává (v závislosti na dietní formě) průměrně 800-1000 mg denně (Hernando N 2018, Wagner CA, 2018). Toto vstřebané množství může být cestou krevního kompartmentu využito k zabudování do skeletu nebo měkkých tkání. Většina takto vstřebaných fosfátů se ale z těla vylučuje ledvinami (cca 600-800 mg), ale množství ledvinami vyloučených fosfátů může výrazně kolísat. Vylučování fosfátů do moči je ovlivněno několika regulačními mechanismy, které mohou měnit vyloučené množství ovlivněním tzv. frakční exkrece fosfátů. Tu lze vypočítat podle vzorce:

$$\mathbf{FEx-P = (U-P \times S-kreat.) / (S-P \times U-kreat.)} \quad (3.1.2)$$

Fex(P) = frakční exkrece fosfátů

U-p = koncentrace fosfátů v moči (mmol/l)

S-kreat = koncentrace kreatininu v séru (umol/l)

S-P = koncentrace fosfátů v séru (mmol/l)

U-kreat = koncentrace kreatinu v moči (umol/l)

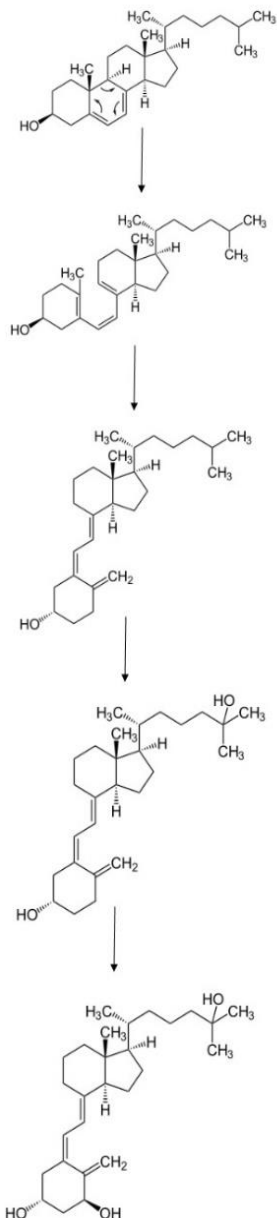
Jedná se o podíl reálně vyloučeného množství fosfátů do definitivní moči na celkovém množství fosfátů, které bylo z krve do primární moči vyloučeno glomerulární filtrací. Frakční exkrece obecně vlastně popisuje tubulární metabolismus dané látky, hodnota vyšší než 100% je typická pro látky, které se vylučují významně tubulární sekrecí, naopak látky s frakční exkrecí pod 100% mají významnou tubulární adsorpci. Hodnota frakční exkrece popisuje jen sumární hodnotu, danou vyloučeným množstvím v definitivní moči. Oba procesy (tubulární sekrece i adsorpce) se mohou ale i u jedné konkrétní látky v různých etážích nefronu vzájemně kombinovat. Kreatinin se používá k výpočtu frakční exkrece jiných látek jakožto reference, tj. látka, která se vylučuje čistě jen glomerulární filtrací a nemá tubulární metabolismus. Tento předpoklad mírně zjednodušuje reálnou situaci, kreatinin je v malé míře mimo glomerulární filtraci vylučován i tubulární sekrecí. Normální hodnota frakční exkrece fosfátů je 5-20%. Vylučování fosfátů stolicí je z pohledu bilance málo významné, jedná se totiž o rezidua perorálně přijatých a neabsorbovaných fosfátů, fosfáty nejsou ve významném množství aktivně stolicí vylučovány.

3.3. Regulace fosfatémie

Udržení fosfátové homeostázy tzn. normální fosfatémie a normálního celkového obsahu fosfátů v těle není pouze pasivní proces, podmíněný rovnováhou mezi vstřebáváním fosfátů v GIT a vylučováním fosfátů ledvinami. Metabolismus fosfátů je za normálních podmínek na několika úrovních regulován, a to působením několika látek.

3.3.1 Kalcitriol

Kalcitriol (aktivní forma vitamínu D) patří do skupiny vitamínů rozpustných v tucích steroidní struktury. Metabolismu vitamínu D je komplexní, jeho zdrojem jsou jednak prekurzory, přijaté potravou a dále prekurzory, vzniklé ozářením steroidních molekul v kůži slunečním zářením frakce UVB.



Prekurzory vitamínu D (zde 7-dehydrocholesterol) jsou štěpeny UVB zářením za vzniku provitamínu D₃

nestabilní provitamin D₃ se spontánně přemění na svůj izomer cholekalciferol

cholekalciferol vychytáván jaterními buňkami, podléhá hydroxylaci, katalyzované enzymem D₃-25-hydroxylázou, vzniká 25-hydroxycholekalciferol

v ledvinách se 25-hydroxycholekalciferol působením enzymu 1 α -hydroxylázy přeměňuje na biologicky aktivní 1,25-dihydroxycholekalciferol (kalcitriol)

Obr. č. 3.1.3: Schéma syntézy aktivní molekuly vitamínu D (kalcitriolu)

Dietně přijaté prekurzory rostlinného původu obsahují dominantně ergokalciferol (vitamin D₂), prekurzory živočišného původu obsahují dominantně cholekaciferol (vitamin D₃). Plazmatickým přenašečem těchto málo biologických aktivních forem vitamínu D je DBP (D-binding protein). Hydroxylace uhlíku v poloze 25 probíhá v játrech, a je katalyzována enzymem D₃-25-hydroxylázou. Intenzita této enzymatické transformace není pevně regulována, je substrát dependentní a není nijak ovlivněna snížením renální funkce. Aktivita tohoto enzymu je zachována i v případě pokročilé jaterní dysfunkce. Vzniklá molekula 25-hydroxycholecalciferol (25(OH)vit. D₃) je používán jako laboratorní parametr příjmu, resp. Deficitu endogenního vitamínu D.

Hydroxylace uhlíku 25(OH)vit.D₃ v poloze 1 se odehrává v ledvinách, v buňkách proximálního tubulu. Produktem této reakce je 1,25-dihydroxycholecalciferol (kalcitriol). Tato reakce je katalyzována enzymem 1 α -hydroxylázou. Aktivita tohoto enzymu proteinu, resp. Tvorba kalcitriolu je těsně regulována.

Zvýšená tvorba kalcitriolu	Snížení tvorba kalcitriolu
Snížení kalcémie	Zvýšení kalcémie
Snížení fosfatémie	Zvýšení fosfatémie
Zvýšená sekrece parathormonu	Snížená sekrece parathormonu

Tab. č. 3.1.3: Faktory, ovlivňující aktivitu 1 α -hydroxylázy

Díky možnosti zvýšit podstatně aktivitu 1 α -hydroxylázy jsou koncentrace kalcitriolu dlouho zachované – v výjimkou stavů s pokročilou renální nedostatečností a těžkým deficitem prekurzoru 25(OH)vit.D₃. Reálnějším ukazatelem stavu metabolismu vit.D jsou koncentrace 25(OH)vit.D₃.

Hlavní funkcí kalcitriolu je regulace (zvýšení) střevní absorpce kalcia a fosfátů, přijatých dietně. Vstřebávání fosfátů se děje jednak pasivně paracelulárním transportem a jednak aktivně prostřednictvím specifických přenašečů, kalcitriol stimuluje oba typy vstřebávání fosfátů. Mimo absorpce kalcia a fosfátů je kalcitriol klíčovým hormonem pro normální metabolismus a morfologii skeletu. Deficit kalcitriolu v dětském věku je podkladem pro rozvoj rachitidy (křivice), dnes naštěstí už vzácného onemocnění skeletu s typickým postižením skeletu. V dospělosti je obraz deficitu kalcitriolu méně specifický, ve skeletu způsobuje poruchu nazývanou osteomalacie.

Mimo působení na vstřebávání kalcia a fosfátů (tzv. mineralotropní účinky kalcitriolu) a vlivu na metabolismus skeletu má kalcitriol řadu účinků i v jiných tkáních, což je podmíněno prakticky universální přítomností receptoru vitamínu D (VDR) ve většině orgánů. VDR je lokalizován v cytoplasmě. Kalcitriol, jakožto v tukách rozpustný vitamin, prochází buněčnou i jadernou membránou. Po vazbě kalcitriolu na VDR v cytoplasmě se tvoří komplex, který migruje do buněčného jádra a váže na specifické části genomu a stimuluje transkripci velkého množství genů. Toto působení kalcitriolu je označováno jako peiotropní účinky vitamínu D.

3.3.2 Parathormon

Parathormon (PTH) je polypeptidový hormon, který dalším důležitým regulátorem koncentrace kalcia a fosfátů v séru a regulátorem kostního obratu. Parathormon je tvořen v příštítných tělískách, iniciálně ve formě pre-pro-PTG (115 aminokyselin), který je štěpen na pro-PTH (90 aminokyselin) a finálně na vlastní PTH (84 aminokyselin). Parathormon je tvořen v tzv. hlavních buňkách příštítných tělísek, před uvolněním do cirkulace je uložen v sekrečních granulech a uvolnění se děje procesem exocytózy. Tento mechanismus vysvětluje, proč je odpověď na sekreční stimulus velmi rychlá – v řádu jednotek sekund.

Hlavním stimulem sekrece PTH je pokles sérové kalcémie. Hlavní buňky příštítných tělísek reagují prostřednictvím kalciového receptoru (CaSR, calcium sensing receptor) uvolněním PTH ze sekrečních granul do cirkulace. Hlavními cílovými orgány pro PTH jsou kosti a ledviny.

V kostech se PTH váže jak na osteoklasty tak i na osteoblasty. Reakce na pokles kalcémie je cílena na zvýšení aktivity osteoklastů, což vede ke zvýšení kostní resorpce a zvýšení kalcémie a nepřímo také fosfatémie. V podmínkách normální funkce ledvin je ale potenciální vzestup fosfatémie kompenzován zvýšeným vylučováním fosfátů do moči.

Druhým mechanismem účinku PTH na skelet je ovlivnění diferenciací osteoblastů a osteoklastů. PTH snižuje produkci osteoprotegerinu (protein produkovaný osteoblasty výrazně snižující aktivitu osteoklastů) a významně zvyšuje v osteoblastech expresi proteinu nazývaného osteoklast differentiating factor, (nazývaný též RANKL) který po vazbě na specifický receptor (RANK), na povrchu preosteoklastů vede k jejich vyzářování v osteoklasty a vystupňované osteoresorpci.

Účinek PTH na skelet ale není jen katabolizující, vystupňující osteoklastyckou resorpci. Jedná se spíše o zvýšení kostního obratu, tzn. i kostní novotvorby, přičemž výsledný efekt na skelet je do značné míry podmíněn mírou a periodicitou PTH sekrece. Osteoresorbční,

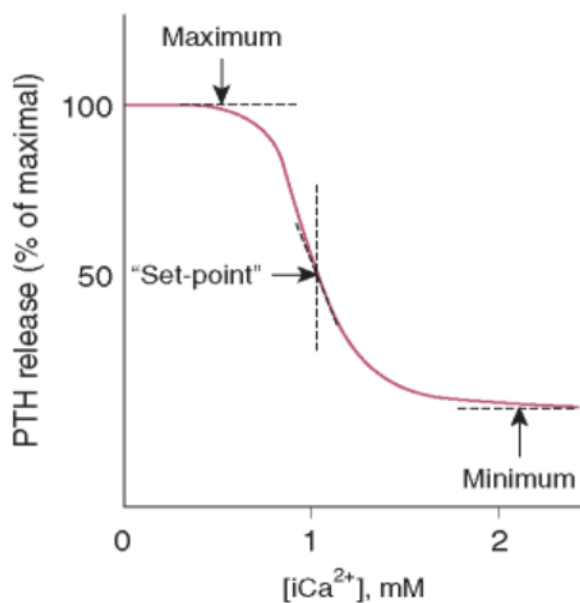
katabolický účinek převažuje, pokud je skelet dlouhodobě vystaven kontinuálnímu působení zvýšených koncentrací PTH, kdežto malé cyklicky se opakující působení PTH na skelet zvyšuje kostní novotvorbu a má účinek anabolický. Tento fenomén vysvětluje, proč byl exogenně podáván PTH jedním z prvních léků, používaných k léčbě osteoporózy.

V ledvinách PTH snižuje vylučování kalcia do moči tím, že zvyšuje zpětnou reabsorpci kalcia v distálním tubulu nefronu. Hlavním účinkem PTH je ale zvýšení vylučování fosfátů (fosfaturický efekt), což vede k poklesu fosfatémie. Pokles fosfátů v séru je dalším nepřímým způsobem na zvýšení kalcémie, fosfáty v séru na sebe vážou kalcium a snižují tak jeho (biologicky aktivní) ionizovanou frakci. Snižování sérové fosfatémie fosfaturickým účinkem PTH je tady dalším způsobem, jak organismus reaguje (cestou sekrece PTH) na snížení kalcémie.

Dalším mechanismem, kterým PTH zvyšuje sérovou kalcémii, je zprostředkované zvýšení aktivity 1α -hydroxylázy a zvýšení sekrece kalcitriolu. Kalcitriol ve sliznici tenkého střeva zvýší vstřebávání kalcia z GIT.

Udržení kalcémie je pro lidský organismus jednoznačnou prioritou, kalciové ionty jsou nezbytné pro správnou funkci svalů (včetně myokardu), krevní srážlivost a další řadu vitálních biologických procesů. To vysvětluje, proč je reakce na pokles kalcémie tak rychlá a tudíž o poločas PTH v séru je krátký – jednotky minut.

Z výše uvedeného vyplývá, že vazba sekrece PTH na sérovou kalcémii je velmi těsná. Tento vztah graficky popisuje tzv. kalciový „set point“.



Obr. č. 3.1.4 Vztah kalcia (ionizované frakce) a PTH, definice „set pointu“!

Obrázek ukazuje normální závislost PTH sekrece na kalcémii, resp. Koncentraci ionizovaného kalcia v séru. V podmínkách těžké hypokalcémie je sekrece PTH na 100% (maximální možná sekrece), žádným mechanismem ji už nelze navýšit. Při zvyšování kalcémie ale sekrece sigmoideálně klesá. Jako set point je definována taková hodnota kalcémie (koncentrace ionizovaného kalcia), která způsobí 50% supresi sekrece PTH. Další vzestup kalcémie vede k dalšímu poklesu sekrece PTH až do dosažení minimální hodnoty. Hodnota set pointu, tak i tvar křivky se může za různých klinických situací měnit.

Regulace tvorby a sekrece PTH probíhá na dvou úrovních, a to dvěma principálně odlišnými mechanismy (Kumar R, 2011). Hlavním regulačním stimulem ke zvýšení sekrece PTH je pokles kalcémie, který je detekován cestou kalciového receptoru (CaSR), lokalizovaného v membráně hlavních buněk příštítných tělísek. Rychlou odpovědí je uvolnění PTH ze sekrečních granul exocytózou (Hofer AM, 2003). Pokles kalcémie rovněž zpomaluje intracelulární degradaci molekul PTH, a tím zvyšuje množství PTH, které je možné uvolnit do cirkulace (Morrissey JJ, 1979).

Na tuto rychlou (de facto okamžitou) reakci na kterou následuje zprostředkovaná odpověď hlavních buněk, která spočívá ve zvýšené de novo tvorbě PTH. Tvorba PTH (resp. Pre-pro PTH) je podmíněna syntézou a stabilitou genového transkriptu mRNA-PTH. Regulace na úrovni stability a degradace genové transkriptu pro PTH (mRNA-PTH) je významnější než regulace vlastní tvorby (Moallem E, 1998, Naveh-Many T, 1999). Regulace syntéza PTH na úrovni stabilizace/ degradace mRNA-PTH se odehrává extranukleárně v cytoplasmě, kde se mRNA-PTH váže na transportní proteiny (RNA-binding proteins) a vlastní regulace stability je zprostředkována degradačními systémy, označovanými jako ARE (adenine- and uridine-rich elements) a Pin1 (Peptidyl-prolyl cis-trans isomerase, NIMA-interacting-1) (Nechama M, 2009, Kumar R, 2009) Hlavním stimulem, který prodlužuje stabilitu genového transkriptu pro PTH je pokles kalcémie, nicméně stejný efekt (zvýšení stability mRNA-PTH) má i zvýšení fosfatémie (Naveh-Many T, 1999).

Dalším faktorem, který je tímto způsobem zapojen do regulace tvorby PTH, je kalcitriol. Kalcitriol se váže na svůj jaderný receptor (resp. Ve vazbě na něj se dostává do jádra) a zde snižuje syntézu PTH primárně snížením transkripce genu pro PTH (Russell J, 1993) v asociaci s retinoic acid X receptorem (RXR). Dalším mechanismem, kterým kalcitriol snižuje sekreci PTH je zvýšení exprese CaSR, m.j. také na povrchu hlavních buněk příštítných tělísek (Yao JJ, 2005).

S rozvojem CKD je spojen deficit kalcitriolu, je ale také snížená syntéza jeho receptoru (VDR) (Brown AJ, 1989). Oba tyto mechanismy se podílí na rozvoji sekundární hyperparathyreózy (SHPT), spojené s CKD. Dvoustupňová regulace PTH na úrovni syntéza a sekrece má i svůj terapeutický výstup. Při farmakologické léčbě SHPT je možné použít

medikaci, která snižuje tvorbu PTH (farmakologické dávky vit. D nebo VDRA) působením na VDR nebo která snižují sekreci PTH (kalcimimetika) působením na CaSR.

3.2.3 FGF-23

FGF-23 (Fibroblast growth factor 23) je další látkou, která se významně podílí na regulaci metabolismu fosfátů, kalcia a vývoji skeletu u člověka. Zatímco parathormon a kalcitriol dominantně regulují metabolismus kalcia a ovlivňují skeletu, FGF-23 je většinou regulátorem sérové fosfatémie. FGF-23 je polypeptid o celkem 251 aminokyselinách a molekulové hmotnosti 32 kDa. Molekula FGF-23 může být dále štěpena za vzniku C-terminálního a N-terminálního fragmentu. Zdrojem FGF-23 jsou kostní buněčné elementy, osteocyty a osteoblasty. Cílovými orgány pro biologické účinky FGF-23 jsou ledviny, srdce, střeva a v menší míře i řada dalších orgánů. Efekt v cílových orgánech je zprostředkován prostřednictvím receptoru FGF-23R a koreceptoru, označovaném jako Klotho. Vazba molekuly FGF-23 na receptor FGF-23R je slabá a pro plný biologický účinek FGF-23 v cílových orgánech je nutná současná vazba na Klotho. Koreceptor Klotho se může v organismu vyskytovat i ve volné formě (mimo buněčnou membránu v cílových orgánech), je označován jako soluble Klotho (sKlotho) Význam této volné frakce koreceptoru zatím není jasný.

Expres FGF-23 (resp. sekrece) je stimulována dominantně příjmem fosfátů a kalcitriolem. Hlavní cílem sekrece FGF-23 je regulace fosfátů v séru v úzkém fyziologickém rozmezí v podmínkách nepravidelného příjmu fosfátů dietou. V normálních podmínkách (bez renální dysfunkce) není obvykle nutná žádná specifická dieta a množství fosfátů v dietě může významně kolísat podle aktuálně přijaté potravy. Organismus reaguje na zvýšený příjem fosfátů dietou ještě dříve, než se zvýší sérová fosfatémie, tzn. cílem této těsné regulace je urychleně zvýšit exkreci fosfátů do moči a manifestní hyperfosfatémii předcházet a nikoli až na vzniklou hyperfosfatémii reagovat.

Hlavní cílovým orgánem pro efekt FGF-23 jsou buňky proximálního tubulu ledvin. FGF-23 snižuje funkci a tvorbu fosfátových kotransportérů Npt2a and Npt2c, které jsou za normálních podmínek zodpovědné za většinu zpětné reabsorpce fosfátů z primární moči do krve. Efekt FGF-23 tedy v ledvinách spočívá v navození fosfaturie, resp. zvýšení frakční exkrece fosfátů, a to nikoli indukcí aktivní sekrece, ale snížením zpětné reabsorpce. Další mechanismem, který se podílí FGF-23 na regulaci fosfátů v organismu, je významné snížení aktivity 1 α -hydroxylázy a tím snížení tvorby kalcitriolu. Tím se snižuje vstřebání fosfátů (a kalcia) z GIT, což synergně potlačuje riziko hyperfosfatémie. Zvýšení produkce FGF-23 pod vlivem kalcitriolu a následné snížení produkce kalcitriolu cestou FGF-23 tak tvoří samostatný regulační mechanismus.

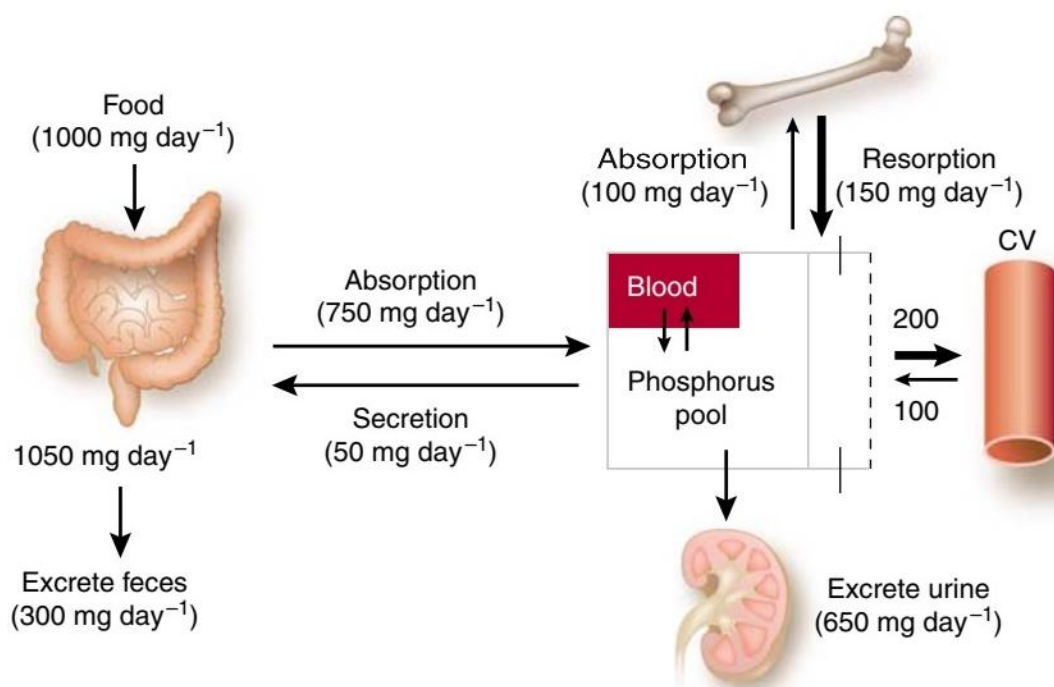
Fosfaturický účinek má v podmínkách normální renální funkce také PTH, tudíž zvýšení frakční exkrece fosfátů není pro působení FGF-23 specifické. Kvantifikace FGF-23 stanovením v séru je možná, ale interpretace výsledků není jednoduchá. Existují dva základní biochemické postupy, ELISA a chemiluminiscence, které používá řada výrobců. Jednotlivé metody se ale také liší specifitou stanovení v tom smyslu, že některé metody kromě celé molekuly FGF-23 zachycují také C-terminál a N-terminál, což stanovení falešně nadhodnocuje. Vyšetření je tak zatíženo značnou variabilitou mezi používanými metodami a vzájemné srovnání je obtížné.

3.3 Metabolismus fosfátů při renální nedostatečnosti a při selhání ledvin

Rozvoj chronické renální nedostatečnosti je komplexní porucha, která ve svém důsledku zasahuje do mnoha oblastí metabolismu. Primární patofyziologickým mechanismem této poruchy je pokles exkretční funkce ledvin. Tato exkretční porucha se dominantně týká vylučování dusíkatých katabolitů, ale s jistou latencí je snížena i alkalizační schopnost ledvin a renální exkrece fosfátů. Současně se rozvíjí i endokrinní abnormality. Jedná se zejména o postupně se snižující schopnost ledvin hydroxylovat prekurzory vitamínu D, tzn. vzniká deficit aktivní formy vit. D – kalcitriolu, což je jeden z patofyziologických faktorů a komponent CKD-MBD (chronic kidney disease – mineral and bone disorder). Hypokalcémie, ale i retence fosfátů zvyšuje tvorbu a sekreci PTH. Další endokrinní poruchou, která je důsledkem rozvoje chronické renální nedostatečnosti, je snížení tvorby a sekrece erytropoetinu, což je dominantní faktor rozvoje renální anémie.

V podmínkách rychlého, akutního selhání ledvin (recentně je preferovaný termín je acute kidney injury – AKI) jsou biochemické podmínky odlišné, mimo retence dusíkatých látek rychle klesá tvorba moči a rozvíjí se oligurie, event. až anurie a hyperkalémie. Endokrinní poruchy a retence fosfátů obvykle nejsou přítomny, pro jejich rozvoj obvykle rychle progredující akutní poškození ledvin neposkytuje dostatek času.

Porucha metabolismu fosfátů, která je schematicky znázorněna na obr. č.5, je typická pro pokročilé stupně chronické renální insuficience, obvykle při CKD G4 a G5 a je součástí široce pojatého syndromu CKD-MBD.



Obr. Č. 3.1.5 *Metabolismus fosfátů v podmínkách renální insuficience (Hruska KA, 2008)*

V podmínkách renální dysfunkce se rozvíjí pozitivní fosfátová bilance, přestože organismus se brání retenci fosfátů zvýšením frakční exkrece fosfátů v reziduálních nefronech. Tento kompenzační mechanismus je zprostředkován zvýšenou sekrecí PTH a zvýšenou tvorbou FGF-23. O jistého stupně renální dysfunkce již ani tento kompenzační mechanismus nestačí k udržení vyrovnané bilance fosfátů. Retence fosfátů se projeví rozvojem hyperfosfatémie a ukládáním fosfátů extraoseálně, zde znázorněna tvorba cévních kalcifikací.

4. CKD-MBD jako komplexní porucha fosfokalciového metabolismu při CKD

Až do konsensuálního konstituování komplexního syndromu CKD-MBD v roce 2006 byla kategorizace a terminologie v oblasti biochemických a morfologických změn skeletu v podmínkách CKD značně nejednotná. Používaná terminologie odrážela izolovaně jednotlivé komponenty na základě známých projevů v histologii (např. „renální osteodystrofie“), patofyziologii (např. sekundární hyperparathyreóza), nebo používala nijak nedefinovaný termín "renální osteopatie".

Tato terminologická nejednotnost a zúžené posuzování jednotlivých komponent bez vzájemného kontextu samozřejmě vedla i nedostatečnému chápání patofyziologie celého procesu a jeho komplexnost, ale také komplikovala klinickou diagnostiku a hlavně terapii.

Začátkem 21.století ale již bylo zřejmé, že koncept více nebo méně izolovaně posuzovaných komponent (biochemických, funkčních a morfologických), které jsou dominantně vázány na pokles glomerulární filtrace a event. i zvýšenou tvorbu a sekreci parathormonu, je již překonaný. Navíc se dále kumulovala literární evidence, dokazující kauzální souvislost mezi minerálovými změnami, kostním metabolismem a vysokou kardiovaskulární morbiditou a mortalitou populace pacientů s CKD.

4.1 Definice kostní a minerálové poruchy při chronickém selhání ledvin (CKD-MBD)

Konsensuální konference na toto téma se konala v Madridu v roce 2005 a její závěry a doporučení byly publikovány a v roce 2006 (Moe S, Drüeke T, et al. 2006) , obojí pod gescí celosvětové iniciativy KDIGO (Kidney Disease Improving Global Outcomes). Byl vytvořen nově konstituovaný termín Chronic Kidney Disease – Bone and Mineral Disorder (CKD-BMD) jako souhrnný syndrom, který v sobě zahrnuje jednak laboratorní odchylky, příznačné pro poruchu kostního metabolismu u chronického selhání ledvin, tak i kostní změny (abnormality v kostním obratu, mineralizaci i objemu) a nakonec také přítomnost cévních nebo jiných kalcifikací. Tato iniciativa také navrhla podrobnější klasifikaci této široce koncipované nozologické jednotky podle toho, byla-li tato diagnóza stanovena na základě laboratorního vyšetření, kostní biopsie, přítomnosti cévních nebo jiných extraoseálních kalcifikací nebo eventuálně kombinací těchto diagnostických znaků. Ne zcela exaktně používaný termín „renální osteodystrofie“ by podle autorů tohoto dokumentu měl být rezervován pro popis čistě kostních změn, diagnostikovaných kostní biopsií.

Nově definovaný klinický syndrom CKD-MBD tak byl definován takto: Minerálová a kostní porucha při chronickém onemocnění ledvin je systémová porucha minerálového a kostního metabolismu v důsledku chronického onemocnění ledvin, která je manifestována jednou komponentou nebo kombinací:

- **Abnormalitami v sérových koncentracích kalcia, fosforu, parathormonu nebo vitamínu D**
- **Abnormalitami v kostním obratu, mineralizaci, objemu, růstu nebo síle**
- **Přítomností cévních kalcifikací nebo jiných kalcifikací v měkkých tkáních**

Tato konsensuální konference rovněž doporučila označovat jednotlivé komponenty CKD-MBD a to tak, že L = laboratorní abnormality, B= kostní abnormality, C= přítomnost cévních nebo jiných mimokostních kalcifikací. Z logiky průběhu CKD a CKD-MBD by většina pacientů musela být označena kombinací výše uvedených symbolů. Zatímco koncept CKD-MBD se v globální nefrologické komunitě i terminologii zcela ujal, rozdělování na jednotlivé komponenty se v běžné praxi nepoužívá.

4.2 Laboratorní komponenta CKD-MBD

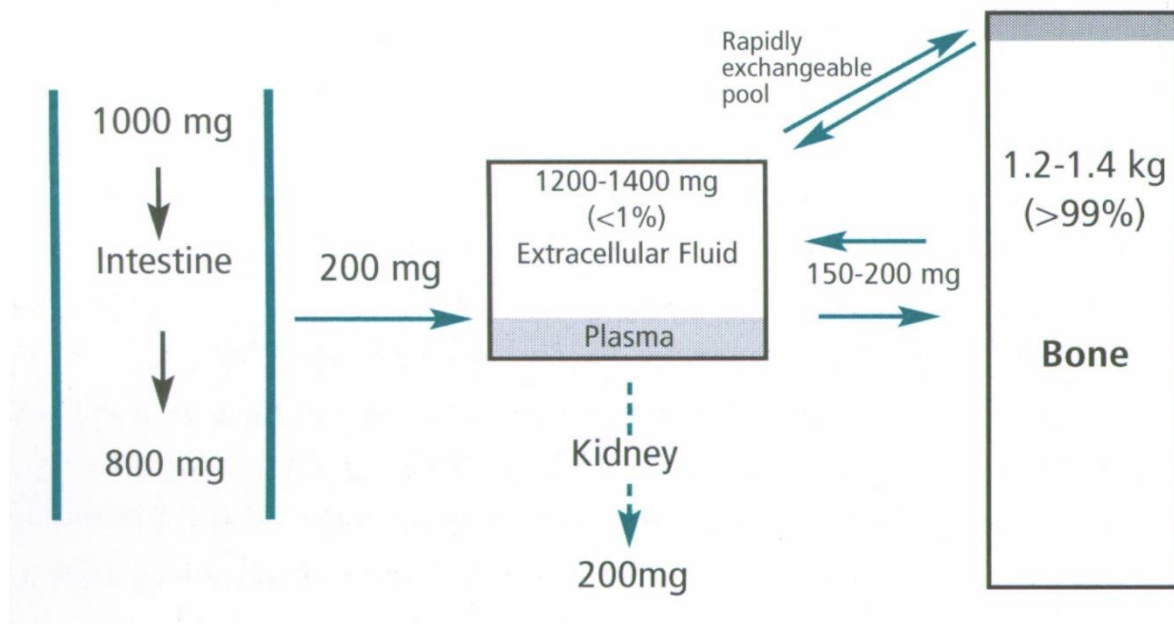
Laboratorní komponenta CKD-MBD je tvořena hodnotami, resp. abnormalitami v sérových koncentracích základních laboratorních parametrů kostního metabolismu, tzn. koncentrací kalcia, fosfátů, parathormonu a vitamínu D. Nicméně ve světle rozvoje v laboratorní diagnostice nemusí tento výčet být do budoucna kompletní.

Kalcium je klíčový biogenní prvek, zapojený do mnoha biologických pochodů v lidském těle. Je kationtem s největším množstvím zastoupeném v organismu. Kalciové sloučeniny jsou klíčovou komponentou kostní struktury. Kalciové ionty, resp. sloučeniny hrají nezastupitelnou úlohu v řadě vitálních fyziologických procesů, jako např. svalové kontraktilita, přenos vzruchu na nervových synapsích a nervosvalový přenos, endokrinní funkce, krevní srážlivost, regulace nitrobuňkové enzymatické aktivity aj. Z tohoto komplexního působení vyplývá nutnost sérovou koncentraci a distribuci kalcia v organismu těsně regulovat.

Distribuce kalcia v lidském organismu je velmi nerovnoměrná. Více než 99% je lokalizováno v kostech, dominantně ve formě hydroxyapatitu $[Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2]$. Toto u dospělého jedince reprezentuje 1,2-1,4 kg prvkového kalcia. Základní fyziologickou funkcí kalcia ve skeletu je poskytnout skeletu strukturální pevnost a nosnost, tzn. mechanické vlastnosti. Další funkcí kalcia deponovaného ve skeletu je funkce zásobní, tzn. slouží jako depo pro případy, kdy je

třeba saturovat ostatní kompartmenty, především extracelulární tekutinu. Extracelulární tekutina je druhým významným kompartmentem v distribuci kalcia v organismu, a to přesto, že obsah kalcia zde reprezentuje méně než 1% celkového obsahu kalcia v těle.

Extracelulární tekutina je ale centrálním transportním médiem, který propojuje ostatní kompartmenty, kam je kalcium distribuováno. Podkategorií extracelulární tekutiny je intravaskulární prostor, který je vyplněn cca z poloviny korpuskulárními elementy krve. Tzn. základní metoda kvantifikace obsahu kalcia v organismu je stanovení sérové koncentrace. Z výše uvedené distribuce kalcia je zřejmé, že sérová koncentrace kalcia postihuje jen velmi malou část distribučního objemu kalcia a o celkovém (absolutním) obsahu kalcia v organismu v zásadě nic nevypovídá. Normální sérová koncentrace tzv. celkového kalcia se mírně liší mezi jednotlivými laboratořemi, nejčastěji udávána je jako interval mezi 2,2 a 2,7 mmol/l, v anglosaské literatuře často vyjadřována jako 8.5 to 10.5 mg/dl. Ani v séru není rozložení kalcia homogenní, vyskytuje se ve 3 formách, a to jako volná, ionizovaná frakce (obvykle kolem 50%), dále jako část vázaná na bílkoviny krevní plazmy (cca 45%) a dále ve vazbě na organické sloučeniny krevní plazmy, hlavně na citrát, což tvoří cca 5% celkového sérového kalcia.



Obr.č. 4.2.1 : Denní homeostáza kalcia v podmínkách normální funkce ledvin

Cílem organismu je udržet v normálních hodnotách prioritně koncentraci v extracelulárním kompartmentu, a to hlavně koncentraci biologicky aktivního tzn. ionizovaného kalcia. Regulační mechanismy se v tomto směru snaží udržet normokalcémii (tzn. koncentraci ionizovaného kalcia mezi 1-1,3 mmol/l) i za cenu zvýšeného uvolňování zásobního kalcia ze skeletu. Již odchylka o 1-2% od výchozí, normální hodnoty iniciuje regulační mechanismy s cílem vrátit koncentraci ionizovaného kalcia v výchozí hodnotě.

Normální kalcémie je regulována dominantně prostřednictvím parathormonu a dále kalcitoninu a kalcitriolu. Na povrchu tzv. hlavních buněk příštítných tělísek je lokalizován receptor pro kalcium (tzn. CaSR, calcium sensing receptor), který reguluje tvorbu a sekreci preformovaného parathormonu exocytózou ze sekrečních granul. Hlavní účinnou složkou takto uvolněného PTH je molekula o 84 aminokyselinách, označovaná jako PTH (1-84). Biologický poločas této molekuly je velmi krátký, v řádu jednotek minut, takže regulační účinek PTH na kalcémii je zprostředkován jednak pomalou, konstantní sekrecí malého množství PTH (1-84) a částečně také sekrecí odvozených, „příbuzných“ molekul PTH s delším poločasem, tzn. např. PTH (7-84). Nad rámec této basální sekrece je pak pulsní sekrece preformovaného PTH jako reakce na snížení koncentrace ionizovaného kalcia v séru. Parathormon zvyšuje kalcémii stimulací osteoklastické resorpce ve skeletu a zpětné reabsorpce v ledvinách, podrobněji je vztah kalcémie a parathormonu popsán v kapitole 3.2.2.

Běžné rozdíly v koncentraci kalcia v séru, které jsou dány rozdílnými metodami stanovení a laboratorními postupy, jsou dále ovlivněny dalšími dvěma laboratorními vlivy, a to koncentrací albuminu a stavem acidobazické rovnováhy. Cca 45-50% celkového sérového kalcia je vázáno na bílkoviny krevní plasmy, tzn. dominantně na albumin. Při významném poklesu albuminémie jakékoli etiologie se snižuje možnost kalcia se vázat a zvyšuje se podíl biologicky aktivní, ionizované frakce. Tzn. biologický účinek kalcémie za významné hypoalbuminémie bude vyšší, než by odpovídalo aktuální koncentraci celkového kalcia. Tento fenomén zohledňuje koncept tzv. korigovaného kalcia, kdy se naměřená hodnota celkového kalcia koriguje (výpočtem) tak, jak by teoreticky odpovídala kalcémii při koncentraci albuminu 41,3 g/l. V praxi se korekce provádí většinou při snížení albuminu pod 40 g/l tak, že pokles albuminu o 10 g/l zvyšuje hodnotu celkové kalcémie 0,2 mmol/l. Klinickou konsekvencí tohoto fenoménu je známý fakt, že rychlá korekce hypoalbuminémie může demaskovat latentní (a do té doby asymptomatickou) hypokalcémii, a to včetně rozvoje klinických příznaků. Rovněž rozvoj acidózy, resp. pokles pH snižuje schopnost bílkovin na sebe vázat kalcium, tzn. při nižším pH může být koncentrace ionizovaného kalcia normální i při snížené hodnotě celkového kalcia. I v tomto případě se rychlý vzestup pH (korekce metabolické acidózy nebo rozvoj respirační, hyperventilační alkalózy) může projevit klinickými příznaky hypokalcémie. Oba vlivy, tzn. jak hypoalbuminémie, tak acidóza jsou

z klinického pohledu relevantní, ve skupině pacientů s chronickým onemocněním ledvin se vyskytují často.

Kacitonim je do značné míry antagonistou parathromonu, stimuluje ukládání kalcia do skeletu a vylučování kalcia do moči snížením jeho reabsorpce. Kalcitriol stimuluje dominantně vstřebávání kalcia z GIT, jednak přímou reakcí na snížení kalcémie, jednak cestou sekrece parathormonu.

Funkce a metabolismus kalcitriolu je popsán výše. Ve vztahu k regulaci kalcémie je klíčovou funkcí kalcitriolu jeho schopnost zvyšovat množství vstřebaného kalcia z potravy v GIT, a to jednak přímou reakcí na snížení kalcémie, jednak cestou sekrece parathormonu.

Fosfáty jsou druhou zásadní laboratorní komponentou, zahrnutou do klinického komplexu CKD-MBD. Celkové množství fosfátů v těle dospělého člověka je kolem 700 g. Kinetika fosfátů je znázorněna na obr.č. 3.1.1 a 3.1.5 v předcházející kapitole. Podobně jako kalcium, i fosfáty jsou v těle rozloženy velmi nerovnoměrně, cca 85 % je uloženo ve skeletu, opět ve formě hydroxyapatitu. V měkkých tkáních je uloženo cca 15% celkového obsahu fosfátů a v extracelulární tekutině je přítomno méně než 1% celkového obsahu fosfátu v těle. Stejně jako u kalcia tedy i v případě fosfátů v séru platí, že sérová koncentrace popisuje množství fosfátů v malém kompartmentu a má omezenou výpovědní hodnotu stran kvantifikace celkového obsahu fosfátů v organismu.

Normální sérová koncentrace je obvykle udávána intervalem 0,7-1,6 mmol/l. Přibližně dvě třetiny sérových fosfátů jsou součástí organických sloučenin a jedna třetina je ve formě anorganických sloučenin, hlavně ve formě HPO_4^{2-} a H_2PO_4^- . Anorganické fosfáty se v plazmě vyskytují v ionizované formě, vázané na bílkoviny anebo ve vazbě na kalcium, sodík nebo magnézium. Ionizovaná frakce je minimální (méně než 10%), 30-40% je vázáno na výše uvedené kationty a více než 50% je v plasmě v ionizované formě. Funkce a metabolismus parathormonu a vit. D byla popsána v předcházející kapitole.

4.3 Kostní komponenta CKD-MBD

Kostní komponenta CKD-MBD je charakterizována morfologickými a funkčními změnami skeletu. Tudíž jako zlatý standard k posouzení kostní komponenty CKD-MBD je považována kostní biopsie. Jedná se ovšem o invazivní proceduru s jistým stupněm dyskomfortu pro pacienta a jistými (byť nevelkými) riziky, takže nelze říci, že by se jednalo o hromadně používanou metodu, její použití je spíše omezeno stavy, kdy diagnostika na základě neinvazivních metod, tzn. stanovení kostních markerů a zobrazovacích metod, není dostatečná. Indikací pro kostní biopsii jsou tedy zejména tyto stavy:

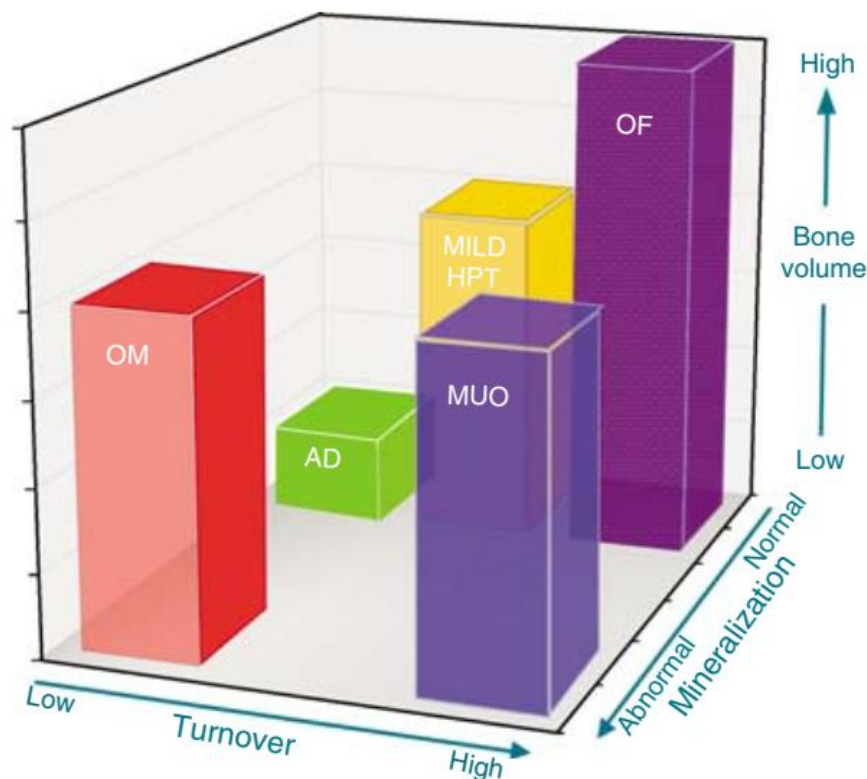
- vzájemně si odporující biochemické nálezy, které neumožňují jednoznačnou klinickou interpretaci
- nevysvětlitelné kostní fraktury nebo bolesti kostí
- těžké a progredující cévní kalcifikace
- podezření na patologickou akumulaci event. jiných kovů ve skeletu
- před event. parathyreoidektomií, kde předcházela expozice aluminiumu a nálezy nejsou vzájemně konzistentní pro sekundární nebo terciální hyperparathyreosu
- zvažena by měla být před zahájením léčby bisfosfonáty

Standardem pro provedení kostní biopsie je odběr kostního vzorku z lopaty kosti kyčelní, a to k tomu určeným válcovým trokarem. Výkon lze u většiny pacientů provést v lokální anestézii v kombinaci s mírnou analgosedací. Pro správné zhodnocení kostní biopsie je nutná fixace vzorku ve vysoce koncentrovaném (96%) etanolu.

Provedení kostní biopsie může (ale nemusí) předcházet tzv. tetracyklinové značkování (tetracycline labeling). Součástí hodnocení kostní biopsie je stanovení statických nebo dynamických ukazatelů kostního metabolismu. Při statickém hodnocení odečítající histopatolog odečte dostupné parametry kostní morfologie bez časového hlediska. Pokud pacient podstupuje kostní biopsii, je žádoucí ji provést s možností hodnocení dynamických kostních ukazatelů, tzn. po tetracyklinovém značkování. Toto se provádí tak, že ve stanovených dnech, předcházejících provedení kostní biopsie (obvykle 20 a 4 dny před odběrem) pacient orálně užije 2 dávky tetracyklinového antibiotika, které se částečně vychytává a ukládá do kostní matrix. Dvojití podávání tetracyklinového ATB způsobí uložení do kostní matrix ve formě dvou vzájemně separovaných linií, které jsou při mikroskopickém vyšetření kostní biopsie viditelné v ultrafialovém světle. Při znalosti časového odstupu mezi oběma dávkami lze po změření separace obou tetracyklinových linií vypočítat řadu dynamických kostních ukazatelů, které kvantifikují kostní obrát a novotvorbu.

Pro hodnocení kostní poruchy při chronickém onemocnění ledvin je doporučeno používat stanovení dynamických parametrů kostního metabolismu (Moe S, Drüeke T, 2006) a hodnotit kostní biopsii na základě stanovení 3 základních komponent kostního metabolismu, tj. na základě kostního obrátu (T =turnover), kostní mineralizace (M =mineralisation) a objemu (V =volume).

Rozložení jednotlivých histopatologických jednotek na základě hodnocení kostního obratu, mineralizace a objemu (TMV klasifikace).



Obr.č. 4.3.1 Rozložení jednotlivých typů kostního postržení při CKD-MBD dle posouzení kostního obratu, mineralizace a objemu (OM= osteomalacie, AD= adynamická kostní nemoc, MILD HPT= mírná hyperparathyreosa, OF= osteitis fibrosa, MUO= mixed uremic osteopathy) (Moe S, Drüeke T, 2006)

Mimo kostní morfologie, získané kostní biopsií, může být kostní funkce, resp. struktura ve smyslu specifických změn pro CKD-MBD do jisté míry také definována na základě zobrazovacích metod. Relativně běžné, resp. dostupné je využití kostní denzitometrie (DEXA, dual energy X-ray absorptiometry) a konvenční RTG snímkování. Nutné je ale zdůraznit, že tyto metody nebyly vyvinuty pro diagnostiku, resp. kvantifikaci kostních změn při CKD-MBD a jejich použití v této indikaci je zatíženo obtížnou reprodukovatelností.

Výstupem z DEXA vyšetření je stanovení kostní hustoty (denzity). Hlavní doménou použití DEXA v medicíně je stanovení rizika kostních fraktur při osteoporóze. Kostní denzita je kvantifikována prostřednictvím stanovení tzv. Z-skóre, tzn. porovnání naměřených hodnot konkrétního pacienta s tabulkovými hodnotami pro virtuálního, zdravého pacienta mladého věku. Osteoporóza je ale jiný patofyziologický proces než kostní postižení v rámci CKD-MBD, i když u části subjektů s chronickým onemocněním se obě tyto nozologické jednotky

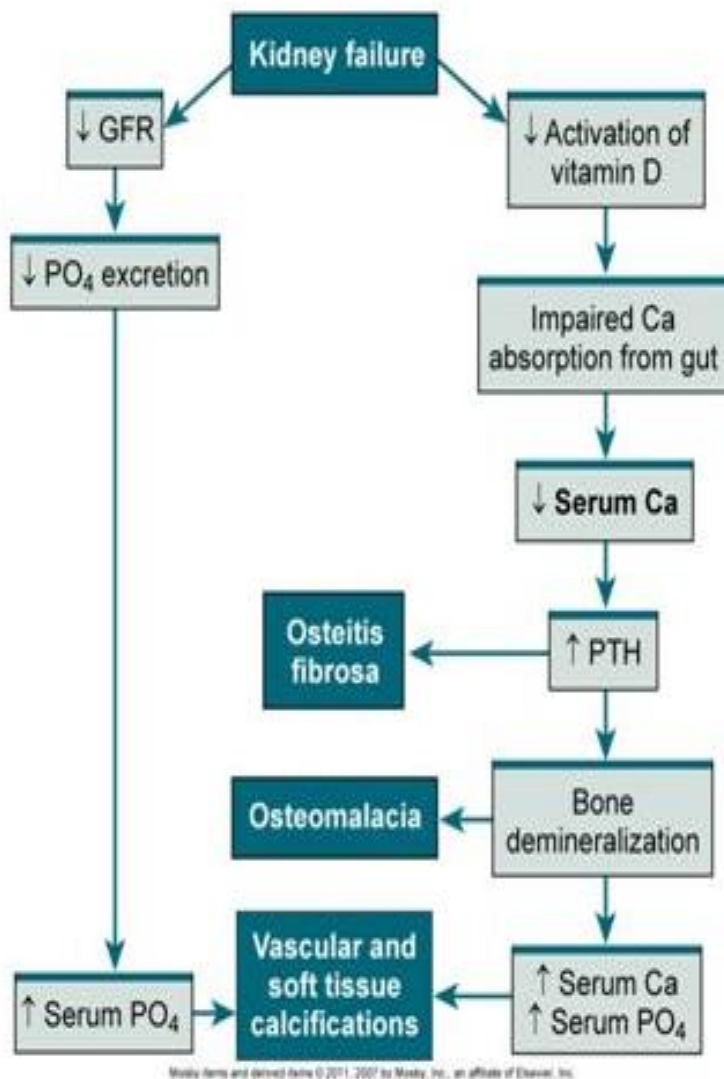
mohou kombinovat. Denzitometre nedokáže nijak rozlišit jednotlivé typy kostního postižení u CKD-MBD, nicméně v posledních letech se ukazuje, že při vyšetření pacientů s CKD si do značné míry uchovává svou prediktivní výpovědní hodnotu ve smyslu kvantifikace rizika fraktur.

Použití konvenčních radiologických snímků k posouzení přítomnosti, resp. míry postižení skeletu změnami, spojenými s CKD-MBD je postupem spíše historickým. Za tímto účelem se používal hlavně standardizovaně prováděný předozadní snímek rukou distálně od zápěstí. Patologických změn, spojených s CKD-MBD byla popsána celá řada, např. rozvláknění distálních článků prstů, subchondrální uzurace, viditelné cévní kalcifikace atd. Takto detekovatelné kostní změny jsou ale přítomny ve značně pokročilých stádiích CKD-MBD, typických pro vysokoobratovou sekundární hyperparathyreózu. Těmto stavům se snažíme v maximální míře předcházet, takže klinická využitelnost konvenčních RTG snímků je v současné době již minimální. Problematika cévních a mimokostních kalcifikací je obsažena v kapitole 5.2.

4.4 Patofyziologie CKD-MBD

Komplexní pohled na problematiku CKD-MBD jako multifaktoriální a multiorgánové onemocnění se nutně projevil v pohledu na patofyziologii této metabolické poruchy. Historický pohled na patofyziologii CKD-MBD (v této době ještě označované jinými názvy) zdůrazňoval roli dvou hlavních faktorů, které „spouštějí“ další kaskádu biochemických, funkčních a morfologických změn. Tzn. jednalo se o pokles glomerulární filtrace, který je od určitého stupně spojen s poklesem vylučování fosfátů a rozvojem hyperfosfatémie, a o deficit aktivní formy vitamínu D, který je podmíněn snížením aktivity 1α -hydroxylázy. Přiložené schéma č. 1 dokumentuje pohled na patofyziologii CKD-MBD v 90. letech.

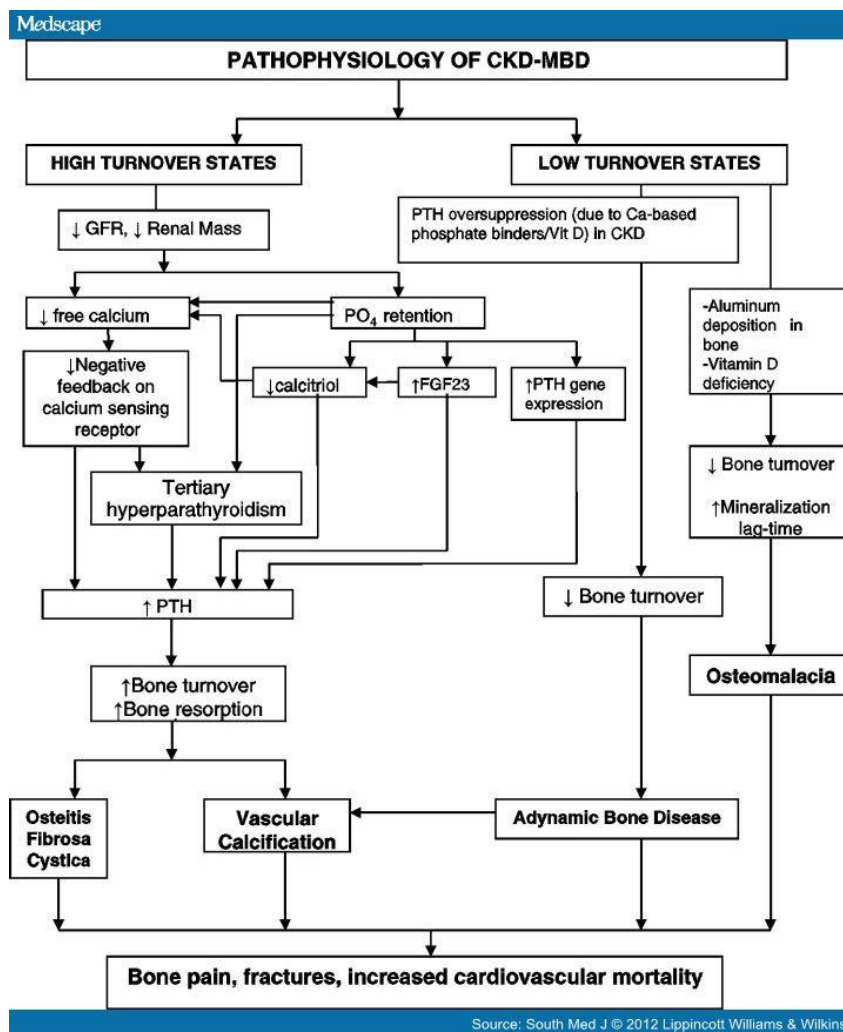
PATHOPHYSIOLOGY MAP



Obr. č. 4.4.1 Tradiční schéma patofyziologie CKD-MBD, vycházející ze sníženého vylučování fosfátů a deficitu kalcitriolu (Ogaard K, 2006)

Současný pohled na rozvoj CKD-MBD sice nijak nezpochybňuje podíl hyperfosfatémie a deficitu kalcitriolu, nicméně patofyziologii CKD-MBD považujeme za komplexnější poruchu, do které je zapojeno více patofyziologických mechanismů. Dalším nedostatkem historického konceptu (a uvedeného schématu) je fakt, že kaskáda uvedených dějů by nutně většinou směřovala k různému stupně hyperparathyreózy, resp. kostní poruchy se zvýšeným kostním obratem. Toto z epidemiologického hlediska odpovídalo realitě 80.-90. let, ale v dnešní době jsou případy pokročilé hyperparathyreózy a s ní spojené vysokoobratové osteopatie minoritní.

Recentní pohled na patofyziologii CKD-MBD schematicky (za podmínek jistého zjednodušení) sumarizuje schéma č.2. Hlavním rozdílem je zapojení nového fosfaturického faktoru FGF-23. Jeho zvýšená tvorba je časnou, primární reakcí na nárůst fosfatémie (často ještě v rámci normálního, fyziologického rozmezí), stimulace tvorby a sekrece PTH je v tomto směru až druhou, opožděnou reakcí, která následuje v případě další progresse renální nedostatečnosti. Recentní pohled na patofyziologii rovněž (alespoň částečně) popisuje vývoj kostní choroby s nízkým kostním obrátem, resp. adynamické kostní choroby, jejíž prevalence v populaci pacientů s CKD narůstá.



Obr.č. 4.4.2 Recentní schéma patofyziologie CKD-MBD, které zohledňuje další patofyziologické mechanismy a zahrnuje i patofyziologii adynamické kostní choroby (Elder, GJ, 2012)

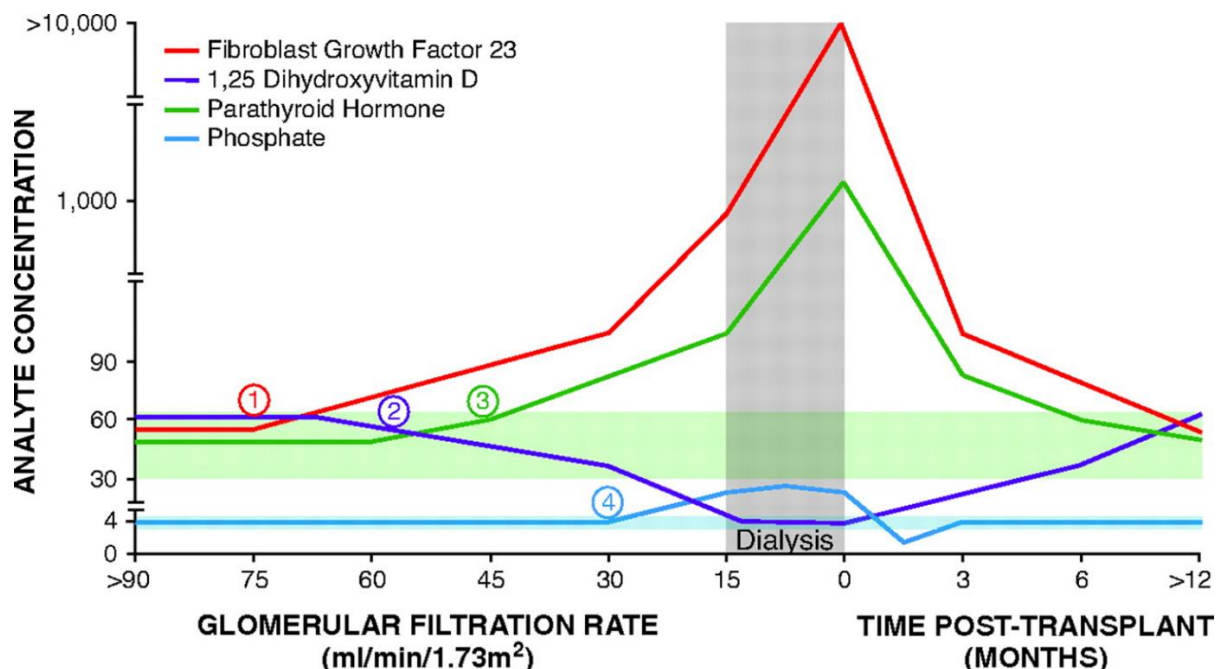
5. Klinické konsekvence poruchy metabolismu fosfátů jako součásti CKD-MBD

Charakter CKD-MBD jako komplexní poruchy metabolismu se logicky projevuje v mnoha klinicky definovaných a detekovatelných oblastech. Relativně méně často se jedná o přímé klinické projevy ve smyslu manifestních potíží, které pozoruje přímo postižený pacient. Častěji jde o klinické projevy, které diagnostikuje lékař na základě provedení pomocných klinických vyšetření, tzn. laboratorních stanovení, zobrazovacích metod, event. bioptických vyšetření apod.

5.1 Klinické konsekvence CKD-MBD: laboratorní komponenta

Odchytky v laboratorních hodnotách nejsou často zařazovány mezi klinické projevy, pokud jsou asymptomatické. Pro logickou návaznost na definici CKD-MBD (konkrétně na laboratorní komponentu) zde uvádím i laboratorní konsekvence CKD-MBD, které mají význam pro klinické projevy CKD-MBD.

S postupnou progresí renální nedostatečnosti se v populaci pacientů s CKD zvyšuje podíl těch nemocných, jejichž laboratorní parametry CKD-MBD nejsou v normálním, resp. cílovém rozmezí. Časový průběh laboratorních změn hlavních (Ca, P, PTH), ale i odvozených parametrů CKD MBD ukazuje níže uvedený diagram.



Obr.č. 5.1.1 Časová posloupnost laboratorních změn v průběhu progredující renální insuficience, dialyzačního léčení a po transplantaci. (Wolf M, 2010)

Reprodukcí vývoje biochemických změn (specifických pro CKD-MBD), které jsou spojené s rozvojem renální nedostatečnosti, náhradou funkce ledvin a event. i potransplantačním obdobím, lze sumarizovat takto:

- vývoj iniciálních biochemických změn je časný, může být ve funkčním stadiu CKD G2
- odchylka v „základních“ biochemických parametrech (Ca, P, PTH) nastupuje s latencí
- nemocní v programu náhrady funkce ledvin (CKD G5D) mají nejvýrazněji vyjádřeny odchylky v hodnotách de facto všech sledovaných parametrů CKD-MBD
- reverzibilita těchto laboratorních odchylek po transplantaci ledviny je protrahovaná a v některých případech jen částečná

Z řady provedených sledování je zřejmé, že iniciální měřitelnou změnou v hodnotách markerů kostního metabolismu, která se rozvíjí s poklesem eGFR, je elevace FGF-23. Tento krok je reakcí na změnu v bilanci (nikoli sérové koncentraci) fosfátů a je motivován snahou organismu všemi prostředky zabránit retenci fosfátů.

5.1.1 Elevace FGF-23: Adaptace vs. maladaptace

Elevace FGF-23 je velmi časnou, de facto iniciální změnou v regulaci markerů kostního metabolismu, která se rozvíjí v souvislosti s rozvojem CKD. Tvorba FGF-23 probíhá dominantně v kostních osteocytech a osteoblastech. Primárním cílem, se kterým se FGF-23 zapojuje do regulace kostního metabolismu, je zabránit hyperfosfatémii a akumulaci fosfátů v organismu. Primárním stimulem, který iniciuje zvýšenou tvorbu FGF-23, ale není hyperfosfatémie, k elevaci FGF-23 dochází významně dříve, než fosfáty v séru stoupnou nad horní mez fyziologického rozmezí, což bývá obvykle až ve stadiu CKD G4. Jednoznačný mechanismus, který iniciuje zvýšenou tvorbu FGF-23, ale identifikován nebyl, spíše na úrovni hypotéz se předpokládá reakce na vzestup fosfatémie (byť v normálním rozmezí) jako reakce na dietní příjem fosfátů, ale jsou zvažovány i jiné mechanismy.

Hlavní fyziologickým účinkem FGF-23 je indukce fosfaturie. Děje se tak mechanismem zvýšené frakční exkrece fosfátů v ledvinách, tzn. zvyšuje se podíl fosfátů, které jsou vyloučeny v definitivní moči z celkového množství, které se dostává do primární moči glomerulární filtrací. Zvýšená fosfaturie tak není navozena tubulární sekrecí, ale snížením zpětné reabsorpce v tubulech. Druhým mechanismem, kterým se organismus cestou FGF-23 snaží zabránit akumulaci fosfátů v organismu je snížení jejich střevní adsorpce v GIT. FGF-23 snižuje aktivitu alfa-hydroxylázy a tím i tvorbu kalcitriolu, který je významným induktorem střevního vstřebávání fosfátů (a kalcia) v GIT. Tento efekt na tvorbu kalcitriolu (a zprostředkovaně tedy i na vstřebávání fosfátů) je zásadním rozdílem oproti regulačnímu

působení PTH, který na tvorbu kalcitriolu má opačný, stimulační efekt. Zatímco v navození fosfaturie je tedy efekt FGF-23 a PTH synergní, v ovlivnění tvorby kalcitriolu působí FGF-23 a PTH antagonisticky. Někteří autoři tak považují FGF-23 sekreci za jakousi „zpětnou brzdu“ která brání hyperprodukcii kalcitriolu v podmínkách zvýšeného vstřebávání fosfátů a „zacyklené“ sekrece PTH. (Vervloet M, 2019)

Regulační funkce FGF-23 je v iniciálních stádiích chronického onemocnění ledvin ve stádiích CKD G1-G3 jednoznačně prospěšným adaptačním mechanismem, kterým se organismus brání nežádoucí a rizikové akumulaci fosfátů v organismu. Progrese renální nedostatečnosti do pokročilých stadií je proces, který je ale do značné míry na parametrech a regulaci CKD-MBD nezávislý a je determinován primárně atributy (rychlost, závažnost, event. reverzibilita) vlastního renálního onemocnění. Při dalším poklesu GFR ale už není možné ani v podmínkách zvýšené fosfaturie udržet vyrovnanou bilanci fosfátů a rozvíjí se sérová hyperfosfatémie, která dále stimuluje tvorbu a sekreci FGF-23 a PTH. Tvoří se tak „circulus vitiosus“ a původní užitečný regulační mechanismus se stává maladaptací. V organismu se již nemohou uplatnit fyziologické příznivé účinky FGF-23 na metabolismus fosfátů, zato se uplatňují účinky, které jsou potenciálně nepříznivé a nežádoucí.

Zvýšení tvorby FGF-23 pod vlivem retence fosfátů a progredující renální dysfunkce je prokazatelně spojeno s řadou negativních klinických dopadů. Je dlouhodobě řešenou otázkou, je-li toto negativní působení zprostředkováno, resp. způsobeno přímým působením FGF-23 na cílové orgány (tzn. elevace FGF-23 je přímo působící faktor), nebo zda je elevace FGF-23 pouze „přívodním jevem“ poklesu GFR a rozvoje hyperfosfatémie a na negativních klinických výstupech se přímo nepodílí (tzn. elevace FGF-23 je pouze marker klinicky nepříznivé situace). Na základě epidemiologických, klinických a částečně také experimentálních dat z použití animálních modelů CKD je zřejmé, že přinejmenším některé negativní patofyziologické mechanismy jsou FGF-23 indukované přímo, bez vlivu ostatních metabolických abnormalit, spojených s progredující CKD. (Kallmeyer A, 2024, Li L, Gan H. 2022)

5.2 Klinické konsekvence CKD-MBD: cévní kalcifikace

Výskyt cévních kalcifikací (CK) v populaci pacientů s chronickým selháním ledvin je mimořádně vysoký. V závislosti na použité metodice až 92 % při použití moderních diagnostických zobrazovacích metod (Nitta K, 2004). Vysoká prevalence cévních kalcifikací ale není specifikem posledních několika let, kdy se podstatně zvýšil průměrný věk dialyzované populace a podíl pacientů s DM. Starší studie na toto téma ukazují jen mírně

nižší prevalenci (Goldsmith DJ, 1997,) a nárůst v současnosti je spíše podmíněn lepší diagnostikou tohoto jevu. Vývoj CK není jev specifický pro skupinu pacientů s chronickým onemocněním ledvin, v jisté (zmenšené) míře se cévní kalcifikace vyskytují i v běžné populaci pacientů s normální funkcí ledvin. V epidemiologii, patofyziologii a v morfologii cévních kalcifikací, spojených s CKD-MBD, je ale řada odlišností, které mají výstupy v event. léčbě a prevenci.

5.2.1 Diagnostika cévních kalcifikací

Diagnostika CK má dvě zásadní úskalí: jakou metodu zvolit a jakou oblast cévního řečiště vyšetřovat. Obě tyto otázky spolu do jisté míry souvisí. Po stránce metodiky je možné k diagnóze CK použít metody radiologické, ultrazvukové a v omezené míře autoptické (histologické).

Radiologické metody jsou založeny buď na běžném RTG snímku vybrané anatomické oblasti, nebo na modifikovaném CT vyšetření. Při běžném RTG vyšetření je přítomnost CK vyjádřena buď kvalitativně (pozitivní/negativní) nebo častěji kvantitativně, resp. semi-kvantitativně za použití indexů, vytvořených pro specifikovanou anatomickou oblast. Anatomicky se tato vyšetření provádějí jako boční snímek břišní aorty (Kappila LI 1997) , aortálního oblouku (Ogawa T ,2009), nebo rukou a pánve (Adragao T, 2009). Z výše uvedeného výčtu je zřejmá značná nejednotnost v použití této metodiky, což je její velkou nevýhodou. Aktualizovaná klinická doporučení pro kostní problematiku u chronického onemocnění ledvin (KDIGO guidelines) tento problém částečně řeší tím, že jako screeningovou metodu doporučují konvenční RTG boční snímek břišní aorty což pravděpodobně povede k jejímu většímu rozšíření a standardizaci. Výsledek tohoto semikvantitativního hodnocení bývá někdy označován podle své autorky jako Kauppila score. Největšími výhodami této metody je jistě téměř absolutní dostupnost, nízká radiační zátěž, nízká cena a jednoduché hodnocení, které nevyžaduje speciální software ani výpočetní techniku. Nicméně KDIGO doporučení připouští i použití jiných diagnostických postupů, echokardiografie nebo CT metod.

Chapter 3.3: Diagnosis of CKD-MBD: vascular calcification

- 3.3.1: In patients with CKD G3a–G5D, we suggest that a lateral abdominal radiograph can be used to detect the presence or absence of vascular calcification, and an echocardiogram can be used to detect the presence or absence of valvular calcification, as reasonable alternatives to computed tomography-based imaging (2C).
- 3.3.2: We suggest that patients with CKD G3a–G5D with known vascular or valvular calcification be considered at highest cardiovascular risk (2A). It is reasonable to use this information to guide the management of CKD-MBD (Not Graded).

Obr.č. 5.2.1.1 Znění recentních doporučení KDIGO pro cévní kalcifikace

Hodnocení přítomnosti cévních kalcifikací (resp. jejich kvantifikace) za použití CT techniky se provádí jako tzv. electron beam CT (EBCT), nebo za použití moderních CT přístrojů jako multi-detekční CT (MDCT). Tyto technicky odlišné metody slouží k vlastnímu pořízení CT snímků a technicky jsou považovány za srovnatelné. Cílovým orgánem pro CT vyšetření CK je téměř exkluzivně srdce, takže výsledek tohoto vyšetření popisuje míru přítomnosti CK v koronárních tepnách, v chlopňovém aparátu, event. v samotném myokardu. CT snímky jsou hodnoceny softwarově a výsledkem vyšetření je kvantitativní veličina, vyjádřená jako Agatstonovo skóre (Agatston AS, 1990) nebo jako objemové skóre (Callister TQ, 1998). Výhodou CT metod je precizní, na lidském faktoru nezávislé hodnocení, které navíc popisuje výskyt cévních kalcifikací v srdci jakožto orgánu, jehož postižení je pro klinické konsekvence CK klíčové. Nevýhodou metod založených na CT je vyšší cena, náročnější technické vybavení a nezanedbatelná radiační zátěž.

Ultrazvukové techniky detekce a kvantifikace CK se používají v rámci běžného echokardiografického vyšetření (Ribeiro S, 1998) nebo při vyšetření specifikovaných periferních tepen, nejčastěji karotid a femorálních tepen. Výhodou metod založených na UZ je, mimo dostupnosti a nízké ceny, také nulová radiační zátěž. Nevýhodou je ale absence podrobnějšího skórovacího systému, takže výsledek vyšetření je jen velmi hrubě semikvantitativní, např. vyjádřený počtem kalcifikovaných chlopní při použití echokardiografie.

Diagnostika CK na základě autoptického vyšetření vzorku cévní stěny je metodou spíše používanou v klinickém výzkumu. Takové vyšetření lze bez poškození pacienta provést např. před renální transplantací odběrem cévní stěny zevní ilické tepny před založením tepenné anastomózy s tepnou renálního štěpu.

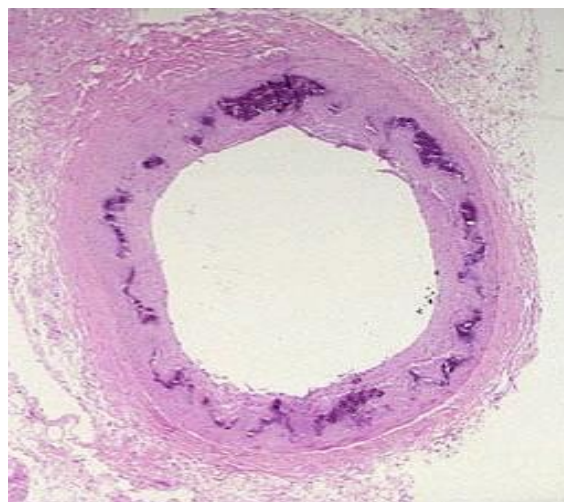
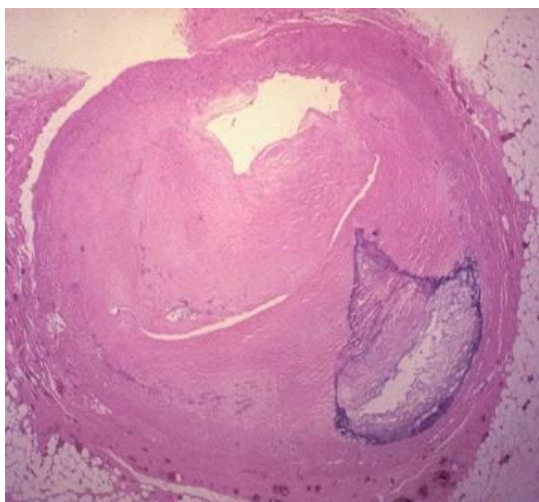
5.2.2 Epidemiologie CK u nemocných s chronickým onemocněním ledvin

Vysoká prevalence CK v populaci nemocných s chronickým onemocněním ledvin je dána koincidencí nespecifických faktorů rozvoje CK (tzn. takových, které se uplatňují i v běžné populaci, např. vysoký věk a diabetes mellitus) a faktorů specifických pro chronické onemocnění ledvin a jeho léčbu. Vliv specifických faktorů, jako je hyperfosfatémie, pozitivní kalciová bilance, oxidativní stres, chronický zánětlivý stav apod., je obzvláště vyjádřen u pacientů s nezvratným selháním ledvin ve stadiu dialyzační léčby. Studií, které popisují prevalenci CK u nemocných s různým stupněm renální dysfunkce, je celá řada. Vzhledem k metodické, anatomické a populační nejednotnosti nepřekvapí vysoký rozptyl výskytu cévních kalcifikací, kolísající mezi 23 % (Panuccio V, 2004) a 92 % (Nitta K, 2004). Pokud zúžíme výběr na studie, kde detekce cévních kalcifikací byla provedena metodou EBCT nebo

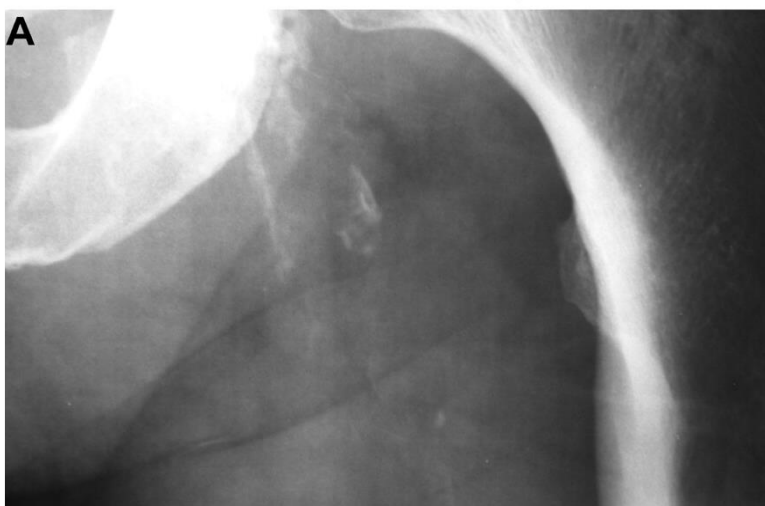
MDCT, pak bychom mohli vysledovat jasný trend k nárůstu výskytu CK v souvislosti s progresí renální insuficience. Ve studii s pacienty v predialyzačním stadiu renální nedostatečnosti (CKD 3-5) byl výskyt CK 51% (Russo D, 2004), u incidentních hemodialyzovaných pacientů (CKD 5D) 63 % (Block GA, 2005), a u dlouhodobě dialyzovaných 92 % (Nitta K, 2004). Toto odpovídá celosvětovému konsenzu, že míra výskytu CK a jejich závažnost rostou s tíží renální dysfunkce a délkou event. dialyzační léčby. Srovnatelná data, která by popisovala výskyt cévních kalcifikací ve všeobecné populaci, jsou jen limitovaná. Z důvodu radiační zátěže nejsou „non-renální“ pacienti vyšetřováni stejnými metodami, takže pro srovnání lze použít jen data ze studií, které byly cíleny na jinou oblast. Subanalýza španělské větve studie EVOS (zaměřené na osteoporózu) např. prokázala plynulý nárůst prevalence CK v závislosti na věku, ale i v nejvyšším věkovém rozmezí (nad 75 let) byl výskyt CK jen 60 % (Naves M, 2011). Několik neinterventních studií studovalo vývoj CK u pacientů s renální insuficiencí (dialyzovaných i nedialyzovaných) v čase. **S určitou mírou zjednodušení lze konstatovat, že „přirozeným“ vývojem CK je pomalá, ale setrvalá progresse.** Zajímavým zjištěním, které se v několika studiích opakovalo, byl fakt, že jedním z faktorů progresse byla vlastní přítomnost cévních kalcifikací iniciálně. Tzn. nemocní, kteří neměli CK na počátku sledovaného období, měli značnou šanci setrvat bez kalcifikací po celou dobu sledování (12–36 měsíců), kdežto pacienti s iniciálním průkazem CK většinou významně progredovali].

5.2.3 Morfologie a patofyziologie a CK u pacientů s onemocněním ledvin

Morfologicky se cévní kalcifikace CK u pacientů s onemocněním ledvin vyskytují ve dvou relativně oddělených formách: a to jako kalcifikace intimální (postihující t. intima) a mediální (postihující t. media). Intimální cévní kalcifikace CK představují komplikaci pokročilé aterosklerózy (tudíž tento obraz není specifický pro onemocnění ledvin) a histologicky se jedná o kalcifikaci ateromového plátu. Tyto léze bývají často stenózující, tzn. mají dopad na perfuzi cílové oblasti. Postižení tepen tímto typem CK je většinou nekontinuální a tvoří jednotlivé léze, které na sebe v podélném průběhu cévy nenavazují. Mediální cévní kalcifikace CK naproti tomu většinou nevedou k výrazné stenóze tepny, kalcifikace je rovnoměrně rozmístěna v delším úseku po celém obvodu tepny. Hemodynamickým důsledkem mediálních CK není ischemie, ale snížená poddajnost (compliance) a zvýšená cévní rezistence. Průběh mediálních CK je většinou kontinuální. Mimo toho, že postihují tepennou stěnu po většině jejího obvodu, tak také postupují po stěně tepny kontinuálně v její délce. Tento typ postižení je specifický (i když ne absolutně) pro nemocné s DM a/nebo chronickým onemocněním ledvin.

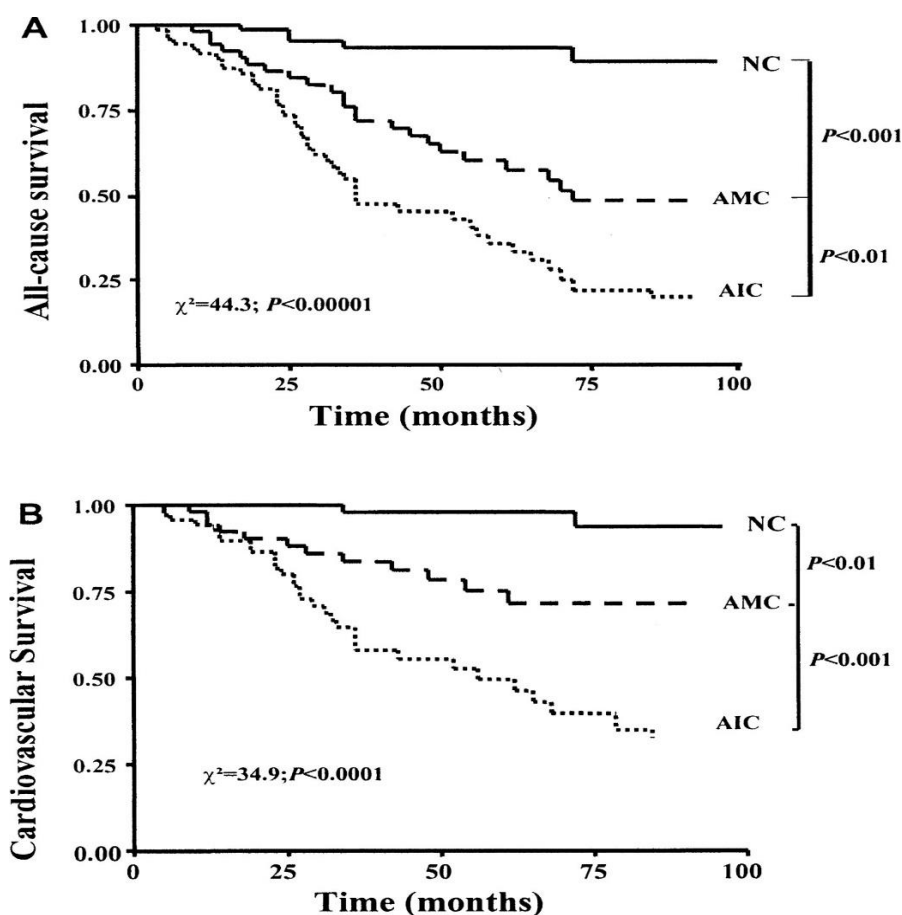


Obr.č. 5.2.3.1. a 5.2.3.2. Histologický obraz průřezem cévy s průkazem intimální (vlevo) a mediální kalcifikace (Chertow GM, 2004)



Obr. 5.2.3.3. a 5.2.3.4 Nativní RTG snímek pánevních tepen, porovnávající intimální (vlevo) a mediální kalcifikace (Chertow GM, 2004)

Je zřejmé, že oba typy postižení jsou mezní situace a u významné části nemocných je postižení tepenného řečiště kombinací obou typů CK. Klinické odlišení typu cévních kalcifikací je možné spíše odhadem na základě analýzy rentgenového obrazu, použití jiných uvedených zobrazovacích metod je v tomto směru problematické. Některé publikace prokazují horší prognózu u pacientů s intimálním typem CK ve srovnání s mediálním typem postižení (London G, 2003) – viz Obr.č 5.2.3.5.



Obr.č. 5.2.3.5 Porovnání celkové a kardiovaskulární mortality skupiny dialyzovaných pacientů v závislosti na absenci či přítomnosti mediálních nebo intimálních kalcifikací. (London G2003)

Patogeneze cévních kalcifikací je značně komplexní proces za účasti mnoha faktorů. Původní představa, že se jedná o pasivní, spíše fyzikálně-chemický (pod vlivem kalcia, fosforu a pH) než biologický proces, je v současnosti zcela opuštěna. Současná teorie vzniku CK považuje za klíčový moment vývoje CK dediferenciaci buněk hladké svaloviny cévní stěny (VSMC) a jejich fenotypovou přestavbu na buňky podobné chondrocytům a osteocytům (chondrocyte/osteocyte like cells). Tento proces probíhá jako důsledek

nerovnováhy mezi prokalcifikačními a protikalcifikačními vlivy. Mezi prokalcifikační faktory patří vysoké sérové koncentrace kalcia a fosforu, vyšší věk, DM, podávání nativního vitamínu D, oxidativní stres aj., naopak mezi nejlépe prozkoumané inhibující faktory kalcifikace patří fetuin A, osteoprotegerin a MGP (Matrix Gla protein).

5.2.4 Klinický význam cévních kalcifikací

Výskyt cévních kalcifikací a jejich dopad na dlouhodobé morbiditní a mortalitní ukazatele byl popsán v celé řadě publikací. Tyto práce byly provedeny se všemi skupinami „renálních“ pacientů, tzn. jak s nemocnými léčenými hemodialýzou, tak i s pacienty na peritoneální dialýze, po transplantaci ledviny nebo s chronickou renální insuficiencí v predialyzačním stadiu. Bez ohledu na rozdílnou použitou metodiku detekce CK bylo ve vzácné shodě ve všech těchto studiích prokázáno, že přítomnost CK nebo jejich progresse jsou nezávislým prediktorem pro celkovou a kardiovaskulární morbiditu a mortalitu.

5.2.5 „Léčba“ cévních kalcifikací

V současné době není v klinické praxi žádný preparát ani léčebný postup, jehož primární indikací by byla léčba cévních kalcifikací. Hlubší pochopení patofyziologie cévních kalcifikací dává naději, že se takový prostředek v léčbě pacientů s chronickým onemocněním ledvin v budoucnu objeví. Na druhé straně, řada faktorů rozvoje CK je terapeuticky ovlivnitelná a dobře je např. dokumentován vliv různých preparátů používaných k léčbě CKD-BMD. Jedná se o různé typy fosfátových vazačů, různé typy aktivátorů receptoru vitamínu D (VDRA, vitamin D receptor activators) a kalcimimetika cinacalcet a etelcalcetid. U všech uvedených terapeutických postupů lze předpokládat, že jejich pozitivní nebo i negativní vliv na vývoj CK je alespoň částečně zprostředkován zásahem do metabolismu fosfátů.

Fosfátové vazače jsou podávány dialyzovaným pacientům s cílem snížit absorpci fosfátů přijatých p. o. ve stravě, a tím udržet sérovou fosfatémii na doporučených hodnotách. Z pohledu vlivu na incidenci a prevalenci CK je klíčové rozdělení používaných fosfátových vazačů na preparáty kalciové a nekalciové. Mezi kalciové preparáty patří zejména kalcium karbonát a kalcium acetát. Jejich požívání v indikaci fosfátového vazače je provázeno řadou nežádoucích účinků. Mimo obstipace a jiných GIT potíží to je zejména indukce hyperkalcémie jako důsledek pozitivní kalciové bilance, ke které dochází absorpcí části orálně podaného kalcia. V podmínkách renální insuficience nebo dialyzační léčby má organismus velmi limitované možnosti exkrece nadbytečného kalcia, a tak je akcelerace

tvorby CK logickým následkem. Konkomitantní podávání neselektivních preparátů vitamínu D, např. nativního kalcitriolu, tuto situaci dále zhoršuje navýšením vstřebáváním kalcia v GIT. Progrese CK při podávání kalciových vazačů byla prokázána jak v placebem kontrolovaných studiích (Goodman WG, 2000), tak i ve srovnání s nekalciovými vazači, kde kalciové vazače představovaly kontrolní skupinu (Chertow GM, 2002)]. Jasně dokumentovaný potenciál kalciových vazačů indukovat tvorbu CK byl zohledněn v recentních KDIGO klinických doporučeních, které sice zdůrazňují snahu o snížení abnormální fosfatémie, současně ale trvají na udržení normokalcémie a doporučují omezovat používání vazačů na bázi kalcia, a to zejména u pacientů s již prokázaným výskytem CK nebo s adynamickou kostní nemocí (kde není předpoklad inkorporace kalcia do skeletu). Maximální doporučená dávka těmito klinickými doporučeními definována ale není.

První alternativou k fosfátovým vazačům na bázi kalcia byl **sevelamer hydrochlorid** (Renagel®), uvedený do široké klinické praxe v 90. letech minulého století. Z pohledu ovlivnění laboratorních parametrů CKD-BMD je důležité, že sevelamer nemá z GIT žádnou absorpci a neobsahuje žádné kalcium. Nijak tedy neovlivňuje bilanci kalcia, což mu dává předpoklad pro zpomalení progresy CK. Sevelamer je chemicky příbuzný pryskyřičným hypolipidickým a částečně si uchovává svoji schopnost vázat cholesterol a řada prací dokumentuje snižování LDL-cholesterolu o cca 30 % jako vedlejší efekt léčby sevelamerem. V přímém srovnání s kalciovými vazači formou prospektivní randomizované kontrolované studie (RCT) se ukázalo, že při léčbě sevelamerem dochází ke statisticky významně nižší progresi CK než při použití kalciových vazačů („Treat to goal“ studie (Chertow GM, 2002), RIND studie (Block GA, 2004). Jiná RCT podobného designu (CARE-2) ale tyto závěry nepotvrdila, resp. prokázala stejnou míru progresy CK za předpokladu, že obě skupiny dosahují stejných parametrů lipidového metabolismu. Je tedy možné, že část benefitu sevelameru ve smyslu zpomalení progresy CK je zprostředkována jinými mechanismy než jen snížením sérové fosfatémie, a to snížením LDL-cholesterolu, nebo ovlivněním zánětlivého stavu (snížení sérového CRP), hyperurikémie nebo oxidativního stresu. Výše uvedené studie dávaly naději, že zpomalení progresy CK při léčbě hyperfosfatémie sevelamerem může snížit celkovou a kardiovaskulární morbiditu a mortalitu. Velká prospektivní randomizovaná studie DCOR tento předpoklad ale nepotvrdila (Suki WN, 2007).

Druhým zástupcem skupiny nekalciových vazačů fosfátů je **lanthan karbonát** (Fosrenol®). Jeho klinická bezpečnost, efektivita a dopad na kostní histomorfometrii byl dokumentován v několika studiích (Finn, WF, 2006). V žádné z těchto relativně velkých studií s lanthan karbonátem nebyl posuzován jeho vliv na rozvoj CK. Na základě známých biochemických vlastností lanthan karbonátu (efektivní vazač fosfátu, nulový obsah kalcia, minimální GIT

absorpce) a několika prací, provedených na zvířatech, lze předpokládat, že jeho užívání povede spíše k zpomalení progresu CK. Tento předpoklad částečně potvrdila zatím jediná publikovaná RCT (Toussind ND, 2011). Jedná se ale o práci z jednoho centra s malým počtem pacientů.

Při posuzování vlivu VDRA je nutné (stejně jako u fosfátových vazačů) rozlišovat jednotlivé preparáty, protože jejich možný vliv na rozvoj CK je právě jedním z důležitých rozdílů mezi jednotlivými molekulami. Tradičně a dlouhodobě používaný kalcitriol je známý svou schopností potencovat rozvoj CK (Tukaj C, 2000). Tento fenomén je známý z minulosti, kdy byl kalcitriol jedinou farmakologickou možností suprese sekundární hyperparathyreózy a byl podáván ve velkých dávkách. Nepříznivý prokalcifikační vliv kalcitriolu je částečně zprostředkován jeho mineralotropním působením – zvýšená střevní absorpce kalcia a fosforu zvyšuje sérové koncentrace těchto minerálů. Práce na experimentálních zvířatech ale naznačují, že ve farmakologických dávkách podporuje rozvoj CK také přímo, cestou inhibice exprese PTHrP (PTH related peptide) (Jono S, 1998)

Současná KDIGO doporučení už nekladou důraz na supresi PTH hladin jakožto primární terapeutický cíl, navíc cílové rozmezí pro hodnoty PTH se rozšířilo, což obojí vede ke snižování dávek podávaného kalcitriolu. Tato změna taktiky léčby sekundární hyperparathyreózy (spolu se zavedením nekalciových vazačů fosfátů) snižuje rizika spojená s potenciálně prokalcifikačním účinkem kalcitriolu. Mineralotropní nežádoucí účinky kalcitriolu byly jedním ze stimulů pro vývoj syntetických analogů vitamínu D, tzn. molekul, které by si zachovaly schopnost suprese patologicky zvýšené tvorby PTH a pozitivní pleiotropní ovlivnění, ale na druhé straně by postrádaly (či minimalizovaly) negativní zvyšující efekt na kalcémii a fosfatémii. Tyto molekuly bývají označovány jako **selektivní aktivátory receptoru vitamínu D** (selective VDRA). V ČR dostupný **parikalcitol** (Zemplar®) je nejvýznamnějším zástupcem této skupiny.

Rozdíly v ovlivnění biochemických parametrů CKD-BMD při léčbě parikalcitolem vs. kalcitriolem byly prokázány řadou prací na zvířecích modelech a částečně formou RCT na populaci dialyzovaných pacientů (Spargue SM, 2003). Snížené ovlivnění sérových koncentrací kalcia a fosforu je logickým předpokladem, aby parikalcitol ve srovnání s kalcitriolem méně potencoval tvorbu CK. Tento fenomén je dobře dokumentovaný, i když v současnosti zatím pouze pracemi provedenými s laboratorními zvířaty. Stejně jako u nekalciových vazačů fosfátu, i v případě parikalcitolu může být část benefitního působení parikalcitolu zprostředkována jinými mechanismy než ovlivněním kalcémie a fosfatémie, např. cestou snížení chronického zánětlivého stavu nebo cestou ovlivnění hladiny fetuinu A.

Cinacalcet je první a zatím jedinou látkou ze skupiny **kalcimimetik**, která byla uvedena do klinické praxe. Mechanismem účinku cinacalcetu je nepřímá aktivace kalcium-sensing receptoru (CaR). Vazbou na transmembránovou část receptoru cinacalcet indukuje konformační změny, které mají za svůj důsledek zvýšení citlivosti na extracelulární koncentraci kalcia. Takové buňky pak reagují podobně, jako kdyby byly vystaveny zvýšené kalcémii. Kalcium sensing receptor byl od doby svého objevení lokalizován v řadě orgánů, terapeuticky je ale zatím využívána pouze jeho vysoká exprese na povrchu hlavních buněk příštítných tělísek, kde podání cinacalcetu blokuje sekreci parathormonu.

Mimo pokles sérových koncentrací PTH dochází při léčbě cinacalcetem také k poklesu sérových koncentrací kalcia a fosforu. Z dlouhodobých klinických efektů byl vyvozen předpoklad (na základě hodnocení observačních studií), že cinacalcet ve srovnání s „běžnou“ léčbou SHPT má potenciál snižovat riziko parathyreoidektomie, zlomenin a hospitalizace z kardiovaskulárních příčin a snižovat celkovou mortalitu. Prospektivní RCT, které měla potvrdit tyto dlouhodobé klinické efekty léčby SHPT, byla studie EVOLVE. Tato studie prokázala některé klinicky definované benefity při léčbě cinacalcetem, např. snížení potřeby operační parathyreoidektomie nebo sníženou incidenci tzv. kalcifylaxe. Ale snížení celkové mortality se v této studii jednoznačně prokázat nepodařilo, do jisté míry také díky některým metodickým nedostatkům v protokolu a hodnocení této studie (EVOLVE investigators, 2012)

Snížení sérových koncentrací PTH, kalcia a fosforu dává jasný předpoklad, že při léčbě cinacalcetem by se měla zpomalovat progresse CK, což bylo mj. prokázáno v pracích na zvířecích modelech. K potvrzení této hypotézy v lidské populaci pacientů s chronickým selháním ledvin byla uspořádána velká prospektivní RCT, studie ADVANCE (Raggi P, 2011). Tato studie je jedním z nemnoha klinických sledování, ve kterých je vývoj CK primárním endpointem. Jako metoda sledování CK bylo zvoleno MDCT, přítomnost CK byla kvantifikována v koronárních tepnách, hrudní aortě, mitrální a aortální chlopni jak stanovením Agatstonova, tak i objemového skóre. MDCT vyšetření bylo provedeno při vstupu do studie, po 28 a 52 týdnech (konec sledování). Do studie bylo zařazeno 737 pacientů, ale díky přísným kritériím pro vstup do studie bylo nakonec randomizováno jen 360 prevalentních hemodialyzovaných pacientů. Zařazovací kritéria obsahovala mj. podmínku minimálního Agatstonova skóre

(> 30) při vstupu, biochemické parametry musely splňovat indikační kritéria pro cinacalcet, vyloučeno bylo používání nekalciových vazačů fosfátů. Pacienti byli na vstupu do studie randomizováni k léčbě cinacalcetem + nízkými dávkami libovolného vitamínu D nebo k léčbě variabilními dávkami vitamínu D. Obě skupiny byly mezi sebou adekvátně balancovány ve smyslu laboratorních vstupních parametrů, komorbidit a jiných anamnestických dat, s

výjimkou vstupní koncentrace fosforu (vyšší ve skupině cinacalcet + nízké dávky vit. D) a výskytu městnavého srdečního selhání (nižší ve skupině cinacalcet + nízké dávky vit. D). Rovněž výskyt CK na vstupu do studie byl v obou skupinách rovnoměrný [52]. Celkem 235 subjektů dokončilo studii a bylo předmětem jejího hodnocení.

Ve všech sledovaných lokalitách (koronární tepny, hrudní aorta, mitrální a aortální chlopeň) a při použití obou kvantifikačních technik (Agatstonovo i MDCT skóre) se ukázala léčba cinacalcetem a nízkými dávkami vit. D jako benefitní, i když rozdíl proti kontrolní skupině nedosáhl ve všech lokalitách statistické významnosti. Primární endpoint studie, kterým byl medián změny (nárůstu) CK v koronárních tepnách hodnocený metodou Agatstonova skóre, nebylo zlepšení statisticky významné ($p = 0,073$). Při použití objemového skóre (tzn. hodnocení stejných dat alternativní metodikou) ve stejné lokalitě byl rozdíl ve snížení nárůstu CK ve prospěch skupiny intervenované cinacalcetem statisticky významný. Stejně tak byl, při hodnocení obojí metodikou, statisticky významně snížen nárůst kalcifikace aortální chlopně.

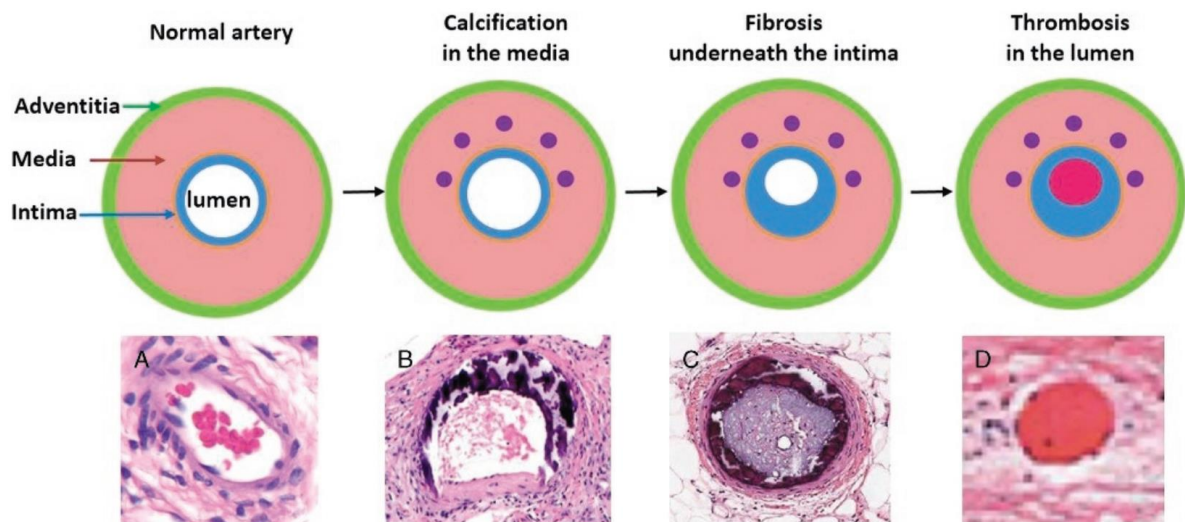
Vysoká prevalence cévních kalcifikací a jejich progresivní vývoj je u skupiny pacientů s chronickým onemocněním ledvin podmíněn kumulací nespecifických i specifických rizikových faktorů. Vývoj cévních kalcifikací často neprobíhá kontinuálně, ale chová se jako „prahová“ veličina, kdy ke klinicky detekovatelné akcelerované progresi dochází až po dosažení určité míry kalcifikace v dané oblasti. V současné době není znám žádný terapeutický postup, který by dokázal vývoj cévních kalcifikací zcela zastavit nebo dokonce umožňoval regresi již vzniklých CK. Dokonce i pacienti po transplantaci ledviny, u kterých je náhrada funkce ledvin zajištěna nejkompexněji, v dalším sledování CK progredují, i když pomaleji než srovnatelná populace pokračující v dialyzační léčbě. Část faktorů, které se na progresi CK podílejí, je terapeuticky neovlivnitelná.

Současná léčba, resp. spíše management cévních kalcifikací spočívá ve snaze zpomalit vývoj CK u pacientů, kde ještě nejsou CK vytvořeny, a zpomalit progresi CK tam, kde již vytvořeny jsou. Kompenzace laboratorních parametrů CKD-BMD je primárním terapeutickým cílem, preferenčně za použití takových terapeutických postupů, u kterých byl prokázán potenciál progresi cévních kalcifikací zpomalovat.

5.2.6 Kalcifylaxe

Termín „kalcifylaxe“ se objevuje poprvé v roce 1962, kdy jej autor použil k popisu tkáňových kalcifikací, které vznikly v experimentu na zvířeti. (Sleye H, 1962) V klinické medicíně se začaly objevovat podobné kožní léze koncem 60. a v průběhu 70. let, kdy byly poprvé

zaznamenány případy kalcifikací drobných cév provázených tkáňovými nekrózami u pacientů s chronickým selháním ledvin. Anglické synonymum calcific uremic arteriopathy je výstižnější a lépe vystihuje podstatu tohoto onemocnění. Histologicky se jedná o kalcifikaci medie arteriol (cirkulární nebo segmentální) spojená s proliferací intimy a zúžením nebo až okluzí lumen cév, případně jejich trombózou.



Obr.č. 5.2.6.1 Schématický a histologický obraz vývoje ischemických lézí při kalciphylaxi. (Weenig RH, 2007)

Makroskopickým projevem je porucha perfuze kůže a infiltrace podkoží, což má za důsledek tvorbu induovaných lividních (později nekrotických) kožních lézí, často vícečetných, které přecházejí v relativně ostře ohraničené, hluboké, nehojící se ulcerace.



Obr. č. 5.2.6.2 Vlevo rozsáhlá kožní nekróza na stehně dialyzované pacientky v místě po provedené kožní biopsii. Vpravo stav po částečném odloučení nekrózy, vzniká rozsáhlá, hluboká ulcerace. archív autora.

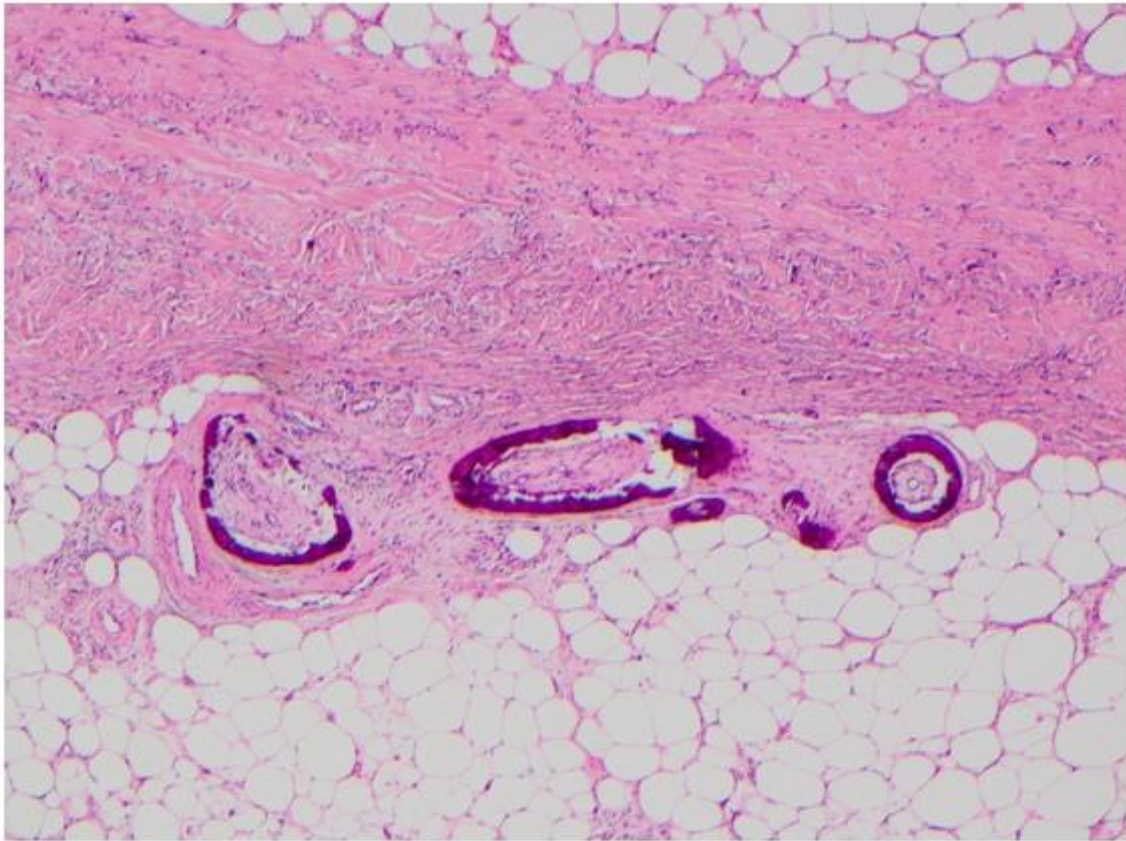
Výskyt tohoto onemocnění není specifický pro pacienty s chronickým onemocněním ledvin, byly popsány i případy u pacientů po transplantaci ledviny, u některých malignit a u pacientů s primární hyperparathyrózou. Výskyt v populaci pacientů s CKD je ale mnohem častější. V tomto kontextu je nutné zmínit, že i v populaci dialyzovaných pacientů jsou značné geografické rozdíly. Incidence je tradičně nízká v asijských skupinách a nejvyšší incidence je obvykle popisována mezi dialyzovanými pacienty kavkazského typu v USA.

Etiologie kalcifylaxe není jednoznačná, nicméně byla identifikována řada disponujících podmínek (rizikových faktorů), které jsou spojeny s jejím zvýšeným výskytem:

- Selhání ledvin, dialyzační léčba, stav po transplantaci ledviny
- Sekundární hyperparathyreosa, hyperfosfatémie, hypoproteinémie
- Kavkazský typ
- Ženské pohlaví
- Obezita
- Diabetes mellitus 2.typu
- Léčba warfarinem, CaCO_3 a preparáty vit. D

Na lokální úrovni se jako iniciační faktor předpokládá nerovnováha mezi prokalcifikačními (kalcium, fosfáty, vit. D) a protektivními faktory (resp. jejich deficit, fetuin, Matrix Gla protein). Koincidence mezi výskytem kalcifylaxe a laboratorními projevy CKD-MBD je jednoznačná, rizikové abnormality v tomto směru jsou sekundární hyperparathyreóza, hyperfosfatémie a hyperkalcémie. Přesto nelze souvislost označit za kauzální, drtivá většina CKD pacientů s hyperparathyreózou (a/nebo hyperfosfatémií) kalcifylaxí netrpí a naopak mezi pacienty s kalcifylaxí jsou i případy, u kterých není laboratorní komponenta CKD-MBD nijak významně vyjádřena.

Kalcifylaxe se významně asociuje s obezitou a i rozložení lézí na těle postižených do značné míry (i když ne absolutně) kopíruje distribuci tukové tkáně (lýtko, stehna, břišní stěna, u žen event. i prsy). V histologickém obraze se tak k výše popsaným změnám přidává ještě zánětlivá infiltrace podkožní tukové tkáně – panikulitis.



Obr. č.5.2.6.3: Mikroskopický obraz podkožní tkáně, postižené kalcifylaxí: Cirkulární kalcifikace medie drobných cév, trombóza lumen, panikulitida přilehlé tukové tkáně. (New N, 2011)

Další známá a klinicky významná je asociace výskytu kalcifylaxe a terapie antagonisty vitamínu K, tzn. antikoagulanty typu warfarin. V některých publikacích je popsána až 50% asociace mezi výskytem kalcifylaxe a užíváním warfarinu. Za patofyziologický podklad této asociace je považována warfarinem indukovaná deplece Matrix Gla proteinu. Matrix Gla protein je významný protektivní faktor, inhibitor tkáňové kalcifikace. Pro svůj protektivní účinek ale musí být karboxylován enzymem γ -karboxylázou. Tento enzym je ale vitamin K dependentní a podávání antagonistů vitamínu K (tzn. hlavně warfarinu) významně snižuje jeho aktivitu.

Diagnóza kalcifylaxe je obvykle stanovena na základě koincidence rizikových faktorů a typického makroskopického obrazu. Verifikace provedením kožní biopsie je možná, ale není paušálně doporučována, protože provedení diagnostické excize většinou vede k rychlé progresi lokální indurace do ulcerace a zhoršení lokálního nálezu. Navíc biopsie

v pokročilých stádiích již prokáže nespecifický obraz tkáňové nekrózy a nemusí zastihnout specifický nález, nutný k stanovení diagnózy. Použití zobrazovacích metod (radiologických, radionuklidových) má jen velmi omezenou použitelnost.

Léčba kalcifylaxe je do značné míry nespecifická. Protože se *de facto* jedná o jednu z forem cévních kalcifikací, používají se podobné preventivní a terapeutické postupy:

- Normalizace Ca a P (tzn. použití nekalciové fosfátových vazačů, účinná, frekventní HD)
- Vysazení warfarinu a preparátů vit. D
- Při hyperparathyreóze její řešení (operace nebo kalcimimetika)
- Thiosulfát sodný
- Hyperbarická oxygenoterapie
- Sofistikovaná péče o rány
- Analgetická léčba

Specifickým léčebným postupem v léčbě kalcifylaxe je parenterální podávání thiosulfátu sodného. Thiosulfát sodný je používán k léčbě intoxikací kyanidy. Jeho podání u pacientů s kalcifylaxí je tzv. off-label indikace mimo rámec SPC. Mechanismus příznivého účinku thiosulfátu u kalcifylaxe není jednoznačně znám, ale předpokládá se, že thiosulfát zvyšuje rozpustnost kalciových depozit jejich konverzí na rozpustný thiosulfát vápenatý. Thiosulfát se podává formou i.v. infuze v dávce 25 g 3 x týdně, a to až do zhojení kožních lézí, tzn. po dobu několika týdnů až měsíců.

Kalcifylaxe má vysokou mortalitu, udávanou v širokém rozmezí mezi 40-80%. V tomto rozmezí lze jednoznačně vysledovat vliv lokalizace lézí na prognózu nemocných, nejvyšší mortalitu mají mnohočetné léze na trupu, lepší prognózu mají pacienti s proximálními lézemi na končetinách a relativně nejlepší s postižením končetin distálně. V případě úmrtí na kalcifylaxi je bezprostřední příčinou smrti obvykle sepse a malnutrice.



Obr.č. 5.2.6.4 Úspěšná léčba kalcifylaxe thiosulfátem sodným. Chronologický postup zachycuje 6 měsíců léčby od iniciálního nálezu (nahore vlevo) až po úplné zhojení (dole vpravo). Archív autora.

5.3 Klinické konsekvence CKD-MBD: kostní komponenta

Postižení skeletu je integrální a logickou komponentou klinického syndromu CKD-MBD. Vlastní projevy ve smyslu kostní struktury se mohou projevovat jako abnormální hodnoty v kostním obratu, mineralizaci a objemu. Na základě těchto parametrů se kostní postižení diagnosticky dělí na několik definovaných jednotek: osteomalacie, mixed uremic osteopathy (smíšená uremická osteopatie), osteitis fibróza a adynamická kostní choroba. Takto detailní diagnostika ale vyžaduje provedení kostní biopsie, navíc se stanovením dynamických kostních parametrů, tzn. po předcházejícím značkování tetracyklinem. Tento proces je relativně náročný na provedení a v klinické praxi se příliš nepoužívá, i když KDIGO doporučení obsahují výčet indikací, kdy by měla být kostní biopsie provedena.

Klinická diagnostika kostního postižení je tak postavena na interpretaci nepřímých znaků kostního metabolismu. V praxi se jedná se zejména o sérové markery kostního metabolismu a posouzení výsledků zobrazovacích metod.

Sada základních markerů kostního metabolismu (tzn. CKD-MBD laboratorní komponenta, tzn. kalcium, fosfáty a PTH) se v této situaci rozšiřuje o hodnocení alkalické fosfatázy (ALP), nebo v případě potřeby jejího kostního izoenzymu. Vyšetření izoenzymů ALP je žádoucí indikovat u nejednoznačných elevací celkové ALP, kdy není možné spolehlivě určit, zda je elevace způsobena onemocněním skeletu nebo jater. Podobnou výpovědní hodnotu jako ALP (tzn. parametr kostního obratu) má stanovení osteokalcinu. Vyšetření jiných kostních parametrů v séru, tzn. těch, které se používají v diagnostice a léčbě osteoporózy, se u pacientů s CKD-MBD nedoporučuje, interpretace výsledků u CKD populace je jednoznačná.

Vzhledem k populačnímu vývoji v populaci CKD pacientů, kdy se prevalence CKD posouvá do stále vyšších věkových skupin, je logické, že u významné části CKD pacientů se v postižení skeletu kombinují změny specifické pro CKD-MBD s osteoporózou. Současná klinická doporučení toto reflektují a alespoň v omezené míře se k problematice osteoporózy u CKD pacientů vyjadřují.

V KDIGO doporučeních z roku 2009 se vyšetření kostní denzity (BMD, tzn. vyšetření k průkazu osteoporózy) nedoporučuje.

3.2.2 In patients with CKD stages 3–5D, with evidence of CKD–MBD, we suggest that BMD testing not be performed routinely, because BMD does not predict fracture risk as it does in the general population, and BMD does not predict the type of renal osteodystrophy (2B).

Obr.č. 5.3.1 Doslovná citace první verze KDIGO doporučení pro CKD-MBD z roku 2009, (KDIGO, 2009)

Je jistě pravdou, že stanovení BMD nemůže u CKD pacientů určit typ kostního postižení a sníženou BMD (T-skóre, Z-skóre) u CKD pacientů nelze jednoznačně interpretovat jako průkaz osteoporózy. V aktualizované verzi KDIGO doporučení z roku 2017 je ale již vyšetření BMD v indikovaných případech doporučeno.

3.2.1: In patients with CKD G3a–G5D with evidence of CKD-MBD and/or risk factors for osteoporosis, we suggest BMD testing to assess fracture risk if results will impact treatment decisions (2B).

Obr. č. 5.3.2 Doslovná citace recentní verze KDIGO doporučení pro CKD-MBD z roku 2017, (KDIGO, 2017)

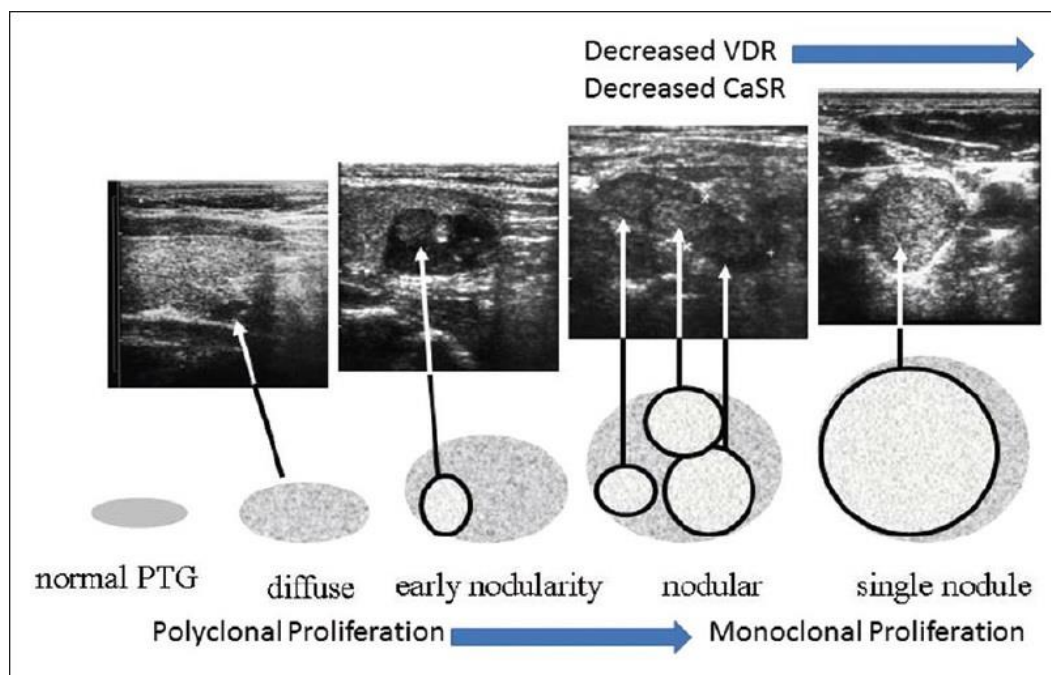
Použití metody DEXA a stanování BMD si tedy i u pacientů s CKD zachovává svou prediktivní hodnotu ve smyslu rizika fraktur. KDIGO doporučení z roku 2017 se ale nijak nevyjadřují k logicky vyplývající otázce, zde má být snížení BMD u CKD pacientů terapeuticky intervenováno a event. jakým způsobem. Převzetí farmakoterapeutických postupů, která jsou běžně používány v léčbě osteopózy běžné populace, je v omezené míře možné. Z formálního hlediska je možné bez omezení požití **denosumabu**, jehož použití u všech stupňů CKD je dle SPC možné a dávku není nutné nijak upravovat ve vztahu k eGFR. V klinickém použití denosumabu u CKD pacientů (včetně pacientů v dialyzačním léčení) je ale popsáno několik pacientů, u kterých podání denosumabu vedlo k těžké hypokalcémii a následně výrazné progresi hyperparathyreózy.

Další skupinou antiresorbčních preparátů, která je běžně používána v léčbě osteoporózy všeobecné populace, jsou bisfosfonáty. Do této skupiny je řazeno několik preparátů (alendronát, zolendronát, ibadronát), jejichž použití je možné bez zásadních omezení do stupně CKD G3. pro vyšší stupně CKD je jejich podání „off label“ a je spíše předmětem

klinických studií. Bisfosfonáty (stejně jako denosumab) mohou u CKD pacientů způsobit klinicky významnou hypokalcémií.

5.5. Pokročilá sekundární (terciální) hyperparathyreóza

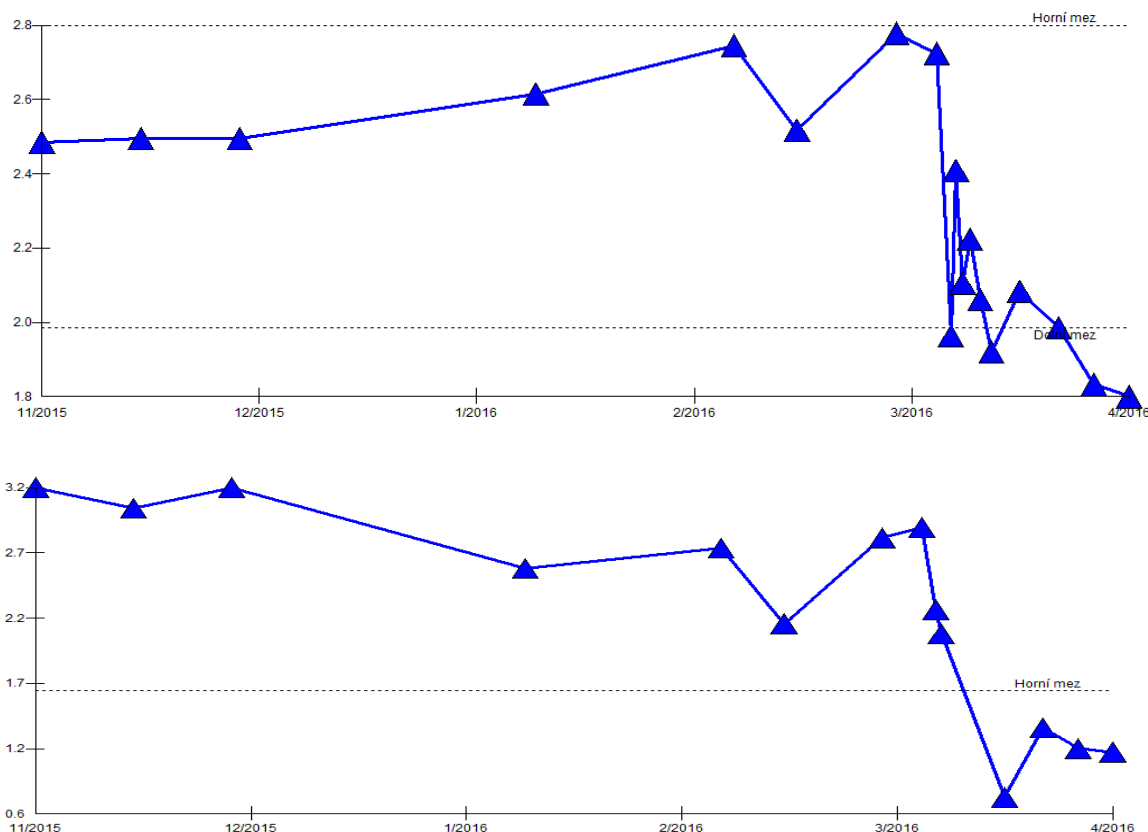
Klinicky definovanou jednotkou, která v sobě kombinuje, jak laboratorní, tak i cévní a kosní projevy CKD-MBD je pokročilá sekundární hyperparathyreóza. Retence fosfátů, ve většině případů dlouhodobá hyperfosfatémie, deficit vit. D a snížená exprese VDR a CaSR na povrchu hlavních buněk příštítných tělísek jsou hlavními faktory dlouhodobé stimulace tvorby a sekrece PTH. Protrahovaná stimulace PTH sekrece vede v některých případech (pokud není včas terapeuticky zasáhnuo) ke stavu, kdy se sekrece PTH stává již autonomní, nezávislá na regulační mechanismech. V klinické praxi se tento jev označuje jako terciální hyperparathyreóza. Odlíšení od SHPT je většinou možné na základě rozvoje hyperkalcémie. Elevace fosfátů i PTH jsou obligatorními nálezy u SHPT, nicméně je-li zachována regulace sekrece PTH, tak zvýšení kalcémie působí na PTH sekreci supresivně. V podmínkách autonomní sekrece PTH již tato zpětná vazba není efektivní, PTH indukuje vysoký kostní obrát a následná hyperkalcémie nesuprimuje sekreci dalších molekul PTH. Spolu s funkční autonomií PTH sekrece se příštítná tělíska mění o morfologicky. Vystupňovaná PTH sekrece indukuje hyperplazii, korelátem nezávislé sekrece je nález adenomu, resp. monoklonální proliferace.



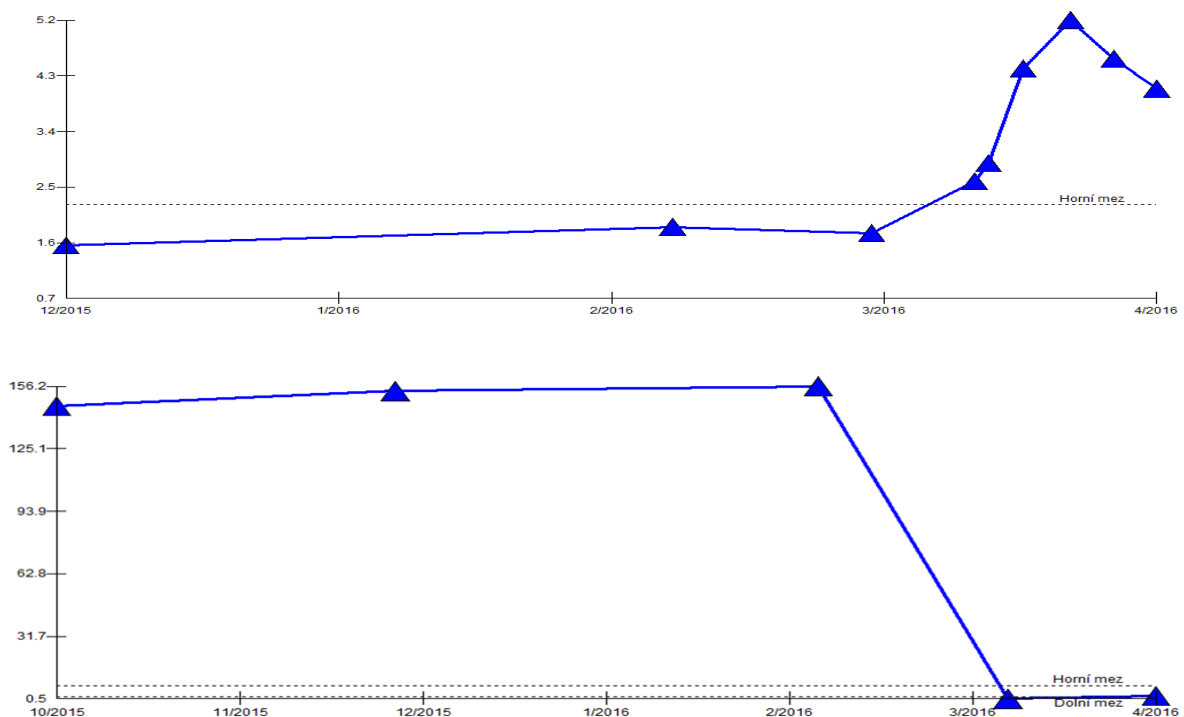
Obr.č. 5.5.1. Rozvoj hyperplazie příštítných tělísek v podmínkách CKD. (Chandran M, 2019)

Klinické projevy pokročilé SHPT nebo terciální hyperparathyreózy mohou být pestré, ve většině případů pacienti popisují svalovou slabost (proximální svaly končetin), někdy až svalové event. kloubní a kostní bolesti. Porucha motoriky je u pokročilých stádií pravidlem. Relativně specifické jsou RTG změny, na drobných kloubech rukou a kalvě jsou patrné subperiostální resorbce, častá je nálezní pokročilých cévní kalcifikací.

Léčba je farmakologická nebo operační (parathyroidectomie). Farmakologická léčba je založena kombinací použití preparátů vit. D, preferenčně ze skupiny selektivních VDRA, fosfátových vazáčů a kalcimimetik (cinacalcet, paricalcitol). Úspěch farmakologické léčby je do značné míry podmíněn compliance pacienta. V pokročilých případech je preferována operační extirpace příštítného tělíska (po jeho lokalizaci zobrazovacími metodami (UZ, CT, MIBI). Po úspěšné parathyroidectomii se rozvíjí typická kaskáda biochemických změn, dominantně nastává rychlý rozvoj hypokacémie, tzv. sy. hladové kosti (hungry bone sy.)



Obr.č. 5.5.2 Kinetika kalcia (horní graf, mmol/l) a fosfátů (dolní graf, mmol/l) po úspěšné parathyroidectomii, provedené v 3/2016.



Obr.č. 5.5.3 Kinetika ALP (horní graf, ukat/l) a PTH (dolní graf, pmol/l) po úspěšné parathyreoidectomii, provedené v 3/2016.

Vychytáváním „hladovou“ kostí krátce po parathyreoidectomii nastává hypokalcémie, která může být hluboká, symptomatická a *de facto* i život ohrožující. Suplementace kalcia parenterální cestou je nutné ve většině případů. Prudce klesá i fosfatémie, naopak dočasně se zvyšuje hodnota alkalické fosfatázy. PTH klesá velmi rychle – s ohledem na krátký poločas už několik hodin po výkonu lze odebrat hladinu PTH a ověřit tak úspěch operace. Z pohledu metabolismu fosfátů je prudký pooperační pokles důkazem toho, že hyperfosfatémie u pokročilé SHPT není nutně podmíněna exogenní příjmem fosfátů, ale může být i důsledkem nadměrné mobilizace fosfátů ze skeletu při vysokém kostní obratu, který indukuje excesivní sekrece PTH.

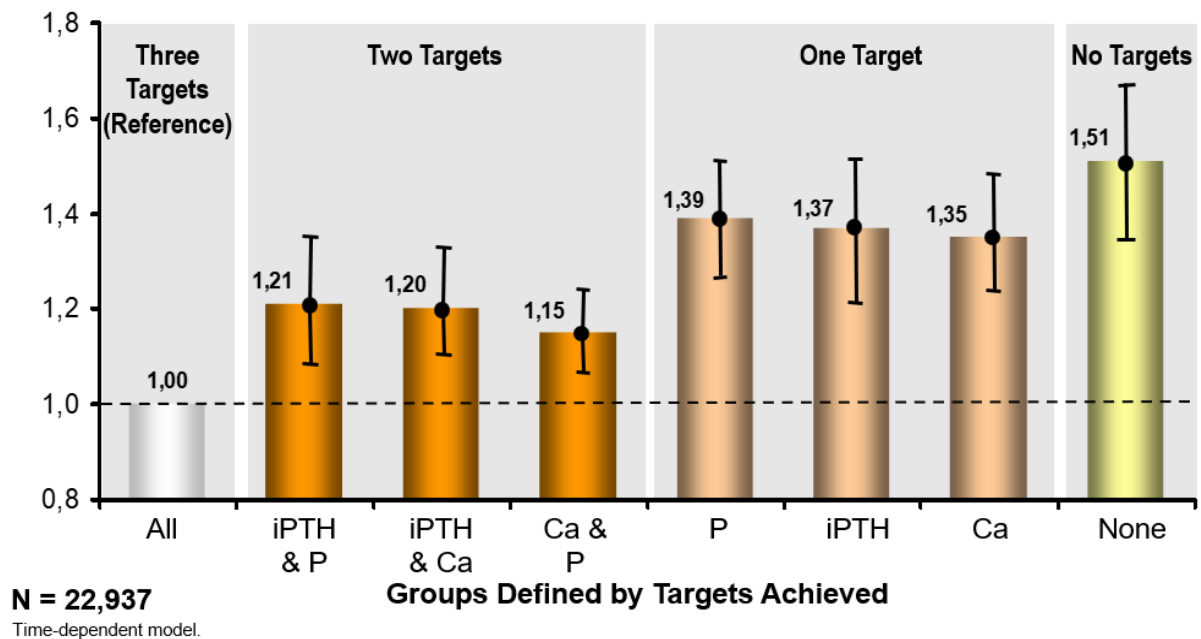
5.6 Klinické konsekvence CKD-MBD: ovlivnění mortality

Snížení morbidity a mortality je klíčovým terapeutickým cílem v péči o pacienty s chronickým onemocněním ledvin. Laboratorní abnormality, spojené s CKD-MBD, jsou ale jen ve výjimečných extrémních případech přímou příčinou komplikací nebo úmrtí. Takovou přímou kauzální souvislost lze předpokládat u případů velmi výrazné odchylky v metabolismu kalcia

(extrémní hypo/hyperkalcémie), která se může na rozvoji komplikací nebo i úmrtí podílet svým arytmogenním působením.

Naopak zcela běžné (de facto univerzální) je dlouhodobé ovlivnění mortality parametry CKD-MBD chronicky působícími a v některých případech i zprostředkovanými mechanismy.

Odchytky v laboratorních hodnotách parametrů CKD-MBD mimo cílové hodnoty (tzn. v obou směrech) jsou spojeny v se zvýšením mortalitního rizika.

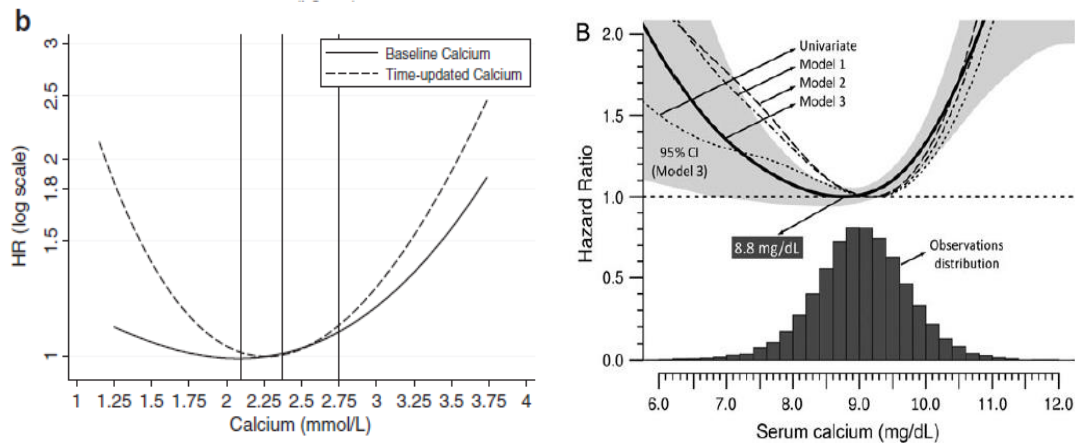


Obrázek. č. 5.6.1 Nárůst mortalitního rizika na základě dosahování, resp. nedosahování cílových hodnot 3 klíčových parametrů CKD-MBD, kalcia, fosfátů a parathormonu (Danese MD, 2008)

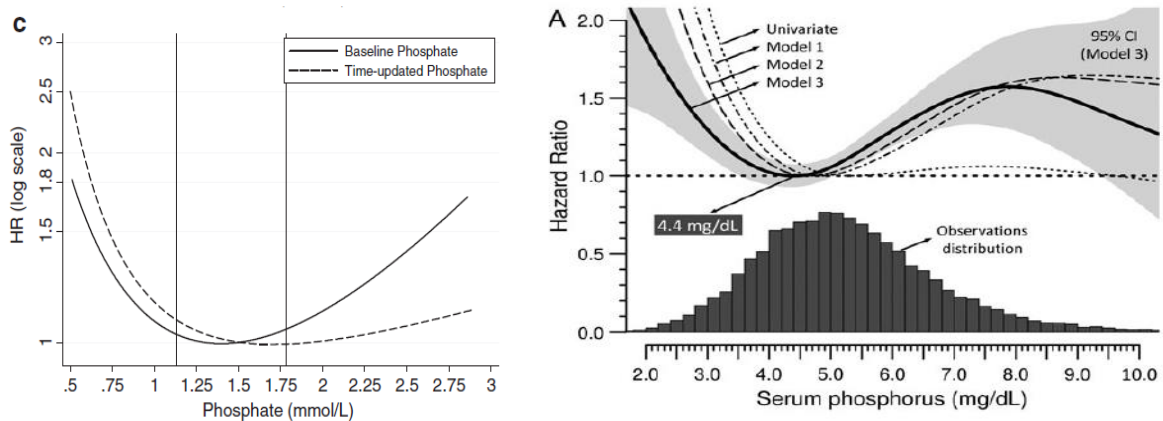
Z uvedeného grafu je patrné, že nedosahování cílových hodnot u jednoho z parametrů CKD-MBD navyšuje mortalitní riziko o 15%-20%, Při nedosahování cílových hodnot pro 2 nebo všechny 3 parametry se mortalitní rizika sčítají a nakonec může být mortalitní riziko zvýšeno až o 51% při nedosahování cílových hodnot ve všech 3 parametrech. Tato studie hodnotila uvedená data retrospektivně jako observační, neintervenci studii, tzn. jednoznačně se jedná o průkaz asociace, nikoli kauzality. Předmětem studie nebylo, jakými terapeutickými nástroji (intervencemi) bylo cílových hodnot dosaženo. Tyto formální nedostatky (ve srovnání s prospektivní, intervenční RCT) do značné míry kompenzuje velký počet zařazených subjektů, který činí výstupy z takového typu sledování klinicky relevantní.

V podobném duchu tzn. v rámci observační, retrospektivní, neintervenci studie je možné sledovat vliv na mortalitní riziko i u jednotlivých parametrů CKD-MBD separátně. Takto byly koncipovány 2 velké, observační, neintervenci studie, které hodnotily vliv hodnot kalcia,

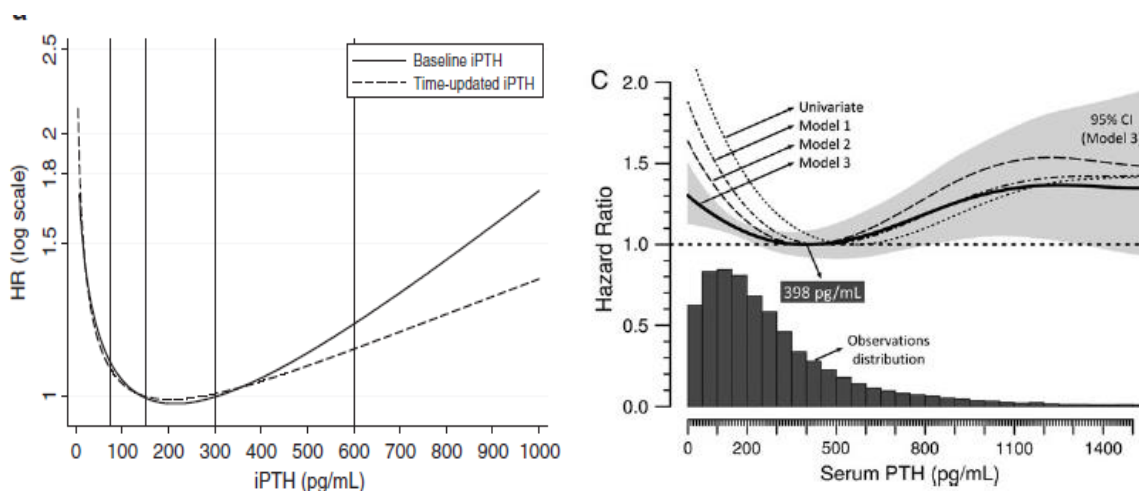
fosfátů a PTH na mortalitu pacientů s CKD G5D, tzn. pacientů v dialyzačním programu. Jednalo se o studii ARO s 7970 pacienty a mediánem sledování 20,3 měsíce a o studii COSMOS se 6797 zařazenými pacienty a průměrnou dobou sledování 3 roky. Grafické znázornění výsledků těchto studií ukazují Obr.č-5.6.2, , Obr.č. 5.6.3 a Obr.č. 5.6.4.



Obr.č. 5.6.2 Rozložení mortalitního rizika na základě predialyzačních koncentrací kalcia ve studii ARO (vlevo) a COSMOS (vpravo) . (Floege J,2011, Fernandez-Martin, 2015)



Obr.č. 5.6.3 Rozložení mortalitního rizika na základě predialyzačních koncentrací fosfátů ve studii ARO (vlevo) a COSMOS (vpravo) . (Floege J,2011, Fernandez-Martin, 2015)



Obr.č. 5.6.4 Rozložení mortalitního rizika na základě predialyzačních koncentrací PTH ve studii ARO (vlevo) a COSMOS (vpravo). (Floege J, 2011, Fernandez-Martin, 2015)

Přes metodické rozdíly jsou výsledky obou observačních studií až v překvapivé shodě. Při hodnocení asociace predialyzační kalcémie s mortalitním rizikem se jako nejméně rizikové ukazují koncentrace kalcia v rozmezí 2-2,5 mmol/l. Což je ve shodě s recentním textem KDIGO doporučení z roku 2017. Při stejném hodnocení predialyzační fosfatémie je nejnižší mortalitní riziko spojeno s fosfatémií v intervalu 1,2-1,7 mmol/l. Nejnižší mortalitní riziko je spojeno s koncentrací PTH v intervalu 200-400 pg/ml.

6. Klinická doporučení pro diagnostiku a léčbu CKD-MBD

Odborná doporučení (guidelines) se v posledních 20 letech v klinické praxi stala hlavní formou implementace postupů, souhrnně označovaných jako medicína založená na důkazech (evidence based medicine). Guidelines jsou obvykle tvořeny skupinou renomovaných odborníků pro danou oblast, a to obvykle na národní, nadnárodní nebo celosvětové (globální) úrovni. Klíčovým zdrojem pro tvorbu klinických doporučení je odborná medicínská literatura.

Tvorba nových, resp. aktualizace již existujících guidelines je obvykle iniciována kumulací zásadních nových dat, které přinášejí nové informace v diagnostice a/nebo léčbě v oblasti, na kterou je klinické doporučení zaměřeno. Prvním faktickým krokem v tvorbě guidelines je definice kritérií pro výběr odborných publikací, jejichž závěry budou při formulování jednotlivých doporučení zohledněny. Jednoznačným kritériem je v tomto směru časový rozsah akceptovaných publikací, obvykle daný časovým intervalem zveřejnění odborných publikací. Dalším kritériem je obvykle typ publikovaných sdělení, v naprosté většině se jedná o publikace vlastních výzkumných prací (tzv. original articles), přehledové články pro tvorbu klinických doporučení většinou nejsou akceptovány.

Publikace, které publikují vlastní výsledky, jsou dále hodnoceny (a event. z tvorby guidelines vyřazeny) za základě kvantitativních a kvalitativních kritérií. Kvalitativními kritérii jsou zejména metoda sběru a hodnocení dat, tzn. prospektivní vs. retrospektivní, observační vs. intervenční, randomizovaný vs. nerandomizovaný design apod. Kvantitativní kritériem je velikost zkoumané kohorty. Zejména v otázkách léčebných intervencí (např. farmakoterapie) je při tvorbě klinických doporučení kladen důraz na publikace nejvyšší kvality, tzn. na výsledky prospektivních, randomizovaných, dvojitě zaslepených studií. Nároky na „zdrojové publikace“ se mohou mezi jednotlivými klinickými doporučeními výrazně odlišovat, a to v některých případech i v rámci jednotlivých částí jednoho klinického doporučení. Při formulaci doporučení pro diagnostiku nebo léčbu velmi úzce definované oblasti je nutné akceptovat i data, získaná postupy s nižší bibliografickou hodnotou, protože jinak by s ohledem na velmi limitovaný celkový počet odborných publikací nebylo možné dané doporučení formulovat. V problematice CKD-MBD se typicky jedná o data, která se týkají diagnostického a terapeutického použití kostní biopsie. Takových publikací je tradičně velmi málo a pro formulaci klinických doporučení jsou tak akceptována i data nižší bibliografické kvality, např. sledování malých kohort nebo i kasuistická sdělení. Dalšími kritérii, která jsou hodnocena při posuzování akceptovatelnosti publikace pro tvorbu klinických doporučení je také kvalita použité metodiky hodnocení dat, a to včetně statistického zpracování.

Je logické, že pro každou jednotlivou položku konkrétního klinického doporučení je v době jeho tvorby dostupná různá míra literární evidence, a to jak ve smyslu kvantitativním (počty relevantních publikací, velikost použitých souborů), tak ve smyslu kvalitativním (typy publikovaných studií, relevance výsledků ve vztahu k formulaci doporučení apod). Každá jednotlivá položka konkrétního doporučení je tak stratifikována v tom smyslu, jaká míra evidence tuto konkrétní formulaci podporuje.

Tato „stratifikace“ jednotlivých částí klinického doporučení může být realizována relativně jednoduše tím, že každá část je označena jako „opinion“ (názor) nebo „evidence“ (důkaz). Tento jednoduchý způsob je používán v amerických nefrologických doporučeních, označovaných jako DOQI resp. KDOQI. Recentně nejrozšířenější klinická doporučení v nefrologii jsou celosvětová (globální) a jsou označována jako KDIGO. Způsob stratifikace evidence v nich je ale jiný. Vlastní formulace resp. její „síla“ je označena jako Level 1 („we recommend“, tzn. doporučení) jako Level 2 („we suggest“, tzn. návrh) nebo jako „not graded“, tzn. neurčeno). Následně je kvalita literární evidence pro dané tvrzení označena písmenem (A,B,C,D), takže jednotlivé formulace v KDIGO doporučeních jsou označeny kombinací čísla a písmena, např 1A, 2B atd.

6.1 KDOQI doporučení 2003

Americká nefrologická doporučení vznikají, resp. vznikala pod gescí National Kidney Foundation (NKF). První série těchto klinických doporučení se týkala výlučně „dialyzačních“ témat, což reflektovala i používaná zkratka DOQI (Dialysis Outcome Quality Initiative). V roce 1999 bylo zaměření těchto klinických doporučení rozšířeno na širší oblast, postihující de facto celou šíři klinické nefrologie. Od této doby byla tato doporučení označována jako KDOQI (Kidney Disease Outcome Quality Initiative). V roce 2003 byla publikována klinická doporučení: K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Bone Metabolism and Disease in Chronic Kidney Disease. (NKF, 2003). Tato doporučení logicky nemají ve svém názvu ani textu tematicky identický recentně používaný termín CKD-MBD, který v té době ještě nebyl konstituován. Od roku 2012 NKF-KDOQI již nepublikuje klinická doporučení samostatně, ale zveřejňuje své vlastní komentáře k celosvětově publikovaným KDIGO doporučením.

Struktura K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Bone Metabolism and Disease in Chronic Kidney Disease z roku 2003 je následující:

1. Posouzení metabolismu kalcia a fosforu
2. Určení kostní nemoci, spojené s chronickým onemocněním ledvin

3. Vyšetření sérových koncentrací fosforu
4. Omezení dietního příjmu fosforu u pacientů s chronickým onemocněním ledvin
5. Použití fosfátových vazačů u pacientů s chronickým onemocněním ledvin
6. Sérové kalcium a kalcio-fosfátový součin
7. Prevence a léčba nedostatečnosti a deficitu vitamínu D u pacientů s chronickým onemocněním ledvin
8. Léčba vitamínem D u pacientů s chronickým onemocněním ledvin
9. Koncentrace kalcia v dialyzátu
10. Amyloidóza, spojená s β_2 -mikroglobulinem
11. Předávkování hliníkem a hliníková toxicita u pacientů s chronickým onemocněním ledvin
12. Léčba hliníkové intoxikace
13. Léčba kostní choroby
14. Parathyreoidektomie u pacientů s chronickým onemocněním ledvin
15. Metabolická acidóza
16. Kostní onemocnění u příjemců transplantované ledviny

Z hlediska sérových koncentrací minerálů, klíčových pro kostní metabolismus, tzn. kalcia a fosfátů jsou zásadní doporučení obsažena v kapitolách 6 (cílové hodnoty kalcémie) a 3 (cílové hodnoty fosfatémie). Cílové hodnoty PTH, jakožto dalšího parametru kostního metabolismu jsou obsaženy v kapitole 1.4.

GUIDELINE 6. SERUM CALCIUM AND CALCIUM-PHOSPHORUS PRODUCT (p S77)

In CKD Patients (Stages 3 and 4):

6.1 The serum levels of corrected total calcium should be maintained within the “normal” range for the laboratory used. (EVIDENCE)

In CKD Patients With Kidney Failure (Stage 5):

6.2 Serum levels of corrected total calcium should be maintained within the normal range for the laboratory used, preferably toward the lower end (8.4 to 9.5 mg/dL [2.10 to 2.37 mmol/L]). (OPINION)

GUIDELINE 3. EVALUATION OF SERUM PHOSPHORUS LEVELS (p S62)

- 3.1 In CKD patients (Stages 3 and 4), the serum level of phosphorus should be maintained at or above 2.7 mg/dL (0.87 mmol/L) (EVIDENCE) and no higher than 4.6 mg/dL (1.49 mmol/L). (OPINION)
- 3.2 In CKD patients with kidney failure (Stage 5) and those treated with hemodialysis or peritoneal dialysis, the serum levels of phosphorus should be maintained between 3.5 to 5.5 mg/dL (1.13 to 1.78 mmol/L). (EVIDENCE)

1.4 The target range of plasma levels of intact PTH in the various stages of CKD are denoted in Table 15.

Table 15. Target Range of Intact Plasma PTH by Stage of CKD

CKD Stage	GFR Range (mL/min/1.73 m ²)	Target "intact" PTH (pg/mL [pmol/L])
3	30-59	35-70 [3.85-7.7 pmol/L] (OPINION)
4	15-29	70-110 [7.7-12.1 pmol/L] (OPINION)
5	<15 or dialysis	150-300 [16.5-33.0 pmol/L] (EVIDENCE)

Obr.č. 6.1.1 Doslovné znění KDOQI doporučení pro cílové hodnoty kalcia, fosfátů a PTH u pacientů ve stadiu CKD G3-4 a G5. (NKF, 2003)

KDOQI doporučení z roku 2003 ve většině případů rozlišovala ve svých formulacích funkčně pacienty s chronickým onemocněním ledvin (CKD patients stages 3 and 4) a pacienty s chronickým onemocněním selháním ledvin (CKD patients with kidney failure stage 5), u některých formulací těchto doporučení byla tato kategorie ještě upřesněna o dodatek, je-li pacient léčen hemodialýzou či peritoneální dialýzou. Pro definici cílových hodnot markerů kostního metabolismu toto je toto rozlišení důležité, i když formulace se pro obě skupiny příliš neliší. Naprosto klíčové je toto rozlišení (tzn. zda je pacient již léčen dialyzační metodou) pro formulování terapeutických doporučení pro oblast CKD-MBD, která budou citována dále.

KDOQI doporučení formulují cílové hodnoty pro kalcémii u pacientů s CKD stadia G3 a G4 tak, že by měla koncentrace kalcia v séru být udržována v „normálním“ rozmezí. Toto je poměrně nekonkrétní formulace, která zakládá jistou interpretační nejednotnost. V případě cílové kalcémie pro pacienty s CKD stadia 5 a pro pacienty léčené hemodialýzou či peritoneální dialýzou jsou cílové hodnoty formulovány jako „preferenčně dolní okraj normálního rozmezí“ s citací rozmezí 2,10 – 2,37 mmol/l. Formulace s uvedením konkrétního číselného rozmezí je z pohledu běžné klinické praxe jednoznačně benefiční.

Pro fosfatéii definují KDOQI doporučení pro obě funkční skupiny konkrétní, číselně definovaný interval. Pro CKD stadia G3 a G4 jako 0,87 – 1,49 mmol/l a pro stadium G5 jako 1,13 – 1,78 mmol/l. Stanovení horní cílové hodnoty pro obě funkční kategorie je logickým a očekávaným faktem, který reflektuje klinicky známou a vědecky mnohokrát doloženou zákonitost, že hyperfosfatémie je jedním z klíčových patofyziologických mechanismů rozvoje komplikací, spojených s chronickým onemocněním ledvin. Fakt, že cílové rozmezí pro fosfatéii je ohraničeno i spodní mezní hodnotou, je podmíněn prokázanou asociací “nízkých” hodnot fosfatémie u CKD pacientů a proteinové malnutrice, kdy pozitivní efekt nízké fosfatémie je převážen negativními dopady malnutrice, včetně efektu na morbiditu a mortalitu.

Cílové hodnoty pro parathormon jsou v KDOQI doporučeních formulovány odstupňovaně tak, že se snižující se eGFR postupně narůstají hodnoty pro cílové rozmezí pro PTH. Tento fenomén je klinickým korelátem známého fenoménu “rezistence skeletu na PTH”, který je spojen s progredující renální nedostatečností. Zatímco u CKD G3 je doporučované cílové rozmezí přibližně shodné s normálními fyziologickými hodnotami PTH zdravé populace (3,75 –7,7 pmol/l), ve stadiu CKD G4 je již pro normální kostní metabolismus nutné udržovat PTH v cílovém rozmezí 7,7 –12,1 pmol, které odpovídá cca dvojnásobku normálních hodnot a pro nejvyšší stupeň CKD je cílové rozmezí stanoveno na 16-33 pmol/l, což odpovídá cca 5 násobku horní hranice normálního rozmezí.

KDOQI doporučení ještě pracují s hodnotou tzv. kalcium-fosfátového součinu (CaxP, calcium-phosphate product), která je prostým aritmetickým součinem hodnoty kalcémie a fosfatémie. Tato veličina byla posléze v dalších klinických doporučeních opuštěna. Vysoká hodnota CaxP byla obligatorně spojena s negativními klinickými výstupy. Toto je logickým korelátem klinicky doložitelného faktu, že kombinace výrazné hyperfosfatémie a hyperkalcémie při CKD je stran morbidity a mortality jednou z nejrizikovějších klinických situací. Nicméně bez znalosti jednotlivých koncentrací obou minerálů samotná hodnota CaxP neumožňovala cílenou terapeutickou intervenci, tzn. pro stanovení vhodného terapeutického algoritmu CKD-MBD byla samotná hodnota CaxP prakticky nepoužitelná.

Ve terapeutické části KDOQI doporučení, jsou konkretizovány postupy, jak intervenovat případné odchylky od cílových hodnot v sérové kalcémii, fosfatémii, koncentraci PTH a sérových hodnotách vitamínu D. Terapeutické ovlivnění fosfatémie je doporučeno prostřednictvím 2 „klasických“ terapeutických mechanismů, a to restrikce příjmu fosfátů dietou a použitím fosfátových vazačů. KDOQI doporučení z roku 2003 nezmiňuje nijak terapeutické využití modifikace dialyzačních parametrů.

GUIDELINE 4. RESTRICTION OF DIETARY PHOSPHORUS IN PATIENTS WITH CKD (p S63)

- 4.1 Dietary phosphorus should be restricted to 800 to 1,000 mg/day (adjusted for dietary protein needs) when the serum phosphorus levels are elevated >4.6 mg/dL (1.49 mmol/L) at Stages 3 and 4 of CKD, (OPINION) and >5.5 mg/dL (1.78 mmol/L) in those with kidney failure (Stage 5). (EVIDENCE)**
- 4.2 Dietary phosphorus should be restricted to 800 to 1,000 mg/day (adjusted to dietary protein needs) when the plasma levels of intact PTH are elevated above target range of the CKD Stage (see Table 15 in Guideline 1). (EVIDENCE)**
- 4.3 The serum phosphorus levels should be monitored every month following the initiation of dietary phosphorus restriction. (OPINION)**

Obr.č. 6.1.2 Doslovné znění KDOQI doporučení prorestrikci příjmu fosfátů dietou. (NKF, 2003)

Pro všechna stadia CKD tedy KDOQI doporučení v kapitole 4.1.používají jednotné rozmezí pro dietní omezení perorálního příjmu fosfátů dietou, a to na 800-1000 mg denně.

Doporučení pouze pro různá stadia CKD určují specifickou hodnotu fosfatémie, při které by k dietní restrikci příjmu fosfátů mělo být přistoupeno. Za klinicky relevantní lze považovat doporučení 4.2, které specifikuje použití dietní restrikce příjmu fosfátů při zvýšených hodnotách PTH. Toto doporučení reflektuje patofyziologickou provázanost hyperfosfatémie a hyperparathyreózy u CKD.

GUIDELINE 5. USE OF PHOSPHATE BINDERS IN CKD (p S70)

In CKD Patients (Stages 3 and 4):

- 5.1 If phosphorus or intact PTH levels cannot be controlled within the target range (see Guidelines 1, 3), despite dietary phosphorus restriction (see Guideline 4), phosphate binders should be prescribed. (OPINION)**
- 5.2 Calcium-based phosphate binders are effective in lowering serum phosphorus levels (EVIDENCE) and may be used as the initial binder therapy. (OPINION)**

In CKD Patients with Kidney Failure (Stage 5):

- 5.3 Both calcium-based phosphate binders and other noncalcium-, nonaluminum-, and nonmagnesium-containing phosphate-binding agents (such as sevelamer HCl) are effective in lowering serum phosphorus levels (EVIDENCE) and either may be used as the primary therapy. (OPINION)**
- 5.4 In dialysis patients who remain hyperphosphatemic (serum phosphorus >5.5 mg/dL [1.78 mmol/L]) despite the use of either of calcium-based phosphate binders or other noncalcium-, nonaluminum-, nonmagnesium-containing phosphate-binding agents, a combination of both should be used. (OPINION)**
- 5.5 The total dose of elemental calcium provided by the calcium-based phosphate binders should not exceed 1,500 mg/day (OPINION), and the total intake of elemental calcium (including dietary calcium) should not exceed 2,000 mg/day. (OPINION)**
- 5.6 Calcium-based phosphate binders should not be used in dialysis patients who are hypercalcemic (corrected serum calcium of >10.2 mg/dL [2.54 mmol/L]), or whose plasma PTH levels are <150 pg/mL (16.5 pmol/L) on 2 consecutive measurements. (EVIDENCE)**
- 5.7 Noncalcium-containing phosphate binders are preferred in dialysis patients with severe vascular and/or other soft-tissue calcifications. (OPINION)**
- 5.8 In patients with serum phosphorus levels >7.0 mg/dL (2.26 mmol/L), aluminum-based phosphate binders may be used as a short-term therapy (4 weeks), and for one course only, to be replaced thereafter by other phosphate binders. (OPINION) In such patients, more frequent dialysis should also be considered. (EVIDENCE)**

Obr.č. 6.1.3 Doslovné znění KDOQI doporučení pro použití fosfátových vazačů (NKF, 2003)

Kapitola 5 KDOQI doporučení je věnována použití fosfátových vazačů v managmentu fosfatémie u CKD pacientů. Tato kapitola logicky rozlišuje 2 funkční skupiny: Jednak pacienti s CKD stadia 3-4, tzn. pacienti většinou nedialyzované, u který je výskyt hyperfosfatémie většinou nízký. V této skupině prioritně doporučena dieta s restrikcí orálního příjmu fosfátů a pokud není možné dosáhnout takto kontroly fosfatémie nebo hyperparathyreózy, tak je doporučeno podání fosfátových vazačů. Jako iniciální léčba jsou pro tuto skupinu (CKD 3-4) preferovány vazače na bázi kalciových sloučenin.

Dominantně se část KDOQI doporučení, která se týká použití fosfátových vazačů, věnuje funkční skupině pacientů s CKD stadia 5, ve které je již podstatná část pacientů léčena dialyzační metodou a ve které je výskyt hyperfosfatémie mnohem vyšší, jak co se týká její četnosti, tak i její tíže. Tzn. KDOQI pro skupinu pacientů s CKD 5 doporučují v indikaci hyperfosfatémie použití jak kalciových, tak i nekalciových vazačů bez preference jedné ze

skupin. Při nedostatečném efektu je doporučeno použít kombinaci 2 různých vazačů. Použití vazačů na bázi kalcia je limitováno na celkovou dávku elementárního kalcia na 1500 mg/den a dále nejsou kalciové vazače doporučeny při pre-existující hyperkalcémii a nízké hodnotě PTH. Nekalciové vazače jsou preferovány u pacientů s cévními nebo jinými mimokostními kalcifikacemi. Fosfátové vazače obsahující hliník je možné používat na krátkou (4 týdenní) dobu v případě refrakterní hyperfosfatémie.

6.2 KDIGO doporučení 2009, resp. 2017

V roce 2003 byla nadací National Kidney Foundation iniciován vznik globální organizace KDIGO (Kidney Disease Improving Global Outcomes) s cílem celosvětově sjednotit (do té doby relativně roztržitou) tvorbu klinických doporučení v nefrologii. Tzn. zakladatelem byla stejná nadace, která v minulosti vydávala DOQI a KDOQI doporučení pro USA a mohla tedy využít svoje know-how pro tvorbu klinických doporučení. V roce 2013 se KDIGO stala organizačně nezávislou na NKF a je dnes nezávislou, dobrovolnou non-profitní organizací, která má formu nadace se sídlem v Belgii. Je řízena voleným výkonným výborem (Executive committee).

V návaznosti na konsensuální konferenci a její terminologické a metodické závěry byly klinická doporučení pro diagnostiku a léčbu CKD-MBD publikovány v roce 2009 (KDIGO, 2009) jako druhé tematické klinické doporučení v gesci KDIGO. V roce 2017 byla publikována druhá, aktualizovaná verze doporučení pro CKD-MBD (KDIGO, 2017). Obě verze se svým rozsahem, formou ani obsahem principálně neliší. Z tohoto důvodu se budu v této práci dominantně věnovat recentní, aktualizované verzi. Části, které byly v rámci KDIGO aktualizovány (tudíž verze z roku 2009 a 2017 se liší), jsou v textu KDIGO doporučení z roku 2017 označeny zvýrazněním rámečkem.

Členění aktualizovaných klinických doporučení KDIGO pro diagnostiku, evaluaci, prevenci léčbu CKD-MBD je následující:

1. Metodika tvorby guidelines
2. Úvod
- 3.1 Diagnostika CKD-MBD: Biochemické abnormality
- 3.2 Diagnostika CKD-MBD: Kost
- 3.3 Diagnostika CKD-MBD: Cévní kalcifikace
- 4.1 Léčba CKD-MBD cílená na snížení zvýšených fosfátů a udržení normálního kalcia

4.2 Léčba abnormálních hodnot PTH u CKD-MBD

4.3 Léčba kostí bisfosfonáty a ostatními preparáty na osteoporózu a růstovým hormonem

4.4 Evaluace a léčba onemocněné kostí po transplantaci

Cílové hodnoty vybraných parametrů CKD-MBD (tzv. laboratorní komponenta CKD-MBD) jsou obsaženy v kapitole 3.1.

Chapter 3.1: Diagnosis of CKD-MBD: biochemical abnormalities

3.1.1: We recommend monitoring serum levels of calcium, phosphate, PTH, and alkaline phosphatase activity beginning in CKD G3a (1C). In children, we suggest such monitoring beginning in CKD G2 (2D).

3.1.2: In patients with CKD G3a–G5D, it is reasonable to base the frequency of monitoring serum calcium, phosphate, and PTH on the presence and magnitude of abnormalities, and the rate of progression of CKD (Not Graded).

Reasonable monitoring intervals would be:

- In CKD G3a–G3b: for serum calcium and phosphate, every 6–12 months; and for PTH, based on baseline level and CKD progression.
- In CKD G4: for serum calcium and phosphate, every 3–6 months; and for PTH, every 6–12 months.
- In CKD G5, including G5D: for serum calcium and phosphate, every 1–3 months; and for PTH, every 3–6 months.
- In CKD G4–G5D: for alkaline phosphatase activity, every 12 months, or more frequently in the presence of elevated PTH (see Chapter 3.2).

In CKD patients receiving treatments for CKD-MBD, or in whom biochemical abnormalities are identified, it is reasonable to increase the frequency of measurements to monitor for trends and treatment efficacy and side effects (Not Graded).

3.1.3: In patients with CKD G3a–G5D, we suggest that 25(OH)D (calcidiol) levels might be measured, and repeated testing determined by baseline values and therapeutic interventions (2C). We suggest that vitamin D deficiency and insufficiency be corrected using treatment strategies recommended for the general population (2C).

3.1.4: In patients with CKD G3a–G5D, we recommend that therapeutic decisions be based on trends rather than on a single laboratory value, taking into account all available CKD-MBD assessments (1C).

3.1.5: In patients with CKD G3a–G5D, we suggest that individual values of serum calcium and phosphate, evaluated together, be used to guide clinical practice rather than the mathematical construct of calcium-phosphate product (Ca × P) (2D).

3.1.6: In reports of laboratory tests for patients with CKD G3a–G5D, we recommend that clinical laboratories inform clinicians of the actual assay method in use and report any change in methods, sample source (plasma or serum), or handling specifications to facilitate the appropriate interpretation of biochemistry data (1B).

Obr.č. 6.2.1 Doslovné znění KDIGO doporučení pro CKD-MBD pro laboratorní diagnostiku (KDIGO, 2017)

Doporučení pro laboratorní sledování stanoví mimo vlastního výčtu sledovaných ukazatelů i doporučenou frekvenci, se kterou mají být tyto parametry kontrolovány, a to ve vazbě na stupeň renální nedostatečnosti. Za mezní hodnotu, při které je indikováno pravidelné sledování parametrů CKD-MBD, je považováno funkční stadium CKD G3a (eGFR pod 1,0 ml/s) u dospělých a CKD G2 (eGFR pod 1,5 ml/s) u dětí. Výčet základních biochemických parametrů CKD-MBD obsahuje tyto sérové hodnoty: kalcium, fosfáty, parathormon a alkalická fosfatáza. Sledování všech těchto parametrů v definovaných frekvencích je doporučeno na vyšší úrovni (1C – formulace „we recommend“). Na úrovni návrhu (2c – we suggest) je pro stejné stupně CKD navrženo stanovení kalcidiolu 25(OH) vit.D. jakožto

parametru endogenního metabolismu vitamínu D nebo jeho exogenní substituce. KDIGO doporučení pro CKD-MBD v této části také doporučují, aby terapeutická rozhodnutí byla činěna preferenčně na základě hodnocení trendů spíše než jednotlivých biochemických stanovení. Hodnocení a rozhodování na základě matematického konstruktů kalcio-fosfátového součinu se nadále nedoporučuje, prioritní je hodnocení sérových hodnot kalcia a fosfátů separátně.

Doporučení po posouzení kostní komponenty CKD-MBD jsou v KDIGO obsaženy v kapitole 3.2.

Chapter 3.2: Diagnosis of CKD-MBD: bone

3.2.1: In patients with CKD G3a–G5D with evidence of CKD-MBD and/or risk factors for osteoporosis, we suggest BMD testing to assess fracture risk if results will impact treatment decisions (2B).

3.2.2: In patients with CKD G3a–G5D, it is reasonable to perform a bone biopsy if knowledge of the type of renal osteodystrophy will impact treatment decisions (Not Graded).

3.2.3: In patients with CKD G3a–G5D, we suggest that measurements of serum PTH or bone-specific alkaline phosphatase can be used to evaluate bone disease because markedly high or low values predict underlying bone turnover (2B).

3.2.4: In patients with CKD G3a–G5D, we suggest not to routinely measure bone-derived turnover markers of collagen synthesis (such as procollagen type I C-terminal propeptide) and breakdown (such as type I collagen cross-linked telopeptide, cross-laps, pyridinoline, or deoxypyridinoline) (2C).

3.2.5: We recommend that infants with CKD G2–G5D have their length measured at least quarterly, while children with CKD G2–G5D should be assessed for linear growth at least annually (1B).

Obr. č. 6.2.2 Doslovné znění KDIGO doporučení pro CKD-MBD pro diagnostiku kostních abnormalit (KDIGO, 2017)

U pacientů s CKD stadia G3a-G5D a/nebo s rizikovými faktory osteoporózy, je indikováno vyšetření kostní denzity (BMD), pokud výsledek tohoto vyšetření ovlivní další léčbu (na úrovni doporučení 2C). Provedení kostní biopsie je navrženo v těch případech, kde znalost typu kostního postižení (osteodysfrofie) ovlivní rozhodování o léčbě (míra evidence neuvedena). Pro skupinu pacientů s CKD-MBD stadia G3a-G5D není doporučeno rutinně vyšetřovat biochemické parametry kostní novotvorby a resorpce používané v diagnostice a léčbě osteoporózy běžné populace.

Doporučení pro vyšetření cévní komponenty komplexu CKD-MBD jsou obsaženy v kapitole 3.3.

Chapter 3.3: Diagnosis of CKD-MBD: vascular calcification

- 3.3.1: In patients with CKD G3a–G5D, we suggest that a lateral abdominal radiograph can be used to detect the presence or absence of vascular calcification, and an echocardiogram can be used to detect the presence or absence of valvular calcification, as reasonable alternatives to computed tomography-based imaging (2C).
- 3.3.2: We suggest that patients with CKD G3a–G5D with known vascular or valvular calcification be considered at highest cardiovascular risk (2A). It is reasonable to use this information to guide the management of CKD-MBD (Not Graded).

Obr.č. 6.2.3 Doslovné znění KDIGO doporučení pro CKD-MBD pro diagnostiku cévních kalcifikací (KDIGO, 2017)

V úrovni návrhu (evidence 2C) je doporučeno cévní kalcifikace u pacientů s CKD G3a-G5D detekovat resp. kvantifikovat provedením laterálního konvenčního rentgenového snímku břišní aorty nebo valvulární kalcifikace pomocí echokardiografie. Obě tato vyšetření jsou považována za alternativu k vyšetření cévních kalcifikací počítačovou tomografií.

Doporučení pro snížení zvýšených hodnot fosfátů a udržení cílových hodnot kalcémie jsou obsažena v kapitole 4.1.

Chapter 4.1: Treatment of CKD-MBD targeted at lowering high serum phosphate and maintaining serum calcium

- 4.1.1: In patients with CKD G3a–G5D, treatments of CKD-MBD should be based on serial assessments of phosphate, calcium, and PTH levels, considered together (Not Graded).
- 4.1.2: In patients with CKD G3a–G5D, we suggest lowering elevated phosphate levels toward the normal range (2C).
- 4.1.3: In adult patients with CKD G3a–G5D, we suggest avoiding hypercalcemia (2C). In children with CKD G3a–G5D, we suggest maintaining serum calcium in the age-appropriate normal range (2C).
- 4.1.4: In patients with CKD G5D, we suggest using a dialysate calcium concentration between 1.25 and 1.50 mmol/l (2.5 and 3.0 mEq/l) (2C).
- 4.1.5: In patients with CKD G3a–G5D, decisions about phosphate-lowering treatment should be based on progressively or persistently elevated serum phosphate (Not Graded).
- 4.1.6: In adult patients with CKD G3a–G5D receiving phosphate-lowering treatment, we suggest restricting the dose of calcium-based phosphate binders (2B). In children with CKD G3a–G5D, it is reasonable to base the choice of phosphate-lowering treatment on serum calcium levels (Not Graded).

- 4.1.7: In patients with CKD G3a–G5D, we recommend avoiding the long-term use of aluminum-containing phosphate binders and, in patients with CKD G5D, avoiding dialysate aluminum contamination to prevent aluminum intoxication (1C).

- 4.1.8: In patients with CKD G3a–G5D, we suggest limiting dietary phosphate intake in the treatment of hyperphosphatemia alone or in combination with other treatments (2D). It is reasonable to consider phosphate source (e.g., animal, vegetable, additives) in making dietary recommendations (Not Graded).

- 4.1.9: In patients with CKD G5D, we suggest increasing dialytic phosphate removal in the treatment of persistent hyperphosphatemia (2C).

Obr.č. 6.2.4 Doslovné znění KDIGO doporučení pro CKD-MBD pro terapeutické intervence hodnot kalcia a fosfátů (KDIGO, 2017)

Prakticky všechna doporučení této kapitoly jsou stratifikována jako evidence 2C-D, nebo jako „not graded“. Pro pacienty stadia CKD G3-G5D nejsou jednoznačně, tzn. číselnou hodnotou resp. intervalem stanovena cílová rozmezí pro kalcémii a fosfatémii. Pro fosfatémie KDIGO doporučení navrhuje „snižování zvýšených hodnot k normálnímu rozmezí“, pro kalcémii pak „vyhnout se hyperkalcémii“. Dále je pro dialyzované pacienty doporučeno používání dialyzačního roztoku o koncentraci kalcia 1,25 – 1,5 mmol/l. Rozhodnutí o léčbě hyperfosfatémie má být založeno na perzistující a progredující hyperfosfatémii. Použití fosfátových vazačů na bázi kalcia v léčbě hyperfosfatémie má být omezeno a podávání vazačů na bázi hliníku po delší interval zcela opuštěno. V léčbě hyperfosfatémie má být dietní omezení příjmu fosfátů použito jako samostatná léčba nebo v kombinaci s jinými opařeními. U pacientů ve stadiu CKD G5D je navrženo v případě perzistentní hyperfosfatémie zvýšit dialyzační odstraňování fosfátů.

Doporučení k léčbě abnormálních hodnot parathormonu je obsahem kapitoly 4.2.

Chapter 4.2: Treatment of abnormal PTH levels in CKD-MBD

4.2.1: In patients with CKD G3a–G5 not on dialysis, the optimal PTH level is not known. However, we suggest that patients with levels of intact PTH progressively rising or persistently above the upper normal limit for the assay be evaluated for modifiable factors, including hyperphosphatemia, hypocalcemia, high phosphate intake, and vitamin D deficiency (2C).

4.2.2: In adult patients with CKD G3a–G5 not on dialysis, we suggest that calcitriol and vitamin D analogs not be routinely used (2C). It is reasonable to reserve the use of calcitriol and vitamin D analogs for patients with CKD G4–G5 with severe and progressive hyperparathyroidism (*Not Graded*).

In children, calcitriol and vitamin D analogs may be considered to maintain serum calcium levels in the age-appropriate normal range (*Not Graded*).

4.2.3: In patients with CKD G5D, we suggest maintaining iPTH levels in the range of approximately 2 to 9 times the upper normal limit for the assay (2C).

We suggest that marked changes in PTH levels in either direction within this range prompt an initiation or change in therapy to avoid progression to levels outside of this range (2C).

4.2.4: In patients with CKD G5D requiring PTH-lowering therapy, we suggest calcimimetics, calcitriol, or vitamin D analogs, or a combination of calcimimetics with calcitriol or vitamin D analogs (2B).

4.2.5: In patients with CKD G3a–G5D with severe hyperparathyroidism (HPT) who fail to respond to medical or pharmacological therapy, we suggest parathyroidectomy (2B).

Obr.č. 6.2.4 Doslovné znění KDIGO doporučení pro CKD-MBD pro cílové hodnoty a terapeutické intervence PTH (KDIGO, 2017)

Hodnoty PTH se u pacientů s CKD významně podílejí na ovlivnění a regulaci ostatních komponent CKD-MBD, tzn. na hodnotách kalcémie, fosfatémie, výskytu a tíži vaskulárních kalcifikací a kostní morfologii. Přes toto komplexní působení nejsou v KDIGO doporučeních jednoznačně definovány cílové hodnoty pro nedialyzované pacienty s CKD G3a-G5. Pro dialyzované pacienty ve stadiu CKD 5D je cílové rozmezí pro PTH definováno jako: „2-9 násobek horní meze normálního rozmezí pro dané stanovení PTH (evidence 2C). U pacientů s progresivním a perzistujícím vzestupem PTH je primárně doporučeno zhodnocení přidružených faktorů pro vzestup PTH, jako jsou hyperfosfatémie, hypokalcémie, vysoký příjem fosfátů dietou a deficit vit. D. U nedialyzovaných pacientů s CKD G3a-G5 by podávání preparátů vitamínu D z indikace snížení PTH hodnot nemělo být rutinou, ale mělo by být rezervováno pro případy progresivní hyperparathyreózy. U dialyzovaných pacientů s CKD G5D, kteří vyžadují snížení hodnot PTH, je pro terapii navrženo používání kalcimimetik, kalcitriolu, analog vit.D nebo jejich vzájemné kombinace. Chirurgické odstranění příštítných tělísek (parathyreoidektomie) je doporučena (evidence 2B) pro pacienty, který nereagují na konzervativní, farmakologickou léčbu. Část KDIGO doporučení pro CKD-MBD 4.3 a 4.4 se věnuje léčbě osteopózy, např. bisfosfonáty, léčbě růstovým hormonem a diagnostice a léčbě CKD-MBD po transplantaci ledviny.

6.3 Srovnání KDOQI a KDIGO doporučení

Významný časový odstup mezi výše uvedenými doporučeními a rozdílná metodiky tvorby klinických doporučení logicky vedly k významným formálním a obsahovým rozdílům v uvedených doporučeních.

Z pohledu metodiky a formy je zřejmý rozdíl v hodnocení evidence pro konkrétní formulace, který je u KDOQI doporučení dvoustupňový a tvoří jej označení „opinion“ nebo „evidence“ za každou inkriminovanou částí doporučení. Tento dvoustupňový systém stratifikace evidence je shodný s předchozími dokumenty, označovanými jako DOQI a KDOQI guidelines. Vlastní KDOQI guidelines, které se týkají kostního metabolismu, tuto kategorizaci nijak nevysvětluje a neupřesňuje. Pravděpodobně proto, že předpokládá návaznost na předchozí publikovaná DOQI a KDOQI doporučení, v kterých je stratifikace literární evidence formálně upravena identicky. V předcházejících doporučeních, které tvořila NKF pod hlavičkou DOQI lze dohledat vysvětlení (i když ne jednoznačnou definici) v tom smyslu, že jako „evidence“ jsou označeny ty části textu, jejíž formulace a všechny podklady lze doložit publikacemi na bázi evidence-based medicine. Naopak jako „opinion“ jsou označeny ty části doporučení, ve kterých jsou některé části textu založeny na konsensu názorů zainteresovaných expertů. Později publikovaná KDOQI doporučení ale již dále nepokračovala v tomto

„semikvantitativním“ a nejednoznačně definovaném hodnocení (evidence/opinion) a převzala exaktně definovaný systém stratifikace literární evidence, který je dosud používaný při publikaci KDOQI doporučení.

Stratifikace literární evidence v KDIGO doporučeních je od samého začátku publikovaných doporučení významně exaktnější a vznikla modifikací systému GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation). (Guyatt G, 2011)

Formální rozdíly a časový odstup publikovaných doporučení pro oblast CKD-MBD (KDOQI 2003, KDIGO 2009, KDIGO update 2017) logicky vedou k tomu, že texty jednotlivých doporučení se liší nejen svou formou, ale i obsahově. Je logické, že zavedení nových diagnostických a terapeutických postupů se projeví v medicínských publikacích, které se následně stávají (pokud vyhoví kritériím evidence based medicine) zdrojovými daty pro znění nové verze klinických doporučení na dané téma.

Mimo těchto „časově podmíněných“ rozdílů ve formulaci jednotlivých doporučení lze při porovnání ekvivalentních částí výše uvedených doporučení vysledovat také rozdíly, které odrážejí rozdílný metodický přístup k evidence based literárním zdrojům. Z logiky chronologického vývoje by se dalo předpokládat, že novější verze klinických doporučení budou díky akumulaci literární evidence obsahovat exaktnější a lépe formulovaná doporučení, než starší verze klinických doporučení na identické téma. Realita je ale taková, že při porovnání ekvivalentní části KDOQI z roku 2003 a KDIGO z roku 2009, která se týká cílových hodnot základních parametrů kostního metabolismu, je jasně patrné, že novější KDIGO doporučení jsou ve svých formulacích mnohem méně konkrétní. Z uvedené metodiky tvorby obou klinických doporučení je zřejmé, že novější KDIGO doporučení byla tvořena s výrazně větším důrazem na „sílu“ literární evidence s jasnou preferencí publikací s vyšší bibliografickou hodnotou, preferenčně prospektivních randomizovaných, zaslepených intervenčních studií. Publikací studií takové kvality je ale v oblasti CKD-MBD jen limitované množství a z mnoha důvodů jen malá část z nich prokázala pozitivní efekt terapeutické intervence. Zvýšené nároky na kvalitu literární evidence nutně vedly ke zvýšené selekci zdrojových dat a nemožnosti některá doporučení formulovat exaktně a konkrétně. Z metodického pohledu nelze takový postup nijak zpochybnit, nicméně lze předpokládat, že dopad nekonkrétně formulovaných doporučení, resp. jejich penetrace do cílové skupiny bude oslaben.

7. Nedialyzační preventivní a léčebné možnosti korekce hyperfosfatémie

7.1. Dieta s omezením příjmu fosfátů

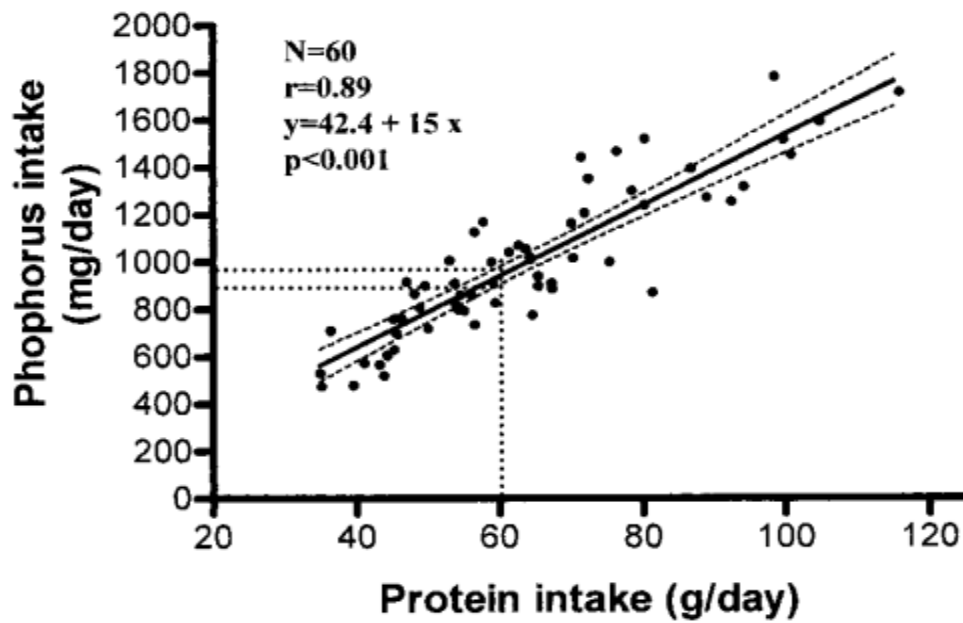
Restrikce dietního příjmu fosfátů je tradičním terapeutickým nástrojem v korekci hyperfosfatémie u pacientů s onemocněním ledvin stupně G3-5D. Tento terapeutický postup je doporučován a komentován ve většině recentně používaných klinických doporučeních, a to včetně dříve citovaných recentních platných doporučení KDOQI a KDIGO. Klinické použití diety s omezeným obsahem fosfátů vychází z logického předpokladu, že snížením absolutního množství fosfátů, které v potravě vstupují do GITu se úměrně sníží i vstřebatelné (resp. vstřebávané množství) a redistribucí do cílových kompartmentů se sníží sérová (hyper)fosfatémie.

Širšího uplatnění dietní intervence v klinické nefrologii se datuje od 70. let 20. století, kdy došlo k kvantitativnímu a kvalitativnímu zásadnímu rozvoji v programu náhrady funkce ledvin. Byl popsán problém pokročilých orgánových kalcifikací, jak u pacientů s chronickým onemocněním ledvin, tak i u pacientů v dialyzačním programu, často u pacientů s pokročilou sekundární hyperparathyreózou (SHPT). Terapeutické nástroje v této době byly značně omezené a restrikce dietního příjmu fosfátů se ukázala jako jeden z možných způsobů v prevenci a léčbě SHPT. U pacientů s renální nedostatečností (tedy ne v dialyzačním programu) se restrikce příjmu fosfátů často realizovala jako součást tzv. nízkobílkovinné diety, indikované pacientům ke zpomalení progresu renální nedostatečnosti.

7.1.1 Provázanost dietního příjmu bílkovin a fosfátů

Fosfáty se ve většině potravin vyskytují v relativně lineárním poměru k obsahu bílkovin, tento vztah lze s jistou mírou zjednodušení vyjádřit tak, že v běžné dietě je přítomno 12-14 mg fosfátů na 1 g přijatých bílkovin (Kalantar-Zadeh K, 2010). Kalkulace příjmu fosfátů v diete na vztahu na příjem bílkovin je možná podle historicky odvozených rovnic. (Rufino et al., 1998, Boaz M, Smetana S, 1996):

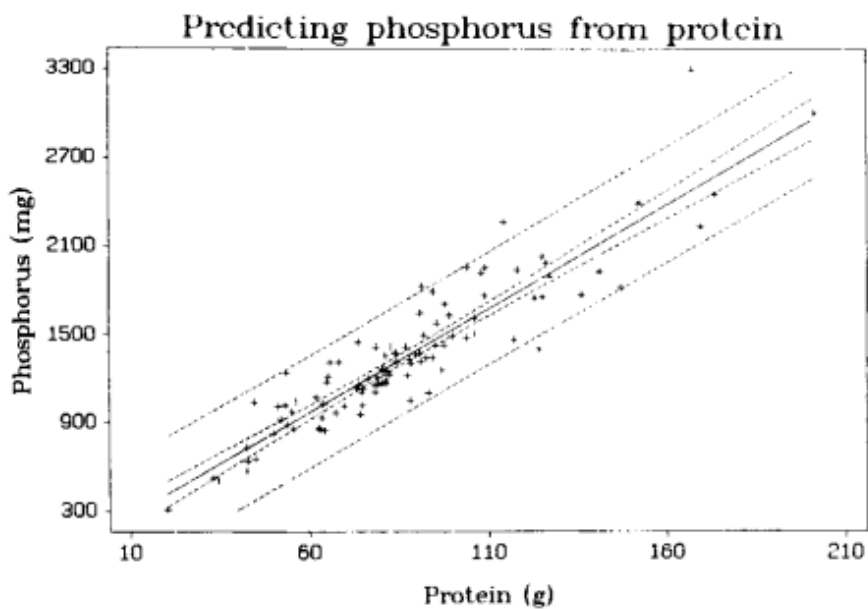
$$P_{\text{intake}} \text{ (mg/d)} = 42,4 + 15 \times \text{Prot}_{\text{intake}} \text{ (g/d)} \quad (\text{Rufino et al 1998, 7.1.1.1})$$



Obrázek č. 7.1.1.2 Vztah dietního denního příjmu proteinů a fosfátů (Rufino et al 1998)

$$P_{\text{intake}} \text{ (mg/d)} = 128 + 14,13 \times \text{Prot}_{\text{intake}} \text{ (g/d)}$$

(Boaz M, Smetana S 1996, 7.1.1.3)



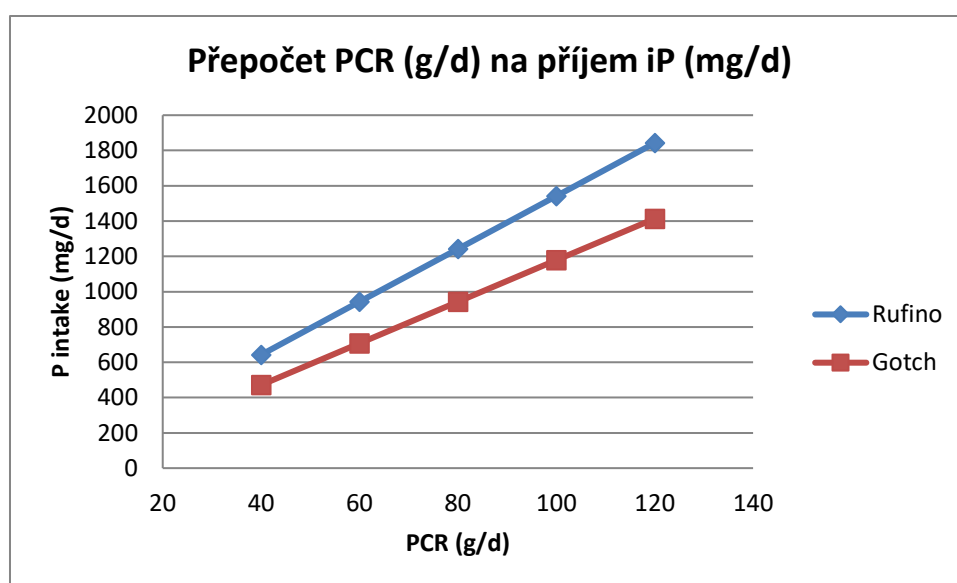
Obrázek č.7.1.1.4 Vztah dietního denního příjmu proteinů a fosfátů (Boaz M, Smetana S, 1996)

Alternativně je možné příjem fosfátů vztáhnout na parametr PCR - protein catabolic rate (Gotch FA et al. 2003)

$$P_{\text{intake}} (\text{mmol/d}) = 0,38 \times \text{PCR} (\text{g/d}) \quad (7.1.1.5)$$

Výpočet PCR je možný podle rovnice:

$$\text{PCR} = 0.0076 [\text{Kt/V}] [\text{Cpre} + \text{Cpost}] + 0.17 \text{ relates PCR (in g protein/kg/d)} \quad (\text{Garred et al 1995, 7.1.1.6})$$



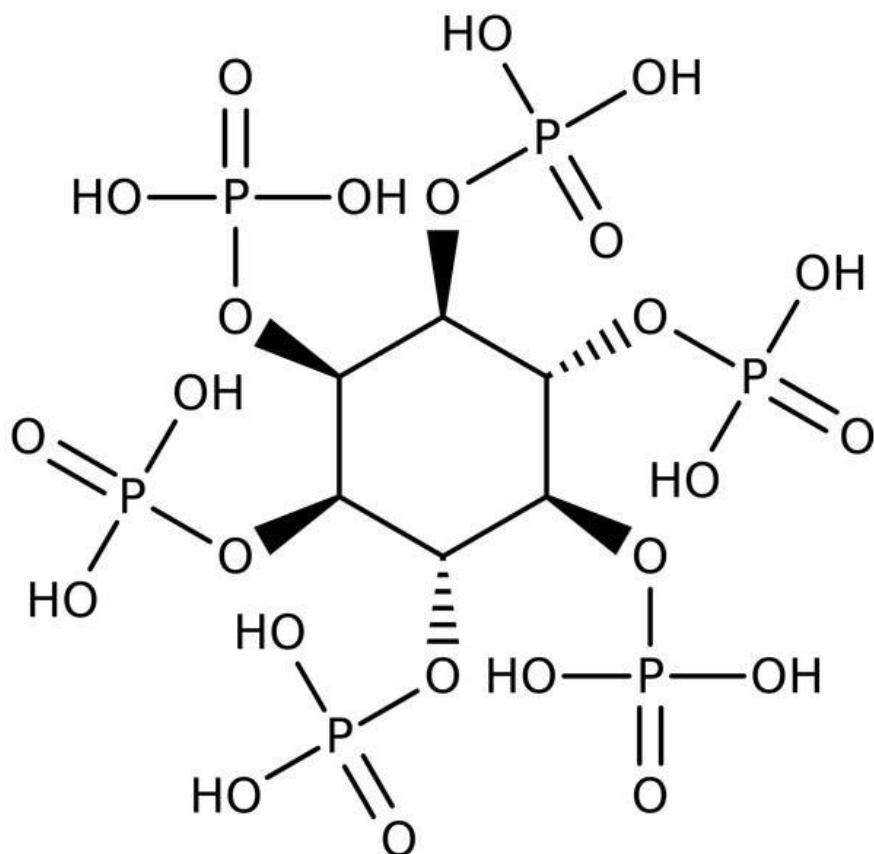
Obr. č. 7.1.1.7 Vzájemná korelace 2 metod výpočtu příjmu fosfátů dietou na základě příjmu bílkovin, resp. PCR (Rufino et al 1998, Gotch FA et al. 2003)

Přílišná a neselektivní restrikce příjmu fosfátů tedy může vést k nežádoucímu omezení příjmu bílkovin. V běžné klinické praxi se tedy doporučuje restrikce příjmu fosfátů na 800-1000 mg den, za kontroly proteinového metabolismu. Lineární závislost mezi příjmem proteinů a fosfátu byla historicky dokumentována v řadě prací a vedla k vytvoření zjednodušeného kalkulátoru, který vypočítává obsah fosfátů na základě známého příjmu bílkovin, přičemž zohledňuje i typ a dávkování fosfátového vazáče (Wang M et al. 2023).

Vzájemná provázanost příjmu bílkovin a fosfátů ale není absolutní. Zejména v posledních dekádách spojených s prudkým rozvojem nových technologií v potravinářském průmyslu se výrazně zvýšila důležitost původu potravin (rostlinný vs. živočišný) a použití potravinových aditiv. Znalost původu potravin a event. použití potravinových aditiv má zásadní význam pro

předpoklad (nebo kalkulaci) vstřebatelnosti fosfátů přijatých potravou, tzn. pro možnou kvantifikaci celkového denního přijatého množství.

Míra vstřebatelnosti fosfátů je nižší u potravin rostlinného původu než u potravin živočišných. Toto je způsobeno tím, že fosfor je v potravinách rostlinného původu částečně obsažen ve formě fytátů (solí kyseliny fytové). Sliznice tenkého střeva člověka neobsahuje enzym fytázu, který by tyto molekuly štěpil a umožnil absorpci fosfátů ve vstřebatelné formě. Míra absorbovatelnosti fosfátů z potravin živočišného původu široce kolísá mezi 35-86%, kdežto u potravin rostlinného původu je konstantně pod 50%. Výrazně nejvyšší absorbovatelnost mají fosfáty obsažené v potravinářských aditivech, jsou vstřebávány z více než 90%. (Lei XG et al, 2003, Sullivan CM, et al 2007, Calvo MS, 2000)



Obr. č. 7.1.1.8 Schéma struktury kyseliny fytové.

Kyselina fytová (myo-inositol-hexakisfosfát) je hlavní formou, ve které jsou fosfáty obsaženy v semenech a plodech rostlin, dominantně luštěnin a obilnin. Z pohledu restrikce příjmu fosfátů v dietě je limitovaná vstřebatelnost fytátů výhodná, na druhé straně fytáty mohou tvorbou nerozpustných a těžko vstřebatelných komplexů bránit vstřebávání např. některých

stopových prvků (železo, zinek). Z tohoto důvodu bývají kyselina fytová a její soli řazeny mezi „antinutrienty“.

Aditiva jsou v potravinářském průmyslu používána z řady důvodů, m.j. mají za cíl zlepšit technologické a sensorické vlastnosti potravin, prodloužit jejich trvanlivost apod. Řada látek ze skupiny potravinářských aditiv obsahuje fosfáty v různé chemické formě. Regulací Evropské unie jsou látky jsou standardizovaně označovány kódy dle platné legislativy (<https://eur-lex.europa.eu/eli/reg/2012/231>).

Výčet nejčastějších fosfátových aditiv je uveden v tab. (Fongusová A, 2014)

Kódové označení	Sloučeniny
E 322	Lecitiny
E 338	Kyselina fosforečná
E 339	Fosforečnany sodné
E 340	Fosforečnany draselné
E 341	Fosforečnany vápenaté
E 343	Fosforečnany hořečnaté
E 442	Amonné soli fosfatidových kyselin
E 450	Difosforečnany
E 451	Trifosforečnany
E 452	Polyfosforečnany
E 541	Kyselý fosforečnan sodno-hlinitý
E 1410	Fosforečnan škrobu
E 1412 a E 1413	Zesítěný fosforečnan škrobu
E 1414	Acetylovaný zesítěný fosforečnan škrobu

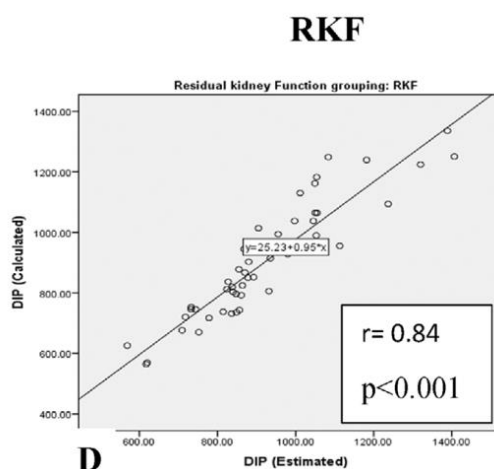
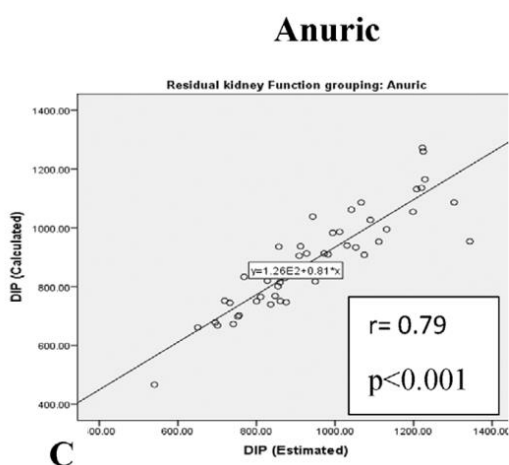
Tab.č. 7.1.1.9 Potravinová aditiva s obsahem fosfátů. (Fongusová A, 2014)

V reálu se fosfátová aditiva bohužel využívají dominantně ke zpracování nízkorozpočtových potravin, kde do jisté míry suplují přirozené sensorické a jiné vlastnosti hodnotnějších surovin, které v těchto potravinách obsaženy nejsou. Podobné důvody vedou k použití fosfátových aditiv v potravinových polotovarech (tzv. processed food), kde jejich použití m.j. maximálně zkracuje a zjednodušuje přípravu, opět často na vrub kvality vstupních surovin.

7.1.2 Praktická realizace diety s omezeným příjmem fosfátů

Klinická doporučení KDOQI z roku 2009 doporučují v léčbě hyperfosfatémie omezit příjem fosfátů v dietě na 800-1000 mg denně za kontroly příjmu bílkovin, aktualizovaná KDIGO doporučení z roku 2017 v použití diety s omezením příjmu fosfátů už nestanovují žádné číselné doporučení. Doslovná formulace konkrétního doporučení je tato: „U pacientů s chronickým onemocněním ledvin stadia G3a-5D navrhujeme v léčbě hyperfosfatémie použití samotné diety s omezeným příjmem fosfátů nebo v kombinaci s jinými způsoby léčby. Je užitečné v dietních doporučeních uvažovat původ potravin (živočišný, rostlinný, aditiva)“. Toto konkrétní doporučení je stratifikováno nízkou úrovní evidence (2D, resp. „Not graded“). Použitelnost takto nekonkrétně formulovaného doporučení v běžné klinické praxi je logicky velmi limitovaná.

Omezení dietního příjmu fosfátů v léčbě hyperfosfatémie je v praxi dlouhodobý proces, takže i kalkulace dietního příjmu fosfátů by nutně musela být realizována de facto na každodenní bázi. Výpočet denního příjmu fosfátů samotným pacientem na základě vážení potravin a použití výživových tabulek je pro většinu pacientů s chronickým onemocněním ledvin nereálný. V klinické praxi je proveditelnější výpočet denního příjmu fosfátů zpětně nutričním terapeutem na základě záznamů pacienta. I v tomto případě ale bude muset pacient v domácím prostředí potraviny vážit a zaznamenávat co nejpřesněji typ potravin, aby bylo možné zpětně kvantifikovat denní příjem. Compliance (zejména dlouhodobá) s takovým postupem je v praxi nepravděpodobná. Jistou alternativou by mohla být kvantifikace absorbovaných fosfátů jako výstup z kinetického modelování fosfátů, ve studii (Samaan E et al, 2024) byla prokázána přijatelná korelace mezi vstřebaným denním množstvím fosfátů (DIP), kalkulovaným z dietních záznamů a stanoveným DIP v rámci kinetického modelování.



Obr. č. 7.1.2.1 Korelace mezi vstřebaným denním množstvím fosfátů (DIP), kalkulovaným z dietních záznamů (osa x) a stanoveným DIP v rámci kinetického modelování (osa y) (Samaan E et al, 2024)

Jako praktičtější a v praxi dosažitelnější se jeví koncept „nedoporučovaných“ a „zakázaných“ potravin, kdy je pacient (často opakovaně) seznámen s obsahem fosfátů v jednotlivých druzích potravin a je mu doporučeno potraviny s vysokým obsahem fosfátů přijímat omezeně. Do těchto dvou kategorií mimo potravin s vysokým obsahem fosfátů rovněž řadíme potraviny, ve kterých není obsah fosfátů provázen ekvivalentním obsahem bílkovin. Typicky se jedná o nápoje typ kola, zralé a tavené sýry apod. Vyloučení takových potravin z diety dialyzovaných pacientů s hyperfosfatémií je nanejvýš žádoucí, protože se tím sníží nežádoucí příjem fosfátů bez rizika indukce nebo progresu proteinové malnutrice.

Z pohledu prevence, resp. ovlivnění hyperfosfatémie se jako možný nástroj jeví vegetariánská dieta. V malé a relativně krátkodobé studii vedla vegetariánská dieta ve srovnání s klasickou dietou k významnému poklesu predialyzační fosfatémie u dialyzovaných pacientů. (Moe SM et al., 2011). Dlouhodobé použití vegetariánské diety ale lze jen obtížně použít jako dlouhodobý terapeutický nástroj, compliance s tak razantním zásahem do dietních návyků pacienta by byla jistě problematická, nehledě na jiné pro dialyzované pacienty negativní dopady vegetariánské diety, např. možnou karenci vit.B12.

7.1.3 Limity použití diety s omezeným příjmem fosfátů u pacientů s CKD

- Obtížná aplikovatelnost v běžné klinické praxi
- Závislost na complianci pacienta
- Riziko proteinové malnutrice
- Limitovaná evidence pro ovlivnění morbidit a mortality

Významnější uplatnění tohoto léčebného postupu (zejména v ovlivnění morbiditních a mortalitních ukazatelů) je limitováno několika významnými faktory: realizace tohoto léčebného postupu je zcela závislá na **adherenci pacienta**. V obecné rovině jsou dietní limity, spojené s léčbou pokročilé renální insuficience (a zejména ve stadiu CKD 5D), přijímány nemocnými problematicky a adherence s nimi je nízká. Omezení příjmu fosfátů není obvykle **jediným dietním omezením** u pacientů s CKD, v reálu se toto omezení často kombinuje s omezením příjmu kalium (prevence hyperkalémie), tekutin a sodíku (prevence

hypervolémie) sacharidů (u pacientů s diabetes mellitus) apod. Dodržování takto restriktivní diety je pro většinu pacientů problematické. Vlastní **kvantifikace příjmu** fosfátů dietou je pro pacienty obtížná, m.j proto, že nutriční tabulky nerozlišují jednotlivé potraviny dostatečně detailně a obsah fosfátů není na balení běžně uváděným údajem. V rámci jedné potravinářské skupiny se může obsah fosfátů výrazně lišit (Fongusová A, 2014). Přítomnost potravinářských aditiv (tzv.“ěčka“) je na obalu potravin označen pouze výčtem, obsah není nijak kvantifikován.

Dalším významným limitem je nevyhnutelné **snížení příjmu bílkovin** (se všemi negativními dopady), pokud by byla použita příliš přísná dietní restrikce příjmu fosforu. V běžné klinické praxi se tedy obvykle nepoužívá omezení příjmu fosforu vyšší než 800-1000 mg/den. Tyto limitace lze do jisté míry eliminovat nutriční edukací nemocných. Publikováno bylo několik studií, která dokládaly, že intenzivní dietní edukace vede k poklesu fosfatémie u dialyzovaných pacientů. (Karavetian M et al 2015, Lou LM et al., 2012), Nicméně se jednalo jen o sledování laboratorních hodnot, další klinicky definované výstupy ovlivněny nebyly. Malý dopad na klinické výstupy přisuzuje dietě s restrikcí fosfátů také jediná dostupná metaanalýza studií. (Liu Z. et al., 2015).

7.1.4 Vlastní sledování vlivu intenzivní nutriční edukace ve skupině HD pacientů

Dopad dietní edukace jsme si na našem pracovišti prakticky ověřili na malé skupině pacientů. Cílem tohoto sledování bylo ověřit účinnost intenzivní nutriční edukace ve skupině stabilních hemodialyzovaných nemocných. (Švára F et al., 2014)

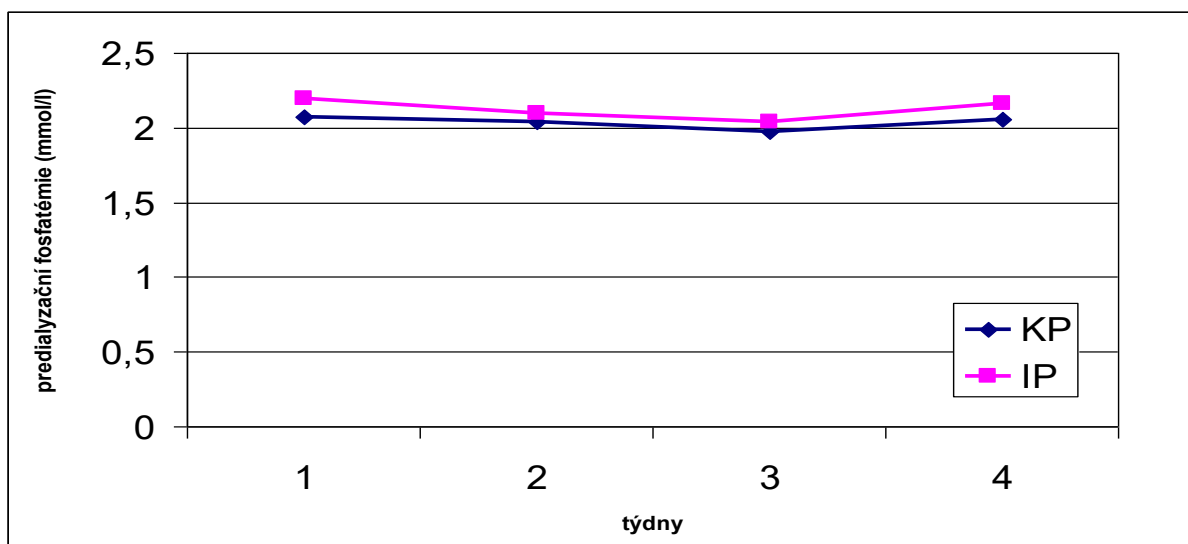
Do studie bylo zařazeno 10 stabilních HD pacientů s průměrnou délkou HD léčení 22,8 měsíce. Tzn. nejednalo se o nové pacienty, ale o skupinu pacientů, která již byla opakovaně seznámena se základními principy dietní terapie u hemodialyzovaných pacientů. Do sledování byli zařazeni pacienti, kteří měli v pravidelných měsíčních odběrech fosfatémii 1,8-2,5 mmol/l a u kterých byl předpoklad snížení fosfatémie nutriční edukací, tzn. nebyli zařazeni pacienti vysloveně non-compliantní. Nebyli také zařazeni pacienti s hodnotou albuminu pod 35 g/l. Základní demografická data jsou obsažena v tabulce:

věk	68,9 ± 7,4 roku
pohlaví	4 muži, 6 žen
trvání RRT	22,8 ± 10,8 měsíce
dial. modalita	5x HD , 5x HDF
dial. doba /týden	12,8 ± 2,5 hod.
P vazač	5x sevelamer, 3 x Ca-karbonát

Tab.č. 7.1.4.1 Základní demografická data zařazených pacientů (Švára F et al., 2014)

Studie se ve zkříženém designu skládala ze dvou 4-týdenních období, oddělených 2-týdenní „wash-out“ periodou. Po dobu trvání studie nebyla měněna medikace ani hemodialyzační parametry. V kontrolní periodě (KP) byli pacienti seznámeni s výsledky svých měsíčních odběrů a byla jim doporučena jednorázová dietní opatření (tzn. včetně restrikce příjmu fosfátů), toto období tedy probíhalo jako standardní, obvyklá léčebná péče. V intervenované periodě (IP) byli po 4 týdny pacienti navíc seznamováni 1 x týdně s aktuální hodnotou predialyzační fosfatémie a nutriční terapeut nebo nefrolog s nimi vedl rozhovor s cílem analyzovat jídelníček za uplynulý týden a snížit příjem fosfátů na 800-1000 mg/den. Této hodnoty mělo být dosaženo především vyloučením potravin s předpokládaným obsahem fosfátových aditiv a potravinám s vysokým obsahem fosforu. Součástí edukace bylo i „připomenutí“ předepsané dávky fosfátových vazačů a vhodného načasování jejich používání. Primárně sledovaným ukazatelem byla predialyzační fosfatémie po 4 týdnech obou period. Dalšími sledovanými parametry byly základní nutriční ukazatelé, tzn. sérový albumin a prealbumin.

Výsledky jsou shrnuty ve formě grafu, který zobrazuje vývoj sérové fosfatémie v obou skupinách. Změna predialyzační fosfatémie nebyla statisticky významná.



Graf č. 7.1.4.2 Srovnání predialyzační fosfatémie v periodě konvenční a intenzivní nutriční edukace (Švára F et al., 2014)

Naše výsledky ukazují, že potenciál dietní restrikce příjmu směrem k ovlivnění predialyzační fosfatémie je zřejmě malý. Ani současné ovlivnění 2 relativně nezávislých faktorů (dietní příjem fosfátů, adherence s P-vazači) nevedla ke snížení fosfatémie. Nevýhodou posuzování podobných terapeutických nástrojů je nejistota, do jaké byla míry byly pacientem realizovány. Nutriční parametry byly sledovány s cílem vyloučit možný negativní dopad restrikce dietního příjmu fosfátů na parametry bílkovinného metabolismu. Paradoxní navýšení těchto ukazatelů (v případě prealbuminu téměř na hraně statistické významnosti) lze snad vysvětlit jako reakci nemocných na zvýšený zájem o jejich dietu v průběhu opakované nutriční edukace.

V KDOQI doporučeních je tomuto postupu přiřazeno označení „OPINION“ pro CKD 3-4 a „EVIDENCE“ pro CKD 5, v KDIGO doporučeních je pak síla a významnost tohoto postupu hodnocena označením 2D (nejnižší možné ohodnocení).

Použití nízkofosfátové diety v léčbě hyperfosfatémie dialyzovaných pacientů je limitováno také jinými faktory než individuální adherencí jednotlivých pacientů. S ohledem na populační vývoj dialyzované populace (zvyšující se průměrný věk, zvětšující se podíl polymorbidních a diabetických pacientů) se také zvyšuje část pacientů s pre-existující proteinovou malnutricí, u kterých je použití nízkofosfátové diety *a priori* rizikové nebo nevhodné.

7.2 Farmakologická léčba hyperfosfatémie u CKD

Jak dieta se sníženým příjmem fosfátů, tak i dialyzační techniky mají v každodenní klinické praxi významné limity v použitelnosti a efektivitě ke korekci hyperfosfatémie u pacientů s CKD. Tyto limitace jsou uvedeny v příslušných kapitolách. Logickým důsledkem těchto limitací je použití další terapeutické metody, tzn. farmakologické léčby hyperfosfatémie u CKD pacientů. Použití léčiv, která mají za cíl snížit vstřebané množství fosfátů ze stravy, spočívá ve využití 2 principálně odlišných mechanismů:

- snížení vstřebatelného množství fosfátů vazbou na vlastní molekulu orálně podaného léčiva, tzn. použití tzv. **fosfátových vazačů**
- snížením vstřebaného množství fosfátů vazbou molekuly léčiva na některý z transportních kanálů ve sliznici GIT a jeho inaktivace, tzn. **použití inhibitorů absorpce fosfátů**

7.2.1 Fosfátové vazače

Použití fosfátových vazačů je historicky starší léčebnou metodou, používanou v této indikaci již od konce 60. let. Jakkoli se jedná o chemicky značně heterogenní skupinu léčiv, jejich mechanismus účinku je identický: v zažívacím traktu se nejprve fosfátový vazač rozštěpí na dvě součásti. Jedna z nich je „neutrální“ (její osud viz dále), na druhou se naváže aktuálně dostupný fosfát (resp. fosferečnanový aniont) ve střevě. Vytvořená vazba je velmi pevná a nerozpustná. Navázaný fosfát se tedy nevstřebává a je vyloučen stolicí. Neutrální, resp. druhá část původního vazače se buď vůbec nevstřebává (sevelamer, nekovový vazač na pryskyřičné bazi), nebo se v různé míře ze střeva vstřebává do organismu (kalcium, hliník, lanthan, hořčík, železo). Obecně tyto vazače nazýváme kovové a dále je dělíme na kalciové a nekalciové. Z hlediska klinického použití u pacientů s CKD (jak pacientů s CKD G3-5, tak i CKD 5D) jsou klíčovými posuzovanými vlastnostmi efektivita a bezpečnost. Efektivita jakožto schopnost fosfátových vazačů vázat v GIT fosfáty a bránit jejich vstřebání se mezi jednotlivými vazači liší. Bezpečnost fosfátových vazačů je posuzována jako krátkodobá (výskyt nežádoucích účinků, tedy zejména GIT (in)tolerance) a dlouhodobá (dominantně) absorpce, metabolizace a event. akumulace v organismu

7.2.2 Vstřebatelnost fosfátových vazačů

Eventuální vstřebávání vazače a jeho další metabolismus (resp. možnosti exkrece) jsou klíčové vlastnosti, které hrají roli v dlouhodobé bezpečnosti každého fosfátového vazače. Absorpce kovové komponenty se mezi uvedenými prvky významně liší. Důležitý je také aspekt možné eliminace (resp. metabolizace) po vstřebání. Hliník se sice vstřebává naprosto zanedbatelně, ale bohužel, pokud je vstřebán, není možné ho eliminovat (vylučuje se funkčními ledvinami, v podmínkách CKD a zejména dialyzační léčby selhání ledvin není možná exkrece). Vstřebávání lanthanu je velmi malé, nižší než pro hliník. Na rozdíl od hliníku se lanthan částečně vylučuje hepatální (do žluči) cestou. Vstřebávání hořčíku či železa ze zažívacího traktu do krve je ve srovnání s hliníkem i lanthanem vyšší. Navíc oba kovy mohou být v organismu metabolizovány svými „přirozenými“ metabolickými cestami. Nejvyšší míra absorpce vazače je prokázána pro kalciové vazače fosfátů. Vápník z původní sloučeniny, kterou je obvykle kalcium karbonát, uvolní. Část vápníku však zůstává (přechodně) ve volném stavu a následně se může vstřebat ze střeva do krve. Bohužel, velikost vstřebeného podílu nelze v klinické praxi určit. Je i individuálně rozdílná, závisí na složení střevního obsahu, na pH, na střevní mobilitě a silně také na časové shodě příjmu potravy s užitím vazače. V indikaci hyperfosfatémie u CKD pacientů jsou obvykle používány relativně vysoké dávky kalcia (ve srovnání s jinými indikacemi pro p.o. kalcium). Množství vstřebeného kalcia tak přesahuje možnosti běžné metabolizace a hrozí akumulace. Míra vstřebávání kalcia je ovlivněna i stavem aktivního transportu (exprese přenašečů přes střevní membránu) či možnostmi transportu pasivního. Zejména v případech vstřebávání kalcia ze střeva hraje důležitou roli i vitamin D. Samotný exogenně podávaný cholecalciferol zvyšuje vstřebávání vápníku i fosforu jen málo. O něco vyšší vstřebávání je při léčbě parikalcitolem (perorální i parenterální podání). Nejvyšší efekt na zvýšení vstřebávání má léčebně podávaný kalcitriol. Vazebná kapacita vazačů se mírně liší, ale jiné zdroje uvádějí, že je prakticky stejná, avšak liší se potřebné podané množství vazače. Nejvyšší vazebná kapacita je pro aluminiové přípravky (aluminium-hydroxid), dále pro kalcium karbonát (Janssen et al., 1996), ale rozdíly nejsou zásadní. Pro všechny vazače však platí, že pro efektivní léčbu hyperfosfatémie musí být jejich podané množství relativně vysoké, což si vynucuje vysoké gramáže farmakologických formulací (stovky miligramů až jednotky gramů). Toto je jeden z důvodů častých nežádoucích účinků a limitované compliance s jejich používáním.

7.2.3 Fosfátové vazače na bazi hliníku

Rozvoj chronického hemodialyzačního programu v 60., a zejména 70. letech vedl k zvýšenému výskytu nových, do té doby neřešených komplikací chronického selhání ledvin.

Jednou z těchto komplikací byla porucha kostního metabolismu, v té době většinou označovaná jako renální osteodystrofie, spojená se sekundární hyperparathyreózou. Součástí této nozologické jednotky, kterou od roku 2006 (Moe et al., 2006) nazýváme minerálová a kostní porucha při chronickém onemocnění ledvin (CKD-MBD), byly dříve často extraoseální kalcifikace, tehdy zejména periartikulární. Manifestovaly se velkými depozity solí vápníku a fosforu kolem kloubů, v podkoží i jinde, docházelo k erozivním destrukcím kloubů i kostí. Extraoseální kalcifikace vznikaly z důvodu prosté hypersaturace fosforu a vápníku v krvi při jejich vysokých koncentracích. Hyperfosfatemie byla identifikována jako jedna ze základních příčin a použití fosfátových vazačů se ukázalo jako logická a relativně účinná metoda léčby. Až do počátku 70.let byl jako fosfátový vazač používám kalcium karbonát CaCO_3 . Použití hydroxidu hlinitého (aluminium hydroxid, přípravek Aludrox) jako nového fosfátového vazače bylo popsáno v roce 1971 nejprve ve formě abstraktu (Bailey et al., 1971) a o rok později již jako full-textová publikace (Clarkson et al., 1972). Po zavedení aluminium hydroxidu byly fosfátové vazače na bázi hliníku řadu let používány téměř univerzálně, a to ve všech zemích s rozvíjejícím se dialyzačním programem. Vazač byl účinný, s velmi dobrou tolerancí, s malým množstvím přímých nežádoucích účinků. Navíc náklady na léčbu byly nízké. V druhé polovině 70. let však byly popsány první případy neurologických poruch u dlouhodobě dialyzovaných pacientů, které byly v té době označovány jako dialyzační encefalopatie nebo dialyzační demence. Toto zcela nespecifické označení dobře dokumentuje diagnostické rozpaky, jak tyto stavy vysvětlit. První publikace, která naznačila možnou spojitost těchto případů a akumulace hliníku, byla publikována v roce 1976 (Alfrey et al., 1976; Flendrig et al., 1976). Ukázalo se, že nastaly ve spojitosti s hliníkovou akumulací při nedostatečně upravené vodě pro dialýzu. Chyba byla na úrovni vodáren i místních dialyzačních středisek (nedostatečná efektivita demineralizačních stanic pro přípravu vody pro dialýzu). To spustilo podrobný výzkum všech aspektů hliníkové akumulace, včetně toxicity. Byly popsány tři klíčové klinické komponenty:

- Aluminiumová osteopatie, spojená s poruchou mineralizace a s nefunkcí kostních buněk (adynamická kostní choroba, aluminiumová osteomalacie).
- Anemie mikrocytárního charakteru, která není způsobena deficitem železa (ale přítomností hliníku).
- Encefalopatie – postižení CNS (výše popsaná encefalopatie, často v oblasti „vyšších nervových funkcí“).

Možnosti laboratorní diagnostiky aluminiové intoxikace byly v 70. a 80. letech zprvu omezené: obsah aluminia v biologickém materiálu stanovovaly jen vybrané laboratoře, jak odběr krve a, tak i stanovení aluminia v séru bylo technicky náročné. Komplikovaná byla už preanalytická fáze. Zkumavky musely být předem vymyty kyselinou dusičnou, odběr materiálu musel probíhat v uzavřené místnosti (i vzdušné proudění mohlo vzorek kontaminovat hliníkem). Mimo stanovení sérové hodnoty se samotný diagnostický průkaz intoxikace aluminím prováděl tzv. desferioxaminovým testem, kdy se sledoval vzestup výchozí sérové koncentrace hliníku po určité době po podání desferioxaminu (přípravek Desferal) (Milliner et al., 1984). Terapeutická eliminace hliníku se pak realizovala kombinací podání desferioxaminu a příslušné hemoeliminací metody (Sulková et al., 1991). K eliminaci komplexu desferioxamin-Al nebylo možné použít konvenční hemodialýzu, komplex má příliš velkou molekulovou hmotnost. Tzn. bylo nutné použít nově dostupnou hemofiltraci, která propustností použité membrány a konvektivním transportem umožňuje eliminaci celého komplexu.

Jako dva možné zdroje exogenního hliníku zodpovědného za případy hliníkové intoxikace byly identifikovány nejprve kontaminace vody pro dialýzu, až později hliníkové vazače fosfátů a event. také antacida na bázi hydroxidu hlinitého. Vazače fosfátů totiž vyvolávaly akumulaci velmi pozvolna, tedy dlouho asymptomaticky, zatímco kontaminovaný dialyzační roztok vedl k prudkému akutnímu vzestupu hliníku v krvi. Rozpoznání zásadní role, kterou v rozvoji aluminiové intoxikace hrála kontaminace dialyzačního roztoku (resp. vody pro jeho přípravu) hliníkem, vedlo neprodleně ke zvýšení nároků na chemickou čistotu vody používané k přípravě hemodialyzačního roztoku. Dosavadní demineralizační stanice byly postupně opouštěny a nahradily je (dosud stále používané) stanice reverzní osmózy. Postupně však nastal odklon od všech aluminiových rizik, tj. i od vazačů fosfátů na bázi hliníku. Ústup od hydroxidu hlinitého jako fosfátového vazače byl všeobecný, i když postupný, byť již byla toxicita aluminia nepochybná (Smith et al., 1987; Mazzaferro et al., 1997), není už používán ani jako antacidum. Protože však s novou úpravou vody pro dialýzu se manifestní toxicita ve svém výskytu snížila, v některých zemích byly (a jsou) vazače aluminiové stále (být omezeně) používány (Mudge et al., 2011). V České republice není nejméně třicet let žádný fosfátový vazač na bázi hliníku používán a ani registrován.

7.2.4 Vazače fosfátů na bázi kalcia

Jednoznačný odklon od fosfátových vazačů na bázi hliníku si vynutil náhradu. V této indikaci se tedy opětovně začaly dominantně používat kalciové sloučeniny. Hlavní chemickou sloučeninou vápníkových vazačů byl karbonát (Slatopolsky et al., 1986) nebo později a méně

často acetát (Mai et al., 1989). Po celé období osmdesátých a devadesátých let byly kalciové přípravky jedinou terapeuticky dostupnou alternativou fosfátových vazačů.

Současně se v této době objevily i syntetické aktivní metabolity vitamínu D určené pro léčbu sekundární hyperparathyreózy. Prvním z nich byl syntetický kalcitriol užívaný per os (přípravek Rocaltrol). Později k němu přistoupil kalcitriol, podávaný dokonce intravenózně (přípravek Calcijex). Obě tyto látky byly hojně využívány, neboť jejich potenciál snížit nežádoucí vysoké koncentrace PTH byl zjevný. Bohužel tyto látky vstoupily do období s prakticky liberálním užíváním vápníkových přípravků, a dokonce ještě i s érou vysokokalciových dialyzačních roztoků. V té době se objevilo poměrně hodně problémů plynoucích z cévního poškození, přisuzovaných urychlené ateroskleróze dialyzovaných pacientů. Souběžně se objevily i dosud zcela neznámé komplikace, často fatální – dnes též dobře známé pod názvem kalcifylaxe. Jak bylo uvedeno, v té době se již dialyzační léčba stala dostupnou, pacienti přežívali déle a většina pacientů trpěla sekundární hyperparathyreózou. Panoval předpoklad, že zvýšení kalcemie a pozitivní kalciová bilance sníží aktivitu příštítných tělísek (Friedman, 2006). Toto zdánlivě logické vysvětlení bylo z dnešního pohledu spíše racionalizací obtížné klinické situace, kdy jiné fosfátové vazače nebyly k dispozici. Zpětně je patrné, že byl podceněn prvek pozitivní kalciové bilance a nejistoty ohledně osudu kalcia v organismu. Souběžná role aktivních metabolitů vitamínu D je zmíněna výše. Dalším trendem, který se v dialyzačním světě objevil, byla bohužel nepřesná interpretace studií, ze kterých se mohlo jevit, že dialyzační eliminace, pokud je vysoce účinná, může trvat kratší dobu (index Kt/V je ve svém čitateli skutečně dán hodnotou účinnosti či času). Krátké hemodialýzy, kromě problémů s ultrafiltrací, znamenaly významné omezení eliminace fosfátů; Vysoké koncentrace fosforu, které po zkrácení dialyzačních procedur následovaly, byly řešeny vynuceným používáním kalciových vazačů ve velkých dávkách, běžně až více než 3000 mg prvkového vápníku denně. Při kombinaci takto velkých dávek kalcia s aktivním vitamínem D však dochází k tak výraznému vstřebávání kalcia ze zažívacího traktu (Meric et al., 1990), že zabudování veškerého vstřebaného vápníku do skeletu prostě není možné. Logickým výsledkem byla opět extraoseální depozita, včetně akcelerované progresy cévních a jiných mimokostních kalcifikací. Až když na konci devadesátých let nastal odklon od krátkých intenzivních dialýz (důvodem byly již zmíněné problémy s ultrafiltrací), došlo k odklonu i od používání tak velkých dávek kalciových vazačů. Skutečná možnost volby nekalciového vazače však nastala až po roce 2000, s příchodem nekalciového a nevstřebatelného vazače na bázi pryskyřice (sevelamer hydrochlorid, přípravek Renagel). S přihlédnutím na rizikovost kalciových vazačů, byť jsou „osvědčené“ a levné, jsou v současné době v nadnárodních doporučeních používány k úpravě hyperfosfatemie dialyzovaných pacientů až jako přípravky druhé, či dokonce třetí volby.

Relativně specifickým nežádoucím účinkem kalciových vazačů fosfátů je zácpa, kterou při jejich používání trpí většina nemocných. Ostatní, tj. nekalciové, vazače spíše způsobují průjem (mimo případné jiné nežádoucí účinky).

7.2.5 Sevelamer. nekalciový, nekovový vazač fosfátů

První alternativou k fosfátovým vazačům na bázi kalcia byl sevelamer hydrochlorid (Renagel®), registrovaný v indikaci léčba hyperfosfatemie dialyzovaných pacientů v roce 1998. Sevelamer je chemicky příbuzný pryskyřičným hypolipidemikům (Chertow et al., 1997). Sevelamer neobsahuje žádné kalcium ani jiné kovy a po více než 20 letech klinického používání lze s jistotou prohlásit, že ze zažívacího traktu není absorbován (Plone et al., 2002). Toto je z pohledu fungování fosfátového vazače příznivá vlastnost. Neznamená to ale, že by postrádal systémové účinky na makroorganismus.

Mimo schopnosti vyvazovat fosfáty ve stravě (a tím snižovat fosfatemii) si sevelamer částečně uchovává svoji schopnost vázat volný cholesterol. Řada prací dokumentuje snižování celkového a/nebo LDL-cholesterolu o asi 30 % jako příznivý vedlejší efekt léčby sevelamerem (Wilkes et al., 1998). Podstatou tohoto jevu je sekvestrace žlučových kyselin. Dále bylo v několika sledováních prokázáno, že při léčbě sevelamerem dochází k poklesu sérové koncentrace kyseliny močové (Goldsmith et al., 2008) a též hodnoty CRP (Takei et al., 2008), zde pravděpodobně sekundárně vlivem snížení adsorpcí střevních endotoxinů (Sun et al., 2009). Všechny tyto druhotné efekty při léčbě hyperfosfatemie sevelamerem lze považovat za příznivé. Naproti tomu bylo publikováno několik prací, které upozornily, že při léčbě sevelamer hydrochloridem se prohlubuje predialyzační metabolická acidóza (Marco et al., 2002; Sonikian et al., 2005). Příčinou byl absorbovaný chloridový anion (Wrong a Harland, 2005). Výrobce v roce 2007 nahradil sevelamer hydrochlorid modifikovanou sloučeninou, kterou je dosud užívaný sevelamer karbonát (přípravek Renvela) (Harland a Wrong, 2010). Schopnost vázat fosfát zůstala stejná, ale acidifikující účinek odstranil (Fan et al., 2009). Používání sevelameru přineslo (ve srovnání s kalciovými vazači fosfátů) nepochybně mnohá pozitiva. Přesto některé problematické vlastnosti, přítomné de facto u všech dříve i dosud používaných fosfátových vazačů, zůstávají nevyřešeny. Stále je třeba používat pro dostatečné snížení fosfatemie velký počet poměrně rozměrných tablet (tablety sevelameru se na rozdíl od většiny ostatních nekalciových vazačů polykají vcelku). Výrobce ve snaze snížit počet potřebných tablet zdvojnásobil původní gramáž jedné tablety ze 403 mg na 800 mg, které však jsou větší. Pro některé, zejména starší pacienty, to může být velký problém. Sevelamer má, stejně jako kalciové i ostatní nekalciové vazače, relativně často

vedlejší gastrointestinální účinky, ke kterým patří kromě zácpy a meteorismu i nauzea, výjimečně i zvracení, případně průjem a flatulence. Skutečný výskyt těchto nežádoucích účinků je v různých sledováních uváděn značně rozdílně. Vyšší incidenci popisují studie provedené na asijské populaci (Fang et al., 2012). Pochopitelně hodně závisí na počtu užívaných tablet. V přímém srovnání s kalciovými vazači v prospektivní randomizované kontrolované studii (RCT) fáze IV bylo doloženo, že při léčbě sevelamerem dochází ke statisticky významně nižší progresi cévních kalcifikací než při použití kalciových vazačů (Chertow et al., 2002; Block et al., 2007). Prvotní krátkodobé studie tedy dávaly naději, že léčba hyperfosfatemie sevelamerem může snížit celkovou a kardiovaskulární morbiditu a mortalitu. Velká prospektivní randomizovaná studie DCOR tento předpoklad ale nepotvrdila (Suki et al., 2007). Všechny tyto studie byly však provedeny krátce po uvedení sevelameru na trh. V době, kdy se spektrum dialyzačních metod doplnilo o dnes rutinní hemodiafiltraci, již žádná kontrolovaná zaslepená a randomizovaná prospektivní studie provedena nebyla. Přesto však jsou literární zprávy z klinických studií poměrně početné, včetně několika doplňujících metaanalýz. Ty jsou zaměřeny na laboratorní aspekty a klinické benefity při léčbě hyperfosfatemie sevelamerem. Jejich výsledky je možno sumarizovat takto:

- Ve srovnání s kalciovými vazači fosfátů lze sevelamer považovat za bezpečný a účinný fosfátový vazač.
- Výskyt nežádoucích účinků při léčbě sevelamerem se zásadně neliší od jiných typů fosfátových vazačů.
- Na rozdíl od kalciových vazačů sevelamer nezvyšuje kalcemii a nepodporuje tvorbu cévních kalcifikací.

Předmětem stále trvajících diskusí v odborné veřejnosti je otázka, zda ve srovnání s kalciovými vazači snižuje sevelamer morbiditu a mortalitu. I když takovýto trend byl v některých klinických studiích i metaanalýzách doložen, rozdíl nedosáhl jednoznačné statistické významnosti. Lze však konstatovat, že sevelamer v žádném případě není inferiorní k výsledkům léčby kalciovými vazači fosfátů v zažívacím traktu (Patel et al., 2016; Jamal et al., 2013; Habbous et al., 2017; Ruospo et al., 2018; Spöndlin et al., 2019).

7.2.6 Lanthan karbonát

Dalším zástupcem skupiny kovových nekalciových vazačů fosfátů je lanthan karbonát (Fosrenol®). Jedná se o sloučeninu lanthanu (= těžký kov ze skupiny lanthanoidů, resp. skupiny kovů vzácných zemin). Biochemické vlastnosti lanthanu jsou do jisté míry podobné

hliníku, včetně schopnosti vázat na sebe v zažívacím traktu fosfáty (Behets et al., 2004). Pro oba prvky platí, že jsou sice velmi omezeně, jen zcela minimálně, avšak přece jen vstřebatelné; lanthan je vstřebatelný ještě významně méně než hliník (Damment a Pennick, 2007). Zásadním rozdílem je, že hliník je z organismu vylučován renální cestou, zatímco lanthan je vylučován dominantně hepatobiliárními cestami a poté stolicí, tj. vylučování lanthanu není při selhání ledvin narušeno (Pennick et al., 2006). Lanthan karbonát se podává ve formě rozkousatelných (resp. „žvýkatelných“) tablet a jeho doporučená maximální dávka je 3000 mg denně. Polknutí nerozkousané tablety lanthan karbonátu může způsobit artefakty při radiologickém vyšetření dutiny břišní (tablety jsou rtg kontrastní). Stejně jako ostatní léky ze skupiny fosfátových vazačů i lanthan karbonát má nežádoucí gastrointestinální účinky. Ve snižování fosfatemie je dobře účinný. Několik studií prokázalo, že tento vazač nepodporuje tvorbu cévních kalcifikací (Finn et al., 2005). *In vitro* provedené srovnání se sevelamerem naznačilo, že lanthan karbonát má pro fosfáty větší vazebnou kapacitu (vztaženou na stejnou hmotnost) a že jeho účinek není tolik závislý na okolním pH (Hutchison a Laville, 2008; Autissieret al., 2007). V současné době jsou lanthan karbonát a sevelamer dva nejčastěji používané nekalciové vazače fosfátů. Některé metaanalýzy je tak řadí do jedné skupiny (nehliníkové nekalciové vazače), i když se chemicky i principem vazby podstatně liší. Největší odlišnost lanthan karbonátu od sevelameru spočívá v tom, že lanthan se z GIT sice naprosto omezeně, ale přece jen trochu z gastrointestinálního traktu resorbuje. Následně se sice vylučuje žlučí, ale velmi malé množství se akumuluje v některých orgánech. Bioptické studie prokázaly, že vstřebaný lanthan se při dlouhodobém používání nemocnými se selháním ledvin se akumuluje zejména v játrech, dále v kostech, ale i v CNS a v jiných orgánech (D'Haese et al., 2003; Yang et al., 2006; He et al., 2008; Kato et al., 2010). Jeho biochemická podobnost s hliníkem vzbuzovala obavy, jaké budou klinické důsledky této akumulace. V současné době je ale akceptován názor, že (na rozdíl od hliníku) nemá akumulace lanthanu v organismu dialyzovaných klinické ani laboratorní konsekvence. To znamená, že i dlouhodobá expozice lanthan karbonátu je u pacientů s chronickým selháním ledvin považována v současné době za bezpečnou (Hutchison et al., 2008).

7.2.7 Fosfátové vazače na bázi železa

Schopnost sloučenin železa vázat na sebe fosfáty přijímané v dietě je známa relativně dlouhou dobu (Liu a Chu, 1943). Terapeuticky byla ale využita až relativně nedávno. První práce, které popisují teoretické terapeutické použití pro léčbu hyperfosfatemie, pochází z poloviny 90. let (Spengler et al., 1996). V současnosti jsou celosvětově registrovány tři fosfátové vazače na bázi železa, a to:

- sucroferric oxyhydroxid (Velphoro®),
- ferric citrat (Zerenex®),
- Fe-Mg hydroxykarbonát (Fermagate®).

Jedná se sice o tři různé molekuly, jejich farmakologický účinek je ale podobný. Všechny tři představují účinné vazače fosfátů, kdy počet orálně užívaných tablet je ve srovnání s ostatními přípravky nižší (Floege et al., 2014). Velmi malá část železa z těchto molekul se v zažívacím traktu resorbuje (Wilhelm et al., 2014). Uvádí se, že toto vstřebané železo může být využito pro erytropoezu. Ve většině klinických studií s těmito vazači bylo prokázáno zvýšení sérových parametrů metabolismu železa, jako saturace transferinu železem, sérová koncentrace feritinu, dokonce i zvýšení hemoglobinu (Floege et al., 2015). Tento fenomén vstřebání železa při léčbě vazači na bázi železa může být jak pozitivní, tak i negativní. Výsledný efekt je totiž závislý nejen na vstřebaném množství, ale zejména na stavu zásob železa v organismu a na jeho mobilizovatelnosti ze zásobních zdrojů. V České republice byl z této skupiny vazačů registrován a v klinické praxi používán pouze sucroferric oxyhydroxid, preparát Velphoro®. Sucroferric oxyhydroxid se ve srovnávacích studiích se sevelamerem ukázal jako stejně účinný fosfátový vazač, který dosahuje srovnatelného snížení fosfatemie podobnou dávkou, ale při nižším počtu tablet (Floege et al., 2014). Celková incidence nežádoucích účinků byla u obou léků shodná, u sucroferric oxyhydroxidu byly ale více zastoupeny průjemy a logicky také tmavá stolice. Pro sucroferric oxyhydroxid byla také provedena jinak výjimečná studie, která zkoumala možné interakce tohoto fosfátového vazače a vybraných léčiv podávaných dialyzovaným pacientům. Tato studie prokázala, že současná léčba sucroferric oxyhydroxidem neovlivňuje sérové koncentrace furosemidu, digoxinu, losartanu a omeprazolu (Chong et al., 2014). Pro úplnost ještě uvádíme přípravek založený na kombinaci sloučenin kalcia a magnezia, přípravek Osveren®. Je vhodný tam, kde kromě potřeby upravit hyperfosfatemii je potřeba i mírně doplnit kalcium. Podle našich zkušeností je dobře snášen, resp. komplikace léčby nejsou časté a vedlejší účinky jsou obdobné jako u ostatních vazačů. Při současné léčbě aktivátory receptoru pro vitamin D doporučujeme opatrnost z hlediska akumulace vápníku.

7.2.8 Srovnání a taktika léčby fosfátovými vazači

Společným nedostatkem prakticky všech vazačů fosfátů je ne zcela zanedbatelný výskyt nežádoucích účinků, zejména zažívacích. Spektrum těchto nežádoucích účinků je pestré a začíná již při vlastním orálním požití (chuť, zbarvení sliznice dutiny ústní a zubů a problematické polykání velkých tablet). Relativně časté jsou dyspepsie horního typu

(nadýmání, meteorismus) a poruchy vyprazdňování, zácpa (zejména při použití kalciových preparátů), ale někdy i průjem u nekalciových vazačů. Samotné nežádoucí účinky i vysoký počet předepsaných tablet denně jsou nepochybně hlavními faktory relativně nízké adherence s touto léčbou (Gray et al., 2019). Problematická je zejména léčba dlouhodobá. Subjektivní tolerance je u konkrétního pacienta často těžko předvídatelná, tudíž není nijak výjimečná situace, že nejlépe tolerovaný vazač je nalezen empiricky, po „vyzkoušení“ několika preparátů. V současné klinické praxi i recentních doporučeních je patrný jasný odklon od používání kalciových fosfátových vazačů (KDIGO, 2017), evidence pro jejich negativní působení při dlouhodobém používání je přesvědčivá, tzn. v indikaci hyperfosfatemie u hemodialyzovaného pacienta je v současnosti první volbou nekalciový vazač. Nejdelší zkušenost a logicky i nejrozsáhlejší evidenci pro laboratorní, ale i klinické výstupy má jistě sevelamer, a to včetně několika studií, které prokázaly asociaci se snížením mortality. Kalciové fosfátové vazače, pokud bychom je vůbec zvažovali, by měly být v současné době rezervovány pro specifické klinické situace, např. hyperfosfatemii spojenou s těžkou nebo symptomatickou hypokalcemií, nebo při hyperfosfatemii při léčbě kalcimimetiky. Volba nekalciového vazače bude jistě ovlivněna i jinými faktory, jako je klinická zkušenost konkrétního pracoviště i individuální tolerance pacientem. Teoreticky možné, ale v klinické praxi spíše výjimečné, je současné podávání kombinace dvou různých fosfátových vazačů. Teoretická možnost vychází z toho, že přípravky nemají vzájemné lékové nežádoucí interakce. Jak bylo zmíněno, fixní kombinací dvou fosfátových vazačů je přípravek Osveren® (kombinovaný přípravek vazače na bázi kalcia a magnezia). Rozsáhlé literární zkušenosti, debaty, studie a postoje k problému kalciových vazačů vyústily nedávno v opatrné akceptování, resp. v postoj, který se dá shrnout jako „Ca binders down, but not out“ (Elder, 2017) neboli kalciové vazače rozhodně snížit, avšak nevyřadit. Pro efektivní podávání fosfátových vazačů s co nejmenším výskytem negativních účinků je klíčové správné načasování („timing“) podání léku. Je velmi důležité, aby lék byl užíván s jídlem, resp. přímo při jídle. Tyto léky se nemají podávat před jídlem ani po jídle a už vůbec ne nalačno. Aby totiž byl vazač efektivní (tzn. aby opravdu vyvázal fosfát), musí se během svého tranzitního času s fosfátem (tzn. stravou) v zažívacím traktu dostat do kontaktu.

Po více než 50 letech užívání fosfátových vazačů lze hypoteticky konstituovat požadavky na „ideální“ fosfátových vazač:

- Vazač má být účinný, přitom má stačit malé množství účinné látky.
- Vazač nemá mít krátkodobé nežádoucí účinky (viz současné vazače a jejich spojení s gastrointestinálními obtížemi).
- Vazač má prokazatelně být bez nežádoucích dlouhodobých důsledků užívání

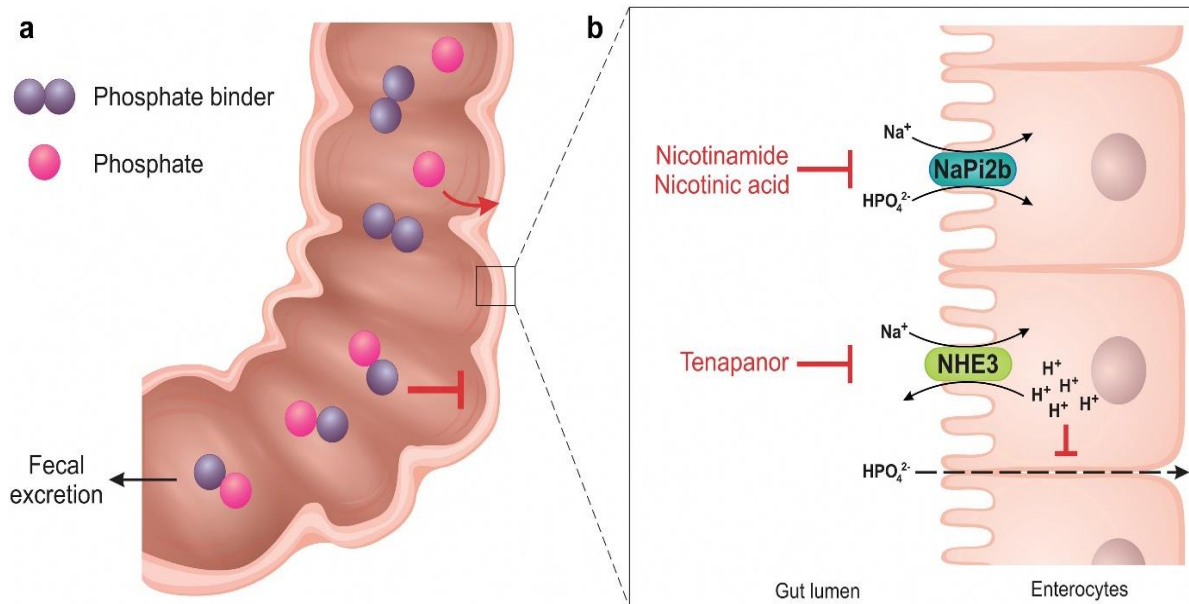
- Vazač, resp. jeho použití nevyžaduje velké množství tablet.
- Vazač není v zažívacím traktu v žádné ze svých částí absorbován nebo je absorbovaná část je metabolizovatelná, resp. využitelná v organismu či bezpečně a absolutně eliminovatelná.
- Korekce hyperfosfatemie vazačem, resp. udržení normofosfatemie musí prokazatelně snižovat mortalitu i morbiditu a případně i zvyšovat kvalitu života

Z uvedeného výčtu a popisu jednotlivých vazačů je bohužel patrné, že dané požadavky pro ideální vazač žádný ze současných přípravků nesplňuje. Vývoj několika nových léčiv z této skupiny nebyl dokončen, resp. byl zastaven. Nelze očekávat, že by se v dohledné době objevila nová látka, která by zásadním způsobem stávající terapii fosfátových vazačů změnila. S jistým zjednodušením lze konstatovat, že tato léková skupina do značné míry již vyčerpala svůj terapeutický potenciál.

7.2.9 Inhibitory střevní absorpce fosfátů

Jako slibná a potenciálně terapeuticky nová možnost se jeví využití jiného principu pro ovlivnění gastrointestinálního vstřebávání fosforu. Jde o mechanismus aktivní blokady střevních transportních mechanismů ve sliznici (blokádou střevních fosfátových transportérů). Nejde tedy o vazače fosfátů, ale o látky bránící transportu fosfátů přes střevní stěnu do krve.

Fosfáty jsou ze střeva absorbovány dvěma základními mechanismy: 1. pasivním paracelulárním transportem – cestou tzv. tight junction, 2. aktivním transcelulárním sodík-dependentním transportem za využití iontových kotransportérů (Sabbagh et al., 2011). Do první skupiny (inhibitory pasivního transportu) je řazen přípravek s názvem tenapanor a další látka zatím označovaná jako TP0469711. Látky z druhé skupiny snižují vstřebávání fosfátů cestou inhibice kotransportéru ve stěně střevní sliznice, označovaného NaPi2b. Do této skupiny je řazena látka ASP3325 a dále i kyselina nikotinová (niacin) a její metabolit nikotinamid.



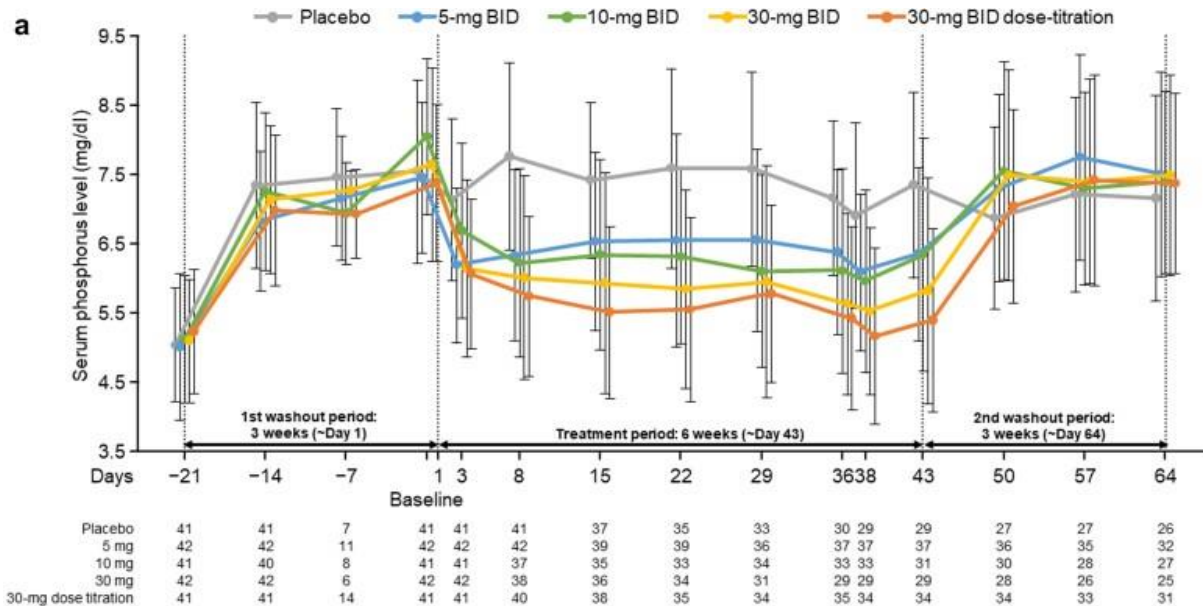
Obr. č. 7.2.9.1 Mechanismu vstřebávání fosfátů z GIT a způsob možného terapeutického ovlivnění 2 základními terapeutickým postupy (Barreto FC, Barreto DV et al, 2019)

7.2.10 Tenapanor

Tenapanor je první látkou ze skupiny inhibitorů střední absorpce fosfátů, která obdržela registraci a schválení pro použití v běžné klinické praxi v říjnu 2023. V této indikaci je distribuován pod názvem Xphozah® firmou Ardelyx.

Mechanismem účinku tenapanoru je inhibice NHE3 (sodium hydrogen exchanger isoform 3), lokalizovaného v membráně enterocytů, přivrácené do střevního lumen. Inhibicí tohoto membránového transportéru dochází k retenci protonů intracelulárně a snižuje se intracelulární pH. Tyto intracelulární biochemické změny vedou ke změně propustnosti paracelulárních kanálů v oblasti tight junction a omezení pasivního prostupu fosfátových iontů touto cestou. (Block GA, 2019)

Účinnost tenapanoru ve snižování sérové hyperfosfatémie byla prokázána řadou klinických studií, a to jak v monoterapii, tak i v kombinační léčbě s „klasickými fosfátovými vazáči, hlavně se sevelamerem. V současné době je dostupný v této indikaci pouze v USA.



Obr. č. 7.2.10.1 Vývoj sérové koncentrace fosfátů při léčbě různými dávkovacími schématy tenapanoru v monoterapii ve skupině hemodialyzovaných pacientů (Inaba M, 2021).

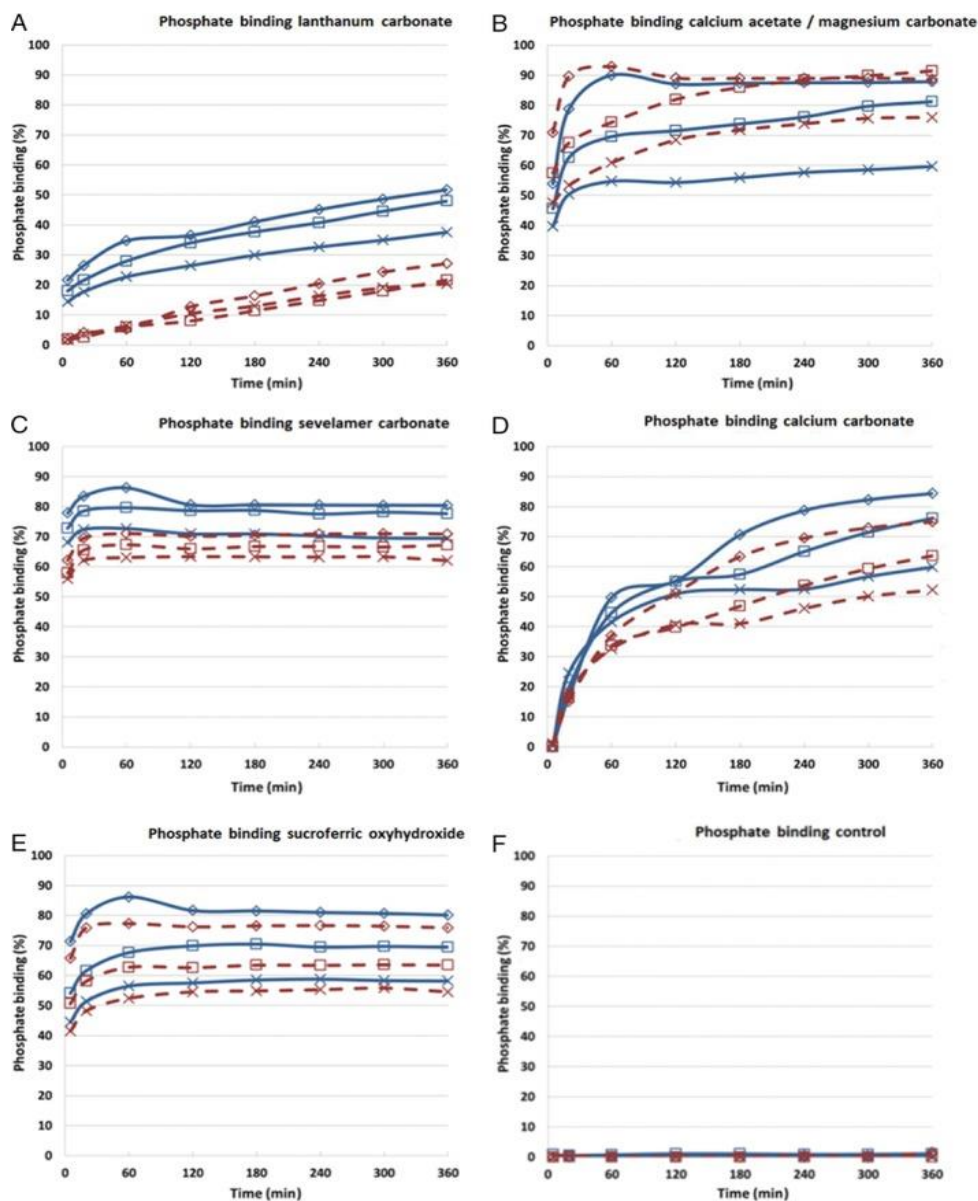
Při léčbě tenapanorem lze očekávat pokles sérových koncentrací v závislosti na podané a tolerované dávce, při dávkování 30 mg 2 x denně může být pokles predialyzační sérové koncentrace až 1 mmol/l.

Výhodou tenapanoru je nízké dávkování, 60 mg denně je maximální denní dávka, preparát nemá závažnější nežádoucí účinky v horním GIT. Zásadním a častým nežádoucím účinkem je výskyt průjmu. V preregistračních studiích byl popisován výskyt průjmu až ve 53%, a to v různé formě a intenzitě. Jako závažným byl průjem označen v 5% případů a v 1% vedl k dehydrataci a hyponatrémii. Výskyt nežádoucích účinků může být (stejně jako u fosfátových vazačů) významným limitem pro širší použití v klinické praxi.

7.2.11 Srovnání vazačů fosfátů in vitro

Studie, které srovnávají vazebnou kapacitu jednotlivých vazačů in vivo, jsou vždy zatíženy nejistotou stran ekvivalence použitého dávkování a compliance zařazených subjektů.

K objektivnímu srovnání vazebné kapacity jednotlivých vazačů je možné provést srovnání in vitro, a to v podmínkách, které simulují vazbu fosfátů a vazače v GIT.



Obr. č. 7.2.11.1 Srovnání vazby fosfátů na 5 druhů fosfátových vazačů v čase. Schopnost vázat fosfáty z roztoku vyjádřena v %, provedení za podmínek 2 různých pH. Modré křivky za pH 3 (simulace podmínek v žaludku, červená barva pH 10 (simulace podmínek v tenkém střevě) v čase 0-360 minut. (Schumacher SP et al. , 2019).

Uvedené grafy dokumentují vazebnou schopnost vybraných vazačů *in vitro* se superioritou sevelamer karbonátu a sucroferic oxyhydroxidu.

8. Eliminace fosfátů při dialyzační léčbě a metody jejího ovlivnění

8.1. Teoretické aspekty eliminace fosfátů při HD

Dialyzační eliminace fosfátů je další alternativou, kterou je možné ovlivnit bilanci fosfátů a fosfatémii u pacientů léčených hemodialýzou. Kinetika fosfátů v průběhu hemodialyzační procedury (HD) je v prvních dvou hodinách typicky popsatelná bifázickou křivkou (Spalding et al., 2002), kdy dochází k poměrně rychlému poklesu sérové fosfatémie (pravděpodobně eliminací fosfátů z intravaskulárního kompartmentu), a poté se křivka sérové koncentrace oplošťuje a fosfatémie v séru pacienta již po zbývající dobu hemoeliminační procedury významně neklesá, i když odstraňování fosfátů z krve do dialyzátu pokračuje (Haas et al., 1991). V této době je tedy dopad eliminace dialýzou kompenzován transportem fosfátů ze zásobních, hlubších kompartmentů do intravaskulárního prostoru. Po skončení HD se tzv. mechanismem postdialyzačního „reboundu“ (redistribuce fosfátů) fosfatémie relativně rychle zvyšuje, a to až o 40 %. Během 4–6 hodin po dialýze již prakticky dosahuje téměř predialyzačních hodnot (DeSoi CA, 1993).

Kinetika fosfátů v průběhu hemodialýzy je složitá. I zmíněný dvoukompartmentový model představuje zjednodušení. K simulaci kinetiky fosfátů při mimotělní eliminaci bylo vytvořeno několik matematických modelů. Změny při HD i postdialyzační „rebound“ („doplnění“) jsou natolik rychlé, že není pravděpodobné, že by se na nich podílel skelet (jako hlavní pool, kde je deponováno 99 % fosfátů v těle). Toto vedlo k vytvoření modelu virtuálního „kompartimentu fosfátů s rychlým obratem“ („rapidly exchangeable pool“), který je používán v kinetických modelech, i když není nijak anatomicky definován. Některé vysoce účinné procedury, např. hemodiafiltrace s vysokým konvektivním objemem v krátkém čase anebo protrahované delší procedury, např. noční (nocturnal) hemodialýzy, dosahují poklesu fosforu až pod dolní mez fyziologického rozmezí. Není dosud jasné, zda takto vzniklá hypofosfatémie je jen krátkodobá a klinicky nezávažná, v každém případě není fyziologická.

Tradičně jsou pro kvantifikaci efektivity HD z pohledu eliminace nízkomolekulárních látek používány matematické indexy založené na stanovení predialyzační a podialyzační koncentrace urey (index Kt/V). Tyto ukazatele ale nejsou použitelné ke kvantifikaci dialyzační eliminace fosfátů, protože u nich, na rozdíl od urey, je postdialyzační koncentrace silně závislá na koncentraci predialyzační. Index Kt/V nebo URR proto nelze použít k porovnání různých dialyzačních režimů z pohledu eliminace fosfátů nebo posouzení „přiměřenosti“ konkrétního dialyzačního režimu potřebám metabolismu fosfátu u konkrétního pacienta.

Možnosti kvantifikace dialyzační eliminace fosfátů jsou pro složitost kinetiky fosforu během eliminace významně limitované. Variantou, jak popsat proceduru z hlediska fosfátové bilance, je přímá kvantifikace celého odstraněného množství (nikoliv jen sledování změn sérové koncentrace vlivem dialýzy). Jednou z možností, jak kvantifikovat množství odstraněného fosforu, je kompletní nebo částečný sběr dialyzátu za dobu dialýzy. Druhou možností je využití některého z matematických vzorců odvozeného podle časově specifikovaných odběrů krve, resp. dialyzátu. V klinické praxi se pro tento účel používá nejčastěji výpočet podle Gutzwillera (Gutzwiller JP et al., 2002) nebo Gotche (Gotch FA et al., 2003).

Při konvenční HD je množství odstraněného fosforu omezeno na 600–800 mg. Tato limitace je dána sníženou hodnotou clearance dialyzátoru pro fosfáty, která obvykle dosahuje zhruba 80 % deklarované clearance pro ureu. S ohledem na limitovanou dostupnost extravaskulárního fosforu a jeho vícekompartmentovou distribuci je zřejmé, že nejdůležitějším faktorem dialyzační eliminace je dialyzační čas. Pouze čas, resp. dialyzační doba, je faktorem, který umožní přestup fosforu z intersticia intravaskulárně, odkud může být eliminován. Druhou alternativou je zvýšení frekvence HD procedur na více než běžně používané tři procedury týdně. Při každodenních (resp. nočních) HD je již možné zkrátit dobu jednotlivé procedury a využít tak vícekrát dobu, kdy je dialyzační eliminace fosfátů nejefektivnější (což dvě první hodiny procedury). Oba tyto přístupy, tzn. jak prodloužení konvenční HD, tak zvýšená frekvence krátkých HD, narážejí v praxi na významné nemedicínské potíže, hlavně s ohledem na časovou a ekonomickou náročnost a compliance nemocných. Stejně nepraktické se ukázalo použití 2 dialyzátorů, vmezeřených do mimotělního okruhu v paralelním uspořádání, tato metoda nevedla ke zvýšení clearance fosfátů, nehledě na ekonomickou náročnost takového postupu (Thompson S et al., 2017). Zmíněné nevýhody z větší části odstraňuje program častých HD, realizovaný v domácím prostředí pacienta (domácí hemodialýza, „home hemodialysis“).

V plazmě se anorganický fosfor vyskytuje ve formě HPO_4^{2-} a H_2PO_4^- v poměru 4 : 1 při pH 7,4 (Bansal VK, 1990). Obě molekuly váží molekuly vody, tj. jsou silně hydratovány. Tím se molekulová hmotnost fosfátových komplexů, které je třeba během hemoelimační procedury vyloučit, podstatně zvyšuje. Problematika multikompartmentového rozložení se tak kombinuje s nárůstem molekulové hmotnosti, která sama o sobě eliminační možnosti snižuje. Použití vysokopropustných membrán („high-flux“) a konvektivního transportu je logickým krokem ve snaze hemodialyzační eliminaci fosfátů navýšit. Při hemodiafiltraci (HDF) je množství odstraněného fosforu větší než u konvenční „low-flux“ hemodialýzy (HD). Při jinak srovnatelných podmínkách, tzn. při použití identického high-flux dialyzátoru pro

hemodialýzu (HD) či hemodiafiltraci (HDF), se ale rozdíly mezi HD a HDF téměř vyrovnávají, samotná konvekce při eliminaci fosfátů není zásadní. Proto přechod z HF-HD na HDF představuje jen malé zvýšení odstraněných fosfátů, viz dále (Švára et al., 2016). Z dlouhodobého hlediska je klíčové, aby dialyzační strategie (spolu s dietním omezením i vazači fosfátů v zažívacím traktu) skutečně snížila predialyzační koncentrace fosforu v krvi, protože jen dlouhodobé zlepšení parametrů kostního metabolismu, včetně predialyzační fosfatemie, může ovlivnit klinické výstupy, tj. snížení cévních kalcifikací, morbidity a mortality. Při srovnání obou současných hemodialyzačních strategií, tj. konvenční „low-flux“ HD a „high-flux“ hemodiafiltrace, některé práce doložily, že HDF skutečně predialyzační koncentraci fosforu snižuje účinněji než HD (Zehnder C et al., 1999), jiné však rozdíl nedoložily (Locatelli F et al., 2014).

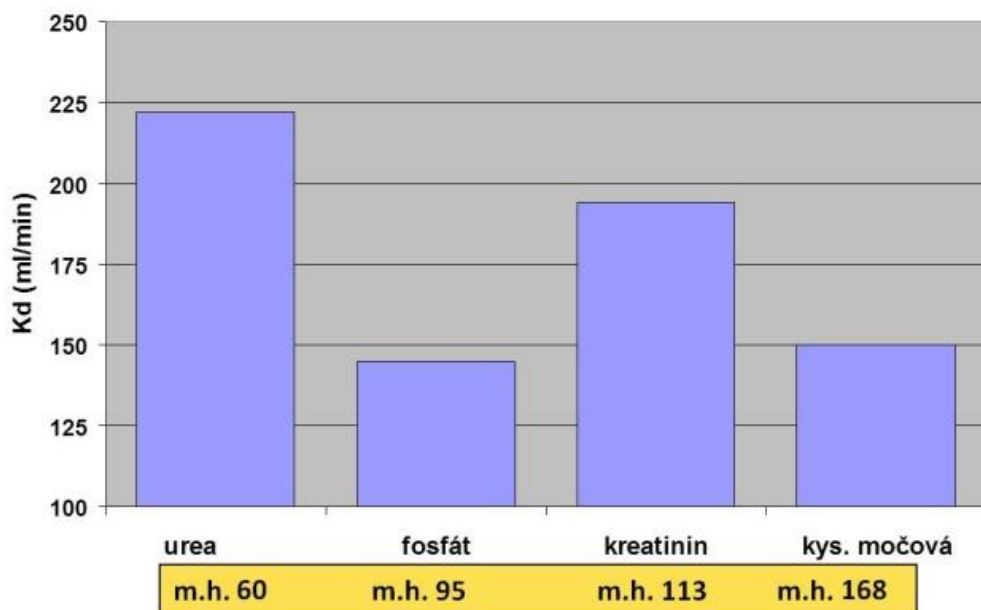
8.2 Kvantifikace odstraňování fosfátů při hemodialýze

Rychlost odstraňování fosfátů při dialýze je dána součinem clearance (K_{iP}) a koncentrace fosfátů v krvi vstupující do dialyzátoru (CP_{iP}), stejně jako u kterékoli jiné látky vylučované při dialýze. Clearance závisí na vlastnostech membrány dialyzátoru a na její ploše. Difúzní složku clearance budou spoluurčovat průtoky krve a dialyzátu, konvektivní složka bude dána rychlostí ultrafiltrace. Celkové odstraněné množství za dialýzu (M_{iP}) je časová sumace toho součinu $K \cdot CP$, tedy jeho integrál.

$$M_{iP} = \int K_{iP} \cdot CP_{iP} dt \quad (8.2.1)$$

Bude-li clearance konstantní, lze ho vyjádřit jako součin clearance a plochy pod křivkou koncentrace. Plocha sama je dána tvarem křivky plasmatické koncentrace čili kinetikou fosfátu, a dobou trvání dialýzy. Specificky se chová jak první člen toho součinu $K_{iP} \cdot CP_{iP}$, tedy vlastní clearance, tak člen druhý, tedy plasmatická koncentrace.

Molekulová hmotnost fosfátu je relativně malá, cca 95. Leží tedy mezi ureou a kreatininem. Malomolekulární látky se při dialýze odstraňují především difúzí a difuzibilita látek, a tím i clearance, při ní klesá s rostoucí molekulovou hmotností. Tomu také odpovídají klesající hodnoty clearance urey, kreatininu a kyseliny močové. Clearance fosfátu by z hlediska molekulové hmotnosti tedy měla být mezi clearancí urey a kreatininu. Je ale zpravidla výrazně menší než clearance kreatininu. Důvodem je „zvětšení“ fosfátových iontů v důsledku hydratace, a tedy obtížnější difúze. Obr. 8.2.2 ukazuje tuto situaci na příkladu hodnot difúzní clearance (K_d) dialyzátoru F6 (Fresenius) v závislosti na molekulární hmotnosti.



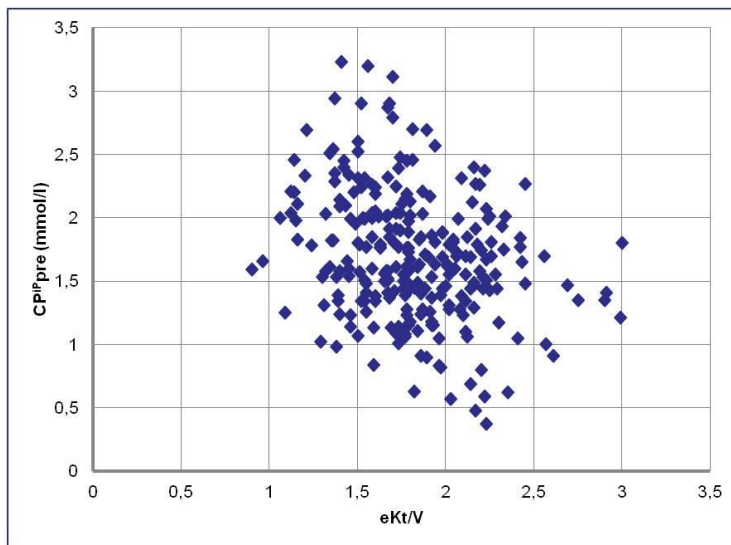
Obr. č. 8.2.2 Difúzní clearance vs. molekulová hmotnost (m.h.) u dialyzátoru F6 (Fresenius) – firmou uváděné hodnoty pro $Q_B = 300 \text{ ml/min}$, $Q_D = 500 \text{ ml/min}$, $UFR = 0$

Pro účinné odstraňování fosfátu budou tedy obecně výhodnější poréznější membrány. Protože však zvětšení fosfátového iontu v důsledku hydratace není takové, aby hydratovaný iont posunulo mezi částice „středně nebo velkomolekulární“, lze očekávat, že konvektivní transport bude jeho odstraňování zvyšovat jen málo.

Protože druhým členem v součinu $K \cdot CP$ je koncentrace, bude rychlost odstraňování při dialýze vedle vlastní clearance ovlivňována i chováním plasmatické koncentrace během dialýzy, tedy kinetikou fosfátu. A i ta je výrazně odlišná od jiných látek, vylučovaných dialýzou. Proto je zřejmě práci o modelu kinetiky této látky více, než u látek jiných (kreatinin, kyselina močová, B2M, lehké volných řetězce FLC apod.).

Autoři kinetických modelů se prakticky bez výjimky soustředili v první řadě na vysvětlení specifické kinetiky fosfátu při HD, ale dopracovat své modely ke stanovení odstraněného množství se (s výjimkou Gotche – viz dále) se prakticky nepokusili. Většina dosud publikovaných modelů kinetiky fosforu (viz. Kap. 9) vyžaduje pro dostatečnou věrnost modelu dva a více individuálních parametřů pacienta a jejich stanovení jen z plasmatické koncentrace a jejich změn během dialýzy by bylo pro rutinní použití příliš pracné. V důsledku toho jednoduchá kvantifikace dialýzou odstraněného fosfátu (obdobná hodnocení odstraňování urey poměrem post a predialyzační koncentrace, resp. ureového URR nebo Kt/V), použitelná pro hodnocení, resp. řízení bilance jeho příjmu a odstraňování, dlouho chyběla. Delší dobu se nicméně vědělo, že na kinetice urey založený index Kt/V je

k hodnocení adekvátnosti odstraňování fosfátu nepoužitelný. To dobře dokumentuje graf *in vivo* hodnot Kt/V vs. CP_{pre}^{Pi} skupiny našich pacientů - Obr. č 8.2.3.



Obr.č 8.2.3 Graf *in vivo* hodnot eKt/V vs. CP_{pre}^{Pi} (predialyzační fosfatémie), data autora

Téměř kruhový „mrak“ bez výrazného protažení podél osy Kt/V dokládá prakticky neexistující korelaci obou veličin. Odlišnou závislost dialýzou odstraněného množství urey a fosfátu na průtoku krve Q_B a době dialýzy T_d (při stejné hodnotě Kt/V) velmi názorně demonstrovala studie Sampaia (Sampaio MS, 2012) – viz Obr.č. 8.2.5.

Autoři této studie zařadili do hodnocení 8 stabilních HD pacientů, kteří souhlasili že u nich bude provedeno srovnání 2 HD režimů, a to klasické HD (cHD) a extendované (eHD). Parametry cHD byly „obvyklé“, tzn. její délka byla 4 hod., průtok krve (Q_b) byl 300 ml/min a průtok dialyzátu (Q_d) 500 ml/min. Parametry eHD byly vypočítány tak, aby byly oba dialyzační režimy srovnatelné z pohledu kinetiky nízkomolekulárních látek s jednoduchou kinetikou, tzn. mělo být dosaženo srovnatelného odstraněného množství urey a srovnatelného indexu eKt/V . Odstraněné množství urey a fosfátů bylo kvantifikováno metodou parciálního sběru použitého dialyzátu (PDC).

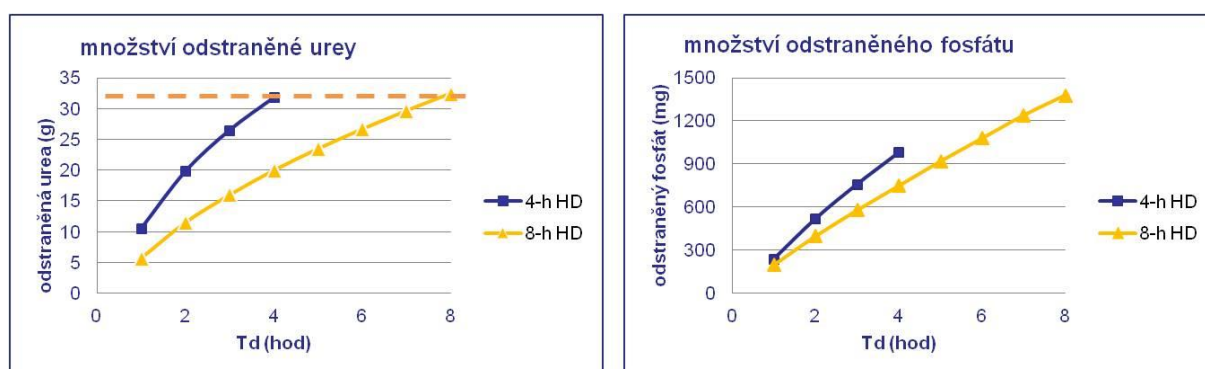
	cHD	eHD
Time, min	249 ± 7	488 ± 21*
Dialysate-side urea clearance, ml/min	181.5 ± 11	95.2 ± 6*
Fluid removed, liters	2.0 ± 0.9	2.2 ± 1.6
Pre-HD urea, mg/dl	143 ± 10	140 ± 16
Pre-HD phosphate, mg/dl	5.1 ± 0.7	5.0 ± 0.8
Pre-HD creatinine, mg/dl	8.9 ± 1.8	8.8 ± 3.5
eKT/V	1.28 ± 0.14	1.30 ± 0.11
KT/V _{sp}	1.47 ± 0.16	1.38 ± 0.11

* p < 0.05.

Obr. č.8.2.4. Srovnání dosažených parametrů cHD a eHD in vivo. Je zřejmé, že mimo času a clearance urey (tzn. dle protokolu studie) byly ostatní sledované a dosažené parametry srovnatelné, včetně predialyzační koncentrace fosfátů. (Sampaio MS, 2012)

Studie tedy naplnila cíl svého zadání, že oba HD režimy se nebudou lišit v množství odstraněné urey, a to jak vyjádřené celkovým odstraněným množstvím, tak i indexem Kt/V.

Metodou PDC bylo kvantifikováno odstraněné množství urey a fosfátů. Množství odstraněné urey se mezi oběma režimy významně nelišilo (cHD =29687 mg, eHD =33723 mg), kdežto odstraněné množství fosfátů bylo při eHD významně vyšší (cHD=858 mg, eHD 1219 mg).



Obr. 8.2.5 Odstraněné množství urey a fosfátu při stejné hodnotě Kt/V ale odlišné hodnotě QB a Td, upraveno podle (Sampaio, AJN 2012)

Zatímco urey se díky její jednoduché kinetice odstranilo v obou případech prakticky identické množství, fosfátů se při eHD odstranilo o 40% více. Tyto rozdíly jasně ukazují na:

- Zásadní význam dialyzačního času, resp. trvání HD jako klíčového faktoru, který determinuje efektivitu HD z pohledu míry eliminace fosfátů
- Nepoužitelnost samotné plasmatické fosfatémie nebo poměru její post a predialyzační hodnoty jako míry účinnosti dialýzy, pokud jde o odstraňování fosfátů.

8.3. Existující metody hodnocení dialýzou odstraněného fosforu

Gutzwiller jako první (Gutzwiller JP, NDT 2002) publikoval jednoduchou rovnici pro **přibližné stanovení dialýzou vyloučeného množství fosfátu** (M_{iP}) z koncentrací v plasmě (CP_{iP}) a v dialyzačním roztoku (CD_{iP}) měřených v 60. minutě dialýzy a doby dialýzy T_d (obě koncentrace je třeba dosadit v mmol/ a dobu dialýzy v minutách, hodnota M_{iP} potom vychází v mmol).

$$M_{iP} = 0,1 \cdot T_d - 17 + 50 \cdot CD_{iP} (60') + 11 \cdot CP_{iP} (60') \quad (8.3.1)$$

Předpokladem její platnosti jsou konstantní průtoky dialyzátu a krve a tím i přibližně konstantní clearance po celou dobu dialýzy. Rovnice byla získána multiparametrickou korelační analýzou z hodnot odstraněného množství fosfátu stanoveného metodou parciálního sběru odpadního dialyzátu *in vivo*, nejedná se tedy o aplikaci některého modelů kinetiky fosfátu popsaných v kap. 9. Rovnici lze nicméně snadno použít k demonstraci základního rozdílu mezi odstraňováním urey a fosforu dialýzou – viz graf na Obr. č. 8.3.1. Graf zobrazuje hodnoty obou látek odstraňované v jednotlivých hodinách dialýzy počítané z rovnice. Zatímco množství vylučované urey se každou hodinu zmenšuje a za pátou hodinu činí již méně než 10% celkového odstraněného množství, u fosfátů se hodinové odstraňované množství počínaje třetí hodinou dialýzy již prakticky nemění a činí cca 17% celkového vyloučeného množství.



Obr.č. 8.3.1 Graf odstraněné urey a fosfátu za jednotlivé hodiny při 5-hodinové HD (teoretický výpočet pomocí rovnice (8.3.1), upraveno podle (Gutzwiller JP, 2002))

Rovnici 8.3.1 lze také použít ke konstrukci jednoduchého grafu pro odhad celkového množství fosfátu vyloučeného dialýzou při znalosti hodnot $CP_{iP}(60')$ a $CD_{iP}(60')$.

***Poznámka:** Gutzwillerova metoda byla také použita při srovnávací studii účinnosti odstraňování fosfátu in vivo při low-flux a high-flux dialýze a při hemodiafiltraci (Švára et al, ASAIO J 2015).*

Obdobnou rovnici pro stanovení **celkového dialýzou vyloučeného množství fosfátu** odvodil stejnou metodou jako Gutzwiller, tj. multiparametrickou korelací, v r. 2015 také Wang (Wang M, 2015). Rovnice ale platí jen pro čtyřhodinovou dialýzu a dialyzátory typu „low-flux“ a pracuje s jinou sadou parametrů: místo hodnoty CD_{iP} v šedesáté minutě používá CD_{iP} ve 45. minutě dialýzy, místo hodnoty CP_{iP} používá hodnoty clearance dialyzátoru (K) (*in vitro* hodnotu z prospektu výrobce dialyzátoru, nikoli hodnotu skutečně měřenou a zahrnuje i další Gutzwillerem nepoužité parametry – věk pacienta (A – v letech), tělesnou hmotnost (post-HD BW – v kg) a v první variantě rovnice i hodnotu celkového obsahu CO_2 v plasmě (TCO_2 v mmol/l) pacienta na začátku dialýzy:

$$M_{iP} = 79,6 \cdot CD_{iP}(45') - 0,023 \cdot A + 0,065 \cdot BW - 0,12 \cdot TCO_2 + 0,05 \cdot K - 3,44 \quad (8.3.2)$$

S ohledem na obecnou nedostupnost okamžitého měření TCO_2 Wang svou rovnici upravil vynecháním tohoto parametru.

$$M_{iP} = 80,3 \cdot CD_{iP}(45') - 0,024 \cdot A + 0,07 \cdot BW + 0,06 \cdot K - 8,14 \quad (8.3.2)$$

Při analýze vyzkoušel i vliv dalších parametrů – hematokritu, hodnoty Kt/V, ultrafiltrace, průtoku krve dialyzátorem, plochy dialyzátoru a pohlaví pacienta. Jejich vliv na MP se ale ukázal jako velmi malý, a proto nebyly do rovnice zahrnuty.

Další metoda **stanovení hodnoty MP** pochází od **F. Gotche**, autora známé metody hodnocení adekvátnosti dialýzy označované jako UKM (Urea Kinetic Modelling) a široce používaného parametru ureového Kt/V. Na rozdíl od multiparametrických korelačních rovnic Gutzwillera a Wanga je založena na modelu kinetiky fosfátu, byť tom nejjednodušším, jednoduším, doplněném navíc celkovou bilanční rozvahou, využitelnou k odhadu potřebných dávek fosfátových vazačů. Základní bilanční rovnice je prostá:

$$dM_{iP}/dt = G_{iP} - J_{B_{iP}} - J_{D_{iP}} \quad (8.3.3)$$

V ní označuje výraz na levé straně (dM_{iP}/dt) rychlost změny množství fosfátů v organismu (mmol za jednotku času) a ta je součtem rychlosti absorpce ze zažívacího traktu (G_{iP} - v mmol za jednotku času), rychlosti vyvazování vazači ($J_{B_{iP}}$ - v mmol za jednotku času) a rychlosti odstraňování při HD ($J_{D_{iP}}$ - v mmol za jednotku času). Pro stanovení celkového dialýzou odstraněného množství fosfátu (MDP) použil Gotch klasický kinetický vztah, který definuje odstraněné množství jako součin clearance (K_{iP}), doby dialýzy (T_d) a střední plasmatické koncentrace fosfátu (TAC_{iP}) za dobu dialýzy:

$$M_{iP} = \int K_{iP} * CP_{iP}(t) * dt = K_{iP} * AUC(CP_{iP}) = K_{iP} * T_d * TAC_{iP} \quad (8.3.4.)$$

Protože ale střední koncentrace závisí na výchozí koncentraci, zavedl Gotch normalizovanou střední koncentraci ($nTAC_{iP}$) jako podíl TAC_{iP} a predialyzační plasmatické koncentrace $CP_{iP}(0)$ a odvodil pro ni empirický vztah v závislosti na fosfátovém (!) Kt/ V_{iP} . Jako distribuční objem fosfátů (V_{iP}) je v Gotchově modelu brána třetina celkové tělesné vody (TBW).

$$nTAC_{iP} = TAC_{iP} / CP_{iP}(0) \quad (8.3.5)$$

$$nTAC_{iP} = 1 - 0,44[1 / \exp(-1,279 * K_{iP} t / V_{iP})] \quad (8.3.6)$$

$$V_{iP} = 1/3TBW \quad (8.3.7)$$

Rovnici (8.6.4) pro stanovení dialýzou odstraněného množství fosfátu pak lze upravit do konečného tvaru, vyžadující pouze znalost predialyzační koncentrace a clearance dialyzátoru pro fosfát (hodnoty clearance jsou dosazovány v ml/min a doby dialýzy v minutách):

$$M_{iP} = K_{iP} * T_d * CP_{iP}(0) * \{1 - 0,44[1 / \exp(-1,279 * K_{iP} t / V_{iP})]\} \quad (8.3.8)$$

Jak je uvedeno výše, cílem Gotchova modelu nebylo primárně popsat ani vysvětlit podivnou kinetiku fosfátu, ale objektivizovat dávkování vazačů fosfátu. Vyšel při tom z jednoduchého

popisu změn celkového množství směnítelného fosfátu v organismu daných rovnicí (8.3.3). Pro vyrovnanou bilanci musí platit, že množství fosfátu v organismu zůstává konstantní ($dM_{iP}/dt=0$), tj. že rychlost absorpce se rovná rychlosti vyvazování vazači. Aby mohl stanovit potřebné množství vazačů, potřeboval hodnotu dalšího členu v té bilanční rovnici (8.3.3) – rychlosti absorpce či přívodu fosfátů. Tu odhadl z přibližného množství fosfátů připadajícího na 1 g metabolizovaných bílkovin a navrhl určovat příjem fosfátů z příjmu bílkovin, který u stabilizovaných dialyzovaných pacientů odpovídá známému PCR (protein catabolic rate).

$$G_{iP} = 0,38 \cdot PCR \quad (\text{v mmol/den při PCR v g/den}) \quad (8.3.8)$$

Hodnotu PCR lze stanovit buď pomocí klasického iterativního postupu metody UKM, nebo u anuriků přibližným vztahem Garreda (Garred J, 1995)

$$PCR \text{ (g/den)} = 75,45 \cdot 10^{-6} \cdot K \cdot t \cdot C_{in}(\text{mean}) \cdot (1 + 0,0569 \cdot Kt/V) + 0,294 \cdot 10^{-3} \cdot V \quad (8.3.9)$$

kde $C_{in}(\text{mean})$ je logaritmická střední hodnota plasmatické koncentrace urey během dialýzy, počítaná z její predialyzační $CP_{iP}(0)$ a postdialyzační koncentrace $CP_{iP}(Td)$:

$$C_{in}(\text{mean}) = (CP(Td) - CP(0)) / \ln((CP(Td)/CP(0))) \quad (8.3.10)$$

Je-li známa rychlost příjmu fosfátů (např. z rozboru jídelníčku pacienta nebo výpočtem z hodnoty PCR) i jejich odstraňování dialýzou (rovnice (6.10)), lze potřebné dávkování vazačů objektivně stanovit. Protože absorpci fosfátu Gotch stanovil z denního příjmu bílkovin, bylo třeba i vylučování dialýzou přepočítat na jeden den - tedy množství vyloučené za jednu dialýzu (M_{iP}) krát počet dialýz v týdnu děleno sedmi. Jediné, co je potom ještě třeba znát ke stanovení denní dávky vazačů (NB_{iP} – počet podaných tablet denně), je vazebná kapacita na jednu tabletu (k_B – v mmol na jednu tabletu).

$$JB_{iP} = G_{iP} - MD_{iP} \cdot n/7 \text{ (mmol/den)} \quad (8.3.12)$$

$$NB_{iP} = JB_{iP} / k_B = (G_{iP} - M_{iP} \cdot n/7) / k_B \quad (8.3.13)$$

Přes zdánlivou výpočetní složitost je princip Gotchem navrženého postupu dávkování vazačů jednoduchý a racionální, ale jeho funkčnost nebyla zatím žádnou klinickou studií ověřena.

Poznámka: Účinnost vazačů závisí na době jejich podání vzhledem k době jídla. Hezky to ukazuje starší práce Katapodise (Katapodis, 2005). Ověřovala tři způsoby podávání dnes už nepoužívaného Aludroxu: Jeden měsíc byl podáván 30 minut před jídlem, jeden měsíc spolu s jídlem a jeden měsíc třicet minut po jídle. Mezi těmito obdobími byl vždy jeden měsíc bez vazačů. A výsledek byl jednoznačný - k nejvýraznějšímu poklesu predialyzační koncentrace došlo při podávání vazače při jídle - o 28%. Velmi malý efekt mělo naopak podávání 30

minut před jídlem. Obdobné údaje ale existují i pro jiné dnes používané vazače – viz kapitola 7.2 o vazačích nebo práce (Daugirdas JT, 2011).

Poznámka 2: Pro úplnost je třeba se zmínit i o jediném modelu kinetiky fosfátu, jehož integrální součástí je i stanovení množství fosfátu odstraněného dialýzou M_{iP} - Daugirdasův model volně přístupný na webu <http://ureakinetics.org> úloha 8 „Phosphare Solver“ – viz odst. 5.2 předchozí kapitoly. Na rozdíl od statisticky odvozeného vztahu Gutzwillera vyhodnocuje M_{iP} jako časový integrál součinu clearance a CP_{iP} , přičemž časový průběh CP_{iP} během dialýzy je generován modelem. Aplikace pro svou práci ale vyžaduje relativně velké množství dat, jak antropometrických údajů pacienta, tak zejména účinnostní data dialyzátoru (pro ureu i fosfát) a provozní para-metry dialýzy (průtok QB, QD, případně QS u HDF a dobu dialýzy). Tato skutečnost značně omezuje možnost jeho rutinního použití jinak než jednorázově, např. u problémových pacientů. Gutzwillerova metoda je oproti Daugirdasovu modelu vhodná i pro široké nasazení díky minimu údajů, které pro stanovení M_{iP} potřebuje (kromě doby dialýzy pouze koncentrace fosfátu v krvi a v dialyzátu v 60. minutě dialýzy $CP_{iP}(60')$ a $CD_{iP}(60')$) – viz rovnice (6.2). Přesnost stanovení M_{iP} Daugirdasovým modelem také nebyla samostatně ověřována proti metodě PDC (Partial Dialysate Collection) ani nebylo zatím provedeno samostatné ověření její korespondence v hodnotě M_{iP} získané Gutzwillerovou metodou. Na základě predikce hodnoty M_{iP} Daugirdasovým modelem z dat dále uvedené vlastní studie (viz dále odst. 6.2.2), které strahovské pracoviště Daugirdasovi poskytlo se zdá, že korespondence je velmi dobrá – viz Tab.č 8.3.14

MiP (mg)	MiP (mg) - výpočet Gutzwillerovou metodou na HDS Strahov	MiP (mg) – výpočet Dauridasovým modelem se strahovskými daty
HD	1173	1218
HDF	1187	1286

Tab.č. 8.3.14 Srovnání hodnot M_{iP} (mg) získaných ve studii (Švára, ASAIO J 2019) – první sloupec tabulky a jejich predikce Daugirdasovým modelem (Daugirdas, NDT 2022) – druhý sloupec

8.4. Experimentální měření odstraňovaného fosfátu

V následujících třech pododstavcích jsou prezentovány tři samostatné studie, při kterých se měřilo odstraňované množství fosfátu při různých dialyzačních modalitách na pracovišti předkladatele disertační práce: Tou první bylo praktické odzkoušení metodiky měření odstraněného množství fosfátu Gutzwillerovou a Gotchovou metodou a jejich vzájemné porovnání (odst. 8.4.1.) Výsledky byly publikovány na domácích (ČNS) i zahraničních (34. Konference ESAO) odborných akcích ČNS a na 34. konferenci ESAO – viz odkazy na konci kapitoly.

Druhá, rozsáhlejší studie srovnávala odstraňování fosfátů při „low-flux“ hemodialýze, „high-flux“ hemodialýze a hemodifiltraci (odst. 8.4.2) při srovnatelných provozních parametrech u větší skupiny pacientů. Jejím cílem bylo posoudit příspěvek difúze a konvekce k odstraňování fosfátu extrakorporálními eliminačními technikami a kriticky zhodnotit oprávněnost mezinárodních doporučení k použití těchto jednotlivých technik právě z hlediska jejich účinnosti v odstraňování fosfátu. Práce byla kromě domácích akcí České nefrologické společnosti publikována i v ASAIO Journalu, nejstarším časopise zaměřeném na problematiku umělých orgánů.

Konečně poslední studie vyhodnocuje vylučování fosfátů nejnovější dialyzační modalitou – frekventní domácí hemodialýzou se sníženým průtokem dialyzátu (odst. 8.4.3), která se začala v ČR používat ke konci druhé dekády 21. století a jejíž zastoupení v léčbě chronického selhání ledvin se nyní trvale, byť velmi pomalu celosvětově zvyšuje. Výsledky této studie zatím publikovány nebyly.

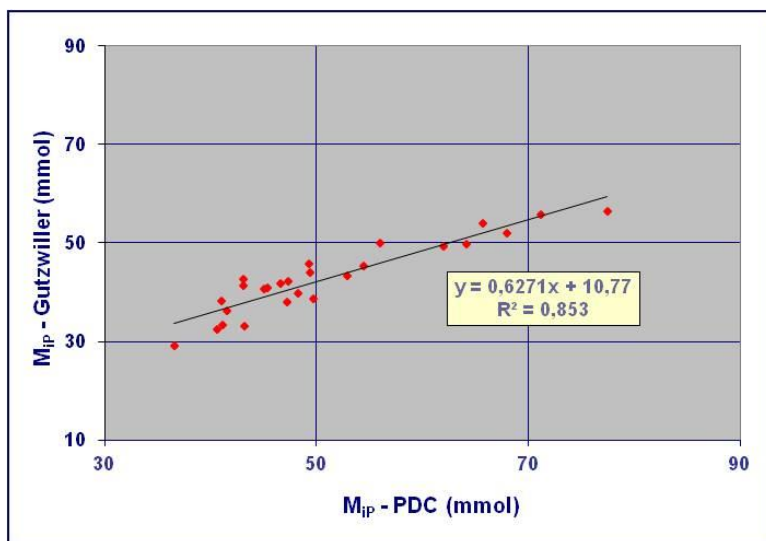
8.4.1 Studie použitelnosti Gutzwillerovy a Gotchovy metody, jejich srovnání a ověření vlivu rostoucího profilu bikarbonátu

Cílem první studie s měřením vyloučeného množství fosfátu pomocí metod popsanych v odst. 8.3. bylo v prvé řadě ověřit jejich realizovatelnost na vlastním pracovišti. Odstraňované množství fosfátu za dialýzu bylo vyhodnocováno metodou Gutzwillera (M_{iP} (Gutz.) i metodou Gotche (M_{iP} Gotch), v obou případech proti referenci získané parciálním sběrem odpadního dialyzátu M_{iP} (PDC, partial dialysate collection). Ten byl realizován pomocí monitoru DQM Gambro, který umožňuje z odpadního toku dialyzátu odebírat trvale odštěp 3 ml/min do separátního sběrného vaku, ze kterého je možné po ukončení dialýzy odebrat vzorek na stanovení koncentrace $CD_{iP}(t)$. Hodnota $M_{iP}(PDC)$ se pak spočítala ze vztahu

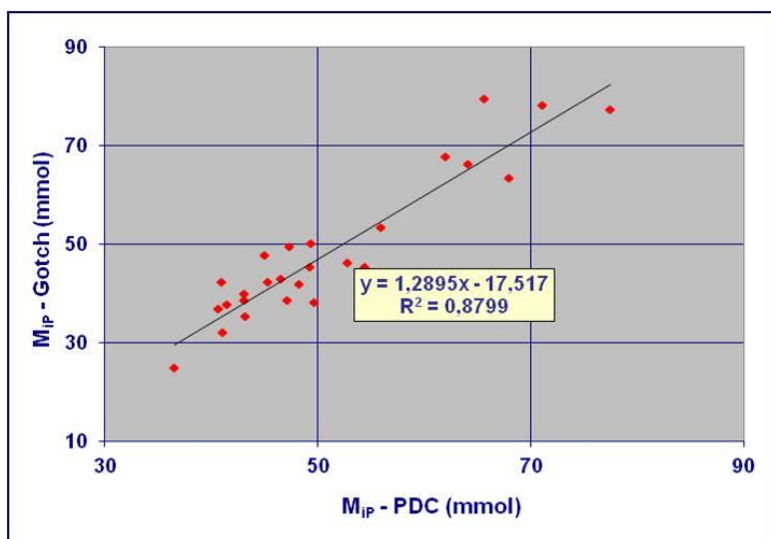
$$M_{iP}(PDC) = CD_{iP}(T_d) * VD \quad (8.4.1.1)$$

kde objem použitého dialyzátu je dán vztahem $VD = (t \cdot QD + UF)$. V něm značí Td dobu dialýzy, QD průtok dialyzátu a UF celkovou ultrafiltraci při hodnocené dialýze.

Druhotným cílem bylo ověření staršího, nikdy blíže nestudovaného návrhu Fischbacha (EDTA/ ERA kongres 1989) zvýšit odstraňované množství fosfátu při dialýze použitím lineárně stoupajícího profilu koncentrace bikarbonátu v dialyzátu. Dialýzy bez bikarbonátového profilu a s profilem byly dělány jako párové vždy u stejných pacientů a s jinak stejným dialyzačním předpisem. Při dialýzách bez profilu byla použita hodnota koncentrace bikarbonátu v dialyzátu 30 mmol/l, při profilu stoupala lineárně z hodnoty 24 mmol/l na začátku dialýzy na hodnotu 34 mmol/l na konci dialýzy. Hypotéza o možném zvýšení množství odstraněného fosfátu při dialýze s bikarbonátovým profilem vycházela z předpokladu, že profil způsobí pozvolnější nárůst plasmatického bikarbonátu v první části dialýzy a zabrání tak částečně přesunu části plasmatického bikarbonátu z extracelulárního prostoru do intracelulárního, tedy jevu, ke kterému při dialýze normálně dochází s úpravou predialyzační acidózy. Párové měření s a bez profilu bylo provedeno u 6 pacientů na „low-flux“ dialýze a 10 pacientů na „high-flux“ dialýze. Kromě těchto měření bylo u 10 pacientů s „high-flux“ dialyzátorem provedeno i jedno párové měření při hemodiafiltraci (pouze bez bikarbonátového profilu). Prováděné náběry zahrnovaly predialyzační odběr krve na stanovení $CP_{iP}(0)$, náběr krve i dialyzátu $CP_{iP}(60)$ a $CD_{iP}(60)$ v 60. minutě dialýzy a odběr dialyzátu ze sběrného vaku na konci dialýzy na stanovení $CD_{iP}(Td)$. Z uvedených hodnot zjištěných z náběrů bylo stanoveno odstraněné množství fosfátu $M_{iP}(\text{Gutzw.})$, $M_{iP}(\text{Gotch})$ a $M_{iP}(\text{PDC})$ a spočteny korelační přímky mezi $M_{iP}(\text{Gutzw.})$ a $M_{iP}(\text{PDC})$ – viz Obr. č. 8.4.1.2



Obr.č 8.4.1.2 Korelace mezi $M_{iP}(\text{Gutzw.})$ a $M_{iP}(\text{PDC})$



Obr. 8.4.1.3. Korelace mezi $M_{iP}(\text{Gotch})$ a $M_{iP}(\text{PDC})$

Korelace hodnot M_{iP} z low-flux dialýzy, high-flux dialýzy i hemodiafiltrace leží v každém z grafů evidentně na stejné korelační přímce, ale sklon přímky pro Gutzwillerovu a Gotchovu metodu je odlišný – hodnoty $M_{iP}(\text{Gotch})$ jsou obecně vyšší než hodnoty $M_{iP}(\text{Gutzw.})$. Hodnoty získané oběma metodami nicméně vykazují vysokou a prakticky stejnou sílu korelace – pro $M_{iP}(\text{Gutzw.})$ vs. $M_{iP}(\text{PDC})$ je korelační koeficient 0,92358, pro $M_{iP}(\text{Gotch})$ vs. $M_{iP}(\text{PDC})$ je 0,938.

Pokud jde o rozdíl mezi M_{iP} stanoveným z původního Gutzwillerova vztahu (6.2) a z parciálního sběru dialyzátu (PDC) pomocí DQM monitoru, lze pouze spekulovat o důvodu rozdílu mezi realizací PDC v naší studii a ve studii Gutzwillera. Důvodem by mohla být nepřesnost odštěpovaného průtoku dialyzátu pro PDC. V práci (Gutzwiller, NDT 2002) není technická realizace parciálního sběru dialyzátu popsána a ani my jsme přesnost a stabilitu odštěpovaného průtoku neověřovali.

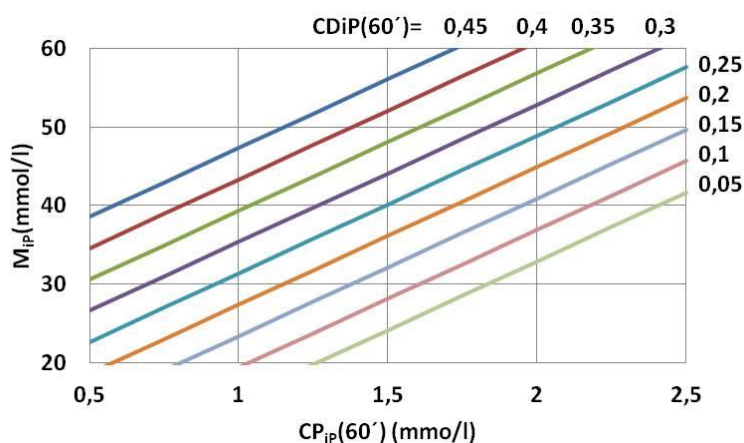
S ohledem na rozdíly v $M_{iP}(\text{Gutzw.})$ a $M_{iP}(\text{PDC})$ v naší studii a na předpoklad dalšího využívání této metody u problémových pacientů byl proveden přepočítání původní rovnice Gutzwillera (8.3.1) na korigovanou podle zjištěného korelačního vztahu (8.4.1.4) mezi $M_{iP}(\text{Gutzw.})$ a $M_{iP}(\text{PDC})$

$$M_{iP}(\text{Gutzw.}) = 0,627M_{iP}(\text{PDC}) + 10,77 \quad (8.4.1.4)$$

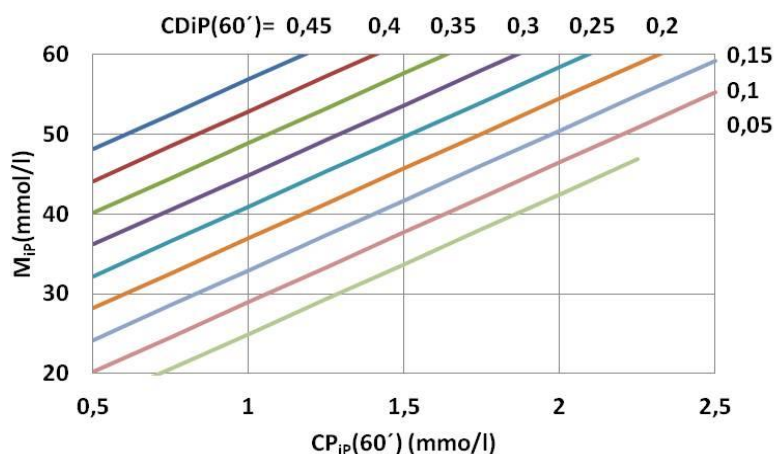
Spojením rovnic (8.3.1) a (8.1.4.4) vznikne korigovaná Gutzwillerova rovnice pro stanovení M_{iP}^{kor}

$$M_{iP}^{\text{kor}} = 0,159 \cdot t - 44,2 + 79,7 \cdot CD_{iP}(60) + 17,5 \cdot CP_{iP}(60) \quad (8.4.1.5)$$

Vzhledem k vysokému korelačnímu koeficientu $M_{iP}(\text{Gutzw})$ a $M_{iP}(\text{PDC})$ lze z rovnice (8.4.1.5) stanovit celkové množství vyloučených fosfátů při dialýze z hodnot pouhých dvou vzorků – plasmatické koncentrace a koncentrace v odpadním dialyzátu v 60. minutě. Protože ale Gutzwillerova rovnice není součástí žádného z informačních systémů používaných na českých dialyzačních pracovištích (Nefris fy Prodos Dobruška a Euclid fy Fresenius), lze korigovanou rovnici (6.18) vyjádřit formou grafu – viz Obr.č. 8.1.4.6 (pro 4-hodinovou dialýzu) a Obr.č 8.1.4.7 (pro 5-hodinovou dialýzu).



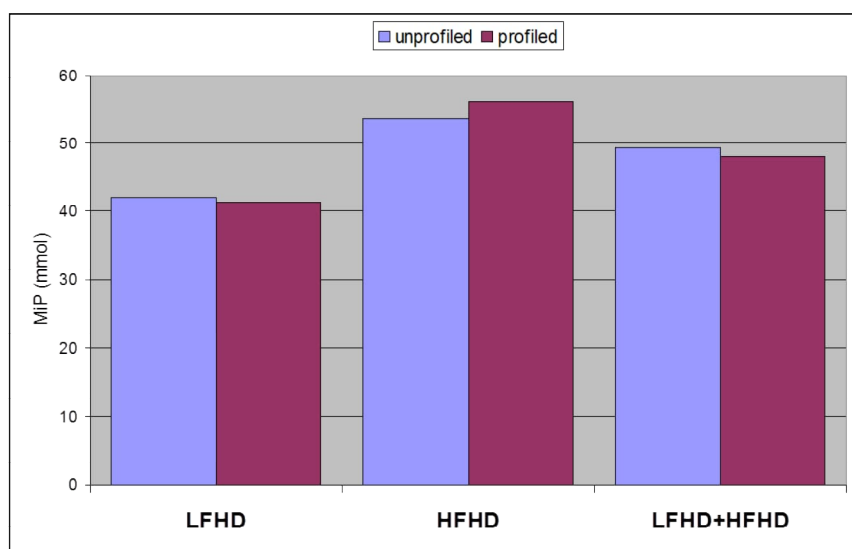
Obr.č. 8.1.4.6 Graf pro stanovení vyloučeného množství fosfátu podle hodnot $CP_{iP}(0)$ a $CD_{iP}(60)$ metodou Gutzwillera (podle korigovaného vztahu (6.18)) pro 4-hodinovou dialýzu



Obr.č 8.1.4.7 Graf pro stanovení vyloučeného množství fosfátu podle hodnot $CP_{iP}(0)$ a $CD_{iP}(60)$ metodou Gutzwillera (podle korigovaného vztahu (6.18)) pro 5-hodinovou dialýzu

Posledním výstupem studie bylo srovnání vyloučeného množství fosfátů při dialýze s konstantní koncentrací bikarbonátu v dialyzátu (neprofilovaná HD) a při dialýze s lineárně

stoupající koncentrací bikarbonátu (profilovaná HD). Prů.ěrné hodnoty při dialýzách bez profilu a s profi-lem jsou zobrazeny na Obr.č 8.1.4.8 separátně pro skupinu pacientů na „low-flux“ dialýze a na „high-flux“ dialýze. Poslední dvojice sloupců ukazuje tyto hodnoty pro obě skupiny společně. Pacienti na hemodiafiltraci v tomto testu nebyli zahrnuti, protože používané dialyzační přístroje použití bikarbonátového profilu při hemodiafiltraci neumožňovaly.



Obr.č 8.1.4.8 Srovnání vyloučeného množství fosfátu při „low-flux“ a „high-flux“ dialýze bez bikarbonátového profilu a s bikarbonátovým profilem separátně a dohromady

Z obrázku je zřejmé, že použití bikarbonátového profilu nevede k žádné významné změně vyloučeného množství fosfátu ani při „low-flux“ ani při „high-flux“ dialýze.

byl počet pacientů ve studii malý pro dosažení jasné statistické významnosti výsledků, poskytla studie zajímavá a jednoznačná zjištění. Ta je možné shrnout následovně:

- Stanovení vyloučeného množství fosfátu oběma metodami je relativně snadno realizovatelné, stanovení podle Gotche ale dává systematicky vyšší hodnoty odstraněného množství než stanovení podle Gutzwillera.
- Korelace hodnot $M_{IP}(Gutzw.)$ i $M_{IP}(Gotch)$ s hodnotami $M_{IP}(PDC)$ je ale velmi těsná, i když obě hodnoty stanovené oběma testovanými metodami vykazovaly oproti PDC systematickou odchylku (korelační rovnice mají v obou případech směrnici odlišnou od 1,0 a je v nich i nenulový absolutní člen).
- byť jen velmi omezeného počtu měření dialýz s konstantní koncentrací bikarbonátu v dialyzátu a s lineárně stoupajícím profilem ukazuje, že od bikarbonátového profilu nelze očekávat žádné významné zvýšení odstraňovaného množství fosfátu ani při „low-flux“ ani při „high-flux“ dialýzách.

8.4.2. Srovnávací studie odstraňování fosforu low-flux hemodialýzou, high-flux hemodialýzou a hemodiafiltrací

Masívní zavádění hemodiafiltrace (HDF) spolu s obecně rozšířenou vírou, i když nijak v literatuře nedoloženou, že pomocí HDF lze výrazně zvýšit odstraňovaná množství fosforu, bylo stimulem k provedení vlastní studie pracovišti interní odd. Strahov. Studie srovnávala odstraňování fosforu klasickou „low-flux“ hemodialýzou (LFHD), „high-flux“ hemodialýzou (HFHD) a hemodiafiltrací v téže skupině pacientů v chronickém dialyzačním programu. Výsledky studie byly následně publikovány v prestižním časopise (Švára et al, 2019). Shromážděná biochemická data byla později použita i Daugirdasem při prověřování jeho softwaru (viz Kap. 9) (www.urea-kinetics.org).

Studie byla provedena u 31 pacientů během tří týdnů. V každém týdnů z tohoto období byli všichni pacienti postupně dialyzováni na low-flux dialýze (LFHD), high-flux dialýze (HFHD) a on-line hemodiafiltraci (HDF). U každého pacienta byly při všech měřených dialýzách dodrženy stejné provozní parametry (dialýza 3x týdně, stejný průtok krve mimotělním obvodem QB i průtok dialyzátu QD a stejná doba trvání jedné HD). Tab. 8.4.2.1 shrnuje základní charakteristiky vyšetřovaných pacientů. Uváděny jsou střední hodnoty v celé skupině a rozsah.

věk (roky)	61,3 ± 14,1, rozsah 38-81
pohlaví	20 M, 11 Ž
předepsané vazače fosfátů	5x lantan-karbonát 12x sevelamer 13x vazače s kalciumem 1x bez vazačů
doba jedné HD (hod)	4,2 ± 0,5 (2x 3 hod, 21x 4 hod, 8x 5 hod)
trvání dialyzační léčby (měsíce)	53 ± 25
predial. fosfatémie před zahájením studie (mmol/l)	2,0 ± 0,59
efektivní QB (ml/min)	297 ± 42, rozsah 235-360

Tab. 8.4.2.1 Základní charakteristiky vyšetřované skupiny pacientů a jejich dialyzačního režimu.

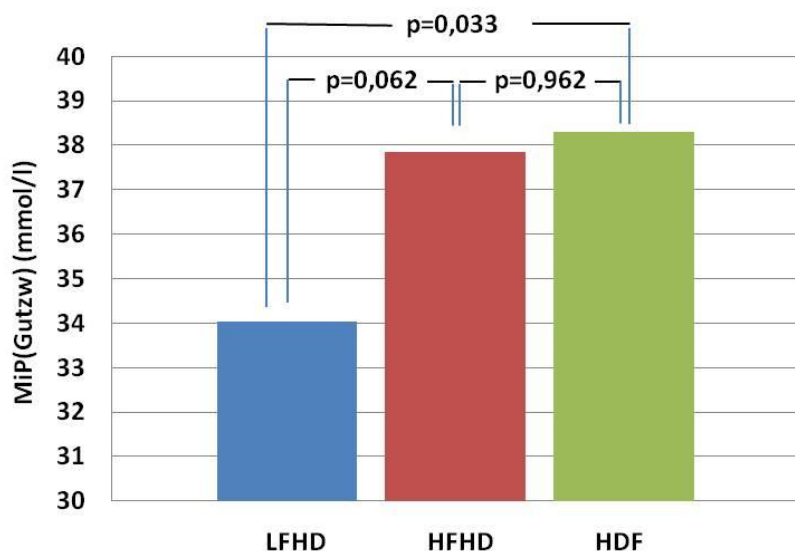
Pro low-flux dialýzy byly použity dialyzátory FX 10, pro high-flux dialýzy a hemodiafiltrace dialyzátory FX 80 (Fresenius). Oba typy dialyzátorů měly stejný typ materiálu membrány (Helixon – polyetersulfon), stejnou plochu (1,8 m²) i stejnou tloušťku membrány a vnitřní průměr vláken (35 μm a 185 μm), lišily se pouze v porositě membrány – ultrafiltrační koeficient KUF byl u FX 10 14 ml/hod/mmHg a u FX 80 výrazně vyšší - 59 ml/hod/mmHg.

Nejdůležitější výsledky studie ukazuje Tab.č. 8.4.2.2. Vyplynuly z ní dva základní závěry: Tím prvním je prakticky úplná disociace mezi účinností dialýzy hodnocenou ukazatelem Kt/V a účinností vylučování fosfátu. To je samozřejmě potvrzením už známé skutečnosti dané podstatně složitější kinetikou fosfátu ve srovnání s jednoduchou kinetikou prvního řádu u urey. To ostatně ukazuje i Obr. 6.3 výše s výsledky studie Sampaia. Z Tab.č. 8.4.2.2. je také patrné, že vyloučené množství fosfátu při třech zkoumaných dialyzačních modalitách ostatní provozní faktory dialýzy (kumulativní proteklý objem krve VB, velikost ultrafiltrace UFR ani predialyzační hodnota plasmatické koncentrace fosfátů vylučovaná množství statisticky významně neovlivnila.

Variable	Mean \pm SEM			P Value		
	HDF	HFHD	LFHD	HDF vs HFHD	HDF vs LFHD	HFHD vs LFHD
M(P) (mmol)	38.3 \pm 8.4	37.8 \pm 7.6	34.0 \pm 7.2	0.962	0.033*	0.062
VB (l/procedure)	74.5 \pm 2.6	74.5 \pm 2.5	74.9 \pm 2.5	0.999	0.955	0.966
Initial P (mmol/l)	2.0 \pm 0.11	2.1 \pm 0.11	1.9 \pm 0.09	0.637	0.549	0.131
spKt/V	1.5 \pm 0.05	1.5 \pm 0.05	1.5 \pm 0.04	0.540	0.998	0.505
UFR (ml/min)	10.2 \pm 0.5	10.4 \pm 1.2	12.6 \pm 0.8	0.980	0.074	0.112

Tab.č. 8.4.2.2. Střední hodnoty vyloučeného množství fosfátu při low-flux HD, high-flux HD a HDF a statistická významnost jejich rozdílů, převzato z (Švára F et al, 2019)

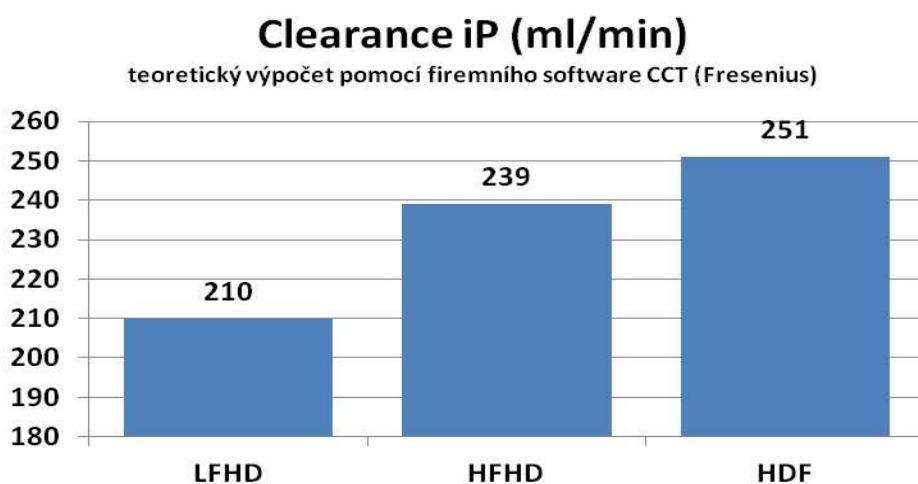
Druhý, klinicky významnější a hlavně nový závěr ze studie ukazuje názorně Obr.č. 8.4.2.3 který zobrazuje střední hodnoty vyloučeného množství fosfátu při LFHD, HFHD a HDF spolu s hladinou statistické významnosti mezi zkoumanými dialyzačními modalitami.



Obr.č. 8.4.2.3 Průměrná vyloučená množství fosfátu při LFHD, HfHD a HDF a statistická významnost (p hodnota) jejich rozdílů

Z grafu na obrázku je zřejmý významný nárůst vylučovaného množství při přechodu z LFHD na HFHD. Tyto metody se liší vlastně pouze v hodnotě koeficientu difuzibility membrány. A ten se uplatňuje při difúzi coby převažujícím způsobu transportu přes membránu dialyzátoru. Oproti tomu s přechodem na HDF, který k difúzní komponentě transportu přidává složku konvektivní už ale ke statisticky významnému nárůstu odstraňovaného množství fosfátu nedochází. Toto zjištění ukazuje zjevnou chybu v EBPG dokumentu o dialyzační strategii. S doporučeními G1.4 (pozitivní dopad prodloužení doby dialýzy a zvýšení frekvence dialýz) a G 2.1 (vhodnost použití high-flux membrán při hyperfosfatémii) lze souhlasit. Nicméně doporučení G2.2 (nadřazenost HDF nad HFHD ve vylučování fosfátu) je evidentně chybné.

Protože podle rovnice (6.1) je clearance jednou ze dvou určujících veličin odstraňovaného množství látky, mělo by i chování clearance při testovaných hemoeliminačních modalitách zhruba kopírovat hodnoty MiP v Obr.č 8.4.2.4. Protože ale při studii bylo odstraňované množství fosfátu počítáno z Gutzwillerova vztahu (8.3.1), který s hodnotou clearance nepracuje, nebyla její hodnota z provedených náběrů stanovována. Pro její stanovení bylo proto použito simulačního software CCT (Clearance Calculation Tool) fy Fresenius založeném na Michaelsově vztahu (Michaels, 1966) pro transport přes membránu dialyzátoru, modifikovaném tak, aby ho bylo možné použít i při přítomnosti významnější konvektivní složky (HDF mód). Výpočet byl proveden pro dialyzátory použité ve studii – typ FX10 (při LFHD) a typ FX80 (pro HFHD a HDF) při průtocích $Q_B = 300$ ml/min, $Q_D = 500$ ml/min (při LFHD, HFHD i HDF) a $Q_S = 100$ ml/min (při HDF). Výsledky výpočtu ukazuje Obr. č.8.4.2.5.



Obr.č. 8.4.2.5 Clearance fosfátu K_{iP} vypočtená pomocí softwaru CCT pro LFHD (dialyzátor FX10) a HFHD a HDF (dialyzátor FX80)

Na hodnotě K_{iP} je vidět výrazný nárůst při přechodu z LFHD (dialyzátor FX10) na HFHD (dialyzátor FX80) – z 210 na 239 ml/min, tj. o 29ml/min, tedy téměř 14%, přestože oba

dialyzátory mají stejnou plochu 1,8 m². Další nárůst s přechodem z HFHD na HDF (v obou modalitách použit tentýž dialyzátor FX80) je už výrazně menší – z 239 na 251, tj. o 12 ml/min, tedy jen 5%. Skutečnost, že je tento nárůst vyšší než nárůst vyloučeného množství M_{IP} lze částečně přičíst na vrub speciálnímu chování dialyzačních přístrojů fy Fresenius, které s přechodem z HFHD na HDF automaticky zvyšují produkci dialyzátu (hodnotu QD) o hodnotu substitučního průtoku – viz *Poznámka* níže. Bez tohoto navýšení by clearance při HDF byla cca 248 mmol/l. Dalším faktorem rozdílného nárůstu vyloučeného množství fosfátu při různých dialyzačních módech u různých pacientů a prostého nárůstu clearance je závislost relativního poklesu plasmatické koncentrace fosfátu (obdoba ureového parametru URR – Urea Reduction Ratio) na predialyzační CP_{IP}. Na tuto odlišnost chování fosfátu od jiných katabolitů s jednodušší kinetikou (urea, kreatinin) upozornil již Sugisaki – viz kapitola o modelech kinetiky fosfátu. A hodnota CP_{IP} může v praxi vykazovat značné krátkodobé kolísání podle obsahu fosfátu přijatých v potravě v jednotlivých dnech a pochopitelně i při špatné adherenci pacienta k přede-psaným dávkám fosfátových vazačů. Také různá míra saturace vnitřních fosfátových kompartmentů (pro kterou zatím není k dispozici žádný ukazatel) bude měnit rychlost uvolňování fosfátů do plasmy při dialýze a tím ovlivňovat i predialyzační CP_{IP} v čase. V důsledku všech těchto faktorů bude vykazovat odstraňované množství fosfátů vyšší variabilitu u jedince v čase i variabilitu interindividuální než je tomu např. u urey. V budoucích bilančních studiích proto bude vhodné variabilitu predialyzační CP_{IP} zohledňovat.

Poznámka: Pro úplnost je třeba poznamenat, že v popisované studii byly používány dialyzační přístroje AK200 Gambro, u kterých se při přepnutí z HD modu na mód HDF zachovává nastavená rychlost produkce dialyzačního roztoku (QD) a potřebný průtok substitučního roztoku (QS) se zajišťuje odštěpem z této základní hodnoty. To znamená, že v HDF módu je pro difúzi k dispozici průtok dialyzátu snížený o hodnotu průtoku substitučního QS. Naproti tomu např. u dialyzačních přístrojů Fresenius se při přepnutí z módu HD na HDF produkovaný průtok dialyzátu oproti nastavené hodnotě o hodnotu QS automaticky navyšuje. Pro difúzi tak zůstává u přístrojů Fresenius k dispozici o něco vyšší průtok dialyzátu než u přístrojů Gambro (i u nich však je možné hodnotu QD při přechodu z HD na HDF zvýšit manuálně). Vzhledem k tomu, že hodnoty QS při HDF se pohybují mezi 50 až 100 ml/min, zůstává u obou typů přístrojů v režimu HDF průtok krve QB nižší než průtok dialyzátu a QB tedy zůstává u obou určujícím faktorem účinnosti vylučování.

Shrnutí základních zjištění ze srovnávací studie:

- Studie doložila (již známou) disociaci mezi účinností v odstraňování malomolekulárních katabolitů s jednoduchou kinetikou (urea) a katabolitů s kinetikou výrazně složitější (fosfát).

- Změření vyloučeného množství fosfátu při všech třech běžně používaných dialyzačních modalitách (LFHD, HFHD a HDF) umožnilo oddělit dopad difúzního transportu od transportu konvektivního. Prokázalo tak výrazné navýšení vyloučeného množství fosfátu s přechodem od LFHD k HFHD při jinak stejných provozních podmínkách
- V rozporu s existujícími EBPG doporučeními o dialyzační strategii ale studie prokázala, že už nelze očekávat významnější zvýšení odstraňovaného množství fosfátu od posílení konvektivní složky vylučování, spojené s přechodem od HF-HD na HDF.

8.4.3 Studie odstraňování fosforu při frekventní (domácí) hemodialýze s nízkým průtokem dialyzátu

Od nástupu druhé vlny domácí hemodialýzy u nás koncem minulého desetiletí se převážná většina domácích instalací orientuje na frekventní dialyzační režim (s 5 – 7 dialýzami týdně) s trváním jedné dialýzy 2 – 2,5 hodiny, prováděných s nízkým průtokem dialyzátu QD (kolem 200 ml/min oproti 500 – 700 ml/min u konvenční střediskové intermitentní dialýzy dělané 3x týdně), výrazně nižším než průtok krve QB mimotělním obvodem. Situace, kdy je $QD < QB$, samozřejmě vede k tomu, že clearance malomolekulárních látek (včetně fosfátu) je nižší než při klasické dialýze třikrát týdně s $QD > QB$ a je primárně omezena hodnotou QD. Tato ztráta účinnosti se kompenzuje u frekventního režimů právě zvýšeným počtem dialýz týdně. Na druhou stranu ale krátké dialýzy frekventního režimu využívají právě tu dobu, kdy je koncentrace katabolitů v krvi vysoká. Za této situace je obtížné predikovat, jaká nakonec bude při tomto režimu výsledná bilance a jestli tento dialyzační režim postačí udržet predialyzační plasmatickou koncentraci fosfátu pod mezi 1.8 mmol/l, uváděnou v KDIGO i KDOQI. Tato třetí studie byla provedena právě za účelem odpovědi na tuto zásadní otázku. Jejím druhotným cílem pak bylo vytvořit vhodnou metodiku pro obecné hodnocení účinnosti frekventní dialýzy s nízkým QD.

Do sledování bylo zařazeno 8 stabilních pacientů léčeným metodou domácí HD (HHD) z 4 dialyzačních středisek. To je samozřejmě pro dosažení statistické významnosti jakýchkoli závěrů malý počet. Ale v současné době je v celé ČR dialyzováno formou HHD kolem jednoho sta pacientů, kteří se rekrutují z více než 70 středisek. Při celkovém počtu 105 dialyzačních středisek to znamená, že na jedno středisko připadají jeden až dva pacienti na HHD. Za této situace není prakticky možné vytvořit větší kohortu pacientů, u kterých by bylo možné zaručit uniformní provádění dialýz a dostupnost dat. Základní charakteristika pacientů, pro které bylo možné tyto požadavky spolehlivě splnit a do studie je tedy zahrnout, je uvedena v Tab. č. 8.4.3.1.

	průměr	od - do
věk (roky)	74	55 - 91
podialyzační hmotnost (kg)	88	73 - 117
průtok krve při HHD (ml/min)	299	294 - 345
průtok dialyzátu při HHD (ml/min)	183	160-200
počet HHD v týdnu	4,25	3 - 5
délka HHD (min)	142	120 - 145
trvání KRT (roky)	4,9	1 - 14
trvání HHD (měsíce)	11,5	2 - 30
predialyzační fosfatémie (mmol/l)	1,64	1,03 - 2,36

Tab. č. 8.4.3.1 Základní charakteristiky souboru

V rámci pravidelné měsíční kontroly byla běžná laboratorní stanovení před a po HHD rozšířena o odběr krve z arteriální (CA_{10} , před dialyzátorem) a venózní (CV_{10} , za dialyzátorem) části mimotělního okruhu. Ve stejnou dobu byl odebrán také vzorek dialyzačního roztoku (CD_{10} , proteklého dialyzátorem, tzn. již nasyceného katabolity). Tyto odběry byly provedeny za účelem stanovení hodnot clearance současně v desáte minutě HHD, kdy již bylo možné předpokládat ustálení hodnot clearance. Ve všech těchto vzorcích byla stanovena koncentraci urey a fosfátů.

Změření hodnot koncentrací v krvi i v dialyzátu umožnilo provést vypočet clearancí na krevní straně (K_b), tak i na straně dialyzátové (K_d):

$$K_b = QB \cdot (CA_{10} - CV_{10}) / CA_{10} \quad (8.4.3.2)$$

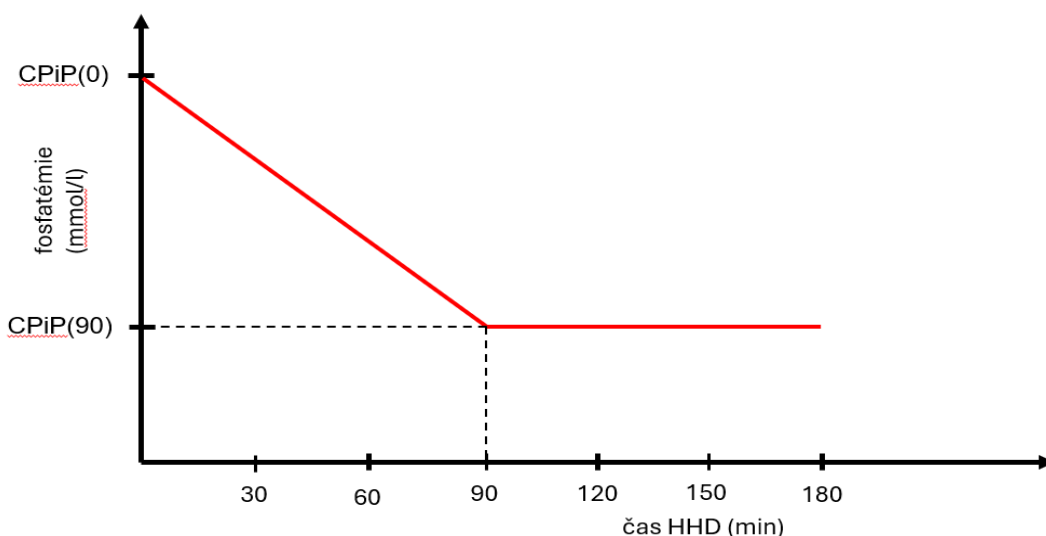
kde QB je průtok krve mimotělním okruhem v ml/min.

$$K_d = QD \cdot CD_{10} / CA_{10} \quad (8.4.3.3)$$

kde QD je průtok dialyzačního roztoku dialyzátorem v ml/min.

Hlavním cílem této malé studie ale bylo porovnat celkové hemoeliminační procedurou odstraněné množství fosfátů při léčbě HHD s našimi předchozími výsledky (Švára et al., 2016) ve studii s LF HD, HF HD a HDF u pacientů dialyzovaných v klasickém režimu 3x týdně po dobu 4-5 hodin. A dále v širším kontextu týdenní HD léčby porovnat klasický režim a frekventní režim s nízkým průtokem dialyzátu z pohledu celkového odstraněného množství fosfátů za celý týdenní hemodialyzační cyklus. Kvantifikace celkového množství odstraněných fosfátů při HDD je možná metodou celkového nebo parciálního sběru dialyzátu

(PDC), což je metoda obtížně proveditelná v podmínkách domácí léčby. Metody, které kvantifikují celkové odstraněné množství fosfátů při HD (Gutzwiler, Gotch) byly odvozeny pro klasický „in-center“ HD režim, tzn. pro frekvenci HD 3 x týdně, a nejsou použitelné pro frekventní HD režimy. Se znalostí kinetiky fosfátů během HD procedury jsme modelovali kinetiku fosfátů při těchto HHD tak, že jsme předpokládali (za cenou jistého zjednodušení) lineární pokles sérové fosfatémie po dobu 1,5 hod., tj. 90 minut, následovaný stabilizací fosfatémie do konce HHD. Tzn. po uplynutí 1,5 hod. již odstraňování fosfátů probíhalo bez dalšího poklesu sérové koncentrace.



Obr. č. Předpokládaný (virtuální) průběh sérové fosfatémie při HHD, který byl použit pro výpočet celkového odstraněného množství fosfátů M_{iP} . Pro výpočet celkového odstraněného množství fosfátů M_{iP} byla použita tato rovnice:

$$M_{iP} = K_{dp} * 0,09 * (C_{iPpre} + C_{iPpost}) / 2 + (K_{dp} * 0,001 * (T_d - 90)) \quad (8.4.3.4)$$

Klíčové parametry HHD a vypočtené hodnoty clearancí a odpadů fosfátů jsou uvedeny v tabulce č.

	počet HHD v týdnu	délka HHD min	Kb-urea ml/min	Kb-P ml/min	Kd-urea ml/min	Kd-P ml/min	MiP mmol	týdenní MiP (mmol/l)
Pacient č.1	5	145	137,6	106,6	157,8	114,4	14,4	72,1
Pacient č.2	3	120	272,1	244,2	130,8	91,7	9,2	27,6
Pacient č.3	3	145	255,1	263,3	132,0	110,7	20,7	62,0
Pacient č.4	5	150	266,1	271,3	156,7	179,3	28,4	142,2
Pacient č.5	4	145	260,7	216,2	124,2	81,9	12,8	51,0
Pacient č.6	4	145	277,4	243,1	121,0	82,3	15,2	60,9
Pacient č.7	5	145	312,4	299,0	184,0	167,6	27,9	139,6
Pacient č.8	5	145	313,7	309,3	136,6	119,4	25,7	128,7

Průměr	4,3	142,5	261,9	244,1	142,9	118,4	19,3	85,5
SD	0,9	9,3	54,9	63,3	21,5	36,9	7,4	44,5

Tab. č. 8.4.3.5.. vypočtené hodnoty clearancí pro ureu a fosfáty v kohortě 8 stabilních pacientů léčených HHD (Kb a Kd viz výše, M_{IP} = celkové odstraněné množství fosfátů za celou HHD proceduru, resp. za týden) (data autora).

Poznámka: Pacientka č. 2 (91 let) se svými dialyzačními parametry výrazně odchyloje od obvykle používaných parametrů HHD (kratší dialyzační čas a nižší frekvence). Pacientka je dialyzována v tzv. paliativním dialyzačním režimu.

Hodnoty clearance pro fosfáty byly očekávaně nižší než ekvivalentní hodnoty pro ureu. Současně byly konzistentně a očekávaně jak pro ureu, tak i fosfáty vypočteny nižší hodnoty clearancí počítaných na straně dialyzátu než hodnot počítaných na straně krevní. Důvodem tohoto fenoménu je fakt, že přestup látek probíhá podle koncentračního gradientu mezi dialyzátem a plazmatickou vodou. Její průtok je samozřejmě nižší než průtok plné krve. Reálnější je proto clearance počítaná na dialyzátové straně.

Clearance fosfátu je proti clearance urey (na krevní i dialyzátové straně) vždy o cca 10-15% nižší. Tento relativně malý rozdíl je s ohledem na větší velikost fosfátového aniontu dokladem vysoké propustnosti dialyzační membrány (ve všech případech byly použité dialyzátory typu high-flux). Malý rozdíl také ukazuje na nízkou zápornou hodnotu povrchového náboje materiálu membrány. To je v souladu s uváděnými hodnotami povrchového náboje u polasulfonových membrán, kolem -5 mV. Některé starší syntetické membrány měly hodnotu povrchového náboje i desítky milivoltů. To bránilo difúzi fosfátových aniontů a způsobovalo výrazně nižší clearance fosfátu oproti elektroneutrální močovině.

Výsledné hodnoty (v mmol) odstraněného množství fosfátů jsou zobrazeny v M_{IP} sloupci tabulky. Hodnoty M_{IP} očekávaně významně oscillovaly. Při porovnání s námi zjištěnými hodnotami odstraněného množství fosfátů při procedurách s konvenčními HD parametry a frekvencí 3 x týdně bylo odstraněné množství přibližně poloviční, ale se širokým rozptylem 24% - 75%, ve srovnání s in-center HF HD, která svými parametry nejlépe odpovídá technickému provedení HHD. Z uvedených výsledků vybočuje svými HHD parametry i dosaženými výsledky pacientka č. 2, která je léčena v paliativním režimu (přes sníženou hodnotu clearance v důsledku nízkého průtoku dialyzátu a krátkou dobu trvání jedné dialýzy, je u ní používán režim pouze tří dialýz týdně).

Součinem M_{iP} a frekvence HHD v týdnu lze kvantifikovat týdenní množství odstraněných fosfátů, toto množství je zobrazeno ve sloupci „týdenní M_{iP} “. I zde jsou hodnoty s velkým rozptylem. Kvůli nízkému počtu pacientů léčených domácí hemodialýzou nebylo možné plnohodnotné statistické hodnocení. Při srovnání s týdenním odstraněným množstvím fosfátů při standardní in-center HD režimu (frekvence 3x týdně, délce 4-5 hod., průtok dialyzátu 500 ml/min), které dosahuje M_{iP} 100 – 120 mmol, má HHD potenciál odstraněné množství fosfátů navýšit. Tomu ale musí být přizpůsobeny parametry dialyzační frekvence, dialyzačního času a průtoku krve a dialyzátu.

Domácí HD, zejména její frekventní varianta prováděná na speciálních přístrojích s nízkým QD se u nás rozvíjí teprve v posledních několika letech. A přestože je u ní třeba ještě prověřit řadu aspektů a dopadů studii s dostatečným počtem pacientů, které umožní dosáhnout statistickou významností doložených výsledků, je už nyní jasné, že se jedná o velmi perspektivní dialyzační modalitu. V tomto smyslu představuje výše popsaná malá studie návrh a první ověření **metodiky** hodnocení jejích výstupů. Po větším rozšíření HHD a zvýšení počtu pacientů léčených touto metodou bude možné kromě odstraňování fosfátu analyzovat řadu dalších aspektů v této studii nezkoumaných:

Např. analyzovat, zda je zvýšený bílkovinný obrát (PCR) u frekventní dialýzy obecným jevem. Tomu nasvědčuje evidentní zlepšení nutričního stavu pacientů po přeřazení na frekventní režim, charakterizované zvýšením tělesné hmotnosti.

Z fyzikálně technických aspektů bude možné z hodnot clearance stanovených ve studii použitou metodou posoudit dopad režimu nízkého QD na koeficient difuzibility (KoA) použitých dialyzátorů pro malomolekulární katabolity. To pak umožní teoreticky analyzovat pomocí Michaelsovy rovnice (Michaels AS, 1966) dopad hodnot QB a QD na účinnost a optimalizovat tak jejich hodnoty, resp. poměr QD/QB v preskripci dialyzačního režimu. Dosud většina autorů pracuje s hodnotou KoA udávanou výrobcem dialyzátoru. Ta je ale stanovena pro standardní podmínky QB= 300 a QD= 500 ml/min a v podmínkách nízkého QD, resp. při QD<QB může být ve skutečnosti značně odlišná.

Takové studie jsou ale podmíněny nárůstem počtu pacientů na frekventní HHD s nízkým QD na statisticky významná čísla a standardizací metodiky pravidelných kontrolních náběrů u nich. Výše popsaná studie je vlastně prvním krokem k této standardizaci.

8.5. Závěry ze studií zaměřených na vylučování fosfátu jednotlivými dialyzačními modalitami

- Pro odhad dialýzou odstraněného množství fosfátu stačí statisticky (na bázi multiparametrické korelační analýzy) odvozená rovnice (Gutzwiller, resp. Wang), vyžadující jeden odběr krve a jeden odběr dialyzátu během dialýzy (v 60. minutě pro Gutzwilleroův

vztah, resp. ve 45. minutě při použití Wangova vztahu – ale pouze pro 4-hodinovou dialýzu). Použití Gutzwillerovy metody se jeví jednodušší a v praxi tedy výhodnější než metoda Gotche.

- Modelový přístup Gotche s odhadem příjmu fosfátu v dietě z hodnoty PCR („protein catabolic rate“) naopak může být vhodný pro objektivizaci stanovení potřebných dávek vazačů u problémových pacientů. Hodnotu PCR lze stanovit známou Borahovou rovnicí z hodnoty rychlosti produkce urey G , která ovšem vyžaduje náběr krve na stanovení koncentrace urey před a po jedné dialýze a před dialýzou následující. Při akceptování menší přesnosti stanovení PCR lze použít zjednodušený postupem podle Garreda, který vyžaduje jen před- a podialyzační hodnotu urey z jedné dialýzy. Druhý pro tento postup stanovení G_{IP} potřebný parametr – dialýzou odstraňované množství fosfátu - může poskytnout právě metoda Gutzwillera, resp. Wang. Celý postup ale bude dosti náročný na časování odběrů a následný výpočet, takže lze předpokládat jeho použití jen u skutečně problémových pacientů.
- Nejzávažnější zjištění (zejména proto, že je v rozporu s dosavadními doporučeními EBPG) přinesla studie popsána v odst. 6.2.2 – nedostatečné odstraňování fosfátu při HFHD nelze řešit přechodem na HDF, je třeba buď upravit provozní parametry HFHD (typ, dialyzátoru, hodnotu QB, délku HD) nebo se zaměřit na opatření v oblasti příjmu fosfátu v dietě, případně zvýšení dávek vazačů.
- HHD využívá k eliminaci fosfátů „nejefektivnější“ dialyzační dobu, tzn. úvodní 1,5-2 hodiny hemodialýzy, kdy je v séru zvýšena koncentrace fosfátů a dodatečný koncentrační gradient facilite odstraňování difuzí a částečně také konvekcí.
- Převod ze standardního in-center dialyzačního režimu nezakládá automatický předpoklad, že v režimu frekventní domácích hemodialýz se sníženým průtokem dialyzátu bude množství odstraněných fosfátů navýšeno. Podstatnou roli hrají i další parametry HHD, jako je HHD frekvence, dialyzační čas a průtok krve (QB).
- Dialyzační čas je i v případě HHD léčby důležitým prediktorem eliminace fosfátů. V preskripci HHD režimu individuálního pacienta je klíčovým parametrem. Ve srovnání (s konvenčním HD režimem) ale hraje malou roli – celkový týdenní dialyzační čas se u in-center HD a HHD zásadně nijak neliší.
- Potenciál HHD režimu navýšit celkové množství odstraněného množství fosfátů je dán dominantně efektivním využitím dialyzačního času ve vztahu ke kinetice fosfátů, HHD probíhá obvykle v době zvýšených sérových koncentrací. Proti té výhodě frekventních HHD režimů ale stojí snížená eliminace (clearance) fosfátů, podmíněná výrazně nižším průtokem dialyzátu, který nedosahuje ani poloviny průtoku, používaného u konvenčního in-center HD.

- Fakt, že celkové týdenní množství odstraněných fosfátů nemusí být při HHD režimu nutně vyšší než při in-center HD, neznamená absenci klinicky definovaných benefitů. Frekventní HHD režimy fyziologičtěji upravují vnitřní prostředí, brání nefyziologickým „peakům“ v sérových koncentracích katabolitů a také prudkým výkyvům ve složení a velikosti intravaskulárního kompartmentu při hemoelimační proceduře. Tzn, HHD režimy *de facto* lépe napodobují kontinuální funkci ledvin, v čemž se nabízí srovnání s léčbou peritoneální dialýzou. Částečně tak redukuje dopad „nefyziologičnosti“ intermitencí HD režimů, historicky definovaných již v 70. letech (Kjellstrand CM et al., 1975)

9. Eliminace fosfátů při léčbě chronického selhání ledvin peritoneální dialýzou

Peritoneální dialýza je další terapeutickou alternativou v léčbě chronického selhání ledvin náhradou funkce ledvin. Výchozí biochemické podmínky, tzn. metabolické konsekvence chronického selhání ledvin jsou logicky shodné jako u pacientů léčených hemodialýzou.

9.1 Obecné principy peritoneální dialýzy

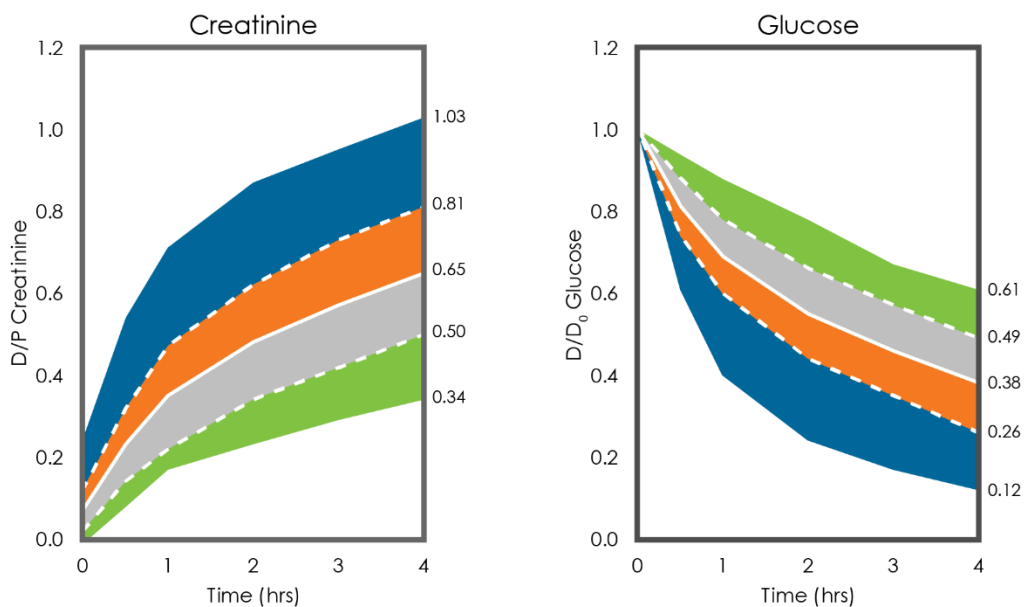
Odstraňování retinovaných katabolitů a vody se děje prostřednictvím identických fyzikálních principů jako u HD, tzn. difuzí (dominantně) a malé míře také konvenci (Bammens B, 2011). Zásadním rozdílem mezi oběma dialyzačními technikami je fakt, že při hemodialýze probíhají všechny transportní děje přes syntetickou semipermeabilní membránu, jejíž vlastnosti jsou exaktně deklarovány výrobcem. U peritoneální dialýzy slouží jako semipermeabilní membrána vlastní pacientovo peritoneum, tzn. biologická membrána, jejíž transportní charakteristiky nejsou *a priori* známy a určují se až v průběhu vlastní léčby. Další důležitým rozdílem mezi hemoeliminačními metodami a peritoneální dialýzou je rozdílný mechanismus, jakým je realizována ultrafiltrace (odstraňování rutinované tekutiny). Při hemodialýze je voda odstraňována na principu tlakového gradientu na obou stranách hemodialyzační membrány (tzv. TMP, trans membrane pressure). Při peritoneální dialýze je mechanismem ultrafiltrace rozdíl v osmotickém (resp. onkotickém) tlaku, dany hyperosmolaritou dialyzačního roztoku v dutině břišní.

Akceptovaným fyziologickým modelem pro transport solutů při peritoneální dialýze je tzv. třípórová teorie. (Rippe, B. et al., 2004): Tato teorie popisuje transportní děje na peritoneální membráně při léčbě PD na základě prostupu látek a tekutiny přes póry 3 různých velikostí:

- tzv. **malé póry** o velikosti 4,0-5,0 nm, předpokládá se jejich umístění v interendoteliálních prostorech a transport „malých“ molekul, jako jsou urea, kreatinin a glukóza. Představují 99 % kapacity pro difuzní transport a 90% kapacity pro ultrafiltraci
- tzv. **velké póry** jsou lokalizovány do interendoteliálních „mezer“, jejich velikost je kolem více než 150 nm a představu početně nejméně zastoupenou skupinu pórů (0,01%) jejich cestou jsou transportována makromolekuly, např. proteiny. Představují cca 8 % kapacity pro ultrafiltraci
- tzv. **ultramalé póry** mají velikost 0,3-0,5 nm, morfologicky jsou tvořeny kanály, označovanými jako **aquaporin-1**, jsou specificky propustné pouze pro vodu, soluty jimi neprocházejí, představují 1-2% kapacity při ultrafiltraci

Transportní charakteristiky peritonea jsou hodnoceny výsledkem tzv. peritoneálního ekvilibračního testu (PET). PET se provádí kombinací odběrů peritoneálního dialyzátu a krve ve standardizovaném provedení: PET je nutné provést po úplném vyprázdnění dutiny břišní, aby zbytky dialyzačního roztoku z předchozí výměny nezakreslovaly koncentrace vyšetřovaných látek v průběhu testu. Po úplném vyprázdnění dutiny břišní se napustí do dutiny břišní dialyzační roztok o koncentraci glukózy 2,27 % nebo dle současných doporučení 3,86%. Vzorek dialyzátu se z dutiny břišní odebírá v čase 0, 2 a 4 hod., Ve všech odebraných vzorcích se stanovuje glukóza a kreatinin (event. jiné katabolity). Výsledkem PET je výpočet poměru D/P pro kreatinin (koncentrace kreatininu v dialyzátu/koncentrace kreatininu v Plasmě (séru) ve čtvrté hodině) a výpočet poměru D/D₀ pro glukózu (koncentrace v konkrétní hodinu/koncentrace vstupní v čase 0). Na základě těchto indexů je možné popsat transportní charakteristiku peritonea rozdělením do 4 základních skupin:

TRANSPORTNÍ TYP	D/P kreatinin ve 4.hodině	D/D ₀ glukóza
High (H)	0,81 – 1,03	0,12 – 0,25
High average (HA)	0,65 – 0,80	0,26 – 0,37
Low average (LA)	0,50 – 0,64	0,38 - 0,48
Low (L)	0,34 – 0,49	0,49 – 0,61



Obr. č. 9.1.1 Grafická interpretace výsledků peritoneálně ekvilibračního testu.

■ = H ■ = HA ■ = LA ■ = L

Výsledek PET, resp. zařazení pacienta do příslušné transportní skupiny výrazně ovlivňuje časový rozpis provedení výměn dialyzačního roztoku v dutině břišní tak, aby byla současně zajištěna eliminace katabolitů a současně potřebná ultrafiltrace, tzn. odstraňování rutinované tekutiny.

Efektivita léčby peritoneální dialýzou se z dlouhodobého hlediska posuzuje stanovení indexu celotýdenního Kt/V, tzn. paralelně s podobnými metodami pro hodnocení efektivity HD je tento výpočet založen na odstraňování urey.

$$Kt/V = \frac{(U_{urea} \times V_u) \times 7 + (D_{urea} \times V_d) \times 7}{S_{urea} \times TBW} \quad (9.1.2)$$

U_{urea} = koncentrace urey v moči v mmol/l, V_u = denní objem moči v litrech,
D_{urea} = koncentrace urey v dialzátu v mmol/l, V_d = denní objem vypuštěného dialzátu v litrech, S_{urea} = koncentrace urey v séru v mmol/l, TBW = celková tělesná voda

Výpočet je založen na týdenním odstraněném množství urey, tzn. takto získaný index Kt/V se označuje jako wKt/V (weekly), jde o bezrozměrné číslo.

Pro peritoneální dialýzou specifickým postupem hodnocení dialyzační dávky resp. efektivity je stanovení týdenní clearance kreatininu. Je součtem renální a dialyzační clearance.

$$C_{cr} = \frac{(U_{kreat} \times V_u) \times 7}{S_{kreat}} + \frac{(D_{kreat} \times V_d) \times 7}{S_{kreat}} \quad (9.1.3)$$

U_{kreat} = koncentrace kreatininu v moči v mmol/l, V_u = denní objem moči v litrech,
D_{kreat} = koncentrace kreatininu v dialzátu v mmol/l, V_d = denní objem vypuštěného dialzátu v litrech, S_{kreat} = koncentrace kreatininu v séru v mmol/l.

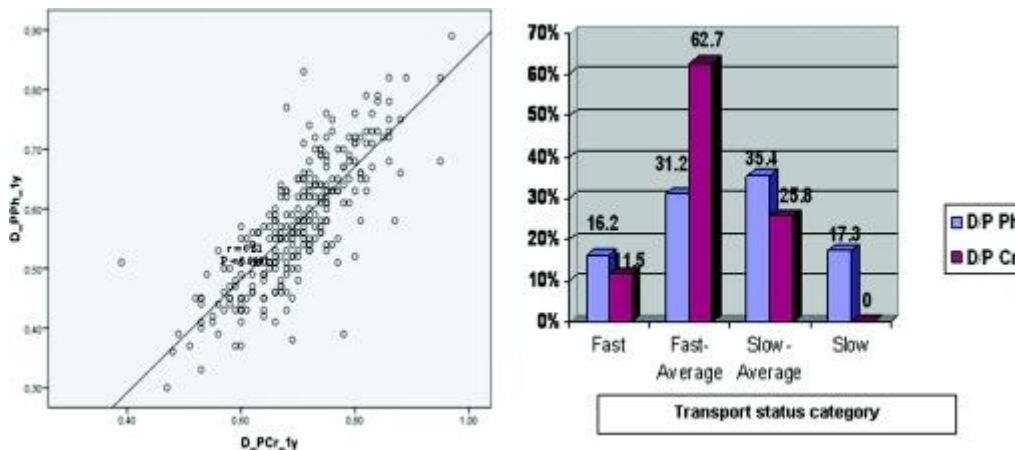
Výsledek výpočtu je vyjádřen v litrech / týden.

Zásadní rozdíl (oproti hemodialýze) v použití obou výše uvedených výpočtů, které popisují efektivitu peritoneální dialýzy, je v tom, že kalkulují nejen eliminaci dialyzační eliminaci katabolitů, ale zahrnují i renální vylučování

9.2. Odstraňování fosfátů při léčbě peritoneální dialýzou

Eliminace fosfátů při peritoneální dialýze probíhá, stejně jako jiných nízkomolekulárních látek, difuzí podle koncentračního gradientu přes peritoneální membránu. Stejně jako v případě urey a kreatininu, i pro fosfáty dává základní přehled o jejich kinetice stanovení

indexu D/P na konci čtyřhodinové PD výměny. Hodnota tohoto indexu je obvykle nižší pro fosfáty (D/PPi) než pro kreatinin D/Pkreat. V rozsáhlé studii (Bernardo AP et al., 2011) s 264 PD pacienti byly průměrné hodnoty D/P Pi 0,57 a D/P kreat 0,70. Mezi oběma indexy byla zjištěna poměrně těsná korelace ($r=0,81$). I pro odstraňování fosfátů peritoneální dialýzou lze podle hodnoty D/P rozdělit pacienty do 4 skupin.



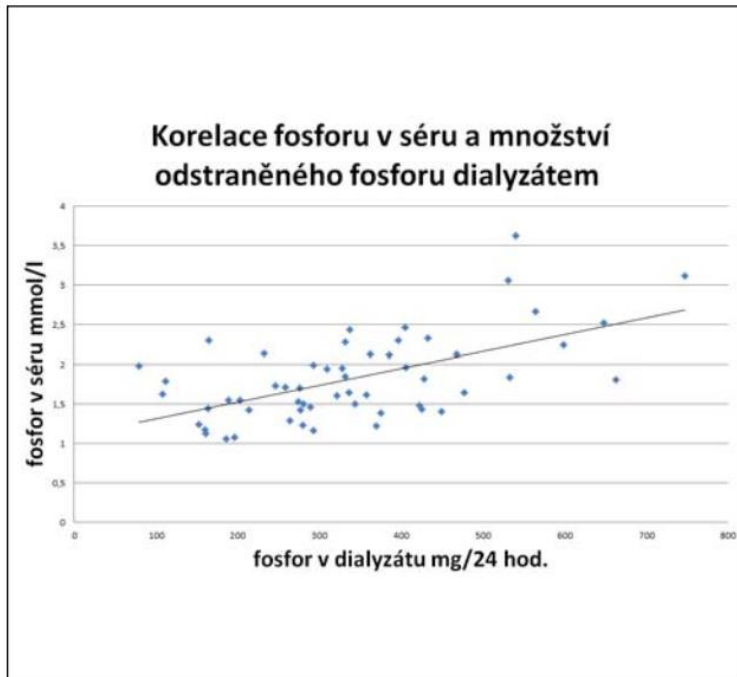
Obr. č. 9.2.1 Vzájemná korelace hodnot D/P kreat a D/PPi a rozdělení do jednotlivých transportních skupin (Bernardo AP et al., 2011, Twardowski Z et al., 1987)

Nižší hodnota indexu D/PPi než pro kreatinin D/Pkreat je do jisté míry překvapivá. Fosfátové anionty v séru (HPO_4^{2-} i H_2PO_4^-) mají menší molekulovou hmotnost než kreatinin a jejich difuze přes peritoneální membránu by měla být teoreticky jednodušší a rychlejší než přestup molekul kreatininu. Nižší difuzibilita fosfátových iontů je tak vysvětlitelná faktem hydratace, která navyšuje molekulovou hmotnost (resp. zvětšuje velikost molekuly), který je znám z kinetiky fosfátových aniontů při hemodialýze a hemodiafiltraci. Dalšími vlivy, které snižují difuzibilitu fosfátových iontů, mohou být vazba sérových fosfátů na bílkoviny a negativní náboj jejich disociované molekuly. (Graff J et al, 1996)

I přes vzájemnou korelaci je z pravé části grafu patrné, že rozložení do jednotlivých transportních charakteristik (skupin) spolu souvisí jen volně a v zastoupení jednotlivých skupin jsou významné rozdíly. Ještě slabší korelace byla v uvedené práci prokázána pro parametry eliminace fosfátů (D/PPi, peritoneální clearance) a parametry peritoneální eliminace nízkomolekulárních látek, tzn. hlavně pro index wKt/v , založený na kinetice urey.

Celkové odstraněné množství fosfátů peritoneální dialýzou významně kolísá, zejména v závislosti na počtu výměn v dutině břišní a celkovém denním objemu peritoneálního roztoku. Dalším faktorem, který koreluje s celkovým denním odstraněným množstvím fosfátů je sérová fosfatémie (BednářováV, 2014). Sérová fosfatémie je logicky prediktorem

odstraněného množství fosfátů, protože zvýšené sérové hodnoty zvyšují nabídku fosfátů, dostupných k difuzi na peritoneální membráně.



Orb. č. 9.2.2 *Vzájemná závislost odstraněného množství fosfátů v peritoneální dialyzátu a sérové fosfatémie.* (Bednářová, 2014).

Celkové množství fosfátů, odstraněných peritoneální dialýzou tak může široce kolísat mezi 150-700 mg/den. Výrazné navýšení eliminovaného množství fosfátů nelze očekávat od změny peritoneálního dialyzačního režimu (ve smyslu manuální CAPD vs. přístrojová APD). Použití cyklu při APD sice navyšuje celkový objem dialyzačního roztoku použitého v jednom dni léčby, děje se tak ale za cenu zkrácení „prodlevy“, tzn. času, po který probíhá transport na peritoneální membráně. Změna modalit z CAPD na APD tedy může paradoxně celkové peritoneálně eliminované množství fosfátů snížit, zejména u pacientů s limitovanou propustností peritonea pro fosfáty (nízkou hodnotou D/ppi $\leq 0,40$). Nepřímo se tak potvrzuje fakt známý z kinetiky fosfátů při hemoelimačních procedurách, že klíčovým parametrem, který determinuje dialýzou odstraněné množství fosfátů z těla, je dialyzační čas.

Specifickým parametrem, který se uplatňuje při léčbě peritoneální dialýzou, je reziduální funkce ledvin (reziduální diuréza). Mnoha sledováními bylo prokázáno, že pokles reziduální renální funkce je při léčbě peritoneální dialýzou pomalejší než při léčbě hemoelimačními metodami. (Misra, M. et al. 2001, Moist L. et al., 2000). Prezervace reziduální renální funkce je jedním ze základních požadavků v léčbě chronického selhání ledvin peritoneální dialýzou. Se zachovalou reziduální renální funkcí je spojena řada klinicky definovaných benefitů, v některých studiích byl tento faktor spojen se zlepšením mortality. Reziduální funkce ledvin je

rovněž významným faktorem, který zasahuje do metabolismu fosfátů u pacientů léčených peritoneální dialýzou. Při ztrátě reziduální renální funkce je eliminace fosfátů z těla pacientů možná pouze peritoneální cestou, což si často vynucuje medikaci fosfátovými vazači. Dosažení normofosfatémie u peritoneálně dialyzovaných pacientů s anurií významně obtížnější než u pacientů se zachovalou reziduální renální funkcí. Např. ve studii (Bernardo AP et al., 2011) bylo dosažení fosfatémie pod 5,5 mg/dl (1,8 mmol/l) u 56% anurických pacientů a v 75% u pacientů se zachovalou reziduální renální funkcí.

Peritoneální dialýza je metoda náhrady funkce ledvin, která je plně srovnatelná s náhradou funkce ledvin hemodialýzou. Eliminace fosfátů při léčbě peritoneální dialýzou probíhá difuzí z kapilár do peritoneálního roztoku. Limitací eliminace fosfátů při peritoneální dialýze může být snížená difuzibilita fosfátů (daná nízkou hodnotou D/P_{pi}) a tím, že transportní charakteristiky peritoneální membrány jsou dané a dále tím, že celkový denní objem peritoneálního roztoku má své jasné anatomické limity. . Dosažení fyziologických hodnot fosfatémie může být závislé na reziduální renální funkci a často je nutné použití fosfátových vazačů. Použití diety s limitovaným příjmem fosfátů musí být uvážlivé, díky ztrátám bílkovin do peritoneálního roztoku je dispozice k hypoproteinémii, kterou by přílišná a neselektivní dietní restrikce příjmu fosfátů (tzn. i bílkovin) dále prohlubovala.

10. Kinetika fosfátů při hemodialýze a její matematické modely

Důležitost udržování uspokojivé bilance a plasmatické koncentrace inorganických fosfátů u dialyzovaných pacientů byla prokázána v mnoha studiích. Rovněž rizika jeho kumulace, ale i nadměrného odstraňování jsou známa. Nejasná ale zůstává interpretace podivné kinetiky fosfátu i způsob jednoduché kvantifikace jeho odstraňování. Té by měla napomoci celá řada různě složitých modelů kinetiky fosfátů. Proto je této problematice v dizertační práci věnována samostatná kapitola.

10.1 Cíle modelování kinetiky fosfátů u dialyzovaných pacientů

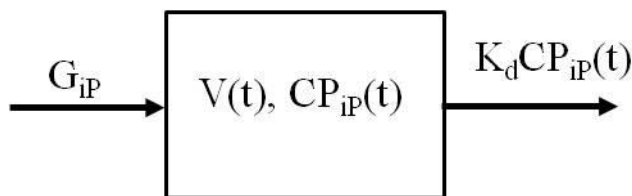
Cíle a důvody modelování kinetiky fosfátů jsou v zásadě stejné jako u jiných katabolitů, které se mají dialýzou odstraňovat: V první řadě je to snaha popsat kinetiku (změny CP) a osvětlit vliv jednotlivých parametrů samotného pacienta a provozních parametrů dialyzačního režimu. Pokud vytvořený kinetický model dokáže výše zmíněný primární cíl splnit, bude žádoucí pokusit se na jeho základu o co nejjednodušší způsob odhadu celkového množství fosfátu, které se při dané dialýze odstraní.

Druhým (druhotným) cílem je možnost předem odhadnout změny v predialyzačních hodnotách plasmatické koncentrace fosfátu vlivem cílených změn dialyzačního režimu, případně i nadbytečné množství fosforu v organismu pacienta nahromaděného.

Dlužno říci, že ani jeden z uvedených dvou cílů se modelovým studiím zatím nedaří beze zbytku naplnit. Přesto podle mého názoru poskytují hlubší vhled do problematiky řízení fosfátové bilance a je proto dobře vyzkoušené modelové principy znát.

10.2 Modely kinetiky fosfátů

Sugisaki se jako první pokusil počátkem 80. let (Sugisaki, Trans. ASAIO, 1982) popsat **kinetiku fosfátu jednoduchým jednokompartmentovým modelem**, obdobným modelem kinetiky urey – Obr.č 10.2.1.



Obr.č.10.2.1 Blokové schéma jednokompartimentového kinetického modelu

Ten je charakterizován distribučním objemem (V), rychlostí přívodu (G) do tohoto kompartmentu (v případě fosfátů vstřebávání z gastrointestinálního traktu nebo mobilizace z nějakého zásobního kompartmentu) a rychlostí odstraňování, což je při dialýze součin clearance (K) a plasmatické koncentrace (CP). Popisem takového modelu je klasická diferenciální rovnice

$$d(V \cdot CP_{iP})/dt = G - K \cdot CP_{iP} \quad (10.2.2)$$

Při uvažování dopadu ultrafiltrace na hodnotu V se přidá druhá rovnice

$$dV/dt = -UFR \quad (10.2.3)$$

První, co Sugisaki zjistil, bylo, že relativní pokles koncentrace fosfátů (parametr známý u urey jako URR – urea reduction ratio) závisí na predialyzační koncentraci fosfátů. To je zásadní rozdíl od ostatních vylučovaných látek jako urea, kreatinin či kyselina močová, u kterých tento parametr na výchozí koncentraci nezávisí, je dán jen použitou clearancí. Příčinou této odlišnosti je to, že při poklesu plasmatické koncentrace fosfátů na určitou hodnotu ($0,9 \pm 0,25$ mmol/l) se další pokles zastaví a u některých pacientů začne koncentrace dokonce opět stoupat (někdy označováno jako „intradialyzační rebound“). Takový průběh ale nelze standardním jednodokompartmentovým modelem s konstantní rychlostí produkce katabolitu v organismu popsat.

V následující práci (Sugisaki, 1983) se Sugisaki pokusil zachránit použití jednoduchého jednodokompartimentového modelu kinetiky fosfátu a vysvětlit ten zpětný nárůst plasmatické koncentrace ve druhé polovině dialýzy zavedením rostoucí produkce fosfátu během dialýzy. Zjistil, že k tomu, aby takto postavený model alespoň přibližně popisoval naměřený průběh, musí rychlost produkce či přísunu během dialýzy exponenciálně narůst na 30 až 300 násobek predialyzační hodnoty. Vyzkoušel obyčejný lineární nárůst ($G = a + b \cdot t$), logičtěji vypadající nárůst hyperbolický, závislý na poklesu plasmatické koncentrace během dialýzy ($G = b / (CP_{iP} - a)$), i nárůst exponenciální ($G = a(1 - \exp(-bt))$). Vzhledem k velikosti nárůstu G během dialýzy vyslovil předpoklad, že se nejedná o skutečné zvýšení absorpce v zažívacím traktu, ale o rychlé vyplavování z nějakého zásobního kompartmentu. Protože se domníval, že tímto kompartmentem je kostní hmota, vyslovil Sugisaki hypotézu, že by dialýza měla být vedena tak, aby k vyplavování fosfátu z tohoto zásobního kompartmentu nedocházelo.

Poznámka:

Na riziko nedostatečného odstraňování fosfátů při krátkých dialýzách upozornil i Aebischer (Abischer P, 1985), který své varování už zdůvodnil vysvětlením, že při krátkých

dialýzách se sice může plasmatická koncentrace snížit na prakticky stejné hodnoty jako při dialýzách delších, ale při těch krátkých nedochází k mobilizaci fosfátů z vnitřních kompartmentů a celkové zásoby fosfátu v těle se tak mohou zvyšovat, aniž se to bezprostředně projeví na plasmatické hladině. Je zajímavé, že to je pravý opak toho, čeho se obával Sugisaki – odčerpávání fosfátů z oněch vnitřních kompartmentů. Svým způsobem tento rozpor řeší hypotéza Spaldingové, že žádoucí je vyplavování ze třetího kompartmentu a nežádoucí vyplavování ze čtvrtého kompartmentu – viz dále.

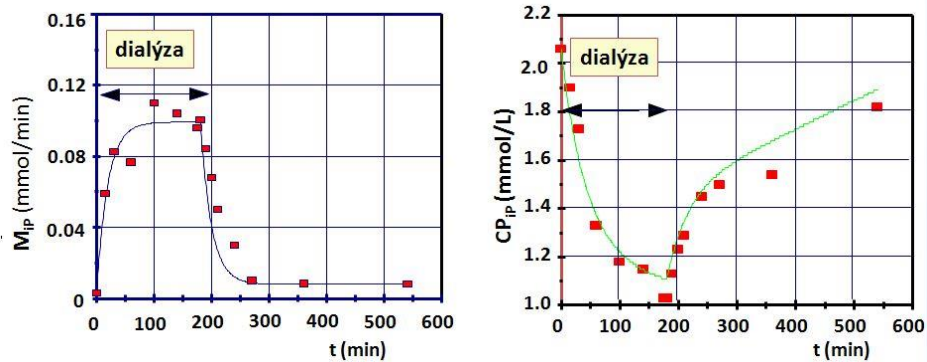
Na práce Sugisakiho navázal Poggliusch (Poggliusch, 1984). Potvrdil, že po dosažení pásma normality plasmatická koncentrace dále neklesá, a to ani při prodloužení dialýzy až na osm hodin. Vyvodil z toho, že v organismu musí existovat regulační mechanismus hladiny fosfátu, který je nezávislý na hladině vápníku, která při dialýze zpravidla stoupá, a jehož funkčnost je zachována i při selhání ledvin. Hlavní přínos jeho práce ale spočíval v jasném definování otázek, které je potřeba při snaze o řízení bilance fosfátu řešit:

- jaká je podstata zmíněného mechanismu regulace plasmatické hladiny fosfátu
- jaká je kapacita onoho zásobníku fosfátu, schopného tak rychlého uvolňování
- jaké důsledky může mít případná chronická deplece fosfátu, maskovaná prakticky normální plasmatickou koncentrací

V 90. letech byly publikovány další práce snažící se vysvětlit podivnou kinetiku fosfátů při dialýze (De Soj, 1993; Heaf, 1994; Ruggeri, 1997), ale bez větší odezvy v klinické sféře. Za zmínku stojí **dvoukomorový model** (extracelulární a intracelulární kompartment) Maasraniho (Maasrani M, 1995) **s exponenciálním nárůstem přestupu fosfátu z ICT do ECT**

$$G = a - b \cdot \exp(-c \cdot t) \quad (10.2.4)$$

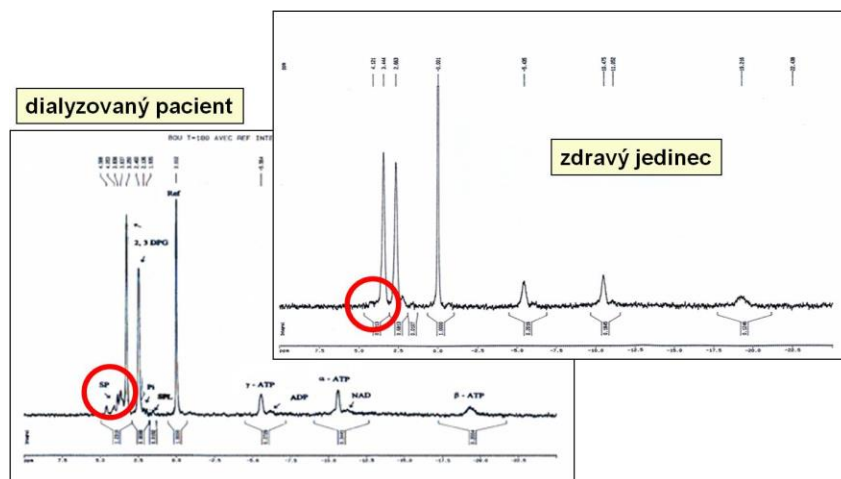
během dialýzy a lineárním poklesem po jejím ukončení. U skupiny dialyzovaných dětí Maasrani dokonce stanovil individuální hodnoty koeficientů a, b, a c, se kterými model generoval průběhy plasmatické koncentrace odpovídající dobře průběhům měřeným – Obr. č. 10.2.5.



Obr. č. 10.2.5. – Rychle narůstající rychlost uvolňování fosfátu do plasmy během dialýzy a vysoký „remund“ CP_{IP} ihned po dialýze – modelové křivky a měřené hodnoty, převzato z kongresové prezentace (Maasrani, 2006)

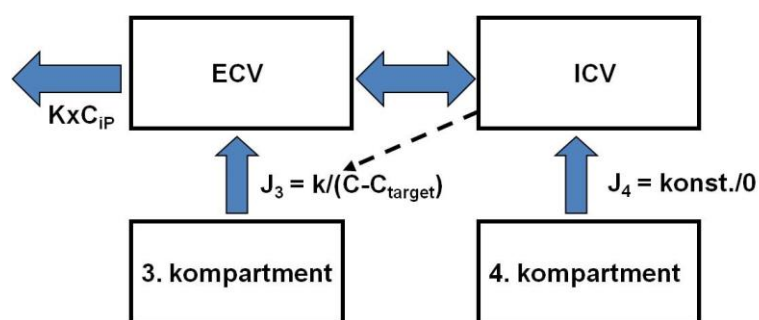
Vysoká hodnota rychlosti vyplavování na konci dialýzy a její pomalejší pokles po ukončení dialýzy umožnily dobře modelovat i známý výrazný „rebound“ plasmatické hladiny po ukončení dialýzy (během 4 – 6 hodin se koncentrace vrací prakticky na predialyzační hodnotu). I on spekoval, že se nemůže jednat o zvýšenou absorpci fosfátu ze zažívacího traktu a půjde patrně o uvolňování fosfátů z kostní hmoty, ještě ale nezabudovaných v kostní mřížce.

V přednášce na ESAO kongresu o jedenáct let (!) později (IJA0, abstrakta 33. Kongresu ESAO, 2006), tj. už po publikaci modelu Spaldingové (viz dále) ale prezentoval jinou možnost – uvolňování z glykofosfátů v somatických buňkách. Mechanismus, resp. biochemická reakce, která při dialýze vyvolá ono rychlé uvolňování fosfátů, sice vysvětlena nebyla, nicméně spektrogram vzorků intracelulární tekutiny z erytrocytů tyto sloučeniny prokázal u dialyzovaných pacientů ve výrazně vyšším množství než u osob se zdravými ledvinami. K jejich hromadění podle Maasraniho dochází už v predialyzačním období – Obr.č 10.2.6.



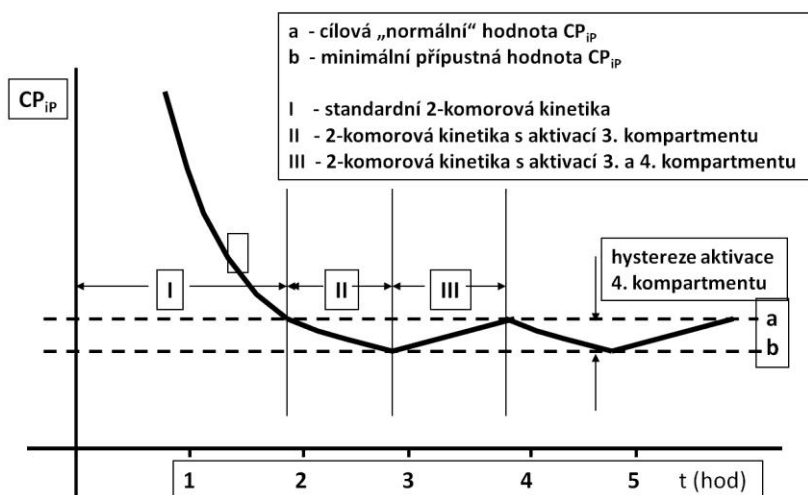
Obr. č. 10.2.6. *Spektrogram z NMR měření erytrocytů s jasnými špičkami odpovídajícími zvýšené koncentraci fosforu u dialyzovaného pacienta oproti zdravému jedinci (označeno červeným zakroužkováním, převzato z kongresové prezentace (Maasrani, 2006)*

Zatím nejsložitější, **čtyřkompartimentový model kinetiky fosfátu** vytvořili **Spaldingová, Chamney a Farrington (Spalding EM, 2002)**. Je schopný simulovat i kolísání plasmatické koncentrace v druhé polovině dialýzy, známé z klinických měření (někdy označované jako intradialyzační rebound), ale do té doby nevysvětlené. Základem je klasický dvoukompartimentový model s extra a intracelulárním kompartmentem, doplněný o dva zásobní kompartmenty, ze kterých se v případě poklesu koncentrace ve dvou základních kompartmentech mohou fosfáty začít uvolňovat – Obr.č 10.2.6.



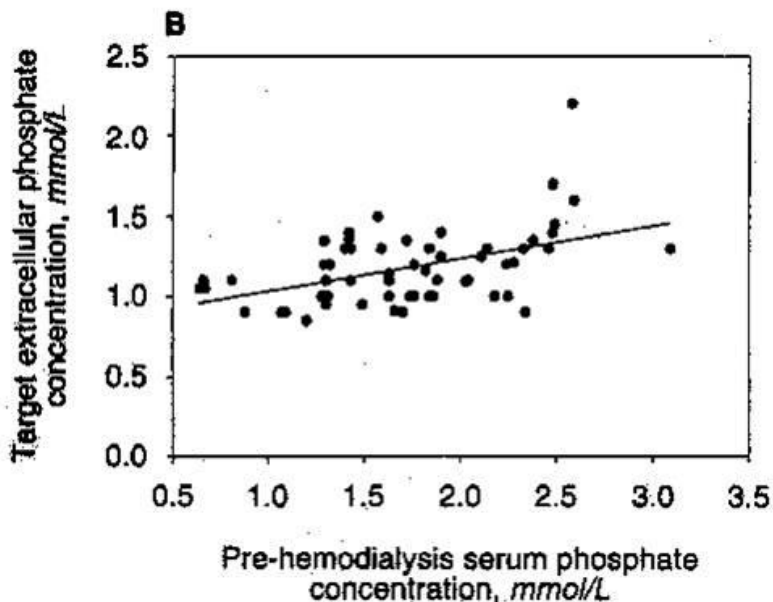
Obr.č 10.2.6. *Blokové schéma čtyřkomorového modelu Spaldingové, upraveno podle (Spalding EM, 2002)*

Ze třetího kompartmentu se do extracelulární tekutiny uvolňují rychlostí přímo úměrnou poklesu koncentrace v intracelulárním prostoru. Rychlost uvolňování ze čtvrtého kompartmentu do ICT je oproti tomu konstantní. Toto uvolňování se spouští a vypíná opakovaně podle hodnoty koncentrace v ECT – viz dále. Názorněji lze chování modelu popsat na průběhu koncentrace – viz Obr.č.10.2.7.



Obr.č.10.2.7. Model Spaldingové a Chamneyho 2 – průběh CP_{iP} , upraveno podle (Spalding EM 2002)

V první fázi dialýzy se jedná o běžnou dvoukompartmentovou kinetiku „ECV/ICV“. Po dosažení „cílové“ meze koncentrace v ECT se začnou uvolňovat fosfáty ze třetího kompartmentu. A pokud tato mobilizace nestačí zabránit dalšímu poklesu koncentrace v ECT, dojde po dosažení „minimální“ meze k „zapnutí“ čtvrtého emergentního kompartmentu a z něj se začne vyplavování konstantní rychlostí do intracelulární tekutiny. To ustane po nárůstu koncentrace cca 0,07 mmol/l nad minimální mez. Pokud poté dojde znovu k poklesu koncentrace v ECT, dojde k zapnutí čtvrtého kompartmentu opakovaně. Takto lze vysvětlit v praxi zjištěné kolísání plasmatické koncentrace ve druhé polovině delších dialýz. Toto kolísání potvrdily i další práce – viz např. (Yoshira, IJAO 2015. Hodnota plasmatické koncentrace, na které se další pokles zastaví, je závislá na predialyzační koncentraci. To psal už zmiňovaný Sugisaki, ale Spaldingová se spoluautory si dali tu práci a na skupině pacientů tuto závislost naměřili – Obr.č 10.2.8:



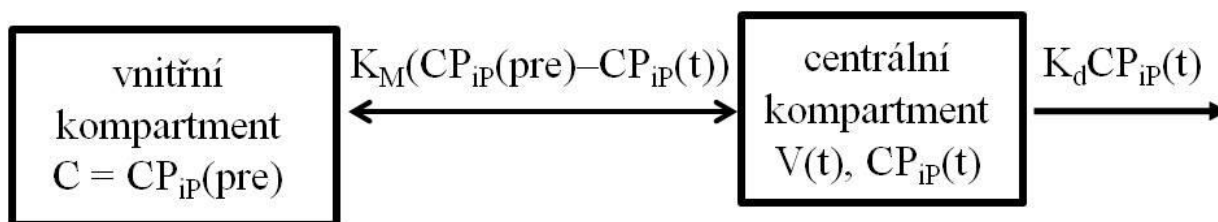
Obr. č 10.2.8 Závislost „cílové“ hodnoty koncentrace fosfátu v ECT na predialyzační plasmatické koncentraci, převzato z (Spalding, 2002)

Podle Spaldingové se tedy sebeúčinnější jednou dialýzou nelze z dané výchozí koncentrace dostat na libovolně nízkou koncentraci na konci dialýzy, prostě je předtím nutno postupně vyčerpávat zásoby ze třetího kompartmentu. Z práce plyne i několik dalších klinicky zajímavých, byť zčásti hypotetických závěrů:

- Postdialyzační hodnota koncentrace může být u delších dialýz vyšší než u krátkých dialýz, u kterých ještě nemusí nedocházet k vyplavování fosfátů ze třetího, případně spouštění vyplavování ze čtvrtého kompartmentu.
- Vyplavování ze třetího kompartmentu během dialýzy ukazuje už na existenci patologicky vysokých zásob a je tedy žádoucí. Optimální by bylo vzniku těchto zásob zabránit už v predialyzačním období podáváním vazačů. Se zvýšením příjmu bílkovin po přechodu na dialýzu se při současných krátkých dialýzách kumulaci fosfátů nelze bez podávání vazačů vyhnout.
- Vyplavování ze čtvrtého „emergentního“ kompartmentu je ale už patrně nežádoucí s ohledem na riziko deplece fosfátů v intracelulární tekutině.

Povaha obou hypotetických zásobních kompartmentů ale zůstává nejasná. Podle autorů by jimi mohly být jednak již předchozími autory zmiňované nadměrné zásoby fosfátů v kostech, dosud ale nezabudovaných do kostní matrix, nebo nitrobuněčné glykofosfáty, doložené u dialyzovaných pacientů.

Z popisu toho zatím nejvěrnějšího modelu kinetiky fosfátu je zřejmá obtížnost přesného individualizovaného stanovení hodnot modelových parametrů, nutného pro praktické využití modelu. A tak nepřekvapí snaha po nějakém zjednodušení, které by ale stále umožňovalo popis zastavení poklesu koncentrace ve druhé polovině dialýzy a vysoký rebound bezprostředně po dialýze. Mezi roky 2010 a 2011 takový model zpracovala skupina dr. Leypoldta pod označením **pseudo-jednokompartmentový model kinetiky fosfátů**. Blokové schéma modelu poprvé zveřejněné Agarem (Agar BU, 2011) ukazuje Obr.č 10.2.11.



Obr.č. 10.2.11 Blokové schéma Leypoldtova-Agarova pseudo-jednokompartmentového modelu kinetiky fosfátu při dialýze, upraveno podle (Agar BU, 2011)

Fosfát se v tomto modelu oddialyzovává z tzv. centrálního kompartmentu (VC), přímo dostupného pro dialýzu. I když jeho objem přibližně odpovídá obsahu extracelulárního prostoru, předpokládá se trvalá koncentrační rovnováha mezi ním a plasmou. Během dialýzy je s klesající koncentrací fosfátu v centrálním kompartmentu (reprezentované plasmatickou koncentrací $CP(t)$) fosfát doplňován z velkého vnitřního kompartmentu. V něm, díky jeho velikosti, zůstává koncentrace trvale rovná predialyzační koncentraci v kompartmentu centrálním ($CP_{IP}(pre)$). Přestup z vnitřního do centrálního kompartmentu je dán koncentračním rozdílem, násobeným hodnotou tzv. mobilizační clearance (KM). Základní modelové diferenciální rovnice tak jsou

$$d(VC \cdot CP_{IP})/dt = KM \cdot (CP_{IP}(pre) - CP_{IP}(t)) - K \cdot CP_{IP}(t) \quad (10.2.12)$$

$$dVC/dt = -UFR \quad (10.2.13)$$

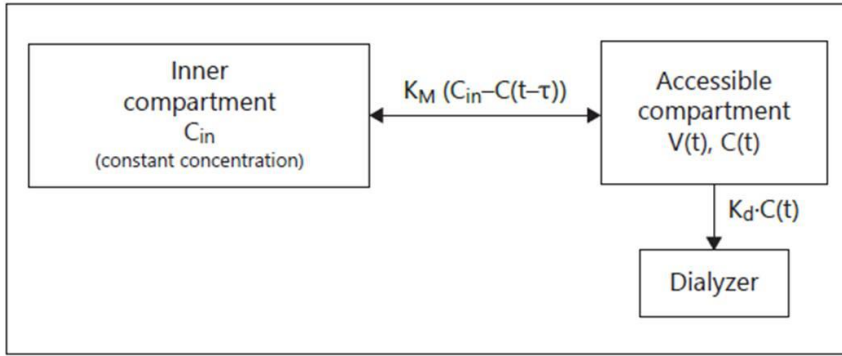
Druhá z rovnic popisuje změnu velikosti centrálního kompartmentu v důsledku ultrafiltrace. Předpoklad neměnné koncentrace ve vnitřním kompartmentu je vlastně totéž jako předpoklad, že jeho velikost je nekonečná a neovlivňovaná ultrafiltrací. Díky tomu je kinetika fosfátu popsána jen rovnicí (10.2.12) a model tak je zdánlivě pouze jednokompartmentový. Velikost KM lze fyziologicky interpretovat jako parametr charakterizující množství fosfátu v organismu nakumulované. Parametr tohoto druhu dosud k dispozici nebyl. Model dokáže dobře simulovat rychlý pokles CP_{IP} po prvních cca dvou hodinách dialýzy, s menší přesností pak i postdialyzační

rebound. Při zachování konstantní hodnoty KM ale nedokáže nasimulovat některými autory popisovaný „intradialyzační rebound“, tj. malý nárůst CP_{iP} již během dialýzy, v její druhé části. Autoři se v další práci (Leypoldt JK, 2012) pokusili tento nedostatek původního modelu odstranit zavedením předpokladu rostoucí velikosti zdánlivého distribučního objemu během dialýzy, ale to již původně velmi jednoduchý model výrazně komplikovalo. Podle ověřovacích *in vivo* měření by objem musel při dialýze růst úměrně velikosti KM. Nepřímo úměrná byla naopak závislost jeho velikosti na hodnotě $CP_{iP}(\text{pre})$. Následující práce Leypoldtovy skupiny se pak soustředily na mobilizační clearance KM kvůli její možné využitelnosti jako parametru charakterizující míru nadměrné kumulace fosfátu v organismu dialyzovaného pacienta. Práce (Leypoldt JK, 2012) tuto možnost potvrdila zjištěním závislosti dosažitelného poklesu CP_{iP} během dialýzy na velikosti KM a naopak nezávislosti na hodnotě clearance použitého dialyzátoru. Dalším faktorem, potvrzujícím toto vidění KM bylo zjištění její interindividuálně odlišné hodnoty, při relativní intraindividuální stálosti (Agar BU, 2012; Leypoldt JK, 2013, Leypoldt JK, 2013). (Vztah pro stanovení hodnoty KM lze odvodit z rovnice (5.3) za předpokladu, že ke konci dialýzy se plasmatická koncentrace ($CP_{iP}(\text{post})$) již nemění, tj. $dCP_{iP}/dt = 0$:

$$KM = CP_{iP}(\text{post})(K - UFR)/(CP_{iP}(\text{pre}) - CP_{iP}(\text{post})) \quad (10.2.14)$$

Podivným zjištěním se naopak z tohoto pohledu jeví inverzní korelace KM s hodnotami $CP_{iP}(\text{pre})$ ve skupině vyšetřovaných pacientů.

První rozsáhlejší práci s použitím pseudojednokompartmentového modelu mimo Leypoldtovu skupinu publikovala s použitím skutečných klinických dat skupina z varšavského Institutu biokybernetiky (Debowska et al, 2015), Ta v zásadě potvrdila závěry předchozích prací Leypoldtovy skupiny, tj. interindividuální variabilitu KM a její závislost na $CP_{iP}(\text{pre})$. Nedostatky původního Leypoldtova modelu, jmenovitě neschopnost simulovat intradialyzační rebound, se varšavská skupina pokusila řešit vlastní **úpravou pseudojednokompartmentového modelu** (Poleszczuk a Debowska, 2016), spočívající v **zavedení tzv. dopravního zpoždění** do koncentrace v centrálním kompartmentu, uvažované v přestupovém členu – viz Obr. č. 10.2.15.

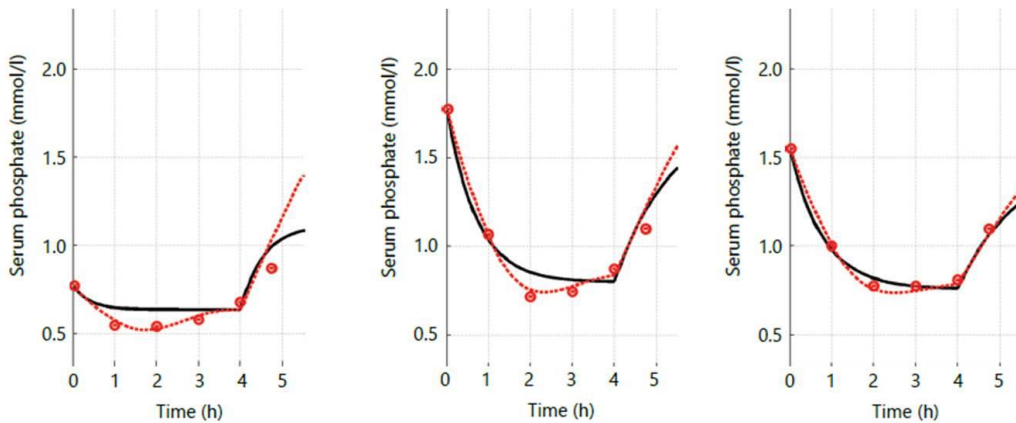


Obr. č. 10.2.15. Modifikovaný Leypoldtův model se zavedením zpoždění, převzato z (Poleszczuk, 2016)

$$d(V C^* C_{iP})/dt = K_M^*(C_{iP}(pre) - C_{iP}(t - \tau)) - K^* C_{iP}(t) \quad (10.2.16)$$

$$dVC/dt = -UFR \quad (10.2.17)$$

To je „trik“, umožňující postihnout důležité charakteristiky modelovaného systému bez zvyšování počtu parametrů modelu, což je opakem cesty použité v modelu Spaldingové. Obr. 10.2.17 ukazuje, že zavedením zpoždění se skutečně podařilo sesouhlasit průběhy CP generované modelem a zjištěné z in vivo odběrů krve během dialýzy i u pacientů s intradialyzačním reboundem.



Obr. 10.2.17 Průběhy plasmatické koncentrace fosfátu generované modelem a skutečně naměřené u několika pacientů s výskytem intradialyzačního reboundu, převzato z (Poleszczuk, 2016), plná čára je generována modelem bez zpoždění, tečkovaná čára modelem se zpožděním

Hodnota mobilizační clearance KM i dopravního zpoždění τ vykazuje vysokou interindividuální variabilitu (ve skupině 25 pacientů se KM pohybovalo od 60 do 270 ml/min a τ od 6 do 76 minut). Dlouhodobá stálost obou parametrů u jedince v práci (Poleszczuk, BP 2016) vyhodnocována nebyla.

Modelů kinetiky fosfátu bylo vytvořeno skutečně mnoho. V přehledové práci (Laursen, 2017), která modely rozčlenila podle počtu používaných kompartmentů (jeden až čtyři) a podle počtu modelových parametrů (dva až jedenáct (!)), bylo vybráno 11 základních prací z celkových více než 2000 (!) článků, včetně jedné vlastní práce (Laursen, 2015).

Chronologicky poslední model, publikovaný už po práci (Laursen 2017), pochází od Daugirdase (Daugirdas J, 2018). Je dvoukomorový a představuje jakousi syntézu modelu Spaldin-gové a modelu Leypoldta. Na rozdíl od Leypoldtova pseudojednokompartimentového modelu pracuje s vnitřním kompartmentem (Vin) konečné velikosti. Ze srovnání simulace s daty naměřenými *in vivo* Daugirdasovi vyšel jako rozumný kompromis objem vnitřního kompartmentu jako cca trojnásobek objemu celkové tělesné vody. Z modelu Spaldingové je převzata představa proměnné rychlosti přísunu fosfátu z vnitřního do centrálního (pro dialýzu dostupného) kompartmentu. Tu charakterizuje parametr obdobný Leypoldtově mobilizační clearanci – clearance na hranici mezi intra a extracelulárním prostorem (Kc). Ta je ale v Daugirdasově modelu konstantní jen do poklesu plasmatické koncentrace (koncentrace v centrálním kompartmentu) na hodnotu cca 0,97 mmol/l (v jednotkách používaných v USA tedy cca 3,0 mg/dl) Kc= 86 ml/min, při poklesu pod tuto hodnotu Kc lineárně roste.

$$Kc \text{ (ml/min)} = 686 - 220 \cdot CP_{iP} \quad (CP_{iP} \text{ v mg/dl}) \quad (10.2.18)$$

I když toto opatření neumožňuje simulaci intradialyzačního „reboundu“, model s ním produkuje realistické nárůsty v „remundu“ postdialyzačním, alespoň během první hodiny po dialýze.

Odzkoušení modelu na hromadných fosfátových datech získaných v studii HEMO vedlo ke zjištění určitých odlišností modelových parametrů mezi muži a ženami, což dosud známo nebylo. Model je volně dostupná aplikace na webovské adrese <http://www.ureakinetics.org> (uživatelské jméno: solute, heslo: solver) s následným výběrem úlohy 8 – Phosphate Solver 3.02 (poslední ověřený přístup 20.05.24). Od první publikace v r. 2018 byl model několikrát upraven, ale vždy se jednalo jen o číselnou změnu některých modelových parametrů.

Daugirdas od té doby také publikoval několik prací, které na reálných datech ověřovaly spolehlivost a přesnost modelu v predikci plasmatické koncentrace fosfátu na konci dialýzy pro různé dialyzační doby („klasická“ 4- až 5-hodinová dialýza a celonoční 8-hodinová dialýza) a různé dialyzační modalitty – HD, HDF (Daugirdas J, NDT 2022; Daugirdas J, SiD 2023). Jako

jediný publikovaný model umožňuje i predikci množství fosfátu odstraněného během dialýzy a i tento aspekt Daugirdas ověřil na reálných datech, publikovaných jinými autory, mezi jinými i na datech ze strahovské práce (Švára, 2017) – viz dále kap. 8, odst. 8.4.2. Výstupem modelové aplikace je nejen proběh CP_{iP} během dialýzy i po ní, ale i odhad vyloučeného množství fosforu a do-konce při zadání druhu a množství podaných vazačů i množství vyvázané a odhad množství fosfátů přijatých v dietě.

10.3 Shrnutí výstupů dosavadních modelů kinetiky fosfátu

- Kinetika anorganického fosforu se výrazně liší od kinetiky ostatních zplodin. Plasmatická hladina po poklesu na určitou hodnotu již dále neklesá, může dokonce začít mírně stoupat, případně oscilovat.
- Hodinové odstraněné množství fosfátů ke konci dialýzy proto rovněž neklesá, prodloužení dialýzy je tak základní a nejsnazší možností, jak odstraňované množství zvýšit.
- Hodnota CP_{iP} , na kterou se lze při dialýze dostat, je závislá na počáteční koncentraci. Při její vysoké hodnotě se proto na uspokojivé hodnoty nelze dostat při jedné dialýze. Zastavení poklesu plasmatické koncentrace je znakem mobilizace a vyplavení fosfátů z vnitřních zásob. Bez toho nelze odčerpání patologicky vysokých zásob dosáhnout.
- Nadměrná mobilizace s sebou ale může nést riziko deplece, maskované ale stále normální plasmatickou koncentrací. Rozlišení obou stavů, stejně jako posouzení nadměrnosti vnitřních zásob (třetího kompartmentu Spaldingové), jsou ale dosud nejasné. Možnost individuální kvantifikace těchto jevů stanovováním Leyboldtovy mobilizační clearance, resp. objemu centrálního kompartmentu je ale současně velmi zajímavým příslibem aplikace modelů fosfátové kinetiky.
- Rychlý pokles plasmatické koncentrace během první části dialýzy a následné výrazné zpomalení až zastavení tohoto poklesu ve druhé části dialýzy dokáží popsat prakticky všechny vytvořené modely relativně dobře. Všechny dosud sestavené dvoukomorové modely kvůli tomu dospěly k nutnosti proměnné rychlosti přestupu (při HD rychle rostoucí) z vnitřního, pro dialýzu přímo nedostupného kompartmentu do kompartmentu vnějšího (centrálního), který je pro dialýzu přístupný. Jednotlivé modely se ale liší ve způsobu, jakým tento problém řeší – některé prostě přidají arbitrární algebraickou rovnici do k soustavě diferenciálních rovnic modelu, některé rozdělují produkci (vstřebávání) fosfátu v proměnném poměru mezi extra- a intracelulární kompartment, jiné zavádějí předpoklad odlišné koncentrace fosfátu ve vnitřním a ve vnějším kompartmentu v ustáleném stavu. Všechny tyto způsoby, i když umožňují „nafitování“ vypočteného a naměřeného průběhu CP_{iP} během dialýzy, ale postrádají jasnou biochemickou nebo fyziologickou interpretaci zavedeného předpokladu.

- Samostatný problém je intradialyzační rebound, případně kolísání. S tím si dokáže poradit jen pro kliniku příliš složitý čtyřkomorový model Spaldingové a Poleszczukova modifikace Leypoldtova pseudojednokompartmentového modelu se vřazeným „dopravním zpožděním“.
- Problém je i s dostatečně věrnou simulací postdialyzačního reboundu, který je u fosfátu nezvykle vysoký a protrahovaný a existující modely ho většinou podhodnocují. Obvykle se s ním modely vypořádávají zavedením pozvolného poklesu rychlosti přestupu z vnitřního do vnějšího kompartmentu z vysoké hodnoty, na kterou se dostala během dialýzy. Bohužel se opět jedná o „arbitrární“ matematickou konstrukci bez jasné fyziologické interpretace, resp. realizace (s výjimkou Maasraniho (Maasrani, 1995)).
- Obecným problémem stávajících modelů kinetiky fosfátu je počet modelových parametrů, které je třeba citlivě nastavit, aby model simuloval dostatečně věrně skutečně naměřené průběhy CP_{iP} konkrétního pacienta. Vzhledem k tomu, že k dispozici pro výpočet hodnot modelových parametrů (v matematické terminologii k „identifikaci systému“) je pouze pokles CP_{iP} během dialýzy a opětovný nárůst po jejím ukončení, je možné takto stanovit pouze dva modelové parametry. Obsahuje-li model parametrů více, jsou jejich hodnoty stanovitelné pouze numerickou aproximací. Ta ovšem vylučuje rutinní použití modelu v klinické praxi.

11. Role úspěšné transplantace ledviny v léčbě CKD-MBD

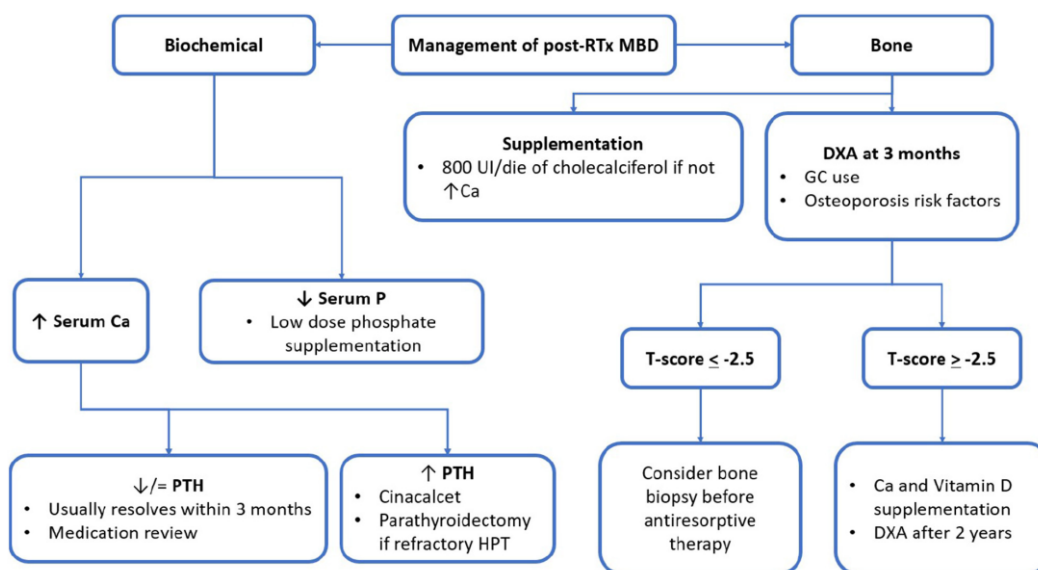
Transplantace ledviny ve většině případů obnovuje do značné míry exkreční i endokrinní funkci ledvin. Patologické změny, která se rozvinuly za dobu pokročilé renální dysfunkce a náhrady funkce ledvin ale regredují relativně pozvolna a v některých případech jen částečně.

Morfologie kosti a laboratorní ukazatele CKD-MBD jsou po transplantaci ledviny výsledkem vzájemné kombinace 2 různých skupin faktorů: vlivů abnormalit (laboratorních i morfologických) vzniklých před transplantací, v době různě dlouhého dialyzačního léčení a dále faktorů spojených s transplantací, jako je imunosupresivní léčba a restituce renální funkce. Vývoj laboratorní parametrů CKD-MBD, cévních kalcifikací a kostní morfologie po transplantaci ledvin může probíhat různým způsobem:

- U většiny příjemců ledvin s dobrou funkcí štěpu se biochemické abnormality (tzn. laboratorní komponenta CKD-MBD, **postupně normalizují**). Vývoj kalcémie má obvykle bifázický průběh, iniciálně klesá v důsledku poklesu PTH, ale poté stoupá k normálním (nebo i zvýšeným) hodnotám. Za tento fenomén je zodpovědná obnovená tvorba kalcitriolu ve funkčním renální štěpu, která odstraňuje fenomén „rezistence skeletu na parathormon“, který je přítomen u pacientů v KRT kidney replacement therapy) r. Po iniciálním poklesu (často až pod fyziologické hodnoty) se normalizuje fosfatémie a s odstupem týdnů až měsíců regreduje i elevace FGF-23. (Reinhardt W, et al. 1998, Economidou D, 2009)
- Pacienti s CKD podstupují transplantaci ledviny po různě dlouhé době pokročilé renální dysfunkce nebo KRT. Kompenzace parametrů CKD-MBD v té době vyžaduje komplexní léčbu, často kombinací fosfátového vazače, preparátů na basi vit. D a často kalcimimetika. Ukončením této léčby v době transplantace může dojít k „demaskování“ do té doby kompenzované sekundární hyperparathyreózy (SHPT). Po transplantaci se laboratorní a klinický obraz **perzistující SHPT** mění a laboratorními a klinickými projevy do značné míry napodobuje primární hyperparathyreózu (hyperkalcémie, hypofosfatémie, zvýšení vylučování fosfátů do moči tzn. zvýšená frakční exkrece FEx-P, klinické příznaky). (Messa J, 2019).
- U části příjemců renálních štěpů se může rozvinout významná, event. i symptomatická **potransplantační hyperkalcémie**. Výskyt potransplantační hyperkalcémie je nejčastěji podmíněn pre-existující pokročilou hyperparathyrózou,

kdy tvorba a sekrece PTH je již v podmínkách CHSL do značné míry autonomní a nepodléhá již regulačním mechanismům (označována jako terciální hyperparathyreóza). Substrátem tohoto stavu je adenom příštítného tělíka (tzn. nikoli jen nodulární hyperplazie). K potlačení patologické tvorby PTH nestačí ani „příznivé“ biochemické podmínky po transplantaci a obnově diurézy. Následná hyperkalcémie může být symptomatická (nauzea, zvracení, bolesti hlavy, svalová slabost, žízeň, polyurie, dehydratace atd.) a má negativní dopad na funkce renálního štěpu. (Hiemstra TF 2013, Chandran M,2019).

Potransplantační hyperkalcémie se vyskytne asi u 10-15 % příjemců ledviny do 1 roku po transplantaci (Wolf M, 2016). Četnost je závislá na použité definici. Protože je znám negativní vliv hyperkalcémie na dlouhodobou funkci štěpu (zejména v případech těžké a dlouhodobě perzistující hyperkalcémie), jsou tito pacienti často indikováni k parathyreoidektomii, byť dlouhodobý efekt parathyreoidektomie není jednoznačný (Cianciolo G, 2022). Dlouhodobá funkce renálního štěpu je horší u pacientů, kteří museli podstoupit parathyreoidektomii v potransplantačním období, takže v algoritmu léčby CKD-MBD je u pacientů s pokročilou hyperparathyreózou jednoznačně preferováno provedení parathyreoidektomie před transplantací. (Littbarski SA,2018). Léčba kalcimimetiky (dominantně cinacalcetem) může být v potransplantačním období alternativou k chirurgické parathyreoidektomii. (Cruzado JM, 2016), i když z dlouhodobého hlediska chirurgická parathyreoidektomie pravděpodobně poskytuje trvalejší výsledky s nižší mírou rekurence než léčba kalcimimetiky. (Alvarado L, 2022)

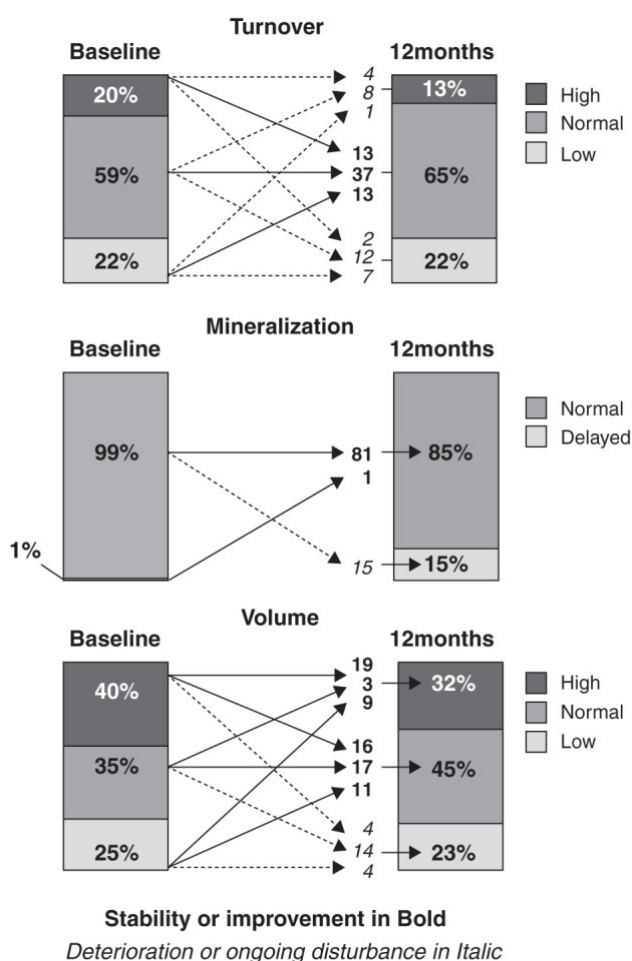


Obr. č. 11.1 Zjednodušené schéma terapie CKD-MBD po renální transplantaci. (Molinari P, 2022)

Cévní kalcifikace, jako druhá komponenta CKD-MBD, jsou faktem provedení renální transplantace ovlivněny nevýznamně. Přes (částečnou) normalizaci biochemických parametrů CKD-MBD cévní kalcifikace neregredují, naopak může docházet k další, byť zpomalené) progresi. (Marechal C, 2012, Mazzaferro, 2009).

Kostní morfologie a její vývoj po renální transplantaci je logiky kombinací postižení skeletu, která se rozvinulo v období KRT, a *de novo* vzniklých změn po transplantaci, nejčastěji vlivem imunopresivní terapie kortikosteroidy. Přehled o kostní morfologii v době renální transplantace a po 1 roce dala výborná bioptická studie z Belgie (Jørgensen HS et al., 2022).

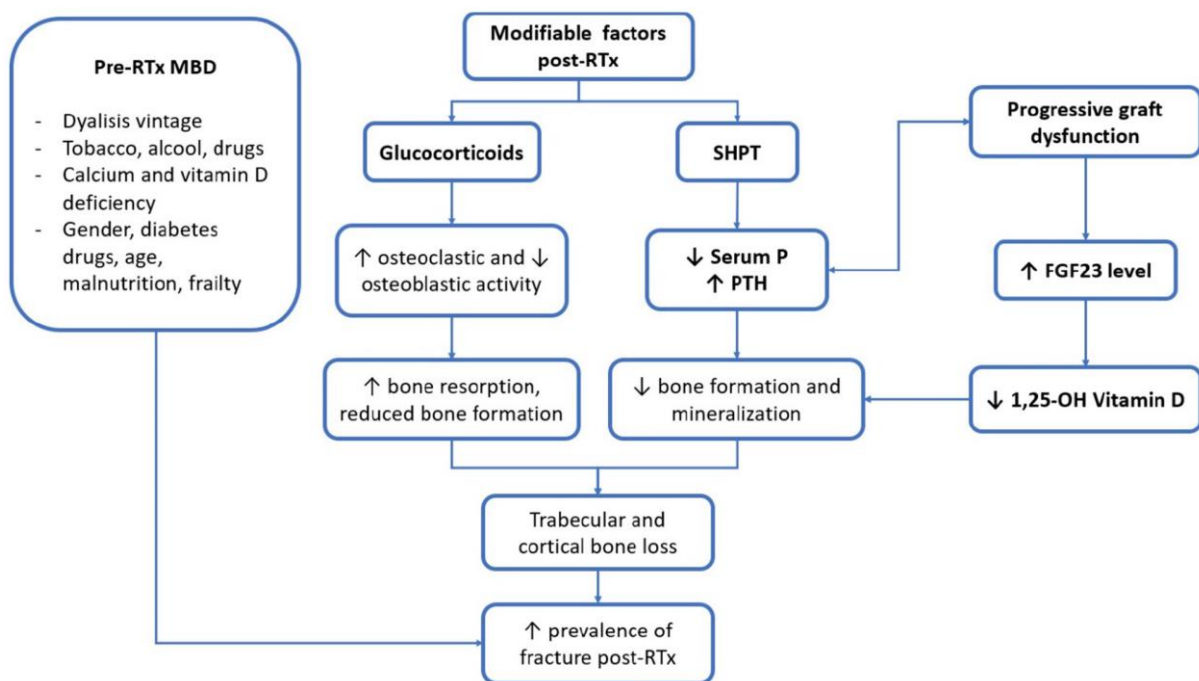
Tato studie zařadila 97 subjektů, kteří podstoupili transplantaci ledviny v období 2010-2016. Subjektům byla provedena kostní biopsie před transplantací (nebo v době transplantace) a po 12 měsících. Byly hodnoceny jak statické, tak i dynamické parametry základních kostních ukazatelů.



Obr.č. 11.2 Vstupní rozdělení kostní histomorfometrie a její změna po 12 měsících po renální transplantaci. (Jørgensen HS et al., 2022).

Uvedený graf sumarizuje vývoj kostních parametrů (obrat, mineralizace, objem) v průběhu 12 měsíců. Změny jsou silně individuální, je patrný zvyšující se podíl pacientů s normalizovanými parametry. Během prvního roku byly poruchy tvorby kostí spojené s HPT, jako je nadměrná kostní resorpce, sníženy, snížila se ale také míra mineralizace.

Klíčovým klinickým projevem CKD-MBD po transplantaci ledviny jsou kostní fraktury.



Obr. č. 11.3 Ovlivnění rizika kostních fraktur faktory před transplantací (vlevo) a po transplantaci (střed a vpravo), (Molinari P, 2022)

Riziko fraktur je spojeno s řadou potenciálně ovlivnitelných faktorů (i předtransplantačních) životního stylu příjemců a medikací kortikosteroidy potransplantačně. Kvantifikace kostní denzity metodou DEXA je možná, i když hodnota nízkého T-score (-2,5 SD) nemá u transplantovaných tak silnou prediktivní hodnotu pro výskyt fraktur jako u běžné populace. Snížení BMD (bone mineral denzity) a epidemiologicky zjištěný výskyt fraktur u pacientů po transplantaci není co do distribuce v těle homogenní, dominuje postižení periferního skeletu. Tento fakt by měl být zohledněn při DEXA vyšetřeních (Hansen D et al.2016).

12. Shrnutí a závěry:

Disertační práce sestává ze dvou základních částí. To první je souhrn a analýza současných poznatků o metabolismu fosfátů a jeho vazbách řadu fyziologických mechanismů v organismu pacienta s onemocněním ledvin. Druhá část popisuje studie existujících terapeutických přístupů a jejich možností v normalizaci fosfatémie.

12.1 Současný stav poznatků o metabolismu fosfátů

Porucha metabolismu fosfátů resp. jejich retence je nevyhnutelným důsledkem chronického onemocnění ledvin, které je spojeno se snížením glomerulární filtrace. Fosfáty jsou přijímány potravou v množství, která závisí na typu diety, nicméně dlouhodobé a výrazné omezení příjmu fosfátů dietou není možné, nutně by vedlo k proteinové karenci. Až na několik potravin je obsah fosfátů ve stravě v relativně lineárním vztahu s příjmem bílkovin a přílišná restrikce příjmu fosfátů dietou vede k současnému snížení příjmu proteinů.

Ledviny jsou jediným orgánem, který je schopen fosfáty z organismu aktivně vylučovat. V lidském těle se nevyskytuje paralelní nebo alternativní exkretční mechanismus, který by byl schopen kompenzovat sníženou (event. až nulovou) renální exkreci fosfátů v podmínkách renální insuficience/selhání. Dva uvedené patofyziologické mechanismy, tzn. pokračující dietní příjem a současně snížené vylučování jsou základními předpoklady pro rozvoj pozitivní fosfátové bilance a jistou latencí i manifestní sérové hyperfosfatémie.

Organismus se pozitivní fosfátové bilanci brání tvorbou fosfatoninů, látek, které navyšují vylučování fosfátů do moči nad míru, která by odpovídala hodnotě glomerulární filtrace. Tento fenomén je v klinické praxi zjištělný jako zvýšení frakční exkrece fosfátů do moči. Jeho mechanismem je ovlivnění tubulárního metabolismu v reziduálních nefronech tak, že se snižuje zpětná reabsorpce fosfátů z primární moči.

Klíčovými fosfatoniny jsou FGF-23 a parathormon (PTH). Přes jistou podobnost (zejména v indukci fosfaturie) jsou mezi oběma molekulami významné rozdíly. FGF-23 je polypeptid o celkem 231 aminokyselinách a je tvořen dominantně v kostních osteocytech a osteoblastech. Naproti tomu PTH se tvoří v hlavních buňkách příštítných tělísek, jeho molekula se skládá ze 84 aminokyselin. Z pohledu klinické praxe je klíčové zjištění, že zvýšená tvorba a sekrece těchto látek není podmíněna až vzestupem sérové fosfatémie nad horní fyziologickou mez, ale zvýšené hodnoty obou fosfatoninů lze detekovat mnohem dříve. (To naznačuje dosud nevyzkoušenou možnost využití obou látek jako indikátorů retence fosfátů v organismu ještě před její manifestací zvýšenou sérovou fosfatémií). Hyperfosfatémie se u pacientů s chronickou insuficiencí ledvin rozvíjí (s jistou mírou variability) až ve stadiu CKD G4 (eGFR 0,25-0,5 ml/s), kdežto zvýšenou tvorbu fosfatoninů (zejména FGF-23) je možné detekovat v některých případech již ve CKD stadiu G2 (eGFR 1,0-1,5 ml/s) a prakticky konstantně se vyskytuje ve CKD stadiu G3 (eGFR 0,5-1,0 ml/s). Zvýšená tvorba FGF-23 jako iniciální regulační mechanismus pravděpodobně z hlediska postupného poklesu eGFR předchází zvýšenou tvorbu PTH.

Navození fosfaturie a vyrovnané fosfátové bilance je iniciálně smysluplný regulační mechanismus, kterým se organismus všemožně snaží zabránit retenci fosfátů. Je zřejmé, že z pohledu fylogeneze je retence fosfátů výrazně nežádoucí jev, kterému se organismus snaží bránit "za každou cenu". V podmínkách pokročilé renální insuficience se ale původně užitečný adaptační mechanismus stává maladaptivním. Při výrazném poklesu renální funkce, který je následován poklesem diurézy (posléze event. až anurií), se nemohou

uplatnit potenciálně prospěšné efekty obou fosfatoninů, zato se plně rozvíjí patologické následky jejich zvýšené tvorby. Jak FGF-23, tak i PTH se na klinických projevech CKD-MBD podílí jednak přímo (postižení skeletu, cév resp. celého kardiovaskulárního systému) ale také zprostředkovaně, patologickým účinkem na jiné regulační mechanismy, např. metabolismus vitamínu D. Protože primární patofyziologický impulz (retence fosfátů, hyperfosfatémie) v podmínkách selhání ledvin perzistuje, trvá dlouhodobě i (marná) snaha organismu zvýšenou tvorbou FGF-23 a PTH tuto situaci normalizovat. Tvoří se *circulus vitiosus*. Stimulace zvýšené tvorby a sekrece PTH tak může přerůst až ve pokročilou sekundární hyperparathyrózu, kdy se již sekrece PTH vymyká regulačním mechanismům a stává se autonomní. V případě FGF-23 pak pokračující tvorba progreduje do té míry, že u některých pacientů v dialyzačním programu s perzistující hyperfosfatémií se nachází až 1000 násobky normální koncentrace. Zatímco klinické dopady elevace PTH jsou již dlouhodobě známy, a to včetně negativního působení mimo skelet, elevace FGF-23 byla považována spíše za marker vysokého kardiovaskulárního rizika, který je s hypertrofií levé komory a dalšími kardiovaskulárními projevy jen asociován bez kauzální souvislosti. Na základě použití animálních modelů je nyní již prokázáno, že elevace FGF-23 je přímo působící negativní faktor, který se na rozvoji hypertrofie levé komory a myokardiální fibrózy (a pravděpodobně i na jiných kardiovaskulárních komplikacích chronického onemocnění ledvin). Fosfáty se na kardiovaskulární morbiditě navíc podílí i přímo, což prokázaly studie na pacientech s kardiovaskulárním onemocněním a normální funkcí ledvin. Vyšší fosfatémie byla asociována se zvýšenou mortalitou, a to i pacientů, u kterých byla fosfatémie ještě v normálním, fyziologickém rozmezí.

V dlouhodobé klinické péči o pacienty s chronickým selháním ledvin byla prokázána nezpochybnitelná role fosfátů na rozvoji cévních kalcifikací, přímý vliv fosfátů na rozvoj hypertenze a hypertrofie levé komory a asociace (hyper)fosfatémie s řadou negativních kardiovaskulárních projevů. **Z pohledu morbidity a mortality dialyzované populace je porucha metabolismu fosfátů významnějším rizikovým faktorem pro rozvoj kardiovaskulárních komplikací než pro komplikace postihující skelet.**

12.2 Možné terapeutické přístupy

Třemi základními nástroji, používanými v léčbě hyperfosfatémie dialyzovaných pacientů jsou: dieta s omezením příjmu fosfátů, použití fosfátových vazačů a efektivní eliminace fosfátů dialyzační léčbou. V této práci jsou uvedeny studie, postihující všechny tyto léčebné modalitty.

Dietní opatření a využití vazačů:

- U malé skupiny 10 hemodialyzovaných pacientů jsme porovnali vliv konvenční a intenzivní edukace na hodnoty predialyzační fosfatémie. Edukace byla provedena formou rozhovoru s nutričním terapeutem nebo nefrologem a byla zaměřena na hodnocení dosažených laboratorních výsledků (tzn. fosfatémii v předcházejícím období), analýzu diety a vysvětlení indikace, účinků a timingu fosfátových vazačů. Při porovnání dvou 4-týdenních period jsme nezaznamenali významný rozdíl v sérové predialyzační fosfatémii mezi periodou intenzivní a konvenční edukace.

Eliminace fosfátů dialýzou, vliv dialyzační modalitty:

- V oblasti dialyzační eliminance fosfátů se práce soustředila na ověření metodiky kvantifikace odstraněného množství fosfátů výpočty a porovnání tako zjištěných

výsledků s množstvím odstraněných fosfátů, zjištěných metodou částečného sběru dilyzátu (PDC). Při použití postupu a výpočtu podle Gutzwillera i Gotche byla zjištěna velmi dobrá korelace v hodnotách odstraněného množství fosfátů s metodou PDC. Tímto byla ověřena použitelnost metody kvantifikace odstraněného množství fosfátů při hemodialýze podle metodiky, popsané Gutzwillerem a toto umožnilo její použití v další studii.

- V další studii byl porovnáván efekt propustnosti hemodialyzační membrány a konvektivního transportu na eliminaci fosfátů při hemoeliminaci proceduře. Metodou podle Gutzwillera, popsanou a odzkoušenou v první studii, bylo kvantifikováno množství odstraněných fosfátů při "konvenční" HD s nízkopropustnou membránou (low flux hemodialýza), při hemodialýze s vysocepropustnou membránou (high flux hemodialýza) a při hemodiafiltraci. Efekt propustnosti membrány a přidaného konvektivního transportu na eliminované množství je v odborné literatuře diskutován s nejednoznačnými závěry. V existujících doporučeních se dokonce uvádí přechod na hemodiafiltraci coby metodu s výraznou konvektivní složkou jako jednoznačně benefiční pro extrakorporální vylučování fosfátů. V naší publikované práci je ale prokázáno, že použití vysoce propustné membrány navyšuje významně eliminaci fosfátů (srovnání LF-HD vs. HF-HD), přidání konvektivního transportu (srovnání HF-HD vs. HDF) za jinak identických podmínek ale navyšuje množství odstraněných fosfátů už jen nevýznamně.
- S ohledem na rozvoj programu domácí hemodialýzy (její opětovné oživení po cca 20 letech) byla poslední studie věnována vylučování fosfátů u pacientů, léčených touto metodou. Na skupině 8 stabilních pacientů byly porovnány clearance pro ureu a fosfáty a vlastní, zjednodušenou metodou kvantifikováno odstraněné množství fosfátů. Toto umožnilo porovnat z pohledu dialyzační eliminace fosfátů nově zaváděné frekventní režimy domácí hemodialýzy s nízkým průtokem dialyzátu a dříve zjištěné výsledky při technických modifikacích „in-center“ hemodialýzy.

12.3. Závěr

Korekce poruchy metabolismu fosfátů v podmínkách běžné klinické praxe spočívá v terapeutické intervenci hyperfosfatémie tak, aby bylo dosaženo takových predialyzačních hodnot fosfátů, které nejsou spojeny s nárůstem morbidity a mortality. Tento terapeutický cíl současná klinická doporučení definují neurčitě jako „snížení fosfatémie směrem k normálním hodnotám“. Bez ohledu na nejednoznačnost takového doporučení jde o jednu z nejobtížněji naplnitelných terapeutických komponent v péči o pacienta s chronickým selháním ledvin.

Všechny tři použitelné terapeutické nástroje se uplatňují v komplexu, společně, mají ale své významné limity. Limitem pro použití diety s omezeným příjmem fosfátů je v mnoha případech nutriční stav pacienta, který se nachází ve stavu proteinové malnutrice. Vlivem katabolismu v podmínkách selhání ledvin, ztrát bílkovin do moči při základním renálním onemocnění nebo ztrát bílkovin při léčbě peritoneální dialýzou se pacient dostává do stavu, kdy restrikce příjmu fosfátů (*de facto* spojená s omezením příjmu bílkovin) může být z pohledu snížení morbidity a mortality kontraproduktivní. Limitem pro použití fosfátových vazačů (zejména ve vyšších dávkách) je častý, téměř obligatorní výskyt nežádoucích účinků léků z této skupiny, daný jejich lokálním působením v gastrointerstiniálním traktu. Efektivita obou uvedených terapeutických postupů se plně podmíněna spoluprací pacienta. Limitem pro plné využití dialyzační terapie k maximalizaci eliminace fosfátů je rovněž compliance pacienta, zejména s ohledem na dialyzační frekvenci a čas.

Porucha metabolismu fosfátů (resp. jejich retence) je klíčovým patofyziologickým mechanismem rozvoje CKD-MBD a důležitým faktorem vysoké kardiovaskulární morbidity a mortality pacientů s pokročilým onemocněním ledvin nebo renálním selháním. Efektivita a možnosti použití možných terapeutických postupů jsou limitované a preferovaným postupem je individualizace poskytované péče tak, aby byla léčba v maximální dosažitelné míře efektivní v dosahování léčebných cílů a akceptovatelná svým provedením pro pacienta.

Literatura:

- Adragao T, Pires A, Lucas C, Birne R, Magalhaes L, Goncalves M, Negrao AP: A simple vascular calcification score predicts cardiovascular risk in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2004;19:1480–1488.
- Aebischer P, Schorderet D, Noetzli P, Fellay G: Phosphate kinetics during hemodialysis, *Progress in Artif. Organs* 1985, ISAO Press, Cleveland, 1986, 128-131
- Agar BU, Akonur A, Lo YC et al: Kinetic model of phosphorus mobilization during and after short and conventional hemodialysis. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2011;6(12):2854-2860.
- Agar BU, Troidle L, Finkelstein FO et al: Patient-specific mobilisation clearance during nocturnal and short daily hemodialysis, *Hemodialysis International* 2012; 16: 491-496
- Agatston AS, Janowitz WR, Hildner FJ, Zusmer NR, Viamonte M Jr, Detrano R: Quantification of coronary artery calcium using ultrafast computed tomography. *J Am Coll Cardiol* 1990;15:827–832.
- Alfrey AC, LeGendre GR, Kaehny WD. The dialysis encephalopathy syndrome. Possible aluminum intoxication. *N Engl J Med* 1976; 294: 184–188.
- Alvarado, L., Sharma, N., Lerma, R. *et al.* Parathyroidectomy Versus Cinacalcet for the Treatment of Secondary Hyperparathyroidism in Hemodialysis Patients. *World J Surg* **46**, 813–819 (2022).
- Autissier V, Damment JSP, Henderson RA. Relative in vitro efficacy of the phosphate binders lanthanum carbonate and sevelamer hydrochloride. *J Pharmaceutical Sciences* 2007; 96(10): 2818–2827.
- Bailey RR, Eastwood JB, Clarkson EM. The effect of aluminium hydroxide on calcium, phosphorus and aluminium balances and the plasma parathyroid hormone in patients with chronic renal failure. *Clin Sci* 1971; 41(2): 5–6.
- Bammens, B. : Urea and uremic solutes: How does peritoneal dialysis work? *Semin. Nephrol*. 2011, **31**, 127–137.
- Bansal VK. Serum inorganic phosphorus. In: Walker HK, Hall WD, Hurst JW. *Clinical methods: the history, physical, and laboratory examinations*. 3rd edition. Boston: Butterworths; 1990. Chapter 198.
- Bednářová et al.: Odstranění fosforu při peritoneální dialýze *Aktuality v nefrologii*, 2014, 4: 167–172.
- Behets GJ, Verberckmoes SC, D’Haese PC, et al. Lanthanum carbonate: a new phosphate binder. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2004; 13(4): 403–409.
- Bernardo AP et al.: Peritoneal membrane phosphate transport status: a cornerstone in phosphate handling in peritoneal dialysis. *lin J Am Soc Nephrol* 2011 6: 591–597
- Block GA, Raggi P, Bellasi A, et al. Mortality effect of coronary calcification and phosphate binder choice in incident
- Block GA, Spiegel DM, Ehrlich J et al. Effects of sevelamer and calcium on coronary artery calcification in patients new to hemodialysis. *Kidney Int* 2005; 68:1815–1824.
- Block GA, Spiegel DM, Ehrlich J et al. Effects of sevelamer and calcium on coronary artery calcification in patients new to hemodialysis. *Kidney Int* 2005; 68:1815–1824.
- Block GA. Efficacy and Safety of Tenapanor in Patients with Hyperphosphatemia Receiving Maintenance Hemodialysis: A Randomized Phase 3 Trial. 2019; 30(4):641–52.
- Boaz M, Smetana S: Regression Equation Predicts Dietary Phosphorus Intake from Estimate of Dietary Protein Intake, *Journal of the American Dietetic Association*, 1996; 96:12, 1268-1270
- Brown AJ, Dusso A, Lopez-Hilker S, Lewis-Finch J, Grooms P, Slatopolsky E: 1,25-(OH)₂D receptors are decreased in parathyroid glands from chronically uremic dogs. *Kidney Int* 1989 35: 19-23.

Callister TQ, Cooil B, Raya SP, Lippolis NJ, Russo DJ, Raggi P. Coronary artery disease: improved reproducibility of calcium scoring with an electron-beam CT volumetric method. *Radiology* 1998; 208:807–814.

Calvo MS: Dietary considerations to prevent loss of bone and renal function. *Nutrition* 2000;16: 564–566.

Carsten A Wagner, The basics of phosphate metabolism, *Nephrology Dialysis Transplantation*, 2024; 39, (2): 190–201.

Chandran M, Wong J. Secondary and Tertiary Hyperparathyroidism in Chronic Kidney Disease: An Endocrine and Renal Perspective. *Indian J Endocrinol Metab.* 2019 ; 23(4):391-399

Chertow GM, Burke SK, Lazarus JM, et al. Poly(allylamine hydrochloride) (RenaGel): a noncalcemic phosphate binder for the treatment of hyperphosphatemia in chronic renal failure. *Am J Kidney Dis* 1997: 29: 66.

Chertow GM, Burke SK, Raggi P. Treat to Goal Working Group Sevelamer attenuates the progression of coronary and aortic calcification in hemodialysis patients. *Kidney Int* 2002;62(1):245.

Chertow GM, Raggi P, Chasan-Taber S et al. Determinants of progressive vascular calcification in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2004;19(6):1489.

Cianciolo G, Tondolo F, Barbuto S, et al. A roadmap to parathyroidectomy for kidney transplant candidates. *Clin Kidney J*, 2022, 15(8):1459-1474.

CKD: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin J Am Soc Nephrol* 2016; 11(2): 232–244.

Clarkson EM, Luck VA, Hynson WV, et al. The effect of aluminium hydroxide on calcium, phosphorus and aluminium balances, the serum parathyroid hormone concentration and the aluminium content of bone in patients with chronic renal failure. *Clin Sci* 1972; 43: 519–531.

Commission Regulation (EU) No 231/2012 of 9 March 2012 laying down specifications for food additives listed in Annexes II and III to Regulation (EC) No 1333/2008 of the European Parliament and of the Council

Cruzado JM, Moreno P, Torregrosa J et al.. A randomized study comparing parathyroidectomy with cinacalcet for treating hypercalcemia in kidney allograft recipients with hyperparathyroidism. *J Am Soc Nephrol* 2016; 27: 2487–2494

D’Haese PC, Spasovski GB, Sikole A, et al. A multicenter study on the effects of lanthanum carbonate (Fosrenol) and calcium carbonate on renal bone disease in dialysis patients. *Kidney Int* 2003; Suppl. 85: S73–S78.

Damment SJ, Pennick M. Systemic lanthanum is excreted in the bile of rats. *Toxicol Lett* 2007; 171: 69–77.

Danese MD, Belozeroff V, Smirnakis K, Rothman KJ, Rothman KJ. Consistent control of mineral and bone disorder in incident hemodialysis patients. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology* , *CJASN.* 2008; 3(5):1423-1429.

Daugirdas J: A two-pool kinetic model predicts phosphate concentration during and shortly following a conventional (three times weekly) hemodialysis session. *Nephrol Dial Transplant* 2018; 33:76-84

Daugirdas JT, Finn WM, Emmett M, Chertow GM: The phosphate binder equivalent dose, *Sem Dial* 2011; 24(1):41-49

Daugirdas JT: Comparison of measured vs kinetic-model predicted phosphate removal during hemodialysis and hemodiafiltration. *Nephrol Dial Transplant.* 2022; 37(12):2522-2527

Daugirdas JT: Comparison of modeled versus reported phosphate removal and modeled versus postdialysis serum phosphate levels in conventional hemodialysis. *Sem Dial.* 2023;36:337–344.

- Debowska M, Poleszczuk J, Wojcik-Zaluska A et al: Phosphate kinetics during weekly cycle of hemodialysis sessions: application of mathematical modeling. *Artif Organs*. 2015;39(12):1005-1014.
- DeSoi CA, Umans JG. Phosphate kinetics during high-flux haemodialysis. *J Am Soc Nephrol* 1993; 4(5): 1214–1218.
- Desoi CA, Umans JG: Phosphate kinetics during high-flux hemodialysis. *J Am Soc Nephrol*. 1993;4(5):1214-1218.
- Economidou D, Dovas S, Papagianni A, Pateinakis P, Memmos D. FGF-23 Levels before and after Renal Transplantation. *J Transplant*. 2009; 379082
- Elder, G.J. Pathophysiology of CKD-MBD. *Clinic Rev Bone Miner Metab*, 2012; 10: 128–141.
- EVOLVE Trial Investigators; Chertow GM, Block GA, Correa-Rötter R, Drüeke TB, Floege J, Goodman WG, Herzog CA, Kubo Y, London GM, Mahaffey KW, Mix TC, Moe SM, Trotman ML, Wheeler DC, Parfrey PS. Effect of cinacalcet on cardiovascular disease in patients undergoing dialysis. *N Engl J Med*. 2012 Dec 27;367(26):2482-94.
- Fan S, Ross C, Mitra S, et al. A randomized, crossover design study of sevelamer carbonate powder and sevelamer hydrochloride tablets in chronic kidney disease patients on haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2009; 24:
- Fang Y, Ding XQ, Zou JZ, et al. Short-term efficacy of sevelamer hydrochloride on hyperphosphatemia in patients
- Fernández-Martín JL, Martínez-Cambor P, Dionisi MP, Floege J, Ketteler M, London G, Locatelli F, Gorriz JL, Rutkowski B, Ferreira A, Bos WJ, Covic A, Rodríguez-García M, Sánchez JE, Rodríguez-Puyol D, Cannata-Andía JB; COSMOS group. Improvement of mineral and bone metabolism markers is associated with better survival in haemodialysis patients: the COSMOS study. *Nephrol Dial Transplant*. 2015 Sep;30(9):1542-51.
- Finn WF. Lanthanum carbonate versus standard therapy for the treatment of hyperphosphatemia: safety and efficacy in chronic maintenance hemodialysis patients. *Clin Nephrol* 2006;65:191–202.
- Flendrig JA, Kruis H, Das HA. Letter: Aluminum and dialysis dementia. *Lancet* 1976; 1: 1235.
- Floege J, Kim J, Ireland E, Chazot C, Drueke T, de Francisco A, Kronenberg F, Marcelli D, Passlick-Deetjen J, Scherthaner G, Fouqueray B, Wheeler DC; ARO Investigators. Serum iPTH, calcium and phosphate, and the risk of mortality in a European haemodialysis population. *Nephrol Dial Transplant*. 2011 Jun;26(6):1948-55.
- Fongusová A: Obsah fosforu a alkalických prvků v potravinách určených pro výživu pacientů s ledvinovým selháním. *Magisterská diplomová práce, VČHT 2014, 1-97*
- Friedman EA. Calcium-based phosphate binders are appropriate in chronic renal failure. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006; 1: 704–709.
- Garred LJ, Barichello DL, Canaud BC, McCready WG. Simple equations for protein catabolic rate determination from pre dialysis and post dialysis blood urea nitrogen. *ASAIO J*. 1995; 41(4):889-95.
- Garred LJ, Barichello DL, Canaud BC, McCready WG: Simple equations for protein catabolic rate determination from pre dialysis and post dialysis blood urea nitrogen. *J Am Soc Artif Internal Organs* 1995; 41(4):889-895.
- Goldsmith DJ, Covic A, Sambrook PA, Ackrill P. Vascular calcification in longterm haemodialysis patients in a single unit: a retrospective analysis. *Nephron* 1997;77(1): 37.
- Goldsmith DR, Scott LJ, Cvetković RS, et al. Sevelamer decreases serum uric acid concentration through adsorption of uric acid in maintenance hemodialysis patients. *Drugs* 2008; 68(1): 85–104.
- Goodman WG, Goldin J, Kuizon BD et al. Coronary-artery calcification in young adults with end-stage renal disease who are undergoing dialysis. *N Engl J Med* 2000;342(20):1478-81

- Gotch FA, Panlilio F, Sergeyeva O, Rosales L, Folden T, et al: A kinetic model of inorganic phosphorus mass balance in hemodialysis therapy *Blood Purif* 2003; 21:51-57,
- Graff J et : The transport of phosphate between the plasma and dialysate compartments in peritoneal dialysis is influenced by an electric potential difference *Clin Physiol* 1996 , 16: 291-300.
- Gutzwiller JP, Schneditz D, Huber AR, Schindler C, Gutzwiller F, Zehnder CE: Estimating phosphate removal in haemodialysis: an additional tool to quantify dialysis dose, *Nephrol Dial Transpl*, 17, 2002; 1037-1044
- Guyatt G, Oxman AD, Akl EA, Kunz R, Vist G, Brozek J, Norris S, Falck-Ytter Y, Glasziou P, DeBeer H, Jaeschke R, Rind D, Meerpohl J, Dahm P, Schünemann HJ. GRADE guidelines: 1. Introduction- GRADE evidence profiles and summary of findings tables. *J Clin Epidemiol*. 2011 Apr;64(4):383-94.
- Haas T, Hillion D, Dongradi G. Phosphate kinetics in dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 1991; 6(Suppl. 2): 108–113.
- Habbous S, Przech S, Acedillo R, et al. The efficacy and safety of sevelamer and lanthanum versus calcium-containing and iron-based binders in treating hyperphosphatemia in patients with chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *Nephrol Dial Transplant* 2017; 32(1): 111–112.
- Hansen D, Olesen JB, Gislason GH, et al. Risk of fracture in adults on renal replacement therapy: a Danish national cohort study. *Nephrol Dial Transplant* 2016; 31:1654.
- Harland C, Wrong O. Sevelamer ‘carbonate’: what’s in a name? *Nephrol Dial Transplant* 2010; 25: 1354–1355.
- He X, Zhang Z, Zhang H, et al. Neurotoxicological evaluation of long-term lanthanum chloride exposure in rats. *Toxicol Sciences* 2008; 103: 354–361.
- Heaf J, Jensen S: Normalised cellular clearance of creatinine, urea and phosphate. *Nephron*. 1994;67:197–202.
- Heaf JG, Jensen SB, Jensen K et al: The cellular clearance theory does not explain the post-dialytic small molecule rebound. *Scand J Urol Nephrol*. 1998;32:350–355
- Hernando N, Wagner CA. Mechanisms and regulation of intestinal phosphate absorption. *Compr Physiol* 2018; 8:1065–90.
- Hiemstra TF, Brown AJD, Chaudhry AN, Walsh M. Association of calcium, phosphate and parathyroid hormone with renal allograft function: a retrospective cohort study. *Am J Nephrol*. (2013), 37:339–45
- Hofer AM, Brown EM. Extracellular calcium sensing and signalling. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2003; 4:530-538.
- Hruska KA, Mathew S, Lund R, Qiu P, Pratt R. Hyperphosphatemia of chronic kidney disease. *Kidney Int*. 2008;74(2):148-57.
- Hutchison AJ, Barnett ME, Krause R, et al. Long-term efficacy and safety profile of lanthanum carbonate: results for up to 6 years of treatment. *Nephron Clin Pract* 2008;
- Hutchison AJ, Laville M, SPD405-313 Lanthanum Study Group. Switching to lanthanum carbonate monotherapy
- Inaba M, Une Y, Ikejiri K, Kanda H, Fukagawa M, Akizawa T. Dose-Response of Tenapanor in Patients With Hyperphosphatemia Undergoing Hemodialysis in Japan-A Phase 2 Randomized Trial. *Kidney Int Rep*. 2021; 24;7(2):177-188
- Jamal SA, Vandermeer B, Raggi P, et al. Effect of calcium-based versus non-calcium-based phosphate binders on mortality in patients with chronic kidney disease: an updated systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2013; 382(9900): 1268–1277.

Janssen MJ, van der KA, ter Wee PM, et al. Aluminum hydroxide, calcium carbonate and calcium acetate in chronic intermittent hemodialysis patients. *Clin Nephrol* 1996; 45: 111–119. 40.

Jono S, Nishizawa Y, Shioi A, Morii H. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 increases in vitro vascular calcification by modulating secretion of endogenous parathyroid hormone-related peptide. *Circulation* 1998; 98(13):1302.

Jørgensen HS, Behets G, Bammens B, Claes K, Meijers B, Naesens M, Sprangers B, Kuypers DRJ, Cavalier E, D'Haese P, Evenepoel P. Natural History of Bone Disease following Kidney Transplantation. *J Am Soc Nephrol*. 2022 Mar;33(3):638-652.

Kalantar-Zadeh K, Gutekunst L, Mehrotra R, Kovesdy CP, Bross R, Shinaberger CS, et al.: Understanding sources of dietary phosphorus in the treatment of patients with chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010; 5:519–30.

Kallmeyer A, Pello A, Cánovas E, Aceña Á, González-Casaus ML, Tarín N, Cristóbal C, Gutiérrez-Landaluce C, Huelmos A, Rodríguez-Valer A, González-Lorenzo Ó, Alonso J, López-Bescós L, Egido J, Mahillo I, Lorenzo Ó, Tuñón J. Fibroblast growth factor 23 independently predicts adverse outcomes after an acute coronary syndrome. *ESC Heart Fail*. 2024 Feb;11(1):240-250.

Karavetian M, de Vries N, Elzein H, et al. Effect of behavioral stage-based nutrition education on management of osteodystrophy among hemodialysis patients. *Lebanon. Patient Educ Couns*. 2015;98:1116–1122.

Kato A, Takita T, Furuhashi M. Accumulation of lanthanum carbonate in the digestive tracts. *Clin Exp Nephrol* 2010; 14: 100–101.

Katopodis KP, Andrikos E, Pappas M, Siamopoulos KC: Effectiveness of aluminum hydroxide timing administration in relation to meals in controlling hyperphosphatemia in dialysis patients. *Int J Artif Organs* 2005; 28(8):803-807

Kaupilla LI, Polak JF, Cupples LA, Hannan MT, Kiel DP, Wilson PW. New indices to classify location, severity and progression of calcific lesions in the abdominal aorta: a 25-years follow-up study. *Atherosclerosis* 1997;132: 245–250.

Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int.*, 2013; 3: 1–150.

Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2024 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int*. 2024;105 (4S): 117–314.

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; 1–59.

Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD-MBD Work Group. KDIGO clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of Chronic Kidney Disease–Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). *Kidney Int Suppl*. 2009; 1-130.

Kumar R, Thompson JR. The regulation of parathyroid hormone secretion and synthesis. *J Am Soc Nephrol*. 2011;22(2):216-24

Laursen SH, Buus A, Jensen MH et al: Distribution volume assessment compartment modelling: theoretic phosphate kinetics in steady state hemodialysis patients. *Int J Artif Organs*. 2015; 38(11):580-587

Laursen SH, Vestergaard P, Hejlesen OK: Phosphate Kinetic Models in Hemodialysis: A Systematic Review. *Am J Kidney Dis*. 2017; 71(1):75-90.

Lei XG, Porres JM: Phytase enzymology, applications, and biotechnology. *Biotechnol Lett* 2003; 25: 1787–1794

- Lesley A, Inker, MD, Nwamaka D et al., for the Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration New Creatinine- and Cystatin C-Based Equations to Estimate GFR without Race. *New England Journal of Medicine* 2021; 385 (19): 1737-1749.
- Levey AS, Bosch JP, Lewis JB et al. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. *Am. Intern. Med.*, 1999; 130: 461–470.
- Leyppoldt JK, Agar BU, Akonur A et al: Steady state phosphorus mass balance model during hemodialysis based on a pseudo one-compartment kinetic model. *Int J Artif Organs.* 2012;35(11):969-980.
- Leyppoldt JK. Agar BU, Akonur A, Culleton BF: Phosphorus Kinetics during Hemodiafiltration: Analysis Using a Pseudo-One-Compartment Model, *Blood Purif* 2013; 35(suppl 1):59-63
- Leyppoldt JK: Determinants of phosphorus mobilization during hemodialysis, *Kidney Int.* 2013; 84:841-848
- Leyppoldt JK¹, Akonur A, Agar BU, Culleton BF: Physiologic volume of phosphorus during hemodialysis: predictions from a pseudo one-compartment model. *Hemodial Int.* 2012; 16(Suppl 1): 15-19
- Li L, Gan H: Intact Fibroblast Growth Factor 23 Regulates Chronic Kidney Disease-Induced Myocardial Fibrosis by Activating the Sonic Hedgehog Signaling Pathway. *J Am Heart Assoc.* 2022 Sep 20;11(18): e026365.
- Nitta K, Akiba T, Suzuki K, et al. Assessment of coronary artery calcification in hemodialysis patients using multi-detector spiral CT scan. *Hypertens Res* 2004; 27:527–533.
- Littbarski SA, Kaltenborn A, Gwiasda Jet al.. Timing of parathyroidectomy in kidney transplant candidates with secondary hyperparathyroidism: effect of pretransplant versus early or late post-transplant parathyroidectomy. *Surgery* 2018; 163: 373–380
- Liu Z, Su G, Guo X, et al. Dietary interventions for mineral and bone disorder in people with chronic kidney disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015:CD010350.
- Locatelli F, Altieri P, Andrulli S, et al. Phosphate levels in patients treated with low-flux haemodialysis, pre-dilution haemofiltration and haemodiafiltration: post hoc analysis of a multicentre randomized and controlled trial. *Nephrol Dial Transplant* 2014; 29(6): 1239–1246.
- London GM, Guerin AP, Marchais SJ et al. Arterial media calcification in endstage renal disease: impact on all-cause and cardiovascular mortality. *Nephrol Dial Transplant* 2003;18:1731–1740.
- Lopot F, Turzová M, Švára F, V. Polakovič, B. Nejedlý: Quantification of phosphate removal during low- and high-flux haemodialysis (LFHD, HFHD) and haemodiafiltration (HDF), *Int J Artif Organs* 2007; 30(8):42 (abstract)
- Lou LM, Caverni A, Gimeno JA, et al. Dietary intervention focused on phosphate intake in hemodialysis patients with hyperphosphoremia. *Clin Nephrol.* 2012;77:476–483.
- Maasrani M, Jaffrin MY, Fischbach M, Boudailliez B: Urea, creatinine and phosphate kinetic modeling during dialysis: application to pediatric hemodialysis. *Int J Artif Organs.* 1995;18(3):122-129.
- Maasrani M: Phosphate kinetics during dialysis: Modeling and study by NMR spectroscopy of ³¹P. *Int J Artif Organs*, 29, 2006, 502 (abstract, 33rd ESAO Congress)
- Mai ML, Emmett M, Sheikh MS. Calcium acetate, an effective phosphorus binder in patients with renal failure. *Kidney Int* 1989; 36(4): 690–695.
- Marco MP, Muray S, Betriu A, et al. Treatment with sevelamer decreases bicarbonate levels in hemodialysis patients. *Nephron* 2002; 92: 499–500.
- Marechal C, Coche E, Goffin E, Dragean A, Schlieper G, Nguyen P, et al. Progression of coronary artery calcification and thoracic aorta calcification in kidney transplant recipients. *Am J Kidney Dis.* (2012) 59:258–69.

- Marques IDB, Araújo MJCLN, Graciolli FG, et al. A Randomized Trial of Zoledronic Acid to Prevent Bone Loss in the First Year after Kidney Transplantation. *J Am Soc Nephrol* 2019; 30:355.
- Mazzaferro S, Pasquali M, Taggi F, et al. Progression of coronary artery calcification in renal transplantation and the role of secondary hyperparathyroidism and inflammation *Clin J Am Soc Nephrol*, 4 (3) (2009), pp. 685-690
- Mazzaferro S, Perruzza I, Costantini S, et al. Relative roles of intestinal absorption and dialysis-fluid-related exposure in the accumulation of aluminium in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 1997; 12: 2679–2682.
- Meric F, Yap P, Bia MJ. Etiology of hypercalcemia in hemodialysis patients on calcium carbonate therapy. *Am J Kidney Dis* 1990; 16(5): 459–464.
- Messa P, Alfieri CM. Secondary and Tertiary Hyperparathyroidism. *Front Horm Res.* 2019;51:91-108.
- Michaels AS: Operating parameters and performance criteria for hemodialyzers and other membrane-separation devices. *Trans Am Soc Artif Intern Organs* 12: 387–392, 1966
- Milliner DS, Nebeker HG, Ott SM, et al. Use of the deferoxamine infusion test in the diagnosis of aluminum-related osteodystrophy. *Ann Intern Med* 1984; 101(6): 775–779.
- Misra, M. et al. Effect of cause and time of dropout on the residual GFR: a comparative analysis of the decline of GFR on dialysis. *Kidney Int* 2001, 59, 754–763.
- Moallem E, Kilav R, Silver J, Naveh-Many T. RNA-Protein binding and post-transcriptional regulation of parathyroid hormone gene expression by calcium and phosphate. *J Biol Chem.* 1998; 273:5253-5259
- Moe S, Drüeke T, Cunningham J, Goodman W, Martin K, Olgaard K, Ott S, Sprague S, Lameire N, Eknoyan G; Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). Definition, evaluation, and classification of renal osteodystrophy: a position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int.* 2006 Jun;69(11):1945-53.
- Moe SM, Zidehsarai MP, Chambers MA, et al. Vegetarian compared with meat dietary protein source and phosphorus homeostasis in chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2011;6:257–264.
- Moist, L. M. et al. Predictors of loss of residual renal function among new dialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 2000, 11: 556–564.
- Molinari P, Alfieri CM, Mattinzoli D, Campise M, Cervesato A, Malvica S, Favi E, Messa P, Castellano G. Bone and Mineral Disorder in Renal Transplant Patients: Overview of Pathology, Clinical, and Therapeutic Aspects. *Front Med (Lausanne).* 2022 Mar 10;9:821884.
- Morrissey JJ, Cohn DV. Secretion and degradation of parathormone as a function of intracellular maturation of hormone pools. Modulation by calcium and dibutyryl cyclic AMP. *J Cell Biol.* 1979; 83:521-528
- Mudge DW, Johnson DW, Hawley CM, et al. Do aluminium-based phosphate binders continue to have a role in contemporary nephrology practice? *BMC Nephrol* 2011; 12: 20.
- National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for bone metabolism and disease in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis.* 2003; 42(4 Suppl 3): S1-201.
- Naveh-Many T, Sela-Brown A, Silver J. Protein-RNA interactions in the regulation of PTH gene expression by calcium and phosphate. *Nephrol Dial Transplant.* 1999;14:811- 813
- Naves M, Díaz-López JB, Gómez C, Rodríguez-Rebollar A, Rodríguez-García M, Cannata-Andía JB. The effect of vertebral fracture as a risk factor for osteoporotic fracture and mortality in a Spanish population. *Osteoporosis International* 2011;14(6):520–524.

- Nechama M, Uchida T, Mor Yosef-Levi I, Silver J, Naveh-Many T. The peptidyl-prolyl isomerase Pin1 determines parathyroid hormone mRNA levels and stability in rat models of secondary hyperparathyroidism. *J Clin Invest*. 2009;119:3102-3114
- Kumar R: Pin1 regulates parathyroid hormone mRNA stability. *J Clin Invest* 2009; 119: 2887-2891.
- Naveh-Many T, Sela-Brown A, Silver J. Protein-RNA interactions in the regulation of PTH gene expression by calcium and phosphate. *Nephrol Dial Transplant*. 1999;14:811- 813.
- Russell J, Bar A, Sherwood LM, Hurwitz S: Interaction between calcium and 1,25-dihydroxyvitamin D3 in the regulation of preproparathyroid hormone and vitamin D receptor messenger ribonucleic acid in avian parathyroids. *Endocrinology* 1993; 132: 2639-2644.
- New N, Mohandas J, John GT, et al. Calcific uremic arteriolopathy in peritoneal dialysis populations. *International Journal of Nephrology*. 2011; 982854.
- Ogawa T, Ishida H, Matsuda N et al. :Simple evaluation of aortic arch calcification by chest radiography in hemodialysis patients. *Hemodial Int* 2009; 13:3 01–306.
- Panuccio V, Tripepi R, Tripepi G et al. Heart valve calcifications, survival, and cardiovascular risk in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2004;43:479–484.
- Raggi P, Chetrow GM, Torres PU et al. The ADVANCE study: a randomized study to evaluate the effects of cinacalcet plus low-dose vitamin D on vascular calcification in patients on haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2011;26:1327–1339
- Pennick M, Dennis K, Damment SJ. Absolute bioavailability and disposition of lanthanum in healthy human subjects administered lanthanum carbonate. *J Clin Pharmacol* 2006; 46: 738–746.
- Perl, J., Bargman, J. M. The importance of residual kidney function for patients on dialysis: a critical review. *Am J Kidney Dis* 2009, 53: 1068–1081.
- Plone MA, Petersen JS, Rosenbaum DP, et al. Sevelamer, a phosphate-binding polymer, is a non-absorbed compound. *Clin Pharmacokinet* 2002; 41: 517–523.
- Poggliutsch H, Petek W, Ziak E et al: Phosphorus kinetics during haemodialysis and haemofiltration. *Proc EDTA*. 1984;21:461-467.
- Poleszczuk J, Debowska M, Wojcik-Zaluska A et al: Phosphate kinetics in hemodialysis: application of delayed pseudo one-compartment model. *Blood Purif*. 2016; 42(3):177-185.
- Reinhardt W, Bartelworth H, Jockenhovel F, Schmidt-Gayk H, Witzke O, Wagner K, et al. Sequential changes of biochemical bone parameters after kidney transplantation. *Nephrol Dial Transplant*. (1998) 13:436– 442
- Ribeiro S, Ramos A, Brandao A, Rebelo JR, Guerra A, Resina C, Vila-Lobos A, Carvalho F, Remedio F, Ribeiro F. Cardiac valve calcification in haemodialysis patients: role of calcium-phosphate metabolism. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13:2037–2040.
- Rippe, B.; Venturoli, D.; Simonsen, O.; de Arteaga, J. Fluid and electrolyte transport across the peritoneal membrane during CAPD according to the three-pore model. *Perit. Dial. Int*. 2004, 24, 10–27.
- Rufino E, de Bonis M, Martín S, Rebollo B, Martín R, Miquel M, Cobo D, Hernández A, Torres V, Lorenzo Is it possible to control hyperphosphataemia with diet, without inducing protein malnutrition?, *Nephrology Dialysis Transplantation*, 1998; 13:3, 65–67
- Ruggeri A, Giove S, Nordio M: New models of phosphate kinetics in dialysis patients. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc*. 1997;5:2132-2134

Ruospo M, Palmer SC, Natale P, et al. Phosphate binders for preventing and treating chronic kidney disease-mineral and bone disorder (CKD-MBD). *Cochrane Database Syst Rev* 2018; 22;8: CD006023.

Russo D, Corrao S, Miranda I et al. Progression of coronary artery calcification in predialysis patients. *Am J Nephrol* 2007;27:152–158.

Samaan E, Nagah M, El Said G. Phosphate kinetic modeling as an estimate of daily ingested phosphate in hemodialysis patients with or without residual kidney function. *Ther Apher Dial*. 2024;28(1):42–50.

Sampaio MS et al: Phosphate Mass Removal during Hemodialysis: A Comparison between eKt/V-Matched Conventional and Extended Dialysis, *Am J Nephrol*, 2012; 36:121-126

Schumacher SP, Schurgers LJ, Vervloet MG, Neradova A. Influence of pH and phosphate concentration on the phosphate binding capacity of five contemporary binders. An in vitro study. *Nephrology (Carlton)*. 2019; 24(2):221-226.

Selye H. *Calciophylaxis*. Chicago, Ill: University of Chicago Press; 1962

Slatopolsky E, Weerts C, Lopez-Hilker S. Calcium carbonate as a phosphate binder in patients with chronic renal failure undergoing dialysis. *N Engl J Med* 1986; 315: 157–161.

Smith GD, Winney RJ, McLean A, et al. Aluminium-related osteomalacia: response to reverse osmosis water treatment. *Kidney Int* 1987; 32: 96–101.

Sonikian MA, Pani IT, Iliopoulos AN, et al. Metabolic acidosis aggravation and hyperkalemia in hemodialysis patients treated by sevelamer hydrochloride. *Ren Fail* 2005; 27: 143–147.

Spalding EM et al. Chamney PW, Farrington K. Phosphate kinetics during haemodialysis: evidence for biphasic regulation. *Kidney Int* 2002; 61: 655–667.

Spalding EM, Chamney PW, Farrington K: Phosphate kinetics during hemodialysis: evidence for biphasic regulation. *Kidney Int*. 2002; 61(2):655-667.

Spoendlin J, Paik JM, Tsacogianis T, et al. Cardiovascular outcomes of calcium-free vs calcium-based phosphate binders in patients 65 years or older with end-stage renal disease requiring hemodialysis. *JAMA Intern Med* 2019; 179: 741.

Sprague SM, Llach F, Amdahl M, Taccetta C, Battle D. Paricalcitol versus calcitriol in the treatment of secondary hyperparathyroidism. *Kidney Int* 2003; 63(4):1483.

Sugisaki H, Onohara M, Kunitomo T: Dynamic behavior of plasma phosphate in chronic dialysis patients. *Trans Am Soc Artif Intern Organs*. 1982;28(1):302-307.

Sugisaki H, Onohara M, Kunitomo T: Phosphate in dialysis patients. *Am Soc Artif Intern Organs*. 1983;28(1):38-43.

Suki WN, Zabaneh R, Cangiano JL et al. Effects of sevelamer and calcium-based phosphate binders on mortality in hemodialysis patients. *Kidney Int* 2007;72: 1130–1137.

Toussaint ND, Lau KK, Polkinghorne KR, Kerr PG. Attenuation of aortic calcification with lanthanum carbonate versus calcium-based phosphate binders in haemodialysis: A pilot randomized controlled trial. *Nephrology* 2011;16(3):290–298.

Sulkova S, Laurincova Z, Valek A. Haemofiltration or haemodialysis in aluminium elimination? *Nephrol Dial Transplant* 1991; 6 (Suppl. 3): 3–5.

Sullivan CM, Leon JB, Sehgal AR: Phosphorus-containing food additives and the accuracy of nutrient databases: Implications for renal patients. *J Ren Nutr* 2007; 17: 350–354

Sun PP, Perianayagam MC, Jaber BL. Sevelamer hydrochloride use and circulating endotoxin in hemodialysis patients: a pilot cross-sectional study. *J Ren Nutr* 2009; 19:432–438.

- Švára F, Lopot F, Kolářová K: Vliv intenzivní nutriční edukace na hodnoty predialyzační fosfatémie u HD pacientů HD pacientů. *Aktuality v nefrologii* 2014; suppl.1: p. 31
- Švára F, Lopot F, Polakovič V: Použití Gutzwillerovy rovnice ke kvantifikaci eliminace fosfátů – srovnání konvenční HD, high-flux HD a HDF, Abstrakta 34. kongresu České nefrologické společnosti, in: *Aktuality v nefrologii*, 2012; 18(Suppl.1):41
- Švára F, Lopot F, Valkovský I, et al. Phosphorus removal in low-flux hemodialysis, high-flux hemodialysis, and hemodiafiltration. *ASAIO J* 2016; 62(2): 176–181.
- Takei T, Otsubo S, Uchida K, et al. Effects of sevelamer on the progression of vascular calcification in patients on chronic haemodialysis. *Nephron Clin Pract* 2008; 108: 278–283.
- Twardowski Z, Nolph KD, Khanna R, Prowant BF, Ryan LP, Moore HL, Nielsen MP: Peritoneal equilibration test. *Perit Dial Int* 7: 138–148, 1987
- Vervloet M Renal and extrarenal effects of fibroblast growth factor 23. *Nat Rev Nephrol*, 2019, 15(2):109–120.
- Wang M, et al : Phosphate removal model: An observational study of low-flux dialyzers in conventional hemodialysis therapy. *Hemodial Int* 2012; 16(3): 363-376
- Weenig RH, Sewell LD, Davis MD, McCarthy JT, Pittelkow MR. Calciphylaxis: natural history, risk factor analysis, and outcome. *J Am Acad Dermatol* 2007;56:569-79.
- Wilkes BM, Reiner D, Kern M, et al. Simultaneous lowering of serum phosphate and LDL-cholesterol by sevelamer hydrochloride (RenaGel) in dialysis patients. *Clin Nephrol* 1998; 50: 381–386.
- Wolf M, Weir MR, Kopyt N, Mannon RB, Von Visger J, Deng H, et al. A prospective cohort study of mineral metabolism after kidney transplantation. *Transplantation*. 2016, 100 (1):184–93
- Wolf M. Forging forward with 10 burning questions on FGF23 in kidney disease. *J Am Soc Nephrol*. 2010 ;21(9):1427-35.
- Wrong OM, Harland CE. Sevelamer-induced acidosis. *Kidney Int* 2005; 67: 776–777.
- Yang Z, Schryvers D, Roels F, et al. Demonstration of lanthanum in liver cells by energy-dispersive X-ray spectroscopy, electron energy loss spectroscopy and high-resolution transmission electron microscopy. *J Microsc* 2006; 223:133–139.
- Yao JJ, Bai S, Karnauskas AJ, Bushinsky DA, Favus MJ: Regulation of renal calcium receptor gene expression by 1,25-dihydroxyvitamin D3 in genetic hypercalciuric stone-forming rats. *J Am Soc Nephrol* ; 16: 1300-1308.
- Zehnder C, Gutzwiller JP, Renggli K. Hemodiafiltration – a new treatment option for hyperphosphatemia in hemodialysis

Seznam použitých zkratk

ACR	albumin creatinine ratio
CaSR	calcium sensing receptor
CK	cévní kalcifikace
CAPD	continous ambulatory peritoneal diaylsis
DM	diabetes mellitus
ESRD	end stage renal disease
eGFR	estimated glomerular filtration rate
FGF-23	fibroblast growth factor 23
GIT	gastrointerstinální trakt
GFR	glomerular filtration rate
CKD	chronic kidney disease
CKD-MBD	chronic kidney disease - mineral and bone disorder
KDIGO	Kidney Disease Improving Global Outcomes
KDOQI	Kidney Disease Outcome Quality Initiative
PTH	parathormon
PD	peritoneal dialysis
RCT	randomised controled trial
SHPT	sekundární hyperparathyreóza
VDR	vitamin D receptor
VDRA	vitamin D receptor activator

MUDr. František Švára, seznam publikací k 20.6.2024:

Švára F, Polakovič V, Sulková S, Bláha J, Remeš O: Iron supplementation in erythropoietin therapy. 25th Congress of Czech Society of Nephrology, Praha, 29.-31.10. 1995, abstract book p.46

Sulková S, Švára F, Bláha J: Causes of hospitalization in hemodialyzed patients. 25th Congress of Czech Society of Nephrology, Praha, 29.-31.10. 1995, abstract book p.74

Švára F, Špička I, Sulková S, Žabka J: Erythropoietin (r-HuEPO) for treatment of anemia in patients with multiple myeloma and end-stage renal failure. Nephrol Dial Transplant 1995; 10: 2374-2375

Švára F, Sulková S, Betka J, Procházková M, Bláha J, Astl J: Our experience with surgical treatment of hyperparathyroidism complicating chronic kidney failure. 26th Congress of Czech Society of Nephrology, Brno, 17.-19.11. 1996, abstract book p.18

Švára F, Sulková S, Kvasnička J, Polakovič V.: Iron supplementation during erythropoietin therapy in haemodialyzed patients. Vnitr Lek, 1996; 12: 849 - 852

Betka J, Sulková S, Švára F, Novák Z, Astl J, Mrzena L, Taudy M: Surgical treatment of hyperparathyroidism 59th Congress of Czech Society of Otorhinolaryngology Ostrava, 27.-29.6.1996, abstract book p. 24

Špička I, Švára F, Knetl P, Novosadová L, Máčel I, Straková K, Sztuchlíková V, Lůžek B, Válková V, Zounar R, Klener P: R-HuEPO in the treatment of anemia in patients with multiple myeloma and renal failure. XIV. Meeting of International Society of Haematology. Stockholm, 1997, abstract book

Špička I, Švára F, Válková V, Knetl P, Novosadová L, Máčel I, Straková K, Sztuchlíková V, Lůžek B: Effect of recombinant human erythropoietin in patients with multiple myeloma and renal failure. VI. International Workshop of Multiple Myeloma, Boston, June 1997, abstract book

Teplan V, Tesař V, Švára F : Report on the Nephrology Winter School in Praha, Czech Republic, 21.-22. February 1998, Nephrol Dial Transplant 1998; 13: 3274

Polakovič V, Švára F, Sulková S, Bláha J : Use of permanent central venous catheter in patient with implanted pacemaker. XXXV. Congress of EDTA-ERA, Rimini, June 1998, abstract book p. 285

Sulková S, Švára F, Loub L. et al.: Vancomycin removal during acetate-free biofiltration. Actual Nefrol 1998, 4 : 46

Polakovič V, Švára F, Sulková S: Permanent central venous catheter – the alternative vascular access for hemodialysis. 27th Congress of Czech Society of Nephrology, Praha, 3.9. 1998 abstract book p.102

Sulková S, Kancheva RL, Švára F, Žofková I, Hill M: Melatonin levels in hemodialysis patients. XXXII. Annual Meeting of American Society of Nephrology, Miami Beach, November 1999, abstract book

Urbánek P, Procházková-Francisci E, Lachmanová J, Poledníková Š, Švára F, Mareček Z, Kaláb M, Brůha R : Prevalence of TT virus infection in risk groups in Czech Republic. Clin Micro Infekt Lek 2000; 7 : 218-220

Švára F, Polakovič V, Sulková S, Bláha J, Procházková-Francisci E, Mann H : HGV and TTV - The Novel Hepatotropic viruses in Haemodialysis Patients. Blood Purif 2001, 19: p.26

Švára F, Urbánek P, Sulková S : Viral hepatitis in patients in haemodialysis programme. Vnitr Lek. 2001; 47: 53-59

Bláha J, Švára F, Lopot F, Sulková S, Rozsypal H, Aster V, Staňková M: AIDS and dialysis. Actual Nefrol 2001; 7: 59-63

Sulková S, Schestauberová E, Švára F, Fořtová M, Závada J, Uhrová J, Zima T: The possibilities of correction of low serum calcitriol concentrations in HD patients. Nephrol Dial Transplant 2001; 6:178

Válek M, Sulková S, Schestauberová E, Švára F, Mann H, Polakovič V: Calciphylaxis syndrom complicating chronic kidney failure. *Cas Lek Ces*, 2002;141: 355-358

Švára F, Sulková S: Efficacy of Low Dose Lamivudin Treatment on Replication of Hepatitis B Virus (HBV) in Hemodialysed Patients. XXXV. Annual Meeting of American Society of Nephrology, Philadelphia, November 2002, abstract book p.568

Dusilová-Sulková, S., Švára, F., Fořtová, M., Válek, M.. Nové přístupy k hyperfosfatémii při selhání ledvin. *Lékařské listy*, 2004, č. 33, s.20-24

Yu R; Chadban, S; Svara, F; Sen, S; Eris, J TWO CASES OF DELAYED CYCLOSPORINE ABSORPTION LEADING TO CsA EXPOSURE HIGHER THAN THAT PREDICTED BY C2 MONITORING ALONE. *Immunology & Cell Biology*. 83(4):A28, August 2005.

Yu, R; Chadban, S; Svara, F; Sen, S; Eris, J Two cases of delayed cyclosporin absorption leading to CsA exposure higher than that predicted by C2 monitoring alone. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 20(8):1745-1747, August 2005

Lopot F, Švára F, Polakovič V: *Management of vascular access, EDTRNA/ERCA J 32, 2006, 3:120-127*

Švára F *Novinky v léčbě renální osteopatie*, *Lek Listy 2006, 5: 20-23*

Švára F Léčba sekundární hyperparathyreózy v praxi, *Interni Med*, 2007; 1: 32-35

Polakovič V, Švára F, Dvořáková M Daily dialysis catheter insertion with and without peel-away sheaths *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2007, (22):2359-2360

Lopot F, Nyiomnatham V, Švárová B, Polakovič P, Švára F et al: Continuous blood volume monitoring and „dry weight“ *J Renal Care 2007* vol 2 52-58

Lopot F, Turzová M, Švára F, et al: Quantification of phosphate removal during low-flux and high flux haemodialysis, *Int J Artif Organs 30,2007, No 8, 42 (abstract)*

Lopot F, Bláha J, Švára F, Polakovič V : Jednoduchá preskripce a monitorování dialyzační dávky *Aktuality v nefrologii 2007, 2, 60-64*

Lopot F, Turzová M, Švára F, et al: Quantification of phosphate removal during low- and high flux haemodialysis and haemodiafiltration. *J Renal Care 33, 2007 : 52-58*

Novotná H, Polakovič V, Švára F, Bečanová K : Local wound healing in patients with calciphylaxis. *European wound management association Glasgow 2007 – abstract*

Švára F : Chronic Kidney Disease – Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD) a new term for a new approach. *J Renal Care. Vol 35 (Sup1) 2009 p 3-6*

Lopot F, Švára F, Polakovič V: Citrátový dialyzační roztok – technické aspekty, *Aktuality v nefrologii*, 14, 2008, 2, 60 (abstrakt)

Lopot F, Švára F, Polakovič V : Sodium and bicarbonate control in conventional haemodialysis machines using A-concentrate with citric acid. *37. conference of EDTNA/ERNA, abstract book s.18*

Lopot F, Švára F, Polakovič V: Bikarbonátová hemodialýza s A-konzentrátem s kyselinou citrónovou (Citrasate®) *Aktuality v nefrologii*, 15, 2009: 1-6

Švára F, Lopot F, Polakovič, V, Špicka I, Straub J: Recovery of renal function by bortezomib (Velcade®) based chemotherapy and Theralite® membrane haemodialysis in patient with multiple myeloma. *Abstract of World Congress of Nephrology 2011 - April 8-12, 2011, Vancouver, Canada*

Rosenberger J, Mierzicki P, Selyutin A, Svára F, Jedynasty K : Web-Based Evaluation of Clinical Benefit of Cinacalcet in End-Stage Renal Disease – The WELCOME Study. Abstract of American Renal Week, Poster PO2205, presented 12.11. 2011

F.Švára: Cévní kalcifikace u nemocných s chronickým selháním ledvin: epidemiologie, diagnostika a možnosti terapeutického ovlivnění. Osteologický bulletin 2012;17(1):8-13.

F.Švára, F.Lopot, V Polakovič : Použití Gutzwillerovy rovnice ke kvantifikaci eliminace fosfátů – srovnání konvenční HD, high-flux HD a online HDF. Poster 34. kongres české nefrologické společnosti , Aktuality v nefrologii 2012; supp. 1: 41-42

F.Lopot, V Polakovič, F.Švára : Odstraňování volných lehkých řetězců hemodialýzou, resp. hemodiafiltrací při selhání ledvin u pacientů s mnohočetným myelomu. Přednáška 34. kongres české nefrologické společnosti , Aktuality v nefrologii 2012; supp. 1: 16-17

F.Švára: Catheter Locking in Permanent Hemodialysis Catheters J Vasc Access 2013; 14(1): 31 – 32

F Švára, F Lopot, K Kolářová Vliv intenzivní nutriční edukace na hodnoty predialyzační fosfatémie u HD pacientů HD pacientů. Přednáška 35. kongres české nefrologické společnosti , Aktuality v nefrologii 2014; supp. 1: p. 31

F.Švára : kapitola v monografii: Vyklický O . et al. Predialýza. 1.vydání. Praha: Maxdorf, 2013, s. 195-205. Kap 18 , ISBN 978-80-7345-356-5

Švára F., Lopot F., Valkovský I. and Pecha O. Phosphorus removal in low-flux hemodialysis, high-flux hemodialysis and hemodiafiltration. ASAIO Journal 2016, 62(2), 176-181

Švára F: Cinacalcet v léčbě sekundární hyperparathyreózy. Farmakoterapie, 2016, roč. 12, č. 1, s. 117-124

Stragier A., Lopot F., Švára F., Polakovič V Fallacies and Pitfalls of Dialysis Sodium Prescription and Control. Blood Purif 2018; 46:27–33

Táborský P, Švára F, Dusilová-Sulková S, Bubeníček P : Komentář k nové verzi KDIGO pro diagnostiku a léčbu minerálové a kostní poruchy při chronickém selhání ledvin (CKD-MBD) Aktuality v nefrologii, 2018, supp. 1: p. 35-41

Lopot F, Malík J, Švára F, Polakovič V: Techniky měření recirkulace a průtoku krve cévním přístupem pro hemodialýzu Aktuality v nefrologii, 2019, (1): p. 3-27

F.Švára : kapitola v monografii: Szonowska et al.: Paliativa v nefrologii. 1.vydání. Praha: Maxdorf, 2019, s.199-207 kap. 19, ISBN: 978-80-7345-603-0

Švára F , Dusilová-Sulková S: Vazače fosfátů a jejich pozice v léčbě hyperfosfatémie u hemodialyzovaných pacientů Aktuality v nefrologii, 2020; (1): p. 21-33

Lopot F, Mertová J, Švára F, Polakovič V: Klinická rizika a komplikace HD/HDF z technických příčin Aktuality v nefrologii, 2020; (2): p. 41-58

Lopot F, Malík J, Švára F, Polakovič V. Changes in vascular access blood flow: Etiological factors and clinical implications. J Vasc Access. 2021 Jul;22(4):575-584.

Švára F, Rychlík I, kapitoly Predialýza (7.14) a Hemodialyzační léčba (7,15) v učebnici Vnitřní lékařství II., Maxdorf 2024 (v tisku)

Impaktované publikace:

Švára F., Lopot F., Valkovský I. and Pecha O. Phosphorus removal in low-flux hemodialysis, high-flux hemodialysis and hemodiafiltration. *ASAIO Journal* 2016, 62(2), 176-181, **IF 2016 = 2,190**

Lopot F, Malík J, Švára F, Polakovič V. Changes in vascular access blood flow: Etiological factors and clinical implications. *J Vasc Access*. 2021 Jul;22(4):575-584 **IF 2021 = 2,283**

Phosphorus Removal in Low-Flux Hemodialysis, High-Flux Hemodialysis, and Hemodiafiltration

FRANTIŠEK ŠVÁRA,* FRANTIŠEK LOPOT,*† IVO VALKOVSKÝ,‡ AND ONDŘEJ PECHA†

Phosphorus removal by hemoelimination procedure is an important mechanism to maintain phosphorus level in acceptable level in patients on dialysis. Phosphorus is removed by both diffusion and convection, but in clinical practice, it is not possible to differentiate the contribution of these two transport modalities. We used Gutzwiller formula to quantify the amount of removed phosphorus and compared it in low-flux hemodialysis (LFHD), high-flux hemodialysis (HFHD), and on-line hemodiafiltration (HDF). There were no significant differences in phosphorus predialysis concentration, duration of procedure, processed blood volume and ultrafiltration, e.g., factors, which could possibly influence phosphorus elimination. All three tested dialysis modes also did not differ in urea dialysis dose (Kt/V) as a parameter of small molecular weight removal (LFHD, 1.50 ± 0.04 vs HFHD, 1.5 ± 0.06 vs HDF, 1.5 ± 0.05). The amount of removed phosphorus in LFHD, HFHD, and HDF was 34.0 ± 1.2 , 37.8 ± 1.6 , and 38.3 ± 1.4 mmol, respectively. Statistically significant increase in phosphorus removal was seen only with use of high-flux membrane (HFHD and HDF) when compared with the low-flux one. No difference was, however, found between HFHD and HDF. It can thus be concluded that phosphorus removal in all three dialysis modes is a predominantly diffusive issue and contribution of convection to it is minor to negligible. ASAIO Journal 2016; 62:176–181.

Key Words: low-flux hemodialysis, high-flux hemodialysis, hemodiafiltration, Gutzwiller formula

Elevated inorganic phosphorus is a common finding in the population of end-stage renal disease (ESRD) patients. Despite advancements in renal replacement technology and pharmacotherapy, to achieve target values of predialysis, phosphatemia remains a challenge for a significant proportion of patients on renal replacement therapy as well as for their nephrologists.¹

From the *Department of Medicine Strahov, General University Hospital, Prague, Czech Republic; †Institute of Biophysics and Informatics, 1st Faculty of Medicine, Charles University, Prague, Czech Republic; ‡Clinic of Internal Medicine, University Hospital Ostrava, Ostrava-Poruba, Czech Republic.

Submitted for consideration February 2015; accepted for publication in revised form November 2015.

Disclosure: This publication did not receive any financial support. František Švára gave a sponsored lecture for Amgen, B Braun and Baxter, received a travel support to meetings by Amgen. František Lopot gave sponsored lectures for B Braun. Ivo Valkovský is a member of Baxter advisory board in Czech Republic. Ondřej Pecha has no conflicts of interest to report.

Correspondence: František Švára, Department of Medicine Strahov, General University Hospital, Šermířská 5, Prague 6, 169 00, Czech Republic. E-mail: frantisek.svara@vfn.cz.

Copyright © 2015 by the American Society for Artificial Internal Organs

DOI: 10.1097/MAT.0000000000000313

Hyperphosphatemia has a broad spectrum of negative consequences, including increased morbidity and mortality.^{2–4} To achieve target levels of serum phosphorus, three basic tools are used: reduced phosphorus diet, phosphorus binders, and removal of phosphorus by kidney replacement therapy. In the clinical practice, hyperphosphatemia needs to be addressed as a complex issue including proper dietary counseling to reduce oral phosphorus intake, adequate pharmacotherapy, including especially agents influencing phosphorus adsorption and other chronic kidney disease–mineral and bone disorder (CKD–MBD) parameters, and enhanced phosphorus removal by hemoelimination procedure.^{5,6}

From those three aspects, parameters affecting phosphorus dialytic removal (flows, membrane flux, session time, and treatment mode) are the most easily quantified and controlled. However, appropriate and an easy-to-do method(s) to directly evaluate amount of phosphorus removed during a blood-cleansing procedure have been developed only about a decade ago.^{7,8} Moreover, the existing comparative studies of phosphorus removal by different hemoelimination methods usually compared low-flux hemodialysis (LFHD) with on-line hemodiafiltration (HDF). And because HDF when compared with LFHD features both increased diffusional transport because of more porous membrane and convection, those studies could not assess contribution of both elimination principles separately.

This study evaluated phosphorus removal in LFHD, high-flux hemodialysis (HFHD), and HDF. Comparison of LFHD and HFHD enabled to assess contribution of diffusion, whereas comparison of HFHD and HDF elucidated impact of convection.

Methods

Technique and Patients

The study included 31 stable chronic hemodialysis (HD) patients from two hospital-based HD units. The study was approved by the local ethics committee of both hospitals, and all patients gave their written informed consent. Their baseline demographic and treatment characteristics are included in **Table 1**. In the course of 3 weeks of this study, their treatment parameters were not changed: The patients kept using their stable oral medication including identical dose of phosphorus binders and were asked not to change their dietary habits. Also their anticoagulation and extracorporeal blood flow (QB) were strictly kept unchanged throughout the entire study. Dialysate flow rate (QD) was the same in LFHD and HFHD. For postdialytical HDF performed with AK200S Ultra machines (Gambro AB, Sweden), substitution flow (QS) was taken from the produced dialysis solution, *i.e.*, the true QD was by QS lower.

In the first dialysis in each week cycle, *i.e.*, after the longest intradialysis interval, treatment session in one of the three

Table 1. Basic Characteristics of Investigated Subjects (N = 31) and Their Treatment

Age (years)	61.3 ± 14.1; range, 38–81
Gender	20 males, 11 females
Prescribed P-binders	5× lanthanum carbonate 12× sevelamer 13× calcium based 1× without any P-binder
Average procedure duration (hours)	4.2 ± 0.5 (2 × 3 hours, 21 × 4 hours, 8 × 5 hours)
Dialysis vintage (months)	53 ± 25
Prestudy phosphatemia (mmol/L)	2.0 ± 0.59
Effective blood flow (ml/min)	297 ± 42 (235–360)

investigated modes was performed instead of the patient's usual one (in a sequence LFHD → HFHD → HDF). All the three investigated sessions used the same QB and had the same session time in each patient, identical with patient's regular prescription. HDF was done in the postdilution mode with substitution volume determined as at least 20% of the effective blood flow. Overview of the dialyzers and membrane characteristics is given in **Table 2**.

Predialysis and postdialysis blood samples were used to calculate single-pool Kt/V ($spKt/V$), and blood and dialysate samples were taken in the 60th minute of the session to quantify phosphorus elimination. Phosphorus removal was calculated by the formula developed by Gutzwiller⁸:

$$M(P) = 0.1 \times t - 17 + 50 \times CD_{s_{60}} + 11 \times CB_{60} \quad (1)$$

where $M(P)$ is total amount of removed phosphorus in mmol, t is dialysis duration in minutes, $CD_{s_{60}}$ is phosphorus concentration in dialysate and CB_{60} is blood phosphorus level, both in 60th minute of the session. Gutzwiller's formula was developed using a cohort, treated by HFHD. Its reliability for LFHD and HDF had been previously verified by us in a small-scale study against data obtained by partial dialysate collection (PDC) method⁹ (also see Appendix).

The conventional urea $spKt/V$ was evaluated for each investigated session using Daugirdas¹⁰ second-generation formula:

$$spKt / V = -\ln(R - 0.008 \times t) + (4 - 3.5 \times R) \times UF / W \quad (2)$$

where $R = CB_{urea_{post}} / CB_{urea_{pre}}$, t is duration of dialysis, UF is ultrafiltration volume, and W is patient optimal body weight.

Statistical Analysis

Data were initially tested toward normality using Kolmogorov–Smirnov test. Because normal distribution was found in all involved variables, parametric methods were used in our

study. For descriptive statistics, data were expressed as mean ± SEM. Differences of means among the three methods were analyzed using one-way analysis of variance (ANOVA) with repeated measures. For all comparisons, the LFHD mode was considered as a reference method and the HFHD and HDF were compared with it separately. Subsequently, direct comparison was made between HFHD and HDF. All calculations were conducted using SPSS 17 (SPSS Inc., Chicago, IL).

Results

Descriptive characteristics and p values coming from the ANOVA method are summarized in **Table 3**. The difference between the mean $M(P)$ obtained by the three methods was significant ($p = 0.023$) and nearly significant in the case of ultrafiltration rate (UFR; $p = 0.055$). Removed phosphorus means were almost identical between HDF (mean = 38.3 mmol) and HFHD (mean = 37.8 mmol) modes ($p = 0.962$), whereas $M(P)$ reached in LFHD (mean = 34.0 mmol) was lower than HFHD ($p = 0.062$) and significantly lower than HDF ($p = 0.033$). Relation between $M(P)$ and preprocedure phosphatemia is shown in **Figure 1**.

Other factors, which could theoretically influence $M(P)$, UFR, single-pool Kt/V ($spKt/V$), and cumulative blood flow per procedure (VB), did not differ significantly.

Discussion

There are two principal messages clearly emerging from this study:

The first one is dissociation of dialysis efficiency in urea removal as assessed by the Kt/V and phosphorus removal assessed by its removed amount. It is merely a confirmation of a known phenomenon caused by more complex phosphorus kinetics^{11–13} compared with simple first-order kinetics of urea. Recently, it was nicely demonstrated by a study,¹⁴ which compared two dialysis schedules with 4 and 8 hours sessions but the same Kt/V (achieved by much lower blood flow in the latter

Table 2. Membrane and Dialyzer Characteristics

	FX 10	FX 80
Effective surface (m ²)	1.8	1.8
Membrane material	Low-flux polysulfone (Helixone)	High-flux polysulfone (Helixone)
Wall thickness/lumen (μm)	35/185	35/185
C_{urea} (QB, 300 ml/min)	261	278
C_p (QB, 300 ml/min)	210	248
$C_{B_{12}}$ (QB, 300 ml/min)	138	192
K_{uf} (ml/h/mm Hg)	14	59
Priming volume (ml)	95	95

Helixone, Fresenius Medical Care, Bad Homburg, Germany; C_{urea} , urea clearance; C_p , phosphorus clearance; $C_{B_{12}}$, vitamin B12 clearance; K_{uf} , ultrafiltration coefficient; QB, extracorporeal blood flow.

Table 3. Basic Descriptive Statistics and Between-Method Comparison of Means Within M(P) and Four Covariate Variables

Variable	Mean ± SEM			P Value			Global
	HDF	HFHD	LFHD	HDF vs HFHD	HDF vs LFHD	HFHD vs LFHD	
M(P) (mmol)	38.3±1.4	37.8±1.6	34.0±1.2	0.962	0.033*	0.062	0.023*
VB (l/procedure)	74.5±2.6	74.5±2.5	74.9±2.5	0.999	0.955	0.966	0.952
Initial P (mmol/l)	2.0±0.11	2.1±0.11	1.9±0.09	0.637	0.549	0.131	0.155
spKt/V	1.5±0.05	1.5±0.05	1.5±0.04	0.540	0.998	0.505	0.455
UFR (ml/min)	10.2±0.5	10.4±1.2	12.6±0.8	0.980	0.074	0.112	0.055

P values of the pair wise comparisons are based on the Tukey's post-hoc test.

* $p < 0.05$; Global p values are derived from the one-way analysis of variance with repeated measures.

HDF, hemodiafiltration; HFHD, high-flux hemodialysis; LFHD, low-flux hemodialysis; M(P), removed phosphorus; SEM, standard error of the mean; VB, cumulative blood flow; UFR, ultrafiltration rate.

schedule): Although the amount of removed urea was identical in both schedules, the amount of removed phosphorus was by about 40% higher in the schedule with longer session time.

The second and probably clinically more important and novel finding of our study is the very minor role of convective transport in phosphorus dialytic removal. Comparison of the data from HFHD and HDF clearly indicate that convective component adds very little, if anything, to the diffusive removal. Unsatisfactory phosphorus balance in a patient treated by LFHD can be significantly improved by his/her transfer to HFHD. No amelioration can, however, be expected in a patient treated by HFHD with his/her transfer to HDF. This may appear in contradiction with some papers which claimed that phosphorus clearance or its removal may be improved by adding convection as an additional element to standard diffusional transport. However, those papers^{15–18} compared HDF with LFHD and were thus not able to separate the effect of increased diffusibility of high-flux membranes (seen already in HFHD) from the impact of significant convection (taking place in HDF only). Significant improvement in both phosphorus clearance and its removed amount with switchover from HFHD to HDF has been reported by Zehnder *et al.*¹⁹ But this

study used lower dialysate flow for HFHD (500 ml/min) than in HDF (800 ml/min). Unfortunately, inappropriate and in view of the results of our study false statement of benefits of HDF in phosphorus removal can be found also in the European Best Practice Guidelines (EBPG) document on dialysis strategy.²⁰ Although we can agree with its guideline G1.4 (beneficial impact of longer session time and increased HD frequency in patients with impaired phosphorus control) and G2.1 (recommendation to use high-flux membranes in hyperphosphataemia), evidence of the G2.2 guideline on superior position of HDF over HFHD in phosphorus removal seems rather weak—out of three references one²¹ compares HDF with acetate-free biofiltration (*i.e.*, also principally an HDF process), one²² compares LFHD (F8 dialyzer, Fresenius Medical Care, Bad Homburg, Germany) with HDF (F B3-2 Filtryzer dialyzer, Toray Medical Company Ltd., Tokyo, Japan) and is primarily focused on evaluation of postdialysis rebound, and one²³ compares HD and HDF but its abstract available on the Internet does not specify the HD mode (LFHD or HFHD). On the other side, our finding of decisive role of diffusional transport for phosphorus removal is in good correspondence with theoretical calculation of phosphorus clearances by means of the simulation

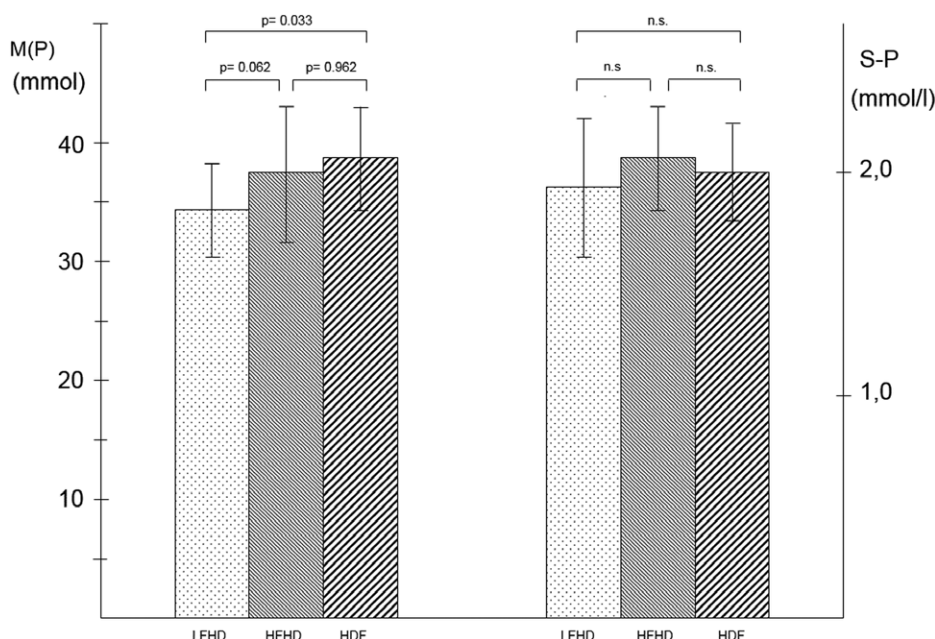


Figure 1. Amount of removed phosphorus (M(PO₄)) and its relation to preprocedure phosphatemia.

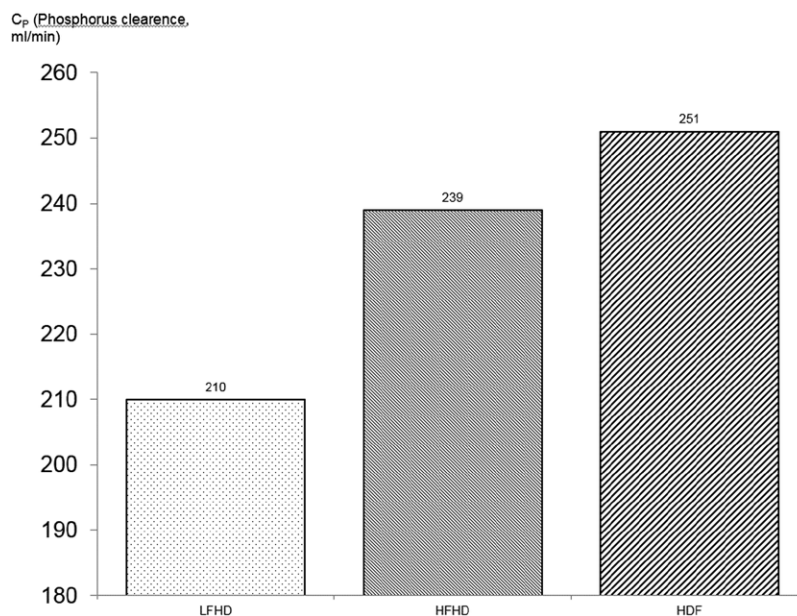


Figure 2. Calculated phosphorus clearance.

software CCT (Clearance Calculation Tool, based on Michaelis transport equation,²⁴ updated to include also convective transport, Fresenius Medical Care, Figure. 2). Calculation was done for FX 10 dialyzer (for LFHD) and FX 80 (for HFHD and HDF), QB was 300 ml/min for all procedures and QS was 100 ml/min for HDF, and KoA (mass transfer area coefficient) mass transfer area coefficient for phosphorus was used to calculate phosphorus clearance.

There is a steep increase (+29 ml/min, *i.e.*, nearly 14%) in phosphorus clearance with switchover from LFHD with low-flux polysulfone dialyzer FX10 (210 ml/min) to the corresponding high-flux type FX80 with the same surface area (239 ml/min). Further increase in clearance when using FX 80 dialyzer in HDF mode (251 ml/min) is much less pronounced (+12 ml/min, *i.e.*, just 5%). The fact that it is still higher that the increase in removed phosphorus amount *in vivo* seen in our study (**Figure 1**) can be explained by specific behavior of Fresenius dialysis machines—the produced substitution flow is added on the top of the dialysate flow (*i.e.*, overall production of the solution is increased in HDF when compared with HD). With Gambro machines that were mostly used in our study, substitution fluid is taken from the fixed amount of produced dialysis solution (*i.e.*, dialysate flow rate is thus reduced in HDF when compared with HD mode).

It is fair to say that the detailed statistical analysis of our data resulted in some surprising and difficult-to-explain findings. It is for instance much lower statistical significance of the difference in *M(P)* obtained in LFHD *versus* HFHD when compared with the LFHD *versus* HDF, despite insignificance of this difference in HDF *versus* HFHD. The second one is weak correlation between phosphorus removal in individual patients obtained by different dialytic modes. The key may be in dependence of this correlation on the predialysis plasma phosphorus value. There are several factors that may have affected the predialysis value. The first one is variation caused by putting one procedure with a different phosphorus removal efficiency in a sequence of standard sessions (LFHD or HDF performed in a patient who was

normally dialyzed on LFHD, or *vice versa* one LFHD used in a patient otherwise treated by HFHD or HDF). Predialysis phosphatemia can also be significantly influenced by a short-term event such as single excess in dietary phosphorus intake and noncompliance with phosphorus binding agents. Such sudden peak in phosphatemia would logically overestimate phosphorus elimination by dialysis during the next session. Phosphorus removal is much more variable than removal of urea or creatinine, as has been recently shown²⁵ and stressed.²⁶ Also different saturation of inner phosphorus compartments in the different patients may have lead to different releases of phosphorus into plasma during dialysis depending on different dialytic clearances provided by the tested modes. Although existence of such compartments is generally accepted, their nature is far from being clear. Some consider bones^{27,28} as a possible store compartment able to release phosphorus during its massive dialytic removal from plasma, others suggest glycoposphates in body fluids¹³ or leave this question entirely open.¹¹ The recently introduced “mobilization clearance” of phosphorus from inner compartments^{29–31} may once prove useful to assess those differences. All the previously mentioned possibilities (regardless of which came into effect in our study), however, do not change the principal finding that predialysis plasma phosphorus level seems the only confounding factor worth to be considered in any statistical evaluation of phosphorus removal.

In fact, consideration of patient-related confounding factors (namely predialysis phosphatemia and ultrafiltration) and practical inability of eliminate them in a longer time period led us to use this single procedure—*in vivo*—single cohort study design instead of a cross-over one done for a longer time.

It would be difficult both to fix strictly procedure parameters (as we did for those three assessed sessions) and to eliminate the previously mentioned patient-related confounding factors for several weeks required for a cross-over study.

Rather a by-product of our study is evidence that the Gutzwiller method can be easily applied to estimate phosphorus removal by dialysis, be it HD or HDF. Data on phosphorus dietary

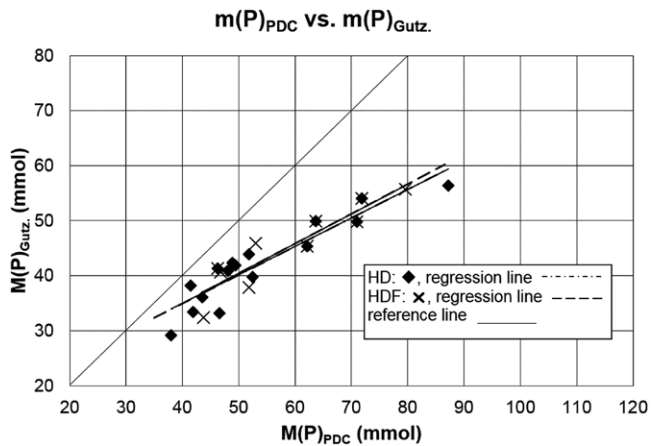


Figure 3. Comparisons of the amount of phosphorus removed during a single session in a group of 16 patients on hemodialysis (HD) and 10 patients on hemodiafiltration (HDF) as assessed by partial dialysate collection (PDC; $M(P)_{PDC}$), and by the Gutzwiller's method ($M(P)_{Gutz}$). Hemodialysis data: marked as full diamonds (\blacklozenge), $y = 0.52x + 14.24$, $R^2 = 0.86$, $n = 16$, HDF data: marked as crosses (\times), $y = 0.54x + 13.41$, $R^2 = 0.84$, $n = 10$.

intake as the second factor determining overall phosphorus balance can be obtained either by analysis of phosphorus content in the ingested diet or roughly estimated from the protein catabolic rate.⁷ With the knowledge of those two factors (intake and dialytic removal), prescription of necessary phosphorus binders (accounting for their binding capacity—see for instance work of Daugirdas *et al.*³²) could possibly be more objectively controlled. With regard to complexity of such a procedure, its use can, however, be reasonably expected only in patients with highly difficult or puzzling problems of overall phosphorus balance.

Similar results come from published papers in the area of phosphate metabolism; however, the number of published papers with this topic is markedly lower. None of these papers investigated whether the enhanced phosphorus elimination in HDF treatment is caused by increased phosphorus clearance of high permeable membrane (e.g., increased diffusion) or by high-volume ultrafiltration (partly replaced by substitution fluid, e.g., increased convection).

Conclusions

Based on comparison of phosphorus removal between LFHD versus HFHD and HFHD versus HDF in our study, it can be concluded that

- It is the increased diffusibility of high-flux dialyzers which significantly augments phosphorus dialytic removal.
- Addition of convection by using the high-flux dialyzers in the HDF mode, however, does not lead to any significant further increase compared with HFHD.

Appendix

Practical applicability and accuracy of Gutzwiller's and Gotch's formulas for estimation of phosphorus removal $M(P)$ both in HD and in HDF were investigated in our center in a small single center study in 2007, and the results were presented at the 34th ESAO (European Society for Artificial Organs) Congress.⁹ Those results were, however, subsequently

not published *in extenso* in any article. We have, therefore, included brief information on that study to this article as an Appendix. Aim of the study⁹ was not comparison of elimination efficiency of different dialytic modes as in this article but verification of applicability of Gutzwiller's and Gotch's methods against PDC as a reference both for HD and for HDF. The detailed results for Gutzwiller's method are shown in **Figure 3**.

It displays correlation between the amount of phosphorus removed during a single session in a group of 16 patients on HD (six of them on LFHD and 10 on HFHD) and 10 patients on HDF.

Next step was a comparison of combined data from LFHD, HFHD, and HDF, obtained by PDC, with results calculated by Gotch and Gutzwiller formula. Comparison of the correlations revealed slightly weaker value for the Gotch's method when compared with that of Gutzwiller:

$$M = 0.53 \times M(P)_{PDC} + 13.83, \quad r^2 = 0.86 \quad (3)$$

$$M(P)_{Gotch} = 1.10 \times M(P)_{PDC} - 11.02, \quad r^2 = 0.82 \quad (4)$$

This together with easier and less laborious measurement procedure made us to choose the Gutzwiller's approach for this study. The fact that it appears to underestimate $M(P)$ against PDC did not matter in this study comparing efficacy of different blood-cleansing modes because it was applied uniformly in all of them.

References

1. Levin A, Bakris GL, Molitch M, *et al*: Prevalence of abnormal serum vitamin D, PTH, calcium, and phosphorus in patients with chronic kidney disease: results of the study to evaluate early kidney disease. *Kidney Int* 71: 31–38, 2007.
2. Tentori F, Blayney MJ, Albert JM, *et al*: Mortality risk for dialysis patients with different levels of serum calcium, phosphorus, and PTH: the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *Am J Kidney Dis* 52: 519–530, 2008.
3. Noordzij M, Korevaar JC, Boeschoten EW, Dekker FW, Bos WJ, Krediet RT; Netherlands Cooperative Study on the Adequacy of Dialysis (NECOSAD) Study Group: The Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (K/DOQI) Guideline for bone metabolism and disease in CKD: association with mortality in dialysis patients. *Am J Kidney Dis* 46: 925–932, 2005.
4. Block GA, Hulbert-Shearon TE, Levin NW, Port FK: Association of serum phosphorus and calcium x phosphate product with mortality risk in chronic hemodialysis patients: a national study. *Am J Kidney Dis* 31: 607–617, 1998.
5. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD-MBD Work Group: KDIGO clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of chronic kidney disease-mineral and bone disorder (CKD-MBD). *Kidney Int Suppl* S1–S130, 2009.
6. National Kidney Foundation: K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Bone Metabolism and Disease in Chronic Kidney Disease. *Am J Kidney Dis* 42:S1–S202, 2003.
7. Gotch FA, Panlilio F, Sergeeva O, *et al*: A kinetic model of inorganic phosphorus mass balance in hemodialysis therapy. *Blood Purif* 21: 51–57, 2003.
8. Gutzwiller JP, Schneditz D, Huber AR, Schindler C, Gutzwiller F, Zehnder CE: Estimating phosphate removal in haemodialysis: an additional tool to quantify dialysis dose. *Nephrol Dial Transplant* 17: 1037–1044, 2002.
9. Lopot F, Turzová M, Švára F, Polakovič V, Nejedlý B: Quantification of phosphate removal during low- and high-flux haemodialysis (LFHD, HFHD) and haemodiafiltration (HDF). *Int J Artif Organs* 30: 699, 2007.

10. Daugirdas JT: Second generation logarithmic estimates of single-pool variable volume Kt/V: an analysis of error. *J Am Soc Nephrol* 4: 1205–1213, 1993.
11. Spalding EM, Chamney PW, Farrington K: Phosphate kinetics during hemodialysis: evidence for biphasic regulation. *Kidney Int* 61: 655–667, 2002.
12. Sugisaki H, Onohara M, Kunitomo T: Dynamic behavior of plasma phosphate in chronic dialysis patients. *Trans Am Soc Artif Intern Organs* 28: 302–307, 1982.
13. Maasrani M, Jaffrin MY, Fischbach M, Boudailliez B: Urea, creatinine and phosphate kinetic modeling during dialysis: application to pediatric hemodialysis. *Int J Artif Organs* 18: 122–129, 1995.
14. Sampaio MS, Ruzany F, Dorigo DM, Suassuna JH: Phosphate mass removal during hemodialysis: a comparison between eKT/V-matched conventional and extended dialysis. *Am J Nephrol* 36: 121–126, 2012.
15. Penne EL, van der Weerd NC, van den Dorpel MA, et al; CONTRAST Investigators: Short-term effects of online hemodiafiltration on phosphate control: a result from the randomized controlled Convective Transport Study (CONTRAST). *Am J Kidney Dis* 55: 77–87, 2010.
16. Movilli E, Camerini C, Gaggia P, et al: Effect of post-dilutional on-line haemodiafiltration on serum calcium, phosphate and parathyroid hormone concentrations in uraemic patients. *Nephrol Dial Transplant* 26: 4032–4037, 2011.
17. Davenport A, Gardner C, Delaney M; Pan Thames Renal Audit Group: The effect of dialysis modality on phosphate control: haemodialysis compared to haemodiafiltration. The Pan Thames Renal Audit. *Nephrol Dial Transplant* 25: 897–901, 2010.
18. Vaslaki L, Major L, Berta K, et al: Decrease of serum phosphate with on-line hemodiafiltration. *Nephrol Dial Transplant* 18 (Suppl. 4): 194, 2003.
19. Zehnder C, Gutzwiller JP, Renggli K: Hemodiafiltration—a new treatment option for hyperphosphatemia in hemodialysis patients. *Clin Nephrol* 52: 152–159, 1999.
20. European Best Practice Guidelines on Haemodialysis: EBPG guideline on dialysis strategies. Guideline 2. Flux and convection. *Nephrol Dial Transplant* 22 (Suppl 2): 5–21, 2007.
21. Ding F, Ahrenholz P, Winkler RE, et al: Online hemodiafiltration versus acetate-free biofiltration: a prospective crossover study. *Artif Organs* 26: 169–180, 2002.
22. Minutolo R, Bellizzi V, Cioffi M, et al: Postdialytic rebound of serum phosphorus: pathogenetic and clinical insights. *J Am Soc Nephrol* 13: 1046–1054, 2002.
23. Tuccillo S, Bellizzi V, Catapano F, et al: [Acute and chronic effects of standard hemodialysis and soft hemodiafiltration on interdialytic serum phosphate levels]. *G Ital Nefrol* 19: 439–445, 2002.
24. Michaels AS: Operating parameters and performance criteria for hemodialyzers and other membrane-separation devices. *Trans Am Soc Artif Intern Organs* 12: 387–392, 1966.
25. Debowska M, Wojcik-Zaluska A, Ksiazek A, Zaluska W, Waniewski J: Phosphate, urea and creatinine clearances: haemodialysis adequacy assessed by weekly monitoring. *Nephrol Dial Transplant* 30: 129–136, 2015.
26. Basile C, Schneditz D: Haemodialysis adequacy monitoring for phosphate: an old problem with new solutions? *Nephrol Dial Transplant* 30: 9–11, 2015.
27. Sugisaki H, Onohara M, Kunitomo T: Phosphate in dialysis patients. *Trans Am Soc Artif Intern Organs* 29: 38–43, 1983.
28. Aebischer P, Schorderet D, Noetzli P, Fellay G: Phosphate kinetics during hemodialysis. *Progress in Artif Organs – 1985*. Cleveland, ISAO Press, 1986, pp. 128–131.
29. Agar BU, Troidle L, Finkelstein FO, Kohn OF, Akonur A, Leypoldt JK: Patient-specific phosphorus mobilization clearance during nocturnal and short daily hemodialysis. *Hemodial Int* 16: 491–496, 2012.
30. Agar BU, Akonur A, Cheung AK, Leypoldt JK: A simple method to estimate phosphorus mobilization in hemodialysis using only predialytic and postdialytic blood samples. *Hemodial Int* 15: S8–S13, 2011.
31. Leypoldt JK, Agar BU, Akonur A, Culleton BF: Phosphorus kinetics during hemodiafiltration: analysis using a pseudo-one-compartment model. *Blood Purif* 35 (Suppl 1): 59–63, 2013.
32. Daugirdas JT, Finn WF, Emmett M, Chertow GM; Frequent Hemodialysis Network Trial Group: The phosphate binder equivalent dose. *Semin Dial* 24: 41–49, 2011.

Changes in vascular access blood flow: Etiological factors and clinical implications

The Journal of Vascular Access
2021, Vol. 22(4) 575–584
© The Author(s) 2020
Article reuse guidelines:
sagepub.com/journals-permissions
DOI: 10.1177/1129729820953021
journals.sagepub.com/home/jva



František Lopot^{1,2} , Jan Malík³ , František Švára¹
and Vladimír Polakovič¹

Abstract

Changes in access blood flow (QVA) are of utmost importance in vascular access (VA) management when deciding on VA referral for an intervention. The article elucidates impact of different factors on QVA changes.

Methods: Records of 10,000 QVA measurement performed in 549 patients over 20 years were used as retrospective and anonymized data source, making ethical commission involvement unnecessary. Two approaches are used to elucidate association of QVA changes with different factors: analyses of smaller cohorts in which both the QVA and the respective factor were measured (e.g. association of QVA with cardiac output (CO)), or—in case of rare phenomena—a form of a well illustrated case reports was used (e.g. association of QVA and Kt/V).

Results: Significant increase in CO after permanent VA creation (3–4-fold of the QVA value) was found. Impact of intradialytic CO changes on QVA is attenuated by relatively stable VA resistance compared to systemic resistance. Blood pressure impact is much stronger and it should therefore be noted at each QVA measurement. As reproducibility of different QVA measurement methods varies, use of the same method should be preferred. Direction of the arterial needle insertion in VA affects the QVA measured, especially in synthetic grafts, too. Also patient's own QVA variability may be quite high. All this makes KDOQI/EBPG recommended acceptable QVA drops too strict, they should be revised. In re-stenoses prone patients, measurement intervals should be shortened, too.

Conclusion: QVA values are significantly affected by many factors. Their knowledge appears essential for safe and effective VA surveillance and management.

Keywords

Dialysis, vascular access, blood flow, access surveillance, changes in flow, etiological factors

Date received: 30 April 2020; accepted: 26 July 2020

Introduction

Changes in vascular access blood flow (QVA) are of utmost importance in the vascular access (VA) management as they are the basis on which the physician decides on patient's referral for an intervention. Interventional limits are given in the guidelines^{1,2} both by absolute values and by the rate of QVA decline over certain time. However, QVA changes are subject to many factors from which only some are related to the vascular access (VA) condition itself and thus are clinically relevant for decision on possible intervention, while others are related to general condition of the cardiovascular system and may indicate the need for changes in dialysis prescription or cannulation method rather than for an intervention. The aim of the article is a

systematic overview of situations and factors affecting the QVA value and its behavior to enable elimination of those cases where an access intervention would not be entirely appropriate. Each such situation or condition is illustrated

¹General University Hospital, Department of Medicine, Prague – Strahov, Czech Republic

²First Medical Faculty, Charles University, Institute of biophysics, Prague, Czech Republic

³First Medical Faculty, Charles University, 3rd Clinic of Internal Medicine, Prague, Czech Republic

Corresponding author:

František Lopot, Department of Medicine, General University Hospital, Sermirska 4, Prague 6, 16900, Czech Republic.
Email: f.lopot@vfn.cz

Table 1. Overview of the base data extracted from the data pool collected in frame of the Vascular Access Surveillance Program in the authors' unit during the years 1999 to 2019.

Total number of patients included	549 (318 males and 231 females)
Total number of VA followed	579 (501 AVF, 78 AVG)
Mean follow-up time (months)	32.6 (min. 3, max. 248)
Number of patients without any PTA	308 (56.1%)
Number of patients with a single PTA	116 (21.13%)
Number of patients with multiple PTA	125 (22.77%), max. number of PTAs in one patient: 30

by real data taken as anonymous from the data pool accumulated in vascular access surveillance program (VASP) which is being used routinely in the authors' unit for the last 20 years now. Table 1 gives the base data from that pool.

Patient cohort and surveillance methods used

Retrospective records of 10,000 QVA measurements performed in 549 patients over 20 years were used as the data source—Table 1. The cohort included all patients with permanent subcutaneous access, either native AV fistulas (AVF) or synthetic grafts (AVG), patients with catheters were excluded. Out of 579 accesses created in total in 549 patients, 549 were primary (384 forearm AVF, 105 upper arm AVF, and 60 AVG), 27 were secondary (6 forearm AVF, 5 upper arm AVF, and 16 AVG) and in only three cases third access was placed (1 forearm AVF and 2 AVG).

Mean QVA values (at the first measurement) were slightly higher in males and females and differed also according to the access location and type: 691 versus 605 in forearm AVF, 991 versus 965 in upper arm AVF, and 761 versus 663 in AVG (location not differentiated). Mean age of patients slowly grew from close to 60 years in 2000 to slightly over 65 in 2020. Also percentage of diabetics grew significantly over that period from about 20% to current 30%. Nearly 50% of patients were or are classified as hypertonics and about the same percentage is on some form antiaggregation therapy. Besides retrospective character of the data, the data pool was anonymized before processing, making ethical commission involvement unnecessary.

Two principal approaches were used to investigate and elucidate associations of QVA changes with different factors: analyzes of smaller cohorts, in which both the QVA and the respective factor were measured (e.g. association of QVA with cardiac output (CO)), or—in case of rare phenomena—a form of well illustrated case reports was used (e.g. association of QVA and Kt/V).

As for the QVA measurement method, 57.7% measurements were performed by thermodilution (BTM module, Fresenius), 40.1% using the ultrasonic dilution (HD01 or later HD03 device, Transonic Systems) and the remaining 2.2% were performed with either conductivity based Diascan (AK200S, Gambro) or optodilution (Critline

device, Hemametrics). Lower precision of thermodilutional measurement is compensated by duplicate measurement with averaging. The only systemic difference between the above methods identified was increasing underestimation of QVA measured by thermodilution against ultrasonic dilution at QVA values of 700 to 800 ml/min. Specific impact of the arterial needle direction on QVA measurement is mentioned in a special paragraph.

Analyses results and selected case reports

Incorporation of vascular access in the whole cardiovascular system, cardiac output and access flow

Figure 1 shows schematically the whole cardiovascular (CV) system with incorporated vascular access (VA).

Blood flow through the whole CV system is the cardiac output (CO) and it is divided in two parallel parts—flow through the VA (QVA) and the systemic peripheral flow (CO-QVA) through all the peripheral tissues. Driving force for both flows is in principle the same—mean arterial pressure MAP:

$$\text{MAP} = \text{QVA} \cdot \text{VAR} \quad (1)$$

$$\text{MAP} = (\text{CO} - \text{QVA}) \cdot \text{SPR} \quad (2)$$

where VAR denotes resistance of VA and SPR systemic peripheral resistance of all peripheral tissues. Total peripheral resistance (TPR) is a parallel combination of VAR and SPR, that is,

$$\text{TPR} = \text{VAR} \cdot \text{SPR} / (\text{VAR} + \text{SPR}) \quad (3)$$

Similarly to equations (1) and (2), one can write for the whole CV system

$$\text{MAP} = \text{CO} \cdot \text{TPR} \quad (4)$$

Creation of a VA is known to decrease TPR by adding VAR in parallel to the SPR and to significantly increase CO. In fact, hyperkinetic access is usually defined by the condition of QVA exceeding 20% of CO^{2,3}:

$$\text{QVA} / \text{CO} > 0,2 \quad (5)$$

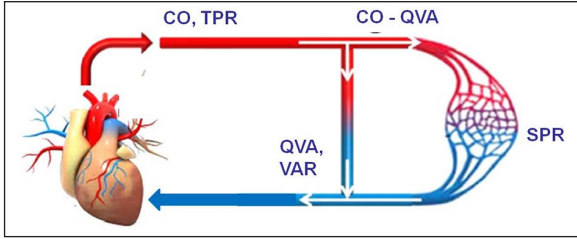


Figure 1. Schematic flow diagram of the whole cardiovascular system with incorporated vascular access with flows and resistances.

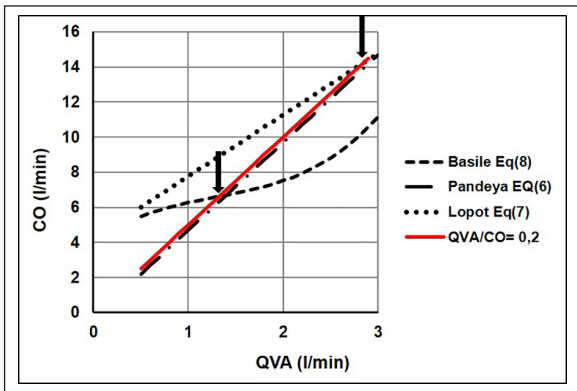


Figure 2. Association of CO and access flow QVA as defined by equations (6), (7), and (8), arrows marking the points at which QVA/CO defined by each equation exceeds 0.2.

Surprisingly enough, studies investigating the association between QVA and CO are, however, rather scarce. Pandeya was the first who published correlation equation between both variables (3)

$$CO = 5 \cdot QVA - 0,3 \quad (n=18, r=0,62) \quad (6)$$

We have made our own small scale study on QVA versus CO:

$$CO = 3,5 \cdot QVA + 4,27 \quad (n=45, r=0,371) \quad (7)$$

Although the obtained correlation coefficient was lower, it confirmed Pandeya’s finding that CO increases by a multiple of QVA in the created VA⁴.

The most extensive study was done by Basile⁵ who fitted the CO versus QVA association by a nonlinear polynomial function:

$$CO = 0,564 \cdot QVA^3 - 2,196 \cdot QVA^2 + 3,8853 \cdot QVA + 4,0145 \quad (n=91, r=0,689) \quad (8)$$

Figure 2 displays the CO versus QVA association as defined by all three equations (6), (7), and (8). The solid line shows the situation at which QVA = 0.2 * CO and the arrows mark the points at which each equation fulfils the



Figure 3. Relative part of the whole power exerted by the left ventricle to run the blood flow through the VA ($P_{LV}(AVF)/P_{LV}(tot)$) as a function of QVA as defined by equation (11).

condition⁵ of a hyperkinetic access. Unfortunately, it is quite different in all three equations: QVA exceeds 20% of CO for any value as defined by Pandeya’s equation (6), it is fulfilled for QVA above 1.35 l/min in Basile’s equation (8), and for 2.85 l/min in ours.⁶ Those differences suggest that a decision on referral of a patient for a QVA-reducing intervention should be based on presence of clinical signs of a failing heart rather than on a statistically mediated QVA/CO value defining the hyperkinetic access which may not reflect individual cardiac condition.

Regarding the additional workload of left ventricle (LV) induced by creation of a VA, it of course increases with the QVA. Nevertheless, considering that part of LV power consumed for driving the blood flow through the VA ($P_{LV}(AVF)$) as a relative part of the whole power exerted by the LV ($P_{LV}(tot)$), it exhibits a saturation-like characteristics not significantly exceeding 20% of it—see Figure 3.

The curve in Figure 3 has been derived assuming that power of a pump is given by the product of flow and pressure, that is, in case of LV

$$P_{LV}(tot) = MAP \cdot CO \quad (9)$$

Expressing similarly just the part driving the access flow one gets

$$P_{LV}(AVF) = MAP \cdot QVA \quad (10)$$

Dividing both equations (9) and (10) and substituting equation (7) for CO, the final formula for the saturation-like characteristics $P_{LV}(AVF)/P_{LV}(tot)$ in Figure 3 is obtained—see also.⁷

$$\begin{aligned} P_{LV}(AVF)/P_{LV}(tot) &= MAP \cdot QVA / (MAP \cdot CO) \\ &= QVA / (3,5 \cdot QVA + 4,27) \end{aligned} \quad (11)$$

Note. Knowledge of CO may be helpful in assessing some aspects of VA status evaluation. At present, it is only the

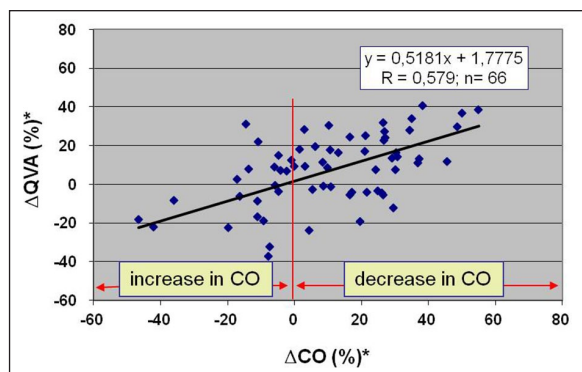


Figure 4. Association between changes in CO and QVA (both the Δ CO and Δ QVA calculated as the value at HD start minus the value at HD end, that is, positive values indicate a decrease during dialysis; data from the General University Hospital Dialysis Centre, Prague—Strahov

ultrasonic dilution technology (Transonic Systems, USA) which enables quite precise CO measurement directly during dialysis at the bedside. With less precision, CO can, however, be also estimated by thermodilutional recirculation measurement using the BTM module of a standard widely used haemodialysis machine 5008 or 6008 (Fresenius). This measurement lasts several minutes and therefore provides the total recirculation, that is, sum of access recirculation (if present) and cardiopulmonary recirculation (CPR). The CPR is roughly equal to the ratio of the extracorporeal blood flow (QB), at which the measurement is performed, and the CO value. Thus, CO can be estimated as

$$CO = QB / CPR \quad \left(\begin{array}{l} \text{e.g. for } QB = 350 \text{ ml / min} \\ \text{and } CPR = 7\%, \\ CO = 0,350 / 0,07 \\ = 5 \text{ l / min} \end{array} \right) \quad (12)$$

Both CO and QVA could be also obtained by echocardiography and vascular ultrasonography. Although the variability of results is higher,⁶ echocardiography brings the advantage of revealing cardiac morphological pathologies.

Changes in access blood flow and their etiological factors

Immediate short-term QVA changes in response to ultrafiltration-induced change in CO. Short-term, in principle regular and thus quite predictable changes in QVA take place during each dialysis session mostly because of ultrafiltration (UF). In fact, it is not the UF itself but changes it induces in circulating blood volume, cardiac output (CO) and in turn also in blood pressure (BP). Instantaneous character of QVA changes (Δ QVA) in response to CO changes (Δ CO) is well documented by Figure 4. Correlation between

Δ QVA and Δ CO we found in an unselected cohort of 66 patients on chronic thrice weekly HD in whom both the QVA and CO were measured (HD01, Transonic Systems, USA) during the first half-an-hour and toward the end of a single dialysis was quite strong. (As for the percentual change, QVA change is just about one third of the change in CO. This can be explained by minor changes in vascular access resistance as compared to systemic resistance induced by ultrafiltration and blood volume reduction associated with it. Much more straightforward and stronger is the impact of blood pressure changes upon changes in QVA—see the paragraph on impact of blood pressure change on QVA). It is interesting to see that the association was preserved even in patients whose CO increased dragging thus also QVA up (seen in over 20% of the whole cohort). Although we did not specifically looked to possible reasons for the CO increase with UF, it can be assumed it occurred in patients whose heart condition was compromised by overhydration and ultrafiltration improved patients' heart condition. Similar observation was done by two echocardiography examinations—prior to and after haemodialysis session.⁸ Patients with CO increase after haemodialysis were characterized by improved left ventricular ejection fraction mediated by left ventricular unloading. Similarly, the severity of secondary mitral and tricuspid regurgitation decreased in such patients.

There are two clinically relevant implications of the above finding for the vascular access surveillance program:

First—timing of QVA evaluation during a HD session has to be standardized in every individual to obtain comparable QVA results over a longer time and/or to detect possible trends in QVA.

Second—high UF should be applied with utmost caution in patients with low-flow VA. Drop in QVA induced by a drop in CO could lead to VA thrombosis if the QVA becomes too low. Although it has not been properly documented in the literature, it is a common experience of nursing staff that closing of the VA with poor QVA (thrombosis, disappearance of the buzz in the axilla) occurs often towards the end of an HD with high UF or shortly afterwards.

Absence of immediate CO changes after a change in QVA. While the reaction of QVA to changes in CO is quick, in the opposite direction it is not the case. Table 2 shows an example of more than two-fold increase of QVA after a percutaneous transluminal angioplasty (PTA) with CO remaining practically unchanged still 1 week after the PTA.

Similarly, no immediate change in CO was seen after 5 days since the surgical VA bandage performed to decrease too high QVA—Table 3. This finding is in correspondence with Pandeya³ who tried to decrease cardiac output by short manual occlusion of the fistula between the needles and saw nearly no immediate effect on the CO value.

Table 2. CO changes after a PT-induced QVA change (PTA performed on 25.5.12), data from the General University Hospital Dialysis Centre, Prague—Strahov.

	Before PTA (25.2.2012)	1 week after PTA
QVA (ml/min)	350	865
CO (l/min)	4.7	4.6

Table 3. QVA and CO values before and after surgical access bandage (bandage performed on 25.5.12), data from the General University Hospital Dialysis Centre, Prague—Strahov.

	Before the bandage (20.5.2012)	11 days after the bandage
QVA (ml/min)	1517	690
CO (l/min)	13.0	12.1

No or very little immediate change in CO with a change in QVA is rather surprising because a strong association has been found between the QVA and CO in long-term perspective—see equations (6) to (8) and Figure 2.

Impact of blood pressure change on QVA. Haemodynamic physiological regulatory loops are targeted toward keeping blood pressure (BP) as stable as possible, even in case of changing blood volume and/or cardiac output. However, once the BP changes, regardless the cause, one has to expect immediate change in QVA because access resistance is known to be quite stable despite changes in other haemodynamic parameters.⁹ This is what equation (1) says. A nice example of close association between QVA and BP is demonstrated by a double plot in Figure 5: It displays quite stable BP and QVA for 5 years, since January 2012 until autumn 2017 when the decision on cardiac intervention was done as a part of pre-transplant management. Patient was originally planned for triple CABG (aorto-coronary bypasses), but only one was technically possible due to extensive vascular calcifications. That was followed by PTCI (percutaneous transluminal coronary intervention) and insertion of two stents after 2 weeks. These events resulted in massive drop in both systolic and diastolic BP—see the upper part of the Figure 5. The bottom part of the double plot shows evolution of QVA in time—perfectly matching the time course of the upper BP plot. (Interestingly enough, the change in BP occurred several weeks after the intervention, probably as a consequence of the lag phenomenon described often in cardiological literature.

Physiological variation in QVA in a stable VA over a long period of time. Even in an optimal case of a stable VA with no stenotic episodes, no interventions and the same cannulation approach and technique of QVA measurement, there will still be some patient-specific inter-session QVA

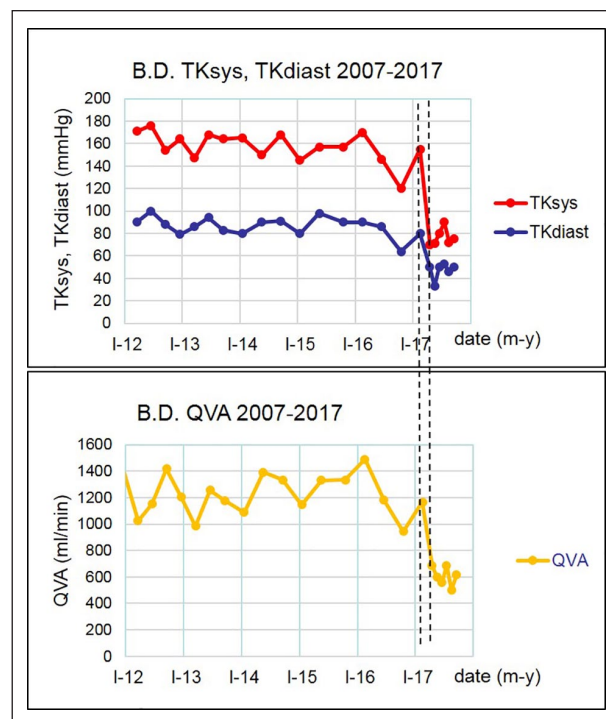


Figure 5. Association of QVA with blood pressure (case report); data from the General University Hospital Dialysis Centre, Prague—Strahov.

variation of QVA in a long-term perspective. In some patients this variation is fairly low, while in others it may be quite high—see Figure 6.

With the above discussed association of QVA and BP, we looked to the BP values recorded at each of the QVA evaluation. However, we have not found so strong correlation as is demonstrated in Figure 5. Although the BP variation in the patient whose QVA plot is displayed in the left part of Figure 6 was significantly higher ($BP_{syst} = 124.6 \pm 18.1$; range 109–165 mmHg and $BP_{diast} = 68.0 \pm 8.74$; range 59–80 mmHg) than in the patient in the right part of Figure 6 ($BP_{syst} = 112.8 \pm 8.38$; range 110–120 and $BP_{diast} = 59.5 \pm 4.77$; range 51–70 mmHg), differences in BP between both patients could not certainly be the only parameter responsible for differences in QVA variability and other possible factors should be considered (location of the needles, degree of overhydration etc.). Those factors were, however, not recorded and their association with QVA magnitude thus could not be analyzed.

In patients with a high QVA, the long-term QVA variability is further increased due to a generally lower precision of dilutional flow measurement techniques at high QVAs—see an example in Figure 7.

With all the above data, it is apparent that the long-term spontaneously reversible variations in QVA may be well above the intervention referral limits given in the guidelines (more than 25% decrease over a 4-month interval in

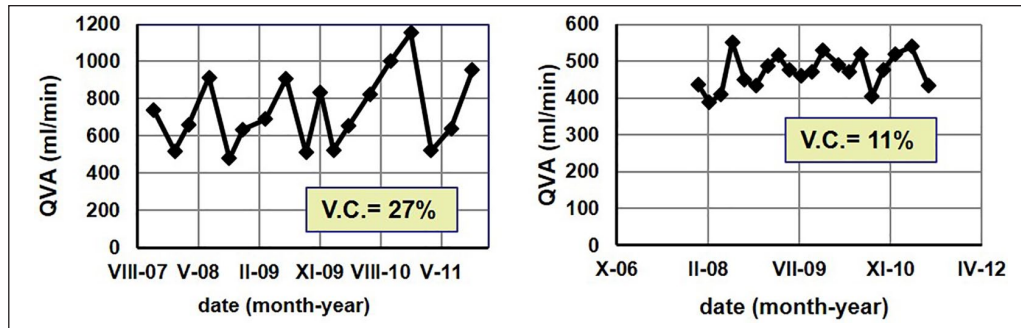


Figure 6. Examples of patient-specific differences in long-term (inter-session) QVA variability (either of the two patients has never been intervened); data from the General University Hospital Dialysis Centre, Prague—Strahov.

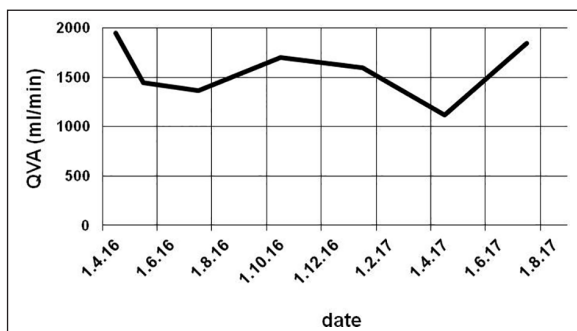


Figure 7. Long-term variation in QVA in a hyperkinetic access; data from the General University Hospital Dialysis Centre, Prague—Strahov.

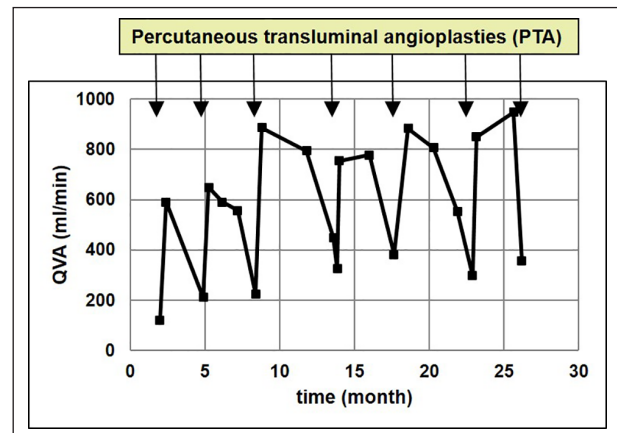


Figure 8. QVA behavior in a restenosis-prone patient (with multiple PTAs); data from the General University Hospital Dialysis Centre, Prague—Strahov.

more on synthetic grafts oriented KDOQI¹ and over 20% decrease in a 1-month period in rather native fistula-oriented EBPG document on vascular access.² In case of any sudden and unexpectedly high change in QVA, be it a decrease or an increase, it is therefore wise to repeat the QVA measurement at the earliest dialysis before making the final decision on possible intervention.

Changes in QVA in an intervened VA because of a stenosis. In a well functioning system of vascular access surveillance, most VA stenoses are treated by PTA before the access gets completely closed.¹⁰ However, in a significant portion of stenosed VA, PTA has to be done repeatedly, sometimes in quite regular intervals of 3 to 4 months (see Figure 8), only exceptionally longer. At present, it is not known why a restenosis develops in some patients only, while in others VA remains problem-free after the first PTA onwards.

Figure 9 shows typical QVA behavior between two PTA interventions: Immediately after the PTA, there is usually a sharp increase of QVA by several tens % to 2 to 3 fold of the pre-PTA QVA value. Sometimes, reaching the maximum post-PTA value may be delayed for 1 to 3 weeks. Repeated measurement after 1 or 2 weeks should therefore be attempted in case of insufficient immediate increase after a PTA before a referral for re-intervention. The

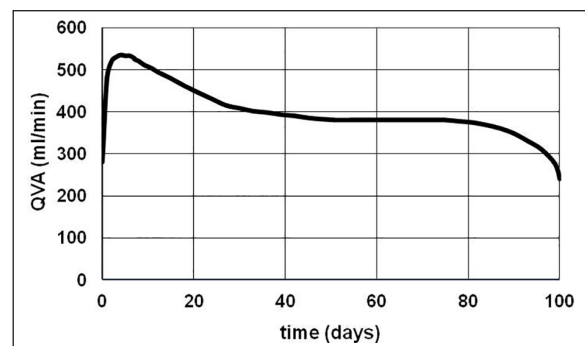


Figure 9. Typical QVA behavior between two interventions (the 1st PTA on day 0, the 2nd one on day 100).

increase is followed by a several weeks of relatively steep decrease of varying magnitude after which a period of rather stable or just a slowly decreasing QVA comes (several weeks up to several months). At the final stage of a restenosis development, the QVA decreasing rate again progressively increases calling for shortened intervals between measurements.

Table 4. Patient 1, stenosis growing in the needling region, QB = 280 ml/min (PTA performed on 14.11.17), data from the General University Hospital Dialysis Centre, Prague—Strahov.

date	31.10.17	5.11.17	9.11.17	30.11.17	2.1.18
QVA (ml/min)	297	245	225	645	760
Kt/V	1.13	1.13	1.05	1.15	1.01

That very fast decrease in QVA towards the end of an inter-PTA is often especially expressed in synthetic graft accesses. It may be the main reason why vascular access surveillance programs with currently recommended intervals between two QVA measurements of 1 month or more are not considered effective enough in timely detection of a stenosis and effectiveness of preemptive PTA in prolongation of VA longevity is disputed by some authors^{11,12} while others^{6,13} claim the opposite. Those controversies can possibly be explained by White's work¹⁴ who suggested that the rate of QVA decrease at the final stage of a stenosis growth in a graft increases with decreasing ratio of the inflow artery and outflow vein diameters. At low values of 0.2 to 0.4, roughly 80% stenosis is needed for 25% drop in QVA which is indicative for an intervention. And an intervention at a high degree stenosis will presumably be less successful than at an earlier and less severe one. Should this theory be true, VA created with a graft between an artery and a vein of widely different diameter should be followed more closely, that is, with shortened QVA measurement intervals.

QVA and obtainable Kt/V. With a well functioning VA surveillance program, one usually does not encounter with a situation when the blood flow taken from the VA into the extracorporeal circuit (QB) would exceed the QVA. Should this happen despite all the care and surveillance, the staff should be alerted by a decreasing and/or anomalously low value of Kt/V (most contemporary dialysis machines have a built-in module for on-line determination of the Kt/V during each procedure). Regular check of the Kt/V is thus an additional safety measure in VA monitoring. The only exception is low QVA caused by a VA stenosis between both needles. In this case, the Kt/V may remain normal due to sufficient inflow of blood through the pre-stenosis part of the VA into the arterial needle, without an increase in access recirculation. This situation can be detected only by QVA evaluation, sole recirculation measurement with normal needles position and/or Kt/V evaluation would not show anything wrong. Unchanged Kt/V with decreasing QVA because of a stenosis between the needles is illustrated in Table 4. No significant decrease is seen in Kt/V despite the set QB being above the access flow on 05.11.17 and 09.11.17 and also no significant increase in Kt/V is seen after a successful PTA.

Table 5 shows a similar situation but with a stenosis outside the needling region. Here, the drop in Kt/V with

Table 5. Patient 2, stenosis growing outside the needling region, QB = 350 ml/min (PTA performed on 29.10.17), data from the General University Hospital Dialysis Centre, Prague—Strahov.

date	19.7.17	13.9.17	13.10.17	30.10.17	6.12.17
QVA (ml/min)	492	350	175	750	545
Kt/V	1.18	1.10	0.79	1.14	1.13

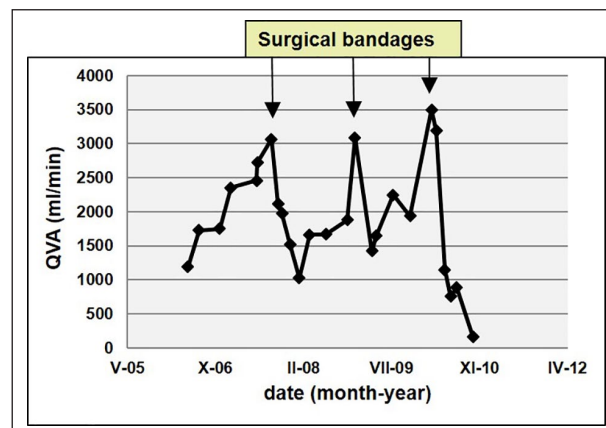


Figure 10. QVA time course in a hyperkinetic access with multiple interventions; data from the General University Hospital Dialysis Centre, Prague—Strahov.

decreasing QVA is clearly visible for QB close to (13.09.17) or even well below the QVA (13.10.17) as well as its increase after a successful PTA performed on 29.10.17.

QVA changes in hyperkinetic access. An effect opposite to a stenosis is gradual widening of the VA resulting in a “hyperkinetic” VA after some time. As mentioned earlier in the paragraph on CO and QVA, definition of a hyperkinetic access is not well-defined. Most often, this VA condition is considered with the QVA/CO ratio higher than 0.2. However, even VA reaching this value are usually referred to a surgical procedure to restrict the flow only when clinical signs of heart failure appear. The reason is rather low long-term success rate of such interventions compared to other interventions on VA and also the paucity of data documenting the deleterious effect of hyperkinetic access on the patient. Figure 10 displays changes in QVA in a hyperkinetic access intervened three times, which at the end got clotted probably because of too strong flow restriction. Notable here is quite quick evolution of hyperkinetic condition and existence of a several weeks long period of gradual decrease in QVA after the intervention before the decreasing trend got reversed and QVA started to grow again. It documents the need for close follow-up of the affected VA, that is, shortened inter-evaluation intervals to see whether a stable steady state is reached or whether there is a need for re-intervention to be expected.

Table 6. Variation coefficients obtained from multiple QVA measurement by ultrasonic dilution, thermodilution, and optodilution, adapted from.¹⁹

QVA measurement method	Ultrasonic dilution (HDOI, Transonic)	Thermodilution (BTM, Fresenius)	Optodilution (Critline III, Hemametrics)
VC (%)	3	6	11

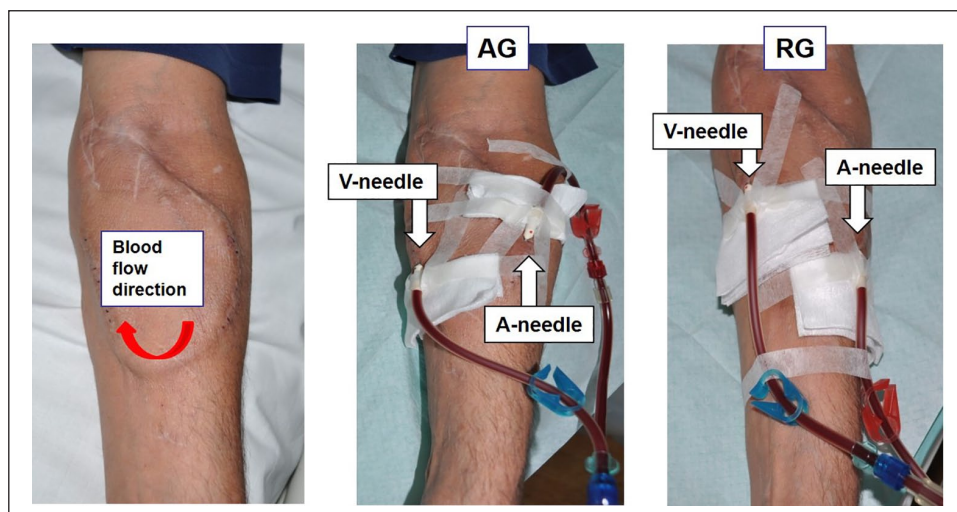


Figure 11. Vascular access with a synthetic graft with a loop—left; AG insertion of the arterial needle—middle; RG insertion—right; photos by the General University Hospital Dialysis Centre, Prague—Strahov.

Variation in QVA with different measurement methods and different cannulation approach

Impact of the QVA measurement method. Factor which may cause variations in QVA over time additionally to changes in physiological conditions is *the method used for QVA evaluation*. There are at present several bed-side methods in use, all based on inverted needles approach, which differ in principle and precision and may thus give slightly differing QVA results. Typically, thermodilutional measurement, using the simple Krivitski formula,¹⁵ progressively underestimate QVA values from 700 to 800 ml/min up compared to ultrasonic dilution.¹⁶ Unfortunately, there are just a few works which provide wider comparison.^{17,18} Table 6 shows variation coefficient (VC) of the most commonly used methods we found in one of our VA studies.¹⁹ Similar VC values have been reported also by Tonelli²⁰—average VC of 10.9% for Critline and 3.7% for the Transonic device (however, the former technique gave on average QVA values by 15% lower than the latter one). Those differences imply that QVA in any patient should preferably be measured by the same method at all times. Lower precision of some of those methods can be compensated for by duplicate measurement with averaging.

Impact of the arterial needle insertion approach on the measured QVA. There is a specific only recently explored factor affecting QVA associated with *direction of the arterial needle insertion in the VA*. Regarding possible pitfalls in

dilutional QVA measurement techniques, the KDOQI guidelines on vascular access¹ refers to.²¹ That work suggests inserting the arterial needle in direction opposite the flow in the VA (retrogradely—RG) to ensure thorough mixing of the blood returned from the dialyzer with the blood flowing through the VA during the measurement with inverted needles connection. While the RG insertion was used quite often in the past to facilitate blood entry into the needle lumen it has practically been abandoned nowadays. Namely in straight VA, both needles are usually inserted in direction from the wrist up, that is, along the flow in VA (antegradely—AG). However, this approach automatically leads to RG insertion in a graft with a loop if the arterial needle is inserted into the descending part of the loop—see Figure 11. In this case, blood returned through the arterial needle in inverted needles mode used for QVA evaluation flows against the flow in VA which creates an additional resistance to the blood flow through the access QVA.

Based on extensive experience of our nursing staff with the Krivitski methods of QVA evaluation, a suspicion was expressed that RG insertion (right photo in Figure 11) leads to systematically lower QVA values compared to measurement with arterial needle in AG position (middle photo in Figure 11). We have investigated this hypothesis in a small scale study in native AV fistulas as well as in synthetic grafts, both straight and looped. The QVA measurement was performed in a group of patients during two consecutive HDs with the arterial needle in AG position in the first and

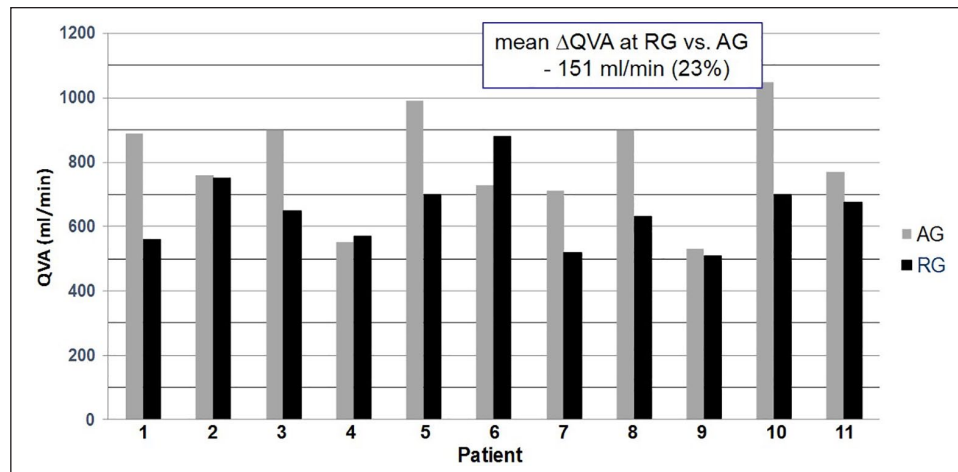


Figure 12. QVA evaluated from recirculation with inverted needles in two consecutive HDs in 11 patients with synthetic graft vascular access, the arterial needle inserted AG in one dialysis and RG in the other; data from the General University Hospital Dialysis Centre, Prague—Strahov.

RG position in the second HD. The measurement was always done at two extracorporeal blood flows $QB = 200$ and 300 ml/min, respectively. QVA values obtained at corresponding QB during the first and second HD were compared both in absolute figures and as a percentage ΔQVA (%) related to the lower QVA value. This comparison was done separately in each investigated patient. While no significant difference in QVA evaluated in AG versus RG insertion was seen in native AV fistulas regardless of the QB value used, significantly lower QVA values were seen in synthetic grafts with RG-inserted arterial needle compared to AG insertion.²² Different impact of the RG insertion in native fistulas and synthetic grafts may possibly be attributed to different elasticity of both access types. Figure 12 shows QVA values found at AG vs. RG insertion at $QB = 300$ ml/min in a group of 11 patients who had synthetic graft VA. While the average QVA with AG insertion was 798 ± 159 ml/min, it was 647 ± 104 ml/min with RG insertion, that is, by 151 ml/min (23%) less. This finding is already clinically relevant if one considers the QVA limit of 600 ml/min at which the grafts should be referred for an intervention according to KDOQI.¹ Suggestion to avoid RG insertion when evaluating the QVA in grafts should therefore be included in the guidelines or the QVA obtained in that way be at least considered with caution.

Note. Based on regular QVA evaluation by means of the bed-side applicable methods, a comprehensive vascular access surveillance programme (VASP) has been developed in the authors' unit which also accounts for all factors discussed in this article. Already after the first 5 years of its routine use, sensitivity and specificity in VA stenosis detection (evaluated against standard angiography) was 74.8% and 87%, respectively.²³ Similar evaluation performed during preparation of the current article with data from 20 years of our VASP provided even higher figures—88% and 93%, respectively.

Summary and conclusion

The access flow QVA as the main parameter of VA quality is subject to a plethora of impact factors which may affect both its absolute magnitude and its changes over time, both the intra-session as well as the long-term ones. The instructions of VA surveillance provided in the guidelines^{1,2} on vascular access care are far too rigid both in terms of QVA values and their changes per se indicative for an intervention. Knowledge of etiological factors of QVA changes thus appears essential for safe and effective VA surveillance and management.

The following should be kept in mind in particular: In case of unexpectedly low QVA compared to previous measurement, one should carefully check that blood pressure was not significantly different from that during previous measurement and that the measurement was not performed at significantly reduced blood volume, that is, late into HD with vigorous ultrafiltration. Also possibly different direction of the arterial needle must be accounted for (namely with AVG). Repeated measurement within about a week should be undertaken to confirm massive drop in QVA before patient's referral for an intervention. However, QVA as low as 350 to 400 ml/min, if stable on long-term, may remain uninvolved. Also high QVA (up to 1.5 – 2.0 l/min) should not automatically lead to referral for a surgical bandage unless signs of heart failure are present. It is strongly suggested not to use fixed intervals between measurements but adapt them according to QVA magnitude, VA type (not exceeding 2 months in AVG) and its immediate past history (typically several one-month-intervals after an intervention). Changing of QVA measurement methods in a patient is generally not recommended, especially alternating ultrasonic dilution and thermodilution may lead to falsely high QVA fluctuation with hyperkinetic accesses.

Note. The first version of this article was prepared towards the end of 2019 using the vascular access guidelines from

2006 and 2007^{1,2} as a general reference and conclusions resulting from the analyses of QVA fluctuations and changes often showed flaws and weakly substantiated recommendations in those documents (fixed QVA measurement intervals, to strict indicators for an intervention etc.). At the end of 2019, new European guidelines²⁴ have been published followed by new KDOQI guidelines on VA care in the beginning of 2020.²⁵ These documents come with a principal change in VA care management—instead of QVA surveillance which had been the cornerstone of the previous VA guidelines version,^{1,2} they shift to the prominent place clinical monitoring and justify this with evidence of its benefits accumulated since publication of the previous documents on one side and with lack of convincing reports on QVA surveillance benefits and quite many factors causing or affecting QVA value and its changes on the other. This article, in fact, covers the latter point.

Acknowledgements

This work has been partly supported by the research project grant No. 6470-3 (Internal Grant Agency of the Czech Ministry of Health) in frame of which the Vascular Access Surveillance System has been developed and by the research grant No. 17-31796A (Agency for the Health Research of the Czech Republic) focused on metabolic and haemodynamic associations of tissue hypoxia in CKD.



Declaration of conflicting interests

The author(s) declared no potential conflicts of interest with respect to the research, authorship, and/or publication of this article.

Funding

The author(s) received no financial support for the research, authorship, and/or publication of this article.

ORCID iDs

František Lopot  <https://orcid.org/0000-0001-9955-0261>
Jan Malík  <https://orcid.org/0000-0002-2386-3293>

References

- Vascular Access 2006 Work Group. Clinical guidelines on vascular access (2nd update). *Am J Kidney Dis* 2006; 48(Suppl. 1): S176–S247.
- Tordoir J, Canaud B, Haage P, et al. European best practice guidelines on vascular access. *Nephrol Dial Transplant* 2007; 22(Suppl. 2): 88–117.
- Pandeya S and Lindsay RM. The relationship between cardiac output and access flow during hemodialysis. *ASAIO J* 1999; 45(3): 135–138.
- Lopot F, Sulková S, Nejedlý B, et al. Vascular access flow and haemodynamic parameters – interrelation and changes during haemodialysis. *Blood Purif* 2002; 22(5–7): 499 (abstract)
- Basile C, Lomonte C, Vernaglione L, et al. The relationship between the flow of arteriovenous fistula and cardiac output in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2008; 23(1): 282–287.
- Malík J, Slavíková M, Svobodová J, et al. Regular ultrasonographic screening significantly prolongs patency of PTFE grafts. *Kidney Int* 2005; 67(4): 1554–1558.
- Válek M, Lopot F and Polakovič V. Arteriovenous fistula, blood flow, cardiac output, and left ventricle load in HD patients. *ASAIO J* 2010; 56(3): 200–203.
- Malík J. Heart disease in chronic kidney disease – review of the mechanisms and the role of dialysis access. *J Vasc Access* 2018; 19(1):3–11.
- Schneditz D, Fan Z, Kaufman A, et al. Stability of access resistance during haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13(3): 739–744.
- Lopot F, Nejedlý B, Sulková S, et al. Evaluation of percutaneous transluminal angioplasty (PTA) of vascular access for haemodialysis. *Int J Artif Organs* 2002; 25: 706 (abstract).
- Tonelli M, James M, Wiebe N, et al. Ultrasound monitoring to detect access stenosis in hemodialysis patients: a systematic review. *Am J Kidney Dis* 2008; 51(4): 630–640.
- Paulson WD, Moist L and Lok CE. Vascular access surveillance: an ongoing controversy. *Kidney Int* 2012; 81(2):132–142.
- Roberts AB, Kahn MB, Bradford S, et al. Graft surveillance and angioplasty prolongs dialysis graft patency. *J Am Coll Surg* 1996; 183: 486–492.
- White JJ, Ram SJ, Jones SA, et al. Influence of luminal diameters on flow surveillance of hemodialysis grafts: insights from a mathematical model. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006; 1(5): 972–978.
- Krivitski NM. Theory and validation of access flow measurement by dilution technique during hemodialysis. *Kidney Int* 1995; 48(1): 244–250.
- Lopot F, Portová M, Bednářová L, et al. Vascular access quality monitoring. *EDTNA/ERCA J* 2003; 29(2): 77–84.
- Lopot F, Nejedlý B, Sulková S, et al. Comparison of different techniques of hemodialysis vascular access flow evaluation. *J Vasc Acc* 2004; 5(1): 25–32.
- Wijnen E, Essers S, van Meijel G, et al. Comparison between two on-line reversed line position hemodialysis vascular access flow measurement techniques: saline dilution and thermodilution. *ASAIO J* 2006; 52(4): 410–415.
- Lopot F, Švára F and Polakovič V. Management of vascular access: monitoring and surveillance. *EDTNA/ERCA J* 2006; 32(3): 120–127.
- Tonelli M, Klarenbach S, Jindal K, et al. Access flow in arteriovenous accesses by optodilutional and ultrasound dilution methods. *Am J Kidney Dis* 2005; 46(5): 933–937.
- Depner TA. Analysis of new methods for access monitoring. *Sem Dial* 1999; 12(5): 376–381.
- Lopot F, Veřmiřovská J, Švára F, et al. Influence of the arterial needle direction on access flow measurement. *Int J Artif Organs* 2016; 39(7): 322 (abstract)
- Lopot F, Nejedlý B and Válek M. Vascular access monitoring: methods and procedures – something to standardize? *Blood Purif* 2005; 23(1): 36–44.
- Gallieni M, Hollenbeck M, Inston N, et al. Clinical practice guideline on peri- and postoperative care of arteriovenous fistulas and grafts for haemodialysis in adults. *Nephrol Dial Transplant* 2019; 34(Suppl. 2): ii1–ii42.
- Lok CE, Huber TS, Lee T, et al. KDOQI clinical practice guideline for vascular access: 2019 update. *Am J Kidney Dis* 2020; 75(Suppl. 2): S1–S164.