

Hiperkalcemia w przebiegu przetrwałej nadczynności przytarczyc po przeszczepieniu nerki leczona cynakalcetem

Hiperkalcemia w przebiegu autonomizacji przerosłych przytarczyc jest częstym zjawiskiem u chorych po udanym przeszczepieniu nerki (KT). Negatywny wpływ tego zjawiska na czynność nerki oraz rozwój powikłań kostnych i sercowo-naczyniowych jest powszechnie znany. Cynakalcet jest nowym, dostępnym narzędziem do leczenia hiperkalcemii w przebiegu przetrwałej nadczynności przytarczyc. Brak jest jednak jednoznacznych zaleceń dotyczących korekcji hiperkalcemii u pacjentów po przeszczepieniu nerki. Cel badania: Ocena skuteczności leczenia cynakalcetem hiperkalcemii w przebiegu przetrwałej nadczynności przytarczyc u chorych po przeszczepieniu nerki. Metody: Do prospektywnego, obserwacyjnego badania włączono 30 chorych po KT z przetrwałą hiperkalcemią $>10,8$ mg/dL. Średni czas wystąpienia hiperkalcemii (definiowanej jako stężenie wapnia $>10,2$ mg/dL) wynosił 28 ± 27 miesięcy po KT, natomiast średni czas włączenia do badania 43 ± 37 miesiące po KT. Początkowa dawka leku wynosiła 30 mg/d. W zależności od odpowiedzi na leczenie (stężenie wapnia, aktywność iPTH) dawkę leku modyfikowano, zwiększając ją maksymalnie do 90 mg/dobę. Wyniki: W czasie obserwacji czynność nerki była stabilna – średnia stężenia kreatyniny wynosiła $1,26\pm 0,4$ mg/dL, a GFR CKD-EPI 64 ± 25 ml/min/1,73m². Wyjściowe stężenie wapnia i fosforanów wynosiły odpowiednio $11,9\pm 0,7$ mg/dL i $2,2\pm 0,5$ mg/dL, a aktywność iPTH 490 ± 228 pg/mL. Leczenie cynakalcetem skutkowało istotnym statystycznie zmniejszeniem stężania wapnia (koniec obserwacji $9,9\pm 0,7$ mg/dL; $p<0,001$) oraz zmniejszeniem aktywności iPTH (308 ± 199 pg/ml; $p<0,001$). Po zastosowanym leczeniu obserwowano również istotny statystycznie wzrost fosfatemii ($2,8\pm 0,6$ mg/dL; $p<0,001$). Średni czas obserwacji w momencie analizy wynosił 17 ± 22 miesięcy. U 5 kobiet obserwowano działania niepożądane ze strony przewodu pokarmowego pod postacią nudności i wymiotów. U jednej osoby z powodu działań niepożądanych ze strony przewodu pokarmowego odstawił lek. Porównując grupy chorych po 1. i 2. KT nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic. Wnioski: Cynakalcet stosowany do leczenia przetrwałej hiperkalcemii u chorych po przeszczepieniu nerki wydaje się być skutecznym i dobrze tolerowanym leczeniem, które może stanowić alternatywę dla paratyroidektomii lub stanowić leczenie pomostowe do chirurgicznej interwencji. Z drugiej jednak strony nie można zapominać o kosztach przewlekłego leczenia cynakalcetem przed rozpoczęciem przewlekłej terapii.

(NEFROL. DIAL. POL. 2014, 18, 204-209)

Hypercalcemia and persistent hyperparathyroidism after kidney transplant treated with cinacalcet

Hypercalcemia caused by persistent hyperparathyroidism after a successful kidney transplant (KT) is a common problem and may negatively affect graft function, bone metabolism and the cardiovascular system. Cinacalcet is a novel, available tool to control hypercalcemia after KT, although there are no clear and accepted treatment guidelines. The aim of the study was to examine the efficacy of cinacalcet in lowering calcium in KT recipients with persistent hypercalcemia due to hyperparathyroidism.

Methods. In the prospective observational study we analysed 30 patients with persistent hypercalcemia >10.8 mg/dL. The mean time after KT, when hypercalcemia was detected (defined as serum calcium level >10.2 mg/dL), was 28 ± 27 mths. All patients in the study were started on cinacalcet at different points after KT, with the mean time of 43 ± 37 mths. The initial dose of 30 mg/day was progressively adapted according to serum calcium levels to maximum 90 mg/day. Results. During the observation time the graft function in all patients was stable, mean serum creatinine concentration was 1.26 ± 0.4 mg/dL and GFR CKD-EPI 64 ± 25 ml/min/1.73m². The baseline calcemia was 11.9 ± 0.7 mg/dL, the iPTH value was 490 ± 228 pg/mL and phosphorous concentration was 2.2 ± 0.5 mg/dL. Treatment with cinacalcet resulted in a significant decrease in serum calcium levels (9.9 ± 0.7 mg/dL; $p<0.001$) and a reduction in iPTH levels (308 ± 199 pg/mL; $p<0.001$). After the medicine administration phosphatemia significantly increased (2.8 ± 0.6 mg/dL; $p<0.001$). The mean treatment time was 17 ± 22 mths. In 5 females gastrointestinal side effects including nausea and vomiting were

Ewa WAŻNA-JABŁOŃSKA
Magdalena DURLIK

Klinika Medycyny Transplantacyjnej i Nefrologii,
Instytut Transplantologii,
Warszawski Uniwersytet Medyczny
Kierownik:
Prof. dr hab. med. *Magdalena Durlik*

Słowa kluczowe:

- przeszczepienie nerki
- nadczynność przytarczyc
- hiperkalcemia
- cynakalcet

Key words:

- kidney transplant
- hyperparathyroidism
- hypercalcemia
- cinacalcet

Adres do korespondencji:

Ewa Ważna-Jabłońska
Klinika Medycyny Transplantacyjnej i Nefrologii
Instytut Transplantologii
Warszawski Uniwersytet Medyczny
Nowogrodzka 59
02-006 Warszawa
telefon: 22 502 12 32
fax: 22 502 21 26
e-mail: ewawazna@vp.pl

observed, requiring withdrawal of cinacalcet in one case. There was no significant difference between the patients after the first and the second KT. Conclusion. Cinacalcet administered after KT seems to be an effective option for the management of persistent hypercalcemia due to hyperparathyroidism with satisfactory tolerability and may be considered as a therapeutic alternative to surgical parathyroidectomy or as a bridging therapy to parathyroidectomy. However, the cost of cinacalcet should be taken into consideration before a prolonged treatment is initiated.

(NEPROL. DIAL. POL. 2014, 18, 204-209)

Wstęp

Zaburzenia gospodarki wapniowo-fosforanowej są częstym zjawiskiem u chorych po udanym przeszczepieniu nerki [1-3]. Szacuje się, że problem ten dotyczy może około 50 % chorych po przeszczepieniu nerki, nawet tych z prawidłową jej czynnością [1,3]. Najczęstszą przyczyną tych nieprawidłowości jest autonomizacja przerosłych przytarczyc (tzw. trzeciorzędowa nadczynność przytarczyc) lub powstają one na skutek pogarszania się czynności wydalniczej przeszczepionej nerki albo w sytuacji, gdy przeszczepiona nerka nie podejmuje bezpośredniej czynności [3]. Laboratoryjnymi wykładnikami przetrwałej nadczynności przytarczyc jest hiperkalcemia z towarzyszącą jej hipofosfatemią i zwiększoną aktywnością parathormonu (PTH). Rozpowszechnienie hiperkalcemii w pierwszych miesiącach po przeszczepieniu szacuje się nawet na ponad 50% [1-5], natomiast wiele danych literaturowych wskazuje na jeszcze częstsze występowanie hipofosfatemii [1,3,6,7]. Udowodniono, że hiperkalcemia przyczyniając się do powstawania nefrokalcynozy i kamicy nerkowej, czy też kalcyfikacji naczyń i dysfunkcji śródbłonna negatywnie wpływa na czynność graftu oraz układ sercowo-naczyniowy [1,8-10]. Hipofosfatemia, tak powszechnie występująca po przeszczepieniu nerki, przyczynia się do zaburzeń mineralizacji kości, przez co zwiększa ryzyko ich złamań.

Aktualnie wyróżnić można kilka strategii postępowania z hiperkalcemią w przebiegu trzeciorzędowej nadczynności przytarczyc u chorych po przeszczepieniu nerki, niestety, każda z prezentowanych poniżej opcji jest niedoskonała, a wręcz może być szkodliwa. Do najczęściej stosowanych opcji zaliczyć można:

- uważną obserwację
- bisfosfoniany
- paratyroidektomię
- kalcymimetyki
- pochodne witaminy D, poprzez swój bezpośredni wpływ na PTH, stosowanie ograniczone jednak jej hiperkalcemicznym działaniem/niehiperkalcemizujące preparaty witaminy D - niedostępne w Polsce
- kalcytoninę.

W związku z opisywaną w literaturze możliwością czynnościowej i anatomicznej inwolucji przytarczyc, nawet w odległym czasie po przeszczepieniu, niektóre ośrodki transplantacyjne zalecają jedynie uważną obserwację w ciągu pierwszego roku po przeszczepieniu [11]. Bisfosfoniany, powszechnie stosowane do leczenia osteoporozy, mają ograniczoną wartość w tej grupie chorych. Z powodu długotrwałego supresyjnego działania na metabolizm kostny mogą zwiększać ryzyko rozwoju dynamicznej choroby kości, dodatkowo

są przeciwskazane w niewydolności nerek [1,12-14]. Preparaty witaminy D zwiększając ryzyko hiperkalcemii i hiperfosfatemii mogą powodować deponowanie złogów wapnia w narządach i naczyniach [12,14].

Paratyroidektomia jest najstarszą i najbardziej rozpowszechnioną metodą leczenia przetrwałej nadczynności przytarczyc, choć w niektórych rejonach kraju dostępność tej metody bywa ograniczona. Poza powikłaniami miejscowymi związanymi z techniką operacyjną, eksploracją szyi i zakażeniami metoda ta wiąże się z ryzykiem rozwoju ostrej i przewlekłej hipokalcemii, pogorszeniem czynności nerki przeszczepionej, czasem o charakterze trwałym, a przede wszystkim z możliwością rozwoju dynamicznej choroby kości [12,15].

Cynakalcet, allosteryczny modulator receptorów wapniowych (CaSR), pierwszy kalcymimetyk, zarejestrowany został w 2004 roku przez Amerykańską Agencję ds. Żywności i Leków, a w 2005 roku przez Europejską Agencję Leków, do leczenia wtórnej nadczynności przytarczyc u chorych dializowanych oraz do korekcji hiperkalcemii u chorych z rakiem przytarczyc i ich pierwotną nadczynnością.

Cynakalcet wiążąc się z białkiem receptorowym w innej domenie niż wapń zmienia konformację receptora wapniowego, skutkuje to zwiększeniem wrażliwości tego receptora na wapń oraz zwiększeniem potencjału wiązania wapnia przez receptor. W konsekwencji dochodzi do zahamowania produkcji i uwalniania PTH z przytarczyc.

W związku z supresyjnym działaniem cynakalcetu na produkcję i uwalnianie PTH staje się on alternatywą dla istniejących opcji leczenia hiperkalcemii po przeszczepieniu nerki. W prezentowanej pracy przedstawiono opis chorego z hiperkalcemią oraz przeprowadzono prospektywne, obserwacyjne badanie oceniające skuteczność leczenia cynakalcetem hiperkalcemii w przebiegu trzeciorzędowej nadczynności przytarczyc u pacjentów po przeszczepieniu nerki.

Opis przypadku

Choroba nerek

W 1966 roku u 20 letniego wówczas mężczyzny na podstawie obecności krwinek czerwonych i nienerczycowego białkomoczu w przypadkowym badaniu moczu rozpoznana zostaje choroba nerek. Pomiędzy 20-25 rokiem życia u chorego występują epizody nasilonego krwiomoczu, zwłaszcza po infekcjach. W okresach pomiędzy epizodami krwiomoczu w osadzie moczu stwierdza się jedynie krwinki czerwone i niewielki białkomoc. Chory pozostaje pod opieką Poradni Nefrologicznej. Od 1984 roku obserwuje się systematyczną progresję niewydolności nerek, aż do jej schyłkowej niewydolności w 1986 roku.

Dializoterapia

W dniu 30.03.1986 roku chory rozpoczyna leczenie nerkozastępcze, po 1 zabiegu hemodializy wdrożone zostaje leczenie za pomocą dializ otrzewnowych. Po 8 miesiącach rozwija dializacyjne zapalenie otrzewnej i wraca do leczenia powtarzanymi zabiegami hemodializ. W VII.1986 roku zostaje zgłoszony do przeszczepienia nerki, wówczas też po raz pierwszy w dokumentacji medycznej pojawia się wzmianka o wystąpieniu wtórnej nadczynności przytarczyc (stężenie fosforanów 6,5 mg/dL). Od V.1987 roku celem korekcji hiperfosfatemii stosowany jest u pacjenta wodorotlenek glinu. W 1988 roku po raz pierwszy opisane zostają nieprawidłowości w badaniach obrazowych - w rtg kłp powiększona sylwetka serca oraz poszerzony łuk aorty, a w ekg zaburzenia repolaryzacji komór. W 1991 roku na podstawie objawów klinicznych i badań dodatkowych rozpoznana zostaje choroba wieńcowa. Ze względu na ciężką nadczynność przytarczyc w styczniu 1993 roku chory poddany zostaje zabiegowi subtotalnej resekcji przytarczyc. W trakcie zabiegu usunięte zostają w całości 3 przytarczycy oraz subtotalnie górna prawa. W badaniu histopatologicznym usuniętych przytarczyc stwierdza się: rozlany przerost oraz 2 guzki w przytarczycach górnych oraz w dolnej lewej mnogie gruczolaki. Po zabiegu wdrożone zostaje leczenie wapniem i witaminą D.

1 przeszczepienie nerki

W dniu 26.03.1993 choremu zostaje przeszczepiona nerka od dawcy zmarłego (PSK Warszawa). Między dawcą a biorcą stwierdza się zgodność 4 antygenów HLA. Do przeszczepienia zastosowany jest trójlekowy schemat immunosupresji (glikokortykosteroidy, CsA, indukcja ATG). Nerka podejmuje czynność bezpośrednio na stole operacyjnym. 4 dni po przeszczepieniu pacjent jest reoperowany z powodu krwotoku septycznego, po śródoperacyjnym stwierdzeniu zakrzepicy żyły i tętnicy nerkowej operacja kończy się usunięciem graftu.

2 przeszczepienie nerki

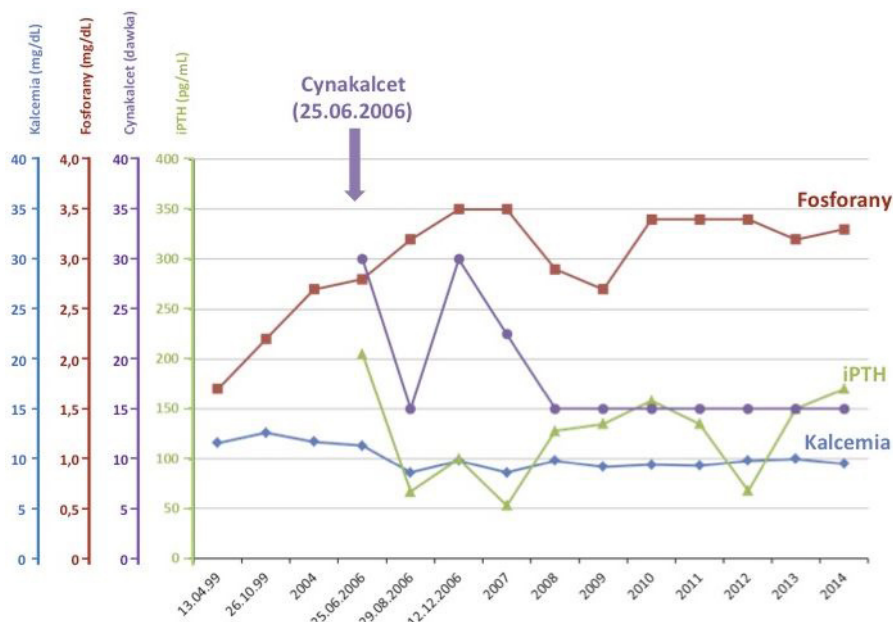
Drugie przeszczepienie nerki zostaje przeprowadzone w poznańskim ośrodku w dniu 6.12.1998 roku. Pomiędzy dawcą a biorcą stwierdza się zgodność w zakresie 5 antygenów HLA. Biorca nie jest producentem przeciwciał cytotoksycznych. Do zabiegu zastosowany zostaje trójlekowy schemat immunosupresji (glikokortykosteroidy, AZA, CsA). Druga nerka również podejmuje bezpośrednią czynność. W okresie około zabiegowym nie obserwuje się istotnych powikłań, czynność nerki systematycznie poprawia się, wkrótce po zabiegu stężenie kreatyniny jest prawidłowe.

Hiperkalcemia

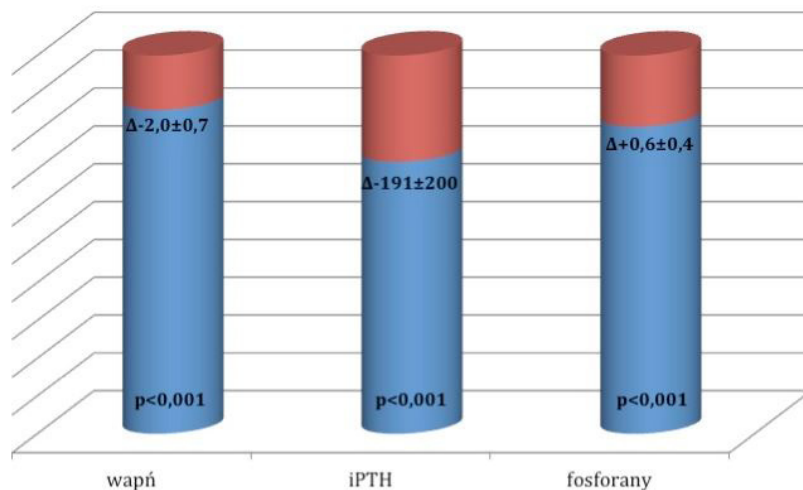
W marcu 1999 roku chory zostaje przekazany pod opiekę Instytutu Transplantologii w Warszawie. W trakcie pierwszej ambulatoryjnej wizyty czynność nerki przeszczepionej pozostaje prawidłowa (stężenie kreatyniny 1,1 mg/dL) natomiast badania dodatkowe wskazują istotną hiperkalcemię - 11,6 mg/dL z towarzyszącą hipofosfatemią 1,7 mg/dL. W pierwszej kolejności odstawiona zostaje suplementacja wapnia i witaminy D. Jednak w trakcie kolejnych ambulatoryjnych wizyt w badaniach utrzymuje się hiperkalcemia rzędu 11,6-11,8 mg/dL – do leczenia dołączona zostaje kalcytonina i furosemid. W październiku tego roku chory jest hospitalizowany w Klinice Medycyny Transplantacyjnej i Nefrologii z powodu hiperkalcemii 12,6 mg/dL. Dodatkowo w badaniach stwierdza się hipofosfatemię 2,2 mg/dL oraz aktywność PTH rzędu 110 pg/mL. Wykonane w trakcie tej hospitalizacji badania obrazowe ujawniają liczne zwapnienia w tkankach miękkich (echo serca: zwapnienia pierścienia mitralnego przechodzące na nieruchomy płatek tylny, rtg kłp: aorta wydłużona z dużymi zmianami miażdżycowymi w łuku i w części wstępującej, w usg jamy brzusznej: aorta z dużymi zmianami miażdżycowymi). Celem poszukiwania przyczyn hiperkalcemii wykonana zostaje m. in. scyntygrafia przytarczyc. Badanie wykazuje ognisko nieprawidłowego gromadzenia znacznika mogące odpowiadać powiększonej przytarczycy w rzucie dolnego bieguna lewego płata tarczycy. Obraz scyntygraficzny koresponduje z obrazem ultrasonograficznym i tomograficznym szyi, mianowicie w badaniach tych w tej lokalizacji opisane zostały 2 zmiany ogniskowe: bezchowa owalna w dolnym biegunie lewego płata tarczycy, odpowiadającą najpewniej torbieli tarczycy oraz poniżej za dolnym biegunem płata tarczycy hipoechogeniczna owalna zmiana o wym. 11 x 8 x 8 mm odpowiadającą najprawdopodobniej powiększonej przytarczycy. Ponadto w scyntygrafii pojawia się ognisko nieco zwiększonego gromadzenia znacznika w śródpiersiu, w linii pośrodkowej ciała poniżej wcięcia jarzmowego mostka. Obecność zmiany w śródpiersiu opatrzona zostaje komentarzem: „obraz scyntygraficzny niespecyficzny, nie można wykluczyć obecności powiększonej przytarczycy w tej lokalizacji”.

W tym okresie chory zgłasza zaostrezenie dolegliwości dławicowych. Wykonana wówczas próba wysiłkowa jest ujemna, wdrożona zostaje modyfikacja leczenia farmakologicznego, dolegliwości bólowe ustępują.

Z powodu podejrzenia obecności gruczolaka przytarczyc w 1999 roku wykonana jest obustronna eksploracja szyi, z resekcją dolnego bieguna lewego płata tarczycy. W trakcie operacji guzek mogący odpowiadać przytarczycycom nie zostaje znaleziony w obrębie szyi, zlokalizowany zostaje jedynie guzek tarczycy. Ze względu na trudne warunki operacyjne (subtotalna paratyroidektomia przed 7 laty) i brak jednoznacznego potwierdzenia obecności guzka w badaniach lokalizacyjnych (scyntygrafia/usg) w trakcie zabiegu operator nie decyduje się na sternotomię i eksplorację śródpiersia. Chory leczony jest kalcytoniną i furosemidem. W maju 2000 w kolejnym badaniu scyn-



Rycina 1
Leczenie cynakalcetem.
Treatment with cinacalcet.



Rycina 2
Leczenie cynakalcetem.
Treatment with cinacalcet.

tygraficznym jednoznacznie potwierdzona zostaje obecność ogniska zwiększonego gromadzenia znacznika w śródpiersiu. Chorego ponownie konsultuje chirurg, lecz ze względu na trudne warunki i lokalizację guzka pacjent zostaje zdyskwalifikowany z leczenia operacyjnego.

Cynakalcet

W 2005 Europejska Agencja Leków rejestruje cynakalcet do leczenia wtórnej nadczynności przytarczyc u chorych dializowanych z nadczynnością przytarczyc. Jednocześnie pojawiają się też pierwsze doniesienia o stosowaniu cynakalcetu u chorych po przeszczepieniu nerki z hiperkalcemią w przebiegu przetrwałej nadczynności przytarczyc. W związku z pojawieniem się nowej opcji terapeutycznej u chorego w VIII. 2006 roku rozpoczęte zostaje leczenie cynakalcetem (przy stężeniu wapnia 11,3 mg/dL, fosforanów 2,8 mg/dL i aktywności PTH 205 pg/mL). Pacjent początkowo otrzymuje 30 mg cynakalcetu na dobę, następnie dawka leku jest modyfikowana w

zależności od kalcemii i aktywności PTH. W pierwszych tygodniach leczenia skarży się na mrowienie twarzy, pomimo normokalcemii stwierdzonej w badaniach laboratoryjnych. Po redukcji dawki dolegliwości ustępują. Do chwili obecnej pacjent leczony jest cynakalcetem, z dobrą tolerancją i utrzymującą się przez cały czas obserwacji normokalcemią. Dawkowanie leku, stężenia wapnia i fosforanów oraz aktywność PTH przedstawiono na rycinie 1.

Powikłania

Na przestrzeni kilku lat u chorego można zaobserwować liczne powikłania ze strony układu sercowo-naczyniowego. Jak wspomniano wyżej pierwsza informacja o nieprawidłowej sylwetce serca i nieprawidłowym zapisie ekg pojawia się w 1988 roku, a choroba niedokrwienna serca rozpoznana zostaje w 1991 roku. W kolejnych latach w badaniach obrazowych opisywane są zwapnienia w zastawkach serca i aorcie. W momencie włączenia leku poza opisanymi w ekg zaburzeniami przewodzenia, w echo

serca stwierdza się progresję zwapnień pierścienia mitralnego i płątków mitralnego oraz umiarkowaną stenozę mitralną (powierzchnia zastawki 1,4 cm²), w kolejnym echo serca w 2009 roku opisana jest progresja zwapnień w zastawce mitralnej, oraz objawy umiarkowanego powiększenia lewej komory serca, dodatkowo liniowe zwapnienia w wydłużonym zstępującym odcinku aorty. W styczniu 2010 roku chory rozwija napad migotania przedsionków. Rytm serca zostaje przywrócony kardiowersją elektryczną, natomiast od tego czasu występują liczne tachyarytmie nadkomorowe. W trakcie hospitalizacji w Oddziale Kardiologii stwierdza się dalszą progresję zwapnień w badaniach obrazowych. Z powodu powtarzających się tachyarytmii zostaje wykonana koronarografia, w której uwidoczniło trójnaczyniową chorobę wieńcową (zwężenie prawej tętnicy wieńcowej, graniczne zwężenie gałęzi międzykomorowej przedniej, krytyczne zwężenie gałęzi diagonalnej, krytyczne zwężenie gałęzi okalającej lewej wieńcowej).

Ze względu na stopień zaawansowania zmian w sercu, obecność rozszanych zwapnień (dalsza progresja zwapnień w sercu - umiarkowane zwężenie lewego ujścia żylnego z niedomykalnością I stopnia, zwapnienia w osierdziu, opłucnej), choroby współtowarzyszące i duże ryzyko około-

operacyjne chorey zostaje zdyskwalifikowany z interwencji kardiologicznej.

W 2012 i 2013 roku jest hospitalizowany z powodu powtarzających się licznych nadkomorowych zaburzeń rytmu pod postacią napadów częstoskurczu. W czasie ostatniej hospitalizacji w 2013 rozpoznany zostaje zespół tachy-brady, w związku z czym choremu wszczepiony zostaje dwujamowy układ stymulujący serce. W 2014 roku pacjent prezentuje kolejny napad tachyarytmii pod postacią trzepotania przedsionków, po wykonaniu przezpręłykowego echa przywrócony zostaje rytm zatokowy za pomocą kardiowersji elektrycznej i do leczenia dołączony jest dabigatran. W ostatnim echo serca opisana jest dalsza progresja zwapnień pierścienia mitralnego przechodzących na podstawną część obu płatków i pogłębienie wady mitralnej oraz zwapnienia podstawnych części obu płatków zastawki aortalnej.

Od 2002 roku chory regularnie wykonuje densytometrię, pomimo leczenia bisfosfonianami, T-score pozostaje niezmienny (pomiędzy -3,7 a -3,2 w ostatnim badaniu - 2013 rok).

W trakcie całej obserwacji czynność przeszczepionej nerki pozostaje stabilna - ostatnie stężenie kreatyniny z IX. 2014 r. wynosi 1,3 mg/dL.

Przedstawiony powyżej przypadek kliniczny ilustruje typowe problemy związane z nadczynnością przytarczyc i współistniejące powikłania. Od 2006 roku opisany chory otrzymuje niewielką dawkę cynakalcetu (15-30 mg/dobę), co pozwala na satysfakcjonującą kontrolę kalcemii. Przy braku możliwości wykonania paratyroidektomii cynakalcet staje się jedyną możliwą opcją terapeutyczną dla tego pacjenta.

Prospektywne, obserwacyjne badanie oceniające skuteczność stosowania cynakalcetu w korekcji hiperkalcemii w przebiegu przetrwalej nadczynności przytarczyc u biorców przeszczepu nerkowego.

Pacjenci i metody

Przeprowadzono prospektywne, obserwacyjne badanie, do którego włączono biorców przeszczepu nerkowego, u których stwierdzono hiperkalcemię w przebiegu przetrwalej nadczynności przytarczyc. Kryterium włączenia do badania była ciężka hiperkalcemia definiowana jako stężenie wapnia > 10,8 mg/dL, która utrzymywała się w kilku kolejnych oznaczeniach. Od 2006 roku do chwili obecnej do badania włączono 30 chorych, charakterystykę grupy badanej podano w tabeli I. W trakcie obserwacji jeden chory wypadł z badania. W badanej grupie średni czas wystąpienia hiperkalcemii po przeszczepieniu nerki, definiowanej jako stężenie wapnia > 10,2 mg/dL wynosił 28 ± 27 miesięcy (0,8-95,8; mediana 17,8; IQR 5,7-46). U wszystkich chorych lek stosowano w początkowej dawce 30 mg/dobę. W zależności od odpowiedzi klinicznej, tolerancji oraz wyników badań laboratoryjnych - stężenie wapnia, fosforanów i aktywność iPTH dawkę leku modyfikowano. Dawkowanie cynakalcetu w badanej grupie przedstawiono w tabeli 2. Średni czas włączenia do badania wynosił 43 ± 37 miesięcy po KT (4,7-157; mediana 33; IQR 14,9-57,8).

Analiza statystyczna

Charakterystykę badanych grup chorych przedstawiono przy pomocy standardowych metod statystyki opisowej. Dla zmiennych ciągłych podano średnie i odchylenia standardowe lub mediany z przedziałami międzykwartylowymi. Dane jakościowe przedstawiono jako częstości absolutne i względne.

Istotność zaobserwowanych w badaniu różnic (koniec leczenia vs wartość wyjściowa), a także różnic pomiędzy wartościami wyjściowymi pomiarów (1 vs 2 KT) testowano odpowiednio przy pomocy testów t-Studenta dla grup zależnych i niezależnych. Dla wszystkich testów statystycznych poziom istotności - błąd I rodzaju - ustalono na 5%. Obliczenia prowadzono przy pomocy oprogramowania SAS w 9.3 (SAS Institute, Cary, NC, USA).

Wyniki

W trakcie obserwacji czynność nerki przeszczepionej pozostawała stabilna - średnie stężenie kreatyniny wynosiło 1,26 ± 0,4 mg/dL (0,6-2,3, mediana 1,2; IQR 1,1-1,4), eGFR CKD-EPI 64 ± 25 ml/min/1,73m² (31-136, mediana 60; IQR 49-73).

Wyjściowe stężenia wapnia i fosforanów

Tabela I
Charakterystyka grupy badanej.
Patients clinical data.

cecha	średnia/mediana/zakres/liczba(%)
pleć (liczba)	
K	14 (47)
M	16 (53)
czas dializ przed KT (miesiące)	
średnia + SD	64 ± 38 (16-152)
mediana + zakres	55 (36-88)
rodzaj dializy (liczba)	
hemodializa (HD)	21 (72)
dializa otrzewnowa (DO)	4 (14)
HD+DO	4 (14)
przetrwala nadczynność przytarczyc (liczba)	
gruczolak	22 (75)
rozlany przerost	8 (25)

Tabela II
Dawkowanie cynakalcetu.
Dosage of cinacalcet.

Dawka docelowa cynakalcetu	Liczba chorych (%)
30 mg → 15 mg	4 (13)
30 mg → 30 mg	17 (57)
30 mg → 45 mg	1 (3)
30 mg → 60 mg	5 (17)
30 mg → 90 mg	3 (10)

wynosiły odpowiednio 11,9 mg/dL \pm 0,7 (10,8-13,8) i 2,2 mg/dL \pm 0,5 (1,3-3,0), a aktywność iPTH 490 pg/mL \pm 228 (164-992). Leczenie cynakalcetem skutkowało istotnym statystycznie zmniejszeniem stężenia wapnia [koniec obserwacji 9,9 mg/dL \pm 0,7 (8,7-11,7); $p < 0,001$] oraz zmniejszeniem aktywności iPTH [308 pg/ml \pm 199 (117-1000); $p < 0,001$]. Po zastosowanym leczeniu obserwowano również istotny statystycznie wzrost fosfatemii [2,8 mg/dL \pm 0,6 (1,7-4,0); $p < 0,001$]; szczegóły przedstawiono na wykresie 2 (leczenie cynakalcetem).

Średni czas leczenia cynakalcetem w momencie analizy wynosił 17 \pm 22 miesięcy (1-98, mediana 9,9; IQR 3-20).

Zgodnie ze Stanowiskiem Zespołu Ekspertów [16] dotyczącym stosowania cynakalcetu u chorych z hiperkalcemią w przebiegu przetrwalej nadczynności przytarczyc po przeszczepieniu nerki u 4 chorych z powodu prawidłowego stężenia wapnia powyżej 6 miesięcy podjęto próbę odstawienia leku. U 5 chorych zaprzestano leczenia po wykonaniu paratyroidektomii.

Średnie stężenie wapnia w grupie pacjentów po paratyroidektomii w 3 i 6 miesiącu po zabiegu wynosiło odpowiednio 10,3 \pm 0,6 mg/dL (9,5-11; $n=4$) oraz 9,6 \pm 0,5 (9-9,9; $n=3$). W grupie chorych, u których wycofano cynakalcet z powodu normokalcemii średnie stężenie wapnia w 3 i 6 miesiącu po zaprzestaniu leczenia wynosiło odpowiednio: 10,6 \pm 0,9 (9,3-11,3; $n=4$) oraz 10,4 \pm 0,9 mg/dL (9,6-11,3; $n=3$).

W trakcie analizy porównano grupy chorych po pierwszym ($n=18$) i drugim ($n=12$) przeszczepieniu nerki lecz nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy tymi grupami.

U 5 kobiet (16%) obserwowano działania niepożądane ze strony przewodu pokarmowego pod postacią nudności i wymiotów. Jedna z tych osób z powodu nietolerancji ze strony przewodu pokarmowego odstawiła lek, co skutkowało natychmiastowym nawrotem hiperkalcemii.

Dyskusja

W przeprowadzonym badaniu wykazano, że cynakalcet skutecznie obniża stężenie wapnia i aktywność PTH oraz zwiększa stężenie fosforanów u chorych po przeszczepieniu nerki z hiperkalcemią w przebiegu przetrwalej nadczynności przytarczyc. Wyniki te są spójne z jedynym dotychczas przeprowadzonym randomizowanym badaniem prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby, kontrolowanym placebo oceniającym skuteczność stosowania cynakalcetu w tej grupie chorych oraz metaanalizą dotyczącą prospektywnych i retrospektywnych badań (21 badań, 411 pacjentów), a także z wynikami mniejszych badań [17,18]. W przywołanym randomizowanym badaniu [17] wykazano dużą skuteczność cynakalcetu w redukcji kalcemii (pierwszorzędowy punkt końcowy) oraz zmniejszeniu aktywności PTH i zwiększeniu stężenia fosforanów (drugorzędowe punkty końcowe).

W prezentowanym badaniu cynakalcet okazał się być lekiem bezpiecznym i dobrze tolerowanym. Stwierdzono podobny odsetek działań niepożądanych ze strony przewodu pokarmowego ($n=5$, 16%), w porównaniu

z randomizowanym badaniem (15%) [17]. W dostępnej metaanalizie odsetek działań niepożądanych ze strony przewodu pokarmowego był nieco niższy i wynosił 5,8 % [18]. Dolegliwości miały charakter łagodny i rzadko były powodem odstawienia leku [17,18].

Niektórzy autorzy wskazują na potencjalną możliwość nefrotoksycznego działania kalcymimetyków. W kilku eksperymentalnych badaniach wykazano, że PTH odgrywa istotną rolę w regulacji przepływu krwi przez nerki i funkcjonowaniu komórek mezangialnych [19,20]. Inni jako potencjalną przyczynę pogorszenia czynności nerki wskazują na hiperkalcierię i kalcyfikację cewek wtórnej do zmniejszenia aktywności PTH [21]. W prezentowanym badaniu oraz dostępnych publikacjach [17,18] w trakcie leczenia nie obserwowano pogorszenia czynności przeszczepionej nerki.

Brak jest jednoznacznych danych wskazujących jak długo leczenie cynakalcetem powinno być prowadzone. Wiele badań pokazuje nawrót hiperkalcemii wkrótce po odstawieniu leku [22,23]. Stanowisko Zespołu Ekspertów dotyczące stosowania cynakalcetu u chorych z hiperkalcemią w przebiegu przetrwalej nadczynności przytarczyc po przeszczepieniu nerki [16] zaleca 6 miesięczny okres normokalcemii, a następnie próbę odstawienia leku. W prezentowanym badaniu w grupie chorych, u których wycofano cynakalcet z powodu normokalcemii średnie stężenie wapnia w 3 i 6 miesiącu po zaprzestaniu leczenia wynosiło odpowiednio: 10,6 \pm 0,9 oraz 10,4 \pm 0,9 mg/dL, natomiast średnie stężenie wapnia w grupie pacjentów po paratyroidektomii w 3 i 6 miesiącu po zabiegu wynosiło odpowiednio 10,3 \pm 0,6 mg/dL oraz 9,6 \pm 0,5. Ze względu na małą liczebność grup i krótki okres obserwacji wartość danych jest ograniczona i wymaga dalszej weryfikacji, natomiast zaznacza się trend normokalcemii dla leczenia operacyjnego i nawrotu hiperkalcemii po odstawieniu cynakalcetu.

Autorzy komentarza do badania Evenepoela [24] podkreślają brak jednoznacznych danych potwierdzających korzystny wpływ terapii cynakalcetem na metabolizm kostny pomimo skutecznej redukcji kalcemii i zmniejszenia aktywności PTH.

W cytowanym wielokrotnie badaniu [17] nie wykazano istotnych statystycznie różnic w gęstości mineralnej szyjki kości udowej badanej metodą DXA w grupie leczonej cynakalcetem w porównaniu do kontroli otrzymującej placebo, co być może związane jest ze zbyt krótkim okresem obserwacji. Dodatkowo na potwierdzenie swojej tezy Coyne i Stantos [24] przytaczają kolejne badanie [25], w którym 10 pacjentom z hiperkalcemią w przebiegu przetrwalej nadczynności przytarczyc wykonano biopsję kości. U 4 z nich stwierdzono niski obrót kostny przed włączeniem cynakalcetu, natomiast po 18-24 miesiącach niski obrót kostny cechował już 8 biopsji kości, a 5 niewykrwalne kościotwórcze, pomimo normalizacji stężenia wapnia w surowicy i obniżenia aktywności PTH.

Coyne i Stantos jednoznacznie wskazują zmianę strategii postępowania u osób z wtórną nadczynnością przytarczyc, a przy ciężkiej wtórnej nadczynności przytarczyc (PTH > 800 pg/mL) rekomendują paratyro-

idektomię wyprzedzającą (przed KT) jako najlepszą opcję leczenia i jednocześnie prewencję przetrwalej nadczynności przytarczyc [24].

Pomimo istniejących wątpliwości, przy przetrwalej nadczynności przytarczyc cynakalcet może stanowić terapeutyczną alternatywę dla paratyroidektomii lub może stanowić leczenie pomostowe do czasu interwencji chirurgicznej. Potencjalna przewaga cynakalcetu nad leczeniem operacyjnym polega na: 1. możliwości optymalizacji dawki leku w zależności od stężenia wapnia i aktywności PTH w surowicy, 2. umożliwieniu stosowania witaminy D po normalizacji kalcemii oraz 3. uniknięciu ewentualnych powikłań chirurgicznych po usunięciu przytarczyc.

Aspektem, o którym trudno zapomnieć rozważając przewlekłe leczenie cynakalcetem, jest niewątpliwie jego koszt, w tej chwili lek nie jest refundowany, a w badanej grupie chorych jest stosowany poza wskazaniami rejestracyjnymi.

W świetle przedstawionych danych i dostępnych badań cynakalcet okazuje się skuteczną i bezpieczną opcją do korekcji stężenia wapnia u chorych z przetrwalej nadczynnością przytarczyc i stanowić może alternatywę dla chirurgicznej paratyroidektomii. Konieczne są jednak dalsze badania oceniające wpływ cynakalcetu na metabolizm kostny, a także działania umożliwiające zastosowanie leku w szerszej grupie chorych po przeszczepieniu nerki.

Piśmiennictwo

1. Malluche HH, Monier-Faugere MC, Herberth J: Bone disease after renal transplantation. *Nat Rev Nephrol.* 2010; 6: 32-40.
2. Zhang R, Chouhan KK: Metabolic bone diseases in kidney transplant recipients. *World J Nephrol.* 2012; 1: 127-133.
3. Evenepoel P, Claes K, Kuypers D, Maes B, Bammens B, Vanrenterghem Y: Natural history of parathyroid function and calcium metabolism after kidney transplantation: a single-centre study. *Nephrol Dial Transplant.* 2004; 19: 1281-1287.
4. Muirhead N, Zaltman JS, Gill JS, Churchill DN, Poulin-Costello M. et al: Hypercalcemia in renal transplant patients: prevalence and management in Canadian transplant practice. *Clin Transplant.* 2014; 28: 161-165.
5. Stavroulopoulos A, Cassidy MJ, Porter CJ, Hovrouk DJ, Roe SD: Vitamin D status in renal transplant recipients. *Am J Transplant.* 2007; 7: 2546-2552.
6. Perrin P, Caillard S, Javier RM, Braun L, Heibel F. et al: Persistent hyperparathyroidism is a major risk factor for fractures in the five years after kidney transplantation. *Am J Transplant.* 2013; 13: 2653-2663.
7. Torregrosa JV, Bergua C, Martinez de Osaba MJ, Oppenheimer F, Campistol JM: Evolution of secondary hyperparathyroidism after kidney transplantation in patients receiving cinacalcet on dialysis. *Transplant Proc.* 2009; 41: 2396-2398.
8. Mazzaferro S, Pasquali M, Taggi F, Baldinelli M, Conte C. et al: Progression of coronary artery calcification in renal transplantation and the role of secondary hyperparathyroidism and inflammation. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2009; 4: 685-690.
9. Ozdemir FN, Afsar B, Akgul A, Usluoğullari C, Akçay A, Haberal M: Persistent hypercalcemia is a significant risk factor for graft dysfunction in renal transplantation recipients. *Transplant Proc.* 2006; 38: 480-482.
10. Gwinner W, Suppa S, Mengel M, Hoy L, Kreipe HH. et al: Early calcification of renal allografts detected

- by protocol biopsies: causes and clinical implications. *Am J Transplant.* 2005; 5: 1934-1941.
11. **Messa P, Regalia A, Alfieri CM, Cresseri D, Forzenigo L. et al:** Current indications to parathyroidectomy in CKD patients before and after renal transplantation. *J Nephrol.* 2013; 26: 1025-1032.
 12. **Kalantar-Zadeh K, Molnar MZ, Kovesdy CP, Mucsi I, Bunnapradist S:** Management of mineral and bone disorder after kidney transplantation. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2012; 21: 389-403.
 13. **Apostolou T, Damianou L, Kotsiev V, Drakopoulos S, Hadjiconstantinou V:** Treatment of severe hypercalcemia due to refractory hyperparathyroidism in renal transplant patients with the calcimimetic agent cinacalcet. *Clin Nephrol.* 2006; 65: 374-377.
 14. **Coco M, Glicklich D, Faugere MC, Burris L, Bogner I. et al:** Prevention of bone loss in renal transplant recipients: a prospective, randomized trial of intravenous pamidronate. *J Am Soc Nephrol.* 2003; 14: 2669-2676.
 15. **Torregrosa JV, Barros X:** Management of hypercalcemia after renal transplantation. *Nefrologia* 2013; 33: 751-757.
 16. **Rutkowski B, Durlik M, Nowicki M, Więcek A:** Stanowisko Zespołu Ekspertów dotyczące stosowania cynacalcetu u chorych z hiperkalcemią w przebiegu przewlekłej nadciężności przytarczyc po przeszczepieniu nerki. *Forum Nefrologiczne* 2014; 7: 33-37.
 17. **Evenepoel P, Cooper K, Holdaas H, Messa P, Mourad G. et al:** A randomized study evaluating cinacalcet to treat hypercalcemia in renal transplant recipients with persistent hyperparathyroidism. *Am J Transplant.* 2014; 14: 2545-2555.
 18. **Cohen JB, Gordon CE, Balk EM, Francis JM:** Cinacalcet for the treatment of hyperparathyroidism in kidney transplant recipients: a systematic review and meta-analysis. *Transplantation* 2012; 94: 1041-1048.
 19. **Massfelder T, Parekh N, Endlich K, Saussine C, Steinhausen M, Helwig JJ:** Effect of intrarenally infused parathyroid hormone-related protein on renal blood flow and glomerular filtration rate in the anaesthetized rat. *Br J Pharmacol.* 1996; 118: 1995-2000.
 20. **Jespersen B, Randlov A, Abrahamson J, Fogh-Andersen N, Kanstrup IL:** Effects of PTH(1-34) on blood pressure, renal function, and hormones in essential hypertension: the altered pattern of reactivity may counteract raised blood pressure. *Am J Hypertens.* 1997; 10: 1356-1367.
 21. **Courbebaisse M, Diet C, Timsit MO, Mamzer MF, Thervet E. et al:** Effects of cinacalcet in renal transplant patients with hyperparathyroidism. *Am J Nephrol.* 2012; 35: 341-348.
 22. **Serra AL, Savoca R, Huber AR, Hepp U, Delsignore A. et al:** Effective control of persistent hyperparathyroidism with cinacalcet in renal allograft recipients. *Nephrol Dial Transplant.* 2007; 22: 577-583.
 23. **Leca N, Laftavi M, Gundroo A, Kohli R, Min I:** Early and severe hyperparathyroidism associated with hypercalcemia after renal transplant treated with cinacalcet. *Am J Transplant.* 2006; 6: 2391-2395.
 24. **Coyne DW, Santos RD:** Evaluating the safety and rationale for cinacalcet posttransplant hyperparathyroidism and hypercalcemia. *Am J Transplant.* 2014; 14: 2446-2447.
 25. **Borchhardt KA, Diarra D, Sulzbacher I, Benesch T, Haas M, Sunder-Plassmann G:** Cinacalcet decreases bone formation rate in hypercalcemic hyperparathyroidism after kidney transplantation. *Am J Nephrol.* 2010; 31: 482-489.