



Исследования по МКН при ХБП

Ряснянский В.Ю.
Кафедра внутренних болезней и нефрологии
СЗГМУ им. И.И. Мечникова

Великий Новгород, июнь 2013

Доклад подготовлен в рамках
сотрудничества с компанией Amgen.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Почему это так важно?

Один из важнейших критериев работы – достижение определенных результатов после медицинских вмешательств (качество результата)

Эти результаты определяются как изменения в текущем и будущем состоянии здоровья, которые могут быть связаны с медицинской помощью (Donabedian A, 1980)

We would not choose any treatment with poor outcomes

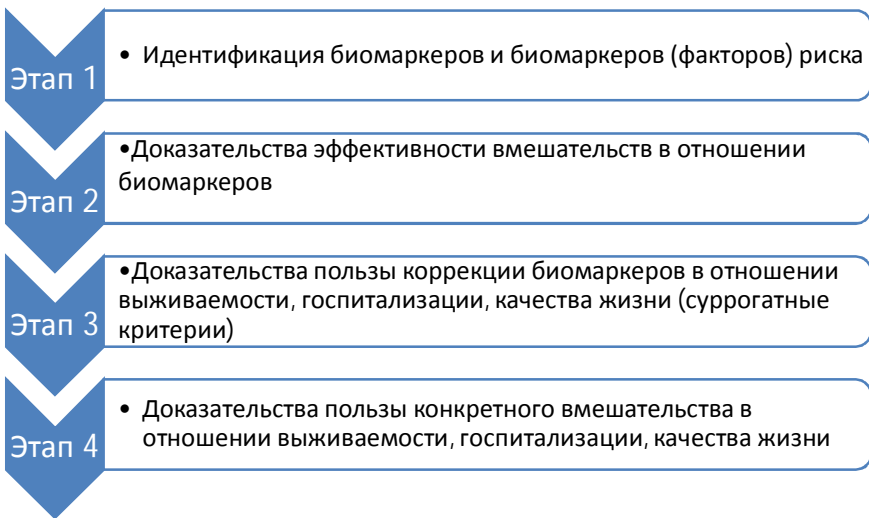
Классификация критериев результативности оценки медицинских вмешательств

1. **Биомаркер:** “показатель, который можно объективно измерить и оценить как индикатор нормального биологического или патологического процесса или фармакологического ответа или интервенции”
2. **Биомаркер риска (фактор риска):** “биомаркер отражающий фактор риска болезни”
3. **Суррогатный критерий:** “биомаркер влияющий на истинный критерий. Суррогатный критерий должен иметь предиктивную силу в отношении истинных клинических критериев, что обосновывается эпидемиологическими, терапевтическими, патофизиологическими или другими научно обоснованными данными”
4. **Истинный критерий:** “показатель или переменная величина, отражающая продолжительность жизни и то как пациент себя чувствует и функционирует”

[Biomarkers Definitions Working Group, 2001].

Суррогатные маркеры удобны, но под маской улучшения качества – они могут скрывать неадекватность оказания помощи конкретному пациенту (William M. Bennet, Nefrol Dial Transplant, 2000)

Этапы поиска доказательства пользы медицинских вмешательств



Место параметров МКН при ХБП среди показателей результативности вмешательств



БИОМАРКЕРЫ МКН ХБП И ИХ КОРРЕКЦИЯ

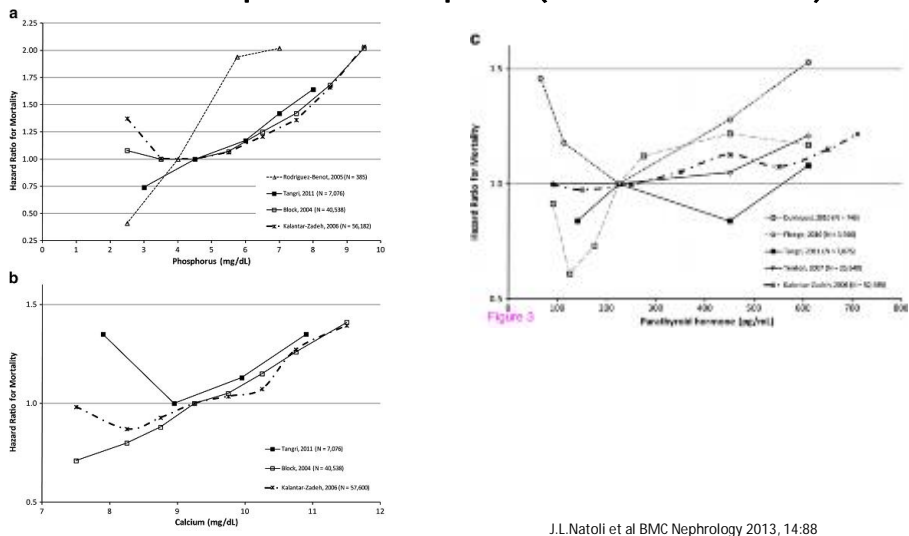
Вопросы

иПТГ, кальций и фосфор- биомаркеры МКН при ХБП.

- 1. Есть ли возможность изменения прогноза посредством вмешательств их изменяющих?**
2. Можно ли считать иПТГ, кальций и фосфор суррогатными критериями эффективности терапевтических вмешательств при ХБП?

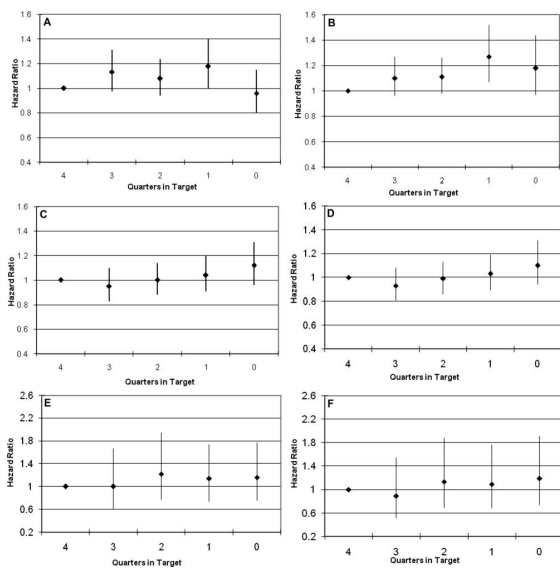
Доказать сложно.

Основные лабораторные показатели МКН и риск смерти (метаанализ)



J.L.Natoli et al BMC Nephrology 2013, 14:88

Нейтральный эффект достижения целевых показателей МКН в отношении 2-х летней летальности у пациентов на диализе. (анализ почечного регистра Объединенного Королевства)



Нескорректированный и скорректированный (по полу, возрасту, расе, причине тХПН, модальности ЗПТ, альбумину и т.д.) риск в зависимости от достижения в течении первого года ЗПТ целевых показателей (KDOQI) по фосфору (A, B), кальцию (C, D) и иПТГ (E, F)

N. Tangri et al, Am J Kidney Dis. 2011;57(3):415-421

Положительный эффект достижения целевых показателей МКН в отношении летальности у пациентов на диализе

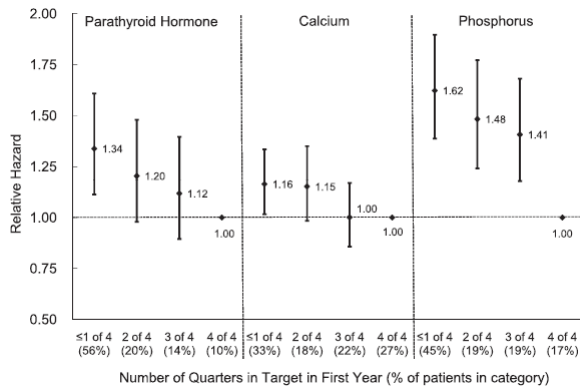


Figure 4. Time in target: Relationship between quarters in target and risk for death. HR and 95% CI for number of quarters in target PTH, Ca, and P. Values in parentheses represent the proportion of patients in each category at baseline.

Danese MD, et al. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2008;3:1423-1429

Максимальный эффект при достижении 3-х целевых показателей МКН

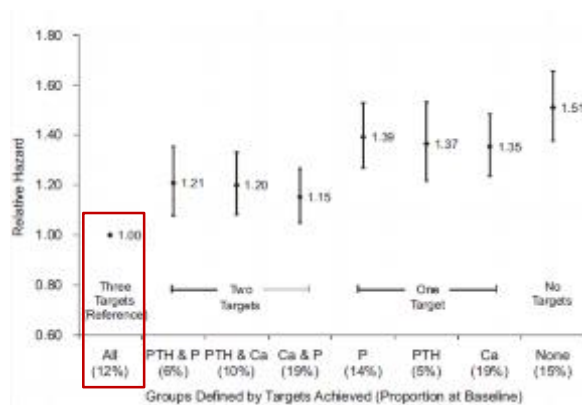


Figure 2. Simultaneous control: Relationship between KDOQI targets achieved and risk for death (model 1). Hazard ratios (HR) and 95% confidence intervals (CI) for various combinations of achieving KDOQI target values for PTH, Ca, and P are shown. Values in parentheses represent the proportion of patients in each category at baseline.

Danese MD, et al. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2008;3:1423-1429

Выводы

- Доказательства ассоциативных связей МКН при ХБП с летальностью не вызывают сомнений
- В обычной клинической практике доказательства пользы их коррекции в отношении летальности – противоречивы
- Только интервенционные исследования могут помочь в установлении таких связей

Проблемы организации исследования при ХБП

- **Этические требования** не дают возможности назначить плацебо – есть целевые показатели, значит мы не имеем права не лечить
- Данные о пользе коррекции основаны на **мнении экспертов** (обсервационные исследования), доказательства увеличения выживаемости - отсутствуют
- Сравнение идет с традиционной терапией (доказательства пользы которой отсутствуют) – нет **золотого стандарта**
- Вмешательства проводятся **слишком поздно**
- Большой процент **выбытия** из исследования
- Сложность формирования **гомогенных** групп

Основные интервенции при МКН-ХБП

1. **Назначение фосфатбиндеров** – ожидаем: контроль фосфора, остановку развития кальциноза, увеличение выживаемости
2. **Назначение вит. Д и его аналогов** – ожидаем: контроль вторичного гиперпаратиреоза, возможные плейотропные эффекты, увеличение выживаемости, снижение частоты парактиреоидэктомии, и риска переломов
3. **Назначение цинакальцета** – ожидаем: контроль вторичного гиперпаратиреоза, предупреждение гиперкальциемии, облегчения контроля фосфора, увеличение выживаемости, снижение частоты парактиреоидэктомии и риска переломов

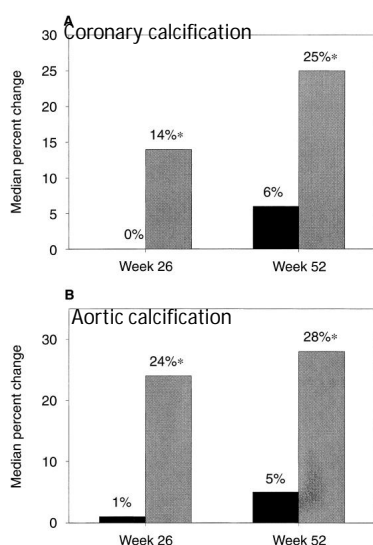
Оценка пользы назначения фосфатбиндеров – снижение риска смерти и кальцификации

КОРРЕКЦИЯ ФОСФОРА

Основные рандомизированные клинические исследования по севеламеру

- Treat-to-Goal - оценка коронарной и аортальной кальцификации у диализных пациентов, принимающих севеламер или препараты кальция (n=200)
- RIND - Renagel in New Dialysis оценка коронарной кальцификации и смертности у новых диализных пациентов, принимающих севеламер или препараты кальция (n=129)
- DCOR - Dialysis Clinical Outcomes Revisited - оценка уровня смертности и частоты госпитализаций пациентов, принимающих севеламер или препараты кальция на протяжении 3 лет (n=2,103)

Treat-to-Goal: севеламер по сравнению с кальций-содержащими фосфатбиндерами в меньшей степени вызывает гиперкальциемию, в большей степени снижает иПТГ и уменьшает прогрессирование коронарной и аортальной кальцификации



Am J Med. 2014;127(10):1002-1010.

Sevelamer attenuates the progression of coronary and aortic calcification in hemodialysis patients

GLAUS M. CHEKIDIS, SILVIA K. BURKE, PAULO RAJAO
for the TREAT TO GOAL WORKING GROUP¹

¹Department of Medicine, University of Medicine at Uppsala, The University, SE-751 85 Uppsala, Sweden; ²Department of Medicine, University of Medicine at Uppsala, SE-751 85 Uppsala, Sweden; ³Department of Medicine, Uppsala University Hospital, SE-751 85 Uppsala, Sweden; ⁴Department of Medicine, Uppsala University Hospital, SE-751 85 Uppsala, Sweden

Fig. 1. (A) Median percentage change in coronary artery calcification scores from baseline to week 26 and week 52 in patients with calcification (scores ≥ 30) at baseline. *Indicates within-treatment, $P < 0.001$. Comparisons between calcium-treated (■) and sevelamer-treated (■) groups, $P = 0.01$ at week 26 and $P = 0.02$ at week 52. Corresponding values for volume score were 9% versus 18% ($P = 0.02$) for sevelamer and calcium at week 26, respectively, and 10% versus 28% ($P = 0.04$) for sevelamer and calcium at week 52, respectively. **(B)** Median percentage change in aortic calcification scores from baseline to week 26 and week 52 in patients with calcification (scores ≥ 30) at baseline. *Indicates within treatment, $P < 0.001$. Comparisons between calcium- and sevelamer-treated groups, $P = 0.01$ at week 26 and $P = 0.02$ at week 52. Corresponding values for volume score were 10% versus 25% ($P = 0.02$) for sevelamer and calcium at week 26, respectively, and 22% versus 37% ($P = 0.05$) for sevelamer and calcium at week 52, respectively.

Главная цель была достигнута

Treat-to-Goal – Основные биохимические маркеры

Польза от Севеламера или вред от Кальция?

Table 2. Main biochemical results at study completion

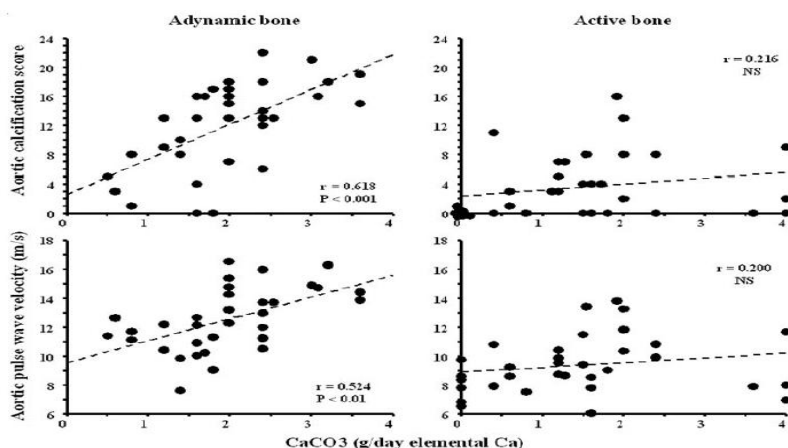
	Sevelamer (N = 99)		Calcium (N = 101)		P value
	Baseline	Final	Baseline	Final	
Phosphorus mg/dL	7.6 ± 1.8	5.1 ± 1.2	7.4 ± 1.9	5.1 ± 1.4	0.33
Calcium mg/dL	9.4 ± 0.7	9.5 ± 0.6	9.3 ± 0.7	9.7 ± 0.7	0.002
Hypocalcemia %	3%	5%	1%	16%	0.04
Calcium-phosphorus product mg/dL ²	71 ± 17	48 ± 17	69 ± 18	49 ± 16	0.12
Intact PTH pg/mL	232	224	200	138	0.11
Total-C mg/dL	181 ± 36	141 ± 28	184 ± 47	182 ± 49	<0.0001
LDL-C mg/dL	102 ± 30	65 ± 21	102 ± 37	103 ± 43	<0.0001
HDL-C mg/dL	44 ± 13	43 ± 10	46 ± 15	45 ± 12	0.16
Triglycerides mg/dL	148	137	139	150	0.22

Hypocalcemia was defined as calcium adjusted for albumin <10.5 mg/dL. Abbreviations are: PTH, parathyroid hormone; LDL-C, low-density lipoprotein cholesterol; HDL-C, high-density lipoprotein cholesterol. Baseline values were established after two-week washout from previous phosphate binder. Values expressed as mean ± SD, except median for intact PTH and triglycerides. P value for Wilcoxon rank sum test comparing change from baseline across treatment groups. Final values are last values carried forward for subjects who dropped out.

NB! В конце исследования средний уровень ИПТГ в группе кальций-содержащих фосфатбиндеров оказался ниже 150 pg/ml

Chertow GM et al *Kidney Int.* 2002;62:245-252;

Корреляция между приемом карбоната кальция и кальцификацией аорты при различных вариантах ренальной остеодистрофии



Значимость приема карбоната кальция в отношении кальциноза зависит от состояния обмена костной ткани

GM London et al Association of Bone Activity, Calcium Load, Aortic Stiffness, and Calcifications in ESRD *Am Soc Nephrol* 19: 1827-1835, 2008

Treat-to-Goal – выводы и критика:

- Контроль уровня сывороточного фосфора эквивалентен в группах севеламера и кальция
- Прогрессия коронарной и аортальной кальцификации значительно выше в группе кальция, чем в группе севеламера,
- Вероятно снижение уровня фосфора и скорости кальцификации может привести к увеличению выживаемости
- Назначение кальцийсодержащих фосфатбиндеров на фоне высокого риска адинамической костной болезни поставило группу сравнения в невыгодные условия, провоцирующие кальцификацию

www.nature.com/scientificdata/

Effects of sevelamer and calcium on coronary artery calcification in patients new to hemodialysis

GEOFFREY A. BLOCK, DAVID M. SHELTON, JAMES EBERHART, RAVINDRA MEHTA, JILL LINDBERGH, ALBERT DUISIACH, and PAOLO RAGGI

Block, Geoffrey A., James Eberhart, Ravindra Mehta, Jill Lindbergh, Albert Duisiach, Paolo Raggi, David M. Shelton, and Geoffrey A. Block. "Effects of sevelamer and calcium on coronary artery calcification in patients new to hemodialysis." *Scientific Data* 6.1 (2017): 1-10. doi:10.1038/sdata0000000. <https://doi.org/10.1038/sdata0000000>

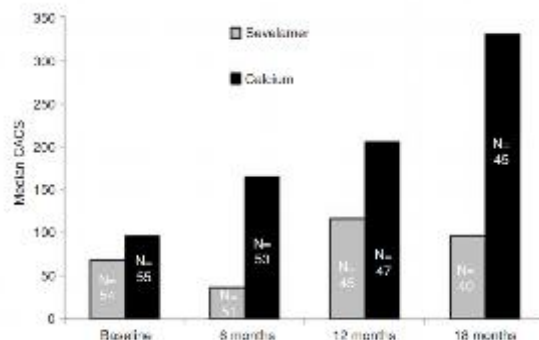


Fig. 3. Median coronary artery calcium score.

RIND Study:
Уменьшение
прогрессии
кальцификации в
группе севеламера

Mortality effect of coronary calcification and phosphate binder choice in incident hemodialysis patients

GA Block¹, P Raggi², A Bellasi³, L Kooienga⁴ and DM Spiegel⁴

¹Clinical Research Division, Denver Nephrology, Denver, CO, USA; ²Department of Cardiology, Emory University, Atlanta, GA, USA; ³Department of Nephrology, San Paolo Hospital, University of Milano, Italy and ⁴Department of Nephrology, University of Colorado Health Sciences Center, Denver, CO, USA

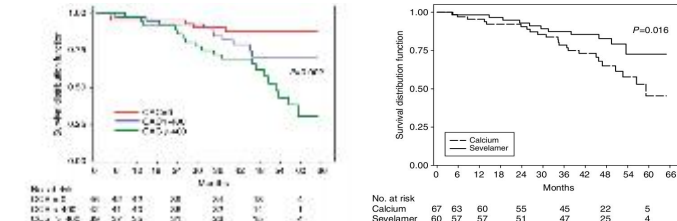


Figure 1 Adjusted survival by baseline CAC score. Multivariable adjusted for age, gender, diabetes, history of atherosclerotic cardiovascular disease, C-reactive protein, albumin, K_t/V , and baseline CAC score association between phosphate binder treatment assignment (calcium versus sevelamer) and survival.

Figure 2 Adjusted survival by phosphate binder assignment. Multivariable adjusted (age, race, gender, diabetes, history of atherosclerotic cardiovascular disease, C-reactive protein, albumin, K_t/V , and baseline CAC score) association between phosphate binder treatment assignment (calcium versus sevelamer) and survival.

RIND Study :

1. У пациентов начинающих ЗПТ методом гемодиализа наличие и выраженность кальциноза выступает значимым предиктором общей смертности.
2. Лечение севеламером ассоциируется со значимым улучшением выживаемости

original article

<http://www.kidney-international.org>

© 2007 International Society of Nephrology

see commentary on page 1041

Effects of sevelamer and calcium-based phosphate binders on mortality in hemodialysis patients

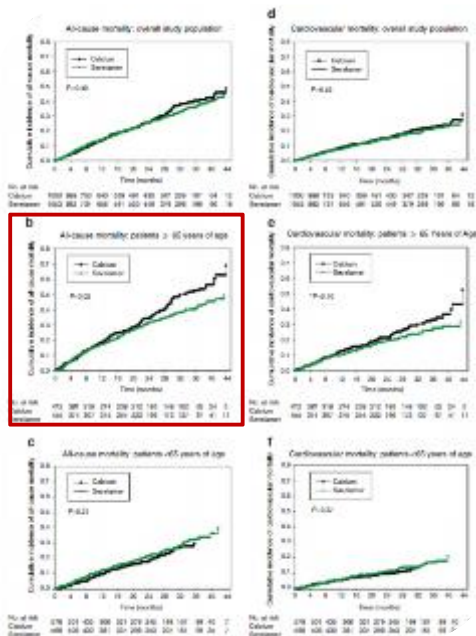
WN Suki¹, R Zabaneh², JL Cangiano³, J Reed⁴, D Fischer⁵, L Garrett⁶, BN Ling^{7*}, S Chasan-Taber⁸, MA Dillon⁹, AT Blair¹⁰ and SK Burke¹¹

¹Renal Section, Department of Medicine, The Kidney Institute and Baylor College of Medicine, Houston, Texas, USA; ²Northwest Louisiana Nephrology, Shreveport, Louisiana, USA; ³Jose Cangiano Nephrology, San Juan, Puerto Rico, USA; ⁴Nephrology Associates, Columbus, Mississippi, USA; ⁵Kidney and Hypertension Center, Cincinnati, Ohio, USA; ⁶Wake Nephrology, Raleigh, North Carolina, USA; ⁷Mountain Kidney Associates, Asheville, North Carolina, USA and ⁸Genzyme Corporation, Cambridge, Massachusetts, USA

Многоцентровое, рандомизированное, открытое, с параллельным дизайном исследование у превалентных гемодиализных пациентов - DCOR (Dialysis Clinical Outcomes Revisited) trial (n=2103)

Цель: сравнение летальности в зависимости от приема кальций-содержащих фосфатбиндеров или севеламера.

DCOR Study- Results



1. Значимых отличий в уровне общей летальности не выявлено.

2. Только в группе пациентов старше 65 лет выявлено значимое снижение летальности.

Suki W, Zabaneh R, Cangiano J, et al. Kidney Int. 2007;72(9):1130-7

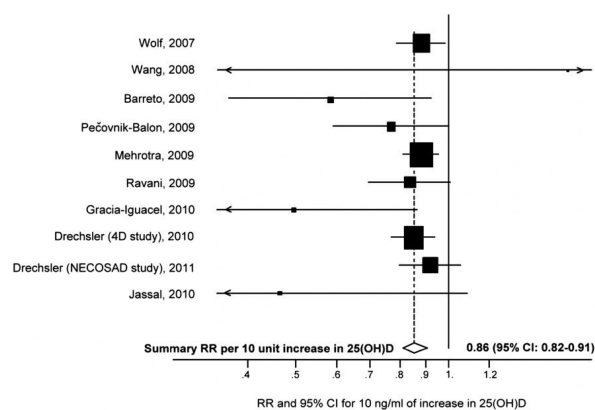
Выводы

- Действительно в ряде случаев в отношении выживаемости севелимер имеет преимущества перед карбонатом кальция
- Поскольку в условиях включения исследования не учитывался риск назначения кальцийсодержащих фосфатбиндеров при АКБ разница в выживаемости могла быть обусловлена их отрицательным действием

Контроль ПТГ, плейотропные эффекты – увеличение выживаемости

ВИТАМИН Д И АНАЛОГИ

Повышение риска смерти и дефицит вит. Д (метаанализ 10 наблюдательных исследований, n=6853)



Повышение уровня 25(OH)D на 10 нг/мл снижает риск смерти на 14%

Pilz et al Am J Kidney Dis. 2011;58(3):374-382

Лечение низкими дозами кальцитриола (0.25 to 0.5 $\mu\text{g}/\text{d}$,) на додиализных стадиях ХБП ассоциируется с лучшей выживаемостью

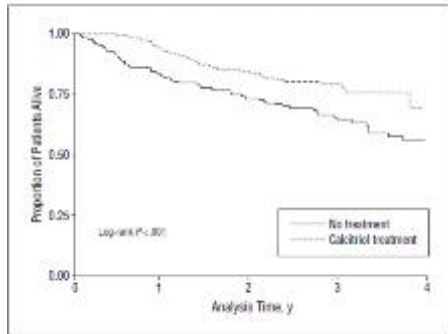


Figure 2. Kaplan-Meier curves for all-cause mortality, comparing calcitriol-treated vs untreated patients.

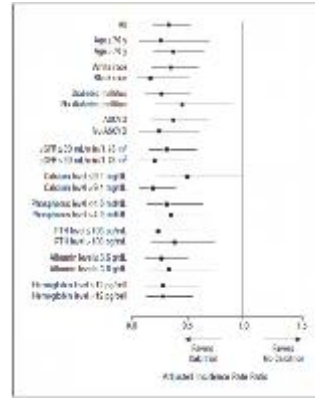


Figure 3. Incidence rate ratios (95% confidence intervals) for all-cause mortality before dialysis in the fully adjusted Poisson regression models comparing calcitriol-treated vs untreated patients for various subgroups. ASCVD indicates atherosclerotic cardiovascular disease; eGFR, estimated glomerular filtration rate; and PTH, parathyroid hormone. To convert albumin to grams per liter, multiply by 10; calcium to micromoles per liter, multiply by 0.25; hemoglobin to grams per liter, multiply by 10; phosphorus to millimoles per liter, multiply by 0.323; and PTH to nanograms per liter, multiply by 100.

Назначение альфакальцидола (0.25 -1.5 мг), ассоциируется с улучшением выживаемости (n=242, длительность терапии 61±23 мес) – обсервационное исследование

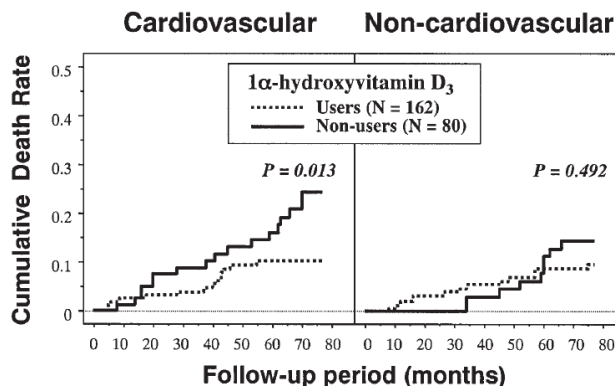
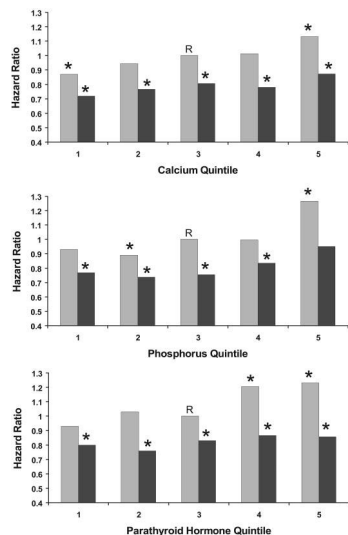


Fig. 1. Kaplan-Meier analysis of association of use of 1-hydroxyvitamin D₃ and risk of death from cardiovascular and noncardiovascular causes in a cohort of 242 haemodialysis patients. The difference in the survival curves between the two groups was assessed by log-rank test.

T. Shoji et al. Nephrol Dial Transplant (2004) 19: 179-184

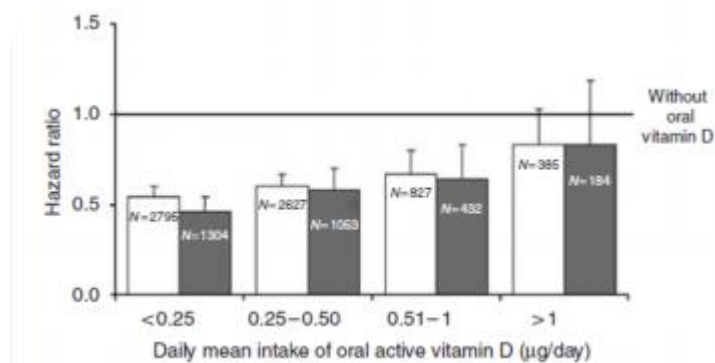
Пациенты, получающие в/в формы витамина Д имеют преимущества в выживаемости (n=51307)



- HR for mortality according to baseline quintiles of serum calcium, phosphorus, and intact parathyroid hormone.
- Dark bars represent the effect of receiving injectable vitamin D, and light bars represent the effect of not receiving injectable vitamin D. R, reference category. *P 0.05.

J Am Soc Nephrol 16: 1115-1125, 2005

Взаимосвязь между риском смерти и дозой вит. Д (обсервационное исследование CORES)



M Naves-Draz et al.: Oral vitamin D and hemodialysis survival Kidney International (2008) 74, 1070-1078

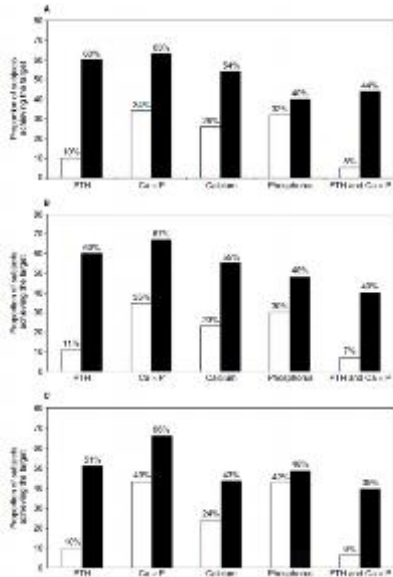
Вит. Д

- Лечение Вит. Д понижает уровень иПТГ, но может повышать кальций и фосфор – разнонаправленное действие на биомаркеры МКН при ХБП
- Существующие подходы основаны на обсервационных данных, которые в большинстве случаев говорят о пользе, особенно когда имеют место низкие дозы
- Эти данные подкрепляются экспериментальными работами, в которых оценивается механизмы потенциальной пользы
- Однако, мы всегда должны помнить о потенциальных побочных эффектах
- РКИ свидетельствующих о пользе в отношении выживаемости нет

Гипотеза: Коррекция ПТГ, кальция, фосфора приводит к замедлению кальцификации и улучшению выживаемости

КАЛЬЦИМИМЕТИКИ

Достижение целевых показателей МКН при ХБП на фоне терапии цинакалцетом по данным РКИ (n=1136)



- 3 плацебо- контролируемых, двойных слепых РКИ, исследуемый препарат цинакалцет, группа сравнения – традиционная терапия без цинакалцета, продолжительность 26 недель:
- Исследование А, 2001-2002 гг, США, Канада, n=410
 - Исследование В: Европа, Австралия n=331, Исследование С: США, Канада, Австралия n=395,
- Целевые значения:
- **иПТГ** ≤ 300 pg/mL,
 - **Кальций** 8.4 to 9.5 mg/dL,
 - **Фосфор** 3.5 to 5.5 mg/dL,
 - **Ca x P** < 55 mg²/dL².

Moe et al: Achieving K/DOQI goals with cinacalcet HCl *Kidney International*, Vol. 67 (2005), pp. 760–771

Kidney International, Vol. 68 (2005), pp. 1793–1800

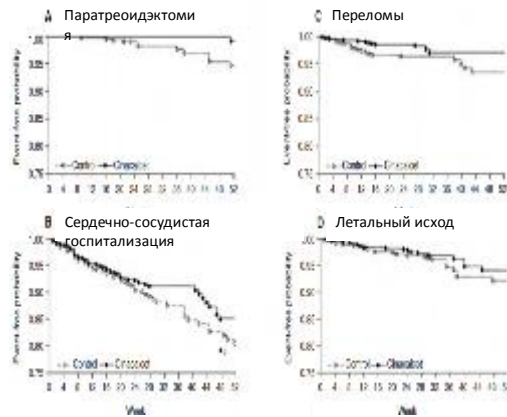
Effects of the calcimimetic cinacalcet HCl on cardiovascular disease, fracture, and health-related quality of life in secondary hyperparathyroidism

JOHN CUNNINGHAM, MARK DANESE, KURT OLSON, PRESTON KLASSEN, and GLENN M. CHERTOW

University College London, The Middlesex Hospital, London, UK; Outcomes Insights, Inc., Newbury Park, California; Amgen, Inc., Thousand Oaks, California; and Department of Medicine, University of California, San Francisco, California

Комбинированный анализ частоты паратиреоидэктомии, переломов, госпитализации и летальности по данным 4 отдельных рандомизированных, двойных слепых, плацебо-контролируемых клинических исследований у пациентов с вторичным неконтролируемым гиперпаратиреозом (iPTH ≥ 300 pg/mL)

Эффективность цинакальцета в отношении
 А. паратиреоидэктомии,
 В. переломов,
 С. сердечно-сосудистой госпитализации
 D. летального исхода

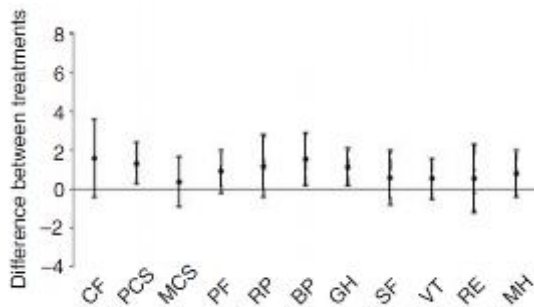


Clinical outcome	Events per 100 subject-years		Hazard ratio ^a (95% CI)	P value for hazard ratio
	Cinacalcet	Control		
Parathyroidectomy	0.3	4.1	0.07 (0.01-0.55)	0.009
Fracture	3.2	6.9	0.46 (0.22-0.95)	0.04
Cardiovascular hospitalization	15.0	19.7	0.66 (0.43-0.96)	0.005
All-cause hospitalization	67.0	71.0	1.03 (0.87-1.22)	0.74
Mortality	5.2	7.4	0.81 (0.65-1.01)	0.47

^aPochoo was used as the reference group

Cunningham et al. Cinacalcet and clinical outcomes in dialysis patients *Kidney International*, Vol. 68 (2005), pp. 1793-1800

Улучшение показателей качества жизни (опросник SF-36) при приеме цинакальцета



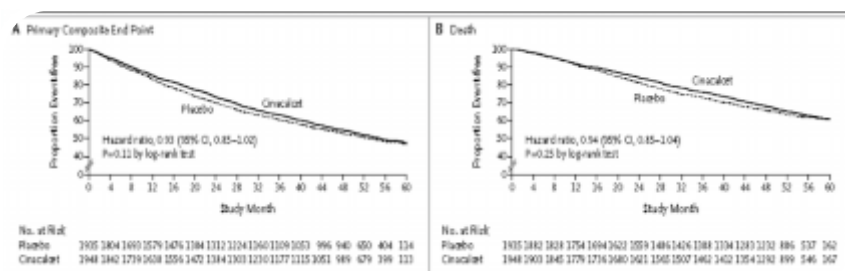
Достоверное улучшение по шкалам:
 Куммулятивная шкала физического функционирования,
 Боль,
 Общее здоровье,
 Физическое функционирование.

Cunningham et al. Cinacalcet and clinical outcomes in dialysis patients *Kidney International*, Vol. 68 (2005), pp. 1793-1800

Цинакалцет, предпосылки исследования EVOLVE

- Данные РКИ 2001-2003 гг свидетельствуют о значительном увеличении доли пациентов имеющих целевые показатели МКН
- При назначении цинакалцета по сравнению с плацебо значительно уменьшается частота паратиреидэктомии и переломов, имеется тенденция к снижению летальности, которая не достигла статистической значимости
- У пациентов получавших цинакалцет повышаются показатели качества жизни, связанные с физическим функционированием

Исследование EVOLVE (n=3883)

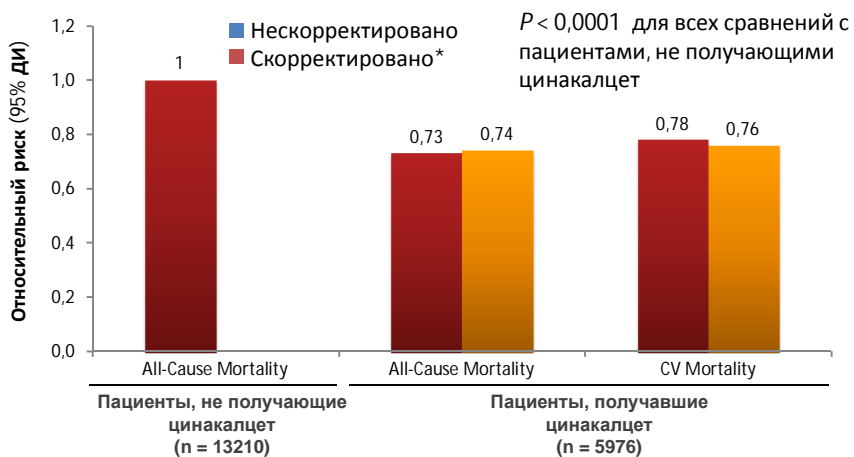


С формальной точки зрения результат нейтральный

Другие исследования цинакалцета

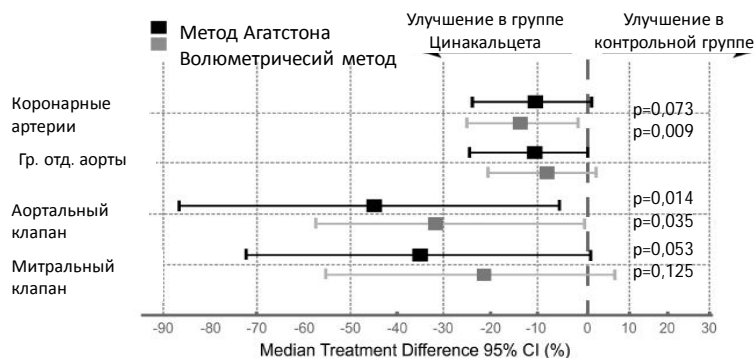
- Обсервационные данные
- РКИ по влиянию на кальцификацию
- Внедрение алгоритмов терапии

Применение цинакалцета ассоциируется со значимым снижением общей и сердечно-сосудистой летальности (проспективное обсервационное исследование n=19186)



*Скорректировано по демографич. данным, соп. заболеваниям, кол-ву дней госпитализации, сосуд. доступу и лаб. данным. Все пациенты получали аналоги витамина D.
Block GA, et al. *KidneyInt.* 2010;78:578-589.

Исследование ADVANCE – РКИ с целью оценки воздействия терапии на основе цинакальцета на развитие кальциноза сосудов в сравнении со схемой на основе витамина Д



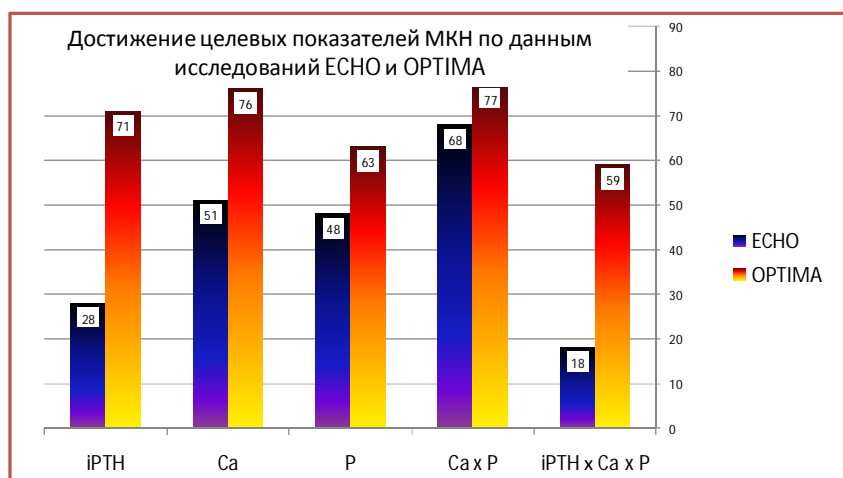
Результаты:
Несмотря на отсутствие в ряде случаев достоверной разницы (зависит от метода оценки), общая тенденция - замедление прогрессии в группе Цинакальцета

Вопросы: длительность, гомогенность групп, выбор метода оценки

P Raggi et al Nephrol Dial Transplant (2011) 26: 1327–1339

ЕCHO – обсервационное исследование без строгого алгоритма
VS

ОПТИМА - рандомизированное исследование с четким алгоритмом



Urena P. et al., Nephrol Dial Transplant (2009) 24: 2852–2859
Messa P. et al. Clin J Am Soc Nephrol 2008; 3: 36-45

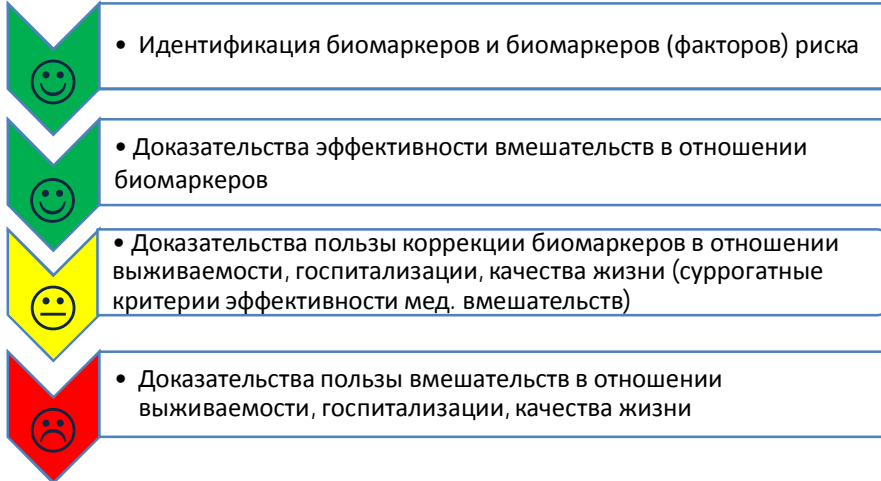


Выводы

- Накопившиеся данные наблюдений применения цинакалцета в клинической практике свидетельствуют о его возможной пользе в отношении выживаемости
- Сложность патогенеза МКН и методов оценки predisполагают к неоднородности клинической картины, влияющей на выборку и результаты дальнейшего анализа
- Эффективность цинакалцета в отношении биомаркеров значительно повышается если в условиях его применения стоит требование четкого соблюдения единого алгоритма по всем аспектам терапии МКН



Где мы в лечении МКН при ХБП?



Заключение

1. Пользу коррекции биомаркеров МКН при ХБП очень сложно доказать.
2. Организация РКИ очень сложный процесс, в случае ХБП эти сложности умножаются
3. Доказательная медицина не в состоянии решить вопросы клинической медицины в случае МКН при ХБП
4. С клинической точки зрения – это нормальная ситуация - реальная практика гораздо разнообразней «прокрустова ложа» РКИ

СПАСИБО ЗА ВНИМАНИЕ

Частота паратиреоидэктомий

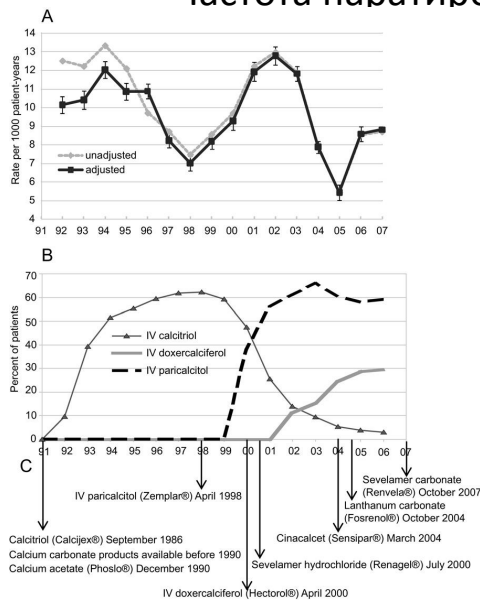


Figure 1. Unadjusted and adjusted parathyroidectomy incidence rates with confidence intervals for (A) study groups in each index year, (B) percentage of patients using vitamin D in the prior year, and (C) years that specific phosphate binders, new vitamin D products, and a calcimimetic were approved by the US Food and Drug Administration. Abbreviation: IV, intravenous.

Li et al Am J Kidney Dis. 2011;57(4):602-611