

Je variabilita v hodnotách hemoglobinu opravdu rizikovým faktorem mortality?

Eckardt KU, Kim J, Kronenberg F, et al. Hemoglobin variability does not predict mortality in European hemodialysis patients. JASN 2010;21:1765–1775.

O cílových hodnotách hemoglobinu (Hb) u nemocných s chronickými onemocněními ledvin (CKD) se stále ještě diskutuje. Jisté je, že snaha o normalizaci hodnot Hb na úroveň zdravých jedinců není spojena se zlepšením jejich morbidit/mortality, spíše naopak. Jedním ze základních rozdílů, které se vyskytují mezi erytropoézou zdravých jedinců a pacientů s CKD léčených látkami stimulujícími erytropoézu (ESA), je variabilita hodnot hemoglobinu.

Základním nedostatkem řady studií na toto téma je metodika měření této variability, respektive relevance jednotlivých měřených parametrů pro klinickou praxi. Většinou se vychází z jednoho parametru, např. amplitudy výchylky mimo cílové rozmezí, její frekvence či délky trvání, ale málokdy se vyhodnocují simultánně všechny dohromady. Posuzování SD (směrodatné odchylky) od průměrných hodnot Hb u konkrétního nemocného je nejjednodušší metoda, ale ta neumožňuje posoudit směr vývoje a celkové trendy v chování hemoglobinu. Mezi další možné metody, které

se mohou při měření variability uplatnit, se řadí „reziduální SD“ (vzniklá z regresní křivky hodnot Hb) či čas strávený v cílovém rozmezí („time-in-target“). Při stanovení výkyvů hodnot nad cílové rozmezí pak nemocný může mít hodnoty v cílovém pásmu, nad ním či pod ním (fluktuační mimo hraniční hodnoty).

Komentovaná studie ARO CKD (Analyzing data, Recognizing excellence, Optimizing outcomes) si stanovila za cíl identifikovat rizikové faktory pro variabilitu Hb a možnosti intervence u velkého souboru nemocných z Evropy. Variabilita byla měřena různými metodami a byl vyhodnocován vztah variability Hb k celkové mortalitě.

Do studie bylo po vyšetření zahrnuto celkem 11 153 nemocných z jedenácti zemí Evropy, kteří byli od ledna 2005 do prosince 2006 léčeni hemodialýzou. Vyřazeni byli nemocní, kteří neměli alespoň po dobu šesti měsíců za sebou měřeny hodnoty Hb, nebyli u nich známy požadované dialyzační parametry ani informace o medikaci. Dále byli vyřazeni nemocní s epizodou akutního krvácení či nutnosti podání krevní transfuze. Celkem tedy bylo do studie zařazeno 5 037 nemocných. Jako incidentní byli označeni nemocní, kteří byli léčeni hemodialýzou méně než šest měsíců.

Variabilita hemoglobinu byla posuzována pomocí stanovení SD od průměrných hodnot (nejnižší kvartil měl SD < 5,5 g/l, nejvyšší kvartil SD ≥ 11,6 g/l), reziduální SD, času stráveného v cílovém rozmezí a fluktuační mimo cílové hodnoty. Jako cílové hodnoty byl

stanoven Hb v rozmezí 110–125 g/l. Hodnoty amplitudy a frekvence fluktuací byly měřeny jako kvantitativní index plochy pod křivkou (AUC), přičemž plocha byla vymezena křivkou naměřených hodnot a hodnot průměrných u daného nemocného. AUC ve výsledku pozitivně korelovala s SD ($r = 0,85$; $p < 0,01$) i reziduální SD ($r = 0,88$; $p < 0,01$), negativní korelace pak byla zaznamenána mezi AUC a časem stráveným v cílovém rozmezí ($r = -0,17$; $p < 0,01$). Výsledky získané pomocí AUC dobře korespondovaly s fluktuací hodnot mimo rozmezí; pacienti, kteří byli dlouhodobě v cílovém rozmezí měli nejnižší medián AUC ($350 \text{ g/l} \times \text{počet dní}$), zatímco nemocní s vysokou amplitudou měli největší medián AUC ($1\,070 \text{ g/l} \times \text{počet dní}$) a současně i největší rozptyl hodnot AUC (od 310 do $3\,900 \text{ g/l} \times \text{počet dní}$). Čas strávený v cílovém rozmezí byl nejdelší u skupiny s nízkou amplitudou a současně vysokými hodnotami Hb ($85 \pm 50 \text{ dní}$), nejkratší byl u skupiny s vysokou amplitudou ($73 \pm 36 \text{ dní}$). Incidentní nemocní měli prokazatelně vyšší variabilitu v hladinách Hb a současně delší čas strávili pod cílovým rozmezím hodnot Hb ($< 110 \text{ g/l}$) v porovnání s prevalentními nemocnými. Pacienti v nejvyšším kvartilu AUC byli mladší, hubenější a častěji trpěli DM v porovnání s nemocnými v nejnižším kvartilu (a tedy těmi s nejmenší fluktuací Hb). Zároveň tito nemocní častěji patřili do skupiny incidentních nemocných s dočasným cévním přístupem, který se často měnil. Současně měli nižší hodnoty PTH a častěji dostávali léky na kardiovaskulární onemocnění nebo ESA. Tato skupina nemocných byla také třikrát častěji hospitalizována než nemocní, kteří byli v nejnižším kvartilu AUC. V mnohorozměrné logistické regresi se jako rizikové faktory pro vysokou variabilitu Hb ukázaly věk $< 30 \text{ let}$, nízké BMI, nemocný na HD $< 6 \text{ měsíců}$, změny v cévním přístupu, používání katétrů, Hb $< 110 \text{ g/l}$, terapie ESA, terapie inhibitory ACE nebo sartany a hospitalizace.

Průměrná doba sledování nemocných byla 12,4 měsíce. Během sledování zemřelo celkem 551 nemocných, z toho 220 (40 %) na kardiovaskulární příčiny. Z nich pak 91 zemřelo na srdeční selhání, 32 na akutní infarkt myokardu a 45 na cévní mozkovou příhodu. V celém souboru nemocných nebyla prokázána závislost mortality na variabilitě hodnot Hb, ať již byla posuzována kteroukoli z uvedených metod (SD, reziduální SD, čas strávený v cílovém rozmezí, AUC). Pokud se ale posuzovala fluktuace Hb mimo cílové hodnoty, pak se tento jediný parametr na mortalitě podílel. Podle křivky přežívání dle Kaplana-Meiera měly všechny skupiny s fluktuací Hb mimo cílové rozmezí horší přežívání než nemocní, kteří byli po celou dobu sledování v cílovém rozmezí. Dle mnohorozměrné analýzy pak bylo významně zvýšené riziko mortality zaznamenáno u nemocných s konzistentně nízkým Hb (Hb $< 110 \text{ g/l}$) a současně nízkou amplitudou (HR 1,95) a u pacientů s trvale nízkým Hb (HR 2,85).

Závěrem tedy autoři konstatují, že variabilita Hb u nemocných na dialýze je častá a celkově nezvyšuje mortalitu. Jediný faktor, který zvyšuje riziko mortality je fluktuace hodnot Hb mimo doporučené rozmezí.

■ KOMENTÁŘ

Doc. MUDr. Romana Ryšavá, CSc.

Tato studie reprezentuje první velkou multicentrickou studii mimo USA, která se zabývala vlivem variability hemoglobinu na celkovou či kardiovaskulární mortalitu. Potvrdila skutečnost, že variabilita Hb je velmi častým jevem u hemodialyzovaných nemocných, zejména těch incidentních. Tato skutečnost nepřekvapuje, jelikož velká část nemocných v predialýze není léčena ESA a vstupuje do HD léčení s poměrně nízkými hodnotami Hb

a malými zásobami železa. Vzhledem k určitým restrikcím v dostupnosti ESA je pak nárůst Hb v Evropě pozvolnější v porovnání s nemocnými v USA. Další skutečností je fakt, že se do chronické HD léčby stále častěji zařazují nemocní s celou řadou komorbidit, které se podílejí na zhoršené utilizaci železa a relativní rezistenci na léčbu ESA.

Tato studie je zajímavá z pohledu porovnání jednotlivých metod měření variability hemoglobinu. Zatímco v parametru individuální SD a reziduální SD byla data mezi evropskou a americkou populací nemocných léčených ve střediscích FMC hodně podobná (reziduální SD v této studii bylo 6,5 g/l u prevalentních nemocných a 7,5 g/l u incidentních; u prevalentních nemocných léčených v USA to bylo 6,0 g/l), významný rozdíl byl zaznamenán v parametru měření fluktuace Hb mimo cílové hodnoty. Ve třech amerických studiích byl výskyt trvale nízkých hladin Hb ($< 110 \text{ g/l}$) jen u 2 % nemocných, 5,9–6,5 % nemocných bylo v cílovém rozmezí a $< 3 \%$ mělo Hb trvale vysoký ($> 130 \text{ g/l}$) (Arneson, 2009; Ebben, 2006; Gilbertson, 2008). Nízká amplituda a nízké hodnoty Hb byly zaznamenány u 14,8–21,3 % pacientů a nízká amplituda a vysoké hodnoty Hb u 28,9–36,4 % nemocných. Kolem 40 % nemocných pak mělo vysokou amplitudu hodnot Hb (tedy $\text{SD} \geq 15 \text{ g/l}$). V této evropské studii bylo rozložení ve fluktuaci výrazně jiné. Trvale nízké či vysoké hodnoty Hb mělo 6,9 % nemocných, 32,9 % nemocných bylo v kategorii nízká amplituda a nízký Hb a 24,9 % v kategorii nízká amplituda a vysoký Hb. O poznání méně nemocných bylo v kategorii vysoká amplituda (23,1 %). Tato skutečnost svědčí o tom, že v Evropě trpí nemocní nižší variabilitou hodnot Hb (hodnoty Hb jsou u nich tedy konstantnější), ale celkově více nemocných se nachází spíše na úrovni nižších hodnot Hb, což koresponduje s faktem, že v USA dostávají nemocní podstatně vyšší dávky ESA v porovnání s Evropou (často i přes hyporesponsivitu na ESA).

Ačkoli v této studii nebylo při souhrnném použití různých metod detekce variability Hb prokázáno, že variabilita je spojena se zvýšeným rizikem celkové i kardiovaskulární mortality, potvrdila se skutečnost známá i z jiných studií (Gilbertson, 2008), že trvale nízké koncentrace Hb ($< 110 \text{ g/l}$) a nízká amplituda s nízkými hodnotami Hb jsou spojeny se zvýšením rizika mortality. Naopak hodnoty Hb nad horní cílové rozmezí (v této studii $> 125 \text{ g/l}$) na druhou stranu nebyly spojeny s vyšší mortalitou. Tento závěr ale nelze aproximovat na hodnoty ještě vyšší ($> 130\text{--}140 \text{ g/l}$), které obecně pro populaci dialyzovaných nemocných doporučovány nejsou.

Určitým „unikátem“ studie je zavedení nového parametru pro měření variability Hb, a to AUC. Výhodou této metody je skutečnost, že v jednom parametru jsou zahrnuty výsledky dvou údajů, a sice amplitudy hodnot Hb a frekvence jejího výskytu. Hodnota velmi dobře koreluje jak s individuální SD, tak reziduální SD daného nemocného, nevýhodou je špatný odhad směřování vývoje hodnot Hb.

Za poměrně významné omezení této studie lze považovat fakt, že průměrná doba sledování nemocných byla jen 12 měsíců, což je z hlediska posouzení vlivu variability Hb na mortalitu dosti krátká doba. Navíc byla data získávána z databáze dialyzačního řetězce FMC retrospektivně, nešlo tedy o prospektivní vědeckou studii. To ovlivnilo i skutečnost, že z původně vyšetřených 11 000 nemocných jich nakonec do studie bylo zařazeno jen 5 000 (52 % vyloučených nemocných byli incidentní nemocní), což lze považovat za určitou „pozitivní selekci“, která mohla ovlivnit výsledky studie. Data tedy nelze generalizovat na všechny hemodialyzované nemocné v Evropě, jelikož na jejich léčbě se podílí podstatně více subjektů, které se liší kvalitou a rozsahem

poskytované péče. Studie navíc nezohledňovala skutečnosti, jako je léčba železem a dávky podaného ESA, které oboje významným způsobem ovlivňují mortalitu.

Literatura

Arneson TJ, Zaun D, Peng Y, et al. Comparison of methodologies to characterize haemoglobin variability in the US medicare haemodialysis population. NDT 2009;24:1378–1383.

Ebben JP, Gilbertson DT, Foley RN, et al. Hemoglobin level variability: Association with comorbidity, intercurrent events, and hospitalizations. CJASN 2006;1:1205–1210.

Gilbertson DT, Ebben JP, Foley RN, et al. Hemoglobin level variability: Association with mortality. CJASN 2008;3:133–138.