

Reziduální renální funkce při zahájení dialyzačního léčení a výsledky klinického sledování

Stel VS, Dekker FW, Ansell D, et al. Residual renal function at the start of dialysis and clinical outcomes. *Nephrol Dial Transpl* 2009;24:3175–3182.

Americká i evropská guidelines pro klinickou praxi doporučují zahájit pravidelnou dialyzační léčbu u nemocných s terminálním renálním selháním v závislosti na velikosti glomerulární filtrace. Podle NKF-DOQI by pravidelné dialyzační léčení mělo být zahájeno, klesne-li glomerulární filtrace pod 10,5 ml/min, což odpovídá hodnotě týdenního KtV/urea < 2. Tyto hodnoty mohou být i nižší za podmínky, že je stabilizována tělesná hmotnost bez známek otoků z retence tekutin, nejsou známky dusíkového katabolismu a nejsou přítomny známky uremického syndromu.

Evropská guidelines doporučují zahájení dialyzační léčby již při poklesu GF pod 15 ml/min nebo tehdy, jsou-li přítomny známky uremické symptomatologie, retence tekutin, dekompenzované hypertenze či progresse malnutrice. V každém případě musí být dialýza zahájena nejpozději tehdy, když se hodnota GF blíží 6 ml/min (tj. 0,1 ml/s).

Jasný důkaz, daný výsledky randomizovaných kontrolovaných studií, však chybí. Propagátoři časného zahájení dialyzační léčby uvádějí jako jednu z výhod zlepšení stavu výživy, a tím pokles výskytu malnutrice, hospitalizační doby a mortality. Je však nepochybné, že správně vedená konzervativní léčba včetně dietoterapie u stabilizovaných nemocných k malnutrici v žádném případě nevede, a vyšší příjem proteinů v dietě dialyzovaných, a tím možnost anabolismu jsou současně snižovány dialyzačními ztrátami aminokyselin a proinflamačním účinkem dialyzační membrány. Tím argumentují oponenti časně dialýzy, a navíc uvádějí prodloužení doby lepší kvality života v predialýze až o několik let.

Je totiž nepochybné, že zlepšení stavu těchto nemocných po zahájení dialyzačního léčení je dáno i vysokou reziduální renální funkcí, která by velmi často sama o sobě ještě postačovala k pokrytí metabolických a exkrečně eliminačních potřeb organismu. Tento fenomén je patrný zvláště u starších jedinců a seniorů, u nichž v krátkém časovém horizontu mohou být výsledky konzervativní léčby a dialýzy srovnatelné.

Několik menších observačních studií se v devadesátých letech zabývalo dlouhodobou prognózou nemocných v závislosti na úrovni glomerulární filtrace při zahájení dialýzy (např. studie Bonomini či CANUSA) a deklarovalo výhody časného zahájení. Naproti tomu, tři recentní studie publikované v USA zjistily naopak zvýšené riziko úmrtí nemocných, u nichž byla dialyzační léčba zahájena dříve (např. Beddhu v JASN či Kazmi v AJKD). Proto je velmi přínosná komentovaná evropská studie vycházející z registru ERA-EDTA, v níž byly sledovány hodnoty počítané glomerulární filtrace (eGF) v kohortě 11 472 nemocných z devíti zemí Evropy, kteří zahájili dialýzu v letech 1999–2003. Coxova regresní analýza hodnotila korelaci mezi hodnotou eGF počítanou dle MDRD se čtyřmi proměnnými a všechny příčiny úmrtí až do 31. 12. 2005. Průměrné hodnoty eGF činily 8,6 ml/min/1,73 m². Neadjustovaná analýza přežívání nemocných prokázala, že zvýšení eGF při zahájení o 1 ml/min/1,73 m² bylo spojeno se zvýšením rizika úmrtí (HR [koeficient mortalitního rizika] = 1,03; 95% interval spolehlivosti [IS] 1,03–1,04). Toto riziko zůstalo zvýšeno i při adjustaci na věk, pohlaví, primární onemocnění ledvin, léčebnou modalitu, zemi dialyzační léčby a komorbiditu. Tento trend byl stejný při srovnání let 1999 a 2003, bylo ale zjištěno, že riziko mezi vyšší hodnotou eGF a mortalitou bylo vyšší u mladších jedinců a u nemocných s glomerulonefritidou. Při analýze dat z center bylo zjištěno, že 10% zvýšení v zastoupení pacientů, kteří zahajovali dialýzu s hodnotou eGR > 10,5 ml/min/1,73 m², bylo spojeno se zvýšením rizika úmrtí o 22 % (HR = 1,22; 95% IS – rozptýl hodnoty rizika 1,18–1,26).

Studie potvrzuje údaje z předchozích amerických studií ukazujících, že vyšší eGF při zahájení dialyzační léčby je významný rizikový faktor pro mortalitu nemocných.

■ KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Vladimír Teplan, DrSc.

Překvapivý závěr této velké multicentrické studie potvrzující klinická data známá delší dobu u nekomplikovaných nemocných mění náš pohled na strategii léčby nemocných s chronickým onemocněním ledvin.

Před definitivním závěrem je však třeba učinit několik kritických poznámek k této studii.

Především, začátek dialyzační léčby byl hodnocen pouze dle hodnot počítané glomerulární filtrace (eGF). Podle doporučených postupů zařazení do dialyzačního programu dle hodnot GF platí pouze pro nekomplikované nemocné, u komplikovaných pacientů se dialýza zahajuje dříve. Z uspořádání studie nešlo jasně rozlišit, které komorbidity vedly k časnějšímu zahájení dialýzy. Podobně jako v předchozích amerických studiích ani adjustace na další parametry, např. nutriční stav, hodnoty hematokritu či bikarbonátu, kouření, užívání alkoholu či drog, suchá tělesná hmotnost, body mass index, léčba EPO, infekce AIDS, funkční poruchy pohybového aparátu a socioekonomický status, neměly signifikantní vliv na koeficient mortalitního rizika. Další subanalýza zaměřená na efekt léčebné strategie v centrech, v nichž byli zařazeni nemocní s vyšší hodnotou eGF, ukázala též vyšší mortalitu. Nález byl analogický celkovému individuálnímu

hodnocení. Doba zařazení též významně závisela na zavedeném léčebném postupu zařazování nemocných do dialyzačního programu a u center s vyšším procentem zařazených s vyšší eGF byla nepochybně menší pozornost věnována konzervativní léčbě chronického ledvinového onemocnění. Z retrospektivní analýzy však lze všechny tyto možné vlivy obližně hodnotit. Proto jsou s napětím očekávány výsledky první randomizované studie zahájené v Austrálii a na Novém Zélandu (studie IDEAL) celkem u 800 pacientů, kteří byli rozděleni dle eGF (Cockcroft a Gault) na skupinu s glomerulární filtrací při zahájení dialýzy 10–14 ml/min/1,73 m² a na skupinu s eGF 5–7 ml/min/1,73 m². Z tohoto aspektu je zajímavá též studie Brunoriho a spol., kteří randomizovaně srovnávali jednorocní mortalitu v souboru 112 nemocných nediabetiků starších než 70 let s GF 5–7 ml/min/1,73 m² (počítanou jako součet kratinínové a ureové clearance dělený dvěma) léčených buď dialýzou, anebo konzervativně dietou s ketoanalogy esenciálních aminokyselin. Autoři prokázali, že za těchto podmínek byla mortalita srovnatelná a ve skupině léčené konzervativně se dalo v průměru oddálit zahájení dialýzy až o jeden rok.

Další nepřesností studie byl fakt, že do analýzy bylo zachyceno až zahájení dialyzační léčby, nikoli čas rozhodnutí o zahájení. U nemocných zařazených s vyšší hodnotou eGF lze předpokládat kratší čas pro přípravu a do této skupiny byli zařazeni i nemocní, kteří zemřeli ještě před zahájením dialýzy.

V neposlední řadě hraje významnou roli i stanovení sérové koncentrace kreatininu a z ní vycházející výpočet dle MDRD. Ve studii byly užity metody stanovení kreatininu Jaffeho metodou (nadhodnocení GF), ale také stanovení kreatininu enzymaticky. Ani výpočet dle MDRD není optimální pro nemocné s tak pokročilým selháním ledvin. Hodnota eGF může být nadhodnocena u nemocných s nízkou produkcí kreatininu (malnutrice s úbytkem svalové hmoty, starší ženy). Při hodnocení mortalitního rizika ve vztahu k sérové koncentraci kreatininu byla v několika studiích (např. Fink et al., 1999) ukázána negativní korelace mezi oběma veličinami (RR = 0,96). V Evropě byly uskutečněny menší studie (např. Traynor et al., 2002), které po vyloučení komplikovaných nemocných také neprokázaly žádné výhody v přežití nemocných při časnějším zahájení dialyzační léčby (skupiny s hodnotou GF vyšší a nižší než 8,3 ml/min/1,73 m² vypočtenou dle Cockcrofta a Gaulta).

Jen na doplnění lze uvést, že se v klinické praxi osvědčil výpočet clearance urey v litrech/den (dle Schuecka). Klesne-li hodnota pod 10 l/den, je již nutné zahájit dialyzační léčbu.

Závěrem lze pouze konstatovat, že dokud nebudou známy výsledky velké randomizované studie, jsou současně užívána guidelines jak ERA-EDTA, tak americké NKF-DOQI pouze orientační, a zahájení dialýzy by mělo plně respektovat individuální stav a laboratorní nálezy jednotlivých nemocných.

Literatura

- Beddhu S, Samore MH, Roberts MS. Impact of timing of initiation of dialysis on mortality. J Am Soc Nephrol 2003;14:2305–2312.
- Bonomini V, Feletti C, Scolari MP, et al. Benefits of early initiation of dialysis. Kidney Int Suppl 1985;17:S57–S59.
- Brunori G, Viola BF, Parrinello G, et al. Efficacy and safety of very-low-protein diet when postponing dialysis in the elderly: a prospective randomized multicenter controlled study. Am J Kidney Dis 2007;49:569–580.
- Cooper BA, Branley P, Bulfone L, et al. The Initiating Dialysis Early and Late (IDEAL) study: study rationale and design. Perit Dial Int 2004;24:176–181.
- Fink JC, Burdick RA, Kurth SJ, et al. Significance of serum creatinine values in new end-stage renal disease patients. Am J Kidney Dis 1999;34:694–701.
- Traynor JP, Simpson K, Geddes CC, et al. Early initiation of dialysis fails to prolong survival in patients with end-stage renal failure. J Am Soc Nephrol 2002;13:2125–2132.