

## Vysoce účinná online hemodiafiltrace snižuje mortalitu hemodialyzovaných pacientů

Maduell F, Moreso F, Pons M, et al. High-efficiency postdilution online hemodiafiltration reduces all-cause mortality in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 2013;24:487–497.

**D**le retrospektivních studií snižuje online hemodiafiltrace (HDF) ve srovnání se standardní hemodialýzou (HD) mortalitu pacientů s chronickým selháním ledvin.

V komentované studii bylo 906 pacientů léčených chronickou hemodialýzou randomizováno buď k pokračování v hemodialýze (450 pacientů), nebo k převedení na vysoce účinnou postdiluční online hemodiafiltraci (456 pacientů).

Primární sledovaným parametrem z hlediska účinnosti byla celková mortalita, sekundárními cílovými parametry byla kardiovaskulární mortalita, jiné příčiny mortality, hospitalizace, dialyzační dávky (Kt/V a URR), kontrola krevního tlaku a tolerance léčby (epizody intradialyzační hypotenze, arytmie, bolesti na hrudi), výživa (suchá váha, normalizovaná rychlost katabolismu proteinů, albumin) a laboratorní parametry (anémie, fosfatémie a  $\beta_2$ -mikroglobulin).

Do studie byli zařazeni pacienti starší 18 let léčení alespoň tři měsíce standardní hemodialýzou třikrát týdně. Mezi vylučovací

kritéria patřily: aktivní systémové onemocnění, jaterní cirhóza, malignity, imunosupresivní léčba, nedostatečná dialyzační dávka ( $Kt/V < 1,3$ ), léčba jednojehlovou dialýzou a dočasným netunelizovaným katétre.

Pacienti byli randomizováni v poměru 1 : 1 k pokračování ve standardní HF hemodialýze třikrát týdně nebo k převedení na online HDF (s využitím syntetických HF dialyzátorů) rovněž třikrát týdně. U pacientů randomizovaných k postdiluční online HDF bylo požadováno podání minimálně 18 litrů substitučního roztoku během každé procedury. Pacienti, u nichž se tento parametr nedařilo dosáhnout po dva měsíce po sobě, byli ze studie vyřazeni.

Všichni pacienti byli randomizováni v průběhu 16 měsíců a studie byla ukončena poté, co všichni přežívající pacienti dosáhli doby sledování alespoň tři roky.

Při kalkulaci potřebného počtu zařazených pacientů vycházeli autoři studie z tříleté mortality pacientů v katalánském registru (70 %), předpokládaného snížení mortality u pacientů na HDF o 35 % (tříleté dožití těchto pacientů bylo odhadováno na 80 %). K dosažení 80% statistické síly bylo nutno nabrat do každé větve 296 pacientů, vzhledem k předpokládaným problémům s udržením pacientů ve studii bylo rozhodnuto, že do každé větve studie má být randomizováno minimálně 400 pacientů. Nakonec screening podstoupilo 939 pacientů z 27 katalánských dialyzačních středisek a do studie bylo nakonec randomizováno 906 pacientů.

Zařazení pacienti představovali typickou dialyzační populaci, průměrný věk byl 65 let, převládali muži (67 %), diabetici představovali 24 %, pacienti byli před zařazením do studie v průměru dialyzováni 28 měsíců, 86 % pacientů mělo jako cévní přístup AV fistuli. Střední objem substitučního roztoku se u pacientů na online HDF pohyboval mezi 20,8–21,7 l na jednu proceduru.

Ve srovnání s pacienty, kteří pokračovali v HD, měli pacienti léčení HDF o 30 % nižší celkovou mortalitu ( $p < 0,01$ ) a o 33 % nižší kardiovaskulární mortalitu ( $p = 0,06$ ). Převedení osmi pacientů z hemodialýzy na vysoce účinnou online hemodiafiltraci by dle výsledků studie zabránilo během jednoho roku jednomu úmrtí. Pacienti léčení hemodiafiltrací měli také méně často intradialyzační hypotenzi a byli méně často hospitalizováni.

Střední doba sledování byla 1,91 roku, 355 pacientů studii předčasně ukončilo kvůli transplantaci ledviny (180 pacientů), změně dialyzačního střediska a z jiných důvodů. V průběhu studie zemřelo 207 pacientů (22,8 %), tříletá celková mortalita byla 18,6 % u pacientů na HDF a 27,1 % u pacientů na HD, což odpovídá 30% snížení rizika úmrtí u pacientů na HDF. Hlavními příčinami úmrtí bylo kardiovaskulární onemocnění (44 %) a infekce (15 %). Nezávislými prediktory mortality byly věk, pohlaví, diabetes mellitus, Charlsonův index komorbidit a cévní přístup.

Podrobnější analýza kardiovaskulární mortality neukázala na významné rozdíly mezi HDF a HD pacienti v úmrtí na náhlou smrt, srdeční selhání, ischemickou chorobu srdeční a ischemickou chorobu dolních končetin. Mortalita na cévní mozkové příhody (CMP) ale byla u pacientů léčených HDF statisticky významně nižší než u pacientů na HD ( $p < 0,03$ ). HDF snížila riziko mortality na CMP o 61 %. HDF také snížila riziko úmrtí na infekce o 55 % ( $p = 0,03$ ). V jiných příčinách mortality (malignita, kachexie aj.) nebyl mezi oběma větvemi statisticky významný rozdíl. Pacienti léčení HDF měli o 22 % nižší riziko hospitalizací ( $p = 0,001$ ).

Přestože mezi pacienty léčenými HDF a HD nebyly rozdíly v předdialyzačním a poddialyzačním krevním tlaku a procento pacientů vyžadujících antihypertenzní medikaci se rovněž mezi oběma větvemi nelišilo, incidence intradialyzační hypotenze byla o 28 % nižší u pacientů léčených HDF ( $p = 0,001$ ).

Dialyzační dávka vzrostla během studie v obou větvích, ale byla vyšší u pacientů randomizovaných k online HDF. HDF také vedla k menší akumulaci  $\beta_2$ -mikroglobulinu než HD. Suchá váha a sérový albumin se v obou větvích významně nelišily, ale albumin během sledování v obou větvích významně klesl. U pacientů léčených HDF byla vyšší normalizovaná rychlost katabolismu proteinů. Mezi oběma větvemi nebyly významné rozdíly v sérovém hemoglobinu, spotřebě ESA, fosfatémii, CRP ani PTH. U pacientů ve středním a nejvyšším tercilu volumu odstraněného konvekcí během jedné HDF byla celková mortalita o 40 %, resp. 45 % nižší.

Komentovaná studie tedy ukázala, že vysoce účinná postdiluční online hemodiafiltrace snižuje ve srovnání s konvenční hemodialýzou celkovou mortalitu dialyzovaných pacientů.

## ■ KOMENTÁŘ

**Prof. MUDr. Vladimír Tesař, DrSc.**

V několika posledních desetiletích je hemodialýzou celosvětově léčen rostoucí počet pacientů. Přes trvalý technický vývoj výrazně zvyšující zejména bezpečnost výkonu roční mortalita dialyzovaných pacientů zůstává stále velmi vysoká (částečně jistě i díky rostoucímu věku dialyzační populace) a pohybuje se celosvětově mezi 15–25 %. Standardní hemodialýza je založena především na difuzi přes semipermeabilní membránu a zajišťuje účinné odstraňování malých molekul. Hemodialýza s vysoce propustnou (high-flux – HF) membránou zlepšuje clearance molekul se střední molekulovou hmotností, ale ve studii MPO byl prokázán příznivý vliv HF hemodialýzy na mortalitu ve srovnání se standardní hemodialýzou jen u diabetiků s hypoalbuminémií (Locatelli et al., 2009). Clearance středních molekul lze také zvýšit kombinací difuze a konvekce pomocí hemodiafiltrace. Zavedení online HDF s použitím ultračistého dialyzátu jako zdroje substituční tekutiny umožnilo zvýšit objem odstraňovaných konvekcí a snížilo také cenu výkonu.

Randomizované studie s relativně malým počtem pacientů a další nerandomizované studie ukázaly, že online HDF zlepšuje hemodynamickou stabilitu, odpovídá na léky stimulující erythropoezu a snižuje incidenci dialyzační amyloidózy a chronického zánětu. Vliv online HDF na přežití pacientů zatím nebyl jednoznačně prokázán. V retrospektivní analýze dat z evropské části studie DOPPS vysoce účinná hemodiafiltrace snížila ve srovnání s konvenční hemodialýzou mortalitu o 35 % (Canaud et al., 2006). Tyto výsledky byly potvrzeny některými dalšími retrospektivními analýzami (Jirka et al., 2006), ale nebyly potvrzeny dvěma nedávno publikovanými randomizovanými kontrolovanými studiemi (Grooteman et al., 2012; Ok et al., 2013).

ESHOL (Estudio de Supervivencia de Hemodiafiltración On-Line) je tedy první prospektivní randomizovanou kontrolovanou studií, která prokázala u dialyzovaných pacientů příznivý vliv vysoce účinné postdiluční online HDF na celkovou mortalitu. Tento efekt byl konzistentní v různých podskupinách pacientů definovaných věkem, pohlavím, přítomností či nepřítomností diabetu, Charlsonovým indexem komorbidit a typem cévního přístupu. Největšího účinku bylo dosaženo u starších nemocných, nediabetiků, u pacientů s AV fistulí a vyšším Charlsonovým indexem komorbidit. Ve studii ESHOL bylo 92 % pacientů v HD větví léčeno HF hemodialýzou, jen 6 % bylo na HD nízko permeabilní membránou (dle autorů proto, aby studie odrážela reálné zastoupení obou typů HD v aktuální klinické praxi v Katalánsku). Procento pacientů (38 %), kteří z různých důvodů (nejčastěji kvůli transplantaci ledviny) nedokončili studii, je velmi podobné jako v jiných studiích (např. 37 % ve studii MPO a 33 % ve studii CONTRAST).

Pozice online HDF v redukci mortality hemodialyzovaných pacientů byla zatím nejasná. Zatímco většina observačních studií jasně ukazovala na přínos HDF k redukci mortality, dvě nedávno publikované randomizované kontrolované studie nebyly schopné tento přínos potvrdit.

V holandské studii CONTRAST (Grooteman et al., 2012) bylo 714 prevalentních hemodialyzovaných pacientů randomizováno k online HDF nebo low-flux HD se střední dobou sledování tři roky, v turecké studii bylo 782 prevalentních pacientů na dialýze randomizováno k HF hemodialýze nebo online HDF a sledováno dva roky. V obou studiích nebylo možno prokázat příznivý dopad online HDF na mortalitu.

Obě studie ale ukázaly, že rozhodujícím faktorem může být objem odstraněný konvekcí. V post hoc analýze obě studie prokázaly 39%, resp. 46% pokles mortality u pacientů, u nichž bylo dosaženo vysokého objemu odstraněného konvekcí (> 22 l, resp. > 20 l). Podobně post hoc analýza studie ESHOL ukázala 40%, resp. 45% pokles mortality u pacientů s objemem 23–25 l, resp. > 25 l odstraněným konvekcí. Tato data ukazují na nutnost dosáhnout ke snížení mortality vysokého konvekčního objemu. To vyžaduje vysoký krevní průtok a dlouhou (dostatečnou) dobu dialýzy. Ve studii ESHOL byl průměrný krevní průtok (387 ml/min) vyšší než ve studii CONTRAST (300 ml/min) a v turecké studii (310 ml/min). Průměrná délka dialýzy byla ve studii ESHOL delší (236 min) než ve studii CONTRAST (226 min) a byla stejná jako v turecké studii (236 min). To vedlo k vyššímu průměrnému dosaženému konvekčnímu objemu ve studii ESHOL (23,7 l) než ve studii CONTRAST (20,7 l) a v turecké studii (20,7 l). K dosažení dopadu HDF na mortalitu je tedy nutné zajistit dostatečný konvekční objem. V dalších studiích bude tedy nutno definovat minimální konvekční volum.

U pacientů léčených ve studii ESHOL online HDF byl zaznamenán trend ke snížení kardiovaskulární mortality, který může souviset s účinným odstraňováním prozánětlivých mediátorů (např. cytokinů), které mohou hrát roli i v akcelerované aterogenezi pacientů na dialýze. Výrazný a statisticky významný byl zejména vliv HDF na mortalitu na CMP, a to i přesto, že HDF neovlivnila kontrolu krevního tlaku ani dávku podávaného ESA, což jsou faktory, které jsou u dialyzovaných pacientů asociovány s mortalitou na CMP (Iseki et al., 2000). K poklesu kardiovaskulární mortality a mortality na CMP mohl v této studii přispět snížený počet epizod dialyzační hypotenze, který byl již dříve popsán v jiných studiích (Locatelli et al., 2010). HDF ale snížila také mortalitu na infekce, které jsou u dialyzovaných pacientů nejčastější příčinou hospitalizací a druhou nejčastější příčinou úmrtí. Příčinou může být opět odstranění některých prozánětlivých mediátorů a zlepšení funkce granulocytů související s odstraněním několika proteinů inhibujících granulocytární funkce. HDF také snížila četnost hospitalizací, což nepochybně souvisí s redukcí kardiovaskulárních i infekčních komplikací.

Mezi nedostatky studie ESHOL patří zejména to, že část pacientů (6,3 %) v HD větví byla léčena low-flux HD, nedostatkem je také absence monitorace reziduální renální funkce. K hlavním pozitivům studie patří to, že to byla velká (zatím největší) prospektivní randomizovaná kontrolovaná studie s dostatečně dlouhou dobou sledování a zejména s dosažením vysokých konvekčních objemů.

Výsledky studie ESHOL tedy přesvědčivě ukazují, že vysoce účinná postdiluční online HDF snižuje ve srovnání s konvenční HD celkovou mortalitu dialyzovaných pacientů. Online HDF by se tak u dialyzovaných pacientů mohla stát metodou první volby (Blankestijn, 2013).

## **Literatura**

Blankestijn PJ. Has the time now come to more widely accept hemodiafiltration in the United States? *J Am Soc Nephrol* 2013;24:332–334.

Canaud B, Bragg-Gresham JL, Marshall MR, et al. Mortality risk for patients receiving hemodiafiltration versus hemodialysis: European results from the DOPPS. *Kidney Int* 2006;69:2087–2093.

Grooteman MPC, van den Dorpel MA, Bots ML, et al. Effect of online hemodiafiltration on all-cause mortality and cardiovascular outcomes. *J Am Soc Nephrol* 2012;23:1087–1096.

Iseki K, Fukiyama K, Okawa Dialysis Study (OKIDS) Group. Clinical demographics and long-term prognosis after stroke in patients on chronic hemodialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2000;15:1808–1813.

Jirka T, Cesare S, Di Benedetto A, et al. Mortality risk for patients receiving hemodiafiltration versus hemodialysis. *Kidney Int* 2006;70:1524.

Locatelli MMA, Hannedouche T, et al. Effect of membrane permeability on survival of hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 2009;20:645–654.

Locatelli F, Altieri P, Andrulli S, et al. Hemofiltration and hemodiafiltration reduce intradialytic hypotension in ESRD. *J Am Soc Nephrol* 2010;21:1798–1807.

Ok E, Asci G, Toz H, et al. Mortality and cardiovascular events in online haemodiafiltration (OL-HDF) compared with high-flux dialysis: results from the Turkish OL-HDF Study. *Nephrol Dial Transplant* 2013;28:192–202.