

Jsou vysoké sérové koncentrace hemoglobinu nebezpečné i u nemocných léčených peritoneální dialýzou?

Molnar MZ, Mehrotra R, Duong U, Kovesdy CP, Kalantar-Zadeh K. Association of hemoglobin and survival in peritoneal dialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011;6:1973–1981.

Na základě výsledků recentně publikovaných studií se v poslední době stále více diskutuje o cílových koncentracích hemoglobinu v séru u nemocných léčených dialýzou. Zatímco dříve se předpokládalo, že dosažení hodnoty hemoglobinu mezi 110–130 g/l (resp. 110–140 g/l) je žádoucí a bezpečné, dnes se ukazuje, že hodnoty hemoglobinu >130 g/l (či dokonce jen 120 g/l) u hemodialyzovaných nemocných a nemocných s těžšími formami chronického selhání ledvin (CKD) jsou spojeny s vyšší incidencí nežádoucích účinků této léčby, zejména kardiovaskulárních (Singh, 2006; Pfeffer, 2009; Palmer, 2010). Americký úřad Food and Drug Administration (FDA) na základě těchto dat vydal v letošním roce doporučení, aby se léčba u dialyzovaných nemocných co nejvíce individualizovala a za cílové hodnoty hemoglobinu doporučil 100–120 g/l. Veškeré tyto studie se týkaly nemocných léčených hemodialýzou či nemocných s CKD 3.–5. stadia, ale relativně málo dat bylo publikováno o škodlivém vlivu vyšších koncentrací hemoglobinu u nemocných léčených peritoneální dialýzou. Dostupné studie na toto téma jsou již zastaralé a zaměřovaly se spíše na průkaz škodlivosti nízkých koncentrací hemoglobinu než na stanovení horní hranice koncentrace hemoglobinu. Skupina peritoneálně léčených nemocných má v porovnání s hemodialyzovanými řadu specifík. Erytropoézu stimulujícími léky (ESA) je zde léčeno výrazně nižší procento pacientů, ESA se podávají převážně subkutánně a podávané dávky jsou nižší. Podávání ESA a dosažení cílových koncentrací hemoglobinu je zde mnohem více závislé na adherenci nemocných k léčbě, a to jak na vlastní peritoneální dialýze, tak na aplikaci ESA. V důsledku změny ve financování dialyzační léčby v USA počátkem roku 2011 se předpokládá vyšší nárůst nemocných léčených peritoneální dialýzou a současně s tím se zvýší i počet nemocných léčených ESA. Z těchto důvodů je velmi aktuální zjistit, zda vyšší hodnoty hemoglobinu mohou být škodlivé i u této skupiny nemocných.

Autoři komentované studie si dali za cíl prokázat, že nízké, ale i vysoké hodnoty hemoglobinu jsou spojeny se zvýšenou mortalitou u nemocných léčených peritoneální dialýzou. Do studie bylo zahrnuto 9 269 nemocných léčených peritoneální dialýzou ve střediscích DaVita, kteří byli do programu peritoneální dialýzy zařazeni v letech 2001–2006 a kteří pokračovali v léčbě během roku 2007 a byli současně léčeni ESA. Koncentrace hemoglobinu byly u nemocných měřeny každý měsíc a do studie byly reportovány hodnoty průměrné koncentrace hemoglobinu za čtvrtletí (q1–q20), aby se eliminovaly náhodné výkyvy v koncentracích. Jako výchozí měření se bral průměr za čtvrtletí, které následovalo po 90 dnech od zařazení do dialyzační léčby. Všechna měření hemoglobinu probíhala v centrální certifikované laboratoři, čímž se vyloučila chyba měření mezi laboratořemi. Koncentrace hemoglobinu byly

rozděleny do sedmi kategorií: < 90 g/l; 90–< 100 g/l; 100–< 110 g/l; 110–< 120 g/l; 120–< 130 g/l; 130–< 140 g/l; ≥ 140 g/l. Přítomnost diabetes mellitus, kouření a dalších komorbidit byla zjišťována na základě údajů z databáze nemocných, která byla vypracována pro potřeby studie USRDS. Data o úmrtí nemocných byla získána rovněž z USRDS, přičemž kardiovaskulární příčina úmrtí byla definována jako: infarkt myokardu, srdeční zástava, srdeční selhání, cévní mozková příhoda a ostatní kardiovaskulární příčiny. Významnost rozdílů v přežívání mezi jednotlivými kategoriemi hemoglobinu byla stanovena na základě χ^2 testu a ANOVA. Pro vyhodnocení závislosti koncentrace hemoglobinu na celkovém a kardiovaskulárním přežívání bylo použito časově závislé analýzy. Data byla vyhodnocena jako neadjustovaná v celém souboru nemocných, adjustovaná na řadu parametrů (tzv. case-mix, např. věk, pohlaví, rasa, deset preexistujících komorbidit, kouření, doba dialyzační léčby atd.) a dále adjustovaná na case-mix v kombinaci s přítomností syndromu MICS (malnutrition-inflammation complex syndrome; zde byly zohledněny např. i parametry, jako koncentrace albuminu v séru, vazebná kapacita pro železo, fosfor a další). Navíc byla celá kohorta nemocných rozdělena ještě na podskupiny: muži černošského původu, ženy černošského původu, muži nečernošského původu, ženy nečernošského původu. Medián sledování v celé kohortě nemocných byl 755 dní (interkvartilový rozptyl 453–1 230 dní). Nezávisle na podskupinách byla nalezena pozitivní korelace mezi koncentrací hemoglobinu a albuminu v séru ($r = 0,20$) a vazebnou kapacitou pro železo ($r = 0,16$). Průměrné týdenní dávky podávaného ESA byly v celé kohortě $7\,998 \pm 8\,410$ IU, přičemž nejméně potřebovali na korekci anémie muži nečernošského původu ($7\,685 \pm 8\,592$ IU), nejvíce ženy černošského původu ($8\,695 \pm 7\,938$ IU).

Při vyhodnocení výsledků se ukázalo, že nejnižší celková i kardiovaskulární mortalita byla ve všech skupinách u kategorie hodnoty hemoglobinu 120–< 130 g/l bez ohledu na adjustaci. Tato kategorie měla HR pro celkovou mortalitu o 19 % nižší v porovnání s referenční skupinou 110–< 120 g/l, v případě kardiovaskulární mortality HR bylo o 16 % nižší. Dle očekávání měly významně vyšší HR oproti referenční skupině pro celkovou mortalitu skupiny s nízkou koncentrací hemoglobinu, a sice skupina s hodnotou < 90 g/l měla HR 2,21 (95 % IS 1,85–2,63), u skupiny 90–< 100 g/l bylo HR 1,83 (95 % IS 1,59–2,10) a u skupiny 100–< 110 g/l bylo HR 1,34 (95 % IS 1,20–1,49). Rozdíly mezi všemi těmito skupinami a referenční skupinou byly na hodnotě významnosti $p < 0,001$. V případě kardiovaskulární mortality byly rozdíly obdobné. Studie ale neprokázala, že by skupiny s vyšší koncentrací hemoglobinu (130–< 140 g/l a ≥ 140 g/l) měly vyšší HR než referenční skupina, a to ani v případě celkové ani kardiovaskulární mortality. Naopak po adjustaci na case-mix či case-mix a MICS bylo HR dokonce nižší v porovnání s referenční skupinou 110–< 120 g/l. Při rozdělení celé skupiny na podskupiny podle pohlaví (muži/ženy) a původu (černošský/ nečernošský původ) nebyly prokázány rozdíly ve výsledcích v porovnání s celou kohortou nemocných. Stejně tak výsledky neovlivnila skutečnost, zda nemocní patřili mezi „incidentní“ pacienty (pacienti do šesti měsíců od zahájení dialýzy), či šlo o nemocné „prevalentní“ (léčení peritoneální dialýzou déle než šest měsíců).

Závěrem tedy autoři konstatovali, že podobně jako u hemodialýzy je vyšší celková i kardiovaskulární mortalita u nemocných s nízkou koncentrací hemoglobinu (< 110 g/l). Nepodařilo se jim ale prokázat, že by sérové koncentrace hemoglobinu ≥ 120 g/l byly pro tyto nemocné rizikové, spíše naopak. Nejlepších výsledků přežívání bylo dosaženo u kategorie nemocných s koncentrací hemoglobinu 120–< 130 g/l.

■ KOMENTÁŘ

Doc. MUDr. Romana Ryšavá, CSc.

Tato komentovaná studie je jednou z největších, které byly u populace pacientů léčených peritoneální dialýzou uskutečněny. Jednoznačně prokázala, že nízké koncentrace hemoglobinu jsou spojeny s vyšší celkovou i kardiovaskulární mortalitou i u nemocných léčených peritoneální dialýzou. Jaké jsou důvody této zvýšené mortality (např. hypertrofie levé komory myokardu, srdeční selhávání, arytmie) ale studie nezkoumala. Ukázala také, že zvýšené riziko úmrtí z jakékoli příčiny při nízkých koncentracích hemoglobinu není závislé na pohlaví ani rase, a ani na dávce ESA (mezi skupinou žen černošského a mužů nečernošského původu byl rozdíl v dávce ESA až 1 000 IU/týden, a přesto tato skutečnost nevedla k ovlivnění výsledků celkové ani kardiovaskulární mortality). Stejně tak délka dialyzačního léčení neovlivnila mortalitní data. Tyto poslední závěry tedy nepřímou podporují pozorování z poslední doby, že variabilita hodnot hemoglobinu (která je u „incidentních“ nemocných nepochybně vyšší) neovlivňuje celkovou ani kardiovaskulární mortalitu dialyzovaných nemocných (Eckardt, 2010). Ačkoli některé menší studie s malým počtem nemocných léčených peritoneální dialýzou nepotvrdily příznivý účinek vyšších koncentrací hemoglobinu na celkovou i kardiovaskulární mortalitu, závěry komentované práce jsou v souladu s velkou studií u 13 974 pacientů léčených peritoneální dialýzou, která neprokázala zvýšené riziko úmrtí či hospitalizace u nemocných s koncentrací hemoglobinu ≥ 120 g/l (Li, 2004).

Velkým nedostatkem komentované studie je skutečnost, že šlo o studii observační, která nebyla randomizována a neměla placebovou větev. Jen tak by bylo možné totiž posoudit, zda případný negativní účinek vyšších koncentrací hemoglobinu na mortalitu ve studiích TREAT a CHOIR byl způsoben vyšší koncentrací hemoglobinu, či nadužíváním ESA u nemocných, kteří vykazují známky hyporesponsivity (snížené odpovědi) na léčbu ESA. Z výsledků této studie se ale zdá, že vyšší koncentrace hemoglobinu nejsou pro nemocné nebezpečné, rizikové je spíše podávání vysokých dávek ESA, které překračují medián v dané populaci. Důvodem podávání vysokých dávek je pak u rizikových nemocných špatná odpověď na léčbu, jejíž příčinu je nutno hledat v ko-

morbiditách, které ji způsobují (skrytý zánět, vysoké koncentrace hepcidinu, sekundární hyperparathyreóza, malignity a především nedostatečné zásoby železa). Fakt, že nebezpečné jsou opravdu vysoké dávky ESA, a nikoli koncentrace hemoglobinu, naznačuje i studie Servilla a spol. (Servilla, 2009). Ta byla provedena na velké kohortě hemodialyzovaných nemocných ($n = 12\,733$ pacientů), kde zhruba třetina z nich byli pacienti černošského původu a zbytek běloši. Ve studii se ukázalo, že zvýšené riziko mortality a hospitalizace se ve skupině bělochů objevuje při poklesu hemoglobinu pod 100 g/l a u černochů již při poklesu hemoglobinu pod 110 g/l (v naší komentované studii prokázáno nebylo). Podobně jako v naší studii byla ale vyšší koncentrace hemoglobinu (≥ 130 g/l) spojena s nižší nekardiovaskulární mortalitou. Studie současně jasně ukázala, že vyšší mortalitu měli nemocní, kteří měli průměrnou týdenní dávku epoetinu $\alpha \geq 20\,000$ IU v porovnání s těmi, kteří byli léčeni dávkami v rozmezí 8 000–12 000 IU. Nemocní, kterým stačila týdenní dávka epoetinu $\alpha < 8\,000$ IU, měli pak celkovou mortalitu i riziko hospitalizací nižší. Tato závislost zůstala zachována i po adjustaci na hodnoty albuminu či jiných sledovaných parametrů a neměla vztah k rasovému původu.

S ohledem na výsledky dostupných studií u pacientů léčených peritoneální dialýzou lze konstatovat, že hodnoty hemoglobinu < 100 g/l jsou spojeny s významně vyšší celkovou i kardiovaskulární mortalitou, zatímco u vyšších koncentrací hemoglobinu (≥ 120 g/l) nebylo prokázáno zvýšené riziko (spíše naopak), zejména pokud je těchto koncentrací hemoglobinu dosaženo pomocí běžně podávaných dávek ESA.

Literatura

- Eckardt KU, Kim J, Kronenberg F, et al. Hemoglobin variability does not predict mortality in European hemodialysis patients. *JASN* 2010;21:1765–1775.
- Li S, Foley RN, Collins AJ. Anemia, hospitalization and mortality in patients receiving peritoneal dialysis in United States. *Kidney Int* 2004;65:1864–1869.
- Palmer SC, Navaneethan SD, Craig JC, et al. Meta-analysis: erythropoiesis-stimulating agents in patients with chronic kidney disease. *Ann Intern Med* 2010;153:23–33.
- Pfeffer MA, Burdmann EA, Chen CHY, et al. A Trial of Darbepoetin Alfa in Type 2 Diabetes and Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med* 2009;361:2019–2032.
- Servilla KS, Singh AK, Hunt WC, et al. Anemia management and association of race with mortality and hospitalization in a large not-for-profit dialysis organization. *AJKD* 2009;54:498–510.
- Singh AK, Szczec L, Tang KL, et al. Correction of anemia with epoetin alfa in chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2006;355:2085–2098.