

Včasné zahájení dialyzačního programu neprodlužuje život pacientů se selháním ledvin

Traynor JP, Simpson K, Ceddes CG, Deighan ChJ, Fox J. Early initiation of dialysis fails to prolong survival in patients with end-stage renal failure. *J Am Soc Nephrol* 2002;13:2125–2132.

Východiskem pro koncipování studie Traynora a spolupracovníků jsou zprávy o příznivém prognostickém významu „včasného“ zařazení pacientů s chronickým selháním ledvin do dialyzačního programu.

Na jejich základě se v současnosti všeobecně akceptuje, že „pozdní“ zařazení do dialyzačního programu znamená horší prognózu, resp. kratší dobu života. Proto je stále více a více kladen důraz na „včasné“ zahájení dialyzačního léčení, resp. náhrady funkce ledvin.

Traynor však ve své práci upozorňuje, že výchozím časovým bodem v dosud publikovaných sděleních o délce přežívání dialyzovaných pacientů je zahájení dialyzačního programu neboli okamžik, ve kterém stav pacientů není navzájem srovnatelný (funkce ledvin jednotlivých pacientů je rozdílná).

Metodický problém, vztahující se k volbě okamžiku, od kdy sledování zahájit, je označován jako „lag time bias“. Termín „lag time“ je interval mezi počátkem sledování a objevením se cílového efektu. Není-li při zahájení sledování stav pacientů srovnatelný, nemůže být doba, za kterou se efekt objeví, považována za objektivní výsledek sledování.

Ve své studii si autoři položili otázku, zda je odlišná doba přežívání pacientů zařazených „včas“ a „pozdě“ za situace, kdy se za počátek sledování nebere zahájení dialyzačního léčení, ale okamžik, kdy pacient měl určitou funkci ledvin. Za takovouto výchozí hodnotu renální funkce autoři zvolili $C_{kr} = 20$ ml/min (= 0,33 ml/s).

V registru pacientů Royal Infirmary v Glasgowě bylo zaznamenáno 2 095 pacientů s dokumentovanou clearance kreatininu dle Cockcrofta a Gaulta (C_{kr}) nižší než 0,33 ml/s. Z nich bylo 933 zařazeno do dialyzačního léčení, avšak u některých nebylo možno dokumentovat dobu, kdy hodnota jejich C_{kr} byla oněch 0,33 ml/s, tito pacienti byli z další analýzy vyřazeni. Dále byli vyřazeni pacienti, kteří byli sledováni nefrologem méně než tři měsíce či byli transplantováni ještě před zahájením dialyzačního léčení.

Vlastní soubor tedy představovalo 235 osob. Hodnota mediánu clearance kreatininu při zahájení dialyzačního léčení byla 0,138 ml/s (8,3 ml/min). Pacienti s touto či vyšší hodnotou byli označeni jako „včas“ zařazení („early start group“, $n = 119$, medián $C_{kr} = 0,17$ ml/s). Ti, kteří měli clearance kreatininu nižší než 0,138 ml/s, byli označeni jako „pozdě“ zařazení („late start group“, $n = 116$, medián $C_{kr} = 0,11$ ml/s). Obě skupiny byly porovnávány v řadě ukazatelů, zejména v prognóze a ve faktorech, které ji ovlivnily.

Protože ve skupině „včas“ zařazených bylo podstatně více diabetiků ($n = 39$ oproti $n = 12$), byly skupiny porovnány rovněž poté, co byli diabetici vyřazeni. V tomto případě byl medián clearance kreatininu celého souboru při zahájení dialyzačního léčení 0,133 ml/s (0,8 ml/min), ve skupině „včas“ zařazených 0,16, ve skupině „pozdě“ zařazených 0,10 ml/s.

Statistické srovnání přežívání obou podskupin po vyřazení diabetiků bylo provedeno Kaplan-Mayerovou analýzou, relativní riziko jednotlivých faktorů pro mortalitu bylo analyzováno mnohorozměrovou analýzou s použitím Coxova modelu.

Při zahájení dialyzačního léčení se skupiny „včas“ a „pozdě“ zařazených (po vyloučení diabetiků) nelišily v žádném ze sledovaných laboratorních parametrů, s výjimkou hemoglobinu (95 g/l u „včas“ zařazených oproti 86 g/l u „pozdě“ zařazených, $p < 0,001$). Dále se lišily ve věku a v tělesné hmotnosti („včas“ zařazení byli mladší a vážili více).

Přežívání pacientů bylo vztaženo nejen ke dni zahájení dialyzačního léčení (tj. tak, jak je obvyklé v dosavadních studiích), ale samostatně též k datu, kdy měl daný pacient dokumentovanou hodnotu clearance kreatininu 0,33 ml/s (tj. s respektováním „lag time“).

Kumulativní přežívání pacientů počítané od okamžiku zahájení dialyzačního programu bylo po 10 letech ve skupině včas zařazených pacientů vyšší, i když rozdíl nedosáhl statistické významnosti ($p = 0,24$). Výsledky jsou v práci bohužel znázorněny v tomto případě jen graficky, nikoli konkrétním číselným údajem, proto nelze přesně uvést čísla (odhad z grafu je desetileté přežití 50 % u „včas“ zařazených oproti 75 % u pozdě zařazených).

Pokud bylo kumulativní přežívání analyzováno ode dne, kdy daný pacient měl hodnotu clearance kreatininu 0,33 ml/s, byl časový průběh křivek desetiletého přežívání v obou skupinách prakticky identický ($p = 0,71$).

Pro přežívání pacientů byly rozhodující tyto faktory (s negativním vlivem): mužské pohlaví, centrální žilní katétr jako přístup pro dialýzu při zahájení dialyzačního léčení, střední hodnota krevního tlaku a zejména přidružená nemocnost (tzv. Wrightův/Khanův index komorbidit) a věk. Nižší hodnota clearance kreatininu při zahájení dialyzačního léčení neměla naprosto žádný negativní prognostický význam!

Práce vlastně ukazuje na zásadní význam zvolené metodologie pro hodnocení a interpretaci nálezů. Pokud posuzujeme délku života pacientů se selháním ledvin od okamžiku zařazení do dialyzačního programu, získáme zcela jiné výsledky, než když sledujeme délku života pacientů od okamžiku daného určitou hodnotou jejich funkce ledvin.

Autoři v diskusi konstatují, že jejich výsledky neznamenají, že by všichni pacienti měli být zařazováni „později“. Jejich analýza však nijak nepodporuje včasné zahájení dialyzačního programu z hlediska prognózy, což má velký význam nejen medicínský, ale též psychosociální a ekonomický.

Odpověď na otázku, kdy zahájit dialyzační léčení, je stále široce diskutována.

Dokud byl chronický dialyzační program jen omezeně dostupný a dialyzační technika nedokonalá, byly tendence k oddalování zařazení obvyklé a pochopitelné. Postupně se však v ekonomicky rozvinutých zemích stalo dialyzační léčení běžnou klinickou léčebnou metodou a přístupy k indikaci se změnily, stejně jako cíl léčby (nikoli záchrana života sama o sobě, ale dosažení co nejvyšší kvality léčby).

V roce 1997 byly publikovány velmi významné dokumenty sledující zvýšení kvality péče o pacienty v dialyzačním programu. Byly výsledkem aktivity DOQI (Dialysis Outcome Quality Initiative), kterou iniciovala americká Nadace pro onemocnění ledvin (National Kidney Foundation). Jedním z nich jsou doporučení, kdy zahájit dialyzační léčení. Doporučení uvádějí, že dialyzační léčení je vhodné zahájit, je-li index Kt/V nižší než 2 a/nebo je-li nízký spontánní příjem proteinů v dietě. Co bylo podkladem pro toto doporučení?

Vysoká mortalita dialyzovaných pacientů byla předmětem mnoha analýz. Jednou z klíčových byla studie CANUSA, která ukázala podstatně lepší přežívání a kvalitu života těch pacientů (léčených peritoneální dialýzou), jejichž Kt/V bylo vyšší než 2,0. Odtud byl jen krůček k dedukci, že přinejmenším stejná hodnota Kt/V je potřeba též pro období „predialyzační“. Ve skutečnosti však byla hodnota Kt/V pacientů vstupujících do dialyzačního programu podstatně nižší (i méně než 1,0). To znamená, že stav, který u pacienta léčeného dialýzou považujeme za poddialyzovanost (resp. nedostatečnou nábradu funkce ledvin), ponecháváme a před vstupem do dialyzačního programu tolerujeme! Následoval požadavek, aby dialyzační léčení bylo zahájeno při hodnotě reziduální úrovně funkce ledvin shodné s hodnotou $Kt/V = 2$. Hodnota $Kt/V = 2$ odpovídá přibližně clearance endogenního kreatininu 9–13 ml/s (0,15–0,22 ml/s), neboli doporučení DOQI upřednostňuje včasné zahájení nábrady funkce ledvin.

Dalším opěrným bodem byl poznatek, že malnutrice při vstupu do dialyzačního léčení je prognosticky nepříznivá. Proto pokud omezujeme příjem bílkovin v dietě, nesmí to být za cenu rozvoje poruchy výživy. Avšak pacienti, u nichž klesá funkce ledvin, spontánně snižují příjem proteinů v dietě. Přesáhne-li toto spontánní snížení hranici, kdy by se již malnutrice mohla rozvinout (tj. 0,7–0,8 g proteinů na 1 kg tělesné hmotnosti a den), je indikováno dialyzační léčení, které upraví vnitřní prostředí a obnoví chuť k jídlu.

Prezentovaná práce Traynora a spol. je tedy silně kontroverzní! Autorům však zajistila prioritu v objektivním metodickém přístupu (žádná z dosud publikovaných prací nezabývala v potaz právě možnost „lag time bias“!). Tak například pacient, který sice žije v dialyzačním programu krátce, mohl předtím žít se svou zbytkovou funkcí

ledvin řadu let, než byl do dialyzačního programu „pozdě“ zařazen. Pokud by byl zařazen „včas“, byla by zkrácena doba, kdy žil ještě bez dialyzačního léčení. Byl či nebyl by tento čas vyvážen „delším“ přežíváním v dialyzačním programu? Podle analýzy Traynora by vyvážen nebyl.

Podívejme se ještě, co značí „včasné“ a „pozdní“ zařazení do dialyzačního programu. Traynor považuje za pozdní hodnotu clearance kreatininu 0,11 ml/s a méně. Pro porovnání – v roce 1999 byla v Evropě průměrná hodnota C_{kr} při zahájení dialyzačního léčení 0,14 ml/s a v USA 0,18 ml/s (studie DOPPS), ve stejném roce však Obrador publikoval, že 23 % pacientů v USA zahajuje dialyzační léčení při C_{kr} nižší než 0,9 ml/s.

Hodnota 0,11 ml/s je podle zkušenosti stále vyšší než u pacientů, přicházejících v urémii (tzv. „pacienti z ulice“). Tito pacienti představují u nás (ale i v mnoha dalších zemích) přibližně jednu čtvrtinu až jednu třetinu všech osob zařazovaných do dialyzačního programu, tedy nezanedbatelnou část. Clearance 0,11 ml/s je tedy z pohledu „pacientů z ulice“ stále ještě dostatečná, řadící se spíše k „včasnému“ zařazení. V každém případě zařazení při této hodnotě dle práce Traynora nezkracuje délku života jako takovou.

K obdobnému závěru dochází ještě jedna práce, publikovaná v roce 2002 holandskými autory, opírající se o celonárodní holandský registr dialyzovaných pacientů (NECOSAD). Autoři uzavírají, že dát „evidence-based“ doporučení pro včasné zařazení do dialyzačního programu je velmi obtížné. Tato práce byla však záhy podrobená poměrně tvrdé kritice Lameira a spol. ze sousední Belgie. Kritici připouštějí, že autoři zohlednili „lag time“, avšak vytýkají jim, že nepracovali s individuálními hodnotami zbytkové funkce ledvin, ale použili aproximaci z epidemiologických studií. V tomto ohledu je práce Traynora metodicky „čistá“. Je sice otázkou, zda počet pacientů ve studii Traynora je reprezentativní, avšak autoři sami uzavírají, že jejich výsledky je nutno potvrdit v dalších studiích.

Odpověď na otázku, kdy zahájit dialyzační léčení, uveďl v roce 2000 význačný francouzský nefrolog Claude Jacobs v závěru své rozvahy „At which stage of renal failure should dialysis be started?“. „I přes dokonalé technické možnosti toto rozhodování zůstává v rukou klinické medicíny, která stále je a bude vyváženou kombinací vědy a umění“.

Literatura

Jacobs C. At which stage of renal failure should dialysis be started? *Nephrol Dial Transplant* 2000;15:305–307.

Korevaar JC, Jansen MAM, Dekker FW, et al. Evaluation of DOQI guidelines: early start of dialysis is not associated with Berger health-related quality of life. *Am J Kidney Dis* 2002;39:108–115.

Lameire N, Van Biesen WV, Vanholder R. Initiation of dialysis is the problem solved by NECOSAD? *Nephrol Dial Transplant* 2002;17:1550–1552.

National Kidney Foundation dialysis Outcomes Quality Initiative. Clinical practice guidelines for hemodialysis and peritoneal dialysis adequacy. *Am J Kidney Dis* 1997;30(Suppl 2):S1–S136.

Obrador GT, Arora P, Kausz AT, et al. Level of renal function at the initiation of dialysis in the US end-stage renal disease population. *Kidney Int* 1999;56:2227–2235.