

Hemodiafiltrace online: nová analýza dat ukázala sníženou mortalitu ve srovnání s hemodialýzou, avšak pouze při velkém konvektivním objemu. Jak velký tento objem má být?

Peters SAE, Bots ML, Canaud B, et al., on behalf of the HDF Pooling Project Investigators. Haemodiafiltration and mortality in end-stage kidney disease patients: a pooled individual participant data analysis from four randomized controlled trials. *Nephrol Dial Transplant* 2015 Oct 22; doi:10.1093/ndt/gfv349

V posledních letech se velmi diskutuje o tom, zda může výsledky dialyzační léčby zlepšit online hemodiafiltrace (HDF) nebo-li metoda, která zahrnuje nejen difuzi (malých) látek, ale i konvektivní eliminaci zejména středních molekul (Golper, 2015). Komentovaná práce je dalším příspěvkem na podporu online HDF a ukazuje její výhodnost ve srovnání s hemodialýzou (HD), ovšem za podmínky dostatečně velkého konvektivního objemu.

Jsou analyzována individuální data pacientů ze všech (čtyř) dosud provedených velkých, randomizovaných a kontrolovaných prospektivních studií s dlouhou dobou sledování, srovnávajících HD a online HDF u pacientů léčených mimotělní eliminací pro chronické selhání ledvin (celkem téměř 3 000 osob).

Podmínkou pro zařazení do komplexního zpracování byl předem stanovený identický primární cílový ukazatel, kterým bylo srovnání celkové mortality. Další podmínkou bylo srovnání výhradně online HDF (a ne například hemofiltrace) výhradně s HD.

Tyto dvě podmínky splňují jen čtyři (!) dosud publikované studie. Všechny byly do zpracování zařazeny. Autoři nepoužili sumární srovnání dat, ale hodnotili každého pacienta samostatně, na podkladě jeho individuálních dat. Získali tím vlastně novou rozsáhlou databázi. Pokud v ní chyběla data o přežití (neboť původní studie je již dále nesledovala), byla individuálně nově získána.

Kromě celkové mortality byla analyzována i mortalita z kardiovaskulárních a jiných (např. infekčních) příčin, opět na podkladě individuálních dat pacientů. Kromě dat francouzského registru byly zahrnuty tři známé studie (turecká studie, studie CONTRAST a studie ESHOL), které již byly v našem písemnictví přehledně představeny (Dusilová Sulková a Lopot, 2014).

Studie CONTRAST hodnotila celkem 714 pacientů. Protokolem určený cílový konvektivní objem činil 6 litrů za hodinu, tj. 24 litrů při jedné čtyřhodinové proceduře (Grooteman et al., 2012). Turecká studie zahrnovala celkem 782 pacientů a minimální cílový objem byl 15 litrů (Ok et al., 2013). Pozor: ačkoli to z textu komentované práce není zřejmé, jednalo se o objem substituční, nikoli konvektivní, takže k číslům charakterizujících objem

při HDF v turecké studii je třeba připočítat ultrafiltraci! Studie ESHOL zahrnovala celkem 906 pacientů a protokolem stanovený minimální konvektivní objem pro léčbu online HDF byl 18 litrů (Maduell et al., 2013). Studie ESHOL byla u nás představena a samostatně komentována profesorem Tesařem v *Postgraduální nefrologii* 2013. Francouzská studie zahrnovala 391 pacientů, v protokole nebyl předem definován požadavek na konvektivní objem.

Kontrolní skupiny byly léčeny HD. Ve studii CONTRAST se jednalo o „low-flux“ (nizkopropustné) membrány (konvenční HD), ostatní tři studie používaly v kontrolní skupině (převážně) „high-flux“ (vysokopropustné) membrány, tj. byla srovnávána online HDF s „high-flux“ HD. Analýza je tedy zaměřena na posouzení rozdílů mezi konvektivním a difúzním transportem, bez ohledu na propustnost membrány.

Jak známo, primární analýzy turecké studie a studie CONTRAST neprokázaly rozdíl mezi online HDF a HD, tj. jejich výsledky byly negativní: samotná HDF k dosažení výhody nestačí. Avšak sekundární analýzy přinesly důležitý poznatek: u pacientů léčených HDF s nejvyšším konvektivním objemem byla prognóza významně lepší. Studie ESHOL proto již předem ve studijním protokolu stanovila, že konvektivní objem musí přesahovat určitou hranici (18 litrů).

Výsledky komentované analýzy jsou následující: celkem bylo zařazeno 2 793 osob, z nichž 30 % tvořili pacienti s diabetem. Kardiovaskulární onemocnění v anamnéze mělo 37 % pacientů. Průměrný věk byl 64,1 roku (směrodatná odchylka [SD] 14,7). Výchozí koncentrace β_2 -mikroglobulinu byla 27,2 mg/l (SD 11,6). Průměrná doba (medián) sledování byla 2,5 roku (první–třetí kvartil: 1,9–3,0), celkový počet sledovaných subjektů byl 2 793. Z tohoto celkového počtu pacientů během sledování zemřelo 769 osob, z nich 292 z důvodu kardiovaskulárních komplikací. Hlavním výsledkem je potvrzení primárního cílového ukazatele. Online HDF snížila celkovou mortalitu o 14 % (95% interval spolehlivosti [IS] 1–25 %). Sekundární cílové ukazatele byly dosaženy částečně: online HDF snížila kardiovaskulární mortalitu o 23 % (95% IS 3–39 %), ale mortalita z infekčních příčin se nelišila.

Kromě důrazu na velikost celkového konvektivního objemu zavedli autoři i jeho indexaci, neboť jinak nelze srovnat jednotlivé pacienty s odlišnou antropometrií. K indexaci zvolili tělesný povrch (shodně jako např. při výpočtech či odhadech glomerulární filtrace, resp. clearance kreatininu a odlišně od indexu Kt/V, který nepracuje s tělesným povrchem, ale s tělesnou vodou). Tělesný povrch každého pacienta byl vypočítán podle Gehanovy-Georgovy rovnice, v souladu s evropským doporučením nejlepší praxe (European Best Practice Guidelines). Konvektivní objem byl pak vyjádřen v litrech na standardizovaný tělesný povrch (1,73 m²).

Zpracování indexovaných konvektivních objemů (vyjádřených v litrech/standardizovaný tělesný povrch 1,73 m²/procedura) jednoznačně ukázalo, že nejvyššího přínosu bylo dosaženo při konvektivních objemech vyšších než 23 litrů. Pokud byl takto vyjádřený konvektivní objem vyšší než 23 litrů, pak riziko celkové mortality bylo o 22 % nižší (po statistické korekci na řadu možných proměnných), a kardiovaskulární riziko bylo nižší dokonce o 31 %.

Autoři doplňují prezentaci výsledků o graf, který ukazuje, jaký by měl být celkový dosažený konvektivní objem u pacienta určité hmotnosti a určité výšky, aby bylo dosaženo hodnoty vyšší než zmíněných 23 l/1,73 m². Uvádíme příklady: při výšce 160 cm a hmotnosti 50 kg stačí reálně dosažený objem 20 litrů. Při výšce 160 cm a hmotnosti 70 kg je to 23 litrů, při stejné výšce a hmotnosti 80 kg je to již 25–26 litrů. Tato situace dokresluje celý problém: při stejné délce dialyzační procedury a stejném procentu

filtrovaného objemu je vlastně jedinou možností zvýšit krevní průtok. To je však možné jen při funkční fistuli. Téma online HDF nás tedy opět vrací k „Achillově patě“ dialyzační léčby – ke kvalitnímu cévnímu přístupu. Ještě poznamenáváme, že uvedená výška 160 cm není typická. Proto doplňujeme další příklad: při výšce 180 cm a hmotnosti 100 kg je třeba, aby bylo dosaženo objemu 29 litrů! Individualizovaný přístup se tedy dotýká i tématu online HDF a jejího klinického uplatnění.

Autoři uzavírají, že analýza individuálních dat všech dosud provedených kontrolovaných studií srovnávajících HD (jako metodu založenou na difuzi) a online HDF (metodu, která kombinuje difuzi a konvektivní eliminaci) podpořila zjištění, že online HDF poskytuje lepší výsledky. Celková i kardiovaskulární mortalita pacientů léčených dlouhodobě online HDF je nižší. Tento příznivý vliv je nejvíce vyjádřen u vysokých konvektivních objemů. Autoři zároveň navrhuji standardizovat konvektivní objem na tělesný povrch a za hranici „vysokého“ objemu navrhuji 23 l/1,73 m².

■ KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Sylvie Dusilová Sulková, DrSc.

Publikované výsledky dialyzační léčby ve Velké Británii ukazují roční přežití dialyzovaných pacientů 81 %, dvouleté 68 % a pětileté 39 %. Tato data potvrzují, že je stále třeba hledat, jak výsledky dialyzační léčby zlepšit. Dlouhodobě a opakovaně se diskutuje o tom, do jaké míry je prognóza dialyzovaných pacientů závislá na dialyzační účinnosti (dialyzační dávce). Značná pozornost byla a je věnována indexu Kt/V (viz např. Tattersall et al., 2013). Tento index, který setrvale provází chronickou hemodialyzační léčbu již řadu desetiletí, však zobrazuje jen výše eliminačních charakteristik. Týká se totiž jen močoviny, a proto se vůbec nehodí k hodnocení metod, které využívají konvekci. Online HDF musí mít samozřejmě nejméně takovou hodnotu Kt/V, jakou má HD. Avšak pro posouzení vlastní konvektivní eliminace, na které je postavena přidaná hodnota online HDF, potřebujeme zcela jinou metodu.

Dosavadní práce charakterizovaly účinnost online HDF celkovou velikostí konvektivního (případně substitučního) objemu. Připomeňme, že podle definice EUDIAL je konvektivní objem roven celkovému množství tekutiny, která byla při (postdilučním) uspořádání odstraněna (Tattersall et al., 2013). Substituční objem je roven rozdílu mezi konvektivním objemem a dosaženou ultrafiltrací (součet substitučního objemu a ultrafiltrace se tedy rovná konvektivnímu objemu; tj. substituční objem je při jakékoli ultrafiltraci vždy nižší než objem konvektivní). Zatímco index Kt/V standardizuje dialyzační dávku (na hodnotu distribučního objemu močoviny, tj. celkové množství tělesné vody), pro konvektivní eliminaci dosud žádná standardizace, která by dovolila srovnání mezi pacienty, zavedena není.

Jakými postupy lze dosáhnout vyšší konvektivní objem? Konvektivní objem je výslednicí velikosti tří veličin: filtračního objemu, krevního průtoku a délky procedury. Filtrační objem je objem získaný hydrostatickým tlakem na „high-flux“ membráně; tento objem představuje určité procento průtoku krve. Čím vyšší je toto procento, tím více je ultrafiltrátu, ale také tím vyšší jsou rizika plynoucí z hemokoncentrace. Velikost průtoku krve je dána obsluhou, resp. dialyzačním předpisem, avšak předtím musí být jistota, že je daný průtok dosažitelný (dobře funkční cévní dialyzační přístup). Pokud je velikost průtoku krve vyšší, je při stejné filtraci dosaženo většího množství filtrátu neboli vyššího kumulativního objemu. Úloha délky procedury je pochopitelná: čím déle konvekce probíhá, tím je kumulativní objem vyšší.

Co přináší studie nového? Především mimořádně záslužný (a ne tak častý) je přístup autorů – zde se totiž dokázali domluvit au-

toři několika nezávislých významných studií a „dát svá data dohromady“, a to pro každého jednotlivého pacienta, a přitom dodržet precizní metodický přístup, a dokonce aktivně a validně získat chybějící data jednotlivých pacientů. Jejich snaha byla nepochybně exaktní a nezávislá; měli zájem se přesvědčit, jak to vlastně s přínosem online HDF je. Ukázali, že jimi získaná data potvrzují, že pacienti léčení HDF mají nižší celkovou i kardiovaskulární mortalitu. Současně formulovali dosud chybějící náhled na to, jak srovnávat konvektivní objem mezi jednotlivými pacienty, jejichž antropometrická data (a tudíž i množství produkovaných katabolitů) se velmi odlišují. Kromě těchto silných stránek sami autoři upozorňují na některé nedostatky: 1) i když byla data jednotlivých pacientů zpracovávána pro tuto studii jednotnou metodikou, výchozí zařazovací a vyřazovací kritéria do jednotlivých studií byla různá; 2) protokoly studií byly sice koncipovány s cílem porovnat tvrdá data, avšak v protokolech nebyl zahrnut faktor různého konvektivního objemu, tj. validitu vysokého konvektivního objemu lze považovat pouze za observační informaci (tj. hypotézu generující, nikoli hypotézu potvrzující); 3) výsledky se vztahují pouze na režimy třikrát týdně čtyři hodiny, resp. nebyly testovány tzv. extenzivní režimy, které se nyní používají stále častěji; 4) výsledky nelze použít pro dětské pacienty.

Pro zajímavost doplňme, že indexace HDF se rozšiřuje i do dalších publikací (Davenport et al., 2015).

Souhrnně řečeno, pokud je aplikována online HDF s konvektivním objemem vyšším než 23 l/1,73 m² tělesného povrchu, jsou podle dosavadních dat výsledky dialyzační léčby lepší. Další studie jsou však velmi potřebné.

Literatura

- Davenport A, Peters SA, Bots ML, et al. Higher convection volume exchange with online hemodiafiltration is associated with survival advantage for dialysis patients: the effect of adjustment for body size. *Kidney Int* 2015 Sep 9; doi: 10.1038/ki.2015.264.
- Dusilová Sulková S, Lopot F. On-line hemodiafiltrace – definice, účinnost a bezpečnost: základní dokument evropské iniciativy EUDIAL a komentované výsledky kontrolovaných prospektivních studií. *Aktual Nefrol* 2014;20:43–49.
- Golper T. Is hemodiafiltration ready for broader use? *Kidney Int* 2015;88:940–942.
- Grooteman MP, 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.
- 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.
- 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.
- Tattersall JE, Ward RA, on behalf of the EUDIAL group. Online haemodiafiltration: definition, dose quantification and safety revisited. *Nephrol Dial Transplant* 2013; 22:542–550.
- Tesař V. Vysoce účinná online hemodiafiltrace snižuje mortalitu hemodialyzovaných pacientů (komentář). *Postgrad Nefrol* 2013;11:27–29 (www.mojemedicina.cz).