

Kdy zahájit dialyzační léčení?

Prof. MUDr. Sylvie Dusilová Sulková, DrSc.

Rozhodnutí, kdy u pacienta s pokročilým chronickým onemocněním ledvin ukončit konzervativní přístup a zahájit některou z metod náhrady funkce ledvin (renal replacement therapy, RRT), je v chronické a dialyzační nefrologii jedním z nejtěžších a patří i k nejvíce diskutovaným. Současně je to i rozhodnutí, jemuž se nelze vyhnout, neboť terminální selhání je u chronických nefropatií často nezvratnou realitou. Předčasný vstup do RRT je eticky i medicínsky problematický, resp. nepřijatelný, pozdní zahájení RRT je však eticky i medicínsky ještě komplikovanější.

V počátcích chronického dialyzačního programu před 50–60 lety bylo rozhodování podmíněno (ne)dostupností léčby z kapacitních důvodů a pozdní zařazení bylo, bohužel, pravidlem. Zatímco v chudých zemích světa tento limit trvá, my naštěstí ekonomický či kapacitní argument v posledních dvou desetiletích vůbec nezvažujeme. Jediné, čím bychom se měli řídit, je prospěch pacienta. Prospěch pacienta ze zařazení do dialyzačně-transplantačního programu znamená, že jeho život je prodloužen a kvalita takto „přidaného“ období je co nejvyšší.

Zprvu bylo pravidelné dialyzační léčení zahajováno až při uremických projevech. V polovině devadesátých let se na podkladě analýz neuspokojivých výsledků dialyzačního léčení začala zvažovat souvislost mezi predialyzační péčí a prognózou dialyzovaných pacientů (kontinuální péče o pacienta s onemocněním ledvin) (Burkart, 1998) a vstup do dialyzačního programu se posunul směrem k vyšším hodnotám reziduální funkce ledvin. Iniciativa americké Nadace pro onemocnění ledvin (National Kidney Foundation, NKF), nazvaná DOQI (Dialysis Outcome Quality Initiative), poprvé formulovala pravidla pro zahájení dialyzačního léčení (resp. pro zahájení RRT) v roce 1997 (NKF-DOQI, 1997). Tato pravidla vycházejí ze zjištění studie CANUSA, že pacienti léčení peritoneální dialýzou mají horší prognózu, pokud je jejich týdenní $Kt/V < 2$ (Churchill, 1996). Matematickým přepočtem lze určit, že $Kt/V = 2$ je ekvivalentní hodnotě clearance močovininy $7 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ či clearance kreatininu $9\text{--}14 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ či reziduální funkci ledvin stanovené jako průměr clearance kreatininu a clearance močovininy v hodnotě $10,5 \text{ ml/min/1,73 m}^2$. Na základě rozvahy, že pokud má pacient v predialýze nižší reziduální funkci ledvin, než je uvedeno výše, je jeho prognóza riziková, bylo do DOQI guidelines vřazeno doporučení o zahájení dialyzačního léčení při těchto hranicích renální funkce. Pokud však nebyly vyjádřeny žádné příznaky urémie, či pokud byla hodnota nPNA (ukazující přívod bílkovin u pacienta ve vyrovnané dusíkové bilanci) $\geq 0,8 \text{ g/kg/den}$, či pokud byl nutriční stav pacienta vyrovnaný a nebyly známky převodnění ani malnutrice, mohlo být zahájení dialyzačního léčení oddáleno (NKF-DOQI, 1997). Doporučeným kompromisem byl koncept „incremental“ (narůstající) dialýzy. Podle této strategie byla dialyzační léčba zahájena při poklesu Kt/V v predialýze < 2 , avšak dávka dialýzy byla nízká (např. jedna hemodialýza týdně), a zvyšovala se s klesající funkcí ledvin (Golper, 1998).

Několik let po americké iniciativě byla sestavena v rámci evropské iniciativy EBPG (European Best Practice Guideline) doporučení zaměřená na hemodialýzu (EBPG, 2002). Obsahují i doporučení, kdy zahájit dialyzační léčení („when to start dialysis“). Základní

stručný text, opřený většinou o „silný názor expertů“ (evidence C; podle současné metodiky GRADE jde o evidenci 1D), je následující:

- Dialyzační léčení má být zahájeno při poklesu glomerulární filtrace (GF) pod $15 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ($0,25 \text{ ml/s}$) a současné přítomnosti jednoho či více z následujících projevů:
 - uremické příznaky; hyperhydratace a hypertenze; malnutrice.
- V každém případě má být dialyzační léčení zahájeno dříve, než GF klesne pod $6 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ($0,10 \text{ ml/s/1,73 m}^2$), a to i při optimální predialyzační péči a při nepřítomnosti symptomů.
- Vysoce rizikovní pacienti (diabetici) mohou mít prospěch z časnějšího zahájení.
- Aby bylo zajištěno, že dialýza je zahájena před poklesem GF na $0,10 \text{ ml/s/1,73 m}^2$, má být v praxi zahájení dialyzačního léčení cíleno na GF $0,133\text{--}0,166 \text{ ml/s/1,73 m}^2$ ($8\text{--}10 \text{ ml/min/1,73 m}^2$).
- Pro stanovení GF má být použita metoda validizovaná pro renální selhání:
 - preferovanou metodou je průměr clearance močovininy a clearance kreatininu;
 - další validizované metody jsou MDRD rovnice a indikátorové metody.

Doporučení EBPG byla sestavena před deseti lety, a jak tomu bývá, jejich platnost po této době již není tak jednoznačná, neboť se objevila nová zjištění. Již v loňském roce byl jejich text modifikován (stručný výtah z aktualizovaného textu doporučení z roku 2011 viz níže). Podkladem pro modifikaci, tentokrát v gesci evropské ERBP (European Renal Best Practice) byly dvě linie informací o tom, že (příliš) časně zahájení dialyzačního léčení nemusí být prospěšné, ba dokonce může být pro pacienta nevýhodné. Jednou z linií jsou data z několika observačních studií, druhou (tentokrát „evidence-based“) linií jsou výsledky studie IDEAL.

Základní přehled o epidemiologických datech, která zpochybňují přínos časněho zahájení dialyzačního léčení, lze například získat v nedávném kritickém rozboru tématu (Rosansky, 2011). Spolu s historií konceptu časných dialýz připomíná autor této čtivé přehledové práce i arbitrární definici časněho zahájení dialýzy, a sice eGF (MDRD rovnice, čtyři proměnné) $> 0,166 \text{ ml/s/1,73 m}^2$. Dále zmiňuje i nutnost posuzovat nejen jednotlivou hodnotu renální funkce, ale i její dynamiku v čase (míra rychlosti změny), v tomto kontextu je zde uveden termín „renální funkční trajektorie“. Mimochodem, klíčovým prediktorem renální funkční trajektorie je velikost proteinurie.

Prospektivní data, která jsou podkladem pro revizi dosavadních guidelines, přinesla studie IDEAL. Připomeňme její základní metodiku a výsledky (Cooper, 2010). Jde o prospektivní sledování pacientů s pokročilým onemocněním ledvin ve věku nad 18 let, dispenzarizovaných a pečlivě monitorovaných. Jejich eGF (resp. clearance kreatininu určená rovnicí Cockcrofta a Gaulta) se při zahájení sledování pohybovala v rozmezí $10\text{--}15 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ($0,166\text{--}0,25 \text{ ml/s}$). Vstupně byli randomizováni do dvou skupin, které měly rozdílný plán, kdy zahájit dialyzační léčení („early“ versus „late“). Časně zahájení odpovídalo hodnotám eGF $0,166\text{--}0,233 \text{ ml/s/1,73 m}^2$ ($n = 404$ osob), pozdní zařazení hodno-

tám 0,083–0,117 ml/s/1,73 m² (n = 424 osob). Medián doby sledování celé kohorty byl 3,6 let. V obou skupinách bylo možné zahájit dialyzační léčbu podle klinické potřeby (bez ohledu na eGF), tj. při klinických indikacích (uremické příznaky, hyperhydratace neřešitelná diuretiky). Základní výsledky studie IDEAL lze shrnout takto: mortalita pacientů obou podskupin se nelišila. To znamená, že časné zahájení náhrady funkce ledvin nebylo spojeno s lepší prognózou. Dvě třetiny pacientů ze skupiny „late start“ zahájily dialyzační léčbu dříve, než bylo plánováno dle protokolu; důvodem byly uremické příznaky. Z toho vyplývá, že klinická manifestace selhání ledvin nastane často dříve, než reziduální funkce ledvin klesne pod 0,08–0,12 ml/s/1,73 m². Pacienti ve skupině směřované k pozdějšímu zahájení dialyzační léčby však vstupovali do dialyzačního programu průměrně o šest měsíců později, tj. doba bez dialýzy byla prodloužena o těchto šest měsíců. Studii nelze interpretovat tak, že by odložené zahájení dialyzačního léčby samo o sobě bylo bezpečné, neboť dvě třetiny pacientů zahájily dialyzační léčbu dříve, než bylo v „late“ skupině plánováno, a to z důvodů uremických příznaků a/nebo převodnění. Dokonce i v „early“ skupině bylo ze stejných důvodů u části pacientů zahájeno dialyzační léčbu dříve, než bylo plánováno. Ukazuje však, že pečlivé monitorování umožní odložení dialyzačního léčby v průměru o šest měsíců, a to bez zhoršení prognózy.

Pro interpretaci dat je třeba mít na paměti, že vesměs šlo o pacienty dispenzarizované, pečlivě sledované na dedikovaných nefrologických pracovištích (Austrálie, Nový Zeland). Například jen 4 %, resp. 8 % potřebovalo dočasný cévní přístup v době zahájení pravidelné dialyzační léčby (PDL), 60 % pacientů mělo jako první volbu peritoneální dialýzu. To ukazuje, že nefrologická dispenzarizace byla pečlivá a že riziko komplikací (včetně uremických) bylo minimalizováno již samotným protokolem studie.

Dále je vhodné zmínit, že při hodnocení eGF u pacientů s pokročilým onemocněním ledvin nejsou rovnice Cockcrofta-Gaulta a MDRD zaměnitelné. Rovnice MDRD poskytuje výsledek systémove až o třetinu vyšší. Pokud by se funkce ledvin při zahájení RRT zpětně z Cockcroftova-Gaultova vzorce přepočítala podle rovnice MDRD, byly hodnoty eGF následující: „early“ start 0,15 ml/s, „late“ start 0,12 ml/s (tj. obecně vyšší). Mimochodem, v navazujících komentářích ke studii IDEAL je právě použití Cockcroftovy-Gaultovy rovnice považováno za oslabující prvek.

Ještě než budou uvedena aktualizovaná evropská doporučení pro zahájení dialyzačního léčby, sestavená v odezvě na závěry studie IDEAL, bude zmíněna aktualizace původních DOQI z roku 1997, tj. text KDOQI z roku 2006. V tomto roce DOQI doporučení aktualizovala, tentokrát již pod iniciativou KDOQI (Kidney Disease Outcome Quality Initiative). Volný překlad příslušného paragrafu uvádí, že při 0,25 ml/s (stadium CKD5) mají nefrologové zvážit přínosy a rizika zahájení náhrady funkce ledvin, přitom v „určitých situacích“ je vhodné zvážit časnější zahájení RRT. Doprovodný vysvětlující text mimo jiné upozorňuje, že jednotlivé funkce ledvin nemusejí bezpodmínečně klesat paralelně (tj. že např. hyperhydratace rezistentní na diuretika se může objevit dříve než uremické projevy). Dále se upozorňuje i na akceleraci zániku reziduální funkce ledvin po zahájení dialyzační léčby a na další okolnosti, které mají být zváženy. Rozhodnutí o zahájení RRT může být ovlivněno i individuální situací (již vytvořený, či naopak ještě nevytvořený cévní přístup; compliance s dietní a medikamentózní léčbou; nutriční stav). Skutečné zahájení dialyzační léčby či transplantace ledviny má být výsledkem kompromisu mezi potřebou (viz výše uvedené situace) a snahou o co nejdelší období bez dialýzy. Konkrétní

číselné doporučení KDOQI z roku 2006 pak uvádí reziduální funkci ledvin (eGF) 0,166 ml/s/1,73 m², což je shodné s původním DOQI doporučením z roku 1997.

Nyní k textu ERBP, který upravuje evropská doporučení pro zahájení dialyzačního léčby. Jak uvedeno, text vychází z „evidence-based“ dat, získaných prospektivně. Volný překlad je uveden níže, full-text je volně dostupný na webu a představuje zajímavé čtení nejen z hlediska „up-date“ informací, ale i z hlediska vysvětlení jednotlivých souvislostí.

Původní text EBPG guidelines (2002) je uveden výše. Nová ERBP doporučení (2011) tento text modifikují a jejich volný překlad je následující:

- Pacienti s pokročilým stadiem CKD mají být připravováni pro náhradu funkce dialýzou, transplantací či pro konzervativní léčbu dříve, než jsou vyjádřeny symptomy CKD. Pokud je v plánu dialýza, je třeba včas vytvořit cévní přístup. Dále je třeba pečlivě sledovat příznaky urémie. Příprava má být zahájena optimálně při eGF > 0,25 ml/s/1,73 m². Je doporučována supervize na dedikovaném pracovišti.
- U pacientů s eGF < 0,25 ml/s/1,73 m² má být dialyzační léčba zahájena v případě, že se objeví jeden či více z následujících projevů: příznaky urémie, hyperhydratace/hypertenze, progresivní zhoršení stavu výživy. Je vhodné vzít v úvahu, že většina pacientů bude symptomatická s potřebou zahájení dialýzy při eGF v rozmezí 0,10–0,15 ml/s/1,73 m².
- Vysoce riziková pacienta (diabetici, pacienti s rychlým poklesem funkce ledvin) vyžadují pečlivou supervizi. Pokud tato supervize není uskutečnitelná, je preferováno plánované zahájení dialyzačního léčby ještě před vznikem uremických příznaků.
- Asymptomatická pacienta s pokročilým stadiem CKD mohou profitovat z odloženého zahájení dialyzačního léčby, s cílem přípravy a plánu léčby, včetně založení cévního přístupu (preferován je trvalý cévní přístup před dočasným).

Bylo uvedeno, že rozhodování o zahájení dialyzačního léčby je jedním z nejtěžších v péči o pacienty s chronickým onemocněním ledvin. Zcela jistě je prvním cílem jejich funkci ledvin chránit před dalším zhoršováním. Uvedený text se však věnuje tomu, kdy přistoupit k náhradě funkce ledvin, a aktualizuje stávající stav poznatků, názorů a doporučení. Je patrné, že po přibližně 20 letech nastává odklon od dříve akcentovaného časného zařazení. Je však možné říci, kam se bude ubírat další vývoj? Na závěr proto ještě Lameirova a Van Biesenovo doporučení: „just in time“.

Literatura

- Burkart JM. Clinical experience: how much earlier should patients really start renal replacement therapy? *J Am Soc Nephrol* 1998;9:S118–S123.
- Clark WF, Yingbo N, Rosansky S, et al. Association between estimated glomerular filtration rate at initiation of dialysis and mortality. *Can Med Assoc J* 2011;183:47–53.
- Cooper BA, Branley P, Bulfone P, et al. A randomized controlled trial of early versus late initiation of dialysis. *N Engl J Med* 2010;363:609–619.
- Golper TA. Incremental dialysis. *J Am Soc Nephrol* 1998;9:S107–S111.
- Churchill DN, Taylor DW, Keshaviah PR, et al. Peritoneal dialysis study group: adequacy of dialysis and nutrition in continuous peritoneal dialysis: Association with clinical outcomes. *J Am Soc Nephrol* 1996;7:198–207.
- Lameire N, Van Biesen W. The initiation of renal replacement therapy. Just in time delivery. *N Engl J Med* 2010;10:1056.
- NKF-DOQI Clinical Practice Guidelines: Hemodialysis adequacy. Peritoneal Dialysis Adequacy. Initiation of dialysis. *Am J Kidney Dis* 1997;30(Suppl 3):70–73.
- EBPG Expert Group on Haemodialysis. European Best Practice Guidelines for hemodialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2002;17(Suppl 7):10–15.
- NKF-KDOQI Clinical Practice Guidelines and Clinical Practice Recommendations: Hemodialysis adequacy. Guideline 1: initiation of dialysis. *Am J Kidney Dis* 2006;48(Suppl.1):S13.
- Tattersall J, Dekker F, Heimbürger O, et al. When to start dialysis: updated guidance following publication of the Initiating Dialysis Early and Late (IDEAL) Study. *Nephrol Dial Transplant* 2011; doi: 10.1093/ndt/gfr168