

Vliv biokompatibilních versus standardních roztoků na výsledky peritoneální dialýzy

Johnson DW, Brown FG, Clarke M, Boudville N, Elias TJ, Foo MWY, et al. Effects of biocompatible versus standard fluid on peritoneal dialysis outcomes. *J Am Soc Nephrol* 10.1681/ASN.2011121201.

V posledních třiceti letech se peritoneální dialýza (PD) stala etablovanou metodou náhrady funkce ledvin pro nemocné s terminálním selháním funkce ledvin. Klíčovým faktorem přežívání nemocných na peritoneální dialýze je jejich reziduální renální funkce. Početné studie prokázaly, že reziduální renální funkce klesá u PD pacientů pomaleji než u pacientů na hemodialýze (HD) a že tento faktor může vysvětlovat lepší přežívání PD pacientů pozorované v některých studiích. Studie z poslední doby také naznačovaly, že novější roztoky s vyšším stupněm biokompatibility, které mají neutrální pH a sníženou koncentraci degradačních produktů glukózy, mohou udržovat reziduální renální funkce lépe než konvenční PD roztoky, a zlepšovat tak klinické výsledky. Randomizovaná zkřížená studie s konvenčními laktátovými roztoky s nízkým pH a se sníženým obsahem degradačních produktů glukózy (GDP) ukázala zvýšení renální clearance pro ureu a kreatinin v průběhu 12 týdnů. Velká retrospektivní observační studie v Koreji doložila vztah mezi užíváním roztoků s neutrálním pH pufovaných laktátem a se sníženým obsahem GDP a lepším přežíváním. Význam tohoto zjištění je omezen tím, že není známo, podle jakých kritérií byli pacienti indikováni pro jednotlivé studované PD roztoky. Dalších několik malých, krátkodobých randomizovaných kontrolovaných studií také prokázalo, že PD roztoky s neutrálním pH a sníženým obsahem GDP byly spojeny buď s příznivým, nebo neutrálním vlivem na reziduální renální funkci. Tyto studie však byly limitovány nedostatečnou statistickou silou, krátkou dobou sledování, vysokou četností vynucených transferů na hemodialýzu, změnami ve stavu hydratace, špatnou metodologií, zařazováním prevalentních pacientů a prováděním studie pouze v jednom centru.

Proto byla navržena tato multicentrická, mezinárodní randomizovaná kontrolovaná studie, jejímž hlavním cílem bylo určit, zda PD roztoky s neutrálním pH a sníženým obsahem degradačních produktů glukózy lépe udrží reziduální renální funkci u PD pacientů v průběhu dvou let léčení ve srovnání s konvenčním dialyzátem, a případně další nálezy relevantní pro klinickou praxi.

Celkem 185 pacientů bylo randomizováno k léčení buď biokompatibilním (n = 92), nebo kontrolním (n = 93) roztokem. Obě skupiny se dobře shodovaly ve všech základních charakteristikách, z nichž nejdůležitější byly věk, pohlaví, etnický původ, přítomnost kardiovaskulárního onemocnění či diabetu, BMI, krevní tlak, četnost CAPD vs. APD, dávka dialýzy, expozice glukóze, reziduální glomerulární filtrace a diuréza, týdenní peritoneální clearance urey a kreatininu, peritoneální ultrafiltrace, permeabilita peritonea, albumin a hemoglobin.

Po dvou letech sledování se ukázalo, že účastníci studie léčení biokompatibilními roztoky měli pomalejší pokles reziduální renální funkce než kontrolní skupina, zejména v prvním roce. Tento rozdíl však nedosáhl statistické významnosti. Užívání inhibitorů angiotensin konvertujícího enzymu, sartanů a nesteroidních antirevmatik se mezi skupinami nelišilo, stejně tak jako aplikace radiokontrastní látky (tři pacienti v obou skupinách), takže těmito faktory nelze zjištěný rozdíl vysvětlovat. Signifikantní rozdíl byl ale nalezen v době, kdy PD pacienti dospěli do anurie. Pouze šest pacientů (7 %) v biokompatibilní skupině dospělo k anurii ve srovnání s 18 pacienty (20 %) ve skupině kontrolní. Doba k anurii byla významně delší ve skupině léčené biokompatibilními roztoky; po adjustaci na přítomnost diabetické nefropatie, na vstupní reziduální renální funkci a užití CAPD vs. APD byly biokompatibilní roztoky spojeny s nižším rizikem anurie (HR 0,36; 95% IS 0,13–0,96).

Lze samozřejmě namítnout, zda delší udržení reziduální renální funkce nebylo podmíněno hyperhydratací a větším plazmatickým objemem. Stav hydratace nebyl v této studii exaktně určován. V nepřímých ukazatelích stavu hydratace (systolický a diastolický krevní tlak, střední arteriální tlak, aktuální tělesná hmotnost, sérová koncentrace natria, albuminu a hemoglobinu) byly mezi oběma skupinami srovnatelné nálezy nebo statisticky nesignifikantní rozdíly ve všech časových intervalech, s výjimkou významně nižšího TK a albuminu ve skupině s biokompatibilním roztokem v čase 24 měsíců. Peritoneální ultrafiltrace a diuréza byly srovnatelné s výjimkou měsíců 3 a 6, kdy pacienti na biokompatibilních roztocích měli signifikantně nižší peritoneální ultrafiltraci a vyšší objem moči. Užívání icodextrinu bylo v obou skupinách srovnatelné.

Pokud jde o peritonitidu jako infekční komplikaci peritoneální dialýzy, v biokompatibilní skupině prodělalo peritonitidu 27 pacientů a v kontrolní skupině 45 (p = 0,006). Ve srovnání s kontrolami měla biokompatibilní skupina signifikantně delší dobu do první epizody peritonitidy (p = 0,01) a signifikantně nižší celkovou incidenci peritonitidy (0,30 vs. 0,49 epizody na pacienta a rok; p = 0,01). Šestnáct pacientů (18 %) v biokompatibilní skupině přešlo na HD kvůli peritonitidě (n = 5), tunelové infekci (n = 2), nefunkčnímu katétu (n = 1), hernii (n = 1), úniku dialyzátu (n = 1), nedostatečné clearance solutů (n = 2), ze sociálních a jiných příčin (n = 3). V kontrolní skupině přešlo na HD rovněž 16 pacientů (18 %) kvůli peritonitidě (n = 5), hernii (n = 3), úniku dialyzátu (n = 2), nedostatečné clearance solutů (n = 2) a ze sociálních důvodů (n = 4). Celkově lze shrnout, že technické přežívání metody mezi oběma skupinami se nelišilo. Při začlenění úmrtí jako příčiny selhání techniky se výsledky nezměnily.

Přežívání pacientů nebylo ovlivněno typem užitého dialyzačního roztoku: v biokompatibilní skupině zemřelo devět nemocných (10 %) na kardiovaskulární (n = 6), infekční (n = 1) a jiné příčiny (n = 2). V kontrolní skupině zemřelo osm (9 %) nemocných z kardiovaskulárních příčin, jeden na infekci a dva z jiných příčin. Rozdíly mezi skupinami nebyly statisticky významné.

■ KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Sylvie Opatrná, Ph.D.

I. interní klinika LF UK a FN Plzeň

Na výsledky této studie PD komunita dlouho čekala. Jde totiž o první multicentrickou randomizovanou prospektivní studii většího rozsahu a delší doby trvání, která měla šanci odpovědět na otázku, zda PD nemocní mají z léčby biokompatibilními PD roztoky prospěch, či nikoli. Do této studie byli zahrnováni pouze incidentní pacienti. Předchozí studie byly většinou retrospektivní či observační. Pokud šlo o randomizované studie, byly poměrně krátké, trvající většinou půl roku, maximálně rok.

Přesto se v nich celkem univerzálně ukazovalo, že vliv biokompatibilních roztoků na reziduální renální funkci je pozitivní nebo neutrální. U některých z těchto studií však byl důvod se domnívat, že zvýšení reziduální renální funkce může být dáno zvýšením plazmatického objemu (a z toho vyplývající hyperhydratací), protože užití biokompatibilních roztoků vedlo ke snížení peritoneální ultrafiltrace. Zvýšení reziduální renální funkce tak bylo spojeno s větší diurézou a recipročním poklesem právě peritoneální ultrafiltrace. Stav hydratace v této studii nebyl objektivizován. Navíc uspořádání některých studií bylo zkřížené, „cross-over“. To může představovat samo o sobě metodologický problém, protože pokles zbytkové funkce vlastních ledvin v čase nemusí být lineární. Předkládaná studie neprokázala pomalejší pokles reziduální renální funkce, ale jednoznačně prokázala prodloužení doby do vzniku anurie. Je známo, že i malá reziduální renální funkce a/nebo diuréza výrazně snižuje riziko úmrtí PD pacienta.

Jedním z možných mechanismů, který by tento nález lepšího udržení reziduální renální funkce při užití biokompatibilních roztoků mohl vysvětlit, je nižší obsah a snížené vstřebávání degradačních produktů glukózy z peritoneálního roztoku do systémové cirkulace. Protože degradační produkty glukózy vykazují prozánné, pro-apoptotické a pro-oxidační působení, jejich pokles v systémové cirkulaci může mít renoprotektivní efekt. Je třeba říci, že obsah degradačních produktů glukózy je v různých (biokompatibilních) PD roztocích různý, což může vysvětlovat mírně odlišné nálezy ve studiích s různými typy biokompatibilních roztoků.

Dalším renoprotektivním faktorem u biokompatibilních roztoků v této studii by mohl být nižší výskyt peritonitid. Peritonitidy, ale i jejich následné léčení nefrotoxickými antibiotiky, mohou přispívat ke ztrátě zbytkové funkce vlastních ledvin.

Snížený výskyt peritonitidy při léčení biokompatibilními PD roztoky zdokumentovaný v této studii je zjištěním, které rozhodně stojí za bližší rozbor, protože má významný klinický dopad. K podobným závěrům dospěly již předchozí dvě dlouhodobější studie trvající tři a pět let, šlo však o observační, nikoli randomizované studie. Existuje randomizovaná studie, která snížení incidence peritonitid při léčení biokompatibilními PD roztoky nepozorovala, zahrnovala však poměrně menší počet pacientů, trvala pouze rok a její výpovědní hodnota je tedy nízká.

Jedním z důležitých cílů a snad i přání výzkumníků, kteří biokompatibilní PD roztoky vyvíjeli, bylo mimo jiné, aby se v důsledku zlepšení biokompatibility zvýšila lokální obranyschopnost v peritoneální dutině a snížilo se riziko peritonitidy, nebo alespoň doba léčby již vzniklé epizody peritonitidy. Zdá se, že cíle bylo dosaženo: při biokompatibilních PD roztocích byl výskyt peritonitidy 1 epizoda/40 pacientů a měsíc, při konvenčních roztocích 1 epizoda/25 pacientů a měsíc. Proč máme brát vážně výsledky této studie, a nikoli Fanovy předchozí studie, která byla rovněž randomizovaná? Tato studie zahrnovala dvojnásobek pacientů a trvala dvakrát déle, šlo o incidentní pacienty a všichni byli sledováni alespoň

dva roky. Navíc šlo o studii multicentrickou a stratifikace podle jednotlivých center vylučovala vliv tzv. „center effect“.

Pozorováním, které zaslouží ještě další pozornost, je skutečnost, že pacienti léčení biokompatibilními PD roztoky měli i významně méně často infekce nesouvisějící s PD než pacienti léčení konvenčními roztoky. Zda je to dáno přímo vlivem komponent dialyzačního roztoku na imunitu, či nepřímo delším udržením zbytkové funkce vlastních ledvin, anebo dalšími faktory, nelze nyní rozhodnout.

Literatura

- Fan SL, Pile T, Punzalan S, et al. Randomized controlled study of biocompatible peritoneal dialysis solutions: effect on residual renal function. *Kidney Int* 2008;73:200–206.
- Furkert J, Zeier M, Schwenger V. Effects of peritoneal dialysis solutions low in GDPs on peritonitis and exit-site infection rates. *Perit Dial Int* 2008;28:637–640.
- Kim S, Oh J, Kim S, et al. Benefits of biocompatible PD fluid for preservation of residual renal function in incident CAPD patients: a 1-year study. *Nephrol Dial Transplant* 2009;24:2899–908.
- Montenegro J, Saracho R, Gallardo I, et al. Use of pure bicarbonate-buffered peritoneal dialysis fluid reduces the incidence of CAPD peritonitis. *Nephrol Dial Transplant* 2007;22:1703–1708.
- Weiss L, Stegmayr B, Malmsten G, et al. Biocompatibility and tolerability of a purely bicarbonate-buffered peritoneal dialysis solution. *Perit Dial Int* 2009;647–655.