

m.h. se akumulují v organismu. Proto byly v minulosti vyvinuty high-fluxové membrány umožňující odstraňování látek o vyšší m.h. transportním mechanismem konvekce. Rozsah konvektivního transportu je však nejistý a vyšší klinický přínos proti low-fluxovým membránám nebyl ve dvou randomizovaných kontrolovaných studiích (RCT) prokázán (Eknoyan, 2002; Locatelli, 2009). Míru konvektivního transportu lze významně zvýšit technikou kombinující high-fluxovou HD s ultra(filtrací) velkých objemů plazmatické tekutiny – tzv. hemodiafiltrací (HDF). Díky nedávno vyvinutému systému „online“ produkce sterilního substitučního roztoku, jímž došlo ke zlevnění provozních nákladů, lze v současné době při HDF používat vysoké objemy substitučního roztoku, zvýšit intenzitu konvektivního transportu a tím dosáhnout výraznějšího odstranění látek o střední m.h. Výhodnost HDF nad standardní HD nebyla doposud prokázána, avšak realizované RCT zahrnovaly malé počty pacientů (přehledně van der Weerd, 2008). Cílem této RCT s názvem CONTRAST bylo porovnat on-line HDF s low-fluxovou HD z hlediska přežívání pacientů a z hlediska dalších definovaných sekundárních sledovaných parametrů.

**Metodika:** Studie CONTRAST je RCT, která proběhla na 29 hemodialyzačních střediscích (HDS) v Nizozemí, Kanadě a Norsku. Do studie byli v rozmezí od 6/2004 do 12/2009 zařazeni pacienti starší než 18 let, léčení chronickou intermitentní dialýzou s low-fluxovými membránami déle než dva měsíce. Základní diagnózy byly následující: cévní onemocnění ledvin (29 %), diabetes mellitus (19 %), intersticiální nefritida (9 %), cystické onemocnění ledvin (7 %), multisystémové onemocnění ledvin (4 %), jiné (12 %) či neznámé onemocnění ledvin (8 %). Pacienti léčení chronickou HD byli centrálně randomizováni do skupiny on-line HDF či pokračování low-fluxové HD v poměru 1 : 1. Před zařazením pacienta bylo požadováno dosažení minimální hodnoty single-pool Kt/V pro ureu ( $\text{spKt}/V_{\text{urea}}$ ) 1,2 ve stabilizovaném stavu. HDF byla realizována v postdiluční variantě s navrženým cílovým objemem konvektivního transportu 6 litrů/h, což odpovídalo 25–33 % filtrační frakce z mimotělního oběhu krve protékajícího rychlostí 300–400

## Dopad on-line hemodiafiltrace na mortalitu ze všech příčin a kardiovaskulární prognózu

Grooteman MP, van den Dorpel MA, Bots ML, Penne EL, van der Weerd NC, Mazairac AH, den Hoedt CH, van der Tweel I, Lévesque R, Nubé MJ, Ter Wee PM, Blankestijn PJ; for the CONTRAST Investigators. Effect of online hemodiafiltration on all-cause mortality and cardiovascular outcomes. *J Am Soc Nephrol* 2012;23:1087–1096.

**U** pacientů léčených chronickou intermitentní hemodialýzou (HD) je prokázáno vysoké riziko kardiovaskulární morbidity a mortality, na jehož vývoji se mohou podílet uremické toxiny v hmotnostním pásmu středních molekul (0,5–40 D). Při konvenční HD s nízkoprůtočnými (low-fluxovými) membránami jsou sice látky o nižší molekulové hmotnosti (m.h. < 1,5 kD) odstraňovány transportním mechanismem difuze, avšak látky o vyšší

skupiny v průběhu sledování lišily – trvání sezení (delší u HD), průtok krve (vyšší u HDF),  $\text{spKt}/V_{\text{urea}}$  (vyšší u HDF), koncentrace  $\beta_2$ -mikroglobulinu (nižší u HDF), koncentrace hemoglobinu (vyšší u HDF) a koncentrace fosforu (nižší u HDF). U HDF byl průměrný objem poskytnuté konvektivní léčby 20,7 l/1 sezení. Po průměrné době sledování 3,04 (0,4–6,6) roku byla studie ukončena s tím, že získaná data jsou dostatečná k naplnění předpokládané statistické významnosti. Základním výsledkem studie je zjištění, že incidence celkové mortality nebyla ovlivněna léčebnou metodou. Během HDF byla celková mortalita 121 osob na 1 000 paciento-roků, v porovnání s mortalitou 127 na 1 000 paciento-roků u HD (HR 0,95; 95% interval spolehlivosti [IS] 0,75–1,20). Z hlediska sekundárního sledovaného ukazatele bylo prokázáno, že počet fatálních a nefatálních kardiovaskulárních příhod se významně neměnil u skupin léčených HDF a HD: 127/1 000 paciento-roků u HDF vs. 116/1 000 paciento-roků u HD (HR 1,07; 95% IS 0,83–1,39). Tyto výsledky nebyly ovlivněny dalšími faktory, jako jsou věk, pohlaví, diabetes mellitus, koncentrace albuminu, cévní přístup, reziduální diuréza či délka HD léčby. Statisticky významný rozdíl v primárních sledovaných parametrech studie bylo možno prokázat mezi podskupinou léčenou HDF s nejvyššími objemy konvektivního transportu ( $> 21,95$  l) a pacienty léčenými HD (ve prospěch HDF), obdobný trend, avšak bez statistické významnosti, byl dosažen i u sekundárních sledovaných ukazatelů.

**Diskuse:** Výsledky této studie podobně jako výsledky studií HEMO a MPO neprokázaly klinický dopad konvektivního transportu na celkovou mortalitu či kardiovaskulární příhody, a to přes skutečnost, že při HDF bylo odstraňování látek o vyšší m.h. (dokumentovaná nižšími sérovými koncentracemi  $\beta_2$ -mikroglobulinu) zřetelně účinnější než u HD. Tuto diskrepanci lze vysvětlit několika různými mechanismy: např. příznivý účinek konvektivního transportu se může projevit až v delším časovém odstupu či pouze při vyšší dávce, nebo lze také spekulovat, že příznivý efekt konvektivního transportu může být blokován odstraňováním některých důležitých látek apod.

## ■ KOMENTÁŘ

**Prof. MUDr. Miroslav Merta, CSc.**

*Klinika gerontologická a metabolická,  
FN Hradec Králové*

Snahy o zlepšení výsledků dialyzační léčby jsou již delší dobu spojeny s představou, že k jejímu dosažení je třeba účinnější odstranění uremických toxinů, rekrutujících se z látek o střední m.h. Moderní technologické úpravy HDF se zavedením on-line tvorby sterilního apyrogenního dialyzátu umožnily výrazně zvýšit konvektivní transport a poskytnout vyšší objemy substitučního roztoku, a tím odstranit množství látek a působků v širokém rozmezí střední a vyšší m.h. Řada prací vyzdvihla účinnost on-line HDF při odstraňování  $\beta_2$ -mikroglobulinu, fosfátů (Canaud, 2008), při zlepšení hemodynamické stability při dialýze (Locatelli, 2010), dále příznivý dopad HDF na nutriční stav, na prevenci zánětlivého stavu, na odpovídavost na léčbu erythropoetinem aj. (Pedrini, 2011). Ve dvou rozsáhlých klinických studiích zaměřených na porovnání high-fluxové HD a low-fluxové HD se podařilo prokázat přínos high-fluxové HD, spojené s odstraňováním látek o vyšší m.h., pro pacienty dialyzované déle než 3,7 let, pro diabetiky či pacienty se sérovými koncentracemi albuminu  $< 40$  g/l se však nepodařilo prokázat dopad na mortalitu. Proto byly výsledky studie CONTRAST očekávány s mimořádným zájmem, tím spíše, že šlo o první rozsáhlou RCT zaměřenou specificky na porovnání HDF a low-fluxové HD. Podobné studie jsou v současné době v běhu

v několika dalších evropských zemích. Výsledky studie CONTRAST lze na jedné straně vnímat jako určité zklamání, neboť podobně jako ve studiích HEMO či MPO nebyla léčba HDF celkově spojena s nižší mortalitou či s nižším výskytem kardiovaskulárních příhod. Na straně druhé vzbuzují velké naděje výsledky analýzy podskupiny pacientů léčených HDF s vysokými dávkami konvektivní léčby a substitučního roztoku, neboť v této podskupině byla léčba spojena s nižší mortalitou proti low-fluxové HD. Jak výstižně poznamenal M. K. Kuhlman ve svém příspěvku věnovaném studii CONTRAST (Kuhlmann, 2012), zdá se, že na velikosti poskytnuté léčebné dávky skutečně záleží, a to nejen při HD, ale rovněž při HDF. Cílová dávka konvektivního transportu ve studii byla sice stanovena 24 l, avšak reálně bylo v průměru dosaženo jen 20,7 l konvektivního objemu, a u jedné třetiny souboru dokonce jen 18 l a méně. Za této situace se může jevit jako celkem pochopitelné, že pouze vysoké objemy konvektivního transportu se mohly projevit klinicky významnými dopady, spojenými s nižší celkovou mortalitou. Dosavadní analýzy studie však příliš neobjasnily, jakými mechanismy se HDF na celkové mortalitě mohla uplatnit. Ačkoli řada sledovaných parametrů vyzněla ve prospěch skupiny s HDF v porovnání s HD a bylo možno pozorovat tendenci k nižšímu výskytu kardiovaskulárních příhod u HDF, nedosáhl tento rozdíl v hlavních sekundárních parametrech statistické významnosti. Je tedy zřejmé, že ačkoli některé aspekty studie CONTRAST budí naději a mohou být interpretovány ve prospěch HDF, je pro jednoznačnější průkaz přínosu konvektivního transportu nutno vyčkat výsledku dalších klinických studií.

## Literatura

- Canaud B, Chenine L, Henriet D, et al. Online hemodiafiltration: a multipurpose therapy for improving quality of renal replacement therapy. *Contrib Nephrol* 2008;161:191–198.
- Eknoyan G, Beck GJ, Cheung AK, et al. Effect of dialysis dose and membrane flux in maintenance hemodialysis. *N Engl J Med* 2002;347:2010–2019.
- Kuhlmann MK. On-line hemodiafiltration: not a self-fulfilling prophecy. *JASN* 2012;23:974–975.
- Locatelli F, Martin-Malo A, Hannedouche T, et al. Effect of membrane permeability on survival of hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 2009;20:645–654.
- Locatelli F, Altieri P, Andrucci S, et al. Hemofiltration and hemodiafiltration reduce intradialytic hypotension in ESRD. *J Am Soc Nephrol* 2010;21:1798–1807.
- Pedrini LA, De Cristofaro V, Pagliari B, et al. Mixed predilution and postdilution online hemodiafiltration compared with the traditional infusion modes. *Kidney Int* 2000;58:2155–2165.
- Van der Weerd NC, Penne EL, van den Dorpel MA. Haemodiafiltration: promise for the future? *Nephrol Dial Transplant* 2008;23:438–443.