

Low-flux dialýza a konvektivní metody mají srovnatelný vliv na anémii

Locatelli F et al. Predictors of haemoglobin levels and resistance to erythropoiesis-stimulating agents in patients treated with low-flux haemodialysis, haemofiltration and haemodiafiltration: results of a multicentre randomized and controlled trial. Nephrol Dial Transplant; first published online May 23, 2012 doi:10.1093/ndt/gfs117

Relativně rozsáhlá (27 dialyzačních center, 146 pacientů) randomizovaná italská studie s názvem CONVESTUDY byla zahájena v roce 2003. Sledovala po dobu dvou let hemodynamickou stabilitu (primární cíl) osob léčených „low-flux“ dialýzou (HD) v porovnání s jedinci léčenými on-line hemofiltrací (HF) či on-line prediluční hemodiafiltrací (HDF, obě on-line metody jsou dále společně označené jako konvektivní metody). Méně symptomatických hypotenzí se vyskytlo při konvektivních metodách. Podrobnosti zájemci nalezenou na webu *Journal of the American Society of Nephrology*, kde je článek volně přístupný (Locatelli F,

2010). V rámci CONVESTUDY byly předem definovány a posléze vyhodnoceny též druhotné cíle. Mezi nimi figuroval také vliv HD a konvektivních metod na koncentraci hemoglobinu a na vnímavost pacientů k léčbě látkami stimulujícími erytropoézu (ESA). Komentovaná studie se věnuje právě vývoji anémie a spotřebě ESA.

Autoři vycházeli z hypotézy, že konvektivní metody jsou fyziologičtější a účinnější než HD a mají vysoký potenciál odstraňovat střední a velké molekuly včetně inhibitorů erytropoézy. To s sebou nese teoretický předpoklad účinnější kontroly anémie. Odpověď pacienta na ESA autoři charakterizují pojmem „rezistence k ESA“, čímž rozumějí poměrně krkolomnou jednotku: týdenní dávku ESA přepočtenou na kg hmotnosti pacienta a vztáženou na koncentraci hemoglobinu v krvi (v originále: IU/week/kg $\times$ g/dL of Hb). Užívány byly všechny ESA na tehdejšímu trhu, tj. epoetin α , darbepoetin α (přepočet na IU faktorem 200) a epoetin β . Zařazeno bylo celkem 146 prevalentních pacientů dialyzovaných před studií tři roky (medián). Po dvouměsíční adaptační periodě (run-in, všichni na HD) byli nemocní randomizováni do větve pokračující v HD (70 osob) nebo do větve s konvektivní metodou (HF mělo 36 a HDF 40 nemocných). Plánovaná doba sledování byla dva roky, což reálně splnilo 98 osob (67 %), 15 osob zemřelo, 13 bylo transplantováno a 20 bylo vyřazeno z jiných důvodů. Vstupní podmínkou byla anurie, resp. diuréza < 200 ml/24 hodin, průměrný věk byl 64 let a hmotnost 64 kg (vyloučeny byly osoby starší 80 let a s hmotností vyšší než 90 kg). Průměrná bazální koncentrace hemoglobinu byla 115 ± 13 g/l, medián dávky ESA 6 000 IU/týden, přičemž ESA dostávalo 89,7 % nemocných, z toho 80 % i.v. Celkem 53,4 % osob bylo léčeno i.v. a 2,7 % p.o. přípravkem obsahujícím železo. Saturace transferinu byla 27 %, ferritinu 382 ng/ml (mediány). V průběhu sledování pokračovali pacienti v léčbě anémie i komorbidit dle platných doporučení (EBPG a KDOQI). Všichni pacienti měli ultračistý dialyzační roztok, jehož kvalita byla každý měsíc kontrolována. Dávka dialýzy byla hodnocena jako eKt/V výpočtem dle Daugirdase a činila $1,28 \pm 0,20$. Objem substitučního roztoku byl u HF 60,4 l (medián, odpovídá 106 % suché hmotnosti), u HDF 39,9 l (64 % suché hmotnosti).

Studie neprokázala odlišnosti ve vlivu HD a konvektivní metody na koncentraci hemoglobinu ani na rezistenci vůči ESA. Koncentrace hemoglobinu i dávka ESA byly v porovnáváných souborech stabilní, ale se značným rozptylem hodnot jak v rámci jednotlivých měření (prováděna měsíčně), tak v čase. V mnohorozměrné analýze se autoři pokusili identifikovat faktory predikující koncentraci hemoglobinu a rezistenci k ESA. Nejsilnějším prediktorem koncentrace hemoglobinu se ukázalo být participující dialyzační centrum ($p < 0,001$), dále dávka ESA (vyšší dávka asociovaná s nižší koncentrací hemoglobinu) a diagnóza polycystické choroby ledvin (polycystóza spojená s vyšší koncentrací hemoglobinu, což je známý fenomén). Deplece železa definovaná jako saturace transferinu < 20 % a koncentrace ferritinu < 100 ng/ml naopak nepredikovala nízkou koncentraci hemoglobinu ($p = 0,83$). Pokud se týče rezistence k ESA, opět byl nejsilnějším prediktorem efekt dialyzačního centra ($p < 0,001$) a dále ferritin (vyšší koncentrace asociovaná s větší rezistencí k ESA, $p = 0,03$; ferritin zde reprezentuje spíše marker zánětu než zásobního železa). Saturace transferinu ani hodnota CRP nepredikovaly úroveň rezistence vůči ESA.

Autoři se v diskusi vyjadřují ke zjištěným výsledkům, zejména k „vlivu dialyzačního centra“ na koncentraci hemoglobinu a na rezistenci k ESA. Konstatují, že navzdory existujícím směrnicím pro léčbu anémie a proklamacím účastníků studie o postupu podle nich, existuje značná heterogenita v jejich reálné implementaci

do praxe. V tom vidí autoři zároveň užitečnost studie a důvod k sebereflexi a zamyšlení. Z výsledků mnohorozměrné analýzy však autoři nedokázali identifikovat, co konkrétně dělala centra vykazující nízkou koncentraci hemoglobinu a vysokou rezistenci k ESA špatně. To není překvapivé zjištění, protože na jedno centrum připadlo pouze 5–6 pacientů. Zdánlivý paradox, že vysoká dávka ESA je spojena s nízkou koncentrací hemoglobinu, je potvrzením známé skutečnosti. Špatná odpověď vede lékaře ke zvyšování dávky ESA, ale ne vždy je dostatečné úsilí věnováno identifikaci a odstranění příčiny rezistence (skrytý zánět, nádor, krevní ztráta atd.), případně problém prostě odstranit nelze. Autoři si uvědomují slabiny své studie, zejména tu skutečnost, že léčba ESA nebyla nezávisle řízena. Příčinou neprůkaznosti rozdílů mezi HD a konvektivní metodou (KM) může být to, že nejen intervenovaná (KM), ale i kontrolní (HD) skupina byla dialyzována vysoce efektivně jak co do kvantity (eKt/V), tak i kvality (ultračistý dialyzát). Jako silné stránky své studie uvádějí prospektivní uspořádání a skutečnost, že on-line HF dosud nebyla podobné analýze nikdy podrobená.

■ KOMENTÁŘ

Doc. MUDr. Jaromír Eiselt, Ph.D.

I. interní klinika LF UK a FN, Pízeň

Nedostatek erythropoetinu je bez debat klíčovou příčinou anémie dialyzovaných osob. Anémie při selhání ledvin má však jistě komplexnější pozadí a je namístě identifikovat další faktory, které k chudokrevnosti přispívají, nebo ji naopak zlepšují. Vliv dialyzační techniky a taktiky na anémii je zkoumán dlouhou dobu. Ifudu se spolupracovníky publikovali v NEJM už před 16 lety důkaz, že zvýšení dávky dialýzy (vzestup URR z 61 % na 72 %) zlepší anémii (Ifudu O et al., 1996). Několik menších studií zejména s vakovými HDF a HF naznačovalo, že konvektivní metody mohou rovněž zlepšovat anémii. Byla to i naše zkušenost z doby před 12 lety se speciální vakovou HDF metodou, bezacetátovou biofiltrací, při níž klesla spotřeba ESA a zlepšily se parametry nutrice (Eiselt J et al., 2000). V souhrnu je třeba uvést, že výsledky srovnávacích studií s HD a konvektivními metodami poskytly ve vztahu k anémii rozporné výsledky. Zda má významný vliv propustnost dialyzační membrány při jejím stejném chemickém složení, jsme testovali prostřednictvím HD s „high-flux“ a „low-flux“ polysulfonovými membránami. Vliv propustnosti membrány na anémii jsme neprokázali (Opatrný et al., 2002). Je zřejmé, že v dialyzační technice vstupuje do hry řada faktorů a podchytit vliv jednoho z nich (a odfiltrovat matoucí efekt ostatních) je krajně obtížné. Problém vztahu anémie ke konvekci, difuzi, membráně, dialyzační dávce v oboru malých a středních molekul stále není vyřešen.

Konvektivní metody prošly kvalitativním vývojem a mají ve světě velmi rozdílné uplatnění. Původní vakové metody byly de facto „převálcovány“ novou on-line technologií výroby substitučního roztoku, která je levnější a robustnější. Moderní dialyzační přístroje umožňují kontinuálně vyrábět z vody, iontového koncentrátu a bikarbonátového prášku přímo u lůžka pacienta až 100 litrů roztoku pro jednu proceduru, tedy řádově více, než s čím operovaly vakové metody. Vyrobený roztok má kvalitu infuzního roztoku, a lze jej tudíž užít nejen jako roztok dialyzační, ale bez obav jej můžeme pacientovi podat nitrožilní infuzí jako substituci za odstraněnou tekutinu. V Evropě jsou on-line konvektivní metody hojně používány. Naopak Spojené státy americké doposud konvektivní metody prakticky ignorují. On-line HF a HDF nebyly nikdy povoleny, v úvahu přicházely

pouze metody vakové a ty se jakožto příliš drahé v USA prakticky nepoužívaly. Teprve v dubnu 2012 získal zatím jediný výrobce (Nephros, Inc.) od FDA povolení užívat v USA svůj on-line HDF systém (Dokument FDA, 2012).

Komentovaná studie porovnávající HD (nejsou uvedeny ani typ „low-flux“membrány, ani obecná charakteristika, zda šlo o regenerovanou či substituovanou celulózu nebo syntetickou membránu) a on-line konvektivní metodu (plně syntetická membrána, blíže nespecifikováno) vznikla v Itálii. Itálie má tradici v minulosti hojného užívání vakových konvektivních metod (AFB, PFD a další) a v současnosti se zde uplatňují i on-line konvektivní metody. Navzdory tradici a širokému zázemí byl nábor pacientů svízelný a z plánovaného minima 246 osob jich bylo zařazeno jen 146! Participovalo na ní 27 italských dialyzačních středisek. Podrobnosti o uspořádání studie najde čtenář v *Nephrology Dialysis Transplantation* (Bolasco P et al., 2003). Slabý zájem o zařazování pacientů autoři vysvětlují konkurenčním bojem jednotlivých studií o dialyzované pacienty. Paralelně totiž běžely náborové do dalších studií, jež byly, na rozdíl od této komentované, finančně podporovány technologicko-farmaceutickým průmyslem. Přesto je tato studie svým uspořádáním úctyhodná a přinesla prioritní poznatky. Autoři neprokázali rozdíl mezi HD a konvektivní metodou v účinku na koncentraci hemoglobinu ani na spotřebu ESA. Z charakteristiky souboru vyplývají některá úskalí, a to selekční bias a efekt malého souboru. Velmi vysoký index eKt/V byl dosažen proto, že byli vybíráni pacienti s nízkou tělesnou hmotností. V průměru měli pacienti hmotnost 64,1 kg (zcela vyřazeny osoby s hmotností > 90 kg), proto bylo možné dosáhnout vysoké eKt/V v krátkém dialyzačním čase (3–4,5 h). Průměrná hmotnost pacientů např. v našem středisku je 76 kg a procedury by u nich musely být podstatně delší. Zejména to platí v případě HF, navíc při anurii, která byla vstupní podmínkou. Jak by vypadaly výsledky u hmotnějších pacientů, nevíme; lze spekulovat, že by profitovaly osoby léčené konvektivními metodami, jež jsou výborně tolerovány i při nižších indexech Kt/V . Negativní výsledek studie ve smyslu neprokázaného přínosu z konvektivní metody může být dán i statistickou chybou druhého druhu – rozdíl možná existuje, ale malý soubor neměl statistickou sílu jej prokázat.

Důležitým poznatkem byl silný průkaz vlivu dialyzačního centra na koncentraci hemoglobinu i na rezistenci k ESA. Je pravděpodobné, že centra přistupovala k vyšetřování a léčbě anémie různě. Platil závazek postupovat podle platných směrnic (EBPG a KDOQI), ale nebyla organizována žádná průběžná centrální supervize či kontrola postupů. Na obranu center je nutno uvést, že úplná standardizace léčby anémie je v populaci dialyzovaných nemožná, protože každý pacient je jiný. V řadě složitých případů nelze všechny příčiny kolísání koncentrace hemoglobinu a rezistence k ESA ani exaktně identifikovat, natož odstranit. Potom je snaha zvýšenou dávkou ESA přimět krvetvorbu alespoň k částečné odpovědi zřejmě oprávněná. Nelze stanovit paušální limit, odkdy už nemá smysl ESA zvyšovat či kdy je dokonce namístě ESA vysadit pro neúčelnost.

Přestože se v komentované studii nepotvrdil pozitivní efekt konvektivních metod na kontrolu anémie dialyzovaných osob, jsou konvektivní metody nadále považovány za perspektivní způsob náhrady funkce ledvin. Mají vysoký léčebný potenciál, navíc jsou nemocnými výborně tolerovány. Tvrdá mortalitní data na jejich podporu nejsou v současnosti k dispozici. Současně je třeba zachovávat metodickou skepsi a pamatovat na to, že eliminační potenciál konvektivních metod je neselektivní. Tudiž se paralelně s toxiny ztrácejí i látky pro organismus užitečné, což může přinos

konvektivních metod neutralizovat. Zda je tento fenomén klinicky relevantní a či je ovlivnitelný, nevíme. I tímto směrem se ubírají další výzkumné aktivity.

Literatura

- Locatelli F, Altieri P, Andrulli S, et al. Hemofiltration and hemodiafiltration reduce intradialytic hypotension in ESRD. *J Am Soc Nephrol* 2010;21:1798–1807.
- Ifudu O, Feldman J, Friedman EA. The intensity of hemodialysis and the response to erythropoietin in patients with end-stage renal disease. *N Engl J Med* 1996;334:420–425.
- Eiselt J, Racek J, Opatrný K Jr, et al. The effect of hemodialysis and acetate-free biofiltration on anemia. *Int J Artif Organs* 2000;23:173–180.
- Opatrný K Jr, Reischig T, Vienken J, et al. Does treatment modality have an impact on anemia in patients with chronic renal failure? Effect of low- and high-flux biocompatible dialysis. *Artif Organs* 2002;26:181–188.
- Dokument FDA, 2012. http://www.accessdata.fda.gov/cdrh_docs/pdf11/K112314.pdf
- Bolasco P, Altieri P, Andrulli S. Convection versus diffusion in dialysis: an Italian prospective multicentre study. *Nephrol Dial Transplant* 2003;18(Suppl 7):vii50–54.