

Korekce hypokalemie snižuje u peritoneálně dialyzovaných pacientů riziko peritonitidy

Pichitporn W, Kanjanabuch T, Phannajit J, et al. Efficacy of Potassium Supplementation in Hypokalemic Patients Receiving Peritoneal Dialysis: A Randomized Controlled Trial.

Am J Kidney Dis 2022;80:580.e1–588.e1.

KLÍČOVÁ SLOVA: hypokalemie - infekce - mortalita - peritoneální dialýza - peritonitida

Hypokalemie, definovaná jako koncentrace draslíku nižší než 3,5 mmol/l, je u pacientů léčených peritoneální dialýzou (PD) častá. V různých pracích se její prevalence uvádí v poměrně širokém rozmezí, od 3 % až po 47 %.

Je patrný vztah mezi hypokalemií a zvýšeným rizikem rozvoje peritonitidy. Předpokládanou podstatou zvýšení rizika je pokles motility gastrointestinálního traktu, zácpa, malnutrice a přerůstání bakterií ve střevě. Tedy faktory, které ve výsledku vedou k translokaci enterálních bakterií přes střevní stěnu. Pokud jde o příčinu hypokalemie, je autory, na základě jejich předchozí studie, jako významnější uváděn nízký příjem, nikoli zvýšená exkrece. To dává možnost zvýšením příjmu hypokalemii korigovat a tím riziko peritonitidy snížit.

Komentovanou prací je multicentrická open-label prospektivní studie, které se účastnilo 6 PD center v Thajsku. Byli zařazeni dospělí pacienti léčení PD, u nichž byla v posledních šesti měsících prokázána hypokalemie. Hypokalemie byla definována jako: (1) koncentrace kalia nižší než 3,5 mmol/l nejméně ve třech stanoveních nebo (2) průměrná koncentrace nižší než 3,5 mmol/l.

Vyřazeni byli pacienti: (1) po peritonitidě v posledním měsíci, (2) léčení kombinací hemodialýzy (HD) a PD, (3) s pokročilou jaterní cirhózou klasifikovanou stupněm C dle Childova–Pughova skóre, (4) s chronickými infekcemi (HIV, tuberkulóza, bronchiektaziemi, osteomyelitidou...), (5) s malignitami a (6) onemocněními trávicího traktu (nespecifickými střevními záněty, malabsorpce...).

Intervence spočívala v perorální suplementaci kalia s cílem udržovat koncentraci v rozmezí 4–5 mmol/l, podle studijního protokolu. V iniciační fázi byl při kalemií pod 3,5 mmol/l postupně užít 10% roztok chloridu draselného (KCl) (30 ml po 4 hodinách 2×), následovaný KCl 500 mg

tbl. (3× denně), při koncentraci 3,5–4,0 mmol/l pak pouze KCl 500 mg tbl. (3× denně), ve fázi udržovací se dávka KCl upravovala podle aktuální kalemie, nižší než 3,5 mmol/l byla opět posilována podáním 10% roztoku. Substitute byla přerušována při koncentraci vyšší než 5,5 mmol/l, kdy byl podáván i kalcium-polystyrenulfonát (30 g). V kontrolní skupině byl při hypokalemii pod 3,5 mmol/l rovněž podán 10% roztok KCl (30 ml po 4 hodinách 2×), další léčba KCl 500 mg tbl. již byla ponechána na úvaze ošetřujícího lékaře.

Kalemie byla sledována v úvodu a následně jednou za dva měsíce do celkové doby 52 týdnů. Z bezpečnostních důvodů byla v intervenované skupině doplněna ještě kontrola po prvním měsíci k vyloučení rozvoje hyperkalemie.

Odběry krve byly pochopitelně prováděny technikou omezující riziko preanalytických chyb (zkušena sestra, pouze krátké použití škrtilidla...).

Primárním cílem bylo sledování času mezi randomizací a první epizodou peritonitidy.

Diagnóza byla stanovena standardně podle doporučení Mezinárodní společnosti pro peritoneální dialýzu (International Society of Peritoneal Dialysis, ISPD) z roku 2016, tedy jako přítomnost nejméně dvou ze tří kritérií: (1) klinické známky – bolest břicha, (2) zmmožnění leukocytů s převahou neutrofilů v dialyzátu a (3) kultivační záchyt.

Sekundárními cíli pak byly mortalita z kardiovaskulárních (KV) příčin a celková mortalita, převod na HD, čas do první hospitalizace, zastoupení pacientů bez peritonitidy. Byla sledována i etiologická agens peritonitid.

Celkem bylo randomizováno 167 pacientů. V intervenované skupině tři pacienti nedokončili studii pro nežádoucí účinky, tři pro změnu bydliště a jeden odmítl ve studii pokračovat. Celkem tedy sledování v tomto rameni dokončilo 78 nemocných oproti 82 v kontrolní skupině.

Mezi skupinami nebyl rozdíl, pokud jde o vstupní koncentraci draslíku, která byla $3,32 \pm 0,27$ mmol/l v intervenované skupině, resp. $3,35 \pm 0,30$ mmol/l ve skupině kontrolní.

V prvním měsíci po randomizaci došlo v intervenované skupině k nárůstu kalemie na průměrných $4,04 \pm 0,62$ mmol/l. Průměrné hodnoty byly po celou dobu sledování vyšší ve skupině intervenované oproti skupině kontrolní – $3,97 \pm 0,55$ vs. $3,47 \pm 0,44$ mmol/l ($p < 0,001$). Průměrně pak byla koncentrace kalia v intervenované skupině vyšší o $0,66$ mmol/l ($p < 0,001$).

Došlo k rozvoji 13 epizod peritonitidy u 13 pacientů intervenované skupiny a 25 epizod u 24 pacientů v kontrolní skupině. Průměrný čas od randomizace do první peritonitidy byl signifikantně delší u intervenované skupiny (233 dní vs. 133 dní, $p = 0,03$). Oproti kontrolní skupině zde bylo i vyšší zastoupení pacientů, kteří zůstali bez peritonitidy (29 % vs. 15 %, $p = 0,03$).

Celková incidence peritonitid byla 0,24 epizody na rok léčby ve skupině intervenované oproti 0,42 ve skupině kontrolní, přesto nebyl tento rozdíl statisticky významný.

KOMENTÁŘ

MUDr. Jan Klaboch, Ph.D.

I. interní klinika LF UK a FN Plzeň

Peritonitidy zůstávají jedním ze zásadních problémů léčby PD. Přes nezpochybnitelný pokrok, který vedl v posledních dekádách k poklesu jejich incidence, nadále negativně ovlivňují morbiditu a mortalitu našich nemocných a jsou jednou z příčin převodu na hemodialýzu.

V rámci prevence je naše pozornost upřena k celé řadě ovlivnitelných faktorů (antibiotická profylaxe při zakládání PD katétru nebo při invazivních vyšetřeních, péče o výstup katétru, správná edukace a provádění výměn...). Stranou nezůstává ani přítomnost změn vnitřního prostředí s potenciálem riziko zvyšovat, kterými jsou hypoalbuminemie a hypokalemie.

Právě hypokalemie je u PD častá a její význam v kontextu zvýšeného rizika rozvoje peritonitidy je znám rovněž již delší dobu. Ostatně nás na tento fakt znovu upozorňují i aktuální doporučení vydaná ISPD v letech 2020 a 2022.^{1,2} Výsledky observačních studií pak ukazují, že nejnižší riziko stran rozvoje peritonitidy představuje normokalemie s koncentrací 4–5 mmol/l.³

Data vycházející doposud výlučně z observačních studií však nemohla přinést důkaz, že korekcí hypokalemie je možno riziko rozvoje peritonitidy snížit a dát praktický, o tato data opřený postup, jak ke korekci u našich pacientů přistupovat. To je patrné v textu guidelines ISPD, kde je korekce navrhována, tedy nebyla výslovně doporučována i podle úrovně síly doporučení (practice point, 2C).^{1,2}

Poskytuje nám tedy publikovaná studie onu chybějící evidenci, podle níž bychom měli naše PD pacienty léčit?

Jak již bylo výše uvedeno, liší se incidence hypokalemie v různých souborech dosti značně. Zajímavé je, že právě

Etiologicky šlo ve skupině s intervencí především o grampozitivní flóru, v kontrolní pak převažovaly gramnegativní agens.

Ve výsledcích týkajících se sekundárních cílů (mortalita z KV příčin a celková, hospitalizace...) nebyly mezi skupinami zjištěny žádné signifikantní rozdíly.

Průměrná dávka suplementace draslíku byla vyšší v intervenované skupině (25 ± 13 mmol/l) proti 12 ± 17 mmol/l ve skupině kontrolní.

Po celou dobu studie užívalo suplementaci 81 % pacientů v intervenované skupině, v kontrolní skupině pak jen 30 %.

Hyperkalemie převyšující 6 mmol/l byla zachycena pouze v intervenované skupině, s incidencí 4 %. Ve všech případech byla asymptomatická, bez EKG známek. Maximální hodnota byla 6,6 mmol/l. Celkově byla léčba dobře snášena, pro intoleranci byla ukončena u výše zmíněných tří pacientů v intervenované skupině.

Autoři uzavírají, že suplementace draslíku podle použitého schématu je bezpečná a signifikantně snižuje riziko peritonitidy.

v Thajsku, kde komentovaná studie proběhla, je incidence nejvyšší. V nedávno publikované studii PDOPPS, do které bylo zahrzeno celkem 7 400 pacientů ze sedmi zemí, mělo koncentraci kalia nižší než 4 mmol/l plných 76 % thajských nemocných, nižší než 3,5 mmol/l pak 46 %. Oproti tomu například ve Velké Británii šlo pouze o 23 %, resp. 3 % nemocných.⁴

Zásadním faktorem je při rozvoji hypokalemie nízký příjem. Zvýšená exkrece hraje menší roli. To plyne i z předchozích výzkumů autorů komentované práce.⁵ Při cílené analýze je pak opravdu patrný nízký obsah kalia v thajské dietě, jejíž součástí je sice značné množství zeleniny, avšak obsah draslíku v hotovém pokrmu je intenzivním vařením a smažením snížen. To se týká zejména pacientů s restrikcí příjmu tekutin, a tedy omezeným užitím vývaru. Obdobně nízký obsah draslíku v potravě mají i pacienti v Číně. Naproti tomu dieta západní (USA, Kanada), ale i třeba japonská obsahuje draslíku zhruba dvojnásobek.⁶

Je třeba si rovněž uvědomit úzkou vazbu mezi hypokalemií a celkově nízkým proteino-energetickým příjmem, který může být u řady pacientů s chronickým onemocněním ledvin zásadním problémem. I zde patří Thajsko podle metaanalýzy k zemím s vysokou prevalencí.⁷

Pokud jde o etiologii peritonitidy asociované s hypokalemií, nabízí se, vzhledem k předpokladu translokace ze střev, především enterální flóra. Tuto teorii podporovaly i výsledky Chuangovy studie z roku 2009, kde u hypokalemických nemocných signifikantně převažovaly enterobakterie (53 % vs. 19 %).⁸ Výsledky komentované studie tomu neodporují. Gramnegativní peritonitidy skutečně v kontrolní skupině převažovaly a jejich

zastoupení v intervenované skupině bylo nižší (0,07 vs. 0,15 epizody/rok léčby). Nižší však byl v intervenované skupině i počet peritonitid s grampozitivními agens (0,09 vs. 0,12 epizody/rok léčby). Vyšší riziko grampozitivních peritonitid u hypokalemie bylo popisováno v již zmiňované Daviesově studii PDOPPS.⁴ Můžeme pouze spekulovat, zda se korekce hypokalemie projeví zlepšením funkce imunitního systému nebo lepší svalovou silou s lepší motorikou ve výsledku snižující riziko kontaminace.

Komentovaná Pichitpornova práce nebyla koncipována, aby nám na tuto otázku přinesla jasnou odpověď. Navíc nelze přehlédnout vyšší zastoupení kultivačně negativních peritonitid (24 % v kontrolní skupině), které poměrně výrazně přesahuje 15 % z doporučení ISPD.³ Vyhodnocení stran etiologie to může značně zkreslit.

V observačních studiích byla opakovaně pozorována asociace mezi hypokalemií a vyšší mortalitou PD pacientů.^{9,10} Intervence v komentované práci však k poklesu mortality nevedla. Jak již bylo zmíněno, hypokalemie je u PD pacientů spojena s malnutricí a nižší glomerulární filtrací (GFR), což jsou samy o sobě stran mortality rizikové faktory. Izolovaná korekce kalemie tedy nemusí být v tomto ohledu dostačujícím opatřením. Tento výsledek je však potřeba rovněž chápat v rámci limitací komentované práce. Lze jen souhlasit se samotnými autory, když připouštějí, že doba sledování ani počet účastníků nebyly ke spolehlivému vyhodnocení tohoto cíle dostatečné.

Vyvstává tedy otázka, nakolik jsou zjištění v komentované studii přenositelná do našich podmínek. Jistě ne beze zbytku,

nicméně na individualizované bázi použitelná nepochybně jsou. Intervenci musíme pochopitelně cílit na pacienty s opakovaně zachycovanou hypokalemií, což ostatně odpovídá i vstupním kritériím studie. Riziko hyperkalemie sice není u PD pacientů vysoké, ale existuje a měli bychom při zvažování kaliové substituce zohlednit dávku PD, kterou je nemocný léčen. Hodnotit koncentraci kalia v kontextu stavu acidobazické rovnováhy, kde sklon k metabolické alkalóze může vést k poklesu sérové koncentrace draslíku nejen redistribucí do buněk, ale zároveň být i známkou nižšího příjmu hodnotných bílkovin. Neopomenout vliv hyperkalemizující (inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu a sartany) i hypokalemizující (kličková diuretika) medikace. Je zajímavé, že nízká diuréza se u PD pacientů trochu nečekaně ukazuje jako rizikový faktor pro rozvoj hypokalemie.⁴ Znovu to vyzdvihuje, jak klíčový je k udržení normokalemie příjem draslíku. PD pacienti s lépe zachovanou reziduální renální funkcí totiž obvykle přijímají více bílkovin i energie.¹¹ Z ryze praktických zkušeností je nutné vzít v rámci léčby v úvahu i sezonní výkyvy s hojnějším zastoupením potravin bohatých na kalium v letních měsících.

Výsledky komentované studie přesvědčivě dokumentují, že léčba hypokalemie je významným faktorem umožňujícím snížit riziko rozvoje peritonitidy. Intervence se jeví jako bezpečná a dobře tolerovaná. Způsob suplementace je jednoduchý, cílové hodnoty jasné. Sledování kalemie je neodmyslitelnou součástí kontrol našich PD pacientů, korekce hypokalemie by tedy měla být stejně samozřejmá.

LITERATURA

1. Brown EA, Blake PG, Boudville N, et al. International Society for Peritoneal Dialysis practice recommendations: Prescribing high-quality goal-directed peritoneal dialysis. *Perit Dial Int* 2020;40:244–253.
2. Li PK, Chow KM, Cho Y, et al. ISPD peritonitis guideline recommendations: 2022 update on prevention and treatment. *Perit Dial Int* 2022;42:110–153.
3. Torlen K, Kalantar-Zadeh K, Molnar MZ, et al. Serum potassium and cause-specific mortality in a large peritoneal dialysis cohort. *Clin J Am Soc Nephrol* 2012;7:1272–1284.
4. Davies SJ, Zhao J, Morgenstern H, et al. Low serum potassium levels and clinical outcomes in peritoneal dialysis—international results from PDOPPS. *Kidney Int Rep* 2020;6:313–324.
5. Virojanawat M, Puapatanakul P, Chuengsamarn P, et al. Hypokalemia in peritoneal dialysis patients in Thailand: the pivotal role of low potassium intake. *Int Urol Nephrol* 2021;53:1463–1471.
6. Tentori FZJ, Bieber B, Kanjanabuch T, et al. International variability in the prevalence of hypokalemia among patients on peritoneal dialysis: results from PDOPPS. *Nephrol Dial Transplant* 2017;32(Suppl 3):296.
7. Carrero JJ, Thomas F, Nagy K, et al. Global prevalence of protein-energy wasting in kidney disease: a meta-analysis of contemporary observational studies from the International Society of Renal Nutrition and Metabolism. *J Renal Nutr* 2018;28:380–392.
8. Chuang YW, Shu KH, Yu TM, et al. Hypokalaemia: an independent risk factor of Enterobacteriaceae peritonitis in CAPD patients. *Nephrol Dial Transplant* 2009;24:1603–1608.
9. Ribeiro SC, Figueiredo AE, Barretti P, et al. Low serum potassium levels increase the infectious-caused mortality in peritoneal dialysis patients: a propensity-matched score study. *PLoS One* 2015;10:1–13.
10. Xu Q, Xu F, Fan L et al. Serum potassium levels and its variability in incident peritoneal dialysis patients: associations with mortality. *PLoS ONE* 2014;9:e86750.
11. Wang AY, Sea MM, Ip R, et al. Independent effects of residual renal function and dialysis adequacy on actual dietary protein, calorie, and other nutrient intake in patients on continuous ambulatory peritoneal dialysis. *J Am Soc Nephrol* 2001;12:2450–2457.