

Studie CONVINCe: Vliv hemodiafiltrace nebo dialýzy na mortalitu pacientů se selháním ledvin

Blankestijn PJ, Vernooij RWM, Hockham C, et al.; for the CONVINCe Scientific Committee Investigators. Effect of Hemodiafiltration or Hemodialysis on Mortality in Kidney Failure.

N Engl J Med 2023 Jun 16. doi: 10.1056/NEJMoa2304820. Online ahead of print.

KLÍČOVÁ SLOVA: difuze – hemodiafiltrace – hemodialýza – konvekce – konvekční objem – přežití – substituční objem

Hemodialýza (HD) a hemodiafiltrace (HDF) jsou všeobecně akceptované metody léčby chronického selhání ledvin. Míra jejich vzájemného využití se liší napříč kontinenty, přičemž hemodialýza je celosvětově častěji používanou metodou.

V porovnání s konvenční high-flux hemodialýzou dochází během hemodiafiltrace k většímu odstraňování molekul o vyšší molekulové hmotnosti a komponent vázaných na bílkoviny. HDF s vysokými substitučními objemy, potažmo s vyšším odstraňováním uremických toxinů, by tak mohla být potenciálně výhodnější metodou s ohledem na přežití pacientů. Dosud publikované čtyři randomizované kontrolované studie (RCT), které zkoumaly, zda HDF nabízí výhody v přežití ve srovnání s HD, však nepřinesly jednoznačný závěr. Tři byly neprůkazné, pouze čtvrtá studie prokázala lepší přežití při HDF. Metaanalýzy na úrovni studií ani další studie porovnávající různé metody dialýzy také k odpovědi nedospěly. Až metaanalýza dat jednotlivých pacientů ze všech čtyř RCT naznačila, že benefit v přežití HDF vykazuje tehdy, pokud je použit vysoký konvekční objem s předpokládanou hranicí nejméně 23 l během procedury v postdilučním režimu.

Studie CONVINCe byla koncipována jako mezinárodní prospektivní otevřená randomizovaná kontrolovaná studie s cílem zjistit, zda vysokodávkovaná HDF přináší výhody pro přežití ve srovnání s konvenční high-flux HD. Studie se účastnilo 70 dialyzačních center devíti evropských zemí (Francie, Německo, Maďarsko, Polsko, Portugalsko, Rumunsko, Španělsko, Nizozemsko, Spojené království) z univerzitních, oblastních nemocnic, ambulantních dialyzačních středisek jak státních, tak soukromých poskytovatelů péče (Fresenius Medical Care, B. Braun).

Cílový počet pacientů s terminálním stadiem selhání ledvin (ESRD) byl 1 800. Randomizováni byli v poměru

1 : 1 k vysokoobjemové HDF versus k pokračování v konvenční high-flux HD. Primárním cílem bylo porovnání všeobecné mortality po třech letech sledování. Sekundárním cílem byla analýza příčin mortality, kardiovaskulárních příhod, hospitalizovanosti, infekčních komplikací, kvality života a porovnání nákladů mezi oběma skupinami.

High-flux HD byla definována jako hemodialýza s užitím high-flux dialyzátoru s dialyzačním roztokem s obsahem hydrogenkarbonátu. Vysokoobjemová HDF musela být prováděna s online produkcí substitučního roztoku a podmíněna ultračistou dialyzační tekutinou. Substituční objem tekutin byl dodáván v postdilučním módu. Při odlišném režimu (pre-, mid-, mixdiluční) byl objem příslušně korigován (1,5- až 2násobek postdilučního objemu substituce podle použitého módu). Vysokoobjemová HDF je definována jako konvekční objem ≥ 23 l (rozmezí ± 1 l). Konvekční objem je celková ultrafiltrace během procedury, tj. součet substitučního objemu a čisté ultrafiltrace nutné k dosažení suché váhy. Předchozí studie ukázaly, že je možné dosáhnout těchto konvekčních objemů i u starších pacientů s komorbiditami. V případech, kdy cílové hodnoty konvekčního objemu (≥ 23 l/procedura; rozmezí ± 1 l) nebylo hned na začátku dosaženo, bylo vyžadováno postupné navyšování substituce do požadovaného objemu v průběhu dvou až tří týdnů podle přesného harmonogramu. Pokud nebylo možné ani poté cílového objemu dosáhnout, byl používán nejvyšší možný objem a důvody musely být zaznamenány. Podmínkou randomizace byla léčba konvenční hemodialýzou nejméně tři měsíce. Na základě randomizace pacienti buď pokračovali dále v HD, nebo byla zahájena léčba HDF. Procedury byly prováděny třikrát týdně v obou skupinách. Pacienti byli kontrolováni každé tři měsíce po dobu tří let, minimálně ale po dobu dvou let.

Vylučujícími kritérii byly non-adherence k léčbě, zvláště k frekvenci a délce terapií, očekávaná délka života méně než tři měsíce, předchozí HDF léčba provedená méně než 90 dní před screeningem, plánovaná transplantace ledviny od žijícího dárce v období do šesti měsíců od screeningu. Randomizace probíhala od října 2018 do března 2021. Studie byla ukončena v březnu 2023, kdy poslední pacient zařazený do studie dokončil dvouleté sledování.

Celkem bylo zařazeno 1 360 pacientů, 683 bylo randomizováno k léčbě HDF, 677 k HD. Střední doba sledování byla 30 měsíců (mezikvartilové rozpětí [IQ] 27–38). Ze studie bylo vyřazeno 18 pacientů (2,6 %) z HDF skupiny a 12 (1,8 %) z HD skupiny. Cílového konvekčního objemu 23 ± 1 l bylo dosaženo v 92 % procedur během celé studie, průměrný konvekční objem u jednotlivých pacientů byl stabilní v průběhu celé doby sledování (≥ 2 l/proceduru). Kt/V poměr (K reprezentuje clearance urey dialyzátoru, t délku procedury a V distribuční objem urey) byl vyšší u HDF skupiny v průběhu celé studie. Průměrná hodnota Kt/V dosažená v HD skupině přesahovala 1,4. Průměrný věk pacientů byl 62 let v obou skupinách. Anamnéza kardiovaskulárního onemocnění (KVO) byla přítomna u 43 % pacientů v HDF skupině a 47 % v HD skupině. Diabetici tvořili 34 % v HDF skupině a 37 % v HD skupině. Medián celkové délky dialyzační léčby představoval 35 měsíců u HDF pacientů a 30 měsíců v HD skupině. Shodně v obou skupinách bylo 82 % pacientů dialyzováno cestou nativní fistule. Katétr byl používán u 13 % HDF pacientů a 14 % HD pacientů. V HDF skupině bylo dialyzováno 14 % pacientů po selhání funkce štěpu, v HD skupině to bylo 12 % pacien-

tů. Co se týče úmrtí z jakékoliv příčiny, v HD skupině byl výskyt četnější (148 HD vs. 118 HDF, HR 0,77, $p = 0,005$). Z celkového počtu 266 úmrtí 68 pacientů (26 %) zemřelo z kardiovaskulární příčiny, 26 (10 %) pacientů v souvislosti s infekcí covid-19 a 56 (21 %) na jinou infekční komplikaci. Výsledky léčby se lišily v závislosti na přítomnosti nebo absenci KVO. Pacienti s KVO měli v obou skupinách srovnatelné riziko úmrtí (poměr rizik [HR] 0,99, 95% interval spolehlivosti [CI] 0,76–1,28). U pacientů bez anamnézy KVO bylo riziko úmrtí výrazně nižší, pokud byli dialyzováni metodou HDF (HR 0,58, 95% CI 0,42–0,79). Výsledky léčby dále ovlivňoval diabetes. Diabetici měli srovnatelné riziko úmrtí v obou skupinách (HR 0,97, 95% CI 0,72–1,31), pacienti bez diabetu profitovali z léčby HDF (HR 0,65, 95% CI 0,48–0,87). Riziko úmrtí na KVO (HR 0,81, 95% CI 0,49–1,33) a složený výsledný parametr fatálních a nefatálních KV příhod (HR 1,07, 95% CI 0,86–1,33) byly v obou skupinách srovnatelné. V HDF skupině byl patrný nižší výskyt úmrtí na infekční komplikace včetně covidu-19 (HR 0,69, 95% CI 0,49–0,96). Hospitalizovanost byla v obou skupinách srovnatelná, stejně tak hospitalizace z důvodu infekcí (včetně covidu-19 nebo jiných onemocnění než covid-19).

Výsledky studie CONVINCENCE ukázaly, že online HDF s konvekčním objemem více než 23 l za proceduru v postdilučním režimu vedly u pacientů během 30 měsíců sledování k nižšímu výskytu úmrtí oproti pacientům dialyzovaným standardní hemodialýzou. Vysokoobjemová HDF je bezpečnou dlouhodobou metodou léčby pacientů s renálním selháním, která má výrazně příznivý vliv na všeobecnou mortalitu.

KOMENTÁŘ

Doc. MUDr. Alena Paříková, Ph.D.

CONVINCE je bezpochyby nejrozsáhlejší randomizovanou studií hodnotící vliv účinnosti a bezpečnosti vysokoobjemové HDF v porovnání s konvenční high-flux HD při léčbě pacientů s ESRD.

Během hemodiafiltrace je transport látek podmíněn difúzí a konvekcí, což umožňuje v porovnání s hemodialýzou vyšší odstraňování středních a větších molekul. Při hemodialýze dochází pouze k difuzivnímu transportu.¹ Uremické toxiny považované za hlavní příčinu morbiditu a mortality dialyzovaných pacientů jsou především látky o střední molekulové hmotnosti, které jsou difúzí odstraňovány velmi málo. Během HDF dochází ke snížení oxidačního stresu.² Vzhledem k faktu, že kardiovaskulární onemocnění je hlavní příčinou úmrtí u pacientů s chronickým onemocněním ledvin a uremické toxiny spolu s hyperhydratací k němu významně přispívají, se stala hemodiafiltrace mezi nefrology velmi rychle akceptovanou metodou. Výhodou je i vyšší hemodynamická stabilita pacientů během procedur, které bývají lépe klinicky tolerovány než konvenční hemodialýza.³ Mezi nejčastější klinické indikace HDF patří dialyzační amyloidóza (84 % ošetřujících lékařů, kteří považují danou komplikaci za důvod terapie HDF), po-

lyneuropatie (77 %), hemodynamická nestabilita (75 %), delší přežití (74 %).⁴ Nicméně využití hemodiafiltrace se významně liší napříč jednotlivými státy (Švédsko 52 %, Austrálie 14 %) a konsenzus ohledně přínosu HDF ukotvený v klinických doporučeních a založený na dostatečně validních datech chybí.

Několik velkých observačních dosud publikovaných studií dospělo k nejednoznačným výsledkům týkajícím se výše mortalitního rizika při léčbě HDF a HD. V některých byla úmrtnost na HDF terapii výrazně nižší než při HD léčbě.⁵ K podobným výsledkům dospěla studie z registru francouzské dialyzované populace.⁶ Všeobecná mortalita i mortalita z kardiovaskulárních příčin byly na HDF nižší než na HD nezávisle na věku pacientů. V této studii nebyl brán zřetel na velikost konvekčního objemu, protože data nebyla k dispozici. Oproti tomu analýza dat pacientů sedmi evropských států ze studie DOPPS (Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study) neprokázala benefit léčby HDF oproti konvenční HD ani při použití substitučního objemu přes 20 litrů (konvekční objem přes 20 l při ultrafiltraci 2 l).⁴ Výsledky studií však mohly být ovlivněny odlišnou reziduální renální funkcí, indikací k HDF a dosaženým konvekčním

objemem, který je v běžné praxi, na rozdíl od randomizovaných klinických studií, stanovován na základě klinické situace.

Cochraneův přehledový článek zaměřený na RCT porovnávající konvektivní metody (hemofiltraci, hemodiafiltraci, bezacetátovou biofiltraci [AFB]) s HD zahrnul data 40 studií s celkovým počtem 3 483 pacientů. Konvektivní metody neměly v porovnání s HD významný vliv na všeobecnou mortalitu, ale významně snižovaly mortalitu z kardiovaskulárních příčin (11 studií). V jedné studii konvektivní metody neovlivňovaly četnost nefatálních kardiovaskulárních příhod a ve dvou studiích neměly vliv na hospitalizovanost pacientů. V jedné studii bylo množství intradialyzačních hypotenzí významně nižší během užití konvektivních metod, ve 12 studiích významně snižovaly predialyzační koncentrace β_2 -mikroglobulinu a vedly ke zvýšení adekvátnosti dialýzy v porovnání s HD. Z dat nebylo možné vyvodit výsledky k porovnání jednotlivých konvektivních metod ani jednoznačný závěr o vlivu na přežití a mortalitu z kardiovaskulárních příčin.⁷

Metaanalýza dat jednotlivých pacientů ze čtyř dostupných randomizovaných kontrolovaných studií porovnávajících HDF a HD dospěla k závěru, že efekt HDF je závislý na dávce konvektivního objemu.⁸ Během střední doby sledování 2,5 roku 28 % pacientů zemřelo, 10 % na kardiovaskulární přírodu. Online HDF snížila riziko všeobecné mortality o 14 % a mortality z kardiovaskulárních příčin o 23 %. Nejnižší mortalita byla patrna u pacientů léčených nejvyššími konvektivními objemy (> 23 l/1,73 m²/proceduru) (HR 0,78, 95% CI 0,62–0,98) konzistentně napříč všemi podskupinami s ohledem na věk, pohlaví, komorbiditu, hodnoty albuminu, délku dialyzační léčby nebo typ cévního přístupu.

Mezi nejznámější randomizované kontrolované studie srovnávající HD s online HDF patří CONTRAST, ESHOL, francouzská HDF studie a turecká HDF studie. Studie CONTRAST se účastnilo 714 pacientů léčených HD déle než dva měsíce v dialyzačních střediscích v Nizozemsku, Kanadě a Norsku. Cílový konvektivní objem při HDF byl nejméně 6 l/proceduru, střední byl 24 l/proceduru.⁹ Ve španělské studii ESHOL byl minimální požadovaný konvektivní objem 18 l/proceduru, podmínkou účasti 906 pacientů byla léčba HD trávající nejméně tři měsíce.¹ Ve francouzské HDF studii nebyl cílový konvektivní objem specifikován, zahrnuto bylo 391 pacientů léčených HD déle než jeden měsíc.¹⁰ Turecké HDF studie se účastnilo 782 pacientů s minimálním objemem 15 l/proceduru.¹¹ Pacienti ve všech studiích byli randomizováni do skupiny pokračující v HD nebo v online HDF třikrát týdně. Ve studii CONTRAST byly používány pro pacienty v HD skupině low-flux dialyzátory, v ostatních high-flux. Je tedy evidentní, že vyvození závěru ohledně léčebného benefitu HDF na základě RCT je vzhledem k heterogenitě studií obtížné. Vzhledem k tomu, že cílové objemy substituce nebyly stanoveny a bylo jich dosahováno

na základě klinické praxe, nelze vyloučit ovlivnění výsledků touto skutečností. Z několika observačních studií vyplynulo, že polymorbidní pacienti s horší prognózou mají menší pravděpodobnost dosažení velkých substitučních objemů během HDF procedur.¹² Tak by mortalita pacientů s velkými substitučními objemy, tedy s méně komorbiditami, lepším cévním přístupem, s možností vyššího krevního průtoku mohla být ovlivněna ne nezávisle samotným objemem, ale chybou v selekci. Proti tomu ale mluví výsledky studie HDFit,¹³ v níž cílového konvektivního objemu více než 22 l/proceduru bylo dosaženo u 99 % pacientů bez ohledu na komorbiditu, typ a kvalitu cévního přístupu a základní biochemické parametry.

Co je podstatou potenciálního benefitu v přežití při léčbě HDF, není úplně jasné. Odstraňování malých solutů při léčbě vysokoobjemovou HDF je vyšší než při HD. Je popsána lepší hemodynamická stabilita a nižší frekvence epizod hypotenze, zlepšená endoteliální funkce, srdeční výdej a nižší tuhost cév u pacientů léčených HDF.¹⁴ Některé studie ale tyto závěry nepotvrdily. V nedávné japonské studii online HDF v režimu přediluce byl pozitivní efekt HD patrný již několik měsíců po zahájení léčby.¹⁵ To by spíše vypovídalo o podílu hemodynamiky.

Randomizovanou kontrolovanou studii, která v současnosti stále běží, je H4RT (High-flux HD Registry Trial). Cílem je porovnat efekt vysokoobjemové HDF s high-flux HD během 32- až 50měsíčního sledování. Tato britská studie 31 tamních dialyzačních center byla zahájena v roce 2017, měla by být ukončena v říjnu 2025. Rozdíl oproti studii CONVINCENCE představuje výběr pacientů, kdy vstupním kritériem je HD nebo HDF v trvání minimálně čtyř týdnů. Cílem studie je posouzení mortality kromě úmrtí na nádory, hospitalizovanost z kardiovaskulárních příčin a četnost infekcí. Ve studii CONVINCENCE to byla všeobecná mortalita. Obě studie shodně porovnávají kvalitu života.

Limitací studie CONVINCENCE je nedostatečný počet pacientů, který je nižší než původně kalkulovaný. Vzhledem ke vstupním požadavkům, kdy byli zařazováni pacienti s předpokladem dosažení vysokého substitučního objemu, je možné, že zahrnutí pacienti byli zdravější než všeobecná hemodialyzovaná populace. Nicméně se předpokládá, že studie CONVINCENCE a probíhající studie H4RT budou vzhledem k metodice a souboru dat poskytovat vysoce kvalitní evidenci a stanou se zdrojem dalších analýz, které by i přes limitace obou studií mohly vést k lepšímu zmapování obou dialyzačních metod a jejich vlivu na přežití.

Studie CONVINCENCE prokázala v 30měsíčním sledování nižší riziko úmrtí u pacientů léčených vysokoobjemovou hemodiafiltrací v porovnání s konvenční high-flux hemodialýzou. Vzhledem k tomu, že kvůli heterogenitě dosud provedených studií vliv obou metod na přežití nebyl jednoznačně prokázán, stává se tak studií, která významně podporuje evidenci benefitu vysokoobjemové HDF pro přežití pacientů.

LITERATURA

1. Maduell F, Moreso F, Pons M, et al; ESHOL Study Group. High-efficiency postdilution online hemodiafiltration reduces all-cause mortality in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 2013;24:487–497.
2. Massy ZA, Liabeuf S. From old uraemic toxins to new uraemic toxins: place of 'omics'. *Nephrol Dial Transplant* 2018;33:iii2–iii5.

3. Daugirdas JT. Lower cardiovascular mortality with high-volume hemodiafiltration: a cool effect? *Nephrol Dial Transplant* 2016;31:853–856.
4. Locatelli F, Karaboyas A, Pisoni RL, et al. Mortality risk in patients on hemodiafiltration versus hemodialysis: a ‘real-world’ comparison from the DOPPS. *Nephrol Dial Transplant* 2018;33:683–689.
5. Sirioopol D, Canaud B, Stuard S, et al. New insights into the effect of haemodiafiltration on mortality: the Romanian experience. *Nephrol Dial Transplant* 2015;30:294–301.
6. Mercadal L, Franck JE, Metzger M, et al; REIN Registry. Hemodiafiltration Versus Hemodialysis and Survival in Patients With ESRD: The French Renal Epidemiology and Information Network (REIN) Registry. *Am J Kidney Dis* 2016;68:247–255.
7. Nistor I, Palmer SC, Craig JC, et al. Haemodiafiltration, haemofiltration and haemodialysis for end-stage kidney disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;5:CD006258.
8. Peters SA, Bots ML, Canaud B, et al.; HDF Pooling Project Investigators. Haemodiafiltration and mortality in end-stage kidney disease patients: a pooled individual participant data analysis from four randomized controlled trials. *Nephrol Dial Transplant* 2016;31:978–984.
9. Grooteman MP, van den Dorpel MA, Bots ML, et al.; CONTRAST Investigators. Effect of online hemodiafiltration on all-cause mortality and cardiovascular outcomes. *J Am Soc Nephrol* 2012;23:1087–1096.
10. Canaud B, Bayh I, Marcelli D, et al. Improved survival of incident patients with high-volume haemodiafiltration: a propensity-matched cohort study with inverse probability of censoring weighting. *Nephron* 2015;129:179–188.
11. Ok E, Asci G, Toz H, et al.; Turkish Online Haemodiafiltration Study. Mortality and cardiovascular events in online haemodiafiltration (OL-HDF) compared with high-flux dialysis: results from the Turkish OL-HDF Study. *Nephrol Dial Transplant* 2013;28:192–202.
12. Marcelli D, Kopperschmidt P, Bayh I, et al. Modifiable factors associated with achievement of high-volume post-dilution hemodiafiltration: results from an international study. *Int J Artif Organs* 2015;38:244–250.
13. Guedes M, Dambiski AC, Canhada S, et al.; HDFIT Study Investigators. Achieving high convective volume in hemodiafiltration: Lessons learned after successful implementation in the HDFit trial. *Hemodial Int* 2021;25:50–59.
14. Bellien J, Fréguin-Bouilland C, Joannidès R, et al. High-efficiency on-line haemodiafiltration improves conduit artery endothelial function compared with high-flux haemodialysis in end-stage renal disease patients. *Nephrol Dial Transplant* 2014;29:414–422.
15. Kikuchi K, Hamano T, Wada A, et al. Predilution online hemodiafiltration is associated with improved survival compared with hemodialysis. *Kidney Int* 2019;95:929–938.