

Je „vysokoobjemová“ on-line hemodiafiltrace metodou volby mimotělní eliminační léčby při chronickém selhání ledvin?

Aktuální stanovisko České nefrologické společnosti, březen 2014

Metody náhrady funkce ledvin se stále rozvíjejí a zdokonalují. To platí pro transplantační medicínu, pro peritoneální dialýzu i pro hemodialýzu a její modifikace.

On-line hemodiafiltrace (HDF) představuje moderní inovaci, kdy kromě difuze (transportu látek mezi krví a dialyzačním roztokem podle koncentračního spádu) je důležitá i konvekce (transport tekutiny z krve podmíněný hydrostatickým tlakem na membráně). Vysoká propustnost těchto dialyzačních membrán je charakterizována nejen vysokým ultrafiltračním koeficientem (charakterizujícím propustnost pro vodu), ale i propustností pro středně molekulární toxiny (pro něž je konvenční low-flux membrána nepropustná). Tato propustnost je dána větší velikostí póru. Charakterizuje ji tzv. sieving koeficient.

Konvekcí je z krve odstraněna tekutina společně s katabolity a retinovanými molekulami. Čím je konvektivní objem vyšší, tím vyšší celkové množství daných látek je odstraněno. Pro adekvátnost dialýzy z hlediska malých molekul užíváme index Kt/V ; adekvátnost procedury z hlediska eliminace látek konvekcí je analogicky možno odvozovat z konvektivního objemu. Jiným používaným termínem je substituční objem, který se rovná konvektivnímu objemu (tj. celkovému odstraněnému objemu tekutiny) sníženému o požadovanou ultrafiltraci.

Vysoký objem tekutin odstraněný konvekcí při hemodiafiltraci musí být nahrazen substitučním roztokem; eliminována může být jen přebytečná tekutina (ultrafiltrace). On-line hemodiafiltrace je metodou, kdy sterilní a apyrogenní substituční roztok je připravován přímo přístrojem (on-line) z dialyzačního koncentrátu a ultračisté vody pro dialýzu.

Technická inovace znamená velký pokrok a dává předpoklad velkého rozšíření on-line HDF v klinické praxi (Tattersal 2013). Je však on-line HDF pro pacienty skutečně ve všech směrech výhodnější? Pokud ano, za jakých okolností?

Dosud byly publikovány pouze tři kontrolované prospektivní randomizované studie, které zkoumaly souvislost výsledků této léčebné metody a použitého substitučního či konvektivního objemu (Grooteman 2012, Ok 2013, Maduel 2013). Dvě z nich vyzněly z hlediska primárního cíle negativně, ve třetí byl primární cíl – nižší mortalita při

hemodiafiltraci - dosažen. Všechny tři podrobily data další analýze a ukázaly, že vyšší konvektivní/substituční objem je spojen s lepší prognózou. Všechny tři studie však měly své metodické a další limity. Dvě studie ve svých závěrech uvádějí, že pro definitivní potvrzení superiority on-line hemodiafiltrace s vysokým konvektivním/substitučním objemem jsou nutné další studie, jedna ze studií však přímo navrhuje tzv. vysokoobjemovou (resp. „high-efficiency“) on-line hemodiafiltraci jako metodu volby. Ve všech třech studiích bylo použito postdiluční uspořádání HDF.

K tomuto je vhodné doplnit některá úskalí:

- 1) Termín „vysokoobjemová“ či „high-efficiency“ hemodiafiltrace není přesně definován. Neexistuje konsensuální definice, která by určovala hranici „vysokého“ substitučního či konvektivního objemu, resp. definovala vysokoobjemovou HDF. Pokud tedy posuzujeme účinnost hemodiafiltrace, je vždy třeba uvést, s jakým konkrétním objemem byly konkrétní výsledky dosaženy.
- 2) On-line hemodiafiltrace v postdilučním uspořádání je nevhodná při vysokém hemoglobinu/hematokritu a při dysproteinemiích (zejména gamapatiích). Pro určitou část pacientů tedy tato metoda není primárně vhodná.
- 3) Aby byl dosažen vysoký konvektivní/substituční objem při postdiluční HDF, je zcela nezbytná vysoká hodnota Q_b (průtoku krve mimotělním okruhem). Abychom dosáhli konvektivního (filtračního) objemu 24 litrů za 4 hodinovou HDF, je nutný krevní průtok Q_b 400 ml/min. Ve studii ESHOL, která jako zatím jediná prokázala delší přežívání při HDF, byl průměrný krevní průtok 380 ml/min. Pokud však cévní přístup takovýto průtok neumožňuje, či vysoká hodnota Q_b není pacientem tolerována, není možné požadavky na „vysokoobjemovou“ hemodiafiltraci splnit. Východiskem zde může být prediluční nebo mix-diluční HDF. Pak není průtok krve limitujícím faktorem. Při prediluční HDF je však třeba počítat s nižším Kt/V pro ureu; mix-diluce není na většině pracovišť k dispozici a nejsou také relevantní klinické studie dlouhodobého profitu z pre- či mix-dilučního uspořádání HDF.
- 4) Část pacientů v pravidelném dialyzačním léčení má mnoho přidružených komplikací a krátkou očekávanou dobu života. V těchto případech není cílem prodloužení délky života, ale jeho kvalita (včetně akceptace nižší dialyzační dávky, nelze-li dosáhnout vysokého průtoku krve cévním přístupem).

Z výše uvedeného vyplývá, že u části pacientů není dlouhodobá „vysokoobjemová hemodiafiltrace“ jako léčebná metoda technicky proveditelná, resp. by znamenala podstatné

prodloužení procedury u osob, které z jakéhokoliv důvodu nemohou být dialyzovány s vysokým průtokem krve.

Hemodiafiltrace s velkým konvektivním objemem vyžaduje i velký objem substituovaného roztoku, který musí být zcela sterilní a apyrogenní. Současná dialyzační technologie umožňuje tento požadavek splnit, avšak je třeba zdůraznit, že každé pracoviště musí mít zaveden systém kontroly kvality upravené vody !!

Substituční roztok má určité složení, které de facto kopíruje složení dialyzačního roztoku. Čím vyšší množství substituované tekutiny, tím vyšší požadavky na preciznost ve smyslu dodržení iontové a acidobazické rovnováhy jsou kladeny. Jen velmi málo prací se zabývalo vlivem složení substitučního roztoku ve velkém objemu na koncentrace jednotlivých iontů v krvi a na dlouhodobý dopad případných odchylek. Paušální doporučení velkých konvektivních objemů bez určení bezpečných složení substitučních objemů je proto rizikové.

Dále je vhodné i upozornit, že dosud existuje pouze jedna kontrolovaná randomizovaná studie, která užití tzv. vysokoobjemové hemodiafiltrace podporuje (Maduel 2013). Tato studie má své silné stránky, má však i své metodické limity. Širší klinické posouzení relevantními studiemi vyžadují i další modifikace HDF, při nichž požadavek vysokých průtoků odpadá (prediluční a mix-diluční HDF).

Na druhou stranu, žádná ze studií neukázala, že by tzv. vysokoobjemová hemodiafiltrace byla horší, než srovnávané metody (low-flux či high-flux hemodialýza).

Stanovisko České nefrologické společnosti tedy potvrzuje, že on-line hemodiafiltrace s velkým konvektivním/substitučním objemem má své teoretické i klinicky doložené výhody; avšak podle současných vědeckých poznatků je třeba tuto výhodnost ještě dále ověřit. Mimořádně důležitý je požadavek na úpravu vody (apyrogenní sterilní substituční roztok). V každém případě však není reálné a ani nutné, aby touto metodou byli léčeni bezvýhradně všichni pacienti v pravidelném dialyzačním programu.

Literatura

- Grooteman MPC, van den Dorpel MA, Bots ML et al: Effect of online hemodiafiltration on all-cause mortality and cardiovascular outcomes. J Am Soc Nephrol 2012; 23: 1087-1096

- Maduell F, Moreso F, Pons M et al: High-efficiency postdilution online hemodiafiltration reduces all-cause mortality in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 2013; 24:487-497
- Ok E, Asci G, Toz H et al: 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
- Tattersall JE, Ward RA on behalf of the EUDIAL group. Online haemodiafiltration: definition, dose quantification and safety revisited. *Nephrol Dial Transplant* 2013; 22: 542-550

19.3.2014

Zpracovali (abecedně): Vladimíra Bednářová, Zuzana Bitterová, Marcela Burgelová, Sylvie Dusilová Sulková, Martin Havrda, František Lopot, Václav Monhart, Sylvie Opatrná, Tomáš Reischig, Ivan Rychlík, Romana Ryšavá, Vladimír Tesař, Ondřej Viklický