

## Je časné zahájení dialyzační léčby u nemocných s CKD výhodné? Studie IDEAL

Cooper BA, Branley P, Bulfone L, Collins JF, Craig JC, Fraenkel MB, Harris A, Johnson DW, Kesselhut J, Li JJ, Luxton G, Pilmore A, Tiller DJ, Harris DC, Pollock CA; the IDEAL Study. A randomized, controlled trial of early versus late initiation of dialysis. *N Engl J Med.* 2010;363:609–619.

**P**revalence pravidelné dialyzační léčby (PDL) celosvětově roste, k čemuž přispívá převažující trend k časnějšímu zahájení dialyzační léčby v průběhu chronického onemocnění ledvin (CKD). Tradičně byly za indikátory zahájení dialyzační léčby považovány známky a příznaky urémie v kombinaci s výsledky biochemických vyšetření z krve a moči. Výsledky řady klinických studií naznačovaly, že časné zahájení PDL může zlepšit přežívání pacientů, jejich kvalitu života, schopnost pracovního uplatnění, a také snížit výskyt komplikací (Bonomini, 1986). Přestože u těchto studií mohlo dojít k potenciálnímu zkreslení (z pohledu délky trvání těchto studií, z hlediska selekce pacientů či době hodnocení pacientů), guidelines pro klinickou praxi, platná v době zahájení této studie, doporučovala zahájit dialyzační léčbu při měřené či odhadnuté glomerulární filtraci (GF) pohybující se v rozmezí vyšším, než bylo zvykem v předchozím období. Nejnovější údaje z observačních studií však svědčí v neprospěch časného zahajování dialyzační léčby, které může být ve skutečnosti škodlivé pro pacienta (Beddhu, 2003; Stel, 2009). Zároveň je vhodné upozornit na skutečnost, že randomizované a kontrolované studie, zaměřené na stanovení optimální doby zahájení dialyzační léčby chybějí.

Primárním cílem studie IDEAL (The Initiating Dialysis Early and Late) bylo zjistit, zda časné zahájení dialyzační léčby u pacientů s CKD ve stadiu 5 vede k poklesu úmrtní ze všech příčin. Sekundárním cílem studie bylo zjistit, zda časné zahájení dialýzy je provázeno poklesem kardiovaskulárních (KV) a infekčních komplikací a komplikací dialyzační léčby. Do studie byli zahrnuti pacienti s CKD z 32 dialyzačních center z Austrálie a Nového Zélandu, u nichž došlo k postupnému zhoršení funkce nativních ledvin (či transplantované ledviny) na hodnoty eGF 10–15 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (dle Cockcrofta-Gaulta). Ze studie byli vyřazeni pacienti mladší než 18 let či s eGF < 10 ml/min. Metodou náhodného výběru byli pacienti zařazeni do skupiny, ve které bylo zahájení PDL plánováno

při eGF 10–14 ml/min (skupina časného zahájení), a do skupiny, v níž byla PDL plánována při eGF 5–7 ml/min (skupina pozdního zahájení). Celkové cílové hodnoty dialyzační clearance byly stanoveny na podkladě doporučení pro adekvátní dialýzu platných v době přípravy studie. V období od července 2000 do listopadu 2008 bylo randomizováno do skupiny časného zahájení 404 pacientů a do skupiny pozdního zahájení 424 pacientů. Obě skupiny byly dobře porovnatelné s ohledem na základní charakteristiky. Medián doby sledování byl v obou skupinách shodně 3,64 let při značném rozptylu individuálních hodnot. Obě skupiny se nelišily z hlediska farmakologických intervencí v průběhu sledování. Časový úsek od randomizace do zahájení dialyzační léčby dosáhl mediánu 1,8 měsíce (při 95% IS v rozmezí 1,6–2,23) ve skupině časného zahájení, zatímco ve skupině pozdního zahájení dosáhl mediánu 7,4 měsíce (při 95% IS v rozmezí 6,23–8,27) – rozdíl mezi oběma skupinami byl statisticky významný (HR 2,09; při 95% IS 1,81–2,41;  $p < 0,001$ ). V době zahájení dialýzy byla průměrná hodnota eGF 12,0 ml/min u pacientů ve skupině časného zahájení a 9,8 ml/min ve skupině pozdního zahájení (průměrný rozdíl 2,2 ml/min, při 95% IS 1,8–2,6;  $p < 0,001$ ). Ve skupině časného zahájení byla u 75 pacientů (18,6 %) eGF nižší než 10 ml/min, zatímco ve skupině pozdního zahájení byla u 322 pacientů (75,9 %) eGF vyšší než 7 ml/min. Peritoneální dialýza (PD) představovala iniciální metodu pro 195 pacientů ve skupině časného zahájení a pro 171 pacientů ve skupině pozdního zahájení, hemodialýza (HD) byla iniciální metodou pro 188, resp. 215 pacientů v obou příslušných skupinách. Dialýza s postupným nárůstem dialyzační dávky (definovaná jako HD o méně než tři HD sezení týdně, či PD s menším objemem výměny než 8 litrů týdně) byla použita u 63 pacientů ve skupině časného zahájení a u 35 pacientů ve skupině pozdního zahájení. Z celkového počtu 828 randomizovaných pacientů jich 59 z různých příčin (úmrtí aj.) nezahájilo dialyzační léčbu (21 ve skupině časného zahájení a 38 ve skupině pozdního zahájení). V průběhu sledovaného období zemřelo celkem 307 pacientů, z toho 152 ve skupině časného zahájení a 155 ve skupině pozdního zahájení – rozdíl v přežívání nebyl statisticky významný (HR 1,04, při 95% IS 0,83–1,3;  $p = 0,92$ ). Žádný ze sekundárních sledovaných parametrů (KV a infekční příhody a komplikace léčby, včetně komplikací spojených s užitím přechodných dialyzačních katétrů) nebyl ovlivněn dobou zahájení dialyzační léčby. Také v parametrech kvality života nebylo možno prokázat rozdíly mezi oběma skupinami. Výsledky studie naznačují, že časné zahájení PDL nemá dopady na úmrtí ze všech příčin ani na KV komplikace, infekční komplikace či komplikace PDL. Z obráceného pohledu lze výsledky interpretovat v tom smyslu, že je-li pacientům s CKD věnována dostatečná klinická péče, lze u velké většiny jinak asymptomatických jedinců zahájení PDL bezpečně oddálit až do poklesu GF pod 7 ml/min. Od obdobných studií zabývajících se tématem doby zahájení PDL se studie IDEAL odlišuje především tím, že jde o studii randomizovanou se skupinami pacientů srovnatelnými ve všech významných parametrech.

## ■ KOMENTÁŘ

**Doc. MUDr. Romana Ryšavá, CSc.**

Studie IDEAL je nepochybně přínosem pro snahy získat věcné argumenty při rozhodování o tom, kdy zahájit PDL u pacientů s pokročilým CKD. Zatímco ve prospěch časného i relativně pozdějšího zahájení PDL lze předložit výsledky mnoha observačních či retrospektivních studií, v této polemice zřetelně chybějí důkazy získané na podkladě kvalitních prospektivních, randomizovaných a kontrolovaných studií. Jde přitom o odbornou polemiku, jejíž závěry jsou spojeny s významnými dopady klinickými, economic-

kými i organizačními. Dle znění platných doporučení americké National Kidney Foundation z roku 2006 (Clinical practice guidelines, 2006), je vhodné při poklesu GF pod 15 ml/min zvážit výhody, rizika a možné nevýhody zahájení PDL, přičemž při GF vyšší než 15 ml/min může být potřebné zahájit PDL u pacientů, kteří mají uremické příznaky či komorbiditu. Snahou autorů studie IDEAL bylo nalézt odpověď na otázku, zda se klinicky významně projeví rozdíl při zahájení PDL u pacientů s hodnotami eGF v rozmezí 10–14 ml/min či v rozmezí 7–5 ml/min. Je otázkou pohledu, nakolik se tento záměr podařil. Zatímco při randomizaci pacientů s CKD ve stadiu 5 před zahájením PDL bylo docíleno vytvoření uspokojivě srovnatelných skupin pacientů, je zřejmé, že se do značné míry nepodařilo dodržet metodiku pro zahájení PDL z řad těchto randomizovaných pacientů a naplnění obou patientských kohort v proponovaných rozmezích eGF. Především ve skupině pozdního zahájení se naprostá většina pacientů (75,9 %) nakonec ocitla mimo plánované rozmezí eGF (5–7 ml/min) a následkem toho se průměrná eGF v této skupině ocitla velmi blízko 10 ml/min (přesněji 9,8 ml/min). V této souvislosti je třeba dodat, že součástí protokolu bylo ustanovení, podle něhož měl příslušný nefrolog pravomoc rozhodnout o včasnějším zařazení pacienta do PDL než při poklesu eGF pod 7 ml/min a nebyl povinen toto rozhodnutí dále komentovat. Detailní rozbor těchto příčin byl uveden v příloze studie. Předmětem porovnání se tak staly dvě skupiny s průměrnými hodnotami eGF prakticky se rovnajícími či vyššími než 10 ml/min. Při prokazatelném rozdílu 2,2 ml/min v průměrné hodnotě eGF mezi oběma skupinami nebylo možno pozorovat rozdíl při vývoji primárních či sekundárních sledovaných cílů studie. Ze závěrů studie lze vyvodit, že u pacientů s CKD ve stadiu 5 poskytuje průměrná hodnota eGF kolem 10 ml/min při zahájení PDL obdobnou prognózu týkající se fatálních i nefatálních příhod jako eGF vyšší (konkrétně 12 ml/min). Časnější zahajování PDL se tedy z tohoto pohledu u jinak asymptomatických pacientů nejeví jako účelné. Zda se tento závěr skutečně stane obecně přijímaným vodítkem pro zahajování PDL, je otázkou. Shody lze dosáhnout patrně v tom, že pro pacienty s CKD není řešením časné či pozdní zahájení PDL avšak zahájení včasné – a co to pro konkrétního pacienta znamená, mohou klinické studie objasnit pouze částečně.

## Literatura

- Beddhu S, Samore MH, Roberts MS, et al. Impact of timing of initiation of dialysis on mortality. *J Am Soc Nephrol* 2003;14:2305–2312.
- Bonomini V, Feletti C, Stefani S, Vangelista A. Early dialysis and renal transplantation. *Nephron* 1986;44:267–271.
- Clinical practice guidelines for hemodialysis adequacy, update 2006. *Am J Kidney Dis* 2006;48(Suppl 1):S2–S90.
- Stel VS, Dekker FW, Ansell D, et al. Residual renal function at the start of dialysis and clinical outcomes. *Nephrol Dial Transplant* 2009;24:3175–3182.