



VIA MEDICA

www.fn.viamedica.pl

Alicja Warzocha, Tomasz Liberek, Bolesław Rutkowski

Katedra i Klinika Nefrologii, Transplantologii i Chorób Wewnętrznych Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego

Kiedy rozpocząć leczenie dializą?

When to initiate dialysis?

ABSTRACT

In the recent years there has been a tendency in the United States and Europe towards an earlier initiation of renal replacement therapy justified by a longer survival of patients starting their dialyses earlier. However, in light of the recently published studies, the appropriateness of this tendency seems disputable. In this paper we draw the readers' attention to the imperfection of the MDRD formula in the context

of qualification for renal replacement therapy and to the phenomenon of error resulting from the timing of diagnosis in the evaluation of survival of dialysis patients. The decision to initiate dialysis should be individualised and based not only on eGFR values but on a thorough assessment of the patient's clinical condition.

Forum Nefrologiczne 2010, vol. 3, no 2, 90–94

Key words: renal replacement therapy, qualification, survival

Mimo postępu wiedzy medycznej, który można zaobserwować w ostatnich dziesięcioleciach, dotychczas nie udało się ustalić jednoznacznych kryteriów umożliwiających wskazanie właściwego momentu rozpoczęcia dializoterapii. W czasach, gdy dostępność metody była ograniczona, dializoterapię rozpoczynano zwykle zbyt późno, często już u pacjentów z objawami zaawansowanej mocznicy. Rozwój technologiczny i ekonomiczny pozwolił obecnie na rozpowszechnienie dializoterapii i objęcie tym leczeniem, przynajmniej w krajach rozwiniętych, wszystkich chorych z przewlekłą niewydolnością nerek [1]. Niektórzy chorzy rozpoczynają obecnie leczenie nerkozastępcze od poprzedzającego przeszczepienia nerki [2]. Dokonany rozwój metody pozwolił na wydłużenie czasu przeżycia pacjentów dializowanych oraz na poprawę jakości ich życia. Jednak, pomimo rozwoju

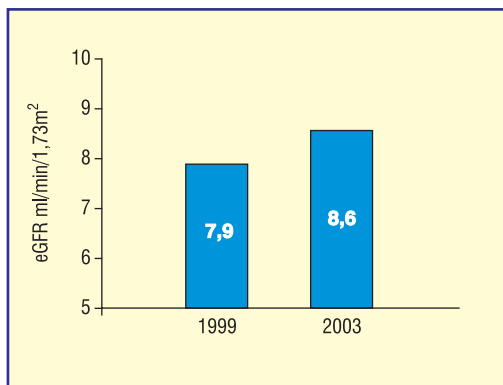
nauk medycznych, wobec faktu stałego zwiększania się grupy osób starszych oraz grupy pacjentów z licznymi chorobami współistniejącymi, kwalifikowanych do leczenia nerkozastępczego, śmiertelność w tych grupach pacjentów pozostaje nadal wysoka.

Należy zaznaczyć, że coraz większe znaczenie przykłada się obecnie do opieki przed-dializacyjnej, przede wszystkim do wczesnego objęcia pacjenta opieką nefrologiczną. Takie istotne elementy, jak: leczenie nefroprotektoryjne, terapia zaburzeń występujących w przebiegu przewlekłej niewydolności nerek (m.in. niedokrwistości), edukacja oraz wczesne planowanie wytworzenia dostępu naczyniowego istotnie wpływają na poprawę rokowania u pacjentów, a także na przeżywalność pacjentów po rozpoczęciu dializy [3–6].

W ostatnich latach obserwuje się również tendencję do wcześniejszego rozpoczęcia

Adres do korespondencji:

lek. Alicja Warzocha
Katedra i Klinika Nefrologii,
Transplantologii i Chorób
Wewnętrznych Gdańskiego
Uniwersytetu Medycznego
ul. Dębinki 7, 80–211 Gdańsk
e-mail: alliv@wp.pl



Rycina 1. Średni wskaźnik filtracji kłębuszkowej (eGFR) według MDRD4 w chwili rozpoczynania leczenia dializą w latach 1999 i 2003. Cyt. za: Stel V.S. [9]

terapii nerkozastępczej [7–9]. Zjawisko to dotyczy zarówno Stanów Zjednoczonych, jak i krajów europejskich (ryc. 1). Mając na uwadze wzrastające koszty terapii nerkozastępczej, pytanie postawione w tytule niniejszej pracy ma także znaczenie z punktu widzenia ekonomicznego [8].

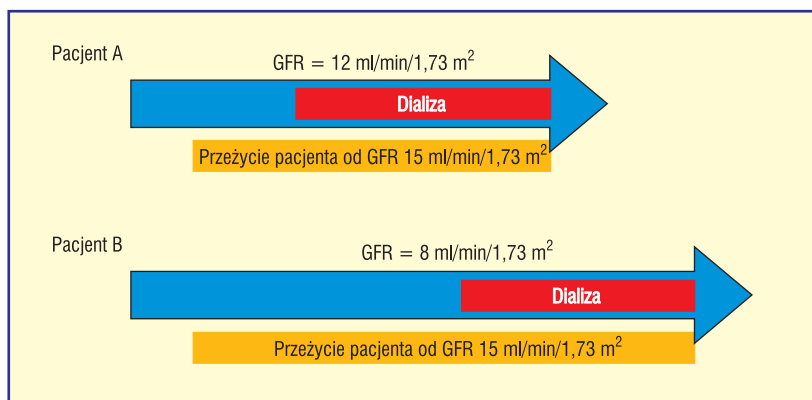
W niniejszym artykule usystematyzowano i nakreślono ewolucję poglądów dotyczących czasu rozpoczęcia leczenia nerkozastępczego. Poniżej podano opublikowane w kolejnych latach zalecenia dotyczące rozpoczęcia leczenia nerkozastępczego:

- 1997 rok — *The National Kidney Foundation Kidney Disease Outcomes Quality Initiative* (NKF-DOQI) opublikowało zalecenia oparte przede wszystkim na ocenie normalizowanego klirensu mocznika oraz szacowanej podaży białek obliczanej na podstawie mocznika wydalanego z moczem (nPNA, *normalized protein nitrogen appearance*). Zgodnie z powyższymi zaleceniami, dializoterapię należy rozważyć, gdy nerkowy Kt/V obniży się do 2,0 tygodniowo (wartość ta odpowiada klirensowi kreatyniny ok. 10,5 ml/min). Niższa wartość Kt/V nie jest wskazaniem do rozpoczęcia dializy, jeśli nPNA wynosi > 0,8 g/kg/dobę. Zdecydowanym wskazaniem do rozpoczęcia leczenia nerkozastępczego jest niezamierzony spadek masy ciała lub wystąpienie objawów mocznicy [10].
- 2002 rok — w opublikowanych *European Best Practice Guidelines* — pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek powinno się kierować do nefrologa, gdy stężenie kreatyniny wynosi 1,7 mg/dl (dla mężczyzn) i 1,4 mg/dl (dla kobiet) w dwóch wykonanych pomiarach lub gdy stwierdza się

białkomocz. Aby ocenić wskazania do rozpoczęcia dializy, filtrację kłębuszkową (GFR, *glomerular filtration rate*) powinno się oszacować na podstawie uśrednionego klirensu kreatyniny i mocznika. Gdy obniży się on poniżej 15 ml/min/1,73m², stan kliniczny pacjenta powinno się oceniać co miesiąc, jak również — zaplanować wykonanie dostępu naczyniowego. Dializę należy rozpocząć, jeśli występują objawy mocznicy, przewodnienie, niekontrolowane nadciśnienie lub cechy niedożywienia i zanim GFR obniży się do 6 ml/min/1,73 m². Aby to osiągnąć, rozpoczęcie dializy należy rozważyć, gdy GFR wynosi 8–10 ml/min/1,73 m² [11].

- 2006 rok — *National Kidney Foundation* (NKF) zaleca rozważenie przez nefrologa indywidualnych wskazań do rozpoczęcia dializoterapii u pacjenta w 5. stadium przewlekłej choroby nerek [wskaźnik filtracji kłębuszkowej (eGFR) < 15 ml/min/1,73 m²]. U pacjentów we wcześniejszych stadiach zaawansowania można rozpocząć dializę, jeśli występują objawy związane z pogarszającą się funkcją nerek oraz z chorobami współistniejącymi [12].
- 2008 rok — *Canadian Society of Nephrology* w zaleceniach dotyczących przygotowania do rozpoczęcia leczenia nerkozastępczego dla pacjentów z przewlekłą chorobą nerek położyło nacisk na wielodyscyplinarną opiekę przeddializacyjną u pacjentów z eGFR < 30 ml/min. Brakuje natomiast jednoznacznego stanowiska dotyczącego momentu rozpoczęcia dializy. Według powyższych zaleceń pacjenci z eGFR < 20 ml/min mogą wymagać dializy przy współwystępowaniu objawów mocznicy, przewodnienia, powikłań metabolicznych czy niedożywienia [13].

W ostatnich latach utrzymuje się tendencja do wczesnego rozpoczynania dializoterapii [8], przed wystąpieniem objawów mocznicy, którą uzasadnia się lepszym przeżyciem pacjentów wcześniej kwalifikowanych do leczenia dializami. Po raz pierwszy pogląd ten poparto w latach 70. XX wieku w pracach, których autorzy wskazywali, że wcześniejsze rozpoczęcie dializoterapii zmniejsza śmiertelność i liczbę hospitalizacji, jak również powoduje lepszą rehabilitację chorych skutkującą zwiększeniem liczby pacjentów czynnych zawodowo [14, 15]. Te wczesne, historyczne już prace, dotyczyły, ze zrozumiałych względów, dość nielicznych grup chorych rozpoczynających dializę, dla których grupę porównawczą stano-



Rycina 2. Błąd z tytułu czasu wykrycia (*lead time bias*) w dializoterapii. Jeśli ocenia się czas przeżycia obu pacjentów stosujących dializę, to pacjent rozpoczynający dializę wcześniej, przy wyższym eGFR ($12 \text{ ml/min/1,73 m}^2$, pacjent A), przeżywa dłużej niż pacjent rozpoczynający dializę przy niższym eGFR ($8 \text{ ml/min/1,73 m}^2$, pacjent B). Przeżycie to przedstawiają czerwone paski. Jeśli ocenia się czas przeżycia obu pacjentów od tego samego momentu w rozwoju choroby (eGFR $15 \text{ ml/min/1,73 m}^2$), to dłuższe przeżycie obserwuje się u pacjenta B (pomarańczowe paski)

»Zastosowanie wzoru MDRD do oceny funkcji nerek u pacjentów w zaawansowanej niewydolności jest mało precyzyjne«

wili chorzy leczeni zachowawczo dietą z bardzo niską zawartością białka. W pracy Tattersalla stwierdzono krótsze przeżycie pacjentów z gorszą funkcją nerek (mierzoną normalizowanym klirensiem mocznika) w momencie włączenia do leczenia nerkozastępczego. Zwraca uwagę fakt, że pacjenci z tej grupy byli również starsi oraz bardziej obciążeni chorobami współistniejącymi [15]. Największą pracą, na której pośrednio oparto zalecenia, było badanie CANUSA. Wykazano w nim znamienne gorsze przeżycie pacjentów leczonych dializą otrzewnową, u których całkowita wartość otrzewnowego i nerkowego Kt/V była niższa niż 2,0 [16]. Ze względu na fakt, że badanie to dotyczyło chorych rozpoczynających leczenie dializą otrzewnową i stwierdzono w nim znamienne wpływy resztkowej funkcji nerek na przeżycie pacjentów, wyciągnięto z niego wniosek, że dializę powinno się rozpocząć przy obniżeniu resztkowego nerkowego Kt/V do 2,0. Z tego względu, że u chorych leczonych hemodializą resztkowa funkcja nerek zmniejsza się znacznie szybciej i jej wpływ na przeżycie nie został jednoznacznie wyjaśniony, wydaje się, że wyniki tego badania, przeprowadzonego wśród chorych leczonych dializą otrzewnową, trudno przenosić na zalecenia dotyczące rozpoczynania leczenia hemodializą.

Istotnym zagadnieniem, na które zwrócono uwagę w kilku opublikowanych w ostatnich latach pracach, ale którego nie brano pod uwagę we wcześniejszych badaniach, jest zjawisko tak zwanego błędu z tytułu czasu wykrycia (*lead time bias*) [17, 18]. Istotą tego zjawiska w odniesieniu do dializoterapii jest fakt, że

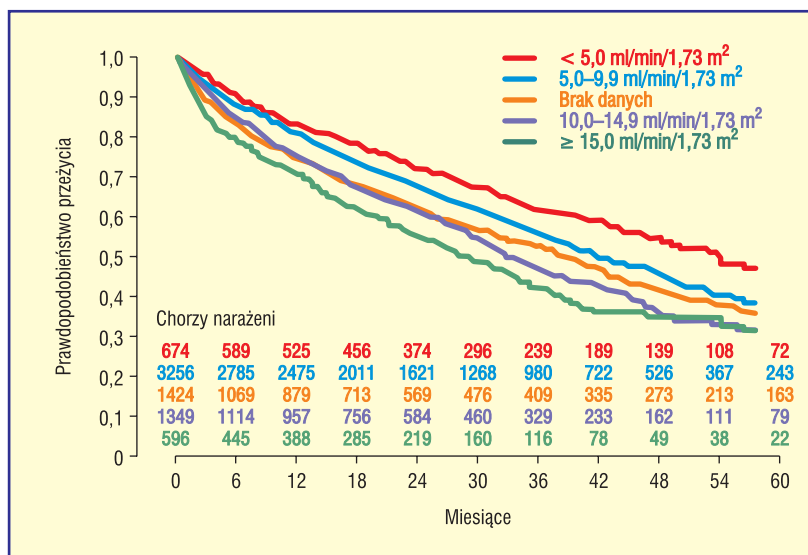
dłuższe przeżycie pacjentów wcześniej zakwalifikowanych do leczenia nerkozastępczego może wynikać z rozpoczęcia dializy we wcześniejszym stadium choroby. Zatem, jeśli porówna się przeżycie pacjentów, którzy rozpoczynają leczenie przy różnych wartościach filtracji kłębuszkowej, nie powinno się porównywać czasu przeżycia na leczeniu dializą, lecz czas przeżycia od momentu, gdy osiągnęli oni podobne wartości GFR. Tak liczone przeżycie wydłuża się w grupie pacjentów rozpoczynających dializę później o odpowiedni okres wcześniejszego leczenia zachowawczego. Pracą, w której wyraźnie zanalizowano to zjawisko, a jednocześnie nie stwierdzono wpływu wcześniejszego rozpoczynania leczenia dializą na przeżycie pacjentów przy uwzględnieniu omawianego błędu z tytułu czasu wykrycia, była publikacja Traynora i wsp. [18]. Zjawisko to przedstawiono na rycinie 2.

Podsumowując, mimo stwierdzanej wyraźnej tendencji do wcześniejszego rozpoczęcia dializy, nie stwierdzono istotnego wpływu takiego postępowania na zmniejszenie śmiertelności w przebiegu chorób nerek w grupie pacjentów włączanych do dializy przy wyższych wartościach eGFR. W literaturze brakuje wiarygodnych badań, które uzasadniałyby takie podejście terapeutyczne. W ostatnich latach opublikowano wyniki co najmniej kilku dużych prac obserwacyjnych, oceniających przeżycie pacjentów w zależności od wartości eGFR, przy którym rozpoczęto dializoterapię. Co ciekawe i — jak się wydaje — dość zaskakujące, we wszystkich tych niedawno opublikowanych pracach wykazano większą śmiertelność w grupie pacjentów rozpoczynających dializę przy wyższych wartościach eGFR ocenianych według 4-parametrowego wzoru MDRD [7, 9, 19] (ryc. 3). Należy podkreślić fakt, że zastosowanie wzoru MDRD do oceny funkcji nerek u pacjentów w zaawansowanej niewydolności jest mało precyzyjne. Wynika to ze zwiększonego wpływu masy mięśniowej na stężenie kreatyniny w surowicy w zaawansowanej niewydolności, co prawdopodobnie nie jest tak wyraźne we wcześniejszych stadiach choroby nerek. W związku z tym u pacjentów z prawidłowym stanem odżywienia i dużą masą mięśniową stężenie kreatyniny będzie odpowiednio wyższe, a wartość eGFR niższa. Pacjenci ci z potencjalnie dobrym rokowaniem będą kwalifikowani do dializoterapii przy relatywnie niskich stężeniach eGFR. Z drugiej strony grupa pacjentów niedożywionych z niewielką masą mięśniową (sarkopenią) i niską

generacją kreatyniny, a w konsekwencji wyższymi wartościami eGFR, w momencie kwalifikacji będzie miała gorsze rokowanie. Wobec powyższego wydaje się, że wzór MDRD4 nie jest odpowiednim narzędziem do oceny funkcji nerek w kontekście włączania do leczenia nerkozastępczego. Omawiając powyższe prace, należy również podkreślić, że niezależnie od użytej metody oceny funkcji nerek ogromną większość pacjentów kwalifikuje się do dializy na podstawie oceny klinicznej uwzględniającej nie tylko stan chorego, ewentualne wystąpienie objawów mocznicowych, ale także współistnienie chorób towarzyszących, które tak często występują u pacjentów z zaawansowaną przewlekłą chorobą nerek. Tak więc, obserwowana w omawianych pracach zwiększona śmiertelność chorych kwalifikowanych przy wyższych wartościach eGFR może wynikać przede wszystkim z wcześniejszego rozpoczęcia leczenia dializą u chorych bardziej obciążonych [20]. Zwiększoną współchorobowość chorych kwalifikowanych wcześniej do leczenia dializą w Stanach Zjednoczonych bardzo wyraźnie ilustruje praca Kazmi i wsp. [7].

Ostatecznie nie ustalono stężenia eGFR, przy którym pacjent z przewlekłą chorobą nerek powinien rozpocząć dializoterapię. Z jednej strony zwolennicy wcześniejszego włączania pacjentów do leczenia nerkozastępczego argumentują swój punkt widzenia lepszym odżywieniem pacjentów na dializie, a także koniecznością rozpoczęcia terapii przed wystąpieniem objawów mocznicowych. Z drugiej strony, na podstawie ostatnich badań stwierdzono, że dowody na lepsze przeżycie pacjentów wcześniej włączanych do dializy nie są wystarczające. Wydaje się, że wybór odpowiedniego momentu rozpoczęcia dializy jest szczególnie ważny u pacjentów w podeszłym wieku. Wykazano, że u tych chorych progresja niewydolności nerek jest zdecydowanie wolniejsza niż u osób młodszych [21], a jednocześnie rozpoczęcie dializy może się wiązać z pogorszeniem ich stanu funkcjonalnego i jakości życia [22]. W tej sytuacji, przy powolnej progresji niewydolności nerek, a jednocześnie przy braku jednoznacznych danych przemawiających za wcześniejszym rozpoczęciem dializy, wydaje się, że chorzy ci mogą odnieść większe korzyści z dłuższego, starannego leczenia zachowawczego i indywidualnej oceny wskazań do rozpoczęcia dializy.

Wydaje się również, że przy braku jednoznacznego stanowiska dotyczącego momentu



Rycina 3. Wpływ wskaźnik filtracji kłębuszkowej (eGFR) ocenianego metodą MDRD4 na przeżycie pacjentów dializowanych. Im wyższy eGFR w momencie rozpoczęcia dializy, tym gorsze przeżycie pacjentów. Cyt. za: Sawhney [19]

rozpoczęcia dializy wartość eGFR (szczególnie ocenianego na podstawie wzoru MDRD4) nie powinna być odosobnionym kryterium decydującym o rozpoczęciu leczenia nerkozastępczego. Decyzja dotycząca kwalifikacji obejmuje bowiem ocenę stanu pacjenta przez nefrologa, która opiera się na wielu objawach, takich jak: stan nawodnienia, nadciśnienie, odżywienie czy ocena jakości życia. Ponadto bardzo istotne są wczesne objęcie pacjenta opieką nefrologiczną oraz wielopłaszczyznową opieką przeddializacyjną, a także dokładne monitorowanie stanu klinicznego i rozważenie indywidualnych wskazań do rozpoczęcia leczenia nerkozastępczego. Należy również podkreślić, że gdy potrzebna jest ocena funkcji nerek w celu wsparcia klinicznej decyzji o kwalifikacji do leczenia dializą, najwłaściwszą metodą wydaje się ocena średniego klirensu mocznika i kreatyniny, dokonana na podstawie dobowej zbiórki moczu, co jednoznacznie podkreślają zalecenia *European Best Practice Guidelines* z 2005 roku.

Należy podkreślić, że wszystkie omawiane prace, w których porównuje się śmiertelność pacjentów leczonych dializą w zależności od czasu rozpoczęcia dializoterapii, są badaniami obserwacyjnymi. W tym kontekście trzeba przypomnieć, że obecnie w Australii i Nowej Zelandii trwa wieloośrodkowe, randomizowane badanie *Initiation of Dialysis Early or Late* (IDEAL), którego celem jest ocena związku między czasem rozpoczęcia dializy a śmiertelnością, jakością życia pacjentów oraz kosztami związanymi z leczeniem [23].

►► Należy również podkreślić, że niezależnie od użytej metody oceny funkcji nerek ogromną większość pacjentów kwalifikuje się do dializy na podstawie oceny klinicznej ◀◀

STRESZCZENIE

W ostatnich latach w Stanach Zjednoczonych oraz Europie utrzymuje się tendencja do wcześniejszego rozpoczynania leczenia nerkozastępczego, którą uzasadnia się dłuższym przeżyciem pacjentów wcześniej włączanych do dializy. Jednak w świetle ostatnio opublikowanych badań słuszność tej tendencji wydaje się dyskusyjna. W niniejszym opracowaniu zwrócono uwagę między innymi na niedosko-

nałość wzoru MDRD w kontekście kwalifikacji do leczenia nerkozastępczego oraz na zjawisko błędu z tytułu czasu wykrycia w ocenie przeżycia pacjentów dializowanych. Decyzja o rozpoczęciu leczenia dializą powinna być indywidualna i obejmować nie tylko wartość eGFR, ale również dokładną ocenę stanu klinicznego pacjenta.

Forum Nefrologiczne 2010, tom 3, nr 2, 90–94

Słowa kluczowe: leczenie nerkozastępcze, kwalifikacja, przeżycie

1. Rutkowski B. Highlights of the epidemiology of renal replacement therapy in Central and Eastern Europe. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2006; 21: 4–10.
2. Debska-Slizien A., Wolyniec W., Chamienia A. i wsp. A single center experience in preemptive kidney transplantation. *Transplant. Proc.* 2006; 38: 49–52.
3. Jungers P., Choukroun G., Oualim Z. i wsp. Beneficial influence of recombinant human erythropoietin therapy on the rate of progression of chronic renal failure in predialysis patients. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2001; 16: 307–312.
4. Jungers P., Massy Z.A., Nguyen-Khoa T. i wsp. Longer duration of predialysis nephrological care is associated with improved long-term survival of dialysis patients. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2001; 16: 2357–2364.
5. Kinchen K.S., Sadler J., Fink N. i wsp. The timing of specialist evaluation in chronic kidney disease and mortality. *Ann. Intern. Med.* 2002; 137: 479–486.
6. Stoves J., Bartlett C.N., Newstead C.G. Specialist follow up of patients before end stage renal failure and its relationship to survival on dialysis. *Postgrad. Med. J.* 2001; 77: 586–588.
7. Kazmi W.H., Gilbertson D.T., Obrador G.T. i wsp. Effect of comorbidity on the increased mortality associated with early initiation of dialysis. *Am. J. Kidney Dis.* 2005; 46: 887–896.
8. Rosansky S.J., Clark W.F., Eggers P., Glasscock R.J. Initiation of dialysis at higher GFRs: is the apparent rising tide of early dialysis harmful or helpful? *Kidney Int.* 2009; 76: 257–261.
9. Stel V.S., Dekker F.W., Ansell D. i wsp. Residual renal function at the start of dialysis and clinical outcomes. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2009; 24: 3175–3182.
10. National Kidney Foundation-K/DOQI. Clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification: update 2002. *Am. J. Kidney Dis.* 2002; 39: S1–S266.
11. ERA-EDTA. European Best Practice Guidelines for Hemodialysis. Section I. Measurement of renal function, when to refer and when to start dialysis. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2002; 17 (supl. 7): 7–15.
12. Clinical practice guidelines for hemodialysis adequacy, update 2006. *Am. J. Kidney Dis.* 2006; 48 (supl. 1): S2–S90.
13. Levin A., Hemmelgarn B., Culleton B. i wsp. Guidelines for the management of chronic kidney disease. *CMAJ* 2008; 179: 1154–1162.
14. Bonomini V., Feletti C., Scolari M.P., Stefoni S. Benefits of early initiation of dialysis. *Kidney Int. Suppl.* 1985; 17: S57–S59.
15. Tattersall J., Greenwood R., Farrington K. Urea kinetics and when to commence dialysis. *Am. J. Nephrol.* 1995; 15: 283–289.
16. Canada-USA (CANUSA) Peritoneal Dialysis Study Group. Adequacy of dialysis and nutrition in continuous peritoneal dialysis: association with clinical outcomes. *J. Am. Soc. Nephrol.* 1996; 7: 198–207.
17. Korevaar J.C., Feith G.W., Dekker F.W. i wsp. Effect of starting with hemodialysis compared with peritoneal dialysis in patients new on dialysis treatment: a randomized controlled trial. *Kidney Int.* 2003; 64: 2222–2228.
18. Traynor J.P., Simpson K., Geddes C.C., Deighan C.J., Fox J.G. Early initiation of dialysis fails to prolong survival in patients with end-stage renal failure. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2002; 13: 2125–2132.
19. Sawhney S., Djurdjev O., Simpson K., Macleod A., Levin A. Survival and dialysis initiation: comparing British Columbia and Scotland registries. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2009; 24: 3186–3192.
20. Liberek T., Warzocha A., Chmielewski M., Rutkowski B. Initiation of dialysis—the right timing and the right tools. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2009; 24: 3895–3896.
21. O'Hare A.M., Choi A.I., Bertenthal D. i wsp. Age affects outcomes in chronic kidney disease. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2007; 18: 2758–2765.
22. Kurella-Tamura M., Covinsky K.E., Chertow G.M. i wsp. Functional status of elderly adults before and after initiation of dialysis. *N. Engl. J. Med.* 2009; 361: 1539–1547.
23. Cooper B.A., Branley P., Bulfone L. i wsp. The Initiating Dialysis Early and Late (IDEAL) study: study rationale and design. *Perit. Dial. Int.* 2004; 24: 176–181.