

TRENDOVI NADOMJEŠTANJA BUBREŽNE FUNKCIJE DIJALIZOM

DRAGAN KLARIĆ

Opća bolnica Zadar, Odjel za nefrologiju i dijalizu, Zadar, Hrvatska

Nadomjesno liječenje terminalne bubrežne insuficijencije, izbor dijalizne metode te izbor vaskularnog pristupa i dalje su vrlo heterogeni. U ovom radu analizirani su presječni podatci iz jednog centra prije jedne godine i prije dvanaest godina. Promatrana je dob kod započinjanja liječenja, metoda liječenja, dužina liječenja određenom metodom, vrsta pristupa, smrtnost i broj transplantacija u određenoj godini, nakon čega su podatci uspoređeni. Rezultati u različitim desetljeću bili su značajno različiti u svim ispitivanim kategorijama. Razlika je bila posebno istaknuta u dobi kod započinjanja liječenja dijalizom, broju transplantacija te značajnom padu liječenja peritonejskom dijalizom (PD). Porasla je životna dob kod započinjanja nadomještanja bubrežne funkcije, ali je uočen i značajan porast broja privremenih i trajnih centralnih venskih katetera (CVK) naspram arteriovenskih fistula (AVF) kod vaskularnih pristupa, porastao je i to značajno broj bolesnika s transplantatom, ali je primijećen i porast mortaliteta, što uz stariju dob kod započinjanja liječenja dijalizom opravdava kraće preživljenje u nadomještanju bubrežne funkcije. Zaključno, problem kronične bubrežne bolesti i potrebe za nadomjesnim liječenjem nije nestao, globalno društvo treba nove modele za integriranje ovog problema u zdravstveni sustav s ciljem što bržeg otkrivanja, liječenja i praćenja rizične skupine bolesnika, a samim time financijskog rasterećenja zdravstvenog sustava.

Ključne riječi: kronična bubrežna bolest, nadomještanje funkcije bubrega

Adresa za dopisivanje: Prim. Dragan Klarić, dr. med.
Opća bolnica Zadar
Odjel za nefrologiju i dijalizu
Bože Peričića 5
23 000 Zadar, Hrvatska
E-pošta: dragan.klaric@zd.t-com.hr

UVOD

Razvijeni svijet suočava se s demografskim problemima u smislu porasta broja starijeg stanovništva. Starenje je prirodni proces koji sa sobom nosi morfološke promjene u organizmu i rizike za razne bolesti. Boljom kvalitetom života i brigom za zdravlje životna dob se u većine ljudi produžava tako da je očekivano trajanje života u razvijenom svijetu sedamdeset devet godina (1). Analizirali smo bolesnike svih životnih dobi, a fokus je bio na bolesnicima iznad sedamdeset i jedne godine života. Bolesnici koji zahtijevaju nadomjesno liječenje dijalizom su također sve stariji, sve bolesniji i sve nesamostalniji. Donedavno je populacija iznad 65 godina života bila manje zastupljena u mnogim istraživanjima vezano uz smanjeni bubrežni klirens. Starenjem dolazi do smanjenja glomerularne filtracije iz više razloga (smanjenje mišićne mase, slabiji unos hra-

ne, sklerotične promjene na razini glomerula, razne pridružene bolesti, smanjena fizička aktivnost) (2). Prema podacima iz literature sve je veći broj starih bolesnika na nadomjesnom liječenju dijalizom i svim komplikacijama koje su s time povezane, uključujući kraće očekivano trajanje života i veći mortalitet (3,4). U ovom su radu analizirani podatci s odmakom od dvanaest godina. Posebno je promatran trend u dobi bolesnika, pristupa krvotoku, načinu liječenja (hemo-dijaliza, peritonejska dijaliza, transplantacija).

METODE I ISPITANICI

Analizirali smo podatke u Centru za dijalizu liječene hemodijalizom i peritonejskom dijalizom iz elektroničke baze podataka. Dostupni su svi podatci od 2005 do 2017. godine. Obradeni su parametri zadnjeg dana

tekuće godine s retrogradnom analizom podataka koji sadržavaju sljedeće kategorije: dob ispitanika na početku liječenja i dob u trenutku analize podataka, vrsta pristupa, dužina liječenja u trenutku ispitivanja, ishod na kraju tekuće godine u smislu: preživio, odselio, dobio transplantat, umro ili promijenio metodu liječenja, npr. peritonejska dijaliza. Analizom je obuhvaćeno ukupno 119 ispitanika u 2005. godini raspodijeljenih po spolu: muškaraca 75, žena 44. Nadalje je obrađeno 113 bolesnika s nadomjesnim liječenjem za 2017. godinu, od čega 68 muškaraca i 45 žena. Problem ovog istraživanja je česta promjena modaliteta nadomještanja bubrežne funkcije i česta promjena pristupa krvotoku. U ispitivanje su uključeni bolesnici stariji od 18 godina koji su bili na nadomjesnom liječenju više od 91 dan. Podatci su obrađeni standardnim statističkim metodama.

REZULTATI

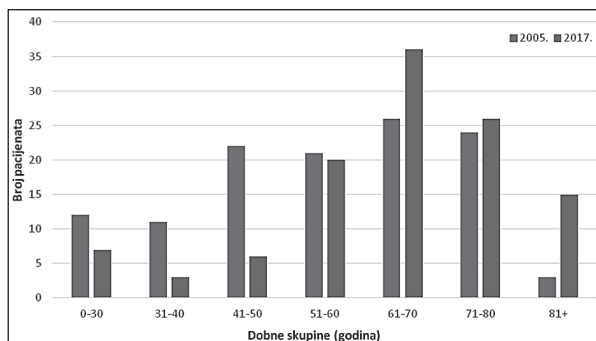
Raspodjela ispitanika prema dobnim skupinama u trenutku započinjanja liječenja dijalizom za obje skupine prikazana je u tablici 1 i 2.

Prosječna dob za sve ispitanike iz 2005. godine na početku liječenja dijalizom bila je $55,50 \pm 17,28$ godina, a u vrijeme analize podataka (31. 12. 2005. godine) prosječna dob svih ispitanika bila je $59,77 \pm 15,79$ godina, raspon od 20 do 84 godina (tablica 1).

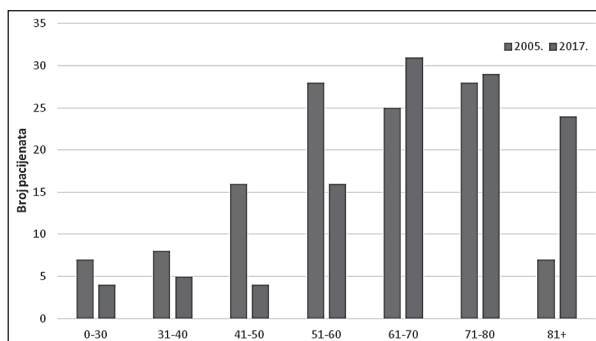
Tablica 1.

Raspodjela ispitanika prema dobnim skupinama u trenutku uključivanja u dijalizu, tj. 90 dana od uključivanja i na kraju promatrane godine

Dobna skupina (godine)	Kod uključivanja		Na kraju godine	
	2005.	2017.	2005.	2017.
0-30	12	7	7	4
31-40	11	3	8	5
41-50	22	6	16	4
51-60	21	20	28	16
61-70	26	36	25	31
71-80	24	26	28	29
81+	3	15	7	24
Ukupno	119	113	119	113



Sl. 1. Prikaz pacijenata prema dobnim skupinama kod uključivanja u dijalizu u 2005. i 2017. godini



Sl. 2. Prikaz pacijenata prema dobnim skupinama na kraju promatrane godine 31. 12. 2005. i 31. 12. 2017. godine

Prema izvještaju iz Hrvatskog registra za nadomještanje bubrežne funkcije iz iste godine medijan liječenih bolesnika bio je 65 godina, a medijan dobi kod započinjanja liječenja 66 godina. Prema istom registru 2005. godine liječila su se peritonejskom dijalizom u Hrvatskoj 274 bolesnika ili 7 % od ukupnog nadomjesnog liječenja bubrežne funkcije (5).

Godine 2017. u početku analize podataka prosječna dob za sve ispitanike bila je $64,12 \pm 14,89$ godina, a kod završnog promatranja 2017. godine prosječna dob za sve ispitanike bila je $67,17 \pm 15,17$ godina, raspon od 21 do 91 godine.

Prosječna dob u 2005. godini za umrle bolesnike bila je 70,67 godina, a za bolesnike koji su preživjeli 60 mjeseci i više liječenja dijalizom (33,3 % bolesnika), prosječna dob iznosila je 64,80 godina. Nasuprot ovom, 2017. godine prosječna dob umrlih bolesnika bila je $75,78 \pm 7,95$ godina, a onih koji su preživjeli 60 mjeseci i više (42,86 %) bila je 77,50 godina.

Centralnih venskih katetera i to posebno u skupini starih bolesnika 2005. godine bilo je 1,68 % privremenih i isto toliko trajnih, a 2017. godine ih je bilo 7,96 % privremenih i 18,93 % trajnih. Još uvijek ohrabruje zastupljenost AVF kao najčešćeg aktualnog trajnog pristupa (55,75 %) (tablice 2-4).

Tablica 2.

Raspodjela ispitanika prema vrsti pristupa 2005. godine na dan 31.12. (N=119). (podatci prema vrsti pristupa 2005. godine u trenutku započinjanja dijalize ne postoje, jer je analiza retrogradna)

Dobna skupina (godina)	Vrsta pristupa				
	AVF	Privremeni CVK	Trajni CVK	Presadak	PD
0-30	2 (1,68)	1 (0,84)			4 (3,36)
31-40	3 (2,52)				5 (4,20)
41-50	10 (8,40)				6 (5,04)
51-60	19 (15,97)		1 (0,84)		8 (6,72)
61-70	12 (10,08)			2 (1,68)	11 (9,24)
71-80	21 (17,65)	1 (0,84)	1 (0,84)		5 (4,20)
81+	5 (4,20)			1 (0,84)	1 (0,84)
Ukupno	72 (60,50)	2 (1,68)	2 (1,68)	3 (2,52)	40 (33,61)

AVF - arteriovenska fistula; CVK - centralni venski kateter; PD - peritonejska dijaliza

Tablica 3.

Raspodjela ispitanika prema vrsti pristupa u trenutku započinjanja liječenja dijalizom (N=113) iz skupine 2017.

Dobna skupina (godina)	Vrsta pristupa			
	AVF	Privremeni CVK	Trajni CVK	PD
0-30	1 (0,88)	2 (1,77)	1 (0,88)	3 (2,65)
31-40	1 (0,88)	2 (1,77)		
41-50	1 (0,88)	1 (0,88)		4 (3,54)
51-60	3 (2,65)	12 (10,62)	1 (0,88)	4 (3,54)
61-70	10 (8,85)	21 (18,58)		5 (4,42)
71-80	6 (5,31)	14 (12,39)	1 (0,88)	5 (4,42)
81+	3 (2,65)	12 (10,62)		
Ukupno	25 (22,12)	64 (56,64)	3 (2,65)	21 (18,58)

AVF - arteriovenska fistula; CVK - centralni venski kateter; PD - peritonejska dijaliza

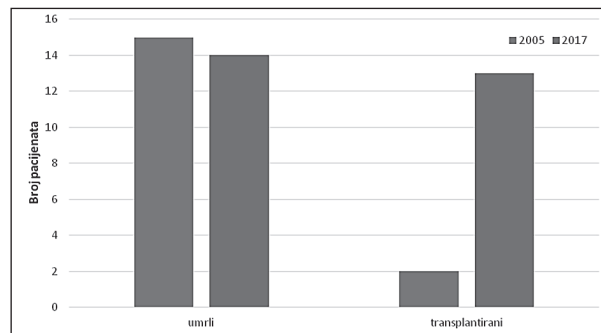
Tablica 4.

Raspodjela ispitanika prema vrsti pristupa dana 31. 12. 2017. godine (N=113).

Dobna skupina (godine)	Vrsta pristupa			
	AVF	Privremeni CVK	Trajni CVK	PD
0-30			1 (0,88)	3 (2,65)
31-40	3 (2,65)			2 (1,77)
41-50	1 (0,88)		1 (0,88)	2 (1,77)
51-60	7 (6,19)		4 (3,54)	5 (4,42)
61-70	20 (17,70)	6 (5,31)	1 (0,88)	4 (3,54)
71-80	19 (16,81)		6 (5,31)	4 (3,54)
81+	13 (11,50)	3 (2,65)	5 (4,42)	3 (2,65)
Ukupno	63 (55,75)	9 (7,96)	18 (15,93)	23 (20,35)

AVF - arteriovenska fistula; CVK - centralni venski kateter; PD - peritonejska dijaliza

Pacijenata s transplantatom 2005. godine bila su 2 (1,65 %), 2017. godine 13 (11,5 %), ali se smrtnost nije smanjila (12,39 % nasuprot 12,63 %) (sl. 3). Što se tiče broja umrlih, on je skoro jednak u oba promatrana razdoblja, bolesnici nisu dobri kandidati za transplantaciju, imaju puno komorbiditeta i sve su stariji.



Sl. 3. Usporedba broja umrlih i pacijenata s transplantatom u 2005. i 2017. godini

RASPRAVA

Životna dob, uz komorbiditete: dijabetes, maligne bolesti, demijenilizirajuće bolesti, Alzheimerovu bolest i demenciju, nosi i pad u kvaliteti života. Svjetsko stanovništvo globalno je sve starije i trend starenja je nezaustavljiv. S njime raste i prevalencija kronične bubrežne bolesti (KBB) te pridruženi komorbiditet. Globalno društvo treba nove modele za integriranje ovog problema u zdravstveni sustav. Održavanje funkcionalnosti što dulje moguće je jedino brigom za zdravlje i adekvatnim liječenjem. Kontraverzno je pitanje može li čovjek usporiti starenje. Drugo nejasno pitanje je očekivano trajanje života u visokoj životnoj dobi. Nadalje, gledano globalno to je i demografsko pitanje, gubitak mladog i radno sposobnog stanovništva i sve veći broj stare populacije. Ne čudi stoga podatak da oko 50 % starijih od 70 godina ima kroničnu bubrežnu bolest stupnja 3-5, ali samo neki će razviti završni stadij KBB. Stariji od 65 godina s klirensom nižim od 15 mL/min /1.73 m² imaju daleko veći rizik od smrti (2,4,6). Trend je da se sve stariji pacijenti uključuju na dijalizu, supstitucija traje kraće zbog dobi i brojnih komorbiditeta, odnosno smrtnost je velika. Kod ispitivanja 47 % bolesnika bilo je starije od 71 godinu, a 22,24 % starije od 80 godina, što je usporedivo s rezultatima iz Japanske studije (7).

Mogao bi se promatrati utjecaj ranog i kasnog kontakta s nefrologom na preživljenje metode i pacijenta te pristupa (8). Poboljšanje skrbi za rastuću populaciju KBB koja uključuje sve segmente od obitelji, nutricionista, fizikalne terapije, psihosocijalne pomoći, palijative i asistencije može doprinijeti boljem preživljenju, smanjenju komorbiditeta i boljoj kvaliteti života (4).

Novi trendovi u pristupima

AV fistula je najprirodniji, najjeftiniji i ako je dobrih karakteristika, najučinkovitiji pristup krvotoku. Bez obzira na navedenu konstataciju i činjenicu da bi pacijenti s padom GFR na 15 mL/min/m² trebali biti upućeni na postavljanje AVF, to nije tako. Gdje su razlozi? Detekcija bolesnika ponekad je najveći problem premda nije i jedini. Odbijanje i nepristajanje ne bi smjela biti opcija u realno iznesenim činjenicama pred bolesnika. Fiziološke promjene koje uključuju morfologiju starenja ili trend nepokušaja nisu razlog za nepostavljanje AV fistule.

Optimalni pristupi krvotoku za dijalizu podrazumijevaju put s najidealnijim protokom za postizanje određenog klirensa. U ovom radu proučavamo stariju populaciju koja neminovno s dobi nosi i morfološke promjene, slab protok, sporo sazrijevanje, ako se tome pridruži kasna detekcija KBB, kasno upućivanje nefrologu ili privremeno negiranje bolesti rizici za neuspjeh prirodnog pristupa AV fistule se povećavaju pa je ovo i rizična skupina za slabije korištenje tog pristupa. Idealno bi bilo pacijentu postaviti AVF kada eGFR padne ispod 15 mL/min /1,73 m² (9). Neki autori navode mjesto aplikacije fistule kao mogućnosti njene kraće funkcije, dok drugi obraćaju više pozornosti morfološkim promjenama krvnih žila (9,10). Kod naših su bolesnika dugo preživljenje imale podlaktične rano primijenjene AV fistule, bilo dok su pacijenti bili mlađi ili rano postavljene prije početka liječenja hemodijalizom. Često su velika aneurizmatična proširenja imale kubitarno postavljene AVF. Nadalje, neuspjesima uz dob doprinose i razne pridružene vaskularne i sistemske bolesti, hiperkalcemija, hiperparatireoidizam. Nadalje, osnova poremećaja za neuspjeh AVF je u umanjenoj vanjskoj pregradnji i intimalnoj hiperplaziji sa sužavanjem unutrašnjeg lumena i trombozom (10).

AV presađak smanjuje rizik od aneurizmatičkih proširenja. Prema podacima iz literature to može biti dobra opcija nakon neuspjeha AVF kod starijih bolesnika, jer je njihova prohodnost kod te skupine bolesnika visoka (9). Kada se visokoj životnoj dobi pridoda kraće očekivanje trajanja života i rizik od nastanka bakterijemije zbog postavljanja CVK, ovaj pristup može biti izbor. Nažalost, ovo je primjer dobre povijesti - zaboravljeni pristup.

Centralni venski kateteri (CVK)

Individualizacija je često korišten termin bilo zbog morfoloških ili drugih karakteristika, npr. sklonost nečemu ili izbor. U određenim situacijama CVK može biti i opcija i izbor, npr. iscrpljene mogućnosti, očekivano kratko preživljenje, planirano kraće vrijeme upotrebe metode. Kod nas je AVF u trendu pada kao prvi i kao trajni pristup. Dugo godina je presađak nekorisćena metoda izbora.

Što se promijenilo?

U suvremeno doba manjak komunikacije i nedostatak informacija o mogućnostima dovodi do akutne supstitucije bubrežne funkcije bez jasnog razumijevanja pacijenata. Oslobođen je velik broj mjesta na hemodijalizi zbog porasta transplantacije u zadnjem desetljeću. Visok mortalitet bolesnika s visokom životnom dobi i brojnim komorbiditetima također smanjuje ukupnu potrebu za dužim vremenskim nadomjesnim liječenjem. Nadomještanje bubrežne funkcije peritonejskom dijalizom pokazalo se kao dobra "premosnica" do transplantacije kod mlađih bolesnika s očuvanom bubrežnom funkcijom. Preživljenje bolesnika na PD-u kod starih i asistiranih bolesnika nije slabije, stoga ostaje kao zagovor, a komparacije kod mlađih su rijetke zbog brzih trasplantacijskih programa (11). Ovaj trend je teško analizirati bez dostupnosti podataka iz Hrvatskog registra. Njegov pad u trajanju metode iznad 90 dana kod osoba starijih od osamnaest godina je u izrazitom padu. Za usporedbu je zanimljiv podatak da je PD zastupljena samo 2-5 % kod Amerikanaca starijih od 65 godina (12). Naši podatci u 2005. godini su 33,61 %, a u 2017. to je 18,5 % (tablice 2-4).

Transplantacija

Članstvo u Eurotransplantu, razvoj transplantacijske medicine u Hrvatskoj, transplantacijski programi s modalitetima senior programa (nema ograničenja u dobi), preemptivna transplantacija, živi donori, razmjena organa s obzirom na tkivnu kompatibilnost, transplantacija dvaju bubrega jednom primatelju, multiorganska transplantacija. Svi navedeni podaci dovode do zavidnih brojeva u ovom načinu liječenja nadomještanja bubrežne funkcije. Dob nije kontraindikacija za transplantaciju, ali je određen rizik. Bolje preživljenje je kod bolesnika s transplantatom sa živog donora. Transplantacija kadaveričnim bubregom udvostručuje trajanje života u odnosu na one koji su na listi čekanja. To doprinosi boljem preživljenju, većoj kvaliteti života, rasterećenju zdravstvenog budžeta. Od nedostataka može se navesti češća hospitalizacija, češća pojavnost posttransplantacijskog dijabetesa, infekcije i maligne bolesti. Prednost treba dati slučaju kod kojeg je očekivano trajanje života neupitno Također treba dati prednost i preemptivnoj transplantaciji gdje je preživljenje najbolje (12). Relevantni brojevi su najbolji pokazatelji pacijenata s transplantatom u razdoblju od 2006. do 31. 12. 2017. godine. Transplantat je ukupno primilo 85 bolesnika, s funkcionirajućim bubregom je 63 bolesnika, ponovno vraćenih na dijalizu je 6, s retransplantatom su 2 bolesnika, umrlih s funkcionirajućim presatkom je 9, a umrlih s nefunkcionalnim presatkom je 6 bolesnika.

Tradicionalni model primarnog i sekundarnog zbrinjavanja kroničnih bubrežnih bolesnika ne zadovoljava. Novi modeli trebali bi biti povezani s ranim otkri-

vanjem, kako primarnih bubrežnih bolesti, tako i za sekundarna oštećena bubrežne funkcije. Oni bi sadržavali kliničke podatke, međusobnu razmjenu podataka, laboratorijskih i drugih pretraga te medikamentne preporuke. Razmjena podataka uključuje elektroničke modele komunikacije liječnika obiteljske medicine i nefrologa kako bi se problem automatski detektirao.

ZAKLJUČAK

Kod odluke u nadomještanju bubrežne funkcije dijalizom i transplantacijom treba poštivati volju bolesnika i etička načela. Dob sama po sebi ne bi smjela biti prepreka za nadomještanje bubrežne funkcije bilo kojom metodom. Kvaliteta života je cilj, ali je i individualna kategorija. Problemi pristupa krvožilnom sustavu nisu samo biološke naravi, već barem dijelom posljedica predijaliznog detektiranja, planiranja i trenda. U razvijenom svijetu kao i u dotičnom Centru, brza i učinkovita transplantacija dovela je do gubitka straha ili tenzije zbog eventualnog nedostatka mjesta na hemodijalizi. Ovaj trend rasteretio je financijske, tehničke i ljudske resurse u jedinicama za dijalizu. Ne smiju obeshrabrivati podatci kraćeg preživljenja koji su uglavnom posljedica kombinacija većeg broja komorbiditeta i visoke životne dobi.

L I T E R A T U R A

1. Life expectancy at birth [Internet]. WHO-European Health Information Gateway 2018. Available from: <https://gateway.euro.who.int/en/hfa-explorer/>

2. Farrington K, Covic A, Aucella F i sur. Clinical Practice Guideline on management of older patients with chronic kidney disease stage 3b or higher (eGFR <45 mL/min/1.73 m²). *Nephrol Dial Transplant* 2016; 31(suppl 2): ii1-ii66.

3. Leimbach T, Kron J, Czerny J i sur. Hemodialysis in patients over 80 years. *Nephron* 2015; 129: 214-8.

4. Klarić D. Terminalna bubrežna bolest, liječenje dijalizom i zbrinjavanje komorbiditeta. *Acta Med Croatica* 2016; 70: 241-7.

5. Hrvatski registar nadomještanja bubrežne funkcije, Hrvatsko društvo za nefrologiju, dijalizu i transplantaciju Hrvatskog liječničkog zbora. <https://www.hdndt.org/registar/hrvatski-registar-nadomjestanja-bubrezne-funkcije.html>.

6. Singh P, Germain MJ, Cohen L, Unruh M. The elderly patient on dialysis: geriatric considerations. *Nephrol Dial Transplant* 2014; 29(5): 990-6.

7. Hatakeyama S, Murasawa H, Hamano I i sur. Prognosis of elderly Japanese patients aged ≥80 years undergoing hemodialysis. *Sc World J* 2013; 693514. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3817639/>

8. Isnard Bagnis C, Crepaldi C, Dean J i sur. Quality standards for predialysis education: results from a consensus conference. *Nephrol Dial Transplant* 2015;30: 1058-66.

9. Moist LM, Lok CE, Vachharajani TJ i sur. Optimal Vascular Access in the Elderly Patient. *Semin Dial* 2012; 25: 640-8.

10. Rothuizen TC, Wong C, Quax PH i sur. Arteriovenous access failure: more than just intimal hyperplasia? *Nephrol Dial Transplant* 2013; 28: 1085-92.

11. Klarić D, Klarić V. Asistirana peritonealna dijaliza. U: Bašić-Jukić N, ur. Peritonealna dijaliza. Zagreb: Medicinska naklada, 2017, 265-70.

12. Tamura MK, Tan JC, O'Hare AM. Optimizing renal replacement therapy in older adults: a framework for making individualized decisions. *Kidney Int* 2012; 82: 261-9.

13. Klarić D. Osobitosti nadomještanja bubrežne funkcije u starijih bolesnika. *Acta Med Croatica* 2017; 71(Suppl. 1): 36-40.

SUMMARY

TRENDS OF REPLACEMENT KIDNEY FUNCTION BY DIALYSIS

D. KLARIĆ

Department of Nephrology and Centre for Dialysis, Zadar General Hospital, Zadar, Croatia

Haemorrhagic and thrombotic events occur in both children and adults. The underlying causes are congenital or acquired disorders. The maturation and postnatal development of the human coagulation system results in significant and important differences in the coagulation and fibrinolysis of neonates and young children compared to older children and adults. Platelet function, pro- and anticoagulant protein concentrations and fibrinolytic pathway protein concentrations are developmentally regulated and generate hemostatic homeostasis that is unique to the neonatal period. At the same time, neonates have a predisposition to bleeding and development of thrombosis. These differences, which mostly reflect the immaturity of the neonatal haemostasis system, are functionally balanced. Central lines, fluid fluctuations, sepsis, liver dysfunction and inflammation contribute to the risk profile for thrombosis development in ill neonates. Hemophilia is the most common of the severe bleeding disorders and should be considered in the neonatal period in case of unusual bleeding or positive family history. Later, hemophilia should be suspected mainly in males because of abnormal bleeding following invasive procedures. Prophylactic treatment that is started early with clotting-factor concentrates has been shown to prevent hemophilic arthropathy and is therefore the gold standard of care for hemophilia A and B. Children with coagulation disorders should be clinically and laboratory treated according to the exact type and degree of clotting disorder and appropriate treatment should be conducted. This significantly reduces the possibility of acute complications and long-term consequences.

Key words: coagulation, children