

Porównanie efektów leczenia pacjentów leczonych nerkozastępczo metodą dializy otrzewnowej i hemodializy

Przewlekła choroba nerek (PChN) rozwija się w przebiegu różnorodnych nefropatii, m.in. cukrzycowej choroby nerek, nadciśnienia, kłębuszkowych zapaleń nerek, zmian miażdżycowo-niedokrwiennych i wielu innych.

W trakcie przebiegu PChN dochodzi do powstania wielu powikłań w obrębie innych układów. Najpoważniejsze z nich to powikłania ze strony układu sercowo-naczyniowego, gospodarki mineralno – kostnej, niedokrwistość, zaburzenia endokrynologiczne, niedożywienie. Powikłania te wielokrotnie zwiększają ryzyko przedwczesnej śmierci u pacjentów z PChN.

W schyłkowym stadium przewlekłej choroby nerek, jedyną opcją zapewniającą przeżycie jest leczenie nerkozastępcze. Pod pojęciem leczenia nerkozastępczego kryją się: dializa otrzewnowa(DO), hemodializa (HD) i przeszczepienie nerki. Pierwsze dwie metody zastępują tylko niektóre funkcje zdrowych nerek. Nerka przeszczepiona odtwarza natomiast całą homeostazę. Dlatego wszyscy pacjenci w schyłkowej PChN powinni być rozważani pod kontem ewentualnego przeszczepienia nerki.

Dializa otrzewnowa wykorzystuje błonę otrzewnową jako błonę dializacyjną. Do jej zalet należy możliwość wykonywania zabiegów w domu, stabilność hemodynamiczna, dłużej zachowana diureza resztkowa, brak konieczności wytwarzania dostępow naczyniowych, i co za tym idzie - mniejsze ryzyko infekcji krwiopochodnych, oraz bardziej liberalna dieta.

Warunkiem niezbędnym do wdrożenia tej metody dializy jest jednak zdolność pacjenta lub jego opiekunów do wykonywania zabiegów w domu. Ważnym przeciwwskazaniem do DO są także przebyte w przeszłości rozległe zabiegi operacyjne na jamie brzusznej.

Hemodializa jest najszerzej rozpowszechnioną metodą leczenia nerkozastępczego. W przeciwieństwie do DO, HD jest zabiegiem pozaustrojowego oczyszczania krwi z produktów przemiany materii oraz usuwający nadmiar wody poprzez błonę półprzepuszczalną za pomocą aparatu do hemodializy, tzw. „sztucznej nerki”. HD zwykle, a naszym kraju wyłącznie, wykonywane są w ośrodku – stacji dializ.

Z założenia obie metody dializoterapii są na tyle odmienne, a wybór jednej z nich jest uwarunkowany tak wieloma czynnikami natury medycznej i pozamedycznej, że jest metoda leczenia niepoddająca się przydziałowi losowemu (randomizacji).

Material i metody

Celem pracy była próba porównania wyników leczenia pacjentów dializowanych DO i HD, wykorzystując narzędzie statystyczne: badanie kliniczno-kontrolne. Do każdego pacjenta DO, który dializował się dłużej niż kwartał dobrano odpowiedniego pacjenta z dużej grupy HD. Kryteriami doboru były: wiek, płeć, cechy antropometryczne, demograficzne, etiologia PChN, współchorobowości oraz czasu leczenia nerkozastępczego. Badaną grupę stanowili pacjenci Stacji Dializ Diaverum we Włocławku. Obserwację prowadzono od marca 2014 do marca 2017 roku. Rozpatrywano retrospektywnie dane pacjentów włączonych do badania w momencie rozpoczęcia badania, a następnie zbierano dane prospektywnie. W badaniu uczestniczyło 84 pacjentów, po 42 w każdej z grup.

Przeanalizowano dane medyczne dotyczące cech antropometrycznych, chorobowości towarzyszącej, parametrów laboratoryjnych i klinicznych w momencie rozpoczęcia dializoterapii; parametrów laboratoryjnych i stopnia utrzymania ich wartości w docelowych zakresach, zalecanych jako standard monitorowania jakości dializ; występowania powikłań zależnych i niezależnych od dializoterapii wymagających hospitalizacji; oceny stopnia zgłaszalności do listy oczekujących na przeszczepienie nerki. Z analizy wyłączono hospitalizacje związane z wytworzeniem pierwszego stałego dostępu naczyniowego, wykonaniem badań kwalifikacyjnych do przeszczepienia nerki oraz programami terapeutycznymi leczenia hiperfosfatemii i wtórnej nadczynności przytarczyc. Przeprowadzono także analizę czasu leczenia (w tym transfery pomiędzy metodami) i przyczyn zakończenia leczenia nerkozastępczego.

Ciśnienie tętnicze oraz parametry badań laboratoryjnych analizowano kwartalnie. W przypadku większej ilości pomiarów w kwartale oceniano średnią z tych badań. Pomiary ciśnienia wykonywane były w pozycji siedzącej po minimum 15 – minutowym odpoczynku. Badania laboratoryjne wykonywano w Zakładzie Diagnostyki Laboratoryjnej Wojewódzkiego Szpitala Specjalistycznego we Włocławku z użyciem analizatora firmy Roche Diagnostics.

Wyniki zaprezentowano w formie tabel, zawierających liczebności i odsetki badanych parametrów, średnie i odchylenia standardowe. Graficzną interpretację tych danych zawarto w postaci wykresów słupkowych pionowych i (lub) skategoryzowanych wykresów ramkowsy. Do oceny statystycznej różnic parametrycznych i nieparametrycznych zastosowano odpowiednio test t-Studenta i test U Manna-Whitneya. W obliczeniach krzywej przeżycia wykorzystano statystykę chi-kwadrat i testy log-rank

Wyniki

W każdej z grup uczestniczyło po 12 kobiet i po 30 mężczyzn, ze średnim wiekiem 52,1 lat (nieznacznie młodsi byli pacjenci DO - 51,2 lata). Większość pacjentów odznaczało się nadwagą/otyłością, ze średnim BMI 26,9 kg/m². Średni wskaźnik chorobowości towarzyszącej Charlson (CCI) wynosił w całej grupie 4,63 (był nieco mniejszy w grupie DO - 4,31). Oceniane parametry badań laboratoryjnych (kreatynina, GFR, hemoglobina, ferrytyna, wapń, fosforany, PTH, białko całkowite, albuminy, profil lipidowy oraz wielkość białkomoczu), z którymi pacjenci rozpoczynali leczenie były porównywalne w obu grupach. Jedynym parametrem, w którym stwierdzono znamienne różnicę na korzyść pacjentów DO vs HD było wysycenie transferyny (32,4% vs 26,2%; p = 0,005). To porównanie sugeruje, że proces doboru został przeprowadzony z sukcesem.

Obie grupy były również porównywalne pod względem etiologii PChN. Najczęstszymi jej przyczynami w obu grupach były cukrzycowa choroba nerek, nefropatie kłębuszkowe i odmiedniczkowe zapalenia nerek. Wśród chorób towarzyszących dominowało nadciśnienie tętnicze, niewydolność serca, cukrzyca i choroba niedokrwienna serca. Ich występowanie było porównywalne w obu grupach.

Średni czas obserwacji wynosił 3,67 lat (w grupie DO 3,71 lat i w grupie HD 3,63 lat).

Spośród 84 pacjentów na koniec obserwacji pozostało 50 osób, z czego 21 było początkowo w grupie HD a 29 w grupie DO. Siedmioro pacjentów z grupy DO było transferowanych na HD, najczęściej spowodowane było to zapaleniami otrzewnej. 34 pacjentów zakończyło leczenie przed końcem obserwacji. Czternaście osób zmarło: 6 w grupie DO i 9 w grupie HD. Dominowały zgony wywołane przyczynami sercowo-naczyniowymi, z powodu posocznicy i krwawienia z przewodu pokarmowego. Nie odnotowano znamienności statystycznej dla poszczególnych przyczyn zgonów. Jednakże było więcej zgonów wtórnych do niewydolności serca w grupie HD w porównaniu do DO (3 vs 0). Długość przeżycia w obu grupach była podobna, z tendencją do większego przeżycia w grupie DO w pierwszych latach obserwacji.

Przeszczep nerki, podczas obserwacji, otrzymało 17 pacjentów: 8 z grupy DO i 9 z grupy HD. Jednakże 14 pacjentów z DO i 9 z HD było zgłoszonych do przeszczepienia (średni czas oczekiwania na przeszczepienie dla całej grupy wynosił 359 dni). Natomiast średni czas aktywności na liście wśród wszystkich pacjentów zgłoszonych wynosił 382 dni i był większy w grupie DO niż w HD (odpowiednio 398 vs 358 dni). Czas od rozpoczęcia leczenia nerkozastępczego do momentu aktywacji w krajowej liście biorców był krótszy w grupie DO (609 dni) w stosunku do grupy HD (805 dni). Wśród pacjentów niezgłoszonych do

przeszczepienia na przeszczepienie nie wyrażało zgody pacjenci 6 pacjentów HD i 2 DO, i odpowiednio u 11 i 7 pacjentów głównym przeciwwskazaniem medycznym była niewydolność serca.

Blisko 2/3 pacjentów DO zaczynało dializy w sposób planowy, natomiast ponad połowa pacjentów HD rozpoczęła leczenie nerkozastępcze nieplanowo.

Średnia ilość hospitalizacji wynosiła 1,28 na pacjenta/rok i była nieznacznie wyższa w grupie HD (1,35/p-ta/rok) w porównaniu do DO (1,22/p-ta/rok). Jednakże średni czas hospitalizacji był dłuższy w grupie DO (11,6 dni/p-ta/rok) niż w grupie HD (10,8 dni/p-ta/rok); obie te różnice były statystycznie nieznaczne. Nie stwierdzono różnic pomiędzy grupami, analizując liczbę (odsetek) pacjentów, którzy nie byli hospitalizowani podczas całej obserwacji, a także tymi, którzy mieli odpowiednio jedną, dwie, trzy lub więcej hospitalizacji.

W czasie obserwacji odnotowano 377 hospitalizacji (185 w grupie DO i 192 w grupie HD). Najczęstszą przyczyną pobytu w szpitalu były choroby serca i układu krążenia (wśród nich zaostrzenia niewydolności serca), stanowiły one 28,1% wszystkich pobytów (25,4% w grupie DO a 30,7% w grupie HD). Kolejną najczęstszą przyczyną hospitalizacji była niedokrwistość (odpowiednio 22,7% i 15,6%). Nie odnotowano tu istotnych różnic pomiędzy grupami, prócz oczekiwanych różnic w częstości hospitalizacji specyficznych dla danej metody. W grupie DO hospitalizacje związane z dializacyjnymi zapaleniami otrzewnej stanowiły 18,9% ($p < 0,001$ vs HD; u kilku pacjentów HD również wystąpiło to powikłanie podczas krótkiej próby leczenia DO), pacjenci HD byli częściej przyjmowani (15,1% wszystkich przyjęć, $p < 0,001$ vs DO) celem wykonania nowego dostępu naczyniowego. Pacjenci HD częściej byli również hospitalizowani z powodu urazów ($p = 0,042$). Poza powyższymi nie stwierdzono innych istotnych różnic. Zakażenia krwi, były liczbowo częstsze u pacjentów HD (8 przypadków), niż u DO (1 przypadek), ale ta różnica nie osiągnęła znamienności statystycznej.

Porównując osiągnięte wartości ciśnienia tętniczego (RR) oraz to jak często pacjenci spełniają zakładane normy stwierdzono, że w grupie pacjenci DO charakteryzowali się wyższymi średnio wartościami RR skurczowego (137,9 vs 129,9 mmHg), rozkurczowego (82,0 vs 76,6 mmHg), jak i średniego ciśnienia tętniczego (MAP; 100,6 vs 94,4 mmHg). Wartości RR pacjentów DO istotnie rzadziej odpowiadały zakładanym normom (odpowiednio < 140 , < 90 , $< 140/90$, MAP < 105 mmHg).

Wśród ocenianych kwartalnie parametrów laboratoryjnych znalazły się: hemoglobina (Hb), ferrytyna, wysycenie transferyny (TSAT), albumina w surowicy, wapń, fosforany,

parathormon (PTH). Co 3 miesiące był oceniany również Kt/V; z powodu charakteru obu technik i odmiennego sposobu obliczania wartości tego wskaźnika adekwatności, nie był on porównywany bezpośrednio, ale pod kątem częstości występowania tego parametru w zakresie odpowiednim dla metody.

Średnie wartości Hb podczas obserwacji, w obu grupach były porównywalne (10,4 g/dl w DO i 10,5 g/dl w HD). Odsetek wartości Hb w zakresie zakładanych norm w czasie obserwacji był także podobny.

TSAT było nieco niższe, jednak nieznamienne, w grupie DO ($32,1 \pm 7,9\%$) vs HD ($36,4 \pm 11,98\%$). Natomiast stężenie ferrytyny w grupie DO było znamienne niższe ($362,9 \pm 351,5 \mu\text{g/l}$) niż w grupie HD ($556,7 \pm 433,2 \mu\text{g/l}$; $p = 0,01$). Analizując te parametry pod kątem częstości występowania w pożądanym zakresie, oba, TSAT i ferrytyna (zdefiniowana w zakresie od 200 do 500 $\mu\text{g/l}$ jak również od 200 do 800 $\mu\text{g/l}$). Stężenie ferrytyny, u wielu pacjentów HD, znacznie przekraczało górne oczekiwane zakresy, co może sugerować zarówno przeładowanie żelazem jak też stan zapalny.

Stężenie albuminy było istotnie niższe w grupie DO (3,7 g/dl) w porównaniu do grupy HD (3,9 g/dl $p = 0,002$). Albumina w grupie DO rzadziej występowała powyżej wymaganego stężenia 3,5 g/dl (odpowiednio 75,3% vs 90,6%; $p = 0,005$).

Stężenie wapnia, podczas całej obserwacji było wyższe u pacjentów DO niż HD. (średnio odpowiednio $9,0 \pm 0,52 \text{ mg/dl}$ vs $8,5 \pm 0,63 \text{ mg/dl}$; $p < 0,0001$), podczas gdy stężenia fosforanów w obu grupach były porównywalne, (średnio 5,5 mg/dl). Częstość spełniania pożądaných wartości dla wapnia i fosforanów były podobne. Jednakże u pacjentów HD, częściej obserwowano tendencję do niskich stężeń fosforanów. Czego odpowiadał nieco wyższy iloczyn $\text{Ca} \times \text{Pi}$ u pacjentów DO (51,3 vs 46,3 mg^2/dl^2 w porównaniu do grupy HD); iloczyn $\text{Ca} \times \text{Pi}$ w grupie DO, podczas obserwacji, znamienne rzadziej był poniżej 55 mg^2/dl^2 . Całkowity PTH, był porównywalny w obu grupach, a jego stężenia nieco rzadziej spełniały zakładane normy w grupie DO.

Jak wspomniano powyżej, nie mona porównanie bezpośrednio wartości Kt/V. Częstość występowania Kt/V w zakresie zdefiniowanych zakresów była wyższa u pacjentów DO (77,5%) w porównaniu do pacjentów HD (54,6%; $p < 0,001$).

Wnioski

Przeprowadzone badania pozwalają na wyciągnięcie następujących wniosków:

1. Pacjenci rozpoczynający leczenie DO i HD nie różnią się istotnie charakterystyką kliniczną, po uwzględnieniu kryteriów doboru zagnieżdżonego badania kliniczno-kontrolnego.

2. Przeżycie pacjentów DO i HD nie różni się. Był obserwowany trend na korzyść lepszej przeżywalności na DO w okresie sześciu lat obserwacji
3. Niezależnie od zastosowanej metody dializoterapii, w trakcie leczenia dochodzi do pogorszenia się stanu klinicznego pacjentów (czego wyrazem jest wzrost wartości wskaźnika współchorobowości Charlson).
4. Pacjenci DO i HD nie różnią się pomiędzy sobą częstością powikłań zależnych od dializy oraz tych niezwiązanych z metodą dializoterapii (po uwzględnieniu różnic w specyfice obu metod leczenia).
5. Pacjenci HD charakteryzują się lepszym długofalowym wyrównaniem ciśnienia tętniczego, a także wybranych parametrów biochemicznych, mogących mieć potencjalne znaczenie rokownicze (stężenie albuminy w osoczu, iloczyn wapń – fosfor) w porównaniu do DO. Długotrwałe lepsze spełnienie norm dla tych wskaźników nie przekłada się na lepsze rokowanie (lub ewentualnie potencjalna korzyść przejawia się dopiero po upływie sześciu lat leczenia).
6. Pacjenci DO i HD nie różnią się pomiędzy sobą zgłaszalnością do przeszczepienia nerki i czasem „aktywnego” oczekiwania na liście biorców.
7. Przeprowadzona analiza nie upoważnia do wskazania żadnej z metod jako preferowanej w leczeniu nerkozastępczym, przy porównywalnej charakterystyce klinicznej pacjentów kwalifikowanej do każdej z nich.