

Dávka 1 mg rt-PA jedenkrát týdně jako zátka do katérových ramének: nová perspektiva pro dlouhodobou funkci permanentních centrálních žilních katétrů?

Hemmelgarn BR, Moist LM, Lok CE, Tonelli M, Manns BJ, Holden RM, LeBlanc M, Faris P, Brre P, Zhang J, Scott-Douglas N. Prevention of dialysis catheter malfunction with recombinant tissue plasminogen activator. *N Engl J Med* 2011;364:303–312.

V roce 2006 byl v *BMC Nephrology* uveřejněn protokol multicentrické (11 center v Kanadě), prospektivní, zaslepené a randomizované studie PreCLOT (The Prevention of Catheter Lumen Occlusion with rt-PA versus Heparin) (Hemmelgarn, 2006). Jejím cílem bylo srovnání dvou postupů postdialyzačního uzávěru ramének permanentního centrálního žilního katétru: pouze heparinová zátka po každé hemodialýze (kontrolní skupina) vs. zátka s obsahem 1 mg rekombinantního tkáňového aktivátoru plasminogenu (rt-PA) jedenkrát týdně do obou ramének a heparinová zátka při dalších dvou hemodialýzách v týdnu (intervenovaná skupina). Výsledky jsou natolik významné, že byly v lednu 2011 uveřejněny v *New England Journal of Medicine* (Hemmelgarn, 2011).

Východiskem studie byly dvě linie poznatků z praxe: cévní přístup pro hemodialýzu je stále u velkého počtu pacientů zajišťován pomocí dialyzačních katétrů a výskyt komplikací (malfunkce katétru; bakteriémie) jsou u těchto pacientů časté; přitom není jisté, který typ tzv. zátek katétrů pro mezidialyzační období je optimální.

Celkem bylo po dobu šesti měsíců sledováno 225 pacientů dialyzovaných třikrát týdně prostřednictvím nově zavedeného tunelizovaného dialyzačního katétru. V intervenované větvi byl pacientům jedenkrát týdně aplikován do obou ramének katétru po dialýze 1 mg rt-PA a dvakrát týdně byla použita běžná heparinová zátka (neředěný nefrakcionovaný heparin v koncentraci 5 000 IU/ml, množství podle objemu raménka). Intervenovanou skupinu tvořilo 110 osob průměrného věku 61,6 let, 60 % diabetiků (ale diabetická nefropatie v 34,5 %); indikací k zavedení katétru bylo v 60 % zahájení dialyzační léčby – tzn. že šlo o první implantovaný katétr.

Kontrolní skupina (n = 115) dostávala neředěný nefrakcionovaný heparin (5 000 IU/ml) v množství odpovídajícím objemu raménka po každé hemodialýze. Mezi skupinami nebyl rozdíl v žádném z demografických ukazatelů. Primárním sledovaným ukazatelem (end-point) byl výskyt dysfunkce katétru (definovaný poklesem krevního průtoku pod 200 ml/min během HD či nutností invertovat raménka, event. nemožností HD provést), indikující tvorbu sraženiny. Sekundárním sledovaným ukazatelem byl výskyt infekcí (bakteriémie) ve vztahu ke katétru *in situ*.

V kontrolní skupině se vyskytla malfunkce katétru u 34,8 %, zatímco v intervenované skupině u 20 % (RR 1,91 v neprospěch kontrolní skupiny; $p < 0,02$). Rovněž bakteriémie ve vztahu k centrálnímu žilnímu katétru byla signifikantně méně početná

u intervenované skupiny (13 % u kontrol vs. 4,5 % ve větvi s rt-PA). V přepočtu na 1 000 „paciento-dnů“ léčby to odpovídá 1,37 epizodám bakteriémie při heparinových zátkách vs. 0,4 epizodám při zátkách s rt-PA ($p < 0,02$).

Riziko nežádoucích účinků bylo srovnatelné, tj. mezi skupinami nebyl rozdíl ve výskytu komplikací včetně komplikací krvácivých. Závažné nežádoucí účinky byly nahlášeny u 20,9 % intervenovaných pacientů (aplikace rt-PA) oproti 29,6 % v kontrolní skupině. Všechny čtyři případy intracerebrálního krvácení se vyskytly v heparinové kontrolní skupině.

■ KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Sylvie Sulková, DrSc.

Stále platí, že velká část dialyzovaných pacientů má jako cévní dialyzační přístup dlouhodobě zaveden permanentní centrální žilní katétr. Používá se buď z obavy z hyperkinetické cirkulace při závažném kardiovaskulárním onemocnění, anebo při komplikacích při vytváření či používání nativní arteriovenózní fistule či umělohmotného arteriovenózního zkratu; u velkého počtu pacientů i jako první cévní přístup při zahájení dialyzační léčby bez předchozí dispenzarizace a přípravy. U těchto pacientů je častou komplikací infekce (bakteriémie). Další častou komplikací je dysfunkce katétru vyplývající z intraluminální trombózy. Výskyt trombózy katétru je udáván mezi 0,5–3,0 událostmi v přepočtu na 1 000 dní (Hemmelgarn, 2011). Žádná alternativa heparinu (citrát v různých koncentracích – 30%, 46%; antibiotika – zejména gentamicin) není podle dosavadních zpráv v prevenci komplikací prokazatelně účinnější než heparin, a proto jsou i nadále zvažovány a zkoušeny další alternativní postupy, k nimž patří i rt-PA. Rekombinantní t-PA byl již úspěšně využit v léčbě trombotických uzávěrů katétrů (Daeiagh, 2000). Dále byl použit v malé studii (u 12 pacientů) jako zátko do dialyzačních katétrů – výskyt trombózy byl 0 % ve srovnání s 20 % u heparinových zátek (Schenk, 2000).

Rekombinantní tkáňový aktivátor plasminogenu neboli altepláza má shodné vlastnosti jako přirozený t-PA. Uvolňuje se fyziologicky z endotelu a štěpí cirkulující plasminogen na plasmin. Dále se preferenčně váže na fibrin. Na fibrin se váže i plasminogen a vlivem rt-PA se sraženina rozpouští. Jde tedy o fibrinolytický postup, nikoli antifibrotický postup. Po aplikaci do oběhu má velmi krátký biologický poločas (5 minut) a je eliminován převážně játry. I když je nutné vzít v úvahu riziko krvácení, dávky 1 mg (či 2 mg) do ramének katétru nijak nezměnily koncentraci fibrinogenu v séru, počet destiček či hodnotu degračních produktů fibrinu a koagulačních časů (INR a PT) (McGill, 2008; Hemmelgarn, 2011). Proto lze zvažovat použití i bez zřejmého předchozího průkazu trombů, tj. jako zátku do dialyzačních katétrů.

Zvolený režim aplikace rt-PA vhodně kombinuje teoretické předpoklady účinku i možná rizika – aplikace jedenkrát týdně se jeví bezpečná a současně účinná (žádné navýšení rizika krvácení oproti kontrolám). Navíc umožňuje minimalizovat i další úskalí, například zkrácení některých laboratorních ukazatelů při odběru krve z ramének katétru před dialýzou – odběry jsou načasovány tak, aby se nekryly se zátkou rt-PA (Hemmelgard, 2011).

Lze shrnout, že aplikace rt-PA v dávce 1 mg do obou ramének centrálního žilního permanentního katétru po dialýze („zátko“) jedenkrát týdně sníží výskyt komplikací – zlepší funkci katétru a sníží výskyt infekcí. Tyto poznatky, získané prospektivně v poměrně početné skupině hemodialyzovaných pacientů, jsou slibným příslibem, který však musí být dále ověřen v praxi.

Literatura

- Daeiagh P, Jordan J, Chen J, et al. Efficacy of tissue plasminogen activator administration on patency of hemodialysis access catheters. *Am J Kidney Dis* 2000;36:75–79.
- Hemmelgarn BR, Moist L, Pilkey RM, et al. Prevention of catheter lumen occlusion with rt-PA versus heparin (Pre-CLOT): study protokol of a randomized trial (ISRCTN35253449). *BMC Nephrology* 2006;7:8.
- McGill RL, Spero JA, Sysak JC, et al. Tissue plasminogen activator as a hemodialysis catheter loping solution. *Hemodial Int* 2008;12:346–351.
- Schenk P, Rosenkranz AR, Wolfi G, et al: Recombinant tissue plasminogen activator is a useful alternative to heparin in priming Quinton Permcath. *Am J Kidney Dis* 2000;15:1131–1136.