

Nové možnosti dialýzy bez systémové antikoagulace

Laville M, Dorval M, Ros JF, Fay R, Cridlig J, Nortier JL, Juillard L, Debska-Slizien A, Lorente LF, Thibaudin D, Granssen C, Schulz M, Moureau F, Loughraieb M, Rossignol P. Results of the HepZero study comparing heparin-grafted membrane and standard care show that heparin-grafted dialyser is safe and easy to use for heparin-free dialysis. *Kidney Int* 2014;86:1260–1267.

Zabránění koagulaci krve během hemodialýzy je nutné: úspěšná hemodialýza byla možná až poté, co byl použit heparin. Nefrakcionovaný (případně nízkomolekulární) heparin je základním antikoagulačním prostředkem při hemodialýze (Fischer, 2007, Davenport, 2011).

Systémová heparinizace (resp. antikoagulace) je sice stále nejpožívanější metodou v prevenci srážení krve při mimotělní eliminaci, avšak někdy je riziková až kontraindikovaná (aktuální krvácení či jeho hrozba; heparinem indikovaná trombocytopenie).

HepZero je prospektivní kontrolovaná velká mezinárodní studie, která srovnává dva rozdílné způsoby hemodialýzy bez systémové antikoagulace. Studie byla provedena v 10 hemodialyzačních centrech (Evropa; Kanada). Celkem 251 pacientů bylo randomizováno do dvou skupin. V první byla použita hemodialýza s membránou s navázaným heparinem (Evodial). Druhá skupina byla dialyzována s běžnou membránou (různé typy dialyzátorů od různých výrobců, plocha membrány 1,4–2,1 m²) a bez systémové aplikace heparinu. Prevence srážení krve v mimotělním okruhu byla v kontrolní skupině zajištěna buď opakovanými proplachy mimotělního okruhu fyziologickým roztokem nebo predilučním uspořádáním substitute. Volba byla dána běžnou praxí daného pracoviště.

Pro posouzení rizika krvácení zařazených pacientů byla použita dříve publikovaná klasifikace, která za velmi velké riziko považuje aktuální (právě probíhající) krvácení, za velké riziko to krvácení, které ustalo před méně než třemi dny, či chirurgický výkon/trauma v posledních třech dnech. Střední riziko znamená krvácení v předchozích třech až sedmi dnech či chirurgický zákrok/trauma v tomto období, dále i uremickou perikarditidu a pleuritidu. Nízké riziko představuje krvácení, chirurgický výkon či trauma před více než sedmi dny (Lohr, 1991). Více než 80 % pacientů zařazených do studie splňovalo kritéria pro velmi vysoké či vysoké riziko krvácení.

Přibližně 60 % pacientů v obou srovnávaných skupinách bylo dialyzováno cestou nativní arteriovenózní fistule, necelých 40 % cestou centrálního žilního katétru, v několika procentech byl používán umělohmotný zkrat. Krevní průtok během sledované hemodialýzy byl 320 ml/min v obou skupinách.

Primárním cílem studie bylo úspěšné provedení první hemodialýzy po randomizaci bez srážení krve v mimotělním okruhu. To bylo definováno nepřítomností krevních sráženin v dialyzátoru či ve venózní komůrce a dalšími podmínkami (průběh dialýzy bez nutnosti předčasného ukončení a bez přidatných proplachů mimotělního okruhu). Sekundárním cílem bylo stejným způsobem porovnat druhou a třetí dialýzu po randomizaci.

Primárního cíle bylo dosaženo v 69 % (95% IS: 59,5–75,7 %) hemodialýz s použitím dialyzátoru s membránou potaženou heparinem a v 50 % (95% IS: 41,40–58,6 %; $p = 0,005$) hemodialýz s proplachy fyziologickým roztokem či s predilučním uspořádáním. Dialýza s membránou Evodial tedy vykazovala lepší výsledky.

Při druhé a třetí dialýze signifikantní rozdíl v intervenované a kontrolní skupině zjištěn nebyl, úspěšnost se pohybovala mezi 60–70 % bez ohledu na metodu. Po první dialýze bylo poměrně velké množství pacientů vyřazeno a nepokračovali ve sledování, proto má hodnocení sekundárních cílů malou validitu. Hlavním důvodem vyřazení byla skutečnost, že pominula potřeba bezheparinové dialýzy.

Při podrobnějším rozdělení podle kontrolní metody byla pro prediluci zjištěna 40% úspěšnost (a v této kohortě byla úspěšnost pro Evodial 64 %, rozdíl nebyl statisticky významný, $p = 0,078$), při bolusovém proplachování fyziologickým roztokem byla úspěšnost kontrol 61 %, avšak u membrány Evodial 80,3 % ($p = 0,034$).

Post-hoc provedené srovnání dvou metod použitých v kontrolní skupině (proplachy vs. prediluce) ukázalo výhodnost proplachovací metody před predilucí. I když z hlediska metodické čistoty nelze považovat výsledky *post-hoc* srovnání za silné, přece jen je vhodné zmínit, že volba kontrolní cesty antikoagulace mohla výsledky studie ovlivnit.

Sumárně lze uzavřít, že dialyzační membrána Evodial rozšiřuje naše možnosti, jak bezheparinovou dialýzu účinně a bezpečně provést. Membránu Evodial lze považovat za hodnotnou alternativu při mimotělní eliminaci bez systémové antikoagulace.

■ KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Sylvie Dusilová Sulková, DrSc.

Dialýza s použitím heparinu je v některých případech riziková. Bylo navrženo mnoho lékových alternativ heparinu: argatroban, lepirudin, danaparoid, fondaparinux, prostacyklin, nafamostat (přehledně Davenport, 2011). I tyto látky však vykazují nejen mimotělní, ale i systémovou antikoagulaci, tj. lze je sice podat při kontraindikaci heparinu (heparinem indukovaná trombocytopenie), ale nelze je aplikovat u pacientů s krvácením.

Pro pacienty s rizikem krvácení existuje několik alternativ. K nim patří regionální heparinizace (heparin při vstupu do mimotělního okruhu, protamin při výstupu), tzv. těsná heparinizace (jen minimální množství heparinu), prediluční uspořádání mimotělního okruhu, regionální citrátová antikoagulace (citrát při vstupu do mimotělního okruhu, kalcium při výstupu) a zcela bezheparinová hemodialýza (klasicky s opakovanými bolusy fyziologického roztoku, resp. náhradní tekutiny do mimotělního okruhu; jinou možností je prediluční uspořádání substitute).

Všechny uvedené metody mají svá úskalí a svá pozitiva. Technicky nejvíce náročná, ale současně zřejmě nespolehlivější je regionální citrátová antikoagulace (Richtrová, 2011).

Potřebu heparinu snižuje i relativně nový typ dialyzačního roztoku s náhradou acetátové komponenty kyselé složky dialyzačního roztoku za kyselinu citrátovou, resp. citrát (Sands, 2011).

Z výše uvedených možností byly pro studii HepZero zvoleny pro kontrolní skupinu pouze dvě: časté proplachy krevní cesty fyziologic-

kým roztokem a prediluční uspořádání infuze substitučního roztoku. Výsledky studie je tedy nutno posuzovat pouze v kontextu srovnávaných variant: nová dialyzační membrána, která má na svém povrchu navázaný heparin, je při bezheparinové dialýze non-inferiorní s opakovanými proplachy mimotělního okruhu a/nebo s predilučním uspořádáním substituce tekutiny do okruhu.

Editorial ke studii HepZero cituje čtyři dosud provedené studie, které srovnávaly dialyzační membránu potaženou heparinem s jiným způsobem hemodialýzy bez systémové antikoagulace (Meijers, 2014). První z nich je studie HepZero. Druhá studie, taktéž z roku 2014, srovnává heparinem potaženou membránu rovněž s použitím náhradních roztoků za účelem ředění krve (Gery, 2014). Její výsledky jsou prakticky analogické jako u studie HepZero. Studie našich autorů má sice podstatně menší počet probandů, ale přidává srovnání s regionální citrátovou antikoagulací a jednoznačně dokumentuje její superioritu (Richtrová, 2011). Obdobně čtvrtá studie ukazuje výhodnost regionální citrátové antikoagulace ve srovnání s heparinem potaženou membránou (Evenepoel, 2007). Přitom v obou studiích, které použily pro srovnání regionální citrátovou antikoagulaci, se tato metoda ukázala téměř jako ideální (bez srážení proběhlo téměř 100 % procedur).

V citovaném editoriu ke studii HepZero (Meijers, 2014) je uveden i přehled stávajících národních a nadnárodních směrnic pro bezheparinovou dialýzu. Zatímco KDOQI, KDIGO a některá národní guidelines (Belgie, Německo) se této problematice vůbec nevěnují, evropská doporučení z roku 2002 uvádějí dva přístupy: časté proplachy fyziologickým roztokem a regionální antikoagulační strategii. Novější holandská doporučení z roku 2013 již uvádějí i prediluční uspořádání či lokální citrátovou antikoagulaci, a to dle volby pracoviště.

Pro úplnost je ještě vhodné doplnit praktické údaje k provedení bezheparinové dialýzy. Předpokladem je velmi pečlivý proplach dialyzátoru před procedurou (odstranění všech zbytků vzduchu) a vysoký průtok krve během hemodialýzy (uvádí se více než 400 ml/min, avšak studie HepZero proběhla s krevním průtokem kolem 320 ml/min). Velmi rizikové z hlediska srážení je reverzní zapojení dialyzačních setů, kdy nastává obligatorní recirkulace krve v mimotělním okruhu. Existují i krevní sety, ve kterých nedochází ke kontaktu krve a vzduchu (Sahota, 2014). Množství roztoku pro proplach i intervaly proplachů se mohou lišit. Lze použít například 100 ml každých 15 minut, celkové doplněné množství je však třeba započítat do požadované ultrafiltrace.

Ať je již konkrétní provedení proplachů jakékoli, či je dokonce zvolena prediluce, je vždy potřeba zvolenou strategii na pracovišti standardizovat.

S trochou nutného zjednodušení plynou z práce dva poznatky pro denní praxi: (1) pro hemodialýzu bez systémové antikoagulace máme k dispozici speciální membránu, která není inferiorní ve srovnání s proplachy fyziologickým roztokem či s predilucí, (2) zřejmě nejspolehlivějším způsobem bezheparinové hemodialýzy je regionální citrátová antikoagulace.

Literatura

- Davenport A. What are the anticoagulant options for intermittent hemodialysis? *Nat Rev Nephrol* 2011;7:499–508.
- Evenepoel P, DeJager T, Verhamme P, et al. Heparin-coated polyacrylonitrile membrane versus regional citrate anticoagulation: a prospective randomized study of 2 anticoagulation strategies in patients at risk of bleeding. *Am J Kidney Dis* 2007;49:642–649.
- Fisher KG. Essentials of anticoagulation in hemodialysis. *Hemodial Int* 2007;11:178–189.
- Guery B, Alberti C, Servais A, et al. Hemodialysis without systemic anticoagulation: a prospective randomized trial to evaluate 3 strategies in patients at risk of bleeding. *PLoS One* [online] 2014; 9: e97187.
- Lohr JW, Schwab SJ. Minimizing hemorrhagic complications in dialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 1991;2:961–975.

Meijers BKI, Poesen R, Evenepoel P. Heparin-coated dialyser membranes: is non-inferiority good enough? *Kidney Int* 2014;86:1084–1086.

Richtrova P, Rulcova K, Mareš J, et al. Evaluation of three different methods to prevent dialyser clotting without causing systemic anticoagulation effect. *Artif Organs* 2011;35:83–88.

Sahota S, Rodby R. Inpatient hemodialysis without anticoagulation in adults. *Clin Kidney J* 2014;7:552–556.

Sands JJ, Kotanko P, Segal JH, et al. Effects of citrate acid concentrate (citrasate) on heparin N requirements and hemodialysis adequacy: a multicentre, prospective, noninferiority trial. *Blood Purif* 2012;33:199–204.

Citrátová regionální antikoagulace – více než jen antikoagulace?

Gattas DJ, Rajbhandari D, Bradford C, et al. A randomized controlled trial of regional citrate versus regional heparin anticoagulation for continuous renal replacement therapy in critically ill adults. *Crit Care Med* 2015 Apr 6 [Epub ahead of print].

Stucker F, Ponte B, Tataw J, et al. Efficacy and safety of citrate-based anticoagulation compared to heparin in patients with acute kidney injury requiring continuous renal replacement therapy: a randomized controlled trial. *Crit Care* 2015;19:91.

Zajištění účinné a bezpečné antikoagulace v průběhu kontinuálních metod náhrady funkce ledvin (CRRT) je jedním z velmi podstatných klinických cílů při jejich používání. V běžné klinické praxi máme několik možností, jak nesrážlivosti v mimotělním okruhu dosáhnout. Patří k nim především systémová antikoagulace nefrakcionovaným heparinem či nízkomolekulárním heparinem, regionální citrátová antikoagulace či provedení CRRT bez použití jakéhokoliv antikoagulantu. Konkrétní volba je vždy výsledkem rovnováhy mezi bezpečností, efektivitou, praktičností použití a cenou. V posledních letech se celosvětově na jednotkách intenzivní péče stále častěji upřednostňuje regionální citrátová antikoagulace (RCA), která umožňuje výrazně delší životnost mimotělního okruhu (a tím i nižší náklady na spotřební materiál, krevní produkty při opakovaném předčasném vysrážení okruhu, práci personálu) a je spojena s významně nižším rizikem krvácivých komplikací. Od roku 2012 je tato modalita preferována před systémovým užíváním heparinu rovněž v klinických doporučeních KDIGO pro akutní poškození ledvin (AKI). Neuzavřenou otázkou zůstává možný vliv RCA na morbiditu a mortalitu kriticky nemocných. Tuto diskusi otevřela dosud největší randomizovaná monocentrická klinická studie z roku 2009, která demonstrovala signifikantně lepší mortalitu (15% absolutní snížení 90denní mortality) kriticky nemocných při používání RCA ve srovnání s nízkomolekulárním heparinem nadroparinem, přičemž příčinou nebyl rozdíl v krvácivých komplikacích mezi oběma skupinami (Oudemans-van Straaten et al., 2009). Z metody RCA měli prospěch především septičtí pacienti s vysokou tíží onemocnění. Mechanistickým podkladem pro příznivý vliv citrátu jsou některá data poukazující na sníženou aktivaci neutrofilů a trombocytů, a tím produkci zánětlivých mediátorů v citrátem navozeném hypokalcemickém prostředí hemofiltrů (Balík et al., 2013). Jiným hypotetickým argumentem je potlačení mitochondriálního energetického deficitu, protože citrát je důležitým palivem/substrátem pro mitochondrie. I když následná klinická studie nepotvrdila vliv RCA na celkový osud kriticky nemocných pacientů vyžadujících CRRT (Hetzel et al., 2010), byly v očekávání další studie zaměřené na přínos RCA.

Rok 2015 přinesl dvě klinické studie, které diskusi na téma RCA dále kultivují. V multicentrické randomizované australsko-novozélandské studii autoři srovnávali RCA (n = 105) s regionální