

Koncentrace kreatininu jako prediktor perzistentního poškození ledvin a mortality u ambulantních pacientů s jaterní cirhózou

Cullaro G, Park M, Lai JC. "Normal" Creatinine Levels Predict Persistent Kidney Injury and Waitlist Mortality in Outpatients with Cirrhosis.

Hepatology 2018 Apr 26. doi: 10.1002/hep.30058. [Epub ahead of print]

Akutní poškození ledvin (AKI) je významnou determinantou ovlivňující přežití u hospitalizovaných pacientů s jaterní cirhózou. Příčiny renální dysfunkce mohou být funkční (tranzitorní poškození při alteraci perfuze) i strukturální (ireverzibilní poškození renálního parenchymu). Bez ohledu na příčinu poškození má AKI vliv na přežití. To se týká zejména ireverzibilních AKI, u kterých je 30denní mortalita až 10násobně vyšší oproti mortalitě u pacientů s jaterní cirhózou bez akutního poškození ledvin. Většina studií zabývajících se AKI u cirhotických pacientů studovala hospitalizované pacienty, u kterých je využití preventivních strategií zabráňujících vývoji AKI do chronické renální insuficience již limitováno. Cílem zmiňované studie byla identifikace rizikových faktorů vývoje akutního poškození ledvin u cirhotických pacientů v rámci ambulantní péče.

Jedná se o analýzu dat pacientů s jaterní cirhózou zařazených na čekací listinu k transplantaci jater, kteří byli ambulantně sledováni na transplantacním oddělení Univerzitní nemocnice v San Francisku v období mezi březnem 2012 a prosincem 2016. Zahrnutí pacienti byli prospektivně sledováni v rámci jiné studie, jejíž podmínkou byl věk ≥ 18 let. Do studie nebyli zařazeni pacienti s těžkou jaterní encefalopatií (Number Connection Test > 120 s) pro nemožnost poskytnutí informovaného souhlasu, pacienti s hepatocelulárním karcinomem (transplantace bez závislosti na skóre MELD) a hemodialyzovaní pacienti, u nichž koncentrace kreatininu v séru nereflektuje renální funkci. Celkem bylo do studie zařazeno 385 pacientů s cirhózou, kteří byli sledováni 1,3 (0,7–2,3) roku a absolvovali 3 (2–4) ambulantní kontroly. Ženy byly zastoupeny ve 42 %, 63 % pacientů bylo bílé rasy, u 40 % bylo příčinou cirhózy jaterní selhání na podkladě chronické hepatitidy typu C (HCV). Medián věku pacientů byl 58 (50–63) let, skóre MELD 18 (15–22) a Childovo–Pughovo skóre bylo 8 (7–9). Diabetici tvořili 24 % pacientů, 34 % z nich mělo

hypertenzi. Výchozí hodnota kreatininu (baseline, bCr) byla definována jako nejnižší hodnota zaznamenaná během sledování; nejvyšší hodnotu kreatininu (peak, pCr) představovala maximální zaznamenaná hodnota. Delta kreatininu byl rozdíl mezi pCr a bCr. Akutní poškození ledvin bylo definováno jako vzestup koncentrace kreatininu v séru $\geq 0,3$ mg/dl (26,5 μ mol/l) nebo vyšší o 50 % oproti výchozí hodnotě; perzistentní poškození ledvin jako elevace hodnoty kreatininu v séru $\geq 0,3$ mg/dl oproti výchozí hodnotě při každém dalším klinickém záznamu. Tranzitorní poškození ledvin bylo definováno jako návrat sérové koncentrace kreatininu na hodnotu lišící se od bCr o méně než 0,3 mg/dl. Akutní poškození ledvin je klasifikováno do tří stadií podle výše vzestupu sérové koncentrace kreatininu: 1. stupeň: 150–200 %, 2. stupeň: > 200 –300 %, 3. stupeň: > 300 % nebo vzestup nejméně o 44 μ mol/l při výchozí hodnotě kreatininu v séru ≥ 354 μ mol/l nebo nutnost dialýzy. Pacienti byli kategorizováni do tří skupin na základě bCr: $\leq 0,7$ mg/dl (62 μ mol/l), 0,7–0,97 g/dl (62–86 μ mol/l) a $\geq 0,97$ mg/dl (86 μ mol/l) mělo 28 %, 38 % a 34 % pacientů. Medián bCr v jednotlivých skupinách byl 53 (45–56) μ mol/l, 71 (66–78) μ mol/l a 105 (92–115) μ mol/l. Pacienti ve skupině s nejnižším bCr v porovnání s pacienty ve skupině s nejvyšším bCr byli mladší, častěji ženy, měli vyšší koncentraci celkového bilirubinu, ale nižší skóre MELD, méně často trpěli alkoholickou hepatitidou, hypertenzí, refrakterním ascitem a méně pacientů z této skupiny bylo léčeno diuretiky. Skupiny s nejnižším bCr a s nejvyšším bCr se nelišily v zastoupení jaterní encefalopatie a v koncentraci albuminu. U 143 (37 %) pacientů z celé kohorty byla zachycena nejméně jedna epizoda AKI. Epizoda AKI byla zaznamenána ve všech skupinách, míra zastoupení rostla se zvyšujícím se bCr (24 %, 37 %, 48 %, $p = 0,001$). Akutní poškození ledvin 1. stupně se vyvinulo u 117 (82 %) pacientů, 2. stupně u 18 (13 %) pacientů a 3. stupně u osmi (6 %) pacientů.

Medián deltaCr během epizody AKI činil 42 (34–67) $\mu\text{mol/l}$. V univariální analýze byly jako významné rizikové faktory pro vývoj AKI ukázány refrakterní ascites (poměr rizik [HR] 1,95), Childovo–Pughovo skóre (HR 1,14/bod), skóre MELD (HR 1,1/bod), furosemid (HR 1,2/25 mg), spironolakton (HR 1,1/25 mg) a bCr (HR 1,6/1 mg/dl, tj. 88,4 $\mu\text{mol/l}$). Oproti skupině s nejnižším bCr riziko vývoje AKI ve skupinách s vyšším bCr rostlo; HR 2,32 pro bCr 0,7–0,97 mg/dl, HR 2,93 pro bCr > 0,97 mg/dl ($p < 0,001$). V multivariální analýze zůstaly významnými rizikovými faktory bCr (HR 1,7 na 1 mg/dl), furosemid (HR 1,21/25 mg) a přítomnost refrakterního ascitu. Ze 143 pacientů s AKI jich 18 (13 %) vyvinulo perzistentní poškození ledvin. To bylo zachyceno ve všech skupinách, ale predominantně ve skupině s nejvyšším bCr (HR 4,4, 24 %, $p = 0,001$). U těchto pacientů, kde bylo zachyceno perzistentní poškození, byl významně vyšší deltaCr oproti těm, u kterých k trvalému poškození nedošlo (1,1 mg/dl vs. 0,45 mg/dl, $p < 0,001$). Jako významné rizikové faktory pro vývoj perzistentního poškození ledvin v univariální analýze se ukázaly nealkoholická steatohepatitida (NASH) (HR 4,1), diabetes mellitus (HR 3,0), bCr (HR 3,0 na 1 mg/dl) a deltaCr (HR 2,1 na 1 mg/dl). Pacienti ze skupiny s nejvyšším bCr měli nejvyšší mortalitu na čekací listině (14 %, 19 %, 28 %, $p = 0,03$). Mortalita

se nelišila mezi pacienty s epizodou a bez epizody AKI. Četnost transplantací mezi skupinami byla srovnatelná. U transplantovaných pacientů byl počet kombinovaných transplantací játra-ledvina nejvyšší ve skupině s nejvyšším bCr (HR 4 %, 0 %, 22 %, $p = 0,002$). Při kvantitativní analýze rizik k určení vlivu výchozí koncentrace kreatininu a výskytu epizod AKI na mortalitu pacientů na čekací listině byly jako významné prediktory mortality zjištěny NASH (HR 2,27), bCr (HR 1,41 na 1 mg/dl), deltaCr (HR 1,41 na 1 mg/dl), Childovo–Pughovo skóre (HR 1,2 na 1 bod), skóre MELD (HR 1,05 na 1 bod). V multivariální analýze zůstaly rizikovými faktory NASH (HR 2,24) a bCr (HR 1,62 na 1 mg/dl).

Výsledky této studie potvrzují předchozí studie u hospitalizovaných pacientů s jaterní cirhózou, kdy bylo zjištěno, že pacienti s vyšší vstupní hodnotou kreatininu v séru se nacházejí ve vyšším riziku vývoje akutního selhání ledvin a následně vývoje trvalého poškození s vlivem na mortalitu pacientů. Tato studie jako jedna z mála publikovaných studií týkajících se ambulantních pacientů ukazuje na zvýšení rizika vývoje trvalého poškození ledvin v důsledku AKI i u pacientů se zdánlivě normální renální funkcí. Diuretika by u pacientů s jaterní cirhózou měla být používána obezřetně bez ohledu na renální funkci.

KOMENTÁŘ

Doc. MUDr. Alena Pařková, Ph.D.

Renální dysfunkce je častou komplikací jaterní cirhózy a je asociována se špatnou prognózou. Důvodem je alterovaná systémová arteriální cirkulace s významnou splanchnickou vazodilatací a s extrahepatální vazokonstrikcí, unikátní stav specifický pro pokročilou cirhózu. Snížená renální funkce je funkční porucha, k níž dochází v důsledku hypoperfuze ledviny s následnou ischemizací; většinou, pokud je stav přechodný, po korekci hemodynamických abnormalit dojde k úpravě renální funkce bez reziduálního strukturálního poškození ledvin. Nicméně některá jaterní onemocnění jsou asociována s typickými chorobami ledvin. Pacienti s alkoholickou cirhózou jsou náchylní k IgA nefropatii, u pacientů s virovou hepatitidou typu C je patrný výskyt membranoproliferativní glomerulonefritidy typu 1 nebo kryoglobulinemie vedoucí k renálnímu poškození. Mimoto mnohá ze systémových onemocnění, např. vaskulitidy, postihují játra i ledviny a mohou vést k poruše funkce obou orgánů zároveň. Proto je u pacientů s jaterním onemocněním porucha renální funkce často přítomná, může akutně vzplanout nebo postupně progredovat a vést k postupnému poklesu funkce ledvin až k jejich selhání.

Renální selhání je u pacientů s jaterní cirhózou definováno jako vzestup hodnoty kreatininu v séru (sCr) o více než 26,5 $\mu\text{mol/l}$ během méně než 48 hodin nebo jako 50% vzestup oproti vstupní hodnotě. V dřívější definici byla ještě udána minimální hodnota sCr, které musela koncentrace kreatininu dosáhnout během vzestupu, a to 133 $\mu\text{mol/l}$. Na rozdíl od do-

poručení KDIGO pro definici AKI je pro hodnocení akutního poškození ledvin u cirhotických pacientů vypuštěno hodnocení denní diurézy, protože ta je většinou u těchto pacientů s ascitem v důsledku retence sodíku a vody snížena. Mnoho z těchto pacientů má denní diurézu nižší než 500 ml, což je již pod úrovní diagnostického kritéria AKI, a přitom glomerulární filtrace může být téměř normální. Proto jsou pro stanovení diagnózy AKI u cirhotických pacientů používány pouze změny sérové koncentrace kreatininu. Nicméně u pacientů s dekompenzovanou cirhózou a s ascitem je patrný významný úbytek svalové hmoty, sCr může být přes významnou redukci glomerulární filtrace nízký v důsledku nízké syntézy kreatininu redukovanou svalovou masou. Tudíž dosažení sCr 130 $\mu\text{mol/l}$ ke stanovení diagnózy AKI může znamenat přehlédnutí mnoha pacientů s lehčí poruchou renální funkce. Tento fakt se může promítat i do komentované studie, kdy i ve skupinách s relativně normální hodnotou kreatininu v séru je patrný vliv na dlouhodobou funkci ledvin a na přežití. Pokud by autoři vyšetřili měřenou clearance kreatininu, pak by přinejmenším ve třetí skupině s nejvyšším bCr mohla být patrna již významněji snížená glomerulární filtrace.

Podle dosud publikovaných studií je renální dysfunkce patrná u 20–50 % pacientů s jaterní cirhózou hospitalizovaných pro komplikace základního onemocnění. Rozvoj AKI výrazně zvyšuje mortalitu těchto pacientů, ta se nadále zvyšuje se závažností AKI. U většiny pacientů se vyvine AKI 1. stupně

(50–80 %), do vyšších stadií AKI dospěje kolem 20 % pacientů. Mezi známé rizikové faktory asociované s progresí AKI patří jaterní encefalopatie, chronické onemocnění ledvin, těžké jaterní selhání, šokový stav, nízká koncentrace natria v séru, leukocytóza. Při porovnání cirhotických pacientů s refrakterním ascitem, u kterých se vyvinulo během hospitalizace AKI s obnovením renální funkce, a těch bez AKI byla jejich 30denní mortalita o 15 % vyšší než 7% mortalita těch, kteří žádné AKI neměli. U pacientů, u kterých nedošlo k obnovení renální funkce po AKI, bylo riziko úmrtí v 6. a 12. měsíci 6,3 a 4,6. Pacienti, u kterých došlo k obnovení funkce po AKI, měli riziko úmrtí stále významně dvojnásobně zvýšené. I pacienti s AKI, jejichž maximální koncentrace kreatininu v séru vystoupila pod hranici 133 $\mu\text{mol/l}$, měli 30denní riziko úmrtí 3,5násobně vyšší než pacienti bez AKI.

Dosud nejvýznamnějším prediktorem vývoje AKI a přežití cirhotických pacientů se ukazuje míra vzestupu hodnoty kreatininu v séru. Proto by mělo být zvládnutí AKI zaměřeno na jeho časné rozpoznání a léčbu. Nejčastějšími přispívajícími faktory v rozvoji akutního poškození ledvin u pacientů s jaterní cirhó-

zou jsou dehydratace v důsledku nadměrné diuretické terapie ascitu, vysoká dávka laktulózy, ztráty při gastrointestinálním krvácení, nefrotoxická medikace jako nesteroidní antirevmatika a kontrastní látky, a nejčastější příčina – bakteriální infekce. Bakterie indukují uvolnění zánětlivých cytokinů, které narušují glomerulární mikrocirkulaci nebo mohou vést přímo k poškození renálních tubulárních buněk a vyvolat AKI. Všichni cirhotičtí pacienti s AKI s podezřením na jakoukoli infekci by měli být zajištěni empiricky antibiotiky. Pokud je to namístě, měla by jim být podána substituční léčba albuminem v dávce 1 g/kg tělesné hmotnosti do dávky 100 g. Kromě volumexpanzivní schopnosti působí albumin jako antioxidant, stabilizuje endoteliální funkce, spolupůsobí při odstraňování prozánětlivých a vazodilatačních působků, které přispívají k patogenezi AKI.

Závěrem lze s jistotou říci, že pacienti s jaterní cirhózou jsou rizikovou skupinou, co se týče akutního poškození ledvin. A to nejen pacienti hospitalizovaní, ale i pacienti v ambulantní péči. Riziko vývoje AKI a jeho průběhu závisí na renální funkci, proto by tyto pacienti měli být pečlivě sledováni s cílem včas rozpoznat a léčit akutní poškození ledvin.

LITERATURA

1. Wong F. Recent advances in our understanding of hepatorenal syndrome. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2012;9:382–391.
2. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Acute Kidney Injury Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. *Kidney Int* 2012;2(Suppl 1):1–138.
3. Angeli P, Gines P, Wong F, et al. Diagnosis and management of acute kidney injury in patients with cirrhosis: revised consensus recommendations of the International Club of Ascites. *Gut* 2015;64:531–537.
4. Fagundes C, Barreto R, Guevara M, et al. A modified acute kidney injury classification for diagnosis and risk stratification of impairment of kidney function in cirrhosis. *J Hepatol* 2013;59:474–481.
5. Wong F, Leary JG, Reddy KR, et al. Acute kidney injury in cirrhosis: baseline serum creatinine predicts patient outcomes. *Am J Gastroenterol* 2017;112:1103–1110.