

Měli bychom ligovat asymptomatickou arteriovenózní fistuli u pacientů po transplantaci ledviny?

Rao NN, Stokes MB, Rajwani A, et al. Effects of Arteriovenous Fistula Ligation on Cardiac Structure and Function in Kidney Transplant Recipients.

Circulation 2019;139:2809–2818.

Kardiovaskulární (KV) morbidita a mortalita z kardiovaskulárních příčin u pacientů s chronickým renálním selháním zůstává vysoká i po úspěšné transplantaci ledviny. Úmrtí z kardiovaskulárních příčin je hlavní příčinou úmrtí a představuje zásadní překážku zlepšení dlouhodobých výsledků transplantace. K nefyziologické remodelaci myokardu po transplantaci ledviny přispívá i arteriovenózní fistule (AVF). V současnosti není známo, jestli ligace AVF může pomoci zvrátit tuto maladaptivní přestavbu myokardu. Neexistují ani doporučení, jak postupovat u pacientů se stabilní renální funkcí po transplantaci ledviny, kteří cévní přístup k hemodialýze již nepotřebují. Cílem komentované studie bylo ověřit, zda ligace AVF dokáže zvrátit nefyziologickou remodelaci myokardu a normalizovat strukturu a funkci srdce u pacientů po transplantaci ledviny.

Do této randomizované, kontrolované studie byli zařazeni pacienti minimálně jeden rok po transplantaci, kteří měli funkční AVF, stabilní funkci štěpu a nízké riziko selhání štěpu ledviny. Ze studie byli naopak vyřazeni pacienti s nestabilní nebo zhoršující se renální funkcí, s předpokládaným návratem do dialyzační léčby v horizontu dvou let, s plánovanou či probíhající graviditou nebo pacienti se závažnou dysfunkcí levé komory (ejekční frakce levé komory < 30 % dle vstupní magnetické rezonance srdce). Zařazení pacienti byli následně randomizováni k ligaci nebo k ponechání AVF. Všichni pacienti podstoupili magnetickou rezonanci srdce (MR) při zařazení do studie a po šesti měsících.

Primárně sledovaným ukazatelem byla změna hmotnosti levé komory (LK). Mezi sekundárně sledované ukazatele patřily změny v objemu levé komory, levé a pravé síně, ejekční frakce LK a NT-proBNP (N-terminální fragment mozkového natriuretického propeptidu), srdeční výdej/index, brachiální průtoky (na tzv. shuntové horní končetině) a rychlost průtoku v plicnici.

Z celkového počtu screenovaných ($n = 93$) splnilo zařazovací kritéria 64 pacientů, z nichž 33 bylo randomizováno

k ligaci AVF a 31 pacientů bylo zařazeno do kontrolní skupiny bez intervence. Studii dokončilo 54 pacientů, 27 v intervenční skupině a 27 v kontrolní skupině.

Srovnávané skupiny se nelišily ve vstupní klinické charakteristice. Medián doby mezi transplantací a prvním vyšetřením magnetickou rezonancí (MR) byl 78,7 měsíce u kontrolní skupiny a 83,7 měsíce ve skupině s intervencí ($p = 0,55$).

Kontrolní MR vyšetření po šesti měsících prokázalo průměrný pokles hmotnosti levé komory (LVM) o 22,1 g (95% interval spolehlivosti [CI] 15,0–29,1) ve skupině s ligací AVF ve srovnání s malým navýšením hmotnosti LVM o 1,2 g (95% CI –4,8 až 7,2) v kontrolní skupině ($p < 0,001$). Pokles hmotnosti levé komory byl prokázán i po adjustaci na plochu povrchu těla, tj. ve skupině s intervencí došlo k poklesu indexu LVM o 11,8 g/m² (95% CI 15,2–7,8) ve srovnání s nevýznamným nárůstem o 1,0 g/m² (95% CI –2,0 až 4,0) v kontrolní skupině ($p < 0,001$). Lineární regrese ve skupině s intervencí prokázala, že k regresi indexu LVM a LVM došlo až na jednoho u všech pacientů a tato změna byla viditelnější u pacientů s vyšší hmotností levé komory při vstupu do studie. Ve skupině s intervencí došlo dále k významnému snížení koncového diastolického a systolického objemu levé komory, srdečního výdeje i indexu, objemu i rozměrů síní a koncentrace NT-proBNP ($p < 0,01$). Ligace AVF nevedla k významné změně ejekční frakce LK ($p = 0,93$) nebo rychlosti průtoku v plicnici ($p = 0,07$).

Zrušení AVF nebylo spojeno se žádnou významnou komplikací. Pouze šest pacientů si stěžovalo na bolestivost nebo lokální zarudnutí způsobené trombózou venózního úseku ligované AVF. Tento problém se podařilo zvládnout fyzickým šetřením horní končetiny a užíváním léků s antitrombotickým účinkem. U dvou pacientů došlo ke vzniku infekce v ráně, která ustoupila po léčbě perorálními antibiotiky. Žádná z komplikací si nevyžádala opětovné přijetí do nemocnice nebo chirurgickou intervenci. Ve sle-

dovaných skupinách nedošlo ke změně výše odhadované glomerulární filtrace nebo systolického a diastolického krevního tlaku či k nutnosti úpravy antihypertenzní léčby v období mezi vstupní a kontrolní magnetickou rezonancí.

Tato studie prokázala, že elektivní zrušení AVF u pacientů se stabilní funkcí štěpu po transplantaci ledviny vede ke klinicky významnému snížení hmotnosti levé komory. Jedná se o první randomizovanou studii, která sledovala efekt ligace AVF na změnu LVM pomocí MR

vyšetření u pacientů po transplantaci ledviny. Výsledky této studie naznačují, že v období šesti měsíců po zrušení funkční, ale nepoužívané arteriovenózní fistule u pacientů se stabilní renální funkcí dochází k remodelaci levé srdeční komory a k poklesu koncentrace NT-proBNP. Autoři se domnívají, že jednodenní, poměrně jednoduchý zákrok, jakým je ligace AVF, má potenciál nabídnout významný přínos a zlepšit management kardiovaskulárního rizika u pacientů po transplantaci ledviny.

KOMENTÁŘ

MUDr. Mariana Wohlfahrtová, Ph.D., FEBTM

Vytvoření arteriovenózní fistule vede ke zvýšení srdečního výdeje. To může být rizikové zejména u starších, polymorbidních pacientů s diabetem, ischemickou chorobou srdeční nebo u pacientů se sníženou srdeční funkcí. Téměř všichni dialyzovaní pacienti reagují na zvýšenou pracovní zátěž myokardu remodelací a hypertrofií levé komory (LVH). Vývoj, závažnost a perzistence LVH pak významně ovlivňuje kardiovaskulární morbiditu a mortalitu z kardiovaskulárních příčin u pacientů s chronickým onemocněním ledvin (CKD).¹ Navzdory škodlivým účinkům LVH není jasný vliv regrese hypertrofie levé komory po ligaci AVF na přežití pacientů. Zatímco jedna studie prokázala, že 10% pokles hmotnosti LK vedl k 28% poklesu pětileté mortality z kardiovaskulárních příčin,² jiná studie potvrdila vliv poklesu hmotnosti LK na snížení rizika srdečního selhání, ale ne na snížení výskytu úmrtí z kardiovaskulárních příčin.³

Komentovaná práce shrnuje výsledky randomizované kontrolované studie u 54 pacientů po transplantaci ledviny, kteří byli zařazeni k ligaci nebo k zachování AVF. Všichni pacienti byli nejméně jeden rok po transplantaci (medián 7,5 až 9 let), měli stabilní funkci štěpu a podstoupili vyšetření pomocí magnetické rezonance srdce na začátku studie a po šesti měsících. Ve studii byla použita MR srdce, která je obecně považována za zlatý standard ve vyšetření rozměrů LK, protože přesně definuje hmotnost, objem a typ hypertrofie LK (koncentrický, excentrický nebo asymetrický).

Klíčovým nálezem byl 15% pokles hmotnosti LK a srdečního výdeje u pacientů po ligaci AVF. Kromě toho došlo k poklesu velikosti LK a srdečních síní a také k poklesu koncentrace NT-proBNP. Nebyl zaznamenán žádný rozdíl v ejekční frakci LK, v rychlosti průtoku v plicnici, v krevním tlaku či vliv na výši glomerulární filtrace. Osm pacientů mělo nezávažné komplikace po ligaci AVF (6× trombóza, 2× lokální infekce). Autoři se domnívají, že výsledky jejich studie mohou mít velký význam pro klinickou praxi, jelikož jediná, vcelku jednoduchá intervence může vést k významnému kardiovaskulárnímu přínosu.

Výsledky této studie jsou jistě provokativní a reflektují nedostatek poznatků v této oblasti. Vytvářejí hypotézu a nejsou zcela definitivní. Před širší implementací navrhovaného přístupu do klinické praxe je potřeba zmínit několik zásadních úvah. Tato data významně rozšiřují poznatky z předchozích observačních studií, které se zabývaly efektem ligace AVF po trans-

plantaci ledviny a prokázaly, že i takováto v podstatě malá a rychlá intervence může vést k významnému snížení hmotnosti i koncového diastolického rozměru LK.^{4,5} Nicméně uzavření AVF nevedlo k obnovení normální geometrie a ke snížení hmotnosti LK a pokles hmotnosti LK byl dán spíše důsledkem poklesu koncového diastolického objemu LK než zmenšením tloušťky stěny myokardu.⁶

Mnoho otázek zůstává nadále nezodpovězených. Za prvé, tato studie nebyla navržena s cílem zjistit rozdíly v přežití pacientů s ponechanou nebo zrušenou AVF. Proto se můžeme jenom domnívat, jestli snížení hmotnosti levé komory a regrese hypertrofie LK po uzavření AVF má protektivní účinek a zlepšuje přežití pacienta. Stanovit přidatné KV riziko AVF u pacientů s CKD již tak zatížených KV morbiditou je dosti obtížné. Ještě těžší je vypočítat snížení KV rizika po uzavření AVF po úspěšné transplantaci ledviny, kdy obě události mají příznivý účinek na srdeční index (cardiac index, CI).

Za druhé, ne všechny arteriovenózní fistule jsou stejné. Pacienti nebyli stratifikováni pomocí parametrů, jako je měření průtoku krve AVF, srdeční výdej či srdeční index. Tradičně jsou za pacienty v riziku srdečního selhání, kteří by mohli mít užitek z uzavření fistule, považováni ti s průtokem krve AVF vyšším než 1,5–2 l/min a se srdečním indexem vyšším než 4 l/min/m².⁷ Tématu remodelace srdce u hyperfunkčních fistulí se věnovali i autoři z IKEM. U 14 dialyzovaných pacientů se zvýšeným srdečním výdejem (CI > 4 l/min/m²) a u 16 pacientů s normálním CI (2,5–3,8 l/min/m²) provedli redukční operaci fistule. Redukční operace, nikoliv ligace AVF, vedla k žádoucí remodelaci srdce pouze u pacientů se zvýšeným srdečním výdejem, ale ne u pacientů s normálním srdečním výdejem. Srdeční index se na rozdíl od průtoku krve ve fistuli jevil jako vhodný parametr při výběru kandidáta k intervenci na AVF.⁸

Za třetí, ligace AVF by neměla být indikována u těch pacientů, kteří jsou ohroženi rizikem selhání funkce štěpu ledviny a kterým by mohl chybět cévní přístup při návratu do dialýzy. Není proto pochyb o tom, že u mladších pacientů bychom před ligací AVF měli dát přednost zachování fistule, případně zvážit redukční operaci AVF, jak naznačuje výše uvedená studie z IKEM.

A nakonec zbývá zodpovědět otázku, kdy je nejlepší doba k ligaci AVF po transplantaci ledviny. Jako nejvhodnější se jeví

období 3–6 měsíců po transplantaci za předpokladu stabilní funkce štěpu.

Současná doporučení se nezabývají řešením AVF po úspěšné transplantaci ledviny.⁹ Ligace AVF po transplantaci má význam pouze u vybrané skupiny pacientů a nemělo by k ní docházet paušálně v celé populaci po transplantaci. Uzavření fistule by mělo být vyhrazeno pro pacienty se stabilní funkcí transplantované ledviny a v riziku vzniku srdečního selhání nebo plicní hypertenze, příp. u komplikací souvisejících

s cévním přístupem (zejména se jedná o tvorbu aneurysmat s rizikem ruptury, steal syndromu, infekce nebo vysokého průtoku ve fistulě). U ostatních pacientů se jako vhodnější jeví individualizace přístupu včetně zahrnutí preference pacienta a zvážení možnosti redukční operace. Více světla do kontroverzní tematiky by mohly přinést prospektivní studie zaměřené na snížení mortality z KV příčin a celkové mortality s vhodnou stratifikací těchto pacientů a s dostatečně dlouhou dobou sledování.

LITERATURA

1. Zoccali C, Benedetto FA, Mallamaci F, et al. Left ventricular mass monitoring in the follow-up of dialysis patients: prognostic value of left ventricular hypertrophy progression. *Kidney Int* 2004;65:1492–1498.
2. London GM, Pannier B, Guerin AP, et al. Alterations of left ventricular hypertrophy in and survival of patients receiving hemodialysis: follow-up of an interventional study. *J Am Soc Nephrol* 2001;12:2759–2767.
3. Foley RN, Parfrey PS, Kent GM, et al. Serial change in echocardiographic parameters and cardiac failure in end-stage renal disease. *J Am Soc Nephrol* 2000;11:912–916.
4. Unger P, Wissing KM, de Pauw L, et al. Reduction of left ventricular diameter and mass after surgical arteriovenous fistula closure in renal transplant recipients. *Transplantation* 2002;74:73–79.
5. van Duijnhoven EC, Cheriex EC, Tordoir JH, et al. Effect of closure of the arteriovenous fistula on left ventricular dimensions in renal transplant patients. *Nephrol Dial Transplant* 2001;16:368–372.
6. Unger P, Velez-Roa S, Wissing KM, et al. Regression of left ventricular hypertrophy after arteriovenous fistula closure in renal transplant recipients: a long-term follow-up. *Am J Transplant* 2004;4:2038–2044.
7. Basile C, Lomonte C, Vernaglion L, et al. The relationship between the flow of arteriovenous fistula and cardiac output in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2008;23:282–287.
8. Wohlfahrt P, Rokosny S, Melenovsky, et al. Cardiac remodeling after reduction of high-flow arteriovenous fistulas in end-stage renal disease. *Hypertens Res* 2016; 39:654–659.
9. Kasiske BL, Zeier MG, Chapman JR, et al. Kidney Disease: Improving Global Outcomes. KDIGO clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients: a summary. *Kidney Int* 2010;77:299–311.