

Nefrotoxicita, nebo pseudonefrotoxicita antibiotik?

Miano TA, Hennessy S, Yang W, et al. Association of vancomycin plus piperacillin–tazobactam with early changes in creatinine versus cystatin C in critically ill adults: a prospective cohort study.

Intensive Care Med 2022;48:1144–1155.

Léky se často a mnohdy skrytě podílejí na rozvoji akutního poškození ledvin (AKI) u hospitalizovaných pacientů (1 530 % všech nozokomiálních případů AKI). K vůbec nejčastějším původcům nefrotoxicity patří antibiotika. V posledních letech je pozornost věnována zejména synergické nefrotoxické kombinace vankomycinu s piperacilinem/tazobaktamem. Tato relativně levná a dostupná kombinace se díky širokému spektru, pokrývajícimu řadu nozokomiálních patogenů (meticilin-rezistentní *S. aureus*, *Pseudomonas*), stala velmi oblíbenou první volbou u mnoha život ohrožujících infekcí. Od roku 2011 začalo přibývat retrospektivních studií poukazujících na dvoj- až čtyřnásobné riziko rozvoje AKI při použití uvedené kombinace antibiotik ve srovnání s kombinací vankomycinu s jinými beta-laktamy.¹ V důsledku těchto varovných signálů varovala řada doporučených postupů před používáním uvedené kombinace antibiotik. V některých zdravotnických zařízeních v zahraničí byly dokonce z důvodu obav před touto kombinací zavedeny cílené programy na principu „antibiotic stewardship“, které uvedenou kombinaci antibiotik zcela vyřadily z klinického používání. To vše navzdory chybějícím kvalitním prospektivním důkazům a navzdory skutečnosti, že přesný mechanismus této „synergické“ nefrotoxicity nebyl dosud uspokojivě doložen.

Komentovaná studie je první prospektivní studií, která se zabývala rizikem rozvoje AKI u diskutované kombinace antibiotik. Do studie bylo zařazeno 739 pacientů, u nichž byla do 48 hodin od přijetí na jednotku intenzivní péče zahájena antibiotická léčba kombinací vankomycinu s piperacilinem/tazobaktamem, a kontrolní skupinu tvořili pacienti léčení kombinací vankomycinu s cefepimem. Obě dvě kombinace antibiotik musely být požívány déle než 48 hodin.

K monitorování funkce ledvin byl kromě kreatininu použit i cystatin C, který na rozdíl od kreatininu neprochází tubulární sekrecí, má kratší biologický poločas a citlivěji reaguje na změny glomerulární filtrace. Ze studie byli vyloučeni pacienti se známým AKI, s terminálním stadiem selhání ledvin (ESRD) a ti, kteří byli 14 dní před zahájením podávání antibiotik dialyzováni. Primárními cílovými ukazateli byly koncentrace kreatininu a cystatinu C v den zahájení podávání antibiotik a za 48–72 hodin, sekundárními ukazateli pak rozvoj AKI definovaného kreatininem 14. den, potřeba podpory funkce ledvin a mortalita 30. den. Výsledkem byl procentuálně vyšší vzestup koncentrací kreatininu druhý den po zahájení podávání kombinace vankomycinu s piperacilinem/tazobaktamem – 8,04 % (95% interval spolehlivosti [CI] 1,21–15,34) – a vyšší výskyt AKI definovaného kreatininem – poměr četnosti výskytu (rate ratio, RR) 1,34 (95% CI 1,01–1,78). Tyto změny sérové koncentrace kreatininu však nebyly doprovázeny změnami jiných biomarkerů – cystatin C: –5,63 % (95% CI –18,19 až 8,86); urea: –4,51 % (95% CI –12,83 až 4,59); stejně tak nebyl zaznamenán signifikantní rozdíl v sekundárních klinických parametrech – potřeba podpory funkce ledvin: RR 0,63 (95% CI 0,31–1,29); mortalita: RR 1,05 (95% CI 0,79–1,41). Autoři došli k závěru, že kombinace vankomycinu s piperacilinem/tazobaktamem je spojena se zvýšením rizikem AKI definovaného na podkladě kritérií kreatininu, ale nikoli na podkladě jiných biomarkerů (cystatinu C, urey). Vzestup koncentrace kreatininu také není spojen s žádným vlivem na výsledné klinické ukazatele (potřebu dialýzy, mortalitu). Tento závěr naznačuje, že podkladem změn sérové koncentrace kreatininu u zkoumané kombinace antibiotik může být „pseudo-AKI“, nikoli skutečná nefrotoxicita.

KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Martin Matějovič, Ph.D.

Zvýšení sérové koncentrace kreatininu po podání piperacilinu/tazobaktamu může být způsobeno inhibicí tubulární sekrece

kreatininu v důsledku blokády organických aniontových transportérů 1 a 3 (OAT1, OAT3). Tento fenomén „pseudonefro-

toxicity“ je známým společným mechanismem zprostředkujícím zvýšení sérové koncentrace kreatininu bez ovlivnění funkce ledvin u řady jiných léků (např. u trimetoprimu, probenecidu). Dřívější studie paradoxně poukazovaly na nefroprotektivní působení piperacilinu, kdy je v důsledku inhibice OAT1 a OAT3 na bazolaterální membráně tubulárních buněk blokován vstup potenciálně nefrotoxických léků (např. vankomycinu, gentamicinu, cisplatinu) do nitra tubulárních buněk. Omezení jejich kumulace v proximálních tubulárních buňkách je pak ochranou před nefrotoxickým působením.²⁻⁴

Rozvoj AKI má velmi silný vliv na výsledné klinické ukazatele (např. mortalitu, délku hospitalizace, potřebu náhrady funkce ledvin). Skutečný nefrotoxin by proto měl mít měřitelný dopad na tyto výsledné klinické ukazatele. Nejen komentovaná studie, ale i mnohé z předchozích retrospektivních studií takovou spojitost neprokázaly. Některé naopak demonstrovaly nižší četnost potřeby dialýzy i přes vyšší výskyt „AKI“. Názornou ilustrací této disociace je metaanalýza studií srovnávajících kombinaci vankomycinu s meropenemem oproti kombinaci vankomycinu s piperacilinem/tazobaktamem (celkem 14 511 pacientů).⁵ Navzdory významnému zvýšení výskytu „AKI“ u pacientů léčených piperacilinem/tazobaktamem nebyl pozorován žádný vliv na potřebu dialýzy či mortalitu. Zdá se tedy, že při prevenci skutečné nefrotoxicity při použití kombinace vankomycinu s piperacilinem/tazobaktamem je třeba se zaměřit na skutečného „viníka“ – vankomycin. Nefrotoxicita vankomycinu je dobře známá a je jedním z důvodů, proč by v případě jeho podávání mělo být vždy použito terapeutické monitorování koncentrace léčiva (therapeutic drug monitoring, TDM) s pečlivým udržováním údolních (trough) koncentrací v rozmezí 15–20 mg/l. AKI významně narůstá

při údolní koncentraci vankomycinu ≥ 20 mg/l ve srovnání s 15–20 mg/l (poměr šancí [OR] = 2,39; 95% CI 1,78–3,20) při stejné účinnosti a objevuje se čtyři až osm dní od zahájení léčby vankomycinem. Mechanismus toxicity vankomycinu byl dosud přičítán především vzniku tubulointersticiální nefritidy, popřípadě rozvoji akutní tubulární nekrózy, a to na základě nečetných analýz renálních biopsií. Relativně nový mechanismus popsali v roce 2021 autoři z amerického Houstonu, kteří hodnotili celkem 37 renálních biopsií od pacientů léčených vankomycinem v době odebrání biopsického vzorku.⁶ S využitím imunofluorescenčních metod, světelné a elektronové mikroskopie prokázali v 26 vzorcích přítomnost tubulárních válců složených z uromodulinu a současně vankomycinu v různém stadiu precipitace a krystalizace, především v distálních tubulech. Patogeneze vzniku těchto válců není zcela objasněna. Přítomnost uromodulinu uvnitř tubulů může vést k lokální zvýšené koncentraci vankomycinu, k jeho precipitaci a krystalizaci a k lokálnímu poškození buněk tubulárního epitelu s potenciací tubulárního poškození.

Komentovaná studie je také první, v níž bylo k monitorování nefrotoxicity léčebné kombinace využito měření cystatinu C. Ve srovnání s kreatininem je cystatin C, kromě výše uvedených výhod, také méně ovlivněn věkem, tělesnou hmotností, svalovou hmotou a mírou katabolismu. Je proto velmi cennou alternativou stanovení nebo odhadu glomerulární filtrace i v klinické praxi, a to zejména u akutních stavů, náhlých změn funkce ledvin, sarkopenie a pokročilého onemocnění jater, kde jeho znalost přispívá k přesnějšímu odhadu funkce ledvin a k bezpečnějšímu dávkování řady léků. Komentovaná studie nám ukazuje, že dalším užitečným prostorem pro využití cystatinu C je diagnostika pseudonefrotoxicity.

LITERATURA

1. Bellos I, Karageorgiou V, Pergialiotis V, Perrea DN. Acute kidney injury following the concurrent administration of antipseudomonal β -lactams and vancomycin: a network meta-analysis. Clin Microbiol Infect 2020;26:696–705.
2. Pais G, Liu J, Avedissian S, et al. Lack of synergistic nephrotoxicity between vancomycin and piperacillin/tazobactam in a rat model and a confirmatory cellular model. J Antimicrob Chemother 2020;75:1228–1236.
3. Hayashi T, Watanabe Y, Kumano K, et al. Protective effect of piperacillin against nephrotoxicity of cephaloridine and gentamicin in animals. Antimicrob Agents Chemother 1988;32:912–918.
4. Li H, Yang Q, Gui M, et al. Changes of renal transporters in the kinetic process of VCM-induced nephrotoxicity in mice. Toxicol Res (Camb) 2021;10:687–695.
5. Alshehri A, Alzahrani M, Abujamal M, et al. Comparative Risk of Acute Kidney Injury Following Concurrent Administration of Vancomycin with Piperacillin/Tazobactam or Meropenem: A Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies. Antibiotics (Basel) 2022;11:526.
6. Tantranont N, Luque Y, Hsiao M, et al. Vancomycin-Associated Tubular Casts and Vancomycin Nephrotoxicity. Kidney Int Rep 2021;6:1912–1922.