

Přínos nových dialyzačních membrán a adsorpčních technik k extrakorporálnímu odstraňování myoglobinu u pacientů s rabdomyolýzou a akutním selháním ledvin

Jerman A, Andonova M, Persic V, et al. Extracorporeal Removal of Myoglobin in Patients with Rhabdomyolysis and Acute Kidney Injury: Comparison of High and Medium Cut-Off Membrane and an Adsorber Cartridge.

Blood Purif 2022;51:907–911.

KLÍČOVÁ SLOVA: extrakorporální eliminace myoglobinu – hemoadsorpce – myoglobin – rabdomyolýza – vysokopropustné membrány

Akutní poškození ledvin (AKI) představuje nejčastější komplikaci rabdomyolýzy, jež postihuje více než polovinu pacientů s těžší formou tohoto patologického stavu.¹ Podstatnou úlohu v patogenezi postižení ledvin hraje tubulární precipitace myoglobinu uvolněného ze svalů. Standardní konzervativní léčba AKI u rabdomyolýzy zahrnuje tekutinovou podporu společně s alkalizací moči s cílem zlepšit prokrvení ledvin a zvýšit vylučování myoglobinu močí s omezením jeho usazování v tubulech.² Nicméně v případech závažného ledvinného poškození, zejména při oligurické formě, je účinnost této léčby značně limitována.

Relativně novou možností terapeutického ovlivnění poškození ledvin indukovaného rabdomyolýzou je mimotělní odstraňování myoglobinu z krve dialýzou s použitím nových hemodialyzačních membrán („high cut-off“ [HCO] a „medium cut-off“ [MCO]), které efektivně snižují sérové koncentrace látek obdobné či vyšší molekulové hmotnosti než myoglobin (18 kDa).^{3–5} Ke stejnému účelu lze využít rovněž hemoadsorpce s vysoce porézním polymerním adsorbérem, zejména v případech sepse a multiorgánového selhání jako součást komplexní léčby se současným odstraňováním prozánětlivých cytokinů.^{6,7}

Nicméně úloha mimotělního odstraňování myoglobinu v léčbě těžkého AKI spojeného s rabdomyolýzou není dosud, i přes používání v klinické praxi, zcela ověřena a prokázána, především kvůli absenci údajů o účinnosti dostupných metod a jejich srovnání.

Autoři komentované monocentrické retrospektivní studie se proto zaměřili na porovnání účinnosti tří výše

uvedených technik (hemodialýza s použitím HCO membrány Theralite®, hemodialýza s použitím MCO membrány TheraNova® a hemoadsorpce s náplní CytoSorb®).

Do studie byli zařazeni pacienti s AKI a rabdomyolýzou splňující zařazovací kritéria: AKI 2.–3. stupně (dle definice Kidney Disease: Improving Global Outcomes [KDIGO]) před zahájením hemodialýzy se současně přítomnou závažnou, ale kontrolovanou rabdomyolýzou se sérovými koncentracemi myoglobinu nad 20 000 µg/l. Pacienti podstoupili alespoň jednu hemodialyzační proceduru (HCO membrána při hemodiafiltraci s krevním průtokem 300 ml/min v trvání 6–8 h s rutinní substitucí albuminu nebo MCO membrána při hemodialýze s krevním průtokem 250 ml/min v trvání 4–6 h bez rutinní substituce albuminu nebo hemoadsorpce pomocí adsorbéru spojená s intermitentní hemodialýzou nebo kontinuálními metodami v trvání 12 h). Primárním sledovaným ukazatelem bylo snížení sérové koncentrace myoglobinu vyjádřené poměrem snížení hodnoty myoglobinu, která byla vypočtena jako $RR = (pre - post)/pre$ (pre – koncentrace myoglobinu v séru před zákrokem, $post$ – koncentrace myoglobinu v séru po zákroku). Jako bezpečnostní parametr byly mezi skupinami porovnány koncentrace albuminu před zákrokem a po něm.

Indikační kritéria splnilo 15 pacientů (10 mužů a 5 žen s průměrným věkem $58,8 \pm 15,2$ roku), kteří podstoupili celkem 28 dialyzačních procedur: 13 pacientů s HCO membránou, devět s MCO membránou a šest s adsorpční kazetou. Každý pacient byl léčen pouze jednou modalitou. Očekávané byly zjištěny významné rozdíly v délce léčby

a průtoku krve, které vyplývaly z předepsaných postupů. Naproti tomu sérové koncentrace myoglobinu před léčbou byly mezi skupinami podobné (průměrně 65 320 µg/l). Snížení koncentrace myoglobinu během procedur bylo signifikantní ve skupinách HCO membrán ($p = 0,03$) a MCO membrán ($p < 0,01$) a hraničně signifikantní ve skupině adsorbérů ($p = 0,06$). Poměry redukce myoglobinu (RR) byly ve všech skupinách srovnatelné (0,64 vs. 0,54 vs.

0,50). Hodnoty koncentrace albuminu v séru před zákrokem i po zákroku byly významně nižší ve skupině MCO ($p = 0,01$ oproti skupině HCO). Při rutinní substituci albuminu pouze ve skupině HCO zůstala sérová koncentrace albuminu během procedur stabilní ve všech podskupinách. Autoři závěrem konstatují vhodnost použití MCO membrán jako potenciálně optimální léčebné modality k léčbě AKI spojeného s těžkou rhabdomyolýzou.

KOMENTÁŘ

MUDr. Jiří Orság, Ph.D.,

III. interní klinika – nefrologická, revmatologická a endokrinologická LF UP v Olomouci a FN Olomouc

Závažné akutní poškození ledvin při rhabdomyolýze, zejména jeho oligurická forma, představuje i přes nesporné pokroky medicíny stále léčebnou výzvu. Závažnou skutečností zůstává, že 10 až 60 procent pacientů musí být minimálně po určité období léčeno náhradou funkce ledvin (RRT).⁸ Při kritických stavech pak znamená rozvoj AKI vyžadujícího RRT 59% úmrtnost ve srovnání s 22% úmrtností bez RRT.⁹

Mechanismy rozvoje AKI asociovaného s rhabdomyolýzou zahrnují ledvinou arteriální vazokonstrikci prostřednictvím aktivace systému renin-angiotenzin-aldosteron v důsledku rozvoje hypovolemie při úniku tekutiny z kapilár poškozených svalů, dále tubulární ischemické poškození a zánět. K tomu se přidává precipitace myoglobinu v ledvinovém tubulu, kde tvoří sloučeninu s uromodulinem.⁸ Samotný hem, který je obsažen v myoglobinu, rovněž způsobuje oxidační poškození buněk ledvinového tubulu.¹⁰ Sérová koncentrace myoglobinu při rhabdomyolýze koreluje s rizikem rozvoje AKI a s nutností hemodialýzy.¹¹

Odstranění nálože myoglobinu z krve mimotělní eliminační metodou může snížit tubulární precipitaci a podpořit tak zotavení ledvin. Vzhledem k molekulové hmotnosti myoglobinu (17–18 kDa) bylo toto umožněno až vývojem membrán s propustností pro větší molekuly (HCO membrána – Theralite®, MCO membrána – Theranova®). Jiným přístupem je adsorpce myoglobinu při použití adsorbérů užívaných pro odstraňování cytokinů u kritických septických stavů – CytoSorb®.

Oporu pro použití těchto metod v klinické praxi tvoří práce zahrnující většinou jednotlivé pacienty či jejich malé soubory, které ale ukázaly na potenciál výše uvedených procedur. HCO membrány účinně eliminují myoglobin při použití v rámci hemodialýzy či hemodiafiltrace, jejich nevýhodou je kromě vysoké ceny nutnost substituce albuminu.^{3,12} Tento problém řeší použití MCO membrány při klasické hemodialýze, jejímž původním účelem je zlepšit efektivitu a dlouhodobé výsledky hemodialýzy u pacientů nevhodných pro hemodiafiltraci.^{13,14}

Hemoadsorpce s použitím adsorpčních kazet představuje specifické řešení vhodné pro užší skupinu pacientů s rhabdomyolýzou v rámci kritických a septických stavů, kdy využijeme i odstraňování cytokinů.^{15,16}

V klinické praxi jsou tyto metody recentně využívány nikoliv jako prevence k zabránění rozvoji AKI, ale až při splnění dalších indikačních kritérií pro jejich využití. Tato skutečnost vychází z absence dostateku důkazů o přínosu preventivního užití eliminačních metod oproti konvenční léčbě (Cochraneův přehled provedený v roce 2014).¹⁷ Časná RRT může být ale prospěšná u pacientů, kteří mají kontraindikace k agresivní tekutinové resuscitaci.

Komentovaná práce se zaměřila na porovnání výše zmíněných metod, které jsou nyní k dispozici v klinické praxi z hlediska jejich schopnosti odstraňování myoglobinu jako hlavního patofyziologického mediátoru poškození ledvin při rhabdomyolýze. Výsledky nejsou překvapivé vzhledem k již dříve prokázané účinnosti metod samostatně. Přínosem je tedy zejména jejich srovnání, které ukazuje na podobnou schopnost eliminace myoglobinu. Pro klinické použití konkrétní metody se tak dostávají do popředí další faktory, jako jsou dostupnost a cena jednotlivých procedur či nutnost substituce albuminu. Hlavními limitacemi sdělení, jak přiznávají sami autoři, jsou zejména retrospektivní charakter studie s příliš nízkým počtem pacientů, resp. provedených výkonů a absence kontrolní skupiny.

V souhrnu lze uzavřít, že tato studie – s vědomím všech jejích limitací – přináší další důležitý střípek do mozaiky vědomostí o přínosu extrakorporálního odstraňování myoglobinu u závažného akutního ledvinového poškození při rhabdomyolýze. Byla prokázána efektivní eliminace myoglobinu z cirkulace při použití jak HCO membrán, tak MCO membrán s poukazem na výhodnost MCO membrán z hlediska funkční i nákladové efektivity a absence nutnosti substituce albuminu. Použití adsorpčních technik se jeví přínosné v situacích multiorgánového selhávání vyžadujících paralelní eliminaci zánětlivých cytokinů. K zařazení těchto metod do standardní léčby a zejména k jejich samostatnému preventivnímu použití zbývá ovšem stále prokázání jejich účinnosti oproti konzervativní léčbě v prospektivních studiích s „tvrdými“ klinickými výstupy – navrácení ledvinových funkcí či zkrácení doby trvání selhání ledvin.

LITERATURA

1. Vangstad M, Bjornaas MA, Jacobsen D. Rhabdomyolysis: a 10-year retrospective study of patients treated in a medical department. *Eur J Emerg Med* 2019;26:199–204.
2. Bosch X, Poch E, Grau JM. Rhabdomyolysis and acute kidney injury. *N Engl J Med* 2009;361:62–72.
3. Premru V, Kovač J, Buturović-Ponikvar J, et al. High cut-off membrane hemodiafiltration in myoglobinuric acute renal failure: a case series. *Ther Apher Dial* 2011;15:287–291.
4. Hutchison CA, Harding S, Mead G, et al. Serum free-light chain removal by high cutoff hemodialysis: optimizing removal and supportive care. *Artif Organs* 2008;32:910–917.
5. Kirsch AH, Lyko R, Nilsson LG, et al. Performance of hemodialysis with novel medium cut-off dialyzers. *Nephrol Dial Transplant* 2017;32:165–172.
6. Dilken O, Ince C, van der Hoven B, et al. Successful reduction of creatine kinase and myoglobin levels in severe rhabdomyolysis using extracorporeal blood purification (CytoSorb). *Blood Purif* 2020;49:743–747.
7. Scharf C, Liebchen U, Paal M, et al. Blood purification with a cytokine adsorber for the elimination of myoglobin in critically ill patients with severe rhabdomyolysis. *Crit Care* 2021;25:41.
8. Chavez LO, Leon M, Einav S, et al. Beyond muscle destruction: a systematic review of rhabdomyolysis for clinical practice. *Crit Care* 2016;20:135.
9. Woodrow G, Brownjohn AM, Turney JH. The clinical and biochemical features of acute renal failure due to rhabdomyolysis. *Ren Fail* 1995;17:467–474.
10. Van Avondt K, Nur E, Zeerleder S. Mechanisms of haemolysis-induced kidney injury. *Nat Rev Nephrol* 2019;15:671–692.
11. Premru V, Kovač J, Ponikvar R. Use of myoglobin as a marker and predictor in myoglobinuric acute kidney injury. *Ther Apher Dial* 2013;17:391–395.
12. Heyne N, Guthoff M, Krieger J, et al. High cut-off renal replacement therapy for removal of myoglobin in severe rhabdomyolysis and acute kidney injury: a case series. *Nephron Clin Pract* 2012;121:c159–c164.
13. Kirsch AH, Lyko R, Nilsson LG, et al. Performance of hemodialysis with novel medium cut-off dialyzers. *Nephrol Dial Transplant* 2017;32:165–172.
14. Weiner DE, Falzon L, Skoufos L, et al. Efficacy and safety of expanded hemodialysis with the TheraNova 400 dialyzer: a randomized controlled trial. *Clin J Am Soc Nephrol* 2020;15:1310–1319.
15. Dilken O, Ince C, van der Hoven B, et al. Successful reduction of creatine kinase and myoglobin levels in severe rhabdomyolysis using extracorporeal blood purification (CytoSorb). *Blood Purif* 2020;49:743–747.
16. Scharf C, Liebchen U, Paal M, et al. Blood purification with a cytokine adsorber for the elimination of myoglobin in critically ill patients with severe rhabdomyolysis. *Crit Care* 2021;25:41.
17. Zeng X, Zhang L, Wu T, et al. Continuous renal replacement therapy (CRRT) for rhabdomyolysis. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;(6):CD008566.