

Univerzita Karlova

1. lékařská fakulta

Autoreferát disertační práce



UNIVERZITA KARLOVA
1. lékařská fakulta

**Průchodnost dialyzačních zkratů u pacientů
podstupujících vaskulární intervenční výkony**

MUDr. Jan Kaván

Praha, 2020

Doktorské studijní programy v biomedicině

Univerzita Karlova a Akademie věd České republiky

Obor:

Předseda oborové rady: doc. MUDr. Andrea Burgetová, Ph.D.

MBA.

Školící pracoviště: Radiodiagnostická klinika VFN a 1. LF UK

Školitel: doc. MUDr. Ing. Lukáš Lambert, Ph.D.

Konzultant: doc. MUDr. Andrea Burgetová, Ph.D. MBA.

Disertační práce bude nejméně pět pracovních dnů před konáním obhajoby zveřejněna k nahlížení veřejnosti v tištěné podobě na Oddělení pro vědeckou činnost a zahraniční styky Děkanátu 1. lékařské fakulty.

Souhrn

Účel. Prvním cílem práce bylo porovnat primární a sekundární průchodnost, počet nutných reintervencí perkutánní transluminální angioplastikou (PTA) a ekonomickou výhodnost mezi PTA, implantací stentu a implantací stentgraftu v léčbě selhávajících protetických dialyzačních zkratů. Druhým cílem bylo porovnat měření reziduálního průměru v místě stenózy dialyzačního zkratu pomocí sonografie a digitální subtrakční angiografie (DSA).

Metodika. Do studie jsme randomizovali celkem 60 pacientů – po 20 pacientech k léčbě PTA, k implantaci stentu a stentgraftu. Kontrolní DSA byla provedena 3, 6 a 12 měsíců od vstupní intervence. Reziduální průměr stenóz dialyzačního zkratu jsme změřili u 20 pacientů s významnou stenózou pomocí ultrasonografie a na angiogramu z DSA.

Výsledky. Průměrná doba sledování byla 22,4 (IQR=5,7) měsíce, během ní bylo nutné provést $3,1 \pm 1,7$ reintervencí u pacientů s PTA, $2,5 \pm 1,7$ u pacientů po implantaci stentu a $1,7 \pm 2,1$ u pacientů se stentgraftem ($P=0,031$). Primární průchodnost byla 0

%, 18 %, resp. 65 % za 12 měsíců a 0 %, 18 %, resp. 37 % za 24 měsíců ($P < 0,0001$). Finanční náklady byly 7900,- € \pm 3300,- €, 8500,- € \pm 4500,- €, resp. 7500,- € \pm 6200,- € ($P = 0,45$). Průměrný reziduální průměr měřený pomocí ultrasonografie a DSA byl 1,69 \pm 0,05 mm a 1,65 \pm 0,59 mm ($P = 0,93$).

Závěr. Léčba stenózy venózní anastomózy a odvodné žíly implantací stentgraftu u selhávajícího protetického dialyzačního zkratu zlepšuje primární průchodnost a snižuje množství nutných reintervencí, ale snížení finančních nákladů k udržení průchodnosti zkratu není statisticky významné. Měření reziduálního průměru stenózy dialyzačního zkratu pomocí ultrazvuku je spolehlivé. Námi stanovený práh pro reziduální průměr 2 mm se dobře shoduje s nálezem významné stenózy na DSA.

Klíčová slova: *protetický dialyzační zkrat, perkutánní transluminální angioplastika, stent, stentgraft*

Úvod

Pacienti s terminálním renálním selháním vyžadující hemodialýzu jsou závislí na svém cévním přístupu, kterým je nejčastěji arteriovenózní zkrat na horní končetině, buď nativní (fistula, AVF) nebo protetický (graft, AVG). U většiny pacientů je dialyzační zkrat preferovaným řešením, ať už dlouhodobým nebo trvalým. Komplikace spojené s cévním přístupem u pacientů závislých na dialyzační léčbě jsou příčinou rostoucích finančních nákladů, jejich značnou část tvoří perkutánní intervence. Selhání funkce dialyzačního zkratu je ve většině případů způsobeno stenózou nebo uzávěrem a lze ho řešit perkutánní transluminální angioplastickou (PTA) a lokální trombolýzou s úspěšností přes 90 % a primární průchodností 23 % za 12 měsíců. Přes 70 % pacientů vyžaduje minimálně dvě intervence během jednoho roku. Sekundární průchodnost udržovaná vícečetnými intervencemi dosahuje pouhých 82 % za 12 měsíců a 70 % za 24 měsíců.

Ačkoliv nejčastějším perkutánním výkonem na dialyzačních zkratech je PTA, lze do míst hemodynamicky významných

restenóz zavést i stent nebo stentgraft, pokud 1) prostá PTA nebyla úspěšná (dochází k okamžitému recoilu cévy), 2) se jedná o časnou restenózu (méně než 3 měsíce od minulé PTA), 3) je přítomná disekce cévy, 4) je přítomný neodstranitelný nástěnný trombus způsobující významnou stenózu.

Naše pracoviště provádí největší počet vaskulárních intervencí na dialyzačních zkratech v ČR. Vzhledem k tomu, že řada pacientů nás musí navštěvovat opakovaně, jsme se rozhodli v předkládané práci prozkoumat možnosti, jak zlepšit průchodnost jejich dialyzačních zkratů a snížit množství restenóz a uzávěrů. Pokud dojde k uzávěru zkratu, je výkon vždy materiálově a časově náročnější a funkcionality zkratu se celkově snižuje. Hlavním cílem předkládané práce bylo srovnání intervenční léčby selhávajícího dialyzačního graftu pomocí PTA, implantace stentu a stentgraftu s ohledem na udržení průchodnosti ve střednědobém horizontu. Dalším cílem bylo srovnání měření stenózy na cévním zkratu mezi ultrazvukem a DSA s ohledem na predikci nutnosti časné intervence, aby se zabránilo úplnému uzávěru.

Léčba selhávajícího arteriovenózního dialyzačního graftu balónkovou angioplastikou, stentem a stentgraftem

Cíl práce

Cílem této práce bylo porovnat průchodnost dialyzačních zkratů po endovaskulárním ošetření stenózy třemi různými metodami, a to 1) po prosté balónkové angioplastice, 2) po implantaci stentu a 3) po implantaci stentgraftu.

Hypotéza

Hypotéza 1: Rozdíl v primární a sekundární průchodnosti stenózy AVG ošetřené endovaskulárně pomocí PTA, PTA s implantací stentu nebo stentgraftu není významný.

Hypotéza 2: Rozdíl v ceně udržování průchodného AVG v prvních dvou letech po endovaskulární léčbě stenózy pomocí PTA, PTA s implantací stentu nebo stentgraftu není významný.

Materiál a metodika

Do studie jsme zařadili celkem 60 pacientů, kteří byli randomizováni do třech skupin podle strategie léčby restenózy ve venózní anastomóze nebo odvodné žíle protetického dialyzačního zkratu. U první skupiny byla provedena prostá balónková angioplastika (PTA), u druhé skupiny byl implantován stent a u třetí skupiny byl implantován stentgraft.

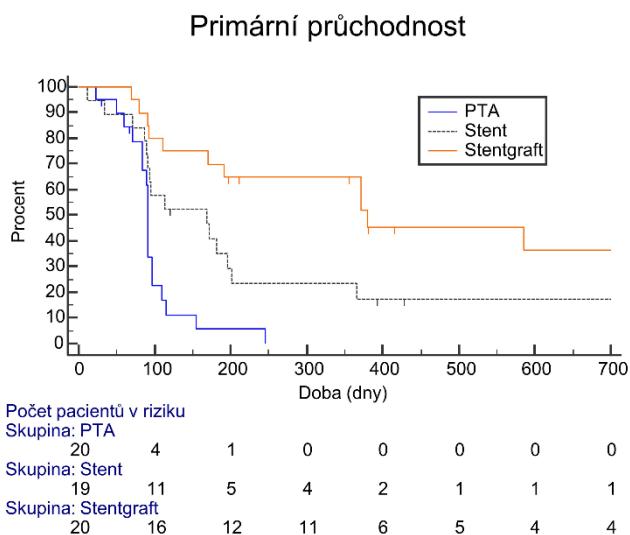
PTA byla provedena s použitím balónkového dilatačního katetru, šíře balónku byla zvolena podle šíře zdravého úseku odvodné žíly ($7,3 \pm 0,7$ mm). Ve skupině pacientů léčených implantací stentu byl použit samoexpandibilní nitinolový stent šíře $8,3 \pm 0,9$ mm a délky 55 ± 19 mm. Ve skupině pacientů léčených implantací stentgraftu byl použit samoexpandibilní nitinolový stentgraft potažený carbon-impregnovaným ePTFE. Tento stentgraft má nitinolovou kostru shodného designu s výše uvedeným stentem, čímž bylo při porovnání vyloučeno rozdílné působení kostry stentu a stentgraftu na stěnu cévy. Šíře použitého stentgraftu byla průměrně $7,7 \pm 0,6$ mm a délka byla průměrně

79 ± 29 mm. Po implantaci stentu nebo stentgraftu byla všem pacientům 3 měsíce podávána duální protidestičková léčba. Kontrolní angiografie byla u všech pacientů provedena 3, 6 a 12 měsíců po vstupní proceduře, dříve pouze z požadavku klinika (podezření na restenózu, uzávěr). Později byla angiografie provedena pouze při požadavku klinického lékaře.

Výsledky

U všech pacientů byla primární procedura technicky úspěšná. Při střední době sledování 22,4 měsíce pacienti s PTA, stentem a stentgraftem vyžadovali $3,1 \pm 1,7$; $2,5 \pm 1,7$ resp. $1,7 \pm 2,1$ ($P = 0,031$) sekundárních intervencí. Primární průchodnost za 12 měsíců byla ve skupině PTA 0 %, ve skupině stentů 18 % a ve skupině stentgraftů 65 %. Primární průchodnost za 24 měsíců byla ve skupině PTA 0 %, ve skupině stentů 18 % a ve skupině stentgraftů 37 % ($P < 0,0001$, Obrázek 1). Sekundární průchodnost za 12 měsíců byla ve skupině PTA 94 %, ve skupině stentů 84 % a ve skupině stentgraftů 89 %. Sekundární průchodnost za 24 měsíců byla ve skupině PTA 94 %, ve skupině stentů 84 % a ve

skupině stentgraftů 79 % ($P=0,58$). Celkové finanční náklady na udržení průchodnosti zkratu během dvou let včetně primární procedury byly ve skupině PTA 7 900,- \pm 3 300,- €; ve skupině stentů 8 500,- \pm 4 500,- € a ve skupině stentgraftů 7 500,- \pm 6 200,- € ($P=0,45$). Pacienti, kterým byl implantovaný stentgraft, měli nejlepší primární průchodnost ($P<0,0001$), ale mezi skupinami nebyl významný rozdíl v sekundární průchodnosti ($P=0,58$).



Obrázek 1. Primární průchodnost ve skupinách s PTA, stentem a stentgraftem.

Diskuse

Naše výsledky s primární průchodností 65 % a 37 % za 12 resp. 24 měsíců ve skupině pacientů s protetickým zkratem léčených implantací stentgraftu jsou srovnatelné s širším rozpětím výsledků publikovaných jinými autory. V kontextu nízkých nákladů na práci lékaře v ČR však není rozdíl v nákladové efektivitě významný, nicméně i samotné snížení počtu nutných výkonů by mělo být vnímáno jako benefit pacienta. Technická úspěšnost implantace stentů a stentgraftů v naší studii je srovnatelná s jinými studiemi, které udávají úspěšnost blížící se 99 % a potvrzují bezpečnost obou metod.

Závěr

Naše studie potvrdila, že léčba selhávajícího dialyzačního zkratu z důvodu restenózy v anastomóze nebo na odvodné žíle implantací stentgraftu významně zvyšuje primární průchodnost a snižuje počet nutných následných reintervencí v porovnání s prostou PTA a implantací stentu. Ekonomická analýza ukázala,

že pokles nákladů pro udržení průchodnosti zkratu není statisticky významný.

Hypotézy

Hypotéza 1: Rozdíl v primární a sekundární průchodnosti stenózy AVG ošetřené endovaskulárně pomocí PTA, PTA s implantací stentu nebo stentgraftu není významný.

- hypotéza zamítnuta

Hypotéza 2: Rozdíl v ceně udržování průchodného AVG v prvních dvou letech po endovaskulární léčbě stenózy pomocí PTA, PTA s implantací stentu nebo stentgraftu není významný.

- hypotéza nebyla zamítnuta

Publikace: Kavan J, Kudlicka J, Malik J, Chytilova E, Lambert L, Slavikova M, et al. Treatment of failing arterio-venous dialysis graft by angioplasty, stent, and stent graft: Two-years analysis of patency rates and cost-effectiveness. Exp Ther Med 2019;18(5):4144-50. IF 1,448

Srovnání ultrasonografie a angiografie v hodnocení stenózy dialyzačního přístupu

Na zhoršující se funkčnost dialyzačního zkratu na podkladě rozvíjející se stenózy lze usuzovat z fyzikálního vyšetření a hemodynamického monitoringu v průběhu dialýzy (objem krve, krevní tlak, průtok). Přímé zobrazení stenózy lze ještě před samotnou DSA provést Dopplerovskou ultrasonografií (DUS). Jedná se o neinvazivní levnou metodu, která je v řadě center využívána nejen při podezření na stenózu, ale i k pravidelnému monitorování průchodnosti dialyzačního zkratu. O preventivním přístupu k dialyzačním zkratům se ale vede diskuse, jelikož studie jiných autorů jeho přínos nedokázaly potvrdit. Tento rozdíl si lze vysvětlit odlišnou definicí významné stenózy. V případě významné stenózy u pacienta provádíme PTA, zatímco u „hraniční“ stenózy provedeme kontrolní DUS vyšetření. Ukázalo se, že řada „hraničních“ stenóz u AVG je dlouhodobě stabilních, nevyžaduje provedení PTA a má nízké riziko trombózy.

Kromě tradičních DUS parametrů měřených u stenóz (urychlení toku, redukce průřezu lumen) měříme i reziduální šíři lumen (RD, reziduální diametr) – hodnoty 2 mm a méně rovněž svědčí pro významnou stenózu. Cílem této části práce bylo srovnání DUS v hodnocení reziduální šíře lumen ve stenóze dialyzačního cévního přístupu s DSA jako zlatým standardem, abychom ověřili spolehlivost DUS.

Hypotézy

Hypotéza 1: Rozdíl ve změřeném průměru stenózy cévního dialyzačního přístupu pomocí ultrazvuku a DSA není významný.

Materiál a metodika

Do studie bylo zařazeno 20 pacientů s významnou stenózou dle DUS v úrovni tepny, žilní anastomózy graftu, nebo odvodné žíly.

Žilní přístup byl v zobrazitelném rozsahu vyšetřen DUS s použitím dynamického B módu a Dopplerovského barevného mapování. Při podezření na stenózu na základě „aliasingu“

v barevném záznamu nebo morfologického zúžení tepny v B módu jsme celkem třikrát změřili reziduální průměr, systolickou rychlost (PSV – peak systolic velocity) prestenoticky a ve stenóze a tyto rychlosti vydělili (PSR – peak systolic ratio). Při vyšetření jsme provedli odhad průtoku cévního přístupu vypočítaný jako průřez lumen násobený průměrnou rychlostí. V případě AVG byl průtok měřen v žilní části protézy nejméně 2 cm před žilní anastomózou, u nativních AVF v brachiální tepně.

Významná stenóza byla definována jako:

Kombinace snížení průměru lumen o 50 % a více v B módu a PSR > 2 spolu s alespoň jedním z následujících kritérií:

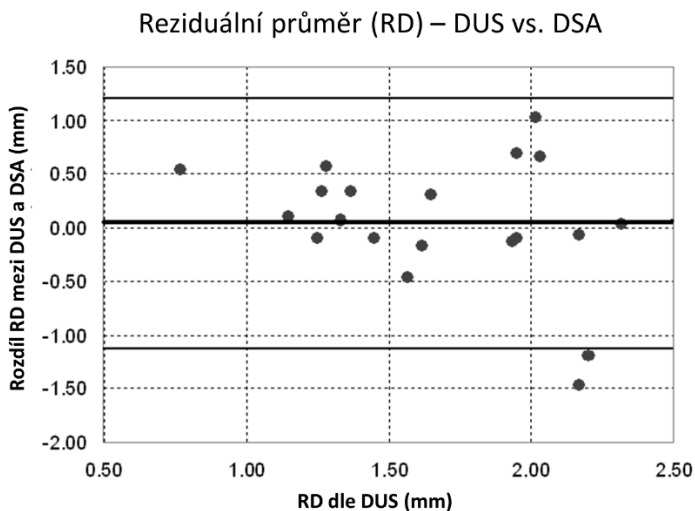
- (1) reziduální průměr < 2,0 mm
- (2) nízký průtok krve (< 600 mL / min)
- (3) snížení krevního toku o > 25 % od předchozího vyšetření.

Stenózy bez jakéhokoli dalšího kritéria byly považovány za hraniční s DUS kontrolou během 10 týdnů. Pacienti s významnými

stenózami byli indikováni k DSA, kde jsme rovněž měřili reziduální průměr ve stenóze.

Výsledky

DSA prokázala významné stenózy (nad 65 %) ve všech případech. Průměrný RD měřený pomocí DUS a DSA byl $1,69 \pm 0,05$ mm a $1,65 \pm 0,59$ mm ($P=0,93$). Variační koeficient byl $3,88 \pm 3,38\%$ u ultrazvuku a $18,0 \pm 15,6\%$ u DSA. Třináct z patnácti stenóz s průměrem < 2 mm mělo na DSA stenózu $>85\%$. Zbylé dva byly na DUS nadhodnoceny (1,4 vs. 2,9 mm a 1,6 vs. 2,8 mm) kvůli omezené přehlednosti DUS v místě stenózy na podkladě kalcifikací, nicméně i tak byly hemodynamicky významné. Srovnání měření RD na DUS a DSA jako zlatého standardu je zobrazeno na Bland-Altmanově grafu (Obrázek 2).



Obrázek 2: Bland-Altmanův graf srovnání měření reziduálního průměru (RD) na DUS a DSA jako zlatého standardu.

Diskuse

Tato studie ukázala, že měření RD na DUS je ve zkušených rukou srovnatelné s měřením na DSA. Měření zbytkového průměru pomocí DUS je přesné, stejně jako další kritéria pro hemodynamicky významné stenózy, protože všechny stenózy u pacientů splňující toto kritérium byly na DSA hodnoceny jako hemodynamicky významné a byly řešeny PTA. Lze proto říct, že

RD 2,0 mm je spolehlivé dodatečné kritérium pro predikci významné stenózy na AVF nebo AVG.

Závěr

Domníváme se, že přesnější definice kritérií pro významnou stenózu je nezbytná pro to, aby sledování pacientů pomocí DUS mělo praktický význam. Výhodou je zúžení kritéria současným použitím morfologie stenózy a spektrální dopplerovské křivky a u tzv. „hraničních“ stenóz provedení kontrolního vyšetření pomocí DUS.

Hypotézy

Hypotéza 1: Rozdíl ve změřeném průměru stenózy cévního dialyzačního přístupu pomocí UZ a DSA není významný.

- Nebyla zamítnuta.

Publikace: Kudlicka J, Kavan J, Tuka V, Malik J. More precise diagnosis of access stenosis: ultrasonography versus angiography.

J Vasc Access 2012;13(3):310-4. IF 1,47