

AKIKI versus ELAIN aneb je načasování náhrady funkce ledvin zásadní u kriticky nemocných?

Zarbock A, Kellum JA, Schmidt C, et al.

Initiation Strategies for Renal-Replacement Therapy in the Intensive Care Unit. N Engl J Med 2016;375:122–133.
Effect of Early vs Delayed Initiation of Renal Replacement Therapy on Mortality in Critically Ill Patients With Acute Kidney Injury: The ELAIN Randomized Clinical Trial. JAMA 2016;315:2190–2199.

Většina tradičních učebních textů řadí mezi absolutní indikace k zahájení náhrady funkce ledvin u pacientů s akutním selháním ledvin některé krajní situace, jakými jsou hyperkalémie ($\geq 6,5$ mmol/l), pokročilá azotémie (urea ≥ 35 mmol/l), urémie (encefalopatie, perikarditida), těžká acidóza (pH $< 7,1$), plicní otok. Tyto indikace, zejména arbitrárně zvolené hodnoty některých laboratorních ukazatelů, však nejsou univerzálně aplikovatelné v prostředí intenzivní péče, tj. u většiny kriticky nemocných, u kterých zvažujeme použití kontinuální mimotělní náhrady funkce ledvin (continuous renal replacement therapy, [(C)RRT]). V názorech na optimální načasování zahájení (C)RRT však existuje značná nejednotnost.

Stále není doloženo, zda může časnější napojení pacienta a z toho plynoucí rychlejší kontrola metabolické homeostázy, efektivnější kontrola volémie a v teoretické rovině i kontrola zánětlivé odpovědi příznivě ovlivnit léčebný výsledek a prognózu pacientů. Obhájci zdrženlivější taktiky v indikaci k (C)RRT argumentují riziky, která jsou s metodami náhrady funkce ledvin (renal replacement therapy, RRT) spojena (kanylace, antikoagulace, ztráty stopových prvků, vitaminů, aminokyselin, ovlivnění koncentrací antibiotik, bioinkompatibilita, cena), a tím, že časným napojením můžeme léčit i pacienty, u kterých by došlo ke spontánní reparaci renálních funkcí, a kteří by tudíž byli mimotělní eliminaci zbytečně vystaveni.

TAB. 1 Hlavní rozdíly mezi studiemi ELAIN a AKIKI

Charakteristika	ELAIN	AKIKI
Původ studie	Německo	Francie
Počet pracovišť	1	31
Počet pacientů	231	620
Kritérium pro časné zařazení	KDIGO stadium 2	KDIGO stadium 3
Kritérium pro odložené zařazení	KDIGO stadium 3	Specifická kritéria*
Průměrné SOFA skóre	16	11
Primární cíl	90denní mortalita	60denní mortalita
Mortalita v časné skupině	39,3 %	48,5 %
Mortalita v odložené skupině	54,7 %	49,7 %
Úvodní RRT modalita	CVVHDF	55 % IHD, 45 % CRRT

* Oligurie/anurie více než 72 hodin, urea > 40 mmol/l, K > 6 mmol/l, pH $< 7,15$, akutní plicní otok s hypoxémií.

CVVHDF – kontinuální venovenózní hemodiafiltrace (continuous venovenous hemodiafiltration); CRRT – kontinuální mimotělní náhrada funkce ledvin (continuous renal replacement therapy); IHD – intermitentní hemodialýza; KDIGO – Kidney Disease Improving Global Outcomes; RRT – náhrada funkce ledvin (renal replacement therapy); SOFA – skórovací systém umožňující hodnocení závažnosti systémové zánětlivé odpovědi organismu na zátěž (Sequential Organ Failure Assessment)

S velkými nadějemi byly proto očekávány výsledky dvou studií – AKIKI a ELAIN.

Francouzská multicentrická studie Artificial Kidney Initiation in Kidney Injury (AKIKI trial) zahrnovala 620 pacientů s akutním poškozením ledvin (acute kidney injury, AKI) stadia 3 podle definice mezinárodní organizace věnující se zlepšování péče o pacienty s onemocněním ledvin (Kidney Disease Improving Global Outcomes, KDIGO). Všichni pacienti zařazení do studie byli na umělé plicní ventilaci (UPV) a/nebo hemodynamicky nestabilní s potřebou užití vazopresoru. U žádného z nich nebyla přítomna život ohrožující komplikace renální dysfunkce (jinak neřešitelná hyperkalémie, kritická metabolická acidóza, plicní otok atd.), které by byly indikací pro neodkladné zahájení RRT. Následně byli pacienti randomizováni do dvou skupin. V tzv. časně skupině byla RRT zahájena do šesti hodin od stanovení diagnózy AKI stadia 3. V tzv. odložené skupině byla náhrada funkce ledvin zahájena teprve v případě rozvoje komplikací, které byly definovány jako oligurie > 72 ml/h, S-Urea > 40 mmol/l, S-Kalium > 6 mmol/l, pH < 7,15 nebo akutní plicní edém se signifikantní hypoxémií. Primárním cílovým ukazatelem byl vliv na mortalitu v 60. dni. Primární cíl nebyl napojením na RRT ovlivněn (mortalita 48,5 % ve skupině

„časně“ vs. 49,7 % ve skupině „pozdní“). Téměř u poloviny pacientů ve skupině pozdějšího napojení nebyla RRT vůbec zahájena a došlo ke spontánní úpravě ledvinných funkcí.

V německé studii z jediného klinického pracoviště nazvané Early versus Late Initiation of Renal Replacement Therapy (ELAIN study) bylo zařazeno 231 kriticky nemocných, převážně chirurgických pacientů s AKI stadia 2. Podmínkou zařazení do studie byla současně přítomnost sepse, vazopresorická podpora, k léčbě refrakterní tekutinové přetížení nebo současný nový rozvoj non-renálního orgánového selhání. Zároveň musela být zvýšena koncentrace plazmatického lipokalinu asociovaného s gelatinázou neutrofilů (NGAL) na hodnotu vyšší než 150 ng/ml. Náhrada funkce ledvin byla zahájena „časně“ u 112 pacientů do osmi hodin po dosažení AKI stadia 2, v „pozdní“ skupině pak po 12 hodinách od dosažení stadia AKI 3. V této práci byla pak devadesátidenní mortalita signifikantně nižší ve skupině časnějšího zahájení RRT (39,3 % vs. 54,7 %, $p = 0,03$). Obdobně příznivě byly ovlivněny i další sledované parametry jako kratší doba na UPV, méně dní na RRT, kratší doba pobytu v nemocnici, rychlejší zotavení ledvinných funkcí. Základní srovnání obou studií ukazuje **tab. 1**.

KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Martin Matějovič, Ph.D., MUDr. Jiří Chvojka, Ph.D.

Uvedené studie jsou dosud dvěma největšími zabývajícími se otázkou časování náhrady funkce ledvin (RRT) u kriticky nemocných pacientů s akutním poškozením ledvin. Jejich zcela protichůdné výsledky bohužel přinášejí více otázek než odpovědí a současně vybízí k zamyšlení nad tím, co je příčinou a zda vůbec jsou výsledky přínosné pro klinickou praxi. Na prvním místě je nutné zmínit limitace plynoucí z velikosti obou studií. Přesto, že studie byly z hlediska designu pečlivě připraveny, ani jedna nemá statistickou sílu prokázat reálný vliv na mortalitu. Zejména ve studii ELAIN dosahuje tzv. low fragility index hodnoty 3. Jinými slovy, tři nepřezít v „časně“ skupině navíc či tři přezít v „odložené“ skupině by již smazali statistickou významnost. Pozornosti nemůže uniknout ani samotný časový rozdíl mezi skupinou časně a pozdější intervence ve studii ELAIN. Medián rozdílu mezi časným a odloženým zahájením RRT byl ve skutečnosti 21 hodin. Je značně nepravděpodobné, že tak malý časový rozdíl bude zodpovědný za tak značný přínos pro snížení mortality (15% snížení absolutní mortality!). Z dalších možných příčin protichůdných závěrů studie je nutné zmínit významné rozdíly mezi populacemi pacientů. Zatímco ve studii AKIKI byl refrakterní plicní otok vylučovacím kritériem, ve studii ELAIN byl přítomen přibližně u tří čtvrtin pacientů. Prospěch z časně intervence bez ohledu na stupeň akutního poškození ledvin (AKI) se u této podskupiny logicky nabízí. Studie ELAIN také zahrnovala významně více pacientů s chronickým onemocně-

ním ledvin stadia 3 (41 % vs. méně než 10 % ve studii AKIKI) a na rozdíl od AKIKI (case mix) téměř výlučně chirurgické kriticky nemocné pacienty. V klinické praxi je obtížné si představit, že bychom napojili na RRT pacienta čistě z důvodů AKI ve stadiu 2. Je tudíž také možné, že pacienti zařazení do časně skupiny ve studii ELAIN byli méně nemocní, a nemusí proto překvapit, že klinické výsledky této skupiny jsou celkově lepší. Studie ELAIN tak v sobě nese značné riziko, že lékaři nepřiměřeně nadhodnotí pravděpodobnost, že časnější napojení pacienta na některou z metod RRT je pro pacienty prospěšné. Ani závěry studie AKIKI nejsou jednoduše zevšeobecnitelné a definitivně platné. Za zmínku stojí skutečnost, že více než 50 % hemodynamicky nestabilních pacientů bylo v úvodu léčeno intermitentní hemodialýzou a že modalita RRT nebyla ve studii nijak standardizována. Lze však jen spekulovat, do jaké míry toto ovlivnilo celkový výsledek studie.

Klinické rozhodnutí týkající se indikace a načasování (C)RRT zůstává velmi komplexním dějem, který je umocněn absencí definitivních důkazů, podle nichž bychom mohli postupovat. Při rozhodování o zahájení (C)RRT má zcela zásadní význam charakter základního onemocnění, které je příčinou akutního selhání funkce ledvin a reakce na úvodní léčbu. Je nezbytné odlišit izolované akutní poškození ledvin (AKI) od AKI, které je součástí akutního systémového onemocnění s víceorgánovým postižením (sepsa, polytrauma, pooperační komplikace, popáleniny, pankreatitida apod.).

Nepříznivý vývoj hemodynamické situace (šokový stav), progredující metabolická acidóza a hyperlaktatémie, trvající oligurie, rozvoj multitorgánové dysfunkce, k diuretikům rezistentní tekutinové přetížení, to jsou příklady okolností, které tvoří základní klinický argument pro zahájení (C)RRT zcela nezávislý na absolutních hodnotách sérové urey či sérového kreatininu. Snaha standardizovat načasování RRT u kriticky

nemocných do kategorie „časné“ nebo „odložené“ či „pozdější“ bez jakéhokoliv holistického, individualizovaného vyhodnocení klinického kontextu v sobě nese zjevné riziko obou přístupů. Do doby, než budeme mít k dispozici výsledky dalších velkých randomizovaných studií (STARRT-AKI a IDEAL-ICU), zůstane načasování náhrady funkce ledvin u kriticky nemocných z velké části tím pravým „ars medicinae“.