

Kdy zahájit náhradu funkce ledvin u akutního poškození ledvin – konec spekulacím?

STARRT-AKI Investigators, et al. Timing of Initiation of Renal-Replacement Therapy in Acute Kidney Injury. *N Engl J Med* 2020;383:240–251.

Frekvence používání náhrady funkce ledvin u těžších forem jejich akutního poškození (AKI) je celosvětově stále na vzestupu. Kontinuální metody náhrady funkce ledvin (CRRT) jsou nejčastěji používanými technologiemi orgánové podpory u kriticky nemocných pacientů na jednotkách intenzivní péče (JIP). Nefrologům ani intenzivistům nečiní problém rozhodnout o napojení pacienta na některou z forem náhrady funkce ledvin (RRT) v případech život ohrožujících komplikací AKI (jinak neřešitelné závažné hyperkalemie, plicní otok, projevy uremie či život ohrožující intoxikace dialyzovatelným jedem). Klinické dilema však nastává v případech těžších forem AKI bez přítomnosti uvedených absolutních indikací. Typickým příkladem je pacient v septickém šoku s multiorganovou dysfunkcí, jejíž součástí je i závažné AKI. V těchto situacích je rozhodnutí o zahájení RRT obvykle velmi individuální, zohledňující poměr mezi přínosem a riziky a často také zvyklosti/filozofii pracoviště. Zastánci časného napojení na RRT argumentují teoretickým přínosem časné kontroly homeostázy (tekutinové, elektrolytové, acidobazické, eliminací toxických solutů, či dokonce mediátorů zánětlivé odpovědi) a tím zmírněním inflamatorního prostředí a rychlejším dosažením hemodynamické stability. Odpůrci příliš časných indikací, resp. obhájci zdrženlivější taktiky v indikaci k (C)RRT poukazují na rizika komplikací (cévní přístup, bioinkompatibilita membrán, důsledky antikoagulačních opatření, riziko hemodynamické nestability, často nečitelný zásah do farmakokinetiky léků, především antibiotik, nekontrolované ztráty stopových prvků, vitaminů, aminokyselin, opožděné zotavení funkce ledvin, napojení pacientů s perspektivou spontánního zotavení, nároky finanční a personální apod.). Hlavní příčinou sporů v otázce správného načasování RRT je značná heterogenita (ve smyslu studované populace a definice „časné“ a „oddálené“ indikace k RRT) dosud provedených klinických studií a z toho plynoucí ostrá protichůdnost jejich závěrů – studie ELAIN (JAMA, 2016), AKIKI (NEJM, 2016), IDEAL-ICU (NEJM, 2018). Velké očekávání tedy provázelo výsledky studie

STARRT-AKI (Standard versus Accelerated initiation of Renal Replacement Therapy in Acute Kidney Injury trial).

Do studie STARRT-AKI (15 zemí, 168 JIP, 2015–2019) bylo zařazeno 3 019 kriticky nemocných pacientů s těžkou formou AKI. Ta byla definována splněním jedné ze tří podmínek: dvojnásobné zvýšení koncentrace kreatininu oproti výchozí hodnotě, hodnota kreatininu v séru > 354 $\mu\text{mol/l}$, diuréza < 6 ml/kg za 12 hodin. Vyloučeni byli pacienti splňující v době randomizace absolutní indikace k RRT. Do studie nebyli rovněž zařazeni nemocní s pokročilým chronickým onemocněním ledvin či pacienti se specifickou příčinou AKI (rychle progredující glomerulonefritida [RPGN], trombotická trombocytopenická purpura [TTP], akutní intersticiální nefritida [AIN]). Pacienti byli randomizováni buď do skupiny „časného, resp. akcelerovaného“ napojení na RRT (zahájení co nejdříve, nejpozději do 12 hodin od naplnění kritérií těžkého AKI), nebo do skupiny „kontrolní, resp. odložené“ (zahájení RRT při perzistujícím AKI s nárůstem koncentrace kreatininu > 50 % nad hodnotu v době randomizace či při splnění některé z absolutních indikací). Průměrná hodnota kreatininu ve skupině „časné“ byla v době zahájení RRT 327 $\mu\text{mol/l}$, ve skupině „odložené“ 433 $\mu\text{mol/l}$. Forma RRT byla v gesci ošetřujícího lékaře (CRRT 68 % vs. 70 %; intermitentní hemodialýza [IHD] 27 % vs. 25 %; prodloužená hemodialýza s nízkou účinností [SLED] 5 % vs. 4 %). Regionální citrát byl nejčastější formou antikoagulace okruhu.

Náhrada funkce ledvin byla zahájena u 97 % pacientů ve skupině „časné“ strategie a jen u 62 % pacientů ve skupině „odložené“ strategie. Nebyly shledány žádné rozdíly v 90denní mortalitě (44 % v obou skupinách, primární cílový ukazatel studie, analýza podle původního léčebného záměru [intention to treat, ITT]). Pacienti randomizovaní do „časné“ skupiny měli větší pravděpodobnost, že zůstanou v 90 dnech závislí na náhradě funkce ledvin (10 % vs. 6 %) s častější potřebou rehospitalizace (21 % vs. 7 %). Nežádoucí příhody (zejména hypotenze, hypofosfatemie) byly rovněž častější v „časné“ skupině (23 % vs. 17 %). Bez rozdílu mezi skupinami byly mortalita na JIP, v nemocnici a všechny předdefinované podskupiny.

KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Martin Matějovič, Ph.D.

Studie STARRT-AKI poskytuje zatím nejrobustnější důkazy v otázce načasování RRT u kriticky nemocných pacientů se závažnou formou AKI. Výsledky jsou díky rozsáhlé multicentrické, globální povaze široce aplikovatelné (externí validita). Uspořádání a vlastní provedení studie nezavádávají legitimní důvody k hrubému zpochybnění výsledků. Jak tedy tato studie promluví do interpretace kontroverzních nedávných randomizovaných kontrolovaných studií (ELAIN, AKIKI, IDEAL-ICU), a především, jak ovlivní klinickou praxi? Stručné srovnání všech těchto studií poskytuje **tabulka 1**.

Všechny multicentrické studie shodně ukazují, že časné zahájení RRT (jakkoliv problematicky je otázka načasování definovatelná) nepřináší pacientům větší naděje na přežití, a shodně také dokládají, že časná intervence vede ke zbytečnému napojení nemalého počtu pacientů na mimotělní metodu. STARRT-AKI navíc vysílá silný signál, že časné a zřejmě i každé zbytečné napojení pacienta na RRT může negativně ovlivnit obnovení renálních funkcí. STARRT-AKI také podporuje závěry studie IDEAL-ICU, a sice to, že ani samotná populace pacientů s AKI v sepsi či septickém šoku nemá z časné indikace RRT žádný prospěch. Velmi důrazně tak zpochybňuje, resp. vyvrací stále živé teoretické naděje, že kromě klasických

účinků (kontrola volemie, acidobazické rovnováhy, elektrolytů, clearance uremických toxinů) může RRT příznivě ovlivnit osud pacientů svými „non-klasickými“ účinky (clearance toxických mediátorů – prozánětlivých cytokinů a alarminů [damage (danger)-associated molecular patterns, DAMPs]). Je potřeba konečně přijmout skutečnost, že stávající konvenční metody náhrady funkce ledvin nemají enigmatické pluripotentní účinky, tj. schopnost zasáhnout příznivě do složité patofyziologie kritických stavů.

Metody náhrady funkce ledvin mají v péči o kriticky nemocné zcela jistě své nezastupitelné místo. Díky klinickým studiím STARRT-AKI, AKIKI a IDEAL-ICU se nicméně pozvolna řadí po bok jiným intervencím z prostředí intenzivní péče, u kterých zdrženlivější konzervativní přístup (strategie „watchful waiting“, či dokonce „less is more“) vedl k lepším léčebným výsledkům, či přinejmenším k non-inferioritě. Ukazuje se také, že jsme si diskusí nad časným versus odloženým načasováním RRT zřejmě kladli špatnou otázku. Ptejme se nyní při úvahách o indikaci k napojení pacienta na některou z metod RRT otázkou „proč“, nikoliv „kdy“. RRT jsou a zřejmě na dlouho ještě zůstanou pouze částečnou náhradou funkce ledvin, bez jiných „enigmatických“ účinků.

TAB. 1 Srovnání klíčových studií k otázce načasování RRT u AKI

	ELAIN	AKIKI	IDEAL-ICU	STARRT-AKI
Uspořádání (všechny byly RCT)	Monocentrická Chirurgický typ JIP Německo N = 231	Multicentrická Francie N = 620	Multicentrická Francie N = 488	Multicentrická Mezinárodní N = 2 927
Závažnost AKI a kritéria „časné“ RRT	Stadium AKI 2 dle KDIGO + NGAL > 150 mg/ml	Stadium AKI 3 dle KDIGO Všichni UPV a/nebo vazopresory	RIFLE-F AKI Časný septický šok	Stadium AKI 2 nebo 3 dle KDIGO Kriticky nemocní
Časový rámec pro časné zahájení RRT	Do 8 hodin	Do 6 hodin	Do 12 hodin	Do 12 hodin
Počet léčených (%) RRT (časná vs. pozdní)	100 % vs. 91 %	98 % vs. 51 %	97 % vs. 62 %	97 % vs. 62 %
Mortalita (časná vs. pozdní)	90 dní 39 % vs. 54 %	60 dní 49 % vs. 50 %	90 dní 58 % vs. 54 %	90 dní 44 % vs. 44 %
Další významná zjištění	Délka potřeby RRT, zotavení funkce ledvin a doba UPV ve prospěch časného napojení	61 % přeživších v „odložené“ skupině si nevyžádalo RRT + méně katéetrových infekcí	Délka potřeby RRT, zotavení funkce ledvin a doba UPV ve prospěch „časné“ skupiny	Větší % nežádoucích účinků, závislosti na RRT, nutnost rehospitalizací u „časné“ skupiny
Limitace	Riziko zkreslení výsledků – mnoho pacientů s časným zahájením se mohlo zotavit i bez potřeby RRT Low fragility index 3	Nízká externí validita = 50 % léčených IHD 30 % s CRRT	Nekonzistence mezi kritérii KDIGO a RIFLE AKI	Různorodost času zahájení RRT v „odložené“ skupině
Reference	Zarbock a spol., JAMA 2016	Gaudry a spol., NEJM 2016	Barbar a spol., NEJM 2018	Bagshaw a spol., NEJM 2020

AKI – akutní poškození ledvin; CRRT – kontinuální RRT; IHD – intermitentní hemodialýza; JIP – jednotka intenzivní péče; KDIGO – Kidney Disease: Improving Global Outcomes; N – počet pacientů; NGAL – lipokalin asociovaný s želatinázou neutrofilů; RCT – randomizovaná kontrolovaná studie; RRT – náhrada funkce ledvin; UPV – umělá plicní ventilace.