

ORIGINAL ARTICLE

Initiation Strategies for Renal-Replacement Therapy in the Intensive Care Unit

Stéphane Gaudry, M.D., David Hajage, M.D., Frédérique Schortgen, M.D., Laurent Martin-Lefevre, M.D., Bertrand Pons, M.D., Eric Boulet, M.D., Alexandre Boyer, M.D., Guillaume Chevrel, M.D., Nicolas Lerolle, M.D., Ph.D., Dorothée Carpentier, M.D., Nicolas de Prost, M.D., Ph.D., Alexandre Lautrette, M.D., Anne Bretagnol, M.D., Julien Mayaux, M.D., Saad Nseir, M.D., Ph.D., Bruno Megarbane, M.D., Ph.D., Marina Thirion, M.D., Jean-Marie Forel, M.D., Julien Maizel, M.D., Ph.D., Hodane Yonis, M.D., Philippe Markowicz, M.D., Guillaume Thiery, M.D., Florence Tubach, M.D., Ph.D., Jean-Damien Ricard, M.D., Ph.D., and Didier Dreyfuss, M.D., for the AKIKI Study Group*

- **Caroline LEFEVRE , interne DESAR**
- **Faculté de Médecine de Nancy, Université de Lorraine**
- **Présentation session DESC Réanimation médicale métabolisme/nutrition/néphrologie du 05 et 06 juin 2018**



INTRODUCTION

- **Définition:**

AKI



AKI is defined as any of the following (*Not Graded*):

- Increase in SCr by ≥ 0.3 mg/dl (≥ 26.5 μ mol/l) within 48 hours; or
- Increase in SCr to ≥ 1.5 times baseline, which is known or presumed to have occurred within the prior 7 days; or
- Urine volume < 0.5 ml/kg/h for 6 hours.

- **Classification:**

Table 2 | Staging of AKI

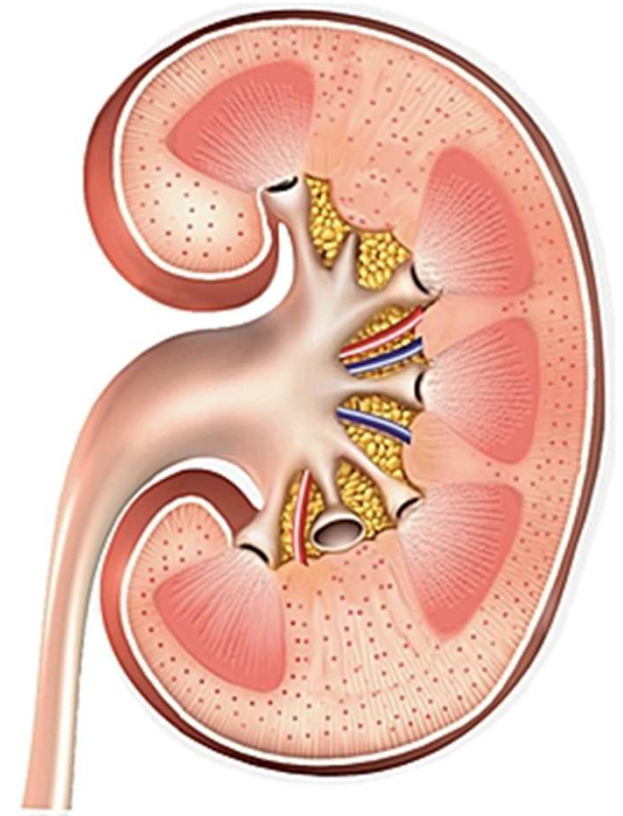
Stage	Serum creatinine	Urine output
1	1.5–1.9 times baseline OR ≥ 0.3 mg/dl (≥ 26.5 μ mol/l) increase	< 0.5 ml/kg/h for 6–12 hours
2	2.0–2.9 times baseline	< 0.5 ml/kg/h for ≥ 12 hours
3	3.0 times baseline OR Increase in serum creatinine to ≥ 4.0 mg/dl (≥ 353.6 μ mol/l) OR Initiation of renal replacement therapy OR, In patients < 18 years, decrease in eGFR to < 35 ml/min per 1.73 m ²	< 0.3 ml/kg/h for ≥ 24 hours OR Anuria for ≥ 12 hours

INTRODUCTION

- **Critères d'Épuration Extra- Rénale (EER):**

- Hyperkaliémie
- Acidose
- OAP réfractaire
- Anurie

- **En dehors de ces critères:**



INTRODUCTION



	AKI Stage		
High Risk	1	2	3
Discontinue all nephrotoxic agents when possible			
Ensure volume status and perfusion pressure			
Consider functional hemodynamic monitoring			
Monitor Serum creatinine and urine output			
Avoid hyperglycemia			
Consider alternatives to radiocontrast procedures			
	Non-invasive diagnostic workup		
	Consider invasive diagnostic workup		
		Check for changes in drug dosing	
		Consider Renal Replacement Therapy	
		Consider ICU admission	
			Avoid subclavian catheters if possible



ORIGINAL ARTICLE

Initiation Strategies for Renal-Replacement Therapy in the Intensive Care Unit

Stéphane Gaudry, M.D., David Hajage, M.D., Frédérique Schortgen, M.D.,
Laurent Martin-Lefevre, M.D., Bertrand Pons, M.D., Eric Boulet, M.D.,
Alexandre Boyer, M.D., Guillaume Chevrel, M.D., Nicolas Lerolle, M.D., Ph.D.,
Dorothee Carpentier, M.D., Nicolas de Prost, M.D., Ph.D., Alexandre Lautrette, M.D.,
Anne Bretagnol, M.D., Julien Mayaux, M.D., Saad Nseir, M.D., Ph.D.,
Bruno Megarbane, M.D., Ph.D., Marina Thirion, M.D., Jean-Marie Forel, M.D.,
Julien Maizel, M.D., Ph.D., Hodane Yonis, M.D., Philippe Markowicz, M.D.,
Guillaume Thiery, M.D., Florence Tubach, M.D., Ph.D., Jean-Damien Ricard, M.D., Ph.D.,
and Didier Dreyfuss, M.D., for the AKIKI Study Group*

QUESTION EVALUEE

Quand faut-il initier l'EER chez les patients présentant une IRA sévère (stade KDIGO 3) en réanimation ?

➔ Le plus tôt possible ?

➔ Le plus tard possible ?



TYPE D'ETUDE

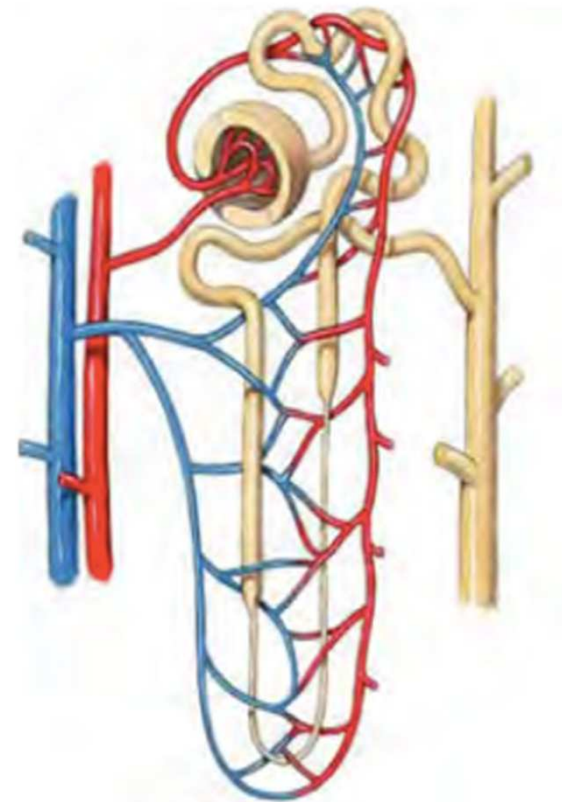
- Prospective
- Multicentrique (31 centres en France)
- Randomisée
- Comparaison de 2 stratégies d'initiation d' EER



STRATEGIE PRECOCE




STRATEGIE TARDIVE





POPULATION ETUDIEE

- IRA KDIGO stade 3
- Patient ventilé mécaniquement et/ou recevant des catécholamines
- Ne nécessitant pas une EER en urgence



	AKI Stage		
High Risk	1	2	3
Discontinue all nephrotoxic agents when possible			
Ensure volume status and perfusion pressure			
Consider functional hemodynamic monitoring			
Monitor Serum creatinine and urine output			
Avoid hyperglycemia			
Consider alternatives to radiocontrast procedures			
Non-invasive diagnostic workup			
Consider invasive diagnostic workup			
		Check for changes in drug dosing	
		Consider Renal Replacement Therapy	
		Consider ICU admission	
			Avoid subclavian catheters if possible

CRITERES D'INCLUSION



- **Age > 18 ans**
- **Patient admis en Réanimation**
- **IRA KDIGO stade 3 de cause supposée Nécrose Tubulaire Aigue**
- **Patient ventilé mécaniquement et/ou recevant des catécholamines**

CRITERES D'EXCLUSION



→ Présence à l'inclusion d'un des critères suivants:

- urée > 40 mmol/L
- K > 6 mmol/L (ou > 5,5 après traitement médical),
- acidose métabolique avec pH < 7,15 (malgré optimisation ventilation)
- OAP avec FiO₂ > 50 % malgré diurétiques



MATERIEL ET METHODES

- Patients inclus et randomisés dans les 5 heures du diagnostic d'IRA stade 3



STRATEGIE PRECOCE:
EER dans les 6 heures du
diagnostic d'IRA stade 3

- Randomisation informatique
- Stratification par centre
- Prescription au choix du médecin
(type, dose, réglages, anti-coagulation)



STRATEGIE TARDIVE:
EER si un des critères suivant:

- oligo-anurie > 72 heures
- urée > 40 mmol/L
- K > 6 mmol/L
- pH < 7,15
- OAP avec FiO₂ > 50 % malgré
diurétiques

OBJECTIF PRINCIPAL



Mortalité toutes causes confondues à J60 de la randomisation



OBJECTIFS SECONDAIRES



- **Recours à l'EER dans le bras tardif**
- **Nombres de jours vivants sans dialyse**
- **Nombres de jours vivants sans cathéter de dialyse**
- **Nombres de jours vivants sans ventilation mécanique**
- **Nombres de jours vivants sans vasopresseurs**

J28

RESULTATS PRINCIPAUX



FLOWCHART

5528 patients screenés

620 patients randomisés

1 patient
sorti de
l'étude

312 patients
STRATEGIE PRECOCE

308 patients
STRATEGIE TARDIVE

619 patients analysés

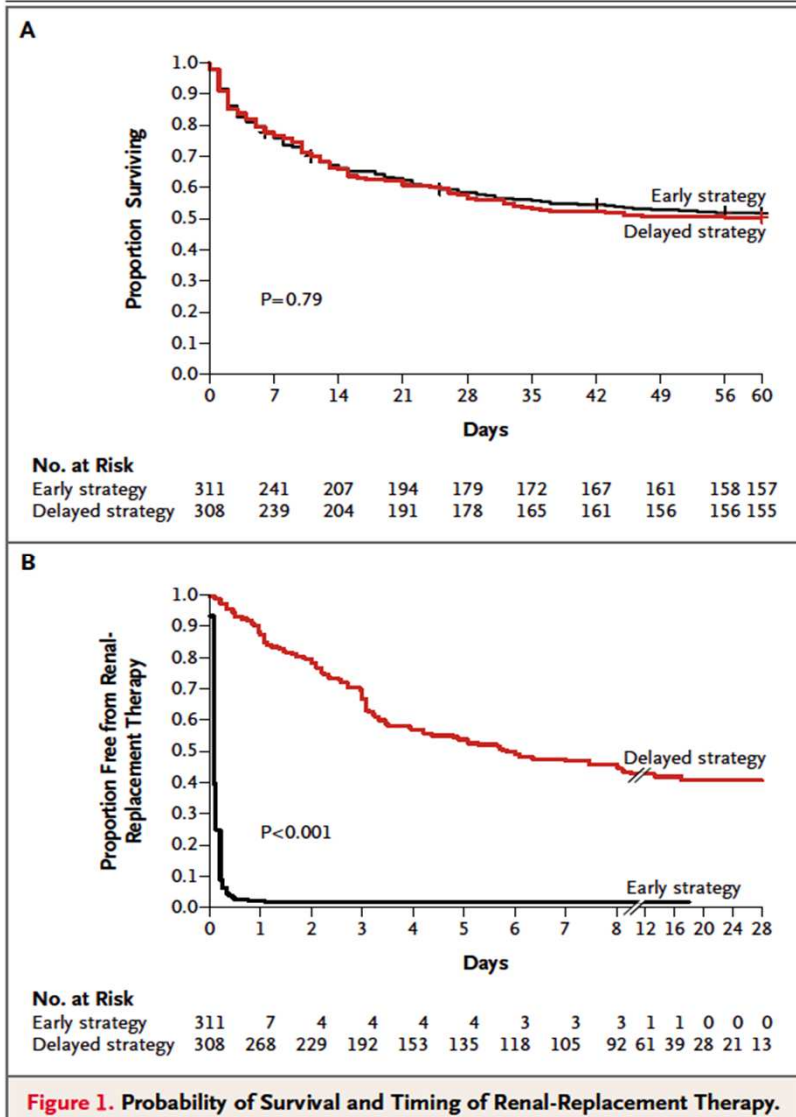
RESULTATS PRINCIPAUX



Table 1. Characteristics of the Patients at Baseline.*

Characteristic	Early Strategy (N=311)	Delayed Strategy (N=308)
Age — yr	64.8±14.2	67.4±13.4
Serum creatinine before ICU admission — mg/dl†	0.95±0.26	0.97±0.31
Coexisting conditions — no. (%)		
Chronic renal failure	22 (7)	38 (12)
Hypertension	161 (52)	167 (54)
Diabetes mellitus	82 (26)	81 (26)
Congestive heart failure	24 (8)	32 (10)
Ischemic heart disease	30 (10)	32 (10)
SAPS III at enrollment‡	72.6±14.4	73.7±14.2
SOFA score at enrollment§	10.9±3.2	10.8±3.1
Exposure to at least one nephrotoxic agent in past 2 days — no./total no. (%)¶		
Intravenous contrast	66/194 (34)	71/195 (36)
Aminoglycoside	106/194 (55)	106/195 (54)
Vancomycin	26/194 (13)	29/195 (15)
Physiological support — no. (%)		
Invasive mechanical ventilation	266 (86)	267 (87)
Vasopressor support with epinephrine or norepinephrine	265 (85)	263 (85)
Sepsis status — no. (%)		
Sepsis	25 (8)	21 (7)
Severe sepsis	16 (5)	19 (6)
Septic shock	209 (67)	204 (66)
Patients with oliguria or anuria — no. (%)	202 (65)	191 (62)
Serum creatinine — mg/dl	3.25±1.40	3.20±1.32
Blood urea nitrogen — mg/dl	53±24	54±24
Serum potassium — mmol/liter	4.4±0.7	4.4±0.7
Serum bicarbonate — mmol/liter	18.7±5.1	18.8±5.5

RESULTATS PRINCIPAUX



- Pas de différence significative sur la mortalité à 60 jours

- Significativement moins de patients ayant bénéficié d'un traitement du suppléance rénale dans le groupe TARDIF

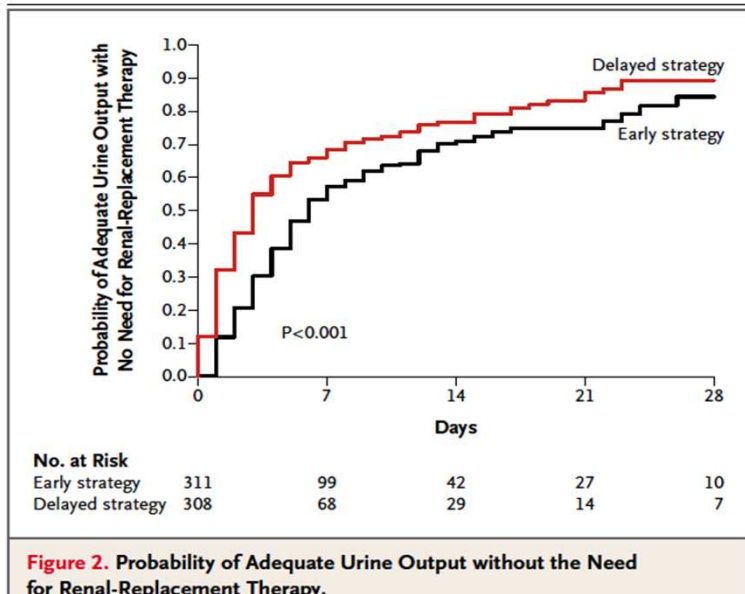
RESULTATS PRINCIPAUX



Table 2. Primary and Secondary Outcomes and Adverse Events.*

Outcome	Early Strategy (N= 311)	Delayed Strategy (N= 308)	P Value	Hazard Ratio (95% CI)
Death — no. (% [95% CI]) [†]				
Day 28	129 (41.6 [35.9–46.9])	134 (43.5 [37.7–48.8])		
Day 60	150 (48.5 [42.6–53.8])	153 (49.7 [43.8–55.0])	0.79	1.03 (0.82–1.29)
Adjusted analysis [‡]			0.84	1.02 (0.81–1.29)
Patients with treatment limitation in ICU — no. (%) [§]	71 (23)	73 (24)	0.78	
Median study day on which a treatment limitation first occurred (IQR) [§]	6 (2–12.5)	8 (3–14)	0.23	
Patients who received renal-replacement therapy — no. (%)	305 (98)	157 (51)	<0.001	
Median renal-replacement therapy–free days (IQR)	17 (2–26)	19 (5–29)	<0.001	
Median mechanical ventilation–free days (IQR)	7 (0–22)	6 (0–21)	0.76	
Median vasopressor-free days (IQR)	20 (1–26)	20 (0–26)	0.67	
SOFA score				
Day 3	10±4	10±4	0.14	
Day 7	8±4	8±4	0.63	
SOFA score without renal component				
Day 3	8±4	8±4	0.62	
Day 7	6±4	6±3	0.94	
Median length of ICU stay (IQR)				
Survivors	13 (8–23)	13 (7–23)	0.87	
Nonsurvivors	6 (2–14)	6 (2–13)	0.92	
Median length of hospital stay (IQR)				
Survivors	29 (17–51)	32 (20–51)	0.58	
Nonsurvivors	6 (2–14)	6 (2–13)	0.85	
Nosocomial infection				
Catheter-related bloodstream infection				
Patients with infection — no. (%) [¶]	31 (10)	16 (5)	0.03	
Median incidence per 1000 catheter-days (IQR)	3.4 (2.3–4.6)	2.1 (1.1–3.1)	0.09	
Unexplained bloodstream infection — no. (%)	21 (7)	26 (8)	0.43	
Ventilator-associated pneumonia — no. (%)	50 (16)	37 (12)	0.15	

RESULTATS PRINCIPAUX



- Meilleure récupération d'une diurèse spontanée >1L dans le groupe TARDIF

- Meilleure récupération d'une diurèse >2L avec diurétiques dans le groupe TARDIF

COMMENTAIRES

- Pas de consensus claire sur le TIMING de l'EER en réanimation chez les patients présentant une IRA sévère , en dehors de l'Urgence Vitale

- Stratégie TARDIVE montre:
 - diminution du recours à l'EER
 - meilleure récupération rénale

Mais :

- Augmentation des complications hémorragiques
- Augmentation du nombre de séances d'EER

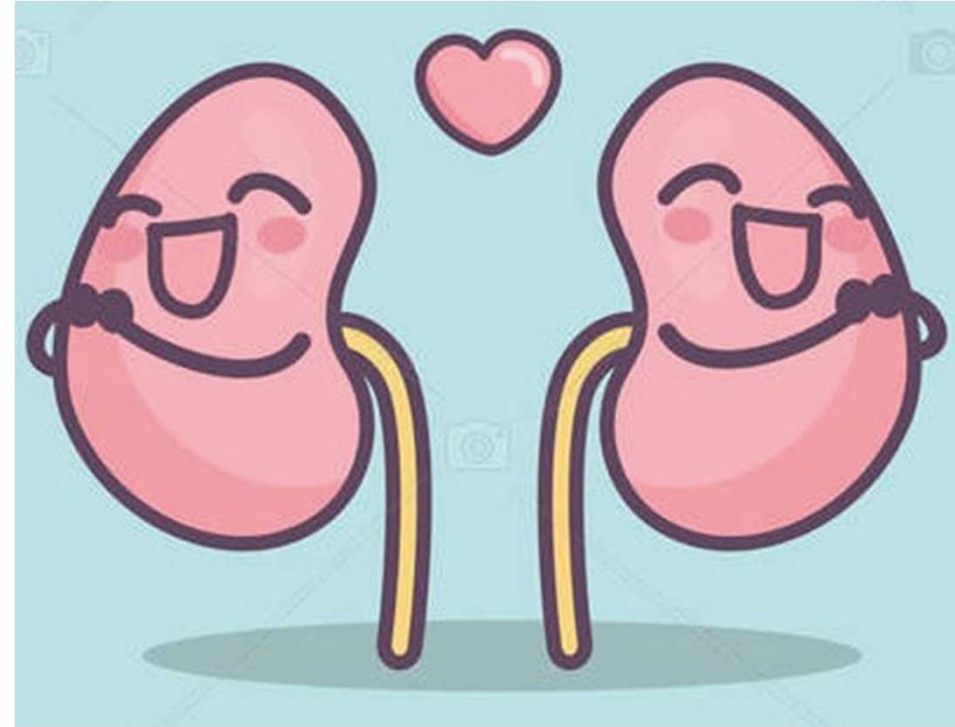
- Relance le débat sur les traitements médicaux de l'IRA

Table S7. Medical treatment of AKI-related metabolic complication before the first RRT session for patients who received it or during the whole ICU stay for patients who did not receive it

Characteristic	Early RRT strategy n=311	Delayed RRT strategy n=308	P Value
Diuretics- no. (%)	4 (1.3)	112 (36.5)	<0.001
Medical treatment of hyperkalemia - no. (%)	17 (5.5%)	67 (22.9%)	<0.001
Medical treatment of acidosis- no. (%)	21 (6.8%)	49 (16.7%)	<0.001

POINTS FORTS

- Etude multicentrique, randomisée
- Qualité de l'étude
- Puissance de l'étude
- Population étudiée
- Montre l'intérêt d'une stratégie tardive avec épargne d'EER



POINTS FAIBLES

- **Stratégie PRECOCE ciblant les patients à partir du stade KDIGO 3**
- **Absence de standardisation de la méthode d'EER et de l'anticoagulation**
- **Peu de patients avec une IRC préalable à l'hospitalisation**
- **Critère secondaire: Evolution vers l'IRC**

IMPLICATIONS ET CONCLUSIONS

- **Pas d'impact sur la survie de la stratégie PRECOCE**
- **Stratégie TARDIVE permet une épargne de dialyse**
MAIS : → complications hémorragiques mineures
→ augmentation du nombre de séances
- **Stratégies d'EER adaptée à la situation clinique et au patient**
- **Etudes ultérieures: - Evolution vers une IRC et ses complications**



Impact on mortality of the timing of renal replacement therapy in patients with severe acute kidney injury in septic shock: the IDEAL-ICU study (initiation of dialysis early versus delayed in the intensive care unit): study protocol for a randomized controlled trial.

Barbar SD¹, Binquet C, Monchi M, Bruyère R, Quenot JP.



Standard versus accelerated initiation of renal replacement therapy in acute kidney injury (STARRT-AKI): study protocol for a randomized controlled trial.

Smith OM¹, Wald R, Adhikari NK, Pope K, Weir MA, Bagshaw SM; Canadian Critical Care Trials Group.

Merci pour votre
attention !

