

RESEARCH NEWS

When to start renal-replacement therapy in critically ill patients?

H.R.W. Touw, H.M. Oudemans-van Straaten

Departments of Intensive Care Medicine, Amsterdam Cardiovascular Sciences, Amsterdam Infection and Immunity Institute, VU University Medical Center, Amsterdam, the Netherlands.

Correspondence

H.R.W. Touw - h.touw@vumc.nl

Keywords - renal replacement therapy, acute kidney injury, continuous venovenous hemofiltration, KDIGO guidelines

Article

Optimal timing of renal replacement therapy initiation in acute kidney injury: the elephant felt by the blindmen? Published in *Critical Care* in June, 2017.^[1]

Why was this research done?

When to start renal-replacement therapy (RRT) in critically ill patients who have acute kidney injury (AKI) but without potentially life-threatening complications directly related to renal failure is still a matter of debate. Recently Shiao et al. published an interesting viewpoint in the journal of *Critical Care* on this topic, primarily discussing the two large RCTs published in 2016.^[1] The question of the optimal timing of the initiation of RRT has not been solved yet. Several authorities have described this topic to be an important research question and randomised multicentre controlled trials are warranted.

Research question?

Is mortality lower when applying delayed RRT compared with an early strategy in patients with severe AKI without potentially life-threatening complications?

How was this investigated?

The multicentre randomised trial from France included patients with severe acute kidney injury (KDIGO stage 3^[2]) who required mechanical ventilation and/or catecholamine infusion and did not have potentially life-threatening complications related to AKI. The early strategy RRT was started within six hours of randomisation and in the delayed strategy RRT was initiated in case of severe hyperkalaemia, metabolic acidosis, pulmonary oedema, blood urea nitrogen higher than 40 mmol/l, potassium 5.5 mmol/l despite medical treatment, a pH below 7.15, pulmonary oedema due to fluid overload responsible for severe hypoxaemia of oliguria for more than 72 hours after randomisation.^[3]

Main conclusions

In this selected population with AKI, no significant difference with regard to mortality was found between an early and a delayed strategy for the initiation of RRT on day 60. Furthermore, in half of the patients in the delayed strategy group the need for RRT was diverted.

A salient detail was that the patients who never received RRT were less ill at baseline compared with patients who received RRT late.

Thus, this study shows that some patients with AKI will benefit from delaying or diverting RRT, e.g. the less severely ill without impending life-threatening complications.

A week later, another randomised trial was published on the timing of RRT. This is interesting because this trial is representative for the Dutch situation. All patients in the German trial received continuous venovenous haemofiltration (CVVH) as RRT, while only 30% of the patients received continuous RRT as the sole method in the French trial. This German trial compared early RRT (within eight hours of diagnosis of KDIGO stage 2^[2]) with delayed RRT (12 hours of stage 3 KDIGO^[2] or no initiation). Although not a multicentre study, the German trial showed that early RRT reduced mortality over the first 90 days.^[4] Besides the use of CVVH, the difference could be explained by an additional inclusion criterion, neutrophil gelatinase-associated lipocalin level higher than 150 ng/ml (a biomarker to detect patients who will develop severe, dialysis-dependent AKI). The SOFA score was also higher in the German trial: 15.8 vs. 10.8.

These findings underline the current NVIC guideline on CVVH 'timing and dosing' (2012) which recommends considering RRT in patients with AKI and persistent metabolic derangement and/or fluid overload, and not to apply RRT if AKI is mild and probably transitory.^[5]

Consequences for daily practice

The decision to start RRT in critically ill patients with severe AKI is complex and requires considering the whole patient. It depends on the severity of AKI (life-threatening renal complications) and whether concomitant organ failure is ongoing or improving.

Disclosures

All authors declare no conflict of interest. No funding or financial support was received.

References

- Shiao CC, Huang TM, Spapen HD, Honore PM, Wu VC. Optimal timing of renal replacement therapy initiation in acute kidney injury: the elephant felt by the blindmen? *Crit Care*. 2017;21:146.
- Kellum JA, Lameire N. Diagnosis, evaluation, and management of acute kidney injury: a KDIGO summary (Part 1). *Critical Care*. 2013;17:204
- Gaudry S, Hajage D, Schortgen F, et al; the AKKI Study Group. Initiation Strategies for Renal-Replacement Therapy in the Intensive Care Unit. *N Engl J Med*. 2016;375:122-33.
- Zarbock A, Kellum JA, Schmidt C, et al. 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: 2190-9.
- Oudemans-van Straten HM, Bouman CSC, Schetz M, et al. Recommendations for the initiation of continuous renal replacement therapy in intensive care patients with acute kidney injury. Published December 2012 at NVIC.nl

VERKORTE PRODUCTINFORMATIE NOXAFIL®. Voor de volledige en meest recente productinformatie verwijzen wij naar de goedgekeurde SPC op www.ema.europa.eu **NAAM VAN HET GENEESMIDDEL.** Noxafil 40 mg/ml suspensie voor oraal gebruik; Noxafil 100 mg maagsprentente tabletten; Noxafil 300 mg concentraat voor oplossing voor infusie. **KWALITEITVE EN KWANTITEITVE SAMENSTELLING** Per ml suspensie 40 mg posaconazol; per tablet 100 mg posaconazol; per ml concentraat 18 mg posaconazol. **FARMACEUTISCHE VORM** Suspensie voor oraal gebruik; maagsprentente tablet; concentraat voor oplossing voor infusie. **FARMACOTHERAPEUTISCHE GROEP EN WERKINGSMECHANISME** Antimycotica voor systemisch gebruik, triazolinderivaten. Posaconazol remt het enzym lanosterol 14 α -demethylase (CYP51), dat een essentiële stap in de biosynthese van ergosterol katalysert. **THERAPEUTISCHE INDICATIES** **Behandeling van: invasieve aspergillose** die ongevoelig is voor amfotericine B of itraconazol of als deze geneesmiddelen niet verdragen worden; **fusariose** die ongevoelig is voor amfotericine B of als amfotericine B niet verdragen wordt; **chromoblastomycose en mycetoom** die ongevoelig is voor itraconazol of als itraconazol niet verdragen wordt; **coccidioidomycose** die ongevoelig is voor amfotericine B, itraconazol of fluconazol of als deze geneesmiddelen niet verdragen worden. Noxafil is eveneens geïndiceerd voor **Profylaxe van: invasieve schimmelinfecties** bij: 1. Patiënten die remissie-inductiechemotherapie krijgen voor acute myelogene leukemie (AML) of myelodysplastische syndroom (MDS) waarbij aankomende neutropenie verwacht wordt en bij wie een hoog risico bestaat op ontwikkeling van invasieve schimmelinfecties; 2. Ontvangers van hematopoëtische stamceltransplantaten (HSCT) die immunosuppressieve therapie met hoge dosering ondergaan voor graft-versus-host ziekte en bij wie hoog risico bestaat op ontwikkeling van invasieve schimmelinfecties. **Afkeer voor Noxafil suspensie voor oraal gebruik; Behandeling van orofaryngeale candidiasis:** eerstelijnsbehandeling bij patiënten die een ernstige ziekte hebben of die immunocompromiteerd zijn, bij wie verwacht wordt dat de respons op lokale therapie zwak is. **CONTRA-INDICATIES** Overgevoeligheid voor de ingrediënten; co-administratie van ergotalkaloiden; co-administratie van CYP3A4-substraten terfenadine, astemizol, cisapride, pimozide, halofantrine of kinidine, omdat verhoogde plasmaconcentraties van deze middelen kunnen leiden tot QTc-verlenging en zelden tot torsades de pointes; co-administratie van de HMG-CoA-reductaseremmers simvastatine, lovastatine en atorvastatine. **BELANGRIJKSTE WAARSCHUWINGEN EN VOORZORGEN BIJ GEBRUIK** Voorzichtigheid is geboden bij overgevoeligheid voor andere azolen. Met voorzichtigheid gebruiken bij leverfunctiestoornissen. I.v.m. beperkte klinische ervaring en mogelijke verhoogde posaconazolplasmaconcentraties. Leverreacties (verhoging ALAT, ASAT, alkalische fosfatase, totale bilirubine en/of klinische hepatitis) zijn gemiddeld; leverfunctiestoornissen waren meestal reversibel bij staken. Zelden zijn fatale leverreacties gezien. Het therapeutisch beleid moet laboratoriumbeoordeling van de leverfunctie omvatten, m.n. leverfunctietesten en bilirubine, bij starten en tijdens de behandeling. Bij abnormale functietestwaarden regelmatig controleren op ontwikkeling van ernstigere leverbeschadiging. Staken moet overwogen worden bij klinische tekenen van het ontstaan van een leveraandoening. Sommige azolen zijn geassocieerd met QTc-verlenging. Noxafil mag niet worden gegeven met CYP3A4-substraten die QTc-verlenging geven. Met voorzichtigheid toedienen bij pro-arritmische aandoeningen, zoals congenitale/verworven QTc-verlenging, cardiomyopathie m.n. met hartfalen, sinusbradycardie, bestaande symptomatische aritmieën, gelijktijdig gebruik van andere middelen die QTc-interval verlengen. Elektrolytenstoornissen, m.n. kalium, magnesium of calcium, moeten gecontroleerd en gecorrigeerd worden zowel als nodig vóór en tijdens behandeling. Noxafil remt CYP3A4 en mag alleen gebruikt worden onder specifieke omstandigheden met andere CYP3A4-substraten. I.v.m. risico op verlengde sedatie en respiratoire depressie mag co-administratie van posaconazol met benzodiazepinen die door CYP3A4 gemetaboliseerd worden (bijv. midazolam, triazolam) alleen indien strikt noodzakelijk. Overweeg dosisaanpassing van door CYP3A4 gemetaboliseerde benzodiazepinen, (gelijktijdig toediening van azole antimycotica), waaronder posaconazol, met vincristine is in verband gebracht met neurotoxiciteit en andere ernstige bijwerkingen, waaronder convulsies, perifere neuropathie, antidiuretisch hormoon-secretedeficiëntiesyndroom en paralytisch ileus. Reserveer azole antimycotica, waaronder posaconazol, voor patiënten die een vinca-alkaloïd ontvangen, waaronder vincristine, die geen andere mogelijkheden hebben voor behandeling met antimycotica. Rifamycine antibiotica (rifampicine, rifabutine), sommige anticonvulsiva (fenytoïne, carbamazepine, fenobarbital, primidon), efavirenz en cimetidine (niet voor Noxafil i.v.) kunnen posaconazolconcentraties significant verlagen. Vermijd gelijktijdig gebruik tenzij het voordeliger opweegt tegen het risico. Farmacokinetische gegevens bij ernstige gastro-intestinale stoornissen zijn beperkt. Bij ernstige diarree of braken is zorgvuldige controle nodig i.v.m. eventuele doorbraak van schimmelinfecties (waarschuwing GI-stoornissen n.v.t. voor Noxafil i.v.). Noxafil tabletten en Noxafil i.v. bieden over het algemeen een hogere blootstelling aan het geneesmiddel in het plasma dan de Noxafil orale suspensie. Veiligheidsgegevens over hogere blootstellingspiegels bij tabletten en i.v. zijn beperkt. Raadpleeg SPC voor alle interacties. Noxafil orale suspensie bevat 1,75g/5 ml glucose, daarom niet gebruiken bij glucose-galactose malabsorptie. **Afkeer voor Noxafil i.v.:** 1) ivm effect op QTc-interval bijzondere voorzichtigheid betrachten bij perifere toediening omdat bij aanbevolen infusietijd van 30 min. C_{max} verder kan stijgen. 2) wegens variabiliteit in blootstelling, patiënten met ernstige nierfunctiestoornissen monitoren voor doorbraakschimmelinfecties. 3) trombo-embolieische voorvallen zijn een potentieel risico, maar zijn niet waargenomen tijdens klinische studies; voorzichtigheid is geboden bij tromboflebitis. Elke injectieflacon Noxafil bevat 462 mg (20 mmol) natrium. Hiervoor rekening houden bij natriumarm dieet. **BIJWERKINGEN** **Zeer vaak:** misselijkheid, diarree, neuropathie, verstoring van elektrolytenbalans, anorexie, verminderde eetlust, hypokaliëmie, hypomagnesiëmie, paresthesie, duizeligheid, slapeloosheid, hoofdpijn, dyspepsie, hypertensie, braken, abdominale pijn, diarree, dyspepsie, droge mond, flatulentie, constipatie, anorexia, ongemak, verhoogde leverfunctiestwaarden (ALAT, ASAT, bilirubine, alkalische fosfatase, GGT), rash, pruritus, pyrexie (koorts), asthenie en vermoeidheid. **Soms:** trombocytopenie, leukopenie, anemie, eosinofilie, lymfadenopathie, myofasciaal, milinfarct, allergische reactie, hyperglykemie, hypoglykemie, abnormaal dromen, verwarde toestand, slaapproblemen, convulsies, neuropathie, hypo-esthesie, tremor, afasie, slapeloosheid, wazig zien, fotofobie, verminderde gezichtsscherpte, lange-QT-syndroom, abnormaal ECG, palpaties, bradycardie, supraventriculaire extrasystolen, tachycardie, hypotensie, vasculitis, hoesten, bloedneus, de hik, verstopte neus, pijnlijke pleuritis, lachryne, pancreatitis, abdominale distensie, enteritis, epigastrisch ongemak, oprisping, gastro-oesofageale refluxziekte, mondvoedsel, hepatocellulaire schade, hepatitis, geelzucht, hepatomegalie, cholestase, levertoxiciteit, abnormale leverfunctie, mondulceratie, alopecia, dermatitis, erythem, petechiae, rugpijn, nekpijn, musculoskeletale pijn, pijn in extremiteit, (acuut) nierfalen, verhoogd bloeddrukt, menstruelestoornis, oedeem, pijn, koude rillingen, malaise, pijn op de borst, geneesmiddelenintolerantie, zich zenuwachtig voelen, mucosale ontsteking, veranderende geneesmiddelenconcentraties, verlaagd bloedtoevoer en afwijkende thoraxfoto. Post-marketing is ernstige leverbeschadiging met fatale afloop gemeld bij Noxafil orale suspensie. Bijkomende bijwerkingen voor Noxafil i.v. (soms): tromboflebitis; pijn, flebitis of trombose op infusieplaatsen en slijmvliesontsteking. Zie SPC voor alle bekende bijwerkingen. **REGISTRATIEHOUDER** MSD Ltd, Hertford Road, Hoddesdon, Hertfordshire EN11 9BU, UK **LOKALE VERTEGENWOORDIGER** MSD BV, tel. 0800 9999 000, medicalinfo.nl@merck.com. **REGISTRATIENUMMERS** EU/1/05/320/001, 002, 004 **VERGOEDING** volledig vergoed. **AFLERSTATUS UR DATUM** April 2017