

Journal club

ICUにおける 腎代替療法開始の タイミング (AKIKI trial)

2016/06/14

東京ベイ・浦安市川医療センター

PGY-4 永井 達也

本日の論文

Original Article

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

Stéphane Gaudry, M.D et al for the AKIKI Study Group*

May 15, 2016 DOI: 10.1056/NEJMoa1603017



いつ開始する？



一般的には・・・

- Acidosis アシドーシス
- Blood urea 尿毒症
- Congestion 溢水
- Drug 薬物除去
- Electrolyte abnormalities 高K血症

CRRTに関する大規模研究における透析療法の開始基準

ATN study

乏尿（20mL/hr以下の尿量）が
24時間以上継続

4日以内のCreの急激な上昇
(男2mg/dL、女1.5mg/dL)

BUN>60mg/dL

溢水

高K血症
(> 6.2mEq/L or 心電図異常)

代謝性アシドーシスpH<7.2

尿毒症症状

RENAL study

輸液負荷に反応しない乏尿
(尿量100mL/6hr)

Cre> 3.4mg/dL

BUN>70mg/dL

溢水

高K血症 (> 6.5mEq/L)

代謝性アシドーシスpH<7.2

尿毒症
乏尿、溢水の程度
(利尿剤への反応性含め)
にはバラツキあり

早めの開始 (Early群) と
遅めの開始 (Late群)
どちらが良いか？

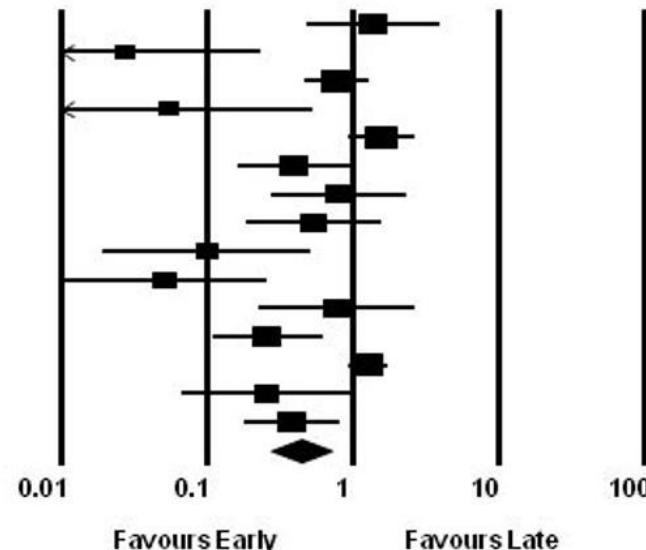


著者 発表年	試験 デザイン	対象患者	Early群	Late群	Outcome
Gettings 1999	後向き試験	外傷 100例	BUN≤60mg/dl	BUN≥60mg/dl	有意差なし
Bouman 2002	後向き試験	人呼呼吸器71例	AK発症12時間	BUN>120mg/dl $K^+ \geq 6.5\text{mmol}$	有意差なし
Demirkill 2004	後向き試験	心臓手術 61例	8時間尿量≤100ml	Cr>5mg/dl $K^+ \geq 5.5\text{mmol}$	Earlyで低下
Elahi 2004	後向き試験	心臓手術 64例	8時間尿量≤100ml	BUN>84mg/dl Cr>2.8, $K^+ > 6.0$	有意差なし
Liu 2006	前向き試験	重症患者 243例	BUN≤76mg/dl	BUN>76mg/dl	有意差なし
Wu 2007	後向き試験	急性肝不全80例	BUN≤80mg/dl	BUN>80mg/dl	Earlyで低下
Bagshaw 2009	前向き観察	重症患者 1238例	BUN≤67.8mg/dl	BUN>67.8	有意差なし
Shiao 2009	前向き観察	腹部大手術 98例	sRIFLE-0,R	sRIFLE-1,F	Earlyで低下

メタ解析

Meta Analysis: All 15 studies

Study name	Subgroup within study	Statistics for each study					Odds ratio and 95% CI
		Odds ratio	Lower limit	Upper limit	Z-Value	p-Value	
Bouman 2002	Mixed	1.375	0.487	3.884	0.601	0.548	
Sugihara 2004	Surgery	0.028	0.003	0.231	-3.318	0.001	
Liu 2006	Mixed	0.773	0.460	1.298	-0.974	0.330	
Sabater 2008	Mixed	0.055	0.006	0.524	-2.520	0.012	
Bagshaw 2010*	Mixed	1.563	0.933	2.619	1.697	0.090	
Gettings 1999	Surgery	0.399	0.164	0.973	-2.019	0.043	
Elahi 2004	Surgery	0.800	0.273	2.341	-0.407	0.684	
Demirkilic 2004	Surgery	0.533	0.183	1.552	-1.154	0.249	
Andrade 2007	Mixed	0.100	0.019	0.515	-2.752	0.006	
Manche 2008	Surgery	0.051	0.010	0.256	-3.623	0.000	
Iyem 2009	Surgery	0.778	0.229	2.644	-0.403	0.687	
Shiao 2009	Surgery	0.260	0.110	0.614	-3.075	0.002	
Bagshaw 2009 adj	Mixed	1.250	0.915	1.708	1.401	0.161	
Wu 2007 adj	Surgical	0.259	0.068	0.988	-1.977	0.048	
Carl 2010 adj	Mixed	0.380	0.177	0.816	-2.482	0.013	
		0.446	0.276	0.723	-3.279	0.001	



Meta Analysis

- 15の研究のメタ解析
- Early群の方が生存率を改善する可能性が示唆されている
- 研究間の異質性が高い($I^2 = 69.6\%$)
- 研究の種類RCT2,前向き研究4,後ろ向き研究9
- 両群の透析開始基準が各施設で決まっておらず,さらなる研究が必要

本日の論文

Original Article

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

Stéphane Gaudry, M.D et al for the AKIKI Study Group*

May 15, 2016 DOI: 10.1056/NEJMoa1603017

論文のPICO

P	挿管管理/カテコラミン使用中のICU患者 重度のAKI(KDIGO stage3)
I	高BUN,高K,代謝性アシドーシス 肺水腫,72時間以上の乏尿を認め透析導入
C	ランダム化後すぐに透析導入
O	60日死亡率

KDIGO AKI Stage

Stage	血清クレアチニン	尿量
1	基礎値の1.5-1.9倍 または $\geq 0.3\text{mg/dl}$ の増加	6-12時間で $<0.5\text{ml/kg/h}$
2	基礎値の2.0-2.9倍	12時間以上で $<0.5\text{ml/kg/h}$
3	基礎値の3倍以上 または $\geq 4.0\text{mg/dl}$ の増加	24時間以上で $<0.5\text{ml/kg/h}$ または 12時間以上の無尿

急性腎障害のためのKDIGO診療ガイドライン2013より

Study design

- ・多施設非盲検前向きランダム化比較試験
- ・2013年9月～2016年1月の期間
- ・フランスの31のICU

Patients Inclusion criteria

- ICU入院となった18歳以上の患者
- 虚血や薬剤による急性尿細管壞死と思われるAKIと診断
- 人工呼吸器
and/or
- カテコラミン投与
(ノルアドレナリンorアドレナリン)

Patients Exclusion criteria

下記がlate群の透析開始基準となる

- **BUN**>112mg/dl
- 血清**K**>6mEq/L
(内科的治療にも関わらず>5.5mEq/l)
- **PH**<7.15
(代謝性アシドーシスor混合性アシドーシス)
- 利尿剤投与にも関わらず、**溢水**による急性肺水腫でSpO2>95%を保つ為に>5Lの酸素投与もしくはFiO2>0.5以上必要

Patients Exclusion criteria

- ・重症CKD(CCr<30ml/min)
- ・Inclusion criteriaに含まれ5時間以上経過している
- ・尿路や静脈閉塞,腫瘍崩壊症候群で腎機能低下
- ・中毒
- ・Child pugh Cの肝硬変
- ・心静止
- ・24時間以内に死亡が予想される重症例
- ・直近のAKIのためにすでにRRTを受けている症例
- ・別のStudyでRRTを受けている症例
- ・腎移植
- ・緩和症例

Randomization

- KDIGO Stage3以上を満たし,5時間以内にランダム化
(ランダム化する時点でlate群の透析基準となる
exclusion criteriaを満たしていれば除外)
- 1:1の割合でEarly群とLate群に割り付け
- Web based systemを用いて中央割り付け
- 割り付けは施設ごとに層別化されている

Interventions 透析導入基準

- Early群

KDIGO Stage3のAKI診断後6時間以内にRRT

- Late群

Exclusion criteriaを割り付け後に満たす

+ 72時間以上の乏尿

Interventions

RRTの選択

- RRTの方法は各施設ごと,国際的ガイドラインに沿って選択
間欠,持続,何日ごとに行うか,デバイスの選択,抗凝固の方法など

Interventions

透析中止基準

- ・尿量 $\geq 500\text{ml/day}$ で検討
- ・利尿薬なしで尿量 $\geq 1000\text{ml/day}$ で推奨
- ・利尿薬ありで尿量 $\geq 2000\text{ml/day}$ で推奨
- ・RRTなしに十分な利尿と血清Crの低下を認めた場合は強制的に終了

Outcomes

- **Primary outcome**

60日死亡率

- **Secondary outcome**

28日生存率

RRTを中止できた期間(day0～28)

人工呼吸器を中止できた期間(day0～28)

昇圧薬を中止できた期間(day0～28)

SOFA score(day3,7), Day28のVital status

ICU滞在期間,入院期間

院内感染率

急性腎障害や腎代替療法に伴う合併症

Statistical Analysis

- 先行研究より,ICUにおいてRRTが必要になった患者の死亡率を55%と予測.RRTを遅らせることにより死亡率が15%低下すると予測.aerrorを5%,検出力90%としてsample sizeを計算.Total546名の症例が必要と算出
- 90人さらに180人死亡した際に,再度中間解析を行い,O'Brien-Fleming法により560例が必要と算出し,10%のLossも考慮しTotal620例の症例数が必要と算出した
- Intention to treat解析

Results

5528 Had AKI and received vasoactive agent and/or invasive mechanical ventilation

2098 Were excluded because AKI did not reach stage 3 of KDIGO classification

3430 Had AKI stage 3 of KDIGO classification

2583 Were excluded
663 Had immediate RRT indication
370 Had severe chronic renal failure
348 Had moribund state
331 Had cardiac arrest without awakening
265 Had treatment limitation
209 Had inclusion criteria already present for more than 5 hours
165 Had already received RRT for the current episode of AKI
149 Had Child C liver cirrhosis
144 Had AKI caused by urinary tract obstruction or renal vessel obstruction or tumour lysis syndrome or thrombotic microangiopathy or acute glomerulopathy
81 Had extracorporeal lung or circulatory assistance
74 Had renal transplant
42 Had poisoning by a dialyzable agent
12 Were included in another clinical study of a RRT
227 Were eligible but not enrolled

620 Underwent randomization

312 Were assigned to early RRT strategy

308 Were assigned to delayed RRT strategy

1 patient refused the use of data

619 Were included in the analysis

5528例がAKI,人工呼吸器ないし昇圧薬のサポート



KDIGO Stage3に達さない2093例を除外し,残り**3430例**



Exclusion criteria(重症CKDなど)に則り2810例を除外し残り**620例**



Early群312例,Late群308例に分けられ,内Early群の一例が参加を拒否したため,計**619例**がStudyに参加

Baseline clinical characteristics

Table S2. Characteristics of the patients at baseline*

Characteristic	Early RRT strategy (N=311)	Delayed RRT strategy (N=308)
Age yr	64.8±14.2	67.4±13.4
Male sex $\text{no.} (\%)$	209 (67)	198 (64)
Weight kg	85.4±22.2	83.8±20.9
Main reason for ICU admission $\text{no.} (\%)$		
Medical	247 (79)	246 (80)
Surgical, emergency	48 (15)	47 (15)
Surgical, scheduled	16 (5)	15 (5)
Serum creatinine before ICU admission mg/dl ⑥	0.95±0.26	0.97±0.31
Coexisting condition $\text{no.} (\%)$		
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)
Time from admission to randomization days ⑦ median (IQR)	1 (1-2)	1 (1-2)

年齢65歳前後

ICU入室理由

- Medical 80%
- 緊急手術 15%
- 予定手術 5%

血清Cr 0.95mg/dl

既往歴

- CKD 7% vs 12%
- HT 50%
- DM 26%
- 虚血性心疾患 10%

SAPS III 73

SOFA 11

MAP 75

⑦	72.6±14.4	73.7±14.2
⑧	10.9±3.2	10.8±3.1
Oliguric/anuric patients no. (%)	202 (65)	191 (62)
Physiological characteristics		
Mean arterial pressure mm Hg	75.5±13.8	75.8±15.5
Heart rate beats/min	104.4±24.7	106.1±25.1
Exposure to at least one nephrotoxic agent in past 2 days no.	194 (63)	195 (65)
(%)		
Intravenous contrast – no. (%)	66 (34)	71 (36)
Aminoglycoside – no. (%)	106 (55)	106 (54)
Vancomycin – no. (%)	26 (13)	29 (15)
Physiological support – no. (%)		
Invasive mechanical ventilation	266 (86)	267 (87)
Vasopressor support (epinephrine or norepinephrine)	265 (85)	263 (86)
Sepsis status – no. (%)¶		
Sepsis	25 (8)	21 (7)
Severe sepsis	16 (5)	19 (6)
Septic shock	209 (67)	204 (66)

85% 昇圧薬
人工呼吸器

80% 敗血症

ARDS - no. (%)	104 (34)	103 (34)
Number of patients with oliguria/anuria- no. (%)	202 (65)	191 (62)
Biological characteristics		
Serum creatinine - mg/dl	3.25±1.40	3.20±1.32
Blood urea nitrogen – mg/dl	53±24	54±24
Serum potassium – mmol/L	4.4±0.7	4.4±0.7
Serum bicarbonate – mmol/L	18.7±5.1	18.8±5.5
Serum sodium – mmol/L	138.7±6.2	138.3±6.1
Prothrombin ratio – (%)	57.1±21.1	53.5±19.3

- ARDS,乏尿ないし無尿の割合,血清Cr,電解質

Renal-Replacement Therapy

- Early群

ランダム化後約2時間, AKI Stage3と診断後約4.3時間後にRRT導入となつた

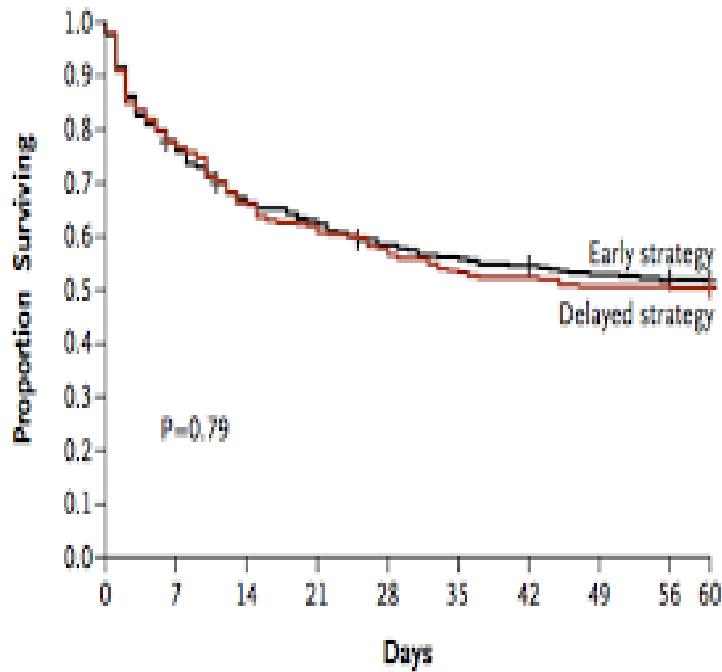
6人の患者がRRTを受けなかつた(死亡,不適切)

- Late群

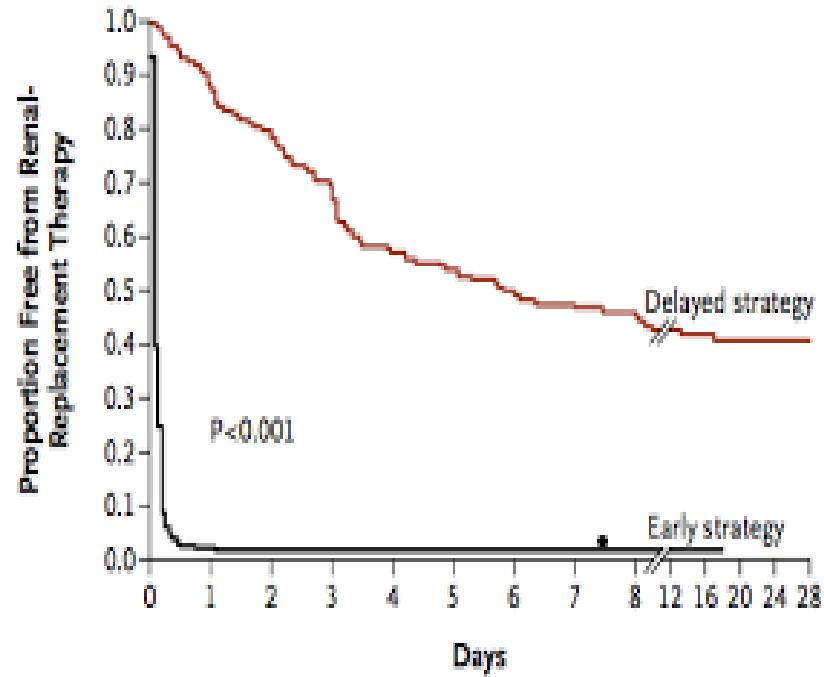
157例が(51%)ランダム化後約57時間でRRT導入

Probability of Survival and Timing of RRT

A



B



No. at Risk

Early strategy	311	241	207	194	179	172	167	161	158	157
Delayed strategy	308	239	204	191	178	165	161	156	156	155

No. at Risk

Early strategy	311	7	4	4	4	3	3	3	1	1	0	0	0
Delayed strategy	308	268	229	192	153	135	118	105	92	61	39	28	21

60日生存率に有意差なし

Late群の半数はRRTなし

Table S3. Distribution of criteria which mandated RRT initiation in the delayed strategy group* (157

patients of 308 in this group actually received RRT)

• Late群で透析導入157例

Criteria	
Oliguria or anuria for more than 72 hours after randomization – no. (%)	59 (38)
Blood urea nitrogen of more than 112 md/dl (40 mmol/liter) – no. (%)	59 (38)
Serum potassium concentration of more than 6 mmol/liter or more than 5.5 mmol/liter despite medical treatment (bicarbonate and/or glucose-insulin infusion) – no. (%)	27 (17) <ul style="list-style-type: none"> • 無尿,乏尿59例(38%) • BUN高値59例(38%)
pH below 7.15 in a context of pure metabolic acidosis ($\text{PaCO}_2 < 35 \text{ mmHg}$) or in a context of mixed acidosis with PaCO_2 of 50 mmHg or more without possibility of increasing alveolar ventilation – no. (%)	33 (21) <ul style="list-style-type: none"> • 血清K異常27例(17%) • ABG異常33例(21%)
Acute pulmonary edema due to fluid overload leading to severe hypoxemia requiring oxygen flow rate of more than 5 l/min to maintain SpO_2 of more than 95% or requiring an FiO_2 greater than 50% in patients already on invasive or non-invasive mechanical ventilation and despite diuretic therapy – no. (%)	9 (6) <ul style="list-style-type: none"> • Over load 9例(6%)
Others	5 (3)

RRT導入時

Table S4. Patient characteristics at the time of RRT initiation *

Characteristic	Early RRT strategy N=305 †	Delayed RRT strategy N=157	P Value
Urine output before RRT – ml/24h –median (IQR) ‡	—	150 (50-600)	
Serum creatinine – mg/dl	3.27±1.37	5.33±2.33	<0.001
Blood urea nitrogen – mg/dl	52±24	90±34	<0.001
Potassium – mmol/liter	4.4±0.7	5.1±0.9	<0.001
Bicarbonate – mmol/liter	18.9±4.9	16.6±5.6	<0.001
pH	7.30±0.12	7.25±0.15	<0.001
Sodium – mmol/liter	137.9±5.9	137.3±6.2	0.26
Invasive mechanical ventilation – no. (%)	264 (87)	138 (88)	0.75
Vasopressor (epinephrine or norepinephrine) support – no. (%)	254 (84)	125 (80)	0.30
Epinephrine dose – mg/hour	2.8±2.1	6.1±5.5	0.14
Norepinephrine dose – mg/ hour	4.2±4.2	5.6±7.5	0.57

有意差あり

- 血清Cr,BUN
- 高K血症
- 重炭酸イオン
- PH

有意差なし

- Na
- 人工呼吸器使用
- 昇圧薬使用

Primary and secondary outcomes and Adverse events

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
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				• 60日死亡率に有意差なし
Day 3	10±4	10±4	0.14	
Day 7	8±4	8±4	0.63	
SOFA score without renal component				• Late群の半数はRRT不要
Day 3	8±4	8±4	0.62	
Day 7	6±4	6±3	0.94	
Median length of ICU stay (IQR)				• SOFAscore(Day3,7), ICU滞在期間に有意差なし
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	

Primary and secondary outcomes and Adverse events

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
---	---------	---------	------

Complications potentially related to acute kidney injury or renal-replacement therapy — no. (%) ¶

Hemorrhage	27 (9)	36 (12)	0.21
------------	--------	---------	------

Thrombocytopenia	172 (55)	165 (54)	0.70
------------------	----------	----------	------

Thrombosis	11 (4)	16 (5)	0.31
------------	--------	--------	------

Hypokalemia	69 (22)	67 (22)	0.95
-------------	---------	---------	------

Hypophosphatemia	69 (22)	46 (15)	0.03
------------------	---------	---------	------

Hyperkalemia	16 (5)	18 (6)	0.68
--------------	--------	--------	------

Cardiac rhythm disorders — no. (%)			
------------------------------------	--	--	--

Severe	29 (9)	35 (11)	0.40
--------	--------	---------	------

Moderate	49 (16)	48 (16)	0.77
----------	---------	---------	------

Transfusion

Patients who received transfusion — no. (%)	146 (47)	152 (49)	0.57
---	----------	----------	------

Units of red cells transfused per patient	2.4±4.1	2.4±4.3	0.75
---	---------	---------	------

Dependence on renal-replacement therapy — no./total no. (%)

Day 28	22/179 (12)	17/178 (10)	0.51
--------	-------------	-------------	------

Day 60	3/157 (2)	8/155 (5)	0.12
--------	-----------	-----------	------

• 力学感染がEarly群で有意に多い

• VAP,原因不明の血液感染に有意差なし

• 腎障害やRRTによる合併症(出血,塞栓,低K,高K,低P)に有意差なし

• RRT依存に有意差なし
(2%VS5%)

Table S5. Characteristics of RRT sessions delivered during the 28 days following randomization*

Characteristic	Early RRT strategy N=305	Delayed RRT strategy N=157	P Value
Dialysis catheter insertion site – no. (%)			0.81
Jugular	123 (41)	68 (44)	
Femoral	167 (55)	81 (52)	
Sub-clavian	13 (4)	7 (5)	
First modality– no. (%)			0.97
Intermittent RRT	169 (56)	86 (55)	
Continuous RRT	135 (44)	71 (45)	
RRT modalities during ICU stay– no. (%)			0.62
Intermitent RRT only	142 (47)	73 (47)	
Continuous RRT only	101 (33)	47 (30)	
Both modalities (intermittent and continuous)	61 (20)	37 (24)	
Mean blood urea nitrogen during RRT – mg/dl	38 (17)	57 (27)	<0.001
Total number of RRT sessions	1665	943	
Number of RRT sessions–median (IQR)†			
All patients at day 60	3 (2-7)	4 (2-8)	0.15
Patients dead at day 60	3 (2-7)	3 (2-7)	0.80
Patients alive at day 60	3 (1-8)	6 (3-10)	0.009
Resumption of RRT after initial cessation– no. (%)	11 (4)	4 (3)	0.54

ランダム化後28日間の透析法

- 透析力テ使用部位
頸静脈(41%)
大腿靜脈(55%)
鎖骨下(5%)

- 透析の種類
間欠的(47%)
持続(30%)
両方(20%)

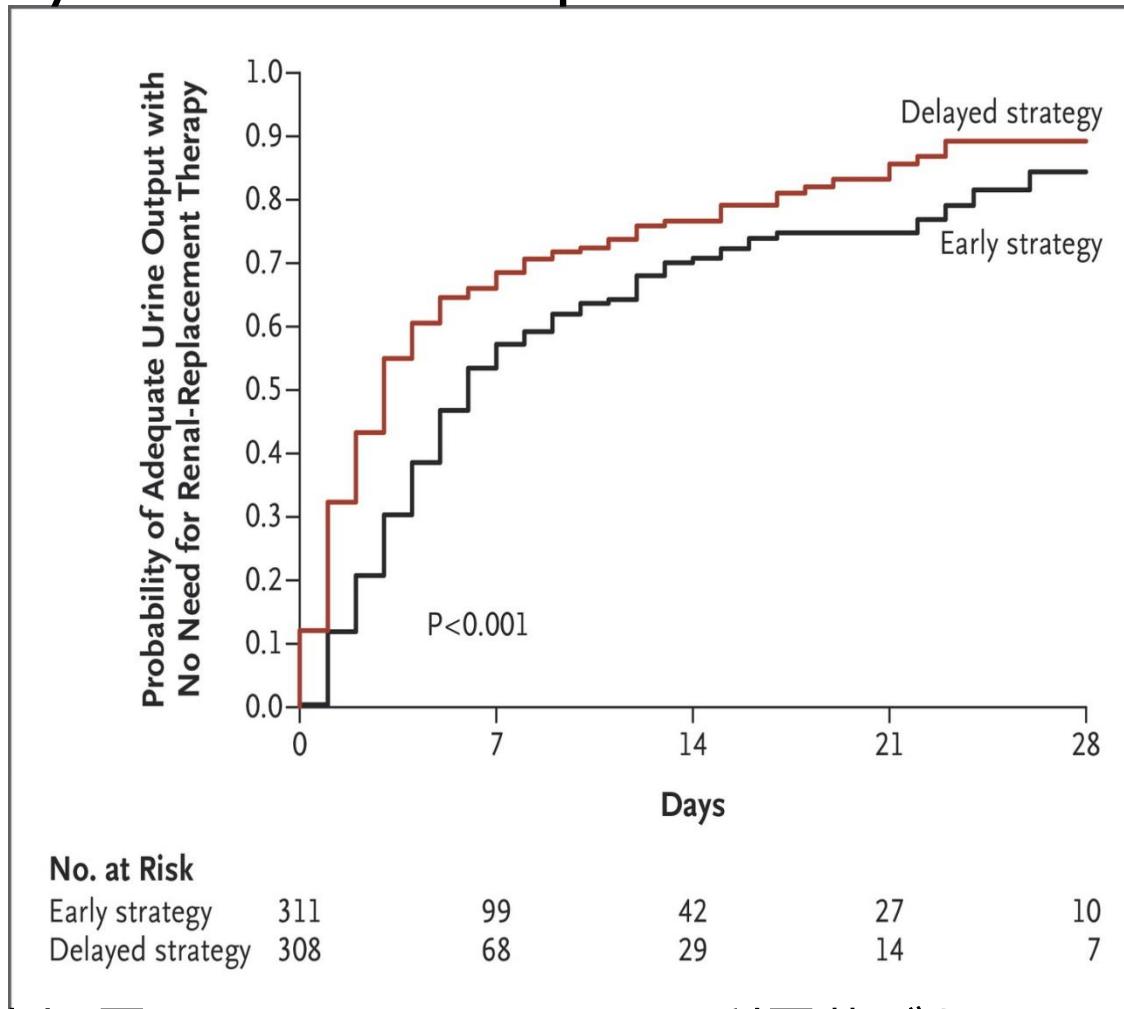
- 透析中のBUN

- RRT使用時間

- RRT再開数

いずれも有意差なし

Probability of Urine Output without the need for RRT



- 最低1日以上, 尿量 $1000\text{ml} \geq, 2000\text{ml} \geq +$ 利尿薬があり, RRTを中止ないし再開に1週間以上かかった割合
- 透析をしなくても十分な尿量が得られるまでの時間が、Late群の方が短くて済んだ

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

- RRTを受ける前のAKIに関連する代謝,電解質異常に対する内科的治療
- 利尿薬,高K血症, アシドーシスに対する加療
いずれも有意差をもってLate群で多い

Table S8. Etiologies of hemorrhage*

	Early RRT strategy (N=311)	Delayed RRT strategy (N=308)	P Value
All hemorrhages– no. (%)	27 (9)	36 (12)	0.21
Dialysis catheter-related Hemorrhage – no. (%)	3 (1)	2 (1)	1
Digestive tract hemorrhage	24 (8)	25 (8)	0.85
Hemorrhage of other etiologies– no. (%)†	1 (0.3)	12 (4)	0.002

* RRT denotes renal replacement therapy

† In the early RRT strategy group, one hemorrhage was a complication of arterial puncture during coronary angiogram. In the delayed RRT strategy group, the etiologies were the following: 6 abdominal surgery sites bleeding, 3 hemothoraces, 2 nondialysis catheter-related hemorrhage, one polytrauma patient and one hemoptysis.

Summary of results

- Early群とLate群で60日間死亡率に有意差は無かった
- 腎機能や尿量の改善はEarly群で延長する可能性がある
- カテーテル感染はEarly群でより多く,消化管出血に有意差はなかった
- ICU滞在,入院期間は両群で有意差なく,腎機能改善の期間が,ICU滞在の律速とならない考えられる

Discussion

- 本研究では,初回治療としてIHDを受けている患者が50%,CRRT単独加療は30%に留まっており,一般化できない可能性がある
(過去の大規模ランダム化比較試験ではRRTの方法による死亡率の差は指摘できていないが)
- 複数の研究では,状態の不安定な患者にIHDは有害な可能性があると指摘

Discussion

- 死亡率に1.2%の差があり, Sample Sizeが少ない可能性（ちなみに70000人必要・・・）
- KDIGO Stage3以外の患者は対象外
- 透析手法は間欠・持続どちらもあり、透析量も記載なく不明
- Late群の内、結果的にRRTを導入した群の死亡原因として透析導入を遅らせたことによる影響は？ →post-hocでの解析あり

Analysis	Population	HR	CI 95%	p. value
Before matching				
	Early strategy	1.00		
	Delayed strategy, RRT-	0.71	[0.52;0.97]	0.031
After matching				
	Early strategy	1.00		
	Delayed strategy, RRT-	0.83	[0.57;1.21]	0.341
Analysis	Population	HR	CI 95%	p. value
Before matching				
	Early strategy	1.00		
	Delayed strategy, RRT+	1.40	[1.08;1.8]	0.011
After matching				
	Early strategy	1.00		
	Delayed strategy, RRT+	1.24	[0.9;1.7]	0.181

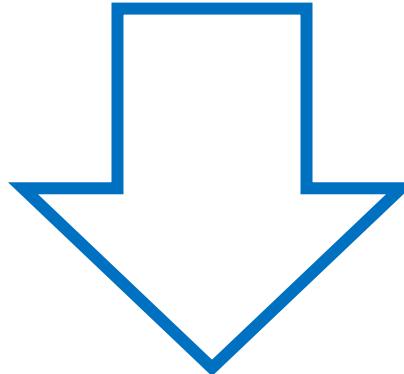
- Early群とLate群のRRT+,RRT-をSAPSⅢでmatchingさせて比較
- Matchingした場合にはsurvivalに有意差なし

Conclusion

- ・急性腎不全を伴う重症患者に対して,RRT導入時期の違いで明らかな死亡率の差は指摘できなかった
- ・RRT導入を行わなくても,急性腎障害が改善しうることが示された
- ・全例にRRTの待機的加療を推奨しているわけではなく,適応は慎重に見極め,必要な症例には早期に導入すべきである

結果を受けて

- Late群の優位性は示せなかったものの、
- Early群ではカテーテル感染になる確率が高く、不要な透析を導入している可能性がある



この患者群に関して言えば、透析の絶対適応を待つ当院のプラクティスを変更する必要はなさそう

同時期に同様のRCTが発表

Original Article

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

Alexander Zarbock, MD1; John A. Kellum, MD2; Christoph Schmidt,
MD1; Hugo Van Aken, MD1; Carola Wempe, PhD1; Hermann Pavenstädt,
MD3; Andreea Boanta, MD1; Joachim Gerß, PhD4; Melanie Meersch,
MD1

JAMA. 2016;315(20):2190-2199.doi:10.1001/jama.2016.5828.

論文のPICO

P 挿管管理/カテコラミン使用中のICU患者
AKI(KDIGO stage2)+NGAL \geq 150mg/dL

I KDIGO \geq 2を満たして8時間以内にRRT

C KDIGO \geq 3を満たして12時間以内,
もしくは透析の絶対適応

O 90日死亡率

ELAIN Trial

- 単施設ランダム化比較試験
- Early群 KDIGO ≥ 2 を満たして8時間以内にRRT
Late群 KDIGO ≥ 3 を満たして12時間以内,もしくは透析の絶対適応

- Patients Inclusion criteria

18-90歳の**KDIGO Stage ≥ 2 , NGAL $\geq 150\text{ng/ml}$** ,以下の1つを認める
重症敗血症,カテコラミン使用, SOFA ≥ 2 の増悪
コントロール不良の溢水
(肺水腫増悪,P/F $<300\text{mmHg}$,体重増加 $>10\%$)

- Patients Exclusion criteria

CKD(eGFR <30),透析患者,腎動脈閉塞による腎障害,糸球体腎炎,間質性腎炎,血管炎,腎後性腎不全,HUS,TTP

Baseline clinical characteristics

	Early (n = 112)	Delayed (n = 119)
Age, mean (SD), y	65.7 (13.5)	68.2 (12.7)
Sex, No. (%)		
Men	78 (69.6)	68 (57.1)
Women	34 (30.4)	51 (42.9)
Baseline creatinine, mean (SD), mg/dL	1.1 (0.4)	1.1 (0.4)
Estimated GFR, mean (SD), mL/min/1.73 m ²	56.2 (13.8)	55.9 (14.5)
SOFA score, mean (SD)	15.6 (2.3)	16.0 (2.3)
APACHE II, mean (SD)	30.6 (7.5)	32.7 (8.8)
Comorbidities, No. (%)		
Hypertension	97 (86.6)	92 (77.3)
Congestive heart failure	49 (43.8)	47 (39.5)
Diabetes	17 (15.2)	28 (23.5)
Chronic obstructive pulmonary disease	20 (17.9)	21 (17.6)
Chronic kidney disease (estimated GFR<60)	42 (37.8)	52 (44.8)
Cardiac arrhythmia	37 (33.0)	53 (44.5)
Source of admission, No./total No. (%)		
Cardiac		
Total	56/112 (50.0)	52/119 (43.7)
CABG only	11/56 (19.6)	16/52 (30.8)
Valve only	13/56 (23.2)	10/52 (19.2)
Combination or others	32/56 (57.1)	26/52 (50.0)
Trauma	14/112 (12.5)	14/119 (11.8)

Abdominal		
Total	34/112 (30.4)	44/119 (37.0)
Bowel resection	8/34 (23.5)	5/44 (11.4)
Esophageal resection	5/34 (14.7)	2/44 (4.5)
Liver transplant	3/34 (8.8)	7/44 (15.9)
Others	18/34 (52.9)	30/44 (68.2)
Others	8/112 (7.1)	9/119 (7.6)
Neurosurgical	2/8 (25.0)	3/9 (33.3)
Pulmonary	6/8 (75.0)	6/9 (66.7)
Cumulative fluid balance until randomization, median (Q1, Q3), mL	6811.0 (3897.0, 10 189.0)	6334.0 (3951.5, 10 700.5)
Mechanically ventilated, No. (%)	98 (87.5)	105 (88.2)
Medication, No. (%)		
Vasopressors	96 (85.7)	108 (90.8)
Intravenous contrast	38 (33.9)	35 (29.4)
Aminoglycosides	0 (0)	0 (0)
Tacrolimus	4 (3.6)	8 (6.7)
Amphotericin	2 (1.8)	3 (2.5)
SOFA cardiovascular score, No. (%)		

対象が心外、腹部外科、外傷
SOFA 15.5前後
ランダム化時点で+6L

Patient Characteristics at the Time of RRT Initiation

Table 2. Patient Characteristics at the Time of Renal Replacement Therapy (RRT) Initiation

	Early (n = 112)	Delayed (n = 119)	Absolute Difference Early vs Delayed (95% CI)	P Value
Received RRT, No.	112	108		
Time from meeting eligibility criteria to randomization, median (Q1, Q3), h	2.0 (1.0, 3.0)	2.0 (1.0, 3.0)	0.0 (0.0 to 0.0)	.36
Time from KDIGO 2 to RRT, mean (SD), h	5.4 (2.2)	40.0 (54.5)	-34.5 (-45.0 to -24.0)	<.001
Time from KDIGO 2 to RRT, median (Q1, Q3), h	6.0 (4.0, 7.0)	25.5 (18.8, 40.3)	-21.0 (-24.0 to -18.0)	<.001
Urinary output, median (Q1, Q3), mL	445.0 (175.0, 807.5)	270.0 (112.5, 670.0)	115.0 (25.0 to 220.0)	.01
Serum creatinine, mean (SD), mg/dL	1.9 (0.6)	2.4 (1.0)	-0.5 (-0.7 to -0.3)	<.001
Blood urea nitrogen, mean (SD), mg/dL	38.5 (15.5)	47.5 (21.6)	-9.0 (-14.1 to -3.9)	.001
Potassium, mean (SD), mEq/L	5.1 (0.9)	5.1 (0.9)	0.0 (-0.2 to 0.3)	.69
Bicarbonate, mean (SD), mEq/L	20.9 (3.6)	20.7 (3.7)	0.1 (-0.9 to 1.1)	.79
Hemoglobin, mean (SD), g/dL	11.4 (1.4)	11.4 (1.4)	-0.1 (-0.4 to 0.3)	.74
White blood cells, mean (SD), 10 ³ /µL	7.5 (3.8)	7.5 (3.8)	0.0 (-2.9 to 2.3)	.83

透析導入時の両群の比較
Late群の大半も25時間後にRRTを受けている

Clinical Outcomes for Early vs Delayed RRT

	Early (n = 112)	Delayed (n = 119)	P Value	Absolute Difference, % (95% CI)	OR or HR (95% CI)	Recovery of renal function at day 90 ^e	60 (53.6)	46 (38.7)	.02	14.9 (2.2 to 27.6)	OR: 0.55 (0.32 to 0.93) ^f
Primary Outcome, No. (%)											
90-d All-cause mortality	44 (39.3)	65 (54.7)	.03	-15.4 (-28.1 to -2.6)	HR: 0.66 (0.45 to 0.97)	Yes	60 (53.6)	46 (38.7)	.02	14.9 (2.2 to 27.6)	OR: 0.55 (0.32 to 0.93) ^f
Secondary Outcomes, No. (%)											
28-d All-cause mortality	34 (30.4)	48 (40.3)	.11	-10.0 (-22.2 to 2.3)	OR: 0.64 (0.37 to 1.11)	No ^g	52 (46.4)	73 (61.3)			
Requirement of RRT on day 28, No./total No. patients alive at day 28 (%)	18/78 (23.1)	26/71 (36.6)	.07	-13.5 (-28.1 to 1.1)	OR: 0.52 (0.25 to 1.06)	Recovery of renal function at day 90 ^e	60 (80.2)	46 (85.2)	.62	3.1 (-9.1 to 15.2)	OR: 0.77 (0.27 to 2.17) ^h
60-d All-cause mortality	43 (38.4)	60 (50.4)	.07	-12.0 (-24.8 to 0.7)	OR: 0.61 (0.36 to 1.03)	Yes	8 (11.8)	8 (14.8)			
Requirement of RRT on day 60, No./total No. patients alive at day 60 (%)	11/69 (15.9)	14/59 (23.7)	.27	-7.8 (-21.7 to 6.1)	OR: 0.61 (0.25 to 1.47)	No ⁱ	9/67 (13.4) ^j	8/53 (15.1) ^k	.80	-1.7 (-14.3 to 11.0)	OR: 0.87 (0.31 to 2.44)
Duration of RRT, median (Q1, Q3), d ^a	9 (4, 44) (n = 112)	25 (7, >90) (n = 108) ^b	.04	-18 (-41 to 4)	HR: 0.69 (0.48 to 1.00) ^c	ICU stay, median (Q1, Q3), d	15.5 (8.0, 28.0)	16.0 (6.8, 30.0)	.95	0.0 (-3.0 to 3.0)	
Organ dysfunction, No. (%) ^d	107 (95.5)	118 (99.2)	.11	-3.6 (-7.8 to 0.5)	OR: 0.18 (0.02 to 1.58)	ICU stay, median (Q1, Q3), d ⁱ	19 (9, 29)	22 (12, 36)	.33	-3.0 (-12.0 to 4.5)	HR: 0.85 (0.61 to 1.19) ^m
Respiratory	103 (92.0)	116 (97.5)	.06	-5.5 (-11.3 to 0.3)	OR: 0.30 (0.08 to 1.12)	Hospital stay, median (Q1, Q3), d	33.0 (18.0, 58.0)	43.0 (19.5, 81.3)	.05	-9.0 (-19.0 to 0.0)	
Coagulation	68 (60.7)	87 (73.1)	.05	-12.4 (-24.5 to -0.3)	OR: 0.57 (0.33 to 0.99)	Hospital stay, median (Q1, Q3), d ⁿ	51 (31, 74)	82 (67, >90)	<.001	-37 (-∞ to -19.5)	HR: 0.34 (0.22 to 0.52) ⁿ
Liver	52 (46.4)	65 (54.6)	.21	-8.2 (-21.1 to 4.7)	OR: 0.72 (0.43 to 1.21)	Duration of mechanical ventilation, median (Q1, Q3), h	125.5 (41, 203)	181.0 (65, 413)	.002	-60.0 (-110.0 to -22.0)	
Cardiovascular	103 (92.0)	115 (96.6)	.12	-4.7 (-10.7 to 1.3)	OR: 0.40 (0.12 to 1.33)						
Central nervous system	102 (91.1)	114 (95.8)	.15	-4.7 (-11.1 to 1.7)	OR: 0.45 (0.15 to 1.35)						

- 90日死亡率がEarly群で有意に低い
- 腎機能改善はEarly群で有意に高い
- RRT,入院期間はEarly群で有意に短い

ELAIN trialの考察

- Late群も95%の患者は透析を施行することになった
→これでは遅らすメリットはなし
→NGALを用いることで透析導入となる患者を予測できる？
- 透析を早く行うことのメリットは？
(そもそも20時間程度しか変わらないが・・・)
→早くvolume controlをできたという可能性はあるが、ランダム化後3日間のfluid balanceは両群間で変わりなし
→炎症性メディエーター（IL-6, 8は本研究でデータあり）を除去できた可能性
→late群の方が透析期間が長くなっているので、腎の回復は早く回したほうがいい？

ELAIN trialの考察

- Late群は、透析の絶対適応で回したのは18/119
→この患者群にKDIGO2で回すか、KDIGO3で回すかのstudyと言い換えることもできる
→絶対適応で回している施設には一般化できない
- 患者群は、術後・外傷患者なので、内科患者に一般化はできない
- NGALを測定できなければ、この対象患者を選定することができない
- 透析量は平均26ml/kg/hr程度なので日本の量より多く、
本邦にこの結果を適応できるかは不明

	AKIKI trial	ELAIN trial
Study Design	多施設ランダム化比較試験	単施設ランダム化比較試験
対象患者	敗血症患者が大半 SOFA Score 11	心外術後,消化管術後,外傷患者 SOFA Score 15.5
Interventions	Early群 : KDIGO Stage3≥ Late群 : 緊急透析適応患者	Early群 : KDIGO Stage2≥ Late群 : KDIGO Stage3≥
Primary Outcome	60日死亡率に有意差なし	90日死亡率 ⇒Early群で有意に低下
Secondary Outcomes	Late群の半数透析導入不要 カテ感染はEarly群で増加	透析期間,腎機能改善 ⇒Early群で有意に改善
Others		Late群のほぼ全例が透析導入

両研究を受けてのまとめ

- ・両研究は対象とした母集団が違うため、早期にRRTを導入したほうが良いか悪いかを結論付けることはできない（エビデンスレベルとしては多施設研究であるAKIKI trialの方が高いと思われる）
- ・大半の敗血症症例では、KDIGO Stage3となつても、透析の絶対適応を認めるまで透析開始を待つ当院のプラクティスを変更する必要はなさそうである
- ・心臓外科・消化器外科術後・外傷後の重症患者では、対象患者を限定すれば早期導入も検討されるが、さらなる多施設研究の結果を待ちたい