

ELIMINACE – CRRT- u dětí

Continuous renal replacement therapy



Tomáš Zaoral



Přehled – CRRT u dětí při sepsi

Ve světle EBM –Crit Care Med 2009, 37,2

- Definice akutního selhání ledvin -AKI
- Indikace–TIMING

Fluid overload

- Antikoagulace
- Cévní přístupy
- Modalita
- Dávka – objem výměny
- Doporučení

Table 1. American College of Critical Care Medicine guidelines for evidence-based medicine rating system for strength of recommendation and quality of evidence supporting the references

Rating system for references

- | | |
|---|--|
| a | Randomized, prospective controlled trial |
| b | Nonrandomized, concurrent or historical cohort investigations |
| c | Peer-reviewed, state of the art articles, review articles, editorials, or substantial case series |
| d | Nonpeer reviewed published opinions, such as textbook statements or official organizational publications |

Rating system for recommendations

- | | |
|---------|--|
| Level 1 | Convincingly justifiable on scientific evidence alone |
| Level 2 | Reasonably justifiable by scientific evidence and strongly supported by expert critical care opinion |
| Level 3 | Adequate scientific evidence is lacking but widely supported by available data and expert opinion |

AKI –Acute Kidney Injury

Akutní selhání ledvin

- ◆ Mortalita na AKI u dětí na PICU 60%
- ◆ $\uparrow$ **S.krea o 44umol/l** $\uparrow$ mortalitu u dospělých **6.5x**
u dětí $\uparrow$ **S-kreat o 26.5umol/l** $\uparrow$ **7x**
- ◆ Hodnocení AKI dle S-kreatininu a GFR je pozdní – cystatin,NGAL: AKI o 1 1/2dne dříve

Chertow GM. AKI, mortality, LOS and costs in hospitalized children. JASN 2005

Goldstein SL. Mild renal insufficiency as associated with poor outcome in children with Acute decompensated heart failure: evidence for pediatric cardiorenal syndrome. JASN 2005

JD Herrero-Morín, Sn Málaga. Cystatin C and beta2-microglobulin: markers of glomerular filtration in critically ill children Critical Care ,Vol 11,3, 1-7

Sepse + AKI

nezávislý prediktor mortality

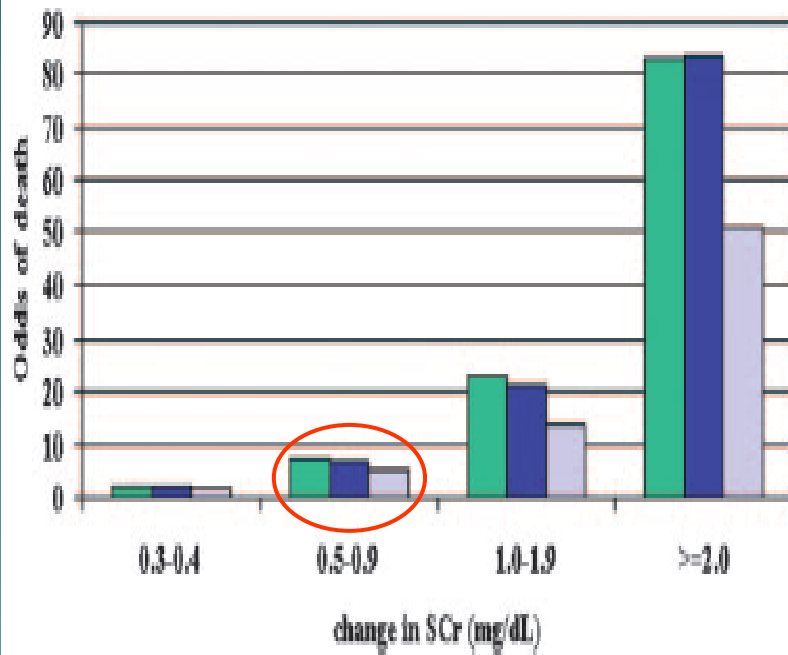
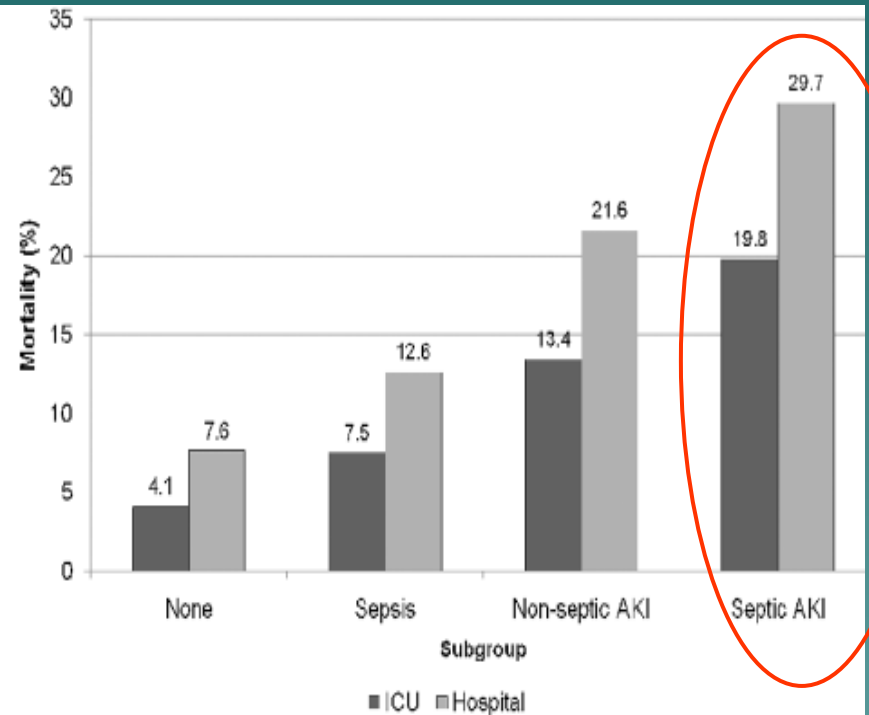


Figure 2. Mortality associated with change in serum creatinine.

Chertow GM. AKI, mortality, LOS and costs in hospitalized children. JASN 2005



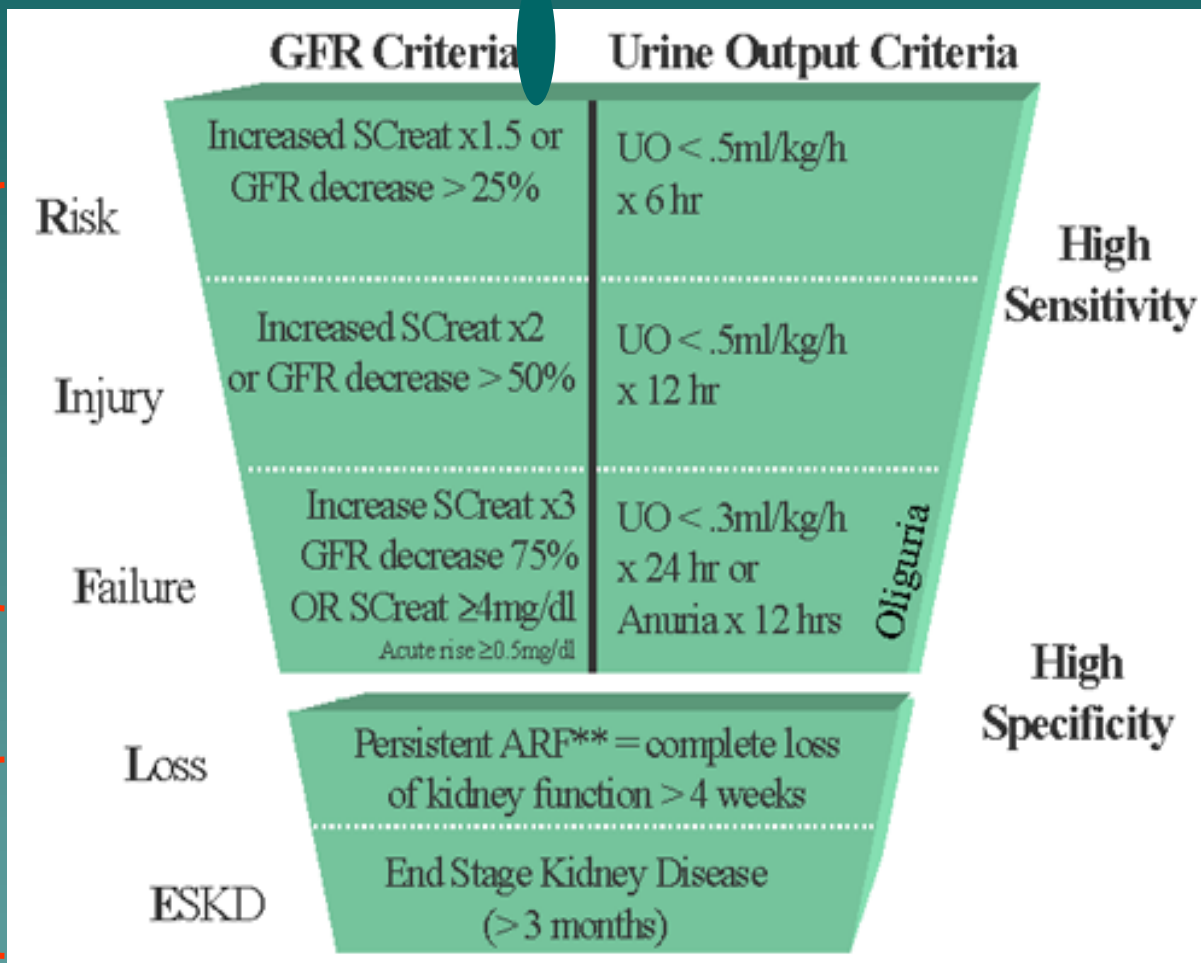
Crude ICU and hospital mortality stratified by subgroups. The subgroups of patients were control, sepsis, acute kidney injury (AKI) and septic AKI. ICU, intensive care unit.

Sean Bagshaw, C George, R Bellomo : Early acute kidney injury and sepsis: a multicentre evaluation for the ANZICS Database Management Committee *Critical Care* 2008, **12**:R47

AKI RIFLE Criteria: ADQI II

Risk
Injury
Failure

Loss
ESKD



Bellomo R et al. Crit Care 2004; 8: R204-212

7. ČS kongres Dětské intenzivní
medicíny a anestezie Brno

Modified RIFLE criteria in critically ill children with acute kidney injury

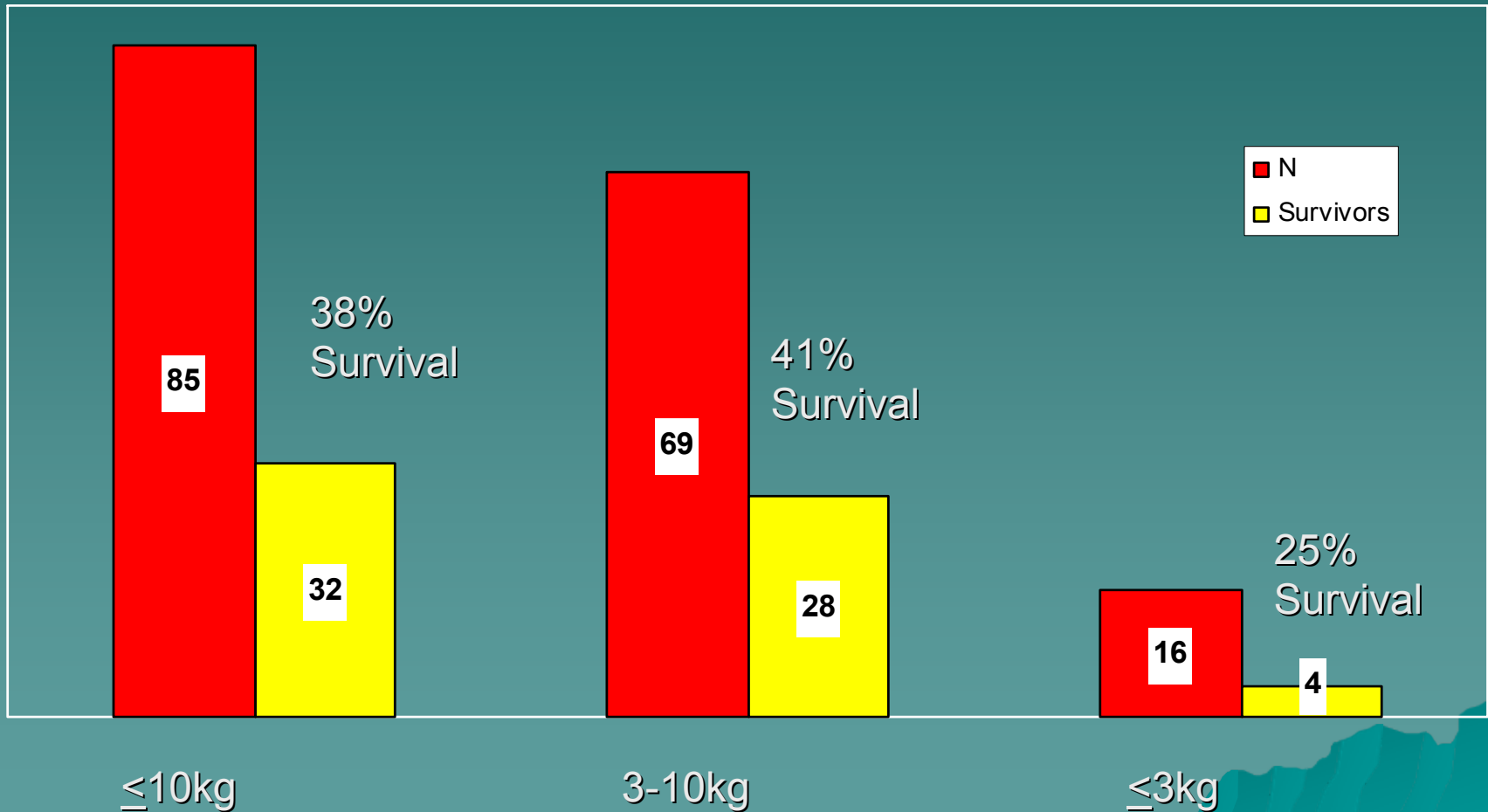
	Estimated CCI	Urine output
◆ Risk	eCCI decrease by 25%	<0.5 ml/Kg/h for 8 h
◆ Injury	eCCI decrease by 50%	<0.5 ml/Kg/h for 16 h
◆ Failure	eCCI decrease by 75% or eCCI <35 ml/min/1.73 m ²	<0.3 ml/Kg/h for 24 h or anuric for 12h
◆ Loss	persistent failure >4 weeks	
◆ End Stage	end-stage renal disease (persistent failure >3 months)	

150 dětí všichni UPV 82% (n=123) AKI 18% (n=27) no AKI
48.8%(n=60) R
26% (n=32) I
25.2% (n=31) F z toho jen 29% RRT
zemřelo 65%

Akcan-Arikan A. Kidney international 2007; 71: 1028-1035

7. ČS kongres Dětské intenzivní
medicíny a anestezie Brno

CRRT děti -sepsy: Outcome



Demographic Characteristics of Pediatric Continuous Renal Replacement Therapy: A Report of the Prospective Pediatric Continuous Renal Replacement Therapy Registry

Jordan M. Symons,* Annabelle N. Chua,[†] Michael J.G. Somers,[‡] Michelle A. Baum,[‡] Timothy E. Bunchman,[§] Mark R. Benfield,^{||} Patrick D. Brophy,[¶] Douglas Blowey,^{**} James D. Fortenberry,^{††} Deepa Chand,^{‡‡} Francisco X. Flores,^{§§} Richard Hackbarth,[§] Steven R. Alexander,^{|||} John Mahan,^{¶¶} Kevin D. McBryde,^{***} and Stuart L. Goldstein[†]

Table 5. Principal diagnoses and survival^a

Parameter	<i>n</i>	Survivors	% Survival
Sepsis	81	48	59
Bone marrow transplant	55	25	45
Cardiac disease/transplant	41	21	51
Renal disease	32	27	84
Liver disease/transplant	29	9	31
Malignancy (no tumor lysis syndrome)	29	14	48
Ischemia/shock	19	13	68
Inborn error of metabolism	15	11	73
Drug intoxication	13	13	100
Tumor lysis syndrome	12	10	83
Pulmonary disease/transplant	11	5	45
Other	7	5	71

^a*P* (χ^2) < 0.001.

Indikace k zahájení CRRT

- ◆ Nedostatek adekvátní včasné definice AKI
- ◆ Neexistuje definice pro “timing of initiation” –
časné zahájení RRT
(včasné do 2dnů, do 12hod. od přijetí na ICU, od
oligurie – od fáze T. nebo F2?)
- ◆ **Rozhodnutí zahájení RRT ovlivňuje**
 - Zkušenost a vlastní postoj lékaře
 - Klinický stav pacienta
 - Technické a organizační zázemí

CHYBÍ DATA

Algoritmus pro zahájení RRT na ICU

S.Bagshaw, Can J Anesth/J Can Anesth (2010) 57:999–1013

Optimalizace resuscitace:

MAP, CO, Hb

Hodnocení pacienta:

TREND-RIFLE (S-Krea, diureza)

MODS ≥ 2 (SOFA), efekt EGDT

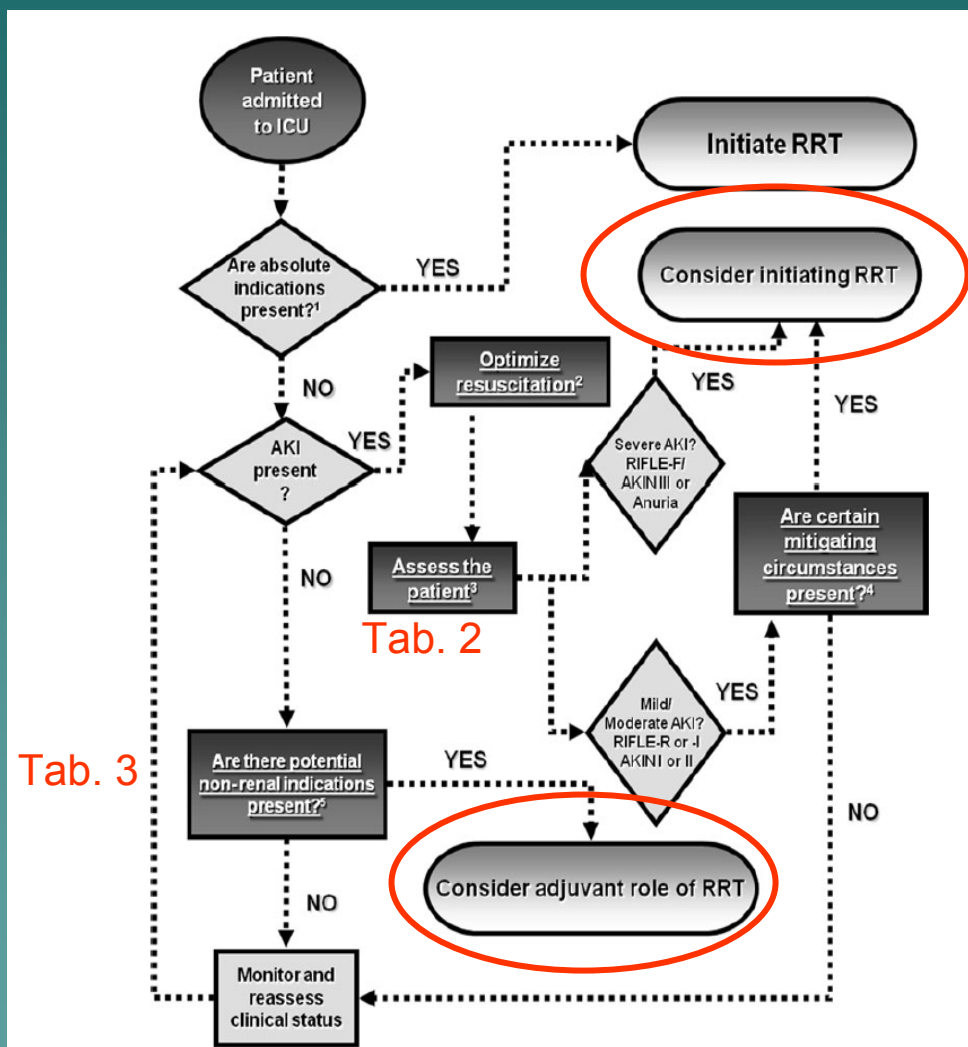
-Nerenální indikace –tab. 2

-Ovlivňující faktory-viz.tab. 3

Delivery of adequate nutritional support	Tab. 2
Volume removal or prevention of excessive accumulation	
Immuno-modulation or restoring immune homeostasis in sepsis	
Chemotherapy-induced organ injury, transfusion support	
Refractory respiratory acidosis in ARDS	
Hypercatabolism	
Rapid worsening of AKI or illness severity, diminished renal reserve (i.e., CKD)	

Factors Tab. 3

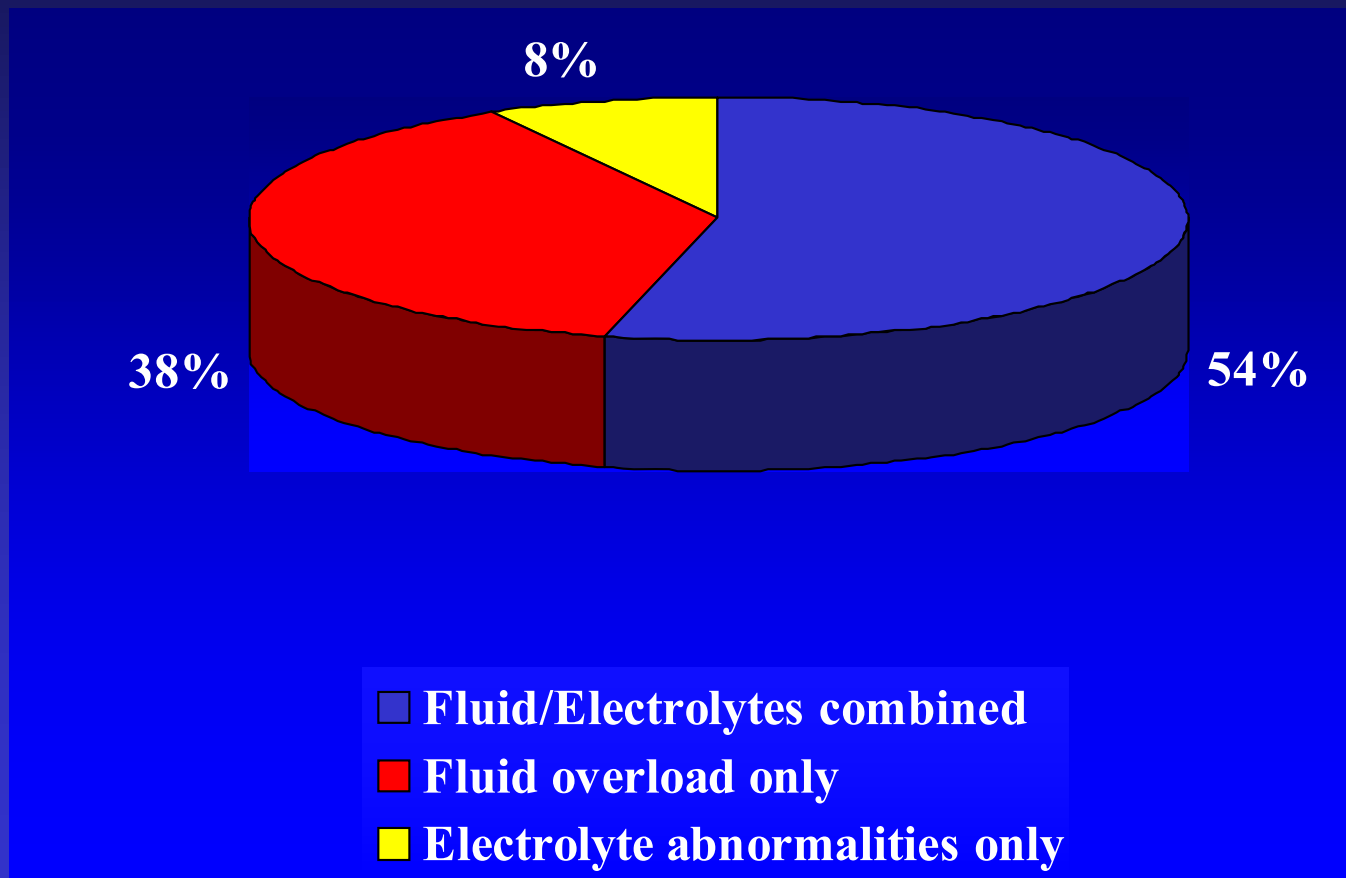
Patient-Specific	Clinician-Specific	Organizational
Kidney function/reserve	Goals of therapy	Country/Institution
Comorbid disease and physiologic reserve	Relative indications and clinician threshold for initiation	ICU Type
Primary diagnosis: severity of illness and trajectory	Local practice patterns	Machine and nursing availability
AKI: severity and trend	Prescribing service	Health costs



Indikace k zahájení CRRT

- ◆ „Absolutní“ kritéria zahájení CRRT
oběhově nestabilní pacient, kraniotrauma –prevence dysekvilibračního sy
 - Uremie ...36 (uremické komplikace)- vyčerpání konzerv.terapie
 - Hyperkalemie ...6.5mmol/l ev. ekg změny
 - Acidosa ...pH ≤ 7.15
 - Intoxikace eliminovatelnými toxiny
 - Hyperammonémie
 - Nekontrolovatelná hypertermie. Řízené ohřívání při hypotermii
 - **Oligo/anurie – refrakterní na terapii < 0.5ml/kg/hod. ≥ 8hod.**
(odpovídá „R“ ve skoreování RIFLE) ??
FLUID OVERLOAD nad 10%
 - Nutrice –při anurii ,intoleranci enterál.stravy

Indikace k zahájení CRRT u dětí

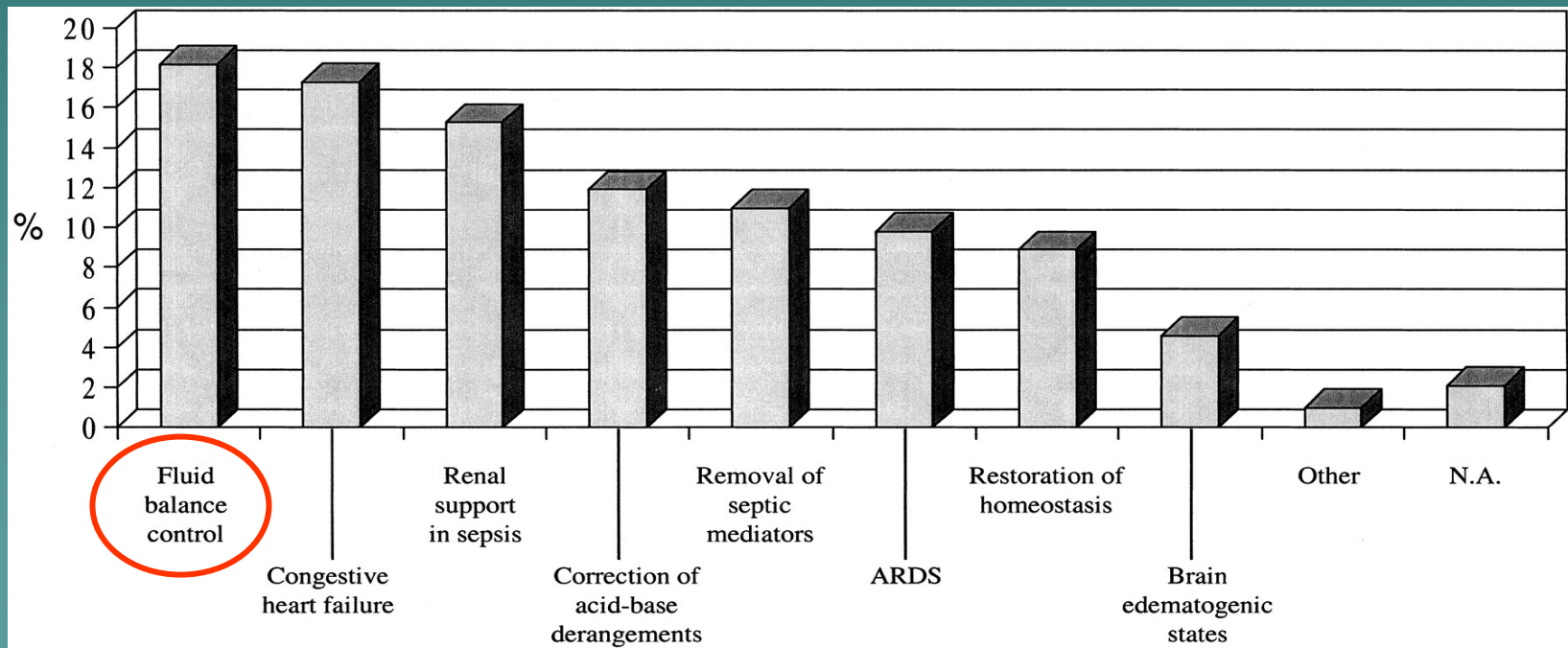


Indikace k zahájení CRRT u dospělých

International survey of severe ARF in critically ill patients: an international survey in 345 centres US and Europe

C.Ronco, M.Zanella 2001 NDT

Indications for CRRT listed by the respondents as the most important beyond acute renal failure



Stupeň převodnění Degree of fluid overload (%FO)

$$\%FO = (\text{Fluid in} - \text{Fluid out}) / \text{PICU admission weight} \times 100$$

PROSPEKTIVNÍ OBSERVAČNÍ STUDIE

- ◆ Outcome in Children Receiving Continuous Venovenous Hemofiltration *Pediatrics*, 2001; 107; 1309-1312 Stuart L. Goldstein, H Currier, Jeanine M.

- ◆ Foland et al., Crit Care Med 2004; 32:1771

- ◆ Goldstein et al., Kidney Int 2005; 67:653

První údaj z Prospektivní Pediatrické CRRT Registru (USA) -pCRRT

- 116 pacientů, PRISM vyšší u nepřeživších
- %FO ↑ u nepřeživších 25.4% vs 14.2% přeživších
- Pacienti s < 20%FO přežití 58% vs 40% při %FO > 20%

Table 2. Clinical variables and outcome

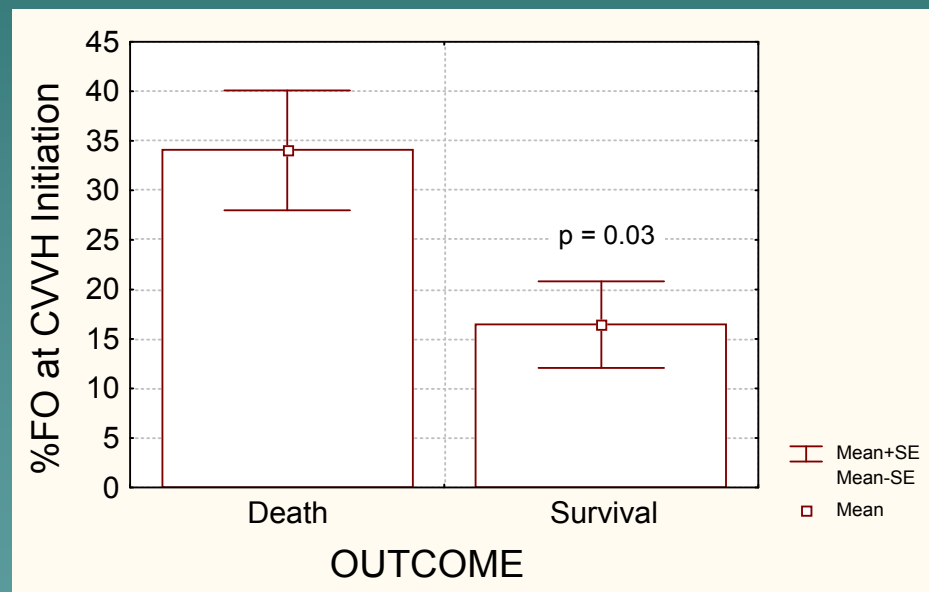
Variable ^a	Survivors	Nonsurvivors	P value
Patient age years	8.49 ± 6.74	8.51 ± 7.19	NS
Patient weight kg	34.2 ± 25.4	31.7 ± 25.8	NS
PICU days to CRRT Init	6.5 ± 14.2	8.1 ± 14.0	NS
PRISM 2 at PICU admit	14.3 ± 8.2	16.2 ± 9.7	NS
PRISM 2 at CRRT Init	13.9 ± 8.2	18.6 ± 7.2	<0.003
CVP at CRRT Init mmH ₂ O	16.5 ± 6.1	21.2 ± 6.6	<0.003
Intropes at CRRT Init	1.4 ± 1.1	1.7 ± 1.1	NS
P _{aw} at CRRT Init mmH ₂ O	16.9 ± 7.5	19.5 ± 10.0	NS
GFR at CRRT Init mL/min/1.73 m ²	36.3 ± 32.2	41.4 ± 32.2	NS
BUN at CRRT Init mg/dL	61.1 ± 41.8	67.8 ± 45.7	NS
%FO at CRRT Init	14.2 ± 15.9	25.4 ± 32.9	<0.003
CRRT clearance mL/hr/1.73 m ²	1680 ± 994	1774 ± 1340	NS
Urine output mL/kg/hour	0.93 ± 1.3	0.92 ± 1.1	NS

^aValues expressed as mean ± SD.

Outcome in Children Receiving Continuous Venovenous Hemofiltration

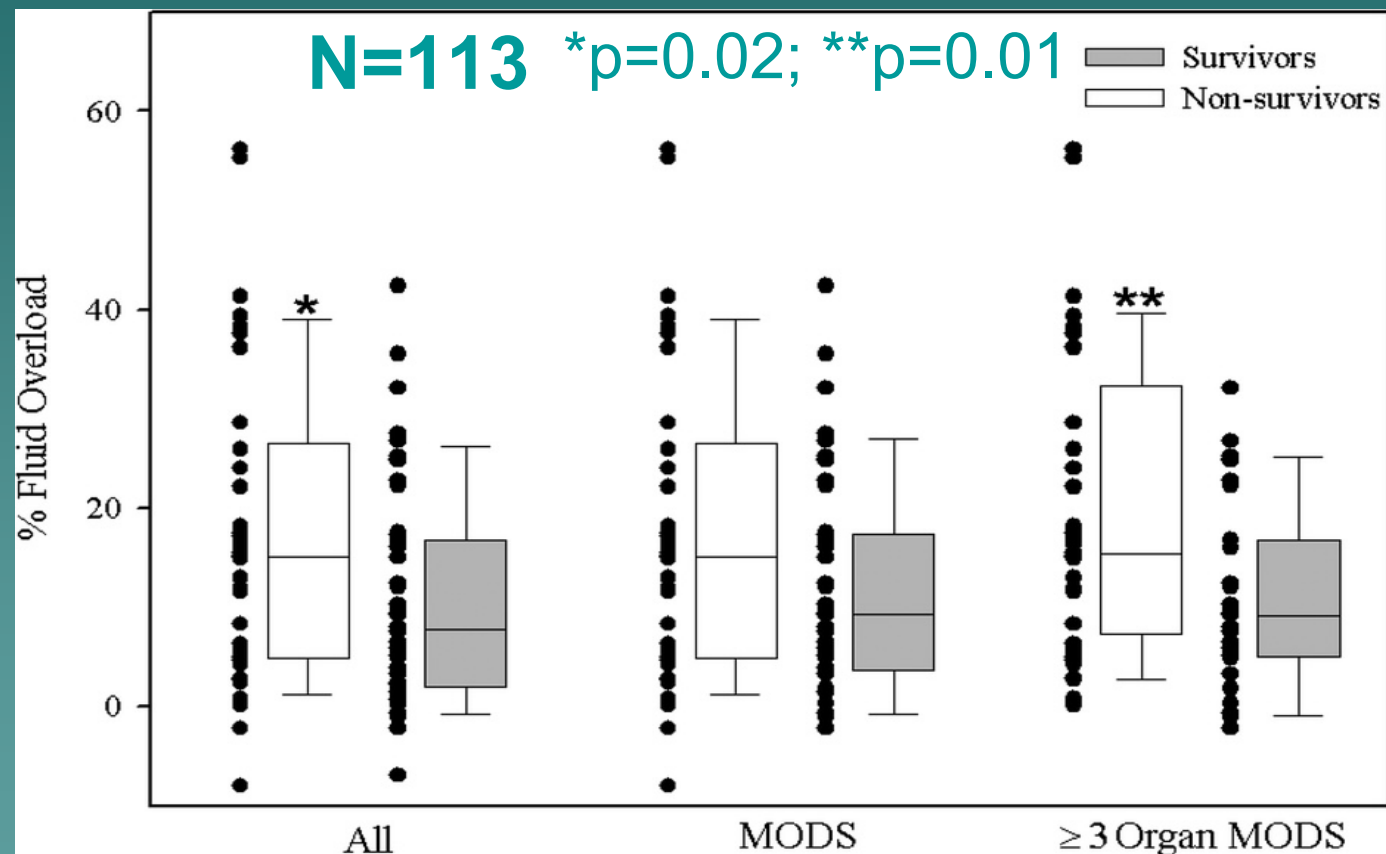
Stuart L. Goldstein, MD*; Helen Currier, RN, CNN†; Jeanine M. Graf, MD§; Carmen C. Cosio, MD§;
Eileen D. Brewer, MD*; and Ramesh Sachdeva, MD§

- ◆ Nižší % FO u zahájení CVVH(D) koreluje s ↓ mortalitou ($p=0.03$)
- ◆ Nižší % FO u zahájení CVVH(D) koreluje s ↓ mortalitou při korelaci vzorku se "severity of illness" ($p=0.03$; multiple regression analysis)



Fluid overload before continuous hemofiltration and survival in critically ill children: A retrospective analysis*

Jason A. Foland, MD; James D. Fortenberry, MD, FAAP, FCCM; Barry L. Warshaw, MD, FAAP; Robert Pettignano, MD, FAAP, FCCM; Robert K. Merritt, MA; Micheal L. Heard, RN; Kris Rogers, RN; Chris Reid, RRT; April J. Tanner, RN; Kirk A. Easley, MS



Robert S. Gillespie · Kristy Seidel · Jordan M. Symons

Effect of fluid overload and dose of replacement fluid on survival in hemofiltration

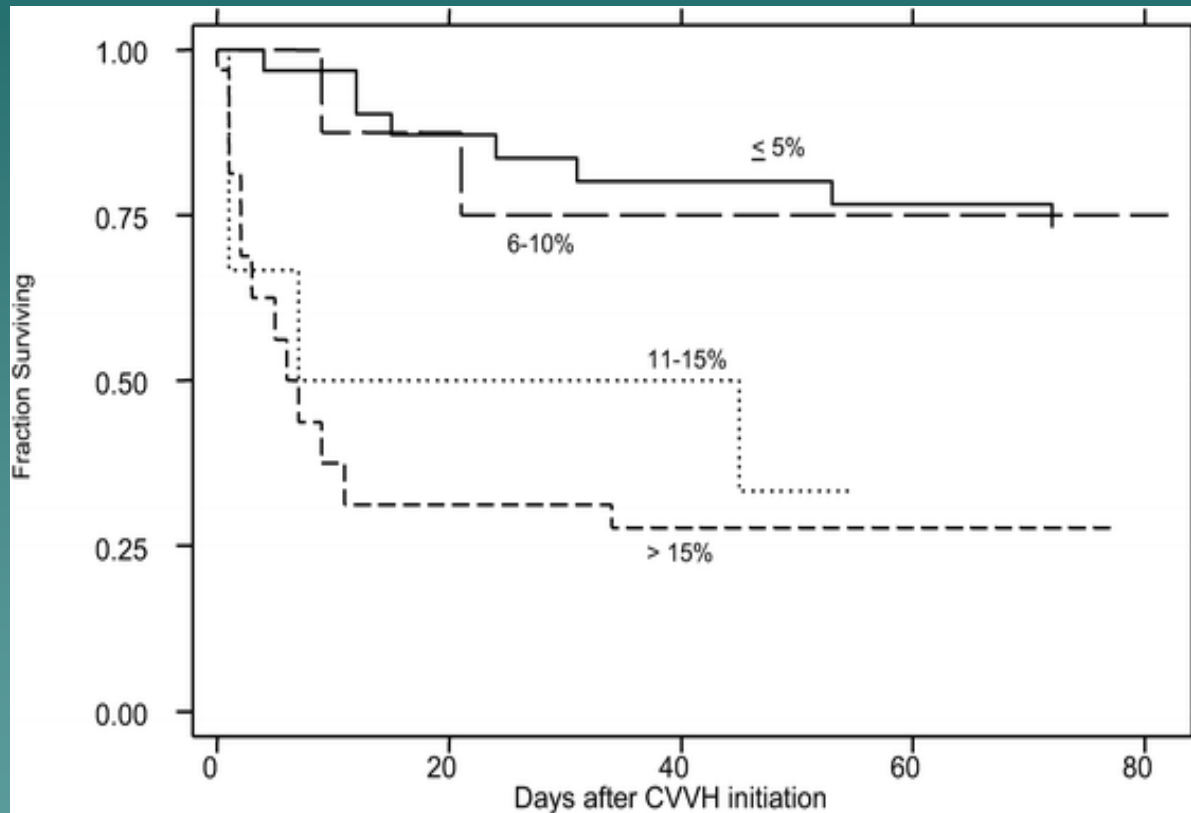
N = 77

Group	Fluid Overload	Hazard Ratio (95% CI)	P
All Subjects	<10%	1	0.002
	≥10%	3.02 (1.50-6.10)	

Pediatr Nephrol (2004) 19:1394–1399

Robert S. Gillespie · Kristy Seidel · Jordan M. Symons

Effect of fluid overload and dose of replacement fluid on survival in hemofiltration



Kaplan-Meier
odhad přežití

Pomocí
kategorizace % FO

Pediatr Nephrol (2004) 19:1394–1399

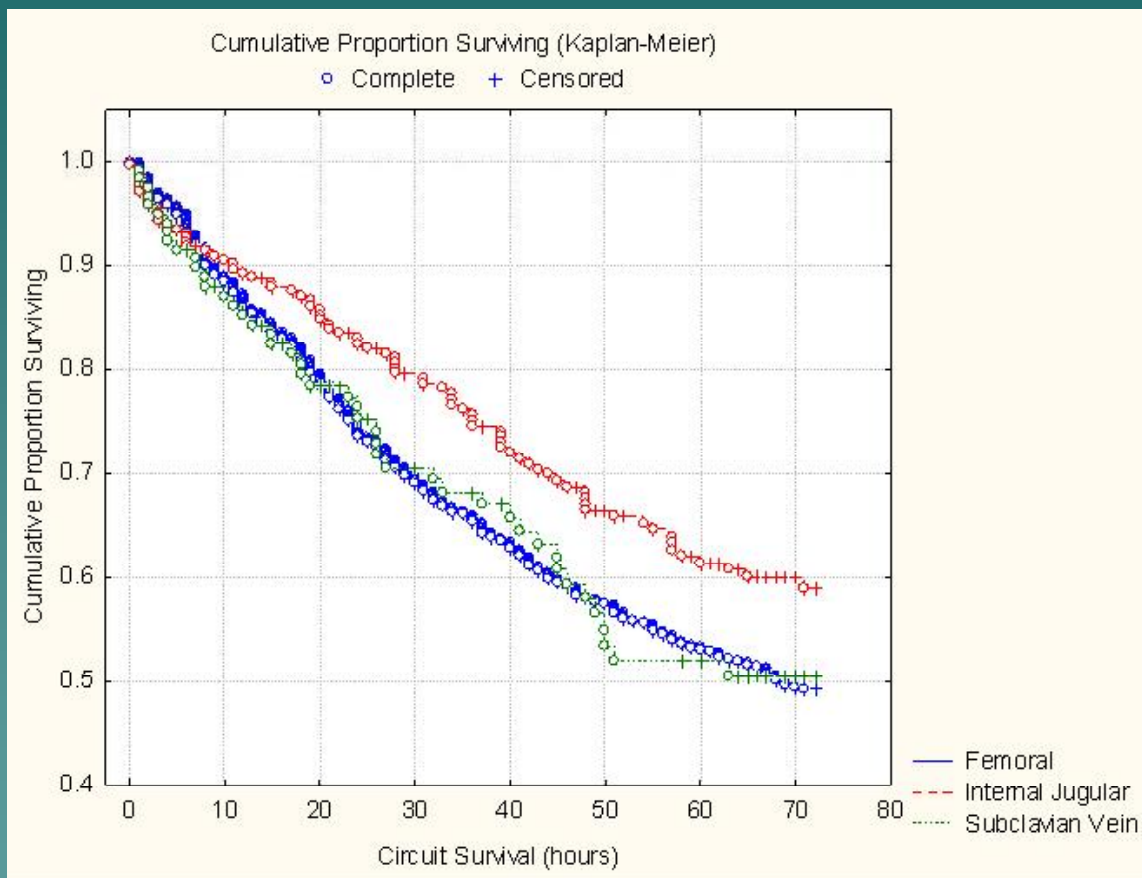
Přežití u dětí se sepsí koreluje významně s...

- PRISM při zahájení CRRT $p < 0,05$
- % Fluid overload při zahájení CRRT $p < 0,0005$

Dry you fly , wet you die
wet you down and dry you up and around
C.Ronco 2009

**% FO může sloužit jako důležitá prognostická informace
a také vodítko k včasné indikaci a zahájení CRRT**

Je důležitá lokalizace CVK ?



Delší přežití VJI
Umístění ($p < 0.05$)

Hackbarth R et al: *IJAIO* 30:1116-21, 2007

7. ČS kongres Dětské intenzivní
medicíny a anestezie Brno

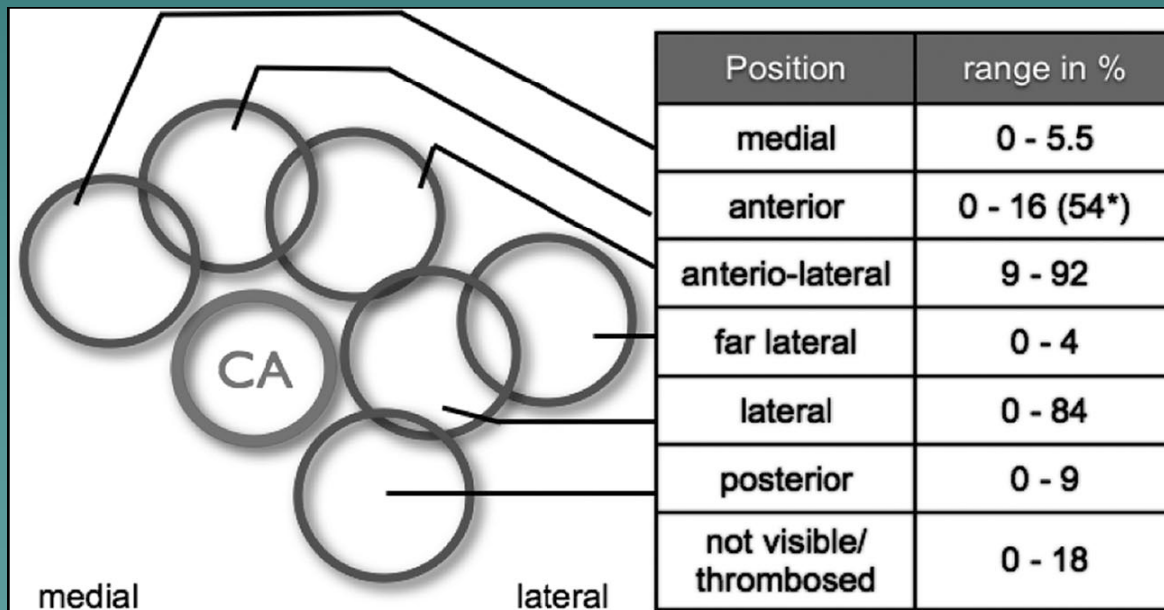
Cévní přístup

	Number of Patients	% Survival at 60 hours [■]
Catheter Size*		
5	6	0 (p < 0.0000)
7	57	43 (p < 0.002)
8	65	55 (NS)
9	35	51 (p < 0.002)
10	46	53 (NS)
11.5	71	57 (NS)
12.5	64	60 (NS)
Insertion Site [¶]		
Internal Jugular	58	60 (p < 0.05)
Subclavian	31	51 (NS)
Femoral	260	52 (NS)

Hackbarth R et al: *IJA/O* 30:1116-21, 2007

Cévní přístup

- ◆ Vysoce variabilní uložení VJI
- ◆ Ultrazvuk by měl být standardem při CVK u dětí



Maecken T et al: CCM 35: S178-85, 2007

7. ČS kongres Dětské intenzivní
medicíny a anestezie Brno

Antikoagulace

Je ovlivněna :

- ◆ velikostí, umístění CVK
- ◆ Modalitou – CVVHD delší životnost
- ◆ Typem substituce: vyšší riziko u postdiluce
- ◆ Hodnota FF = poměr UFR/QB
- ◆ **Volba antikoagulačního preparátu**

Srovnání citrátu a UFH

Intensive Care Med (2004)
30:260–265 Monchi

Nephrol Clin pract. 2004,97, 131-136
Morgera – Single center study

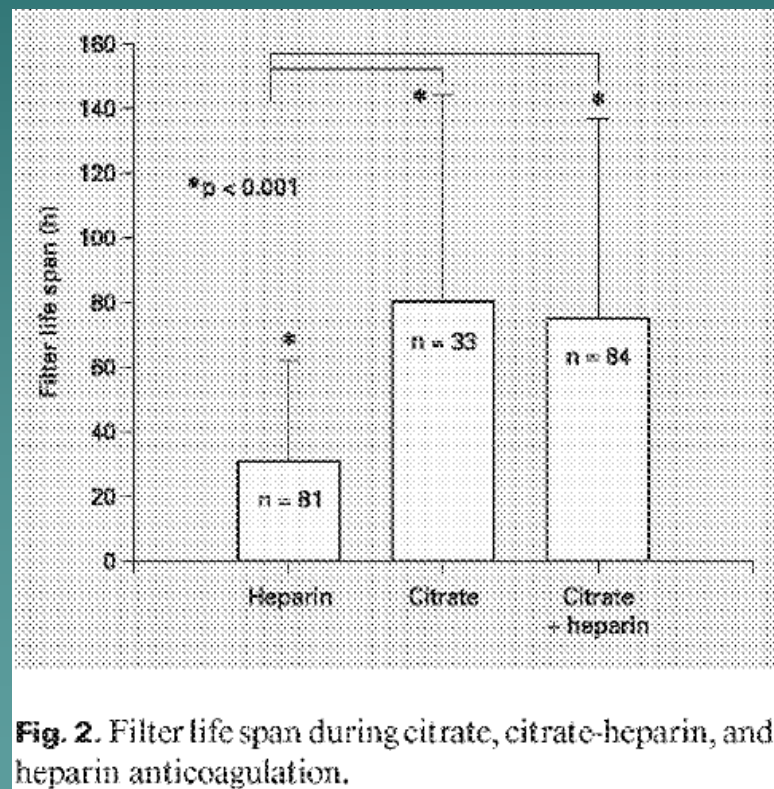
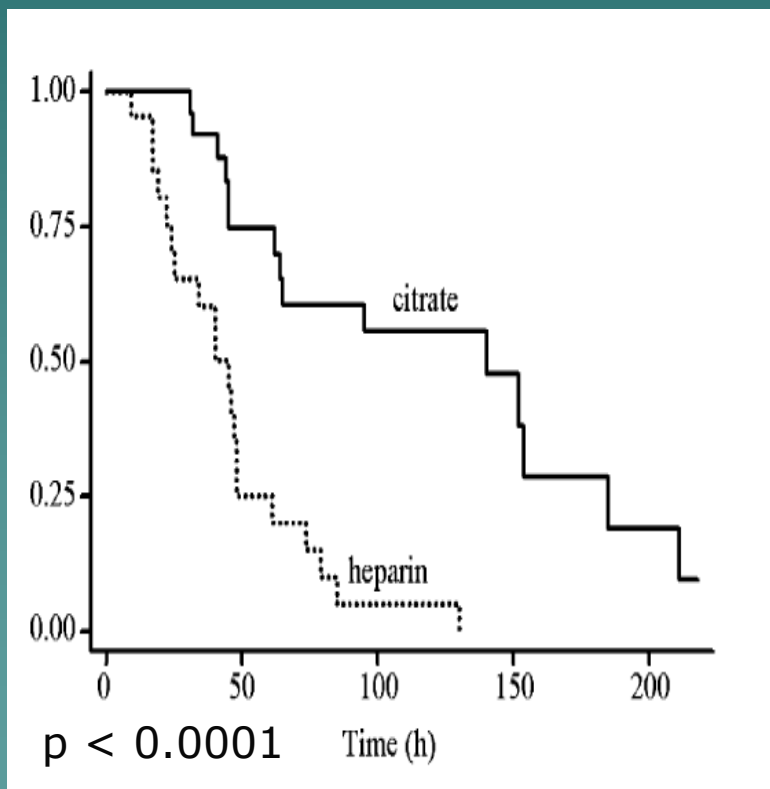
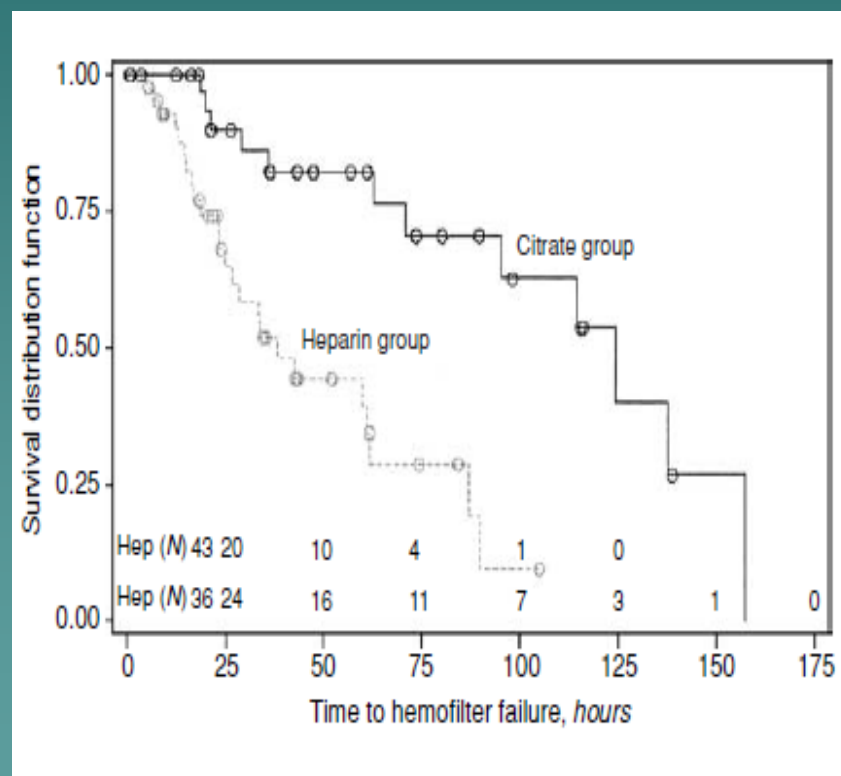
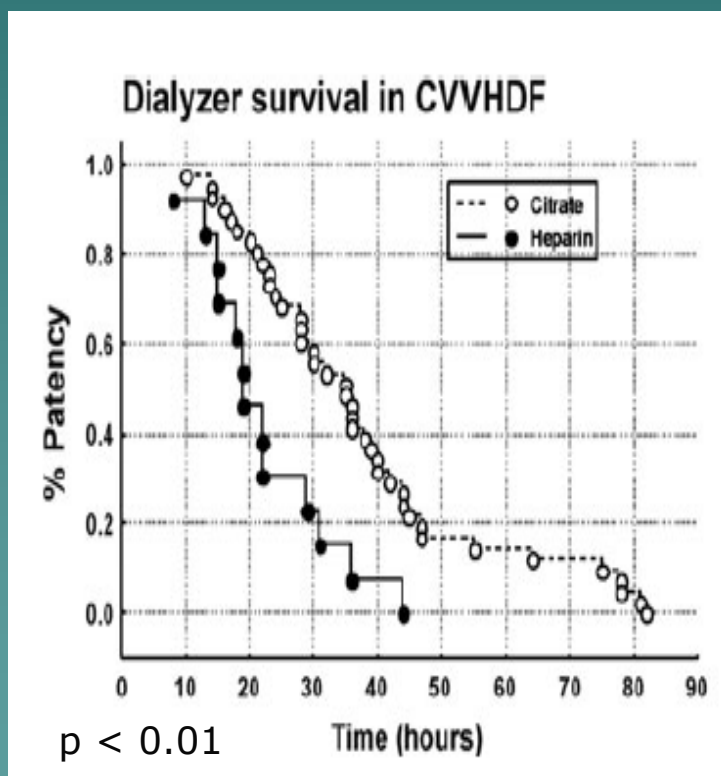


Fig. 2. Filter life span during citrate, citrate-heparin, and heparin anticoagulation.

Srovnání citrátu a UFH

Intensive Care Med 2010
36:1735–1743, Mariano F.

Kidney Int. 2005, 67,2361-7
Kutsogiannis DJ



Antikoagulace: medián životnosti hemofiltru (TMP $\geq$ 300mmH₂O)

Naše zkušenosti : 1995-2010 110dětí

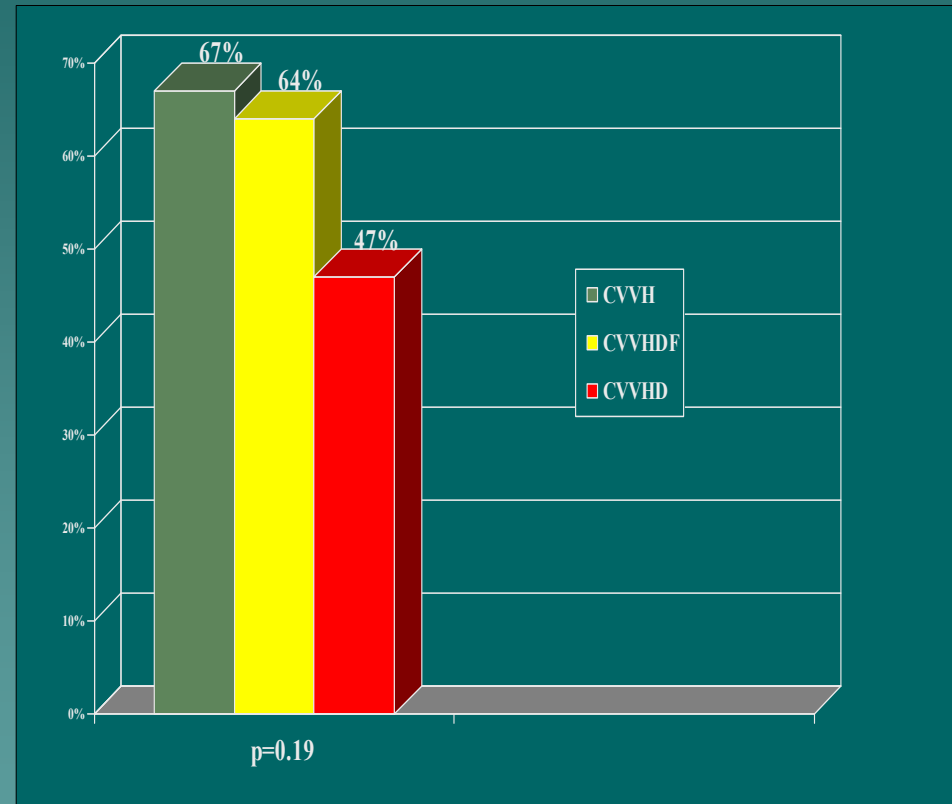
N Medián

◆ Heparin	62	43hod (20 - 58hod.)	} p < 0.05
◆ LMWH	15	38hod. (17- 44hod.)	
◆ Citrát	33	62hod. (32- 70hod.)	

Přežití na základě modality CVVHD x CVVH CRRT - děti

Observační studie N 51
Po Tx kostní dřeně+sepsy

- ♦ Nebyl SS rozdíl v přežití pacientů v korelaci s modalitami (CVVH, CVVHD, CVVHDF)
- Tendence k lepšímu outcome u konvektivních metod – NS



Flores FX et al: Pediatr Nephrol. 2008 Apr;23(4):625-30

7. ČS kongres Dětské intenzivní
medicíny a anestezie Brno

Přežití na základě modality CVVHD x CVVH CRRT - děti

- ◆ Goldstein et al., Kidney Int 2005; 67:653
- ◆ Flores FX et al: Pediatr Nephrol. 2008 Apr;23(4):625-30

**Není SS rozdíl v mortalitě s ohledem na
modalitu (mezi difuzí a konvekcí)**

NEKOHERENTNÍ DATA

Srovnání CRRT a IHD

Study	Type	n	Comparison	Mortality*	Renal recovery [‡]	Comment
Lins <i>et al.</i> (2009) ³⁰	Multicenter RCT	316	CVVHF vs IHD	58% vs 63% (P=ns)	35% vs 29% (P=ns)	Some hemodynamically unstable patients excluded
Vinsonneau <i>et al.</i> (2006) ²⁹	Multicenter RCT	359	CVVHDF vs IHD	32% vs 33% at day 60 (P=ns)	63% vs 60% (P=ns)	Change in relative survival during time-course of study
Uehlinger <i>et al.</i> (2005) ²⁸	Single-center RCT	125	CVVHDF vs IHD	47% vs 51% (P=ns)	50% vs 42% (P=ns)	Study terminated early
Augustine <i>et al.</i> (2004) ²⁷	Single-center RCT	80	CVVHD vs IHD	68% vs 70% (P=ns)	13% vs 10% (P=ns)	—
Kielstein <i>et al.</i> (2004) ²⁶	Single-center RCT	39	CVVHF vs extended daily dialysis	40% vs 40% (P=ns)	Not reported	Survival was not the primary outcome
Mehta <i>et al.</i> (2001) ²⁴	Multicenter RCT	166	CVVHDF vs IHD	66% vs 48% (P=0.02)	30% vs 48% (P=ns)	Unbalanced randomization favoring IHD
John <i>et al.</i> (2001) ²⁵	Single-center RCT	30	CVVHF vs IHD	70% vs 70% (P=ns)	Not reported	Survival was not the primary outcome

Only prospective randomized controlled trials published in peer-reviewed journals in English are included. *In-hospital mortality unless stated otherwise. [‡]Percentage alive and off renal replacement therapy at hospital discharge. Abbreviations: CVVHD, continuous venovenous hemodialysis; CVVHDF, continuous venovenous hemodiafiltration; CVVHF, continuous venovenous hemofiltration; IHD, intermittent hemodialysis; ns, nonsignificant (P>0.05); RCT, randomized controlled trial.

Dospělé studie – není rozdíl v mortalitě mezi
Denní intermitentní hemodialýzou a CRRTu pacientů na ICU u sepse
U dětí nejsou data

Continuous renal replacement therapy: recent advances and future research – review JR.Prowle, R.Bellomo.Nephrology,Vol.6, 2010, 521-529 www.nature.com/nrneph

7. ČS kongres Dětské intenzivní
medicíny a anesteziologie Brno

Objem výměny – UF dávka u AKI

OBJEM VÝMĚNY > 35ml/kg/hod.

Randomizovaná prospektivní studie u pacientů s SEPSÍ a ARS

Mortalita : 15 dnů po ukončení CRRT

Objemy výměny: UF 20ml/kg/hod., 35ml/kg/hod. a 45ml/kg/hod.

Přežití ve skupině: UF 20ml/kg/hod. bylo 41% (n=146) p = 0,007
UF 35ml/kg/hod 57% (n= 139) p = 0,0013
UF 45ml/kg/hod. 58% (n= 140)

**UF dávka (objem výměny) při akutním renálním selhání
> 35ml/kg/hod. = „RENAL DOSE**

Effects of different doses in continuous veno-venous haemofiltration on outcomes of acute renal failure: a prospective randomised trial

Claudio Ronco, Rinaldo Bellomo, Peter Homel, Alessandra Brendolan, Maurizio Dan, Pasquale Piccinni, Giuseppe La Greca

- ◆ Median přežití
 - Skup. 1 (19 dnů)
 - Skup. 2 (33 dnů)
 - Skup. 3 (46 dnů)
- ◆ Skupina 2 a 3 delší přežití než Skupina 1

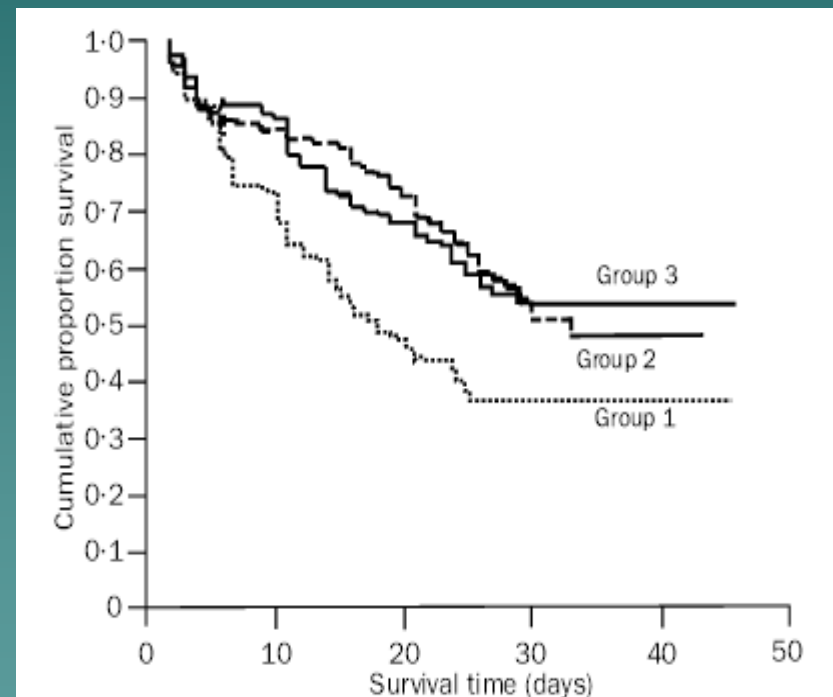
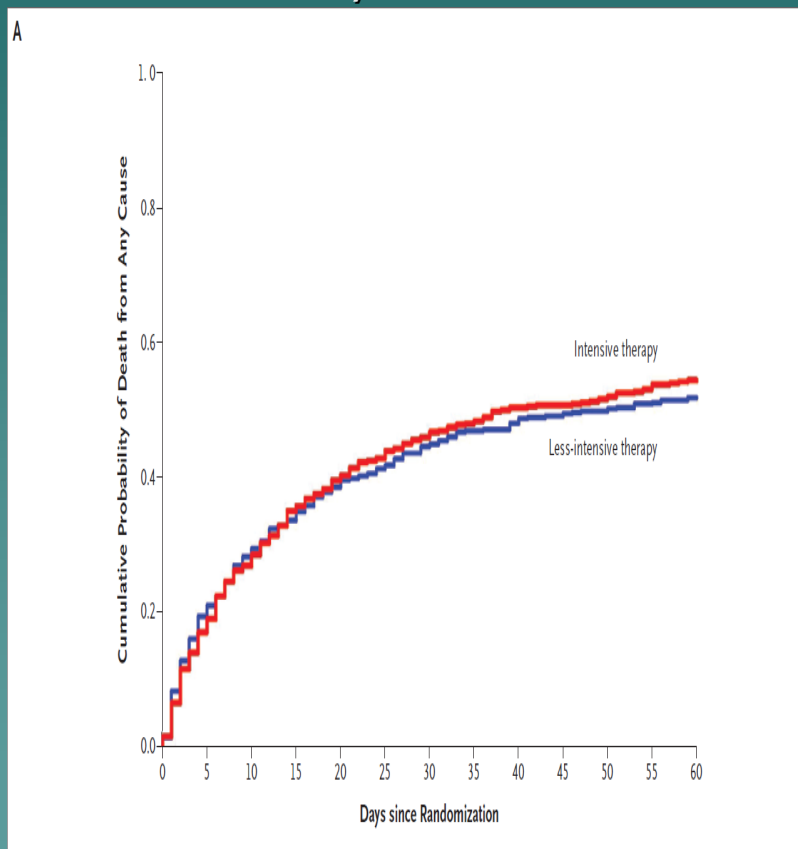


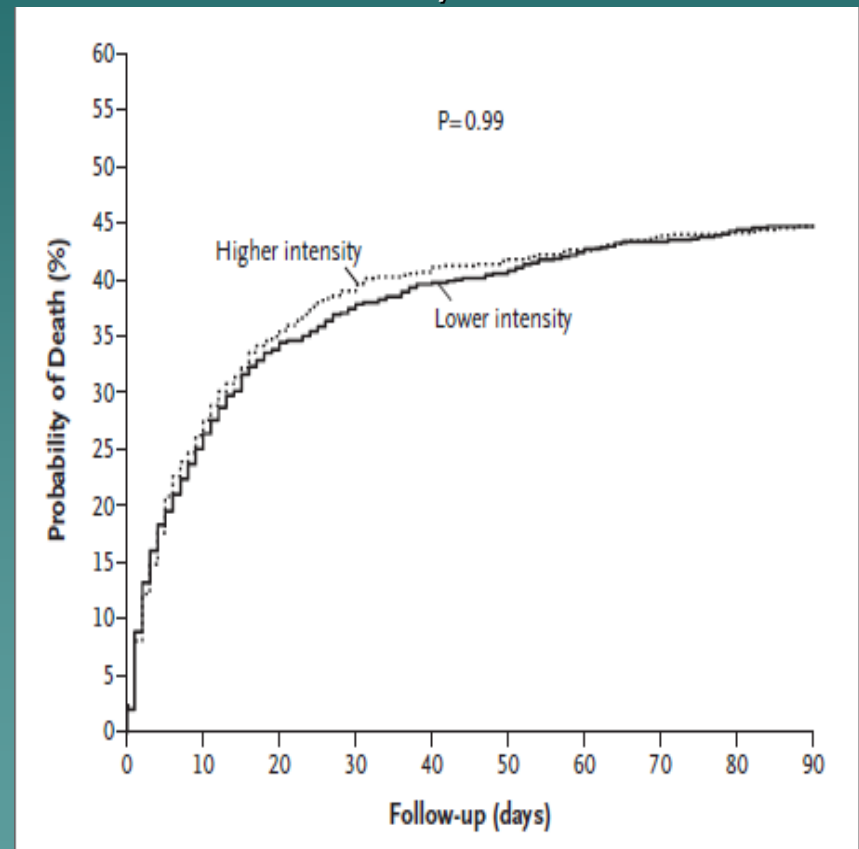
Figure 2: Kaplan Meier estimation of survival rates in the three groups

ATN study 2008, RENAL study 2009 NEJM

ATN Study 2008 NEJM



Renal study 2009 NEJM



ZÁVĚR

- ◆ Pro timing zahájení CRRT nejsou data C 3
Kromě absolutních indikací
- ◆ FO nad 10% u sepse ↑mortalitu B, 2
- ◆ **Doporučení:**
Při rezistentní oligoanurii na diuretika trvající ≥ 8hod. při sepsi, těž.sepsi+MODS indikováno zahájení CRRT
- ◆ Objem výměny do 20-25ml/kg/hod. A,1
Větší objemy nad 35ml/kg/hod. u sepse, těž.sepse nemají význam na outcome !!!
- ◆ Modalita CRRT – neovlivňuje outcome C,3
- ◆ Denní IHD (SLED, EDD) má stejný outcome jako CRRT B,3
- ◆ Cévní vstupy – **NE 5Fr double CVK**, VJI dx C,3
- ◆ Antikoagulace –citrát má delší životnost, nižší nároky na apl. trf, nižší riziko krvácení B,2

Long-term outcome po CRRT nutný follow up !!!

21 dětí na CRRT s meningokokovou sepsí: 12 přežilo

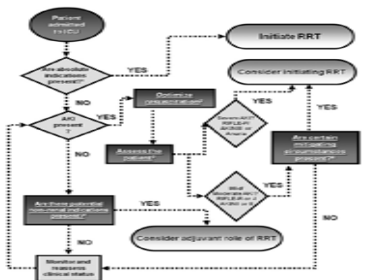
Po 4-6 letech sledování 1/3 abnormality ledvin:

2 ↓ GFR, proteinurie and hypertenze

1 izolovaná proteinurie

1 parenchymal.defekt na ledvinách DMSA

Slack R et al. Pediatr. Crit Care 2005; 6: 477-9



Děkuji za pozornost

