Klinikum Brandenburg
Hochschulklinikum der MHB

MHB
MEDIZINISCHE
HOCHSCHULE
BRANDENBURG

Nephrologie *highlights* 2018-2019

D. Patschan

Klinikum Brandenburg
Hochschulklinikum der MHB

MHB
MEDIZINISCHE HOCHSCHULE BRANDENBURG

Agenda

- PRESERVE
- AWAKEN
- PIVOTAL
- DECLARE
- BICAR-ICU
- Apixaban bei CKD 5D

Klinikum Brandenburg
Hochschulklinikum der MHB

MHB
MEDIZINISCHE HOCHSCHULE BRANDENBURG

Agenda

- PRESERVE
- AWAKEN
- PIVOTAL
- DECLARE
- BICAR-ICU
- Apixaban bei CKD 5D

Klinikum Brandenburg
Hochschulklinikum der MHB

MHB
MEDIZINISCHE
HOCHSCHULE
BRANDENBURG

Outcomes after Angiography with Sodium Bicarbonate and Acetylcysteine

Weisbord SD, Gallagher M, Jneid H, Garcia S, Cass A, Thwin S, u. a. Outcomes after Angiography with Sodium Bicarbonate and Acetylcysteine. N Engl J Med. 12. November 2017

Klinikum Brandenburg
Hochschulklinikum der MHB

MHB
MEDIZINISCHE HOCHSCHULE BRANDENBURG

Hintergrund

- i.v.-Gabe von NaCl (0,9 %) periinterventionelle Maßnahme der 1. Wahl zur CIN-Prävention
  - 1 ml/kg/h ab Stunde 12 vor bis 12 h nach KM-Gabe
- Daten zum Einsatz von N-Acetylcystein (ACC) kontrovers → dennoch oftmals Anwendung in der Praxis
  - 600 mg 1 h vor und nach KM-Gabe

Klinikum Brandenburg
Hochschulklinikum der MHB

MHB
MEDIZINISCHE HOCHSCHULE BRANDENBURG

Ziel

Evaluation der Effektivität von

Natriumbicarbonat und ACC zur CIN-Prävention

bei Risikopatientinnen / -en.

Klinikum Brandenburg
Hochschulklinikum der MHB

MHB
MEDIZINISCHE HOCHSCHULE BRANDENBURG

Design

- Individuen mit diagnostischer KM-Gabe (koronar oder sonstig), sofern
  - eGFR (CKD-EPI) zwischen 15 und 44,9 ml/min/1,73 qm (CKD-Stadium 3b+4) ohne Diabetes mellitus oder
  - eGFR 45 – 59,9 ml/min/1,73 qm (CKD-Stadium 3a) mit Diabetes mellitus

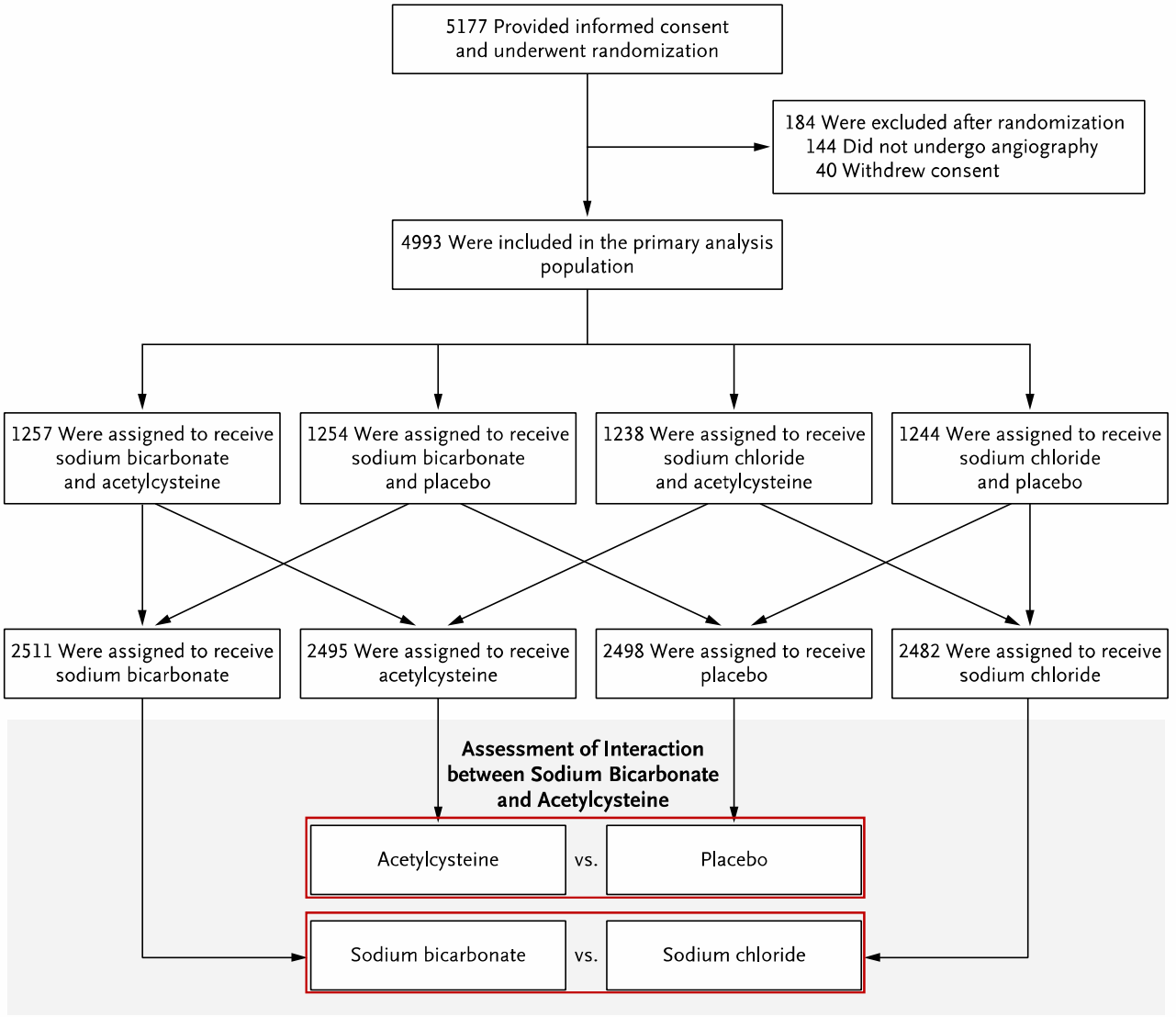

5177 Provided informed consent and underwent randomization
184 Were excluded after randomization
144 Did not undergo angiography
40 Withdrew consent
4993 Were included in the primary analysis population
1257 Were assigned to receive sodium bicarbonate and acetylcysteine
1254 Were assigned to receive sodium bicarbonate and placebo
1238 Were assigned to receive sodium chloride and acetylcysteine
1244 Were assigned to receive sodium chloride and placebo
2511 Were assigned to receive sodium bicarbonate
2495 Were assigned to receive acetylcysteine
2498 Were assigned to receive placebo
2482 Were assigned to receive sodium chloride
Assessment of Interaction between Sodium Bicarbonate and Acetylcysteine
Acetylcysteine
vs.
Placebo
Sodium bicarbonate
vs.
Sodium chloride

Table 1. Demographic, Clinical, and Procedural Characteristics of the Patients.*

Characteristic	Sodium Bicarbonate (N=2511)	Sodium Chloride (N=2482)	Acetylcysteine (N=2495)	Placebo (N=2498)
Demographic				
Age — yr	69.9±8.1	69.7±8.3	70.0±8.1	69.6±8.3
Male sex — no. (%)	2351 (93.6)	2320 (93.5)	2347 (94.1)	2324 (93.0)
Race or ethnic group — no. (%)†				
White	1955 (77.9)	1938 (78.1)	1960 (78.6)	1933 (77.4)
Black	271 (10.8)	299 (12.0)	279 (11.2)	291 (11.6)
Other	285 (11.4)	245 (9.9)	256 (10.3)	274 (11.0)
Hispanic	109 (4.3)	72 (2.9)	79 (3.2)	102 (4.1)
Clinical				
Weight — kg	98.0±21.8	98.3±22.3	98.4±22.1	97.8±22.1
Median blood creatinine (IQR) — mg/dl	1.5 (1.3–1.8)	1.5 (1.3–1.8)	1.5 (1.3–1.8)	1.5 (1.3–1.8)
Median estimated glomerular filtration rate (IQR) — ml/min/1.73m^2	50.2 (41.2–59.5)	50.2 (41.1–59.4)	50.1 (41.4–59.4)	50.3 (41.0–59.6)
Median urinary albumin-to-creatinine ratio (IQR)‡	56.3 (12.4–311.6)	56.4 (12.5–263.6)	58.3 (12.0–272.0)	54.4 (13.2–298.1)
Ratio category — no./total no. (%)				
<30	874/2262 (38.6)	849/2253 (37.7)	874/2264 (38.6)	849/2251 (37.7)
30 to 300	780/2262 (34.5)	857/2253 (38.0)	826/2264 (36.5)	811/2251 (36.0)
>300	608/2262 (26.9)	547/2253 (24.3)	564/2264 (24.9)	591/2251 (26.3)
Diabetes mellitus — no. (%)	2019 (80.4)	2022 (81.5)	2011 (80.6)	2030 (81.3)
Procedural				
Procedure type — no./total no. (%)				
Coronary	2238/2480 (90.2)	2228/2457 (90.7)	2237/2469 (90.6)	2229/2468 (90.3)
Noncoronary	242/2480 (9.8)	229/2457 (9.3)	232/2469 (9.4)	239/2468 (9.7)
Percutaneous intervention — no./total no. (%)	705/2480 (28.4)	701/2457 (28.5)	719/2469 (29.1)	687/2468 (27.9)
Contrast type — no./total no. (%)				
Iodixanol	1404/2480 (56.6)	1388/2457 (56.5)	1405/2469 (56.9)	1387/2468 (56.2)
Low-osmolal agent	1076 /2480 (43.4)	1069/2457 (43.5)	1064/2469 (43.1)	1081/2468 (43.8)
Median volume of contrast material (IQR) — ml	85 (56–135)	85 (55–138)	85 (55–140)	85 (55–135)
Left ventricular end-diastolic pressure — mm Hg	17.9±8.1	18.3±8.2	18.1±8.0	18.1±8.3

Table 3. Primary and Secondary End Points.

Outcome	Sodium Bicarbonate (N=2511)	Sodium Chloride (N=2482)	Odds Ratio (95% CI)	P Value	Acetylcysteine (N=2495)	Placebo (N=2498)	Odds Ratio (95% CI)	P Value
	no. of patients (%)				*no. of patients (%)*			
Primary end point*	110 (4.4)	116 (4.7)	0.93 (0.72–1.22)	0.62	114 (4.6)	112 (4.5)	1.02 (0.78–1.33)	0.88
Secondary end points								
Contrast-associated acute kidney injury†	239 (9.5)	206 (8.3)	1.16 (0.96–1.41)	0.13	228 (9.1)	217 (8.7)	1.06 (0.87–1.28)	0.58
Death by 90 days	60 (2.4)	68 (2.7)	0.87 (0.61–1.24)	0.43	67 (2.7)	61 (2.4)	1.10 (0.78–1.57)	0.59
Need for dialysis by 90 days	32 (1.3)	29 (1.2)	1.09 (0.65–1.81)	0.73	30 (1.2)	31 (1.2)	0.97 (0.58–1.60)	0.90
Persistent kidney impairment by 90 days	28 (1.1)	25 (1.0)	1.10 (0.64–1.91)	0.71	26 (1.0)	27 (1.1)	0.96 (0.56–1.66)	0.89
Hospitalization with acute coronary syndrome, heart failure, or stroke by 90 days	272 (10.8)	251 (10.1)	1.08 (0.90–1.29)	0.40	244 (9.8)	279 (11.2)	0.86 (0.71–1.04)	0.11
All-cause hospitalization by 90 days	1071 (42.7)	1052 (42.4)	1.01 (0.90–1.13)	0.85	1069 (42.8)	1054 (42.2)	1.03 (0.91–1.15)	0.64

CONCLUSIONS

Among patients at high risk for renal complications who were undergoing angiography, there was no benefit of intravenous sodium bicarbonate over intravenous sodium chloride or of oral acetylcysteine over placebo for the prevention of death, need for dialysis, or persistent decline in kidney function at 90 days or for the prevention of contrast-associated acute kidney injury. (Funded by the U.S. Depart-

Klinikum Brandenburg
Hochschulklinikum der MHB

MHB
MEDIZINISCHE HOCHSCHULE BRANDENBURG

Limitationen

- de facto nur Männer inkludiert (Rekrutierungen ausschließlich in *Veterans Affairs hospitals*)
- Nierenfunktion nur zu einem akuten Zeitpunkt nach KM-Gabe erfasst (5 Tage) → einige leichtere AKI-Fälle werden übersehen worden ein, in sämtlichen Gruppen
- nur diagnostische KM-Gabe (ohne Intervention)
- Flüssigkeitsvolumina absolut variabel →

The administration of trial intravenous fluids was based on protocol-specified ranges: 1 to 3 ml per kilogram of body weight per hour during a period of 1 to 12 hours for a total volume of 3 to 12 ml per kilogram before angiography, 1 to 1.5 ml per kilogram per hour during angiography, and 1 to 3 ml per kilogram per hour during a period of 2 to 12 hours for a total volume of 6 to 12 ml per kilogram after angiography. Within these specific parameters, the providers at trial sites determined the timing of initiation,

We administered 1200 mg of oral acetylcysteine or matched placebo approximately 1 hour before angiography and again 1 hour after angiography. Patients were instructed to continue to take 1200 mg of acetylcysteine or matched placebo twice daily for the following 4 days for a total of 10 doses.

Klinikum Brandenburg
Hochschulklinikum der MHB

MHB
MEDIZINISCHE HOCHSCHULE BRANDENBURG

Schlussfolgerungen

- Natriumbicarbonat ist Natriumchlorid zur CIN-Prävention nicht überlegen.
- ACC dürfte in der CIN-Prävention kaum noch Stellenwert besitzen.

Klinikum Brandenburg
Hochschulklinikum der MHB

MHB
MEDIZINISCHE HOCHSCHULE BRANDENBURG

Acute kidney injury following contrast media administration in the septic patient: A retrospective propensity-matched analysis

Hinson JS, Al Jalbout N, Ehmann MR, Klein EY. Acute kidney injury following contrast media administration in the septic patient: A retrospective propensity-matched analysis. J Crit Care. 2019 Feb 4;51:111–6.

Klinikum Brandenburg
Hochschulklinikum der MHB

MHB
MEDIZINISCHE HOCHSCHULE BRANDENBURG

Ziel

Evaluation des AKI-Risikos septischer Patientinnen / -en mit i.v. KM-Gabe.

Klinikum Brandenburg
Hochschulklinikum der MHB

MHB
MEDIZINISCHE HOCHSCHULE BRANDENBURG

Design

- *single-center, retrospective, matched cohorts study*
  - Notaufnahme
  - alle Individuen >=18 Jahre mit ED Sepsis
    - n=4.171
    - KM-Gabe bei n=1.464

Klinikum Brandenburg
Hochschulklinikum der MHB

MHB
MEDIZINISCHE
HOCHSCHULE
BRANDENBURG

AKI Inzidenzen der Gruppen

- KM-CT: 7,2%
- natives CT: 9,4%
- kein CT: 9,7%

Klinikum Brandenburg
Hochschulklinikum der MHB

MHB
MEDIZINISCHE HOCHSCHULE BRANDENBURG

CIN: die Zukunft ?

Aktuellere Daten zur CIN-Prävention lassen am bisherigen Prozedere der i.v.-Hydrierung sowie am Konzept des Erkrankungsbildes an sich diskussionswürdige Zweifel aufkommen.

Klinikum Brandenburg
Hochschulklinikum der MHB

MHB
MEDIZINISCHE HOCHSCHULE BRANDENBURG

Agenda

PRESERVE

AWAKEN

PIVOTAL

DECLARE

BICAR-ICU

Apixaban bei CKD 5D

Klinikum Brandenburg
Hochschulklinikum der MHB

MHB
MEDIZINISCHE HOCHSCHULE BRANDENBURG

Intravenous Iron in Patients Undergoing Maintenance Hemodialysis

Macdougall IC, White C, Anker SD, Bhandari S, Farrington K, Kalra PA, et al. Intravenous Iron in Patients Undergoing Maintenance Hemodialysis. N Engl J Med. 2019;380(5):447-58.

Klinikum Brandenburg
Hochschulklinikum der MHB

MHB
MEDIZINISCHE HOCHSCHULE BRANDENBURG

Hintergrund

- Die intravenöse Eisengabe ist etabliertes Therapieprinzip bei CKD-assoziierter Anämie.
- Die Datenlage zur Wirksamkeit verschiedener Dosierungsschemata ist limitiert.

Klinikum Brandenburg
Hochschulklinikum der MHB

MHB
MEDIZINISCHE HOCHSCHULE BRANDENBURG

Ziel

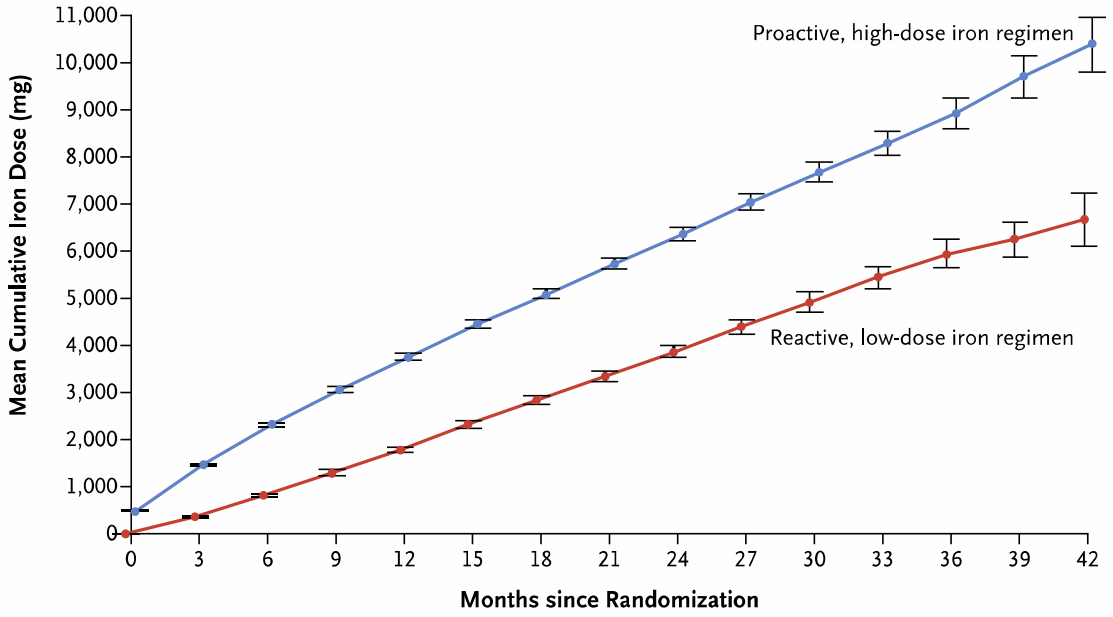
Vergleich von proaktiver und reaktiver i.v.-Eisengabe bei CKD-assoziierter Anämie.

Klinikum Brandenburg
Hochschulklinikum der MHB

MHB
MEDIZINISCHE HOCHSCHULE BRANDENBURG

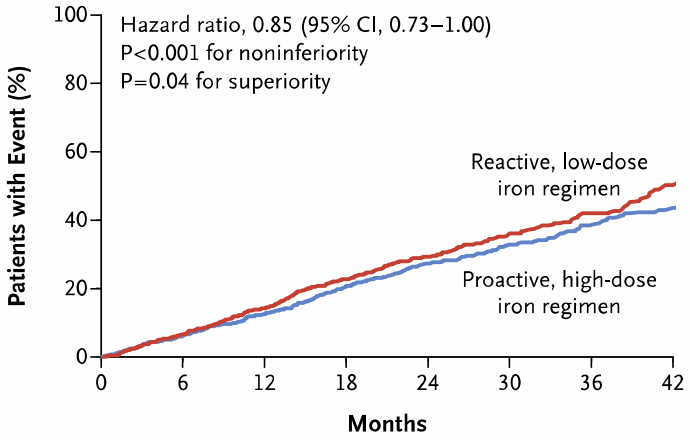
Design

- multizentrisch, randomisiert, *open labeled*
- Protokoll
  - Eisensucchrose i.v.
  - proaktiv: 400 mg/Monat sofern $[Ferritin]_P$ <700 µg/l bzw. Transferrinsättigung <40%; n=1.093
  - reaktiv: 0 bis 400 mg/Monat, Trigger: $[Ferritin]_P$ <200 µg/l bzw. Transferrinsättigung <20%; n=1.048
- primärer Endpunkt
  - Kombination aus nichttödlichem Herzinfarkt / Schlaganfall, Herzinsuffizienz mit Hospitalisierung und Tod



No. of Patients															
Proactive, high-dose iron regimen	1093	1013	953	894	833	776	724	670	594	487	384	293	211	137	97
Reactive, low-dose iron regimen	1048	979	909	842	775	771	656	608	531	440	369	282	213	136	83

A **Primary Efficacy End Point**



No. at Risk

Reactive, low-dose iron regimen	1048	732	496	183
Proactive, high-dose iron regimen	1093	799	548	194

Table 3. Serious Adverse Events.*

Event	Proactive, High-Dose Iron Regimen (N=1093)	Reactive, Low-Dose Iron Regimen (N=1048)
	no. of patients with event (%)	
Any serious adverse event	709 (64.9)	671 (64.0)
Infection or infestation	341 (31.2)	327 (31.2)
Injury, poisoning, or procedural complication	220 (20.1)	224 (21.4)
Cardiac disorder	154 (14.1)	165 (15.7)
General disorder or administration-site condition	159 (14.5)	129 (12.3)
Respiratory, thoracic, or mediastinal disorder	107 (9.8)	121 (11.5)
Gastrointestinal disorder	111 (10.2)	110 (10.5)
Surgical or medical procedure	117 (10.7)	102 (9.7)
Metabolism or nutrition disorder	95 (8.7)	116 (11.1)
Vascular disorder	90 (8.2)	104 (9.9)
Nervous system disorder	98 (9.0)	82 (7.8)
Renal or urinary disorder	34 (3.1)	48 (4.6)
Investigation†	33 (3.0)	44 (4.2)
Musculoskeletal or connective-tissue disorder	28 (2.6)	37 (3.5)
Neoplasm, benign, malignant, or unspecified, including cysts and polyps	27 (2.5)	27 (2.6)
Psychiatric disorder	21 (1.9)	26 (2.5)
Hepatobiliary disorder	23 (2.1)	18 (1.7)
Skin or subcutaneous-tissue disorder	22 (2.0)	14 (1.3)
Blood or lymphatic system disorder	14 (1.3)	17 (1.6)
Reproductive system or breast disorder	2 (0.2)	7 (0.7)
Eye disorder	2 (0.2)	6 (0.6)
Social circumstance‡	2 (0.2)	3 (0.3)
Immune system disorder	3 (0.3)	0
Congenital, familial, or genetic disorder	1 (0.1)	0
Ear or labyrinth disorder	0	1 (0.1)
Endocrine disorder	1 (0.1)	0

Klinikum Brandenburg
Hochschulklinikum der MHB

MHB
MEDIZINISCHE
HOCHSCHULE
BRANDENBURG

Median der Dosis Erythropoese-stimulierender Substanzen: 29,757 IU/Monat (*high dose*) versus 38,805 IU/Monat (*low dose*).

Klinikum Brandenburg
Hochschulklinikum der MHB

MHB
MEDIZINISCHE HOCHSCHULE BRANDENBURG

Schlussfolgerung

Among patients undergoing hemodialysis, a high-dose intravenous iron regimen administered proactively was superior to a low-dose regimen administered reactively and resulted in lower doses of erythropoiesis-stimulating agent being administered.

Klinikum Brandenburg
Hochschulklinikum der MHB

MHB
MEDIZINISCHE HOCHSCHULE BRANDENBURG

Agenda

PRESERVE

AWAKEN

PIVOTAL

DECLARE

BICAR-ICU

Apixaban bei CKD 5D

Klinikum Brandenburg
Hochschulklinikum der MHB

MHB
MEDIZINISCHE HOCHSCHULE BRANDENBURG

Outcomes Associated With Apixaban Use in Patients With End-Stage Kidney Disease and Atrial Fibrillation in the United States

Siontis KC, Zhang X, Eckard A, Bhave N, Schaubel DE, He K, et al. Outcomes Associated With Apixaban Use in Patients With End-Stage Kidney Disease and Atrial Fibrillation in the United States. Circulation. 2018;138(15):1519-29.

Klinikum Brandenburg
Hochschulklinikum der MHB

MHB
MEDIZINISCHE HOCHSCHULE BRANDENBURG

Hintergrund

- Systematische Daten zur Antikoagulation von CKD 5D-Pat. mit Vorhofflimmern limitiert.
- Blutungsrisiko unter herkömmlichen Antikoagulatien teils dramatisch erhöht[1].

1. Saheb Sharif-Askari F et al.: A Comparison of the Rates of Major Bleeding Events between Unfractionated Heparin and Enoxaparin. PLoS ONE. 2014 Sep 2;9(9).

Klinikum Brandenburg
Hochschulklinikum der MHB

MHB
MEDIZINISCHE HOCHSCHULE BRANDENBURG

FDA – *supplemental approval* 04/2013

... Patients with ESRD with or without hemodialysis were not studied in clinical efficacy and safety studies with ELIQUIS; therefore, the dosing recommendation is based on pharmacokinetic and pharmacodynamic (anti-Factor Xa activity) data in subjects with ESRD maintained on dialysis.

The recommended dose for ESRD patients maintained with hemodialysis is 5 mg orally twice daily. For ESRD patients maintained with hemodialysis with one of the following patient characteristics, age ≥80 years or body weight ≤60 kg, reduce dose to 2.5 mg twice daily ...

Klinikum Brandenburg
Hochschulklinikum der MHB

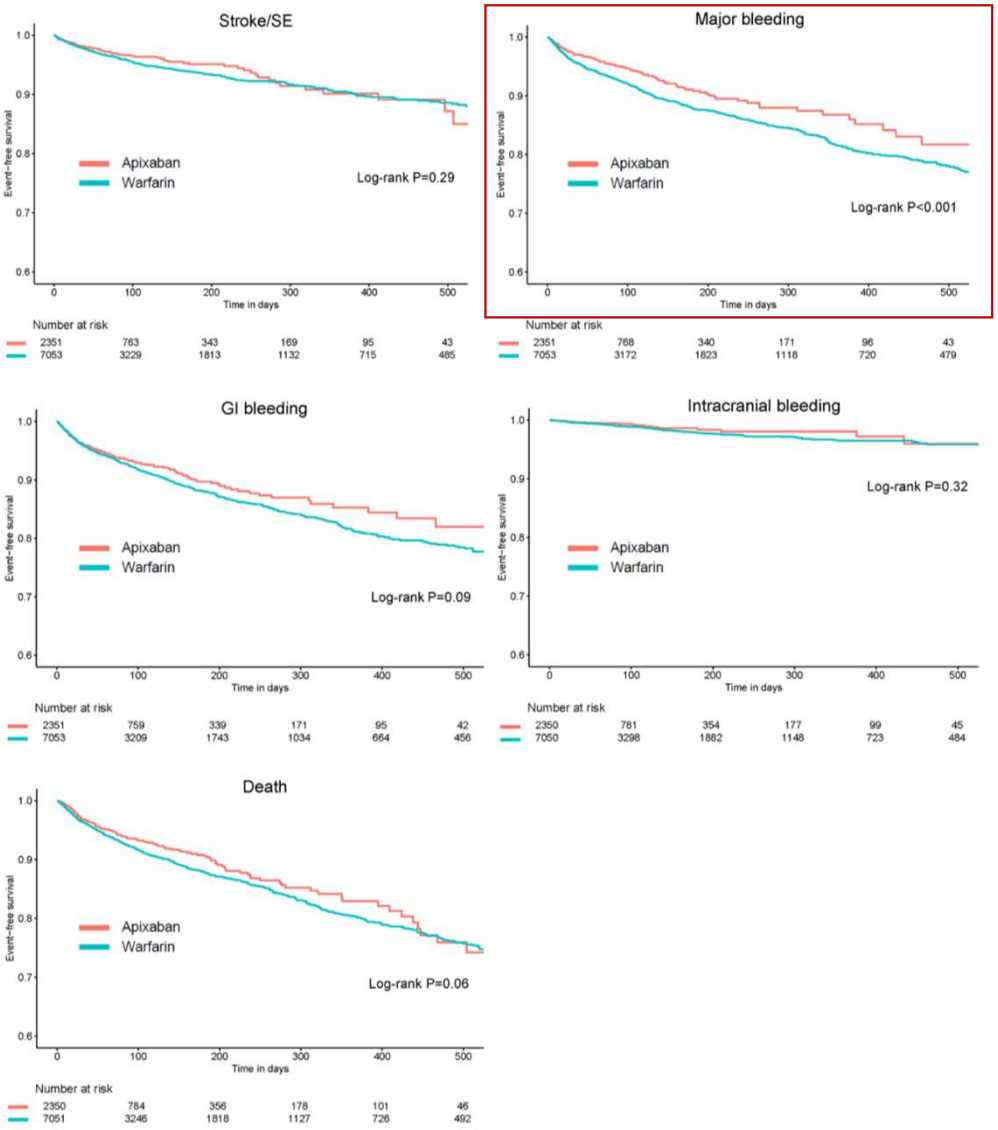
MHB
MEDIZINISCHE HOCHSCHULE BRANDENBURG

Design

- retrospektive Kohortenstudie (*United States Renal Data System* - Oktober 2010 bis Dezember 2015)
- Kollektiv
  - CKD 5D-Pat. unter OAK (Dabigatran und Rivaroxaban exklusive): Warfarin (n=23.172) und Apixaban (n=2.351)
- Endpunkte
  - Überleben ohne *stroke*, *systemic embolism*, *major bleeding*, *gastrointestinal* oder *intracranial bleeding*

Klinikum Brandenburg
Hochschulklinikum der MHB

MHB
MEDIZINISCHE
HOCHSCHULE
BRANDENBURG



Klinikum Brandenburg
Hochschulklinikum der MHB

MHB
MEDIZINISCHE HOCHSCHULE BRANDENBURG

Schlussfolgerung

In conclusion, apixaban is increasingly utilized among patients with ESKD on dialysis and AF in the United States … (it) may be associated with superior safety and effectiveness outcomes in this population as compared with warfarin.

Klinikum Brandenburg
Hochschulklinikum der MHB

MHB
MEDIZINISCHE HOCHSCHULE BRANDENBURG

Agenda

PRESERVE

AWAKEN

PIVOTAL

DECLARE

BICAR-ICU

Apixaban bei CKD 5D

Klinikum Brandenburg
Hochschulklinikum der MHB

MHB
MEDIZINISCHE HOCHSCHULE BRANDENBURG

Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes

Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, Mosenzon O, Kato ET, Cahn A, et al. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. N Engl J Med. 2019;380(4):347-57.

Klinikum Brandenburg
Hochschulklinikum der MHB

MHB
MEDIZINISCHE HOCHSCHULE BRANDENBURG

Hintergrund

SGLT-2 Inhibitoren in den letzten Jahren stark im nephrologischen Fokus.

Klinikum Brandenburg
Hochschulklinikum der MHB

MHB
MEDIZINISCHE HOCHSCHULE BRANDENBURG

Ziel

Erfassung des kardiovaskulären *outcome* von Typ 2-Diabetikerinnen / -en unter Anwendung von Dapagliflozin (mediane Therapiedauer 4,2 Jahre).

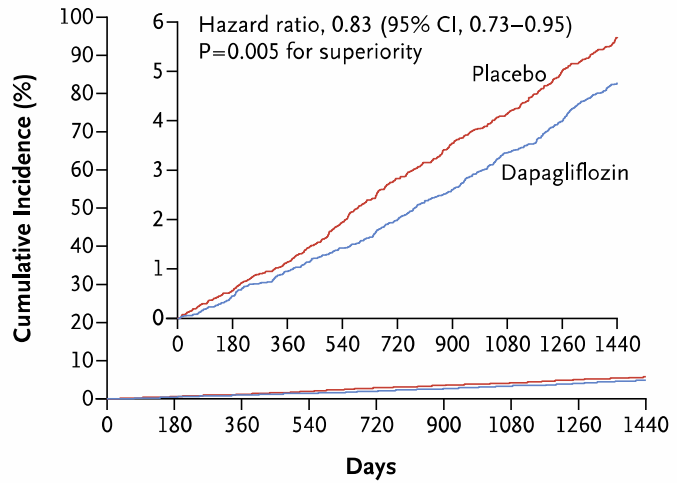
Klinikum Brandenburg
Hochschulklinikum der MHB

MHB
MEDIZINISCHE HOCHSCHULE BRANDENBURG

Design

- prospektive Randomisierung von 17.160 diabetischen Individuen
  - Dapagliflozin vs. Placebo
- Endpunkte
  - primär: MACE
  - Sekundär: unter anderem – Abfall der eGFR um ≥40% auf <60 ml/min

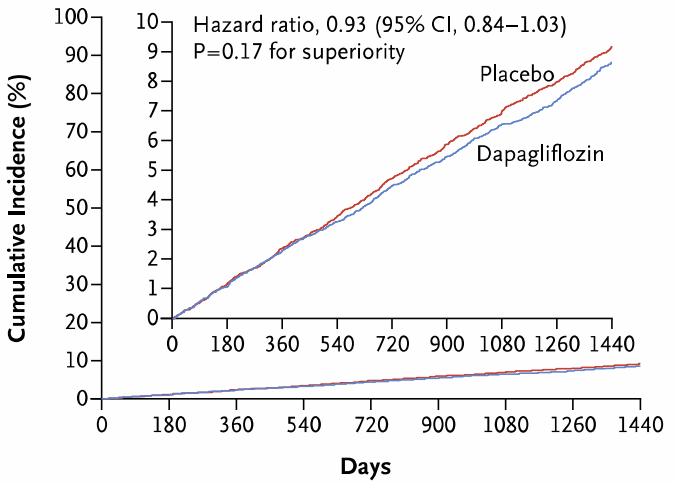
A **Cardiovascular Death or Hospitalization for Heart Failure**



No. at Risk

Placebo	8578	8485	8387	8259	8127	8003	7880	7367	5362
Dapagliflozin	8582	8517	8415	8322	8224	8110	7970	7497	5445

B **MACE**



No. at Risk

Placebo	8578	8433	8281	8129	7969	7805	7649	7137	5158
Dapagliflozin	8582	8466	8303	8166	8017	7873	7708	7237	5225

Outcome	Dapagliflozin (N=8582) no. (%)	Dapagliflozin (N=8582) rate/1000 patient-yr	Placebo (N=8578) no. (%)	Placebo (N=8578) rate/1000 patient-yr	Hazard Ratio (95% CI)	P Value
Cardiovascular death or hospitalization for heart failure	417 (4.9)	12.2	496 (5.8)	14.7	0.83 (0.73–0.95)	0.005
MACE	756 (8.8)	22.6	803 (9.4)	24.2	0.93 (0.84–1.03)	0.17
≥40% decrease in eGFR to <60 ml/min/1.73 m², ESRD, or death from renal or cardiovascular cause	370 (4.3)	10.8	480 (5.6)	14.1	0.76 (0.67–0.87)	
Death from any cause	529 (6.2)	15.1	570 (6.6)	16.4	0.93 (0.82–1.04)	
Hospitalization for heart failure	212 (2.5)	6.2	286 (3.3)	8.5	0.73 (0.61–0.88)	
Myocardial infarction	393 (4.6)	11.7	441 (5.1)	13.2	0.89 (0.77–1.01)	
Ischemic stroke	235 (2.7)	6.9	231 (2.7)	6.8	1.01 (0.84–1.21)	
Death from cardiovascular cause	245 (2.9)	7.0	249 (2.9)	7.1	0.98 (0.82–1.17)	
Death from noncardiovascular cause	211 (2.5)	6.0	238 (2.8)	6.8	0.88 (0.73–1.06)	
≥40% decrease in eGFR to <60 ml/min/1.73 m², ESRD, or death from renal cause	127 (1.5)	3.7	238 (2.8)	7.0	0.53 (0.43–0.66)	

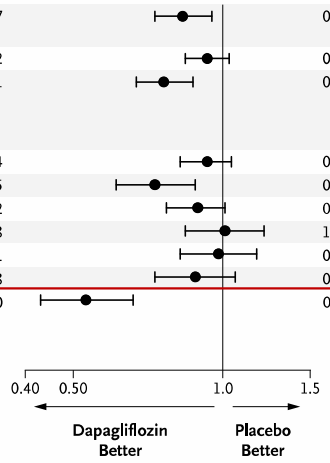


Table 2. Safety Events.*

Event	Dapagliflozin (N=8574) no. (%)	Placebo (N=8569) no. (%)	Hazard Ratio (95% CI)	P Value
Serious adverse event	2925 (34.1)	3100 (36.2)	0.91 (0.87–0.96)	<0.001
Adverse event leading to discontinuation of trial regimen	693 (8.1)	592 (6.9)	1.15 (1.03–1.28)	0.01
Major hypoglycemic event	58 (0.7)	83 (1.0)	0.68 (0.49–0.95)	0.02
Diabetic ketoacidosis	27 (0.3)	12 (0.1)	2.18 (1.10–4.30)	0.02
Amputation	123 (1.4)	113 (1.3)	1.09 (0.84–1.40)	0.53
Fracture	457 (5.3)	440 (5.1)	1.04 (0.91–1.18)	0.59
Symptoms of volume depletion	213 (2.5)	207 (2.4)	1.00 (0.83–1.21)	0.99
Acute kidney injury	125 (1.5)	175 (2.0)	0.69 (0.55–0.87)	0.002
Genital infection	76 (0.9)	9 (0.1)	8.36 (4.19–16.68)	<0.001
Urinary tract infection	127 (1.5)	133 (1.6)	0.93 (0.73–1.18)	0.54
Cancer	481 (5.6)	486 (5.7)	0.99 (0.87–1.12)	0.83
Bladder cancer	26 (0.3)	45 (0.5)	0.57 (0.35–0.93)	0.02
Breast cancer	36 (0.4)	35 (0.4)	1.02 (0.64–1.63)	0.92
Hypersensitivity	32 (0.4)	36 (0.4)	0.87 (0.54–1.40)	0.57
Hepatic event	82 (1.0)	87 (1.0)	0.92 (0.68–1.25)	0.60

Klinikum Brandenburg
Hochschulklinikum der MHB

MHB
MEDIZINISCHE HOCHSCHULE BRANDENBURG

Schlussfolgerungen

- Dapagliflozin vermindert bei Typ 2-Diabetikerinnen / -en das Risiko, aufgrund einer kardialen Dekompensation hospitalisiert zu werden.
- Dapagliflozin reduziert im benannten Kollektiv die Häufigkeit der akuten Nierenschädigung.

Klinikum Brandenburg
Hochschulklinikum der MHB

MHB
MEDIZINISCHE HOCHSCHULE BRANDENBURG

Agenda

PRESERVE

AWAKEN

PIVOTAL

DECLARE

BICAR-ICU

Apixaban bei CKD 5D

Klinikum Brandenburg
Hochschulklinikum der MHB

MHB
MEDIZINISCHE HOCHSCHULE BRANDENBURG

Association Between Early Caffeine Citrate Administration and Risk of Acute Kidney Injury in Preterm Neonates

Harer MW, Askenazi DJ, Boohaker LJ, Carmody JB, Griffin RL, Guillet R, et al. Association Between Early Caffeine Citrate Administration and Risk of Acute Kidney Injury in Preterm Neonates: Results From the AWAKEN Study. JAMA Pediatr. 2018 04;172(6):e180322.

Klinikum Brandenburg
Hochschulklinikum der MHB

MHB
MEDIZINISCHE HOCHSCHULE BRANDENBURG

Hintergrund

Caffeine is the most commonly used medication for treatment of apnea of prematurity. Its effect has been well established in reducing the frequency of apnea, intermittent hypoxemia, and extubation failure in mechanically ventilated preterm infants.

Abdel-Hady H, Nasef N, Shabaan AE, Nour I. Caffeine therapy in preterm infants. World J Clin Pediatr. 2015 Nov 8;4(4):81–93.

Klinikum Brandenburg
Hochschulklinikum der MHB

MHB
MEDIZINISCHE HOCHSCHULE BRANDENBURG

Ziel

Evaluation AKI-Inzidenz bis Tag 7 nach Frühgeburt unter Anwendung von Koffein(zitrat) versus kein Koffein.

Klinikum Brandenburg
Hochschulklinikum der MHB

MHB
MEDIZINISCHE HOCHSCHULE BRANDENBURG

Design

- Sekundäranalyse der *Assessment of Worldwide Acute Kidney Injury Epidemiology in Neonates* (AWAKEN[1]) *study*
  - AWAKEN: multizentrische, retrospektive Observationskohortenstudie
- Zeitraum der (Früh)Geburten: 01-04/2014
- Einschlüsse und Protokoll
  - n=675
  - Gabe von Koffein während der Tage 1-7
- primärer Endpunkt
  - AKI-Inzidenz während der Tage 1-7

1. Jetton JG, Boohaker LJ, Sethi SK, Wazir S, Rohatgi S, Soranno DE, et al. Incidence and outcomes of neonatal acute kidney injury (AWAKEN): a multicentre, multinational, observational cohort study. Lancet Child Adolesc Health. 2017;1(3):184–94.

Klinikum Brandenburg
Hochschulklinikum der MHB

MHB
MEDIZINISCHE HOCHSCHULE BRANDENBURG

Variable	No. (%)		Adjusted OR (95% CI)
	Caffeine (n = 447)	No Caffeine (n = 228)	
Early AKI, ≤7 d			
AKI, sCr plus UOP	50 (11.2)	72 (31.6)	0.20 (0.11-0.34)[a]
AKI, sCr	47 (10.5)	60 (26.3)	0.20 (0.11-0.37)[a]
AKI, UOP	8 (1.8)	17 (7.5)	0.40 (0.15-1.06)[a]
Stage 1	27 (6.0)	32 (14.0)	0.20 (0.12-0.34)[b]
Stage 2	17 (3.8)	16 (7.0)	
Stage 3	6 (1.3)	24 (10.5)	

p<0,01

Klinikum Brandenburg
Hochschulklinikum der MHB

MHB
MEDIZINISCHE HOCHSCHULE BRANDENBURG

… Stage 3 AKI occurred approximately 8 times more frequently among neonates who did not receive caffeine (1.3% [6 of 447] vs 10.5% [24 of 228], P < .001).

Klinikum Brandenburg
Hochschulklinikum der MHB

MHB
MEDIZINISCHE HOCHSCHULE BRANDENBURG

Schlussfolgerung

Given the established benefits, widespread use, and safety of early caffeine treatment in neonates younger than 28 weeks' gestational age, it is no longer possible to ethically conduct a randomized clinical trial of caffeine vs placebo for protection against neonatal AKI.

Klinikum Brandenburg
Hochschulklinikum der MHB

MHB
MEDIZINISCHE HOCHSCHULE BRANDENBURG

Agenda

PRESERVE

AWAKEN

PIVOTAL

DECLARE

BICAR-ICU

Apixaban bei CKD 5D

Klinikum Brandenburg
Hochschulklinikum der MHB

MHB
MEDIZINISCHE HOCHSCHULE BRANDENBURG

Sodium bicarbonate therapy for patients with severe metabolic acidaemia in the intensive care unit (BICAR-ICU): a multicentre, open-label, randomised controlled, phase 3 trial

Jaber S, Paugam C, Futier E, Lefrant JY, Lasocki S, Lescot T, et al. Sodium bicarbonate therapy for patients with severe metabolic acidaemia in the intensive care unit (BICAR-ICU): a multicentre, open-label, randomised controlled, phase 3 trial. Lancet. 2018;392(10141):31-40.

Klinikum Brandenburg
Hochschulklinikum der MHB

MHB
MEDIZINISCHE HOCHSCHULE BRANDENBURG

Hintergrund

- Natriumbicarbonat wird frequent bei kritisch Kranken mit metabolischer Azidose eingesetzt.
- Der Einfluss dieser Maßnahme auf klinisch relevante Endpunkte ist unklar.

Klinikum Brandenburg
Hochschulklinikum der MHB

MHB
MEDIZINISCHE HOCHSCHULE BRANDENBURG

Ziel

Verbessert Natriumbicarbonat klinisch relevante

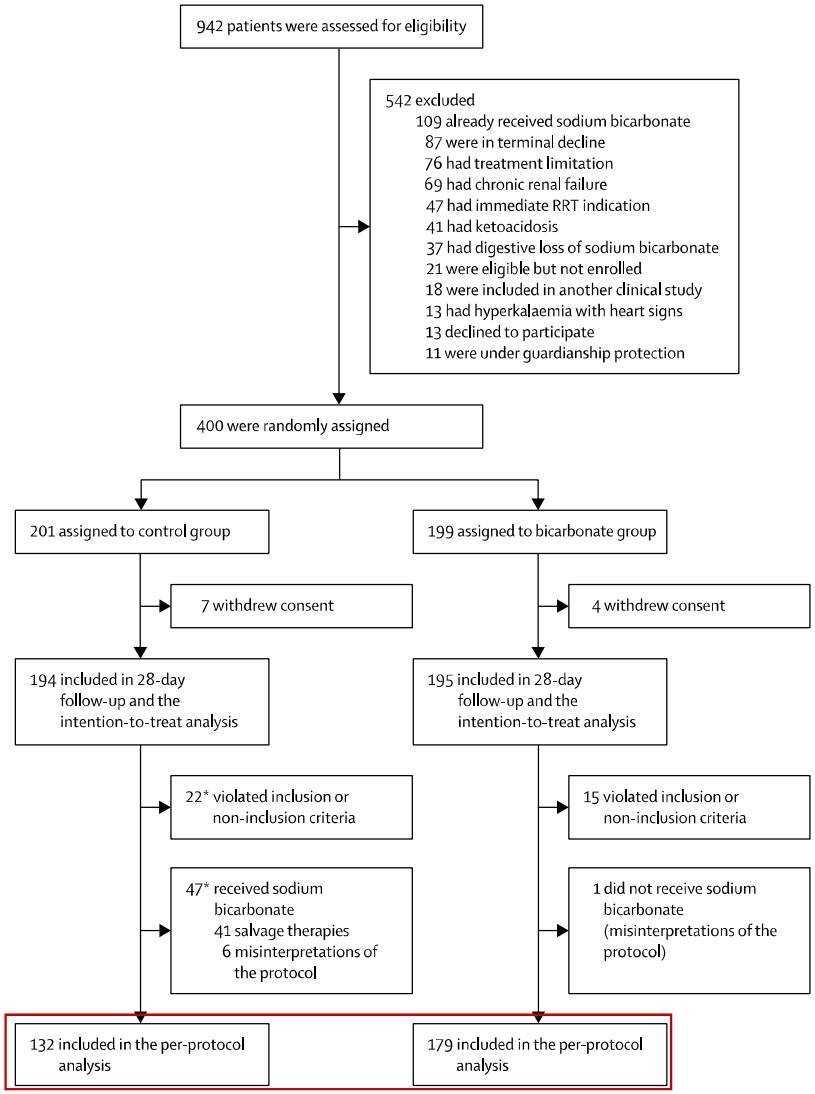
Endpunkte bei kritisch Kranken ?

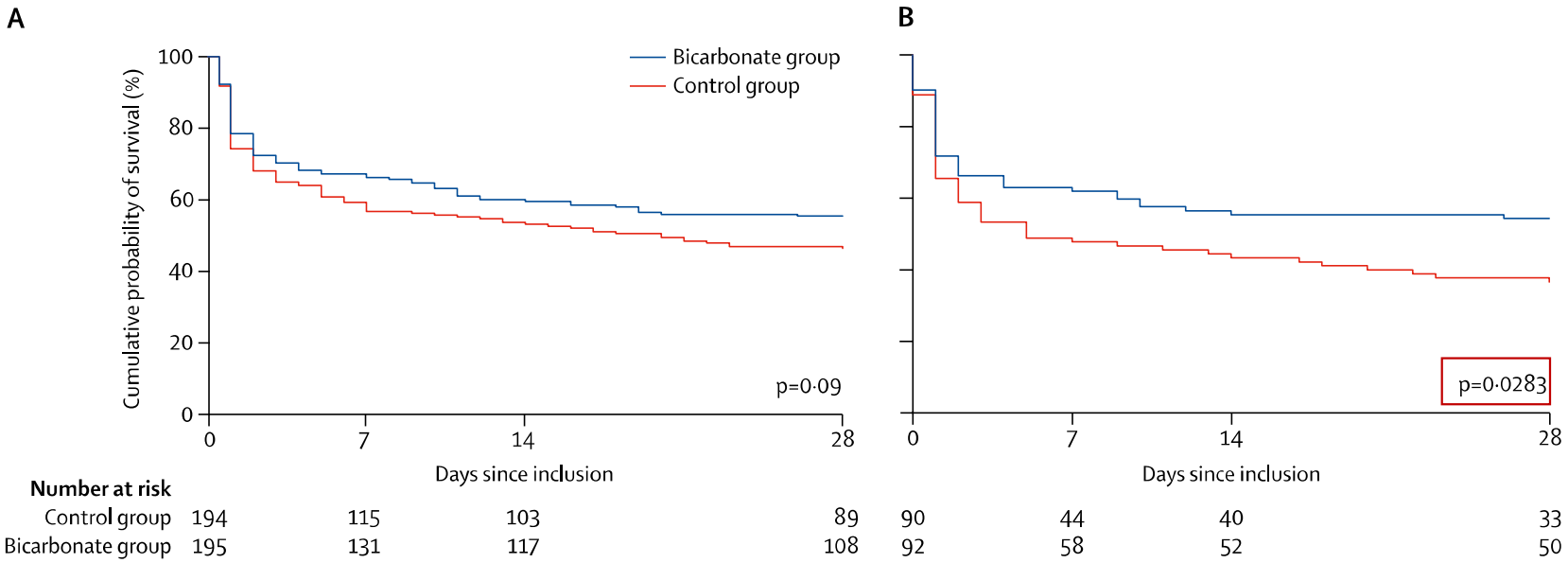
Klinikum Brandenburg
Hochschulklinikum der MHB

MHB
MEDIZINISCHE HOCHSCHULE BRANDENBURG

Design

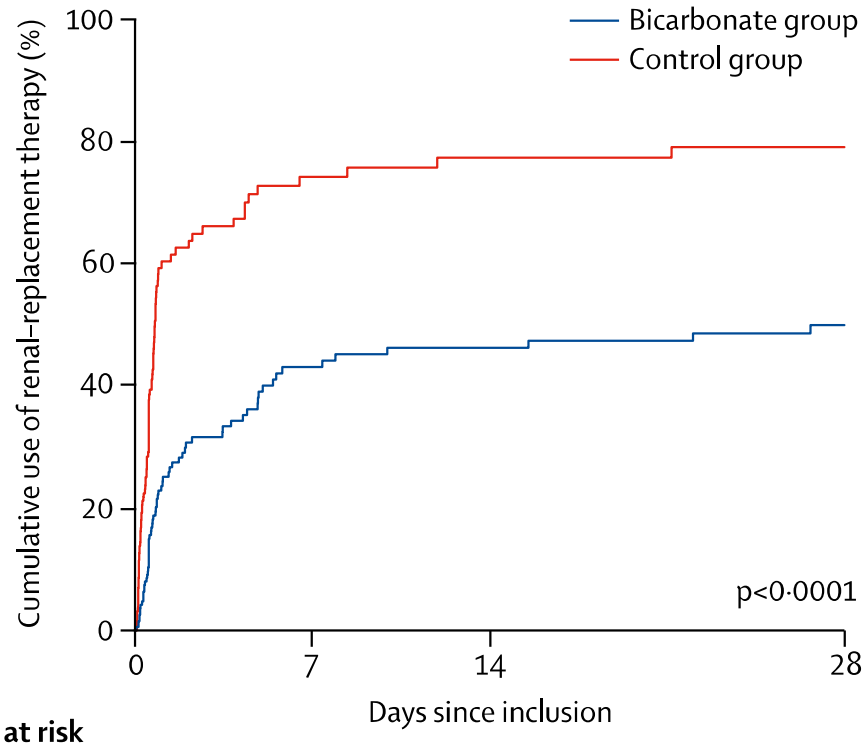
- multizentrisch (26 ICUs), prospektiv randomisiert, *open labeled*, Phase 3
- Individuen auf ICU, Aufnahme innerhalb der letzten 48h
  - Alter ≥18 J. mit
  - pH ≤7,2 bei [HCO_3^-] ≤20 mMol/l
  - SOFA ≥4
  - $[Laktat]_S$ ≥2 mMol/l
- Protokoll
  - kein HCO_3^- vs. 2%-ig HCO_3^- bis 4xtgl. (Ziel-pH >7,3)
- primärer Endpunkt
  - *composite* aus Tod bis Tag 28 und ≥Organversagen bis Tag 7


942 patients were assessed for eligibility
542 excluded
109 already received sodium bicarbonate
87 were in terminal decline
76 had treatment limitation
69 had chronic renal failure
47 had immediate RRT indication
41 had ketoacidosis
37 had digestive loss of sodium bicarbonate
21 were eligible but not enrolled
18 were included in another clinical study
13 had hyperkalaemia with heart signs
13 declined to participate
11 were under guardianship protection
400 were randomly assigned
201 assigned to control group
199 assigned to bicarbonate group
7 withdrew consent
4 withdrew consent
194 included in 28-day follow-up and the intention-to-treat analysis
195 included in 28-day follow-up and the intention-to-treat analysis
22* violated inclusion or non-inclusion criteria
15 violated inclusion or non-inclusion criteria
47* received sodium bicarbonate
41 salvage therapies
6 misinterpretations of the protocol
1 did not receive sodium bicarbonate (misinterpretations of the protocol)
132 included in the per-protocol analysis
179 included in the per-protocol analysis



alle Pat.

AKI+ Pat.



Number at risk

Control group	194	67	60	57
Bicarbonate group	195	98	87	76

Klinikum Brandenburg
Hochschulklinikum der MHB

MHB
MEDIZINISCHE HOCHSCHULE BRANDENBURG

Schlussfolgerungen

- Natriumbicarbonat verbessert nicht das Gesamtüberleben von ICU-Pat. mit signifikanter metabolischer Azidose.
- Natriumbicarbonat reduziert die Mortalität von AKI-Patientinnen / -en im untersuchten Kollektiv.
- Natriumbicarbonat reduziert die Dialyseinzidenz im untersuchten Kollektiv.

Klinikum Brandenburg
Hochschulklinikum der MHB

MHB
MEDIZINISCHE HOCHSCHULE BRANDENBURG

key messages 2018(-2019)

PRESERVE

AWAKEN

PIVOTAL

DECLARE

BICAR-ICU

Apixaban bei CKD 5D

Klinikum Brandenburg
Hochschulklinikum der MHB

MHB
MEDIZINISCHE HOCHSCHULE BRANDENBURG

key messages 2018(-2019)

Sind Natriumchlorid / -bicarbonat sowie ACC tatsächlich obsolet ?

Proaktive i.v.-Eisentherapie bei CKD kardiovaskulär von Vorteil.

Apixaban bei CKD 5D in ausgesuchten Fällen mutmaßlich sicher.

SGLT-2 Inhibitoren reduzieren bei Typ 2 Diabetes die AKI-Inzidenz.

Koffein vermindert das AKI-Risiko bei Frühgeborenen.

Natriumbicarbonat entfaltet bei kritisch Kranken aus renaler Sicht günstige Effekte.

Klinikum Brandenburg
Hochschulklinikum der MHB

MHB
MEDIZINISCHE HOCHSCHULE BRANDENBURG

Und: hilft viel trinken viel ?

- *prospective*, *randomized*
- 631 CKD-Pat. (eGFR 30-60 ml/min/1,73 m^2), Albuminurie variabel
  - Gruppe 1: Motivation zur vermehrten oralen Flüssigkeitszufuhr (ca. 700 ml tgl. mehr)
  - Gruppe 2: Trinkverhalten nicht beeinflusst
  - *follow-up*: 12 Monate
  - primärer Endpunkt: eGFR-Reduktion
- eGFR-Abfall
  - Gruppe 1: 2,2 ml/min/1,73 m^2
  - Gruppe 2: 1,9 ml/min/1,73 m^2

Differenz nicht signifikant

Clark WF, Sontrop JM, Huang SH, Gallo K, Moist L, House AA, et al. Effect of Coaching to Increase Water Intake on Kidney Function Decline in Adults With Chronic Kidney Disease: The CKD WIT Randomized Clinical Trial. Jama. 2018;319(18):1870-9.