



FACULTEIT GENEESKUNDE EN
GEZONDHEIDSWETENSCHAPPEN

Academiejaar 2013-2014

Impact van acute nierinsufficiëntie op de prognose van patiënten
behandeld met extracorporele membraanoxygenatie

Mira VAN THIELEN

Promotor: Prof. Dr. E. Hoste

Co-promotor: Dr. C. Roosens

Scriptie voorgedragen in de 2^{de} Master in het kader van de opleiding tot

MASTER OF MEDICINE IN DE GENEESKUNDE



FACULTEIT GENEESKUNDE EN
GEZONDHEIDSWETENSCHAPPEN

Academiejaar 2013-2014

Impact van acute nierinsufficiëntie op de prognose van patiënten
behandeld met extracorporele membraanoxygenatie

Mira VAN THIELEN

Promotor: Prof. Dr. E. Hoste

Co-promotor: Dr. C. Roosens

Scriptie voorgedragen in de 2^{de} Master in het kader van de opleiding tot

MASTER OF MEDICINE IN DE GENEESKUNDE

“De auteur en de promotoren geven de toelating deze scriptie voor consultatie beschikbaar te stellen en delen ervan te kopiëren voor persoonlijk gebruik. Elk ander gebruik valt onder de beperkingen van het auteursrecht, in het bijzonder met betrekking tot de verplichting uitdrukkelijk de bron te vermelden bij het aanhalen van resultaten uit deze scriptie.”

Datum: 4 april 2014

Mira Van Thielen

Auteur

Prof. Dr. Eric Hoste

Promotor

Dr. Carl Roosens

Co-promotor

Voorwoord

Deze thesis kwam tot stand dankzij de hulp van enkele personen. Allereerst wil ik Professor dr. Eric Hoste bedanken me dit onderzoek toe te vertrouwen. Dankzij zijn passie voor het onderwerp bleef mijn motivatie om aan deze thesis te werken aangewakkerd. De constructieve discussies – waar hij uitgebreid de tijd voor nam – deden mijn interesse voor de nefrologie groeien.

Verder wil ik mijn dank betuigen aan dokter Carl Roosens, de copromotor. Hij maakte me warm voor de wereld van ECMO en stuurde mijn gedachten bij waar nodig. Verder stond hij steeds klaar mijn schrijfwerk te becommentariëren. Ten slotte heeft hij 1.5 jaar zijn kantoor met me gedeeld, wat getuigt van een grote toegankelijkheid en interesse.

Ook de lieve mensen op het secretariaat van IZ wil ik in de bloemetjes zetten. Zij stonden steeds met een lach klaar om te helpen met administratieve zaken. De warme sfeer die op de dienst heerst is ongetwijfeld o.m. aan hen te danken.

Tot slot wil ik mijn familie en vriend bedanken. Zij hielden me op de been in moeilijke tijden. Doordat ze mijn vooruitgang in het onderzoek kritisch opvolgden waren ze bovendien vaak de bron van nieuwe ideeën. Daarnaast heeft mijn vriend sterk bijgedragen tot het ontstaan van deze thesis door de ruwe versie van de nodige commentaren te voorzien.

Mijn oprechte dank aan iedereen die me heeft gesteund bij dit onderzoek!

Lijst met afkortingen

A.	arteria
Aa.	arteriae
AKI	acute kidney injury
AKIN	Acute Kidney Injury Network
ARDS	acute respiratory distress syndrome
ARF	acute renal failure
ATP	adenosinetrifosfaat
BMI	body mass index
BUN	blood urea nitrogen
bvb.	bijvoorbeeld
cf.	confer
CPB	cardiopulmonary bypass
CVD	centraal veneuze druk
d	dag
ECLS	extracorporeal life support
ECMO	extracorporele membraanoxygenatie
ELSO	Extracorporeal Life Support Organization
F.U.	follow-up
gem.	gemiddeld(e)
GFR	glomerular filtration rate
gn	geen
h	uur
i.c.	in casu
i.e.	it est
IL	interleukine
IQR	interquartile range
i.v.m.	in verband met
IZ	intensieve zorgen

j	jaar
KDIGO	kidney disease improving global outcomes
m.b.t.	met betrekking tot
m.b.v.	met behulp van
MOF	multiorgaanfalen
n of N	number
nl.	namelijk
o.m.	onder meer
RAAS	renine-angiotensine-aldosteronsysteem
RF	renal failure
RIFLE	risk injury failure loss end stage renal disease
ROS	reactive oxygen species
RR	relatief risico
RRT	renal replacement therapy
sCr	serum creatinine concentratie
SD	standaarddeviatie
SOFA	Sequential Organ Failure Assessment
t.g.v.	ten gevolge van
TNF	tumor necrosis factor
u	uur
U.O.	urine output
V.	vene
VA	venoarterieel
vb.	voorbeeld
vs.	versus
VV	venoveneus
Vv.	venae

Inhoudstafel

Voorwoord	i
Lijst met afkortingen	ii
Inhoudstafel	iv
1. Inleiding.....	3
1.1 ECMO - modaliteiten	3
1.2 Pompen die worden gebruikt bij ECMO	4
1.3 Oxygenatoren die worden gebruikt bij ECMO	5
1.4 Indicaties en contra-indicaties voor ECMO.....	5
1.5 Definities van acute nierinsufficiëntie	8
1.6 Oorzaken van AKI	8
1.7 Pathofysiologie van AKI	8
1.8 ECMO en AKI	9
1.9 Probleemstelling.....	12
1.10 Doel van de studie	12
2. Methodologie	13
2.1 Zoekstrategie.....	13
2.2 Inclusiecriteria	14
2.3 Kwaliteit van de geïncludeerde studies	14
2.4 Data collectie en beheer.....	15
2.5 Statistische analyse	15
2.6 Kwaliteit van de studie	17
3. Resultaten	18
3.1 Zoekstrategie.....	18
3.2 Definities van AKI.....	20
3.3 Kwaliteit van de geïncludeerde studies	20
3.4 Epidemiologie.....	21
3.5 Renale parameters en prognose	22
3.6 Heterogeniteit	29
4. Discussie.....	31
4.1 Zoekstrategie.....	31
4.2 Epidemiologische gegevens.....	32

4.3	Karakteristieken van de geïnccludeerde studies	33
4.4	Analyses.....	34
4.5	Resultaten	35
4.6	Limitaties.....	39
5.	Conclusie	41
6.	Referentielijst	42
7.	Bijlagen.....	Fout! Bladwijzer niet gedefinieerd.

Samenvatting

Achtergrond. Extracorporele membraanoxygenatie (ECMO) is een ‘rescue’ techniek die op IZ wordt aangewend om de werking van longen en eventueel ook hart te ondersteunen. Uit de literatuur blijkt echter dat deze techniek niet vrij van complicaties is. Zo wordt gerapporteerd in een publicatie van C. Roosens (2011) dat de incidentie van nierinsufficiëntie (‘Acute Kidney Injury – AKI’) bij ECMO-patiënten 30-58% bedraagt.⁽¹⁾

Methodologie. Wij trachtten op basis van een meta-analyse na te gaan welke impact AKI heeft op de prognose van patiënten die worden behandeld met ECMO¹. Hiervoor werden data gebruikt van patiënten ≥ 18 jaar, gepubliceerd in tijdschriften vanaf 1990. De statistische analyse gebeurde met behulp van het softwareprogramma Review Manager (RevMan). De nierfunctie werd op verschillende manieren bekeken. Zo ging onze aandacht naar de gemiddelde serum creatinineconcentratie, het gebruik van niervervangende therapie (‘Renal Replacement Therapy – RRT’), de indeling volgens de AKIN-classificatie.

Tot slot gingen we na of de duur van een ‘ECMO-run’ gecorreleerd is met mortaliteit.

Resultaten. De literatuurstudie leverde 42 relevante artikels op, met als gevolg dat 3814 ECMO-patiënten konden worden geïnccludeerd. De mediaan leeftijd van de studiepopulatie bedraagt 49 jaar [IQR: 46j - 57j], 64% zijn van het mannelijke geslacht. Wij berekenden een mediane ECMO-duur van 101h [IQR: 66h - 136h], de modaliteit betreft VA-ECMO in de meerderheid (88%) van de patiënten. De prevalentie van nierinsufficiëntie tijdens ECMO bedraagt 44%, deze van concomitante RRT 45%. Een mortaliteit van 65% werd berekend. Tot slot rapporteren we een mediane studieduur van 6 jaar [IQR: 4j - 9j].

In totaal werden 17 analyses uitgevoerd met volgende resultaten: patiënten die RRT-dependend waren vooraleer ECMO werd opgestart vertonen een hogere mortaliteit (RR = 1.35 [0.97; 1.89]; p = 0.08), de gemiddelde serum creatinine concentratie bij ziekenhuisopname verschilt niet significant tussen patiënten die het ziekenhuis levend hebben verlaten en deze die zijn overleden (gemiddeld verschil = -0.25 [-0.75; 0.25]; p = 0.33). Deze concentratie verschilt wel significant tussen beide groepen in de periode ‘pre-ECMO’ (gemiddeld verschil = -0.84 [-1.67; -0.01]; p = 0.05) en ook op het moment dat ECMO wordt geïmplanteerd (gemiddeld verschil = -0.44 [-0.77; -0.10]; p = 0.01). Patiënten die lijden aan AKI tijdens ECMO vertonen een significant hogere mortaliteit in vergelijking met deze die geen

¹ Patiënten die worden behandeld met ECMO zullen voortaan ‘ECMO-patiënten’ worden genoemd.

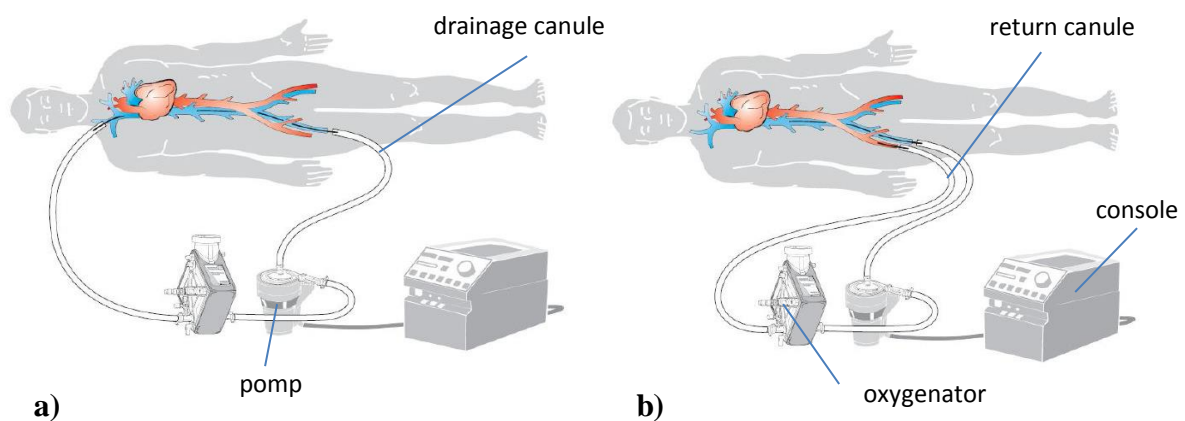
nierinsufficiëntie hebben (RR = 2.07 [1.30; 3.29]; $p < 0.01$). Het relatief risico op overlijden stijgt naarmate het AKIN-stadium toeneemt. Zo werden volgende resultaten bekomen bij vergelijking met de toestand van geen nierinsufficiëntie: AKIN 1: RR = 4.36 [2.37; 8.05] ($p < 0.01$), AKIN 2: RR = 4.72 [2.55; 8.72] ($p < 0.01$), AKIN 3: RR = 4.97 [2.68; 9.20] ($p < 0.01$). De prognostische waarde van de AKIN-classificatie vindt men ook terug in de analyse waarbij patiënten in stadium \leq AKIN 2 worden vergeleken met patiënten in stadium AKIN 3: RR = 0.62 [0.54; 0.71] ($p < 0.01$), evenals in de analyse waarbij patiënten in stadium AKIN 1 of 2 worden vergeleken met patiënten in stadium AKIN 3: RR = 0.54 [0.38; 0.76] ($p < 0.01$), als ten slotte ook in de analyse waarbij patiënten in stadium AKIN 1 worden vergeleken met patiënten in stadium 2 of AKIN 3: RR = 0.54 [0.38; 0.76] ($p < 0.01$). Patiënten die RRT-dependente zijn tijdens ECMO zijn er slechter aan toe (RR = 1.50 [1.30; 1.72]; $p < 0.01$). Er bestaat geen significant verschil in gemiddelde serum creatinine concentratie tussen overlevenden en overledenen 24h na het opstarten van ECMO (gemiddeld verschil = -0.79 [-1.74; 0.16]; $p = 0.10$), terwijl dit wel geldt na 48h: gemiddeld verschil = -1.69 [-1.77; -1.62]; $p < 0.01$). Verder vertoont een gemiddelde serum creatinine concentratie ≥ 1.5 mg/dL geen groter risico op mortaliteit (RR = 0.46 [0.21; 1.02]; $p = 0.06$), terwijl dit wel het geval is voor een gemiddelde serum creatinine concentratie ≥ 3.0 mg/dL: RR = 0.68 [0.47; 0.98] ($p = 0.04$). De ECMO-duur toont geen significant verschil tussen overlevenden en overledenen (gemiddeld verschil = -13.48 [-28.99; 2.04]; $p = 0.09$).

Conclusies. Er zijn vele manieren waarop AKI kan worden gedefinieerd. Afhankelijk van de definitie bestaat er een significant verschil tussen patiënten die het ziekenhuis levend hebben verlaten en zij die zijn overleden. De AKIN-classificatie lijkt prognostisch m.b.t. mortaliteit bij ECMO-patiënten.

1. Inleiding

1.1 ECMO - modaliteiten

Extracorporele membraanoxygenatie (ECMO) wordt toegepast om de long- en/of hartfunctie tijdelijk (meestal minder dan 3 weken) te ondersteunen. Het circuit bestaat essentieel uit een buizensysteem, een pomp en een oxygenator. Deze laatste voorziet het bloed van zuurstof en verwijdert CO₂. Afhankelijk van de plaatsing van de 'return' canule (= de canule langs waar het bloed wordt teruggegeven) spreekt men over venoveneuze (VV-) versus venoarteriële (VA-) ECMO. In het geval van VV-ECMO wordt de drainerende canule via de V. femoralis tot in de V. cava inferior gebracht, terwijl de 'return' canule naar het rechter atrium wordt geleid via de V. jugularis interna (**Figuur 1.1 a**).⁽²⁾ Bij VA-ECMO onderscheidt men centrale en perifere canulatie. In het eerste geval wordt het bloed rechtstreeks gedraineerd uit het rechter atrium en teruggeleid via de aorta ascendens. Het moge duidelijk zijn dat dit enkel een optie is in geval van cardiochirurgie, waarbij een sternotomie gebeurt.



Figuur 1.1: schematische voorstelling van respectievelijk VV- (a) en VA-ECMO (b) (http://www.topicsinic.nl/media/bijlagen/1357908701_TopicsInIC121213RBoudrie.pdf)

Perifere katheterisatie daarentegen wijst op het gebruik van perifere vaten: de Vv. femorales of jugulares voor de drainage, de Aa. carotes, axillares of femorales voor de teruggave van het geoxygeneerde bloed (**figuur 1.1 b**). Meestal wordt de A. femoralis verkozen omwille van de efficiënte compressie in geval van bloeding.⁽³⁾ Bij deze keuze moet wel ischemie van het distale been worden gevreesd. Het risico hierop kan evenwel worden gereduceerd door een bypasscanule naar distaal te plaatsen.⁽²⁾

De Aa. Carotes worden omwille van het kleine kaliber enkel bij kinderen gebruikt. Hoewel extracorporele membraanoxygenatie zowel bij neonaten, kinderen als volwassenen wordt aangewend, beperkt deze masterproef zich tot het bespreken van de toepassing bij volwassenen.

Eigenlijk kan men het ECMO-systeem beschouwen als een variante van de cardiopulmonaire bypass (CPB) die men gebruikt tijdens open-hart operaties. Enkele verschillen zijn: (1) de tijdsduur: CPB wordt enkel tijdens de heelkundige ingreep gebruikt, terwijl ECMO gedurende dagen tot weken de long- (en eventueel hart-) functie overneemt; (2) het doel: CPB ondersteunt het hart en de longen tijdens heelkunde, terwijl ECMO recuperatie van het hart en/of de longen toelaat.(3)

1.2 Pompen die worden gebruikt bij ECMO

Hieronder zal worden stilgestaan bij twee soorten pompen: de roller- en de centrifugaalpomp. De rollerpomp wordt gevormd door rollers die over een met bloed gevulde tube bewegen en zo het bloed vooruit persen. De systemisch vasculaire weerstand van de patiënt heeft hierbij geen invloed op de werking (cf. afterload-onafhankelijk).(2) Hiertegenover staat de afhankelijkheid van het intravasculair volume.

De rollerpomp heeft serieus aan populariteit ingeboet door het grote risico op massief luchtinlaat en de hoge graad aan hemolyse. Zij hadden wel het voordeel dat zij relatief goedkoop waren in vergelijking met de centrifugaalpomp.



Figuur 1.2: centrifugaalpomp
(<http://www.maquet.com>)

De centrifugaalpomp (**figuur 1.2**) creëert een negatieve druk, zodat het bloed wordt aangezogen.

Deze pomp werkt zowel pre- als afterload-afhankelijk. Aangezien retrograde flow hierbij mogelijk is, vormt de implementatie van een debietmeter geen overbodige luxe.(4) Net zoals bij de rollerpomp kan eveneens een reservoir worden ingebouwd. Deze wordt net voor de pomp geschakeld in het circuit en zorgt voor een continue toevoer van bloed naar de pomp.

Centrifugaalpompjes geven minder aanleiding tot hemolyse dan rolerpompjes.(5) In Europa worden quasi enkel nog centrifugaalpompjes gebruikt.

Tevens is een beperking van de ECMO-duur belangrijk om beschadiging van de bloedelementen te reduceren.

1.3 Oxygenatoren die worden gebruikt bij ECMO

Wat betreft de oxygenatie gebeurt dit in het geval van ECMO met de membraanoxygenator. Deze wordt ingedeeld op basis van zijn structuur in 'flat sheet' of 'hollow fiber' membraanoxygenator. Verder heeft men keuze uit microporeuze (vb. polypropyleen) of niet-microporeuze (vb. siliconen) membranen. Bij deze eerste vindt de gasuitwisseling niet enkel plaats over de membraan, maar ook doorheen microporiën. Dit komt de efficiëntie ten goede. Anderzijds zal de lekkage van plasma, dat na verloop van tijd optreedt bij een microporeus membraan, een effectieve gasuitwisseling bemoeilijken.

Het nadeel van de 'flat sheet' oxygenator is dat deze volumineuzer en moeilijker te primen is in vergelijking met de 'hollow fiber' oxygenator.

Het meest recente model (i.e. Quadrox D oxygenator, zie **figuur 1.3**) combineert dan ook de voordelen van de verscheidene varianten: een niet-microporeuze, 'hollow fiber' oxygenator uit polymethylpenteen (PMP) dat een grote duurzaamheid bezit (> 2 weken).(2)



Figuur 1.3: Quadrox D oxygenator
(<http://www.intechopen.com>)

1.4 Indicaties en contra-indicaties voor ECMO

Gezien het feit dat de venoarteriële modaliteit zowel hart als longen ontlast kan VA-ECMO o.m. worden toegepast na cardiale chirurgie of als brug naar bvb. harttransplantatie.

Voor zuiver respiratoire indicaties (ARDS, pneumonie, ...) kan men zich 'beperken' tot een modaliteit die enkel de longfunctie assisteert, nl. venoveneuze ECMO.

In het UZ Gent baseert men zich op onderstaande lijst met indicaties en contra-indicaties om VV-ECMO al dan niet op te starten bij volwassen patiënten.

Indicaties:

1. bij hypoxemisch respiratoir falen van om het even welke oorzaak kan ECMO *worden overwogen* als het risico op mortaliteit groter is dan 50% en is ECMO *geïndiceerd* als het risico op mortaliteit groter is dan 80%
 - a. 50% mortaliteitsrisico gedefinieerd als $^2\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 150$ mm Hg met $\text{FiO}_2 > 0,9$ en/of Murrayscore³ 2-3
 - b. 80% mortaliteitsrisico gedefinieerd als $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 80$ mm Hg met $\text{FiO}_2 > 0,9$ en Murrayscore 3-4
2. CO₂-retentie door permissieve hypercapnie met $\text{PaCO}_2 > 80$ mm Hg en/of $\text{pH} < 7,2$ en/of de onmogelijkheid om veilige plateaudrukken⁴ (< 30 cm H₂O) te verkrijgen (dit laatste kan in het UZ eventueel in eerste instantie met extracorporele CO₂-removal worden bekomen)
3. ⁵(A-a) O₂ gradiënt > 600 mm Hg
4. potentieel reversibel longlijden

² PaO₂ = partieel druk van zuurstof in arterieel bloed, uitgedrukt in mm Hg; FiO₂ = fractie zuurstof in ingeademde lucht

³ Murray's Lung Injury Score: score die de ernst van een pulmonale laesie evalueert op basis van 4 elementen: het aantal longkwadranten dat infiltraties vertoont op radiografie, de PaO₂/FiO₂ ratio, de PEEP (= Positive End Expiratory Pressure) en de compliance; de ernst neemt toe naarmate de score toeneemt

⁴ = druk in de alveoli op het einde van een volledige inspiratie

⁵ de alveolair-arteriële gradiënt geeft het verschil weer tussen de alveolaire (A) en de arteriële (a) zuurstofconcentratie

Contra-indicaties:

1. mechanische ventilatie met schadelijke instellingen (hoge plateaudruk, hoge FiO_2) voor > 7 dagen; indien de patiënt met een strikt lung protective protocol geventileerd werd, kan eventueel een langere pre-ECMO periode worden geaccepteerd
2. leeftijd: > 65 jaar = relatieve contra-indicatie en > 70 jaar = absolute contra-indicatie
3. SOFA⁶-score > 18
4. gewicht: relatieve contra-indicatie; als $\text{BMI} > 40 \text{ kg/m}^2$ wordt het plaatsen van catheters problematisch en kan het moeilijk worden om voldoende debiet te bereiken
5. contra-indicatie voor volledige anticoagulatie: (neuro)trauma, intracranieële bloeding, recente heelkunde, ...
6. chronische ziekte waarvan fatale afloop binnen 5 jaar verwacht wordt; niet fatale comorbiditeit is een relatieve contra-indicatie en moet individueel worden geëvalueerd

Aangezien bovenstaande lijst van toepassing is op VV-ECMO speelt de longfunctie een prominente rol in de beslissing ECMO al dan niet op te starten. Wat betreft VA-ECMO gelden minder duidelijke richtlijnen.

ECMO is een 'rescue' techniek die zijn toepassing vindt in kritieke toestanden. Immers, (over-)leven vloeit voort uit de toevoer van zuurstofrijk bloed naar de verscheidene organen. Zo zullen bijvoorbeeld de nieren niet kunnen functioneren onder hypoxemische toestanden. Anderzijds betreft de extracorporele circulatie een exogeen circuit, dat in se ook risico's (systemische inflammatie, hypercoagulatie, ...) met zich meebrengt.

In wat volgt zullen wij ons verder toeleggen op het verband tussen ECMO en de nierfunctie.

⁶ de 'Sequential Organ Failure Assessment' score voorspelt de prognose van een patiënt op IZ op basis van respiratoire, cardiovasculaire, hepatische, coagulatie, renale en neurologische parameters; een hogere score houdt een slechtere prognose in

1.5 Definities van acute nierinsufficiëntie

Sinds 2004 bestaat er een consensusdefinitie die toelaat acute nierinsufficiëntie in te delen volgens ernst: de RIFLE-classificatie. Zo wordt op basis van de serum creatinine concentratie of de diurese een inschatting gemaakt over het stadium waarin de patiënt zich bevindt: ‘Risk’, ‘Injury’ of ‘Failure’. De overige letters (‘Loss’, ‘End-Stage Kidney Disease’) refereren naar klinische eindpunten (cf. duur van de niervervangende therapie – RRT).(6) Deze indeling werd in 2006 en 2012 herzien met het ontstaan van respectievelijk de AKIN- en KDIGO-classificatie tot gevolg. **Tabel 1.1** geeft de AKIN-criteria weer.

Tabel 1.1: AKI volgens de AKIN- criteria (7)

<i>stadium</i>	<i>parameters</i>
I	$\Delta sCr > 50\%$ of > 0.3 mg/dL binnen 48h; U.O. < 0.5 mL/kg/h gedurende 6-12u
II	$\Delta sCr \geq 100\%$; U.O. < 0.5 mL/kg/h gedurende ≥ 12 u
III	$\Delta sCr \geq 200\%$ of pCr ≥ 4 mg/dL met een verhoging van ≥ 0.5 mg/dL of RRT; U.O. < 0.3 mL/kg/h voor ≥ 24 u of anurie gedurende ≥ 12 u

Legende: ΔsCr = verandering in serum creatinine concentratie; U.O. = urine output; RRT = renal replacement therapy

1.6 Oorzaken van AKI

Als belangrijkste oorzaak van AKI op IZ wordt sepsis (47.5%) naar voren gebracht, gevolgd door chirurgie (34%), cardiogene shock (27%), hypovolemie (26%) en nefrotoxische medicatie (19%).(8) De pathofysiologie zal worden besproken in wat volgt.

1.7 Pathofysiologie van AKI

De rol van een gedaalde renale doorbloeding in AKI blijft controversieel. Waar men oorspronkelijk dacht dat een verminderde doorbloeding van de Aa. renales aan de oorsprong lag van het ontstaan van AKI bij sepsis-patiënten, wordt deze hypothese niet bevestigd door dierexperimenteel onderzoek.(9, 10) Actueel denkt men dat verminderde perfusie van de microcirculatie van de nieren verantwoordelijk is voor het ontstaan van AKI.(11) Enerzijds

leidt hypotensie/hypovolemie nl. tot activatie van het sympathisch zenuwstelsel en het renine-angiotensine-aldosteron systeem (RAAS), met een verminderde renale doorbloeding en eventueel 'acute kidney injury' tot gevolg. Anderzijds gaat AKI gepaard met tubulaire schade, tubulusobstructie en teruglekkage van het glomerulair filtraat in het interstitium en veneuze bloed. Het lichaam reageert hierop met een reflectoire intrarenale vasoconstrictie en reductie in glomerulaire capillaire permeabiliteit.(12)

De daling in renale doorbloeding veroorzaakt een ATP-tekort met necrose en apoptose van de tubulaire epitheelcellen tot gevolg. Dit leidt tot de synthese en vrijstelling van verscheidene pro-inflammatoire mediators (o.a. cytokines als IL-1, IL-6, TNF- α , evenals chemokines). Ook renale leucocytinfiltratie wordt gestimuleerd. Macrofagen en T-cellen volgen later.

Het effect van de cytokines vertaalt zich o.m. in dedifferentiatie van de tubulaire epitheelcellen. Hierbij gaan de celpolariteit, de intercellulaire juncties en de adhesie aan de basale membraan verloren, resulterend in een verlies aan morfologie en functie.(12) Verder bestaat er evidentie dat het nierinsufficiëntie bijdraagt tot ontregeling van het immuunstelsel, waardoor de systeeminflammatie wordt onderhouden.(13)

1.8 ECMO en AKI

Hoewel ECMO de zuurstoftoevoer naar de nieren verbetert en ischemische schade aldus wordt gereduceerd, dient te worden opgemerkt dat het exogene circuit ook complicaties met zich meebrengt. Allereerst ontstaat diffuse intravasculaire thrombinevorming t.g.v. het contact tussen het bloed en het lichaamsvreemd materiaal. Om stolselvorming tegen te gaan wordt het buizensysteem dan ook gecoat met heparines en krijgen de patiënten ontstollende medicatie toegediend.(2) Anderzijds brengt de invasieve techniek, samen met het gebruik van anticoagulantia en de verhoogde fibrinolyse, een verhoogd bloedingsrisico met zich mee.(14, 15) Verder veroorzaakt het extracorporele circuit een systemisch inflammatoire reactie. Dit fenomeen wordt reperfusie-inflammatie genoemd en is vergelijkbaar met bovengenoemde ischemie-inflammatie.

Wat betreft het pulsatiele karakter van de bloedflow blijft deze volledig behouden bij VV-ECMO. In het geval van VA-ECMO echter, waar de linkventrikel functie sterk gecompromitteerd is, verdwijnt de pulsatiliteit. Over de rol van deze parameter in de pathofysiologie van AKI bestaat nog geen consensus.(16, 17)

Een andere complicatie betreft overvulling en hemodilutie. De 'priming' van het extracorporele circuit vereist nl. 1200 tot 1500 mL. In geval van afwezige concomitante hemodialyse met ultrafiltratie zal dit aldus de hemoglobineconcentratie van het bloed doen afnemen. Afhankelijk van de bloedvoorziening en het metabolisme kan dit tot weefselhypoxie leiden. Hierop kan weliswaar worden geanticipeerd door bloed toe te voegen aan de priming vloeistof.

Verder werd in het kader van overvulling door Legrand M. et al. (2013) aangetoond dat er een associatie bestaat tussen verhoogde centraal veneuze druk (CVD) en het ontstaan of verergeren van AKI. Door veneuze congestie ontstaat nl. een toename in renale interstitiële druk. Dit kan leiden tot deterioratie van de nierfunctie met potentieel overvulling tot gevolg. Het moge duidelijk zijn dat dit een vicieuze cirkel betreft.(18)

Ten slotte bestaat de kans op hemolyse als gevolg van de negatieve druk in de leidingen (cf. supra). Ook mechanische redenen (o.m. pomp-geïnduceerde hemolyse) dragen hiertoe bij.

Als gevolg van de rode bloedcelafbraak circuleren heem-ijzerionen vrij in de bloedbaan. Deze katalyseren de vorming van reactieve zuurstofradicalen (reactive oxygen species - ROS) (19, 20). Bovendien brengen zij een ongecontroleerde celproliferatie, lipide peroxidatie en proteïne oxidatie teweeg. Het moge duidelijk zijn dat dit nefaste effecten betekenen, in casu voor de tubulaire epitheelcellen.(21)

Tot nu toe werden de effecten van extracorporele membraanoxygenatie op het lichaam besproken. Men mag echter niet vergeten dat de renale status mogelijks een rol speelt in de uitkomst van de ECMO-run. Omwille van de gereduceerde diurese, het priming volume en de retrograde flow (met een verhoging van de linker ventriculaire afterload) tijdens VA-ECMO zijn deze patiënten vatbaar voor overvulling. Hierdoor ontstaat interstitieel oedeem met o.a. een gestoorde longfunctie tot gevolg.(22) Bovendien verhoogt de aanwezigheid van inflammatoire mediators bij AKI-patiënten het risico op ernstige longschade en ARDS.(12) Ook de verhoogde cardiovasculaire mortaliteit bij patiënten met een gedaalde nierfunctie, het zgn. cardiorenale syndroom, vormt een voorbeeld van de 'cross talk' tussen verschillende organen.(23)

Hierboven wordt de sleutelrol van een goede nierfunctie benadrukt, tevens wordt duidelijk gemaakt dat nierinsufficiëntie geen alleenstaand gegeven is bij patiënten op IZ. Zo analyseerden vele auteurs de invloed van verschillende factoren (vb. leeftijd, geslacht,

leverwaarden, ...) op de prognose van ECMO-patiënten. Uit deze wijdverspreide interesse blijkt het belang van de probleemstelling. Kritisch zieke patiënten zijn inderdaad een grote kost voor de maatschappij. Hoe sneller men de prognose kan inschatten, hoe sneller men de financiële balans kan opmaken. Vandaar ook het grote aantal publicaties die in het verleden reeds zijn verschenen i.v.m. het tijdstip wanneer ECMO geen verschil meer zou maken. De CESAR-trial (Conventional ventilatory support versus Extracorporeal membrane oxygenation for Severe Adult Respiratory failure) is een multicentrische, gerandomiseerde, gecontroleerde studie die in 2009 werd uitgevoerd in het Verenigd Koninkrijk (VK) om de kost-effectiviteit van ECMO bij ernstig respiratoir falen t.o.v. conventionele ventilatie na te gaan. Hierbij werden 180 patiënten (18-65 jaar oud) gerandomiseerd over beide groepen. De conclusie was dat het opstarten van ECMO in de beschreven omstandigheden (cf. indicaties, leeftijd, VK-setting, ...) wel degelijk kosten-effectief is.(24)

Case J. et al. (2013) geeft een overzicht van de incidentie aan AKI binnen IZ specifieke patiëntenpopulaties.(25) Voor de volledige groep rapporteert hij een incidentie van AKI bij IZ-patiënten van 20-50%. In België komen jaarlijks een 10-15 patiënten in aanmerking voor behandeling met extracorporele membraanoxygenatie voor acuut respiratoir falen.(1) Volgens dezelfde publicatie bedraagt de incidentie van nierinsufficiëntie 30-58% bij ECMO-patiënten. Askenazi et al. (2012) spreekt over 70-85%.(26)

De variatie in deze waarden kan men toeschrijven aan tenminste 2 oorzaken. Hoewel er enige verbetering is opgetreden in het definiëren van AKI sinds de invoering van de consensusdefinities ziet men toch dat vele studies zich oftewel onthouden van een definitie, oftewel een andere definitie van AKI gebruiken.(25) Anderzijds moet men zich bewust zijn van het feit dat epidemiologie sterk afhankelijk is van de doelgroep die men includeert.

Om wetenschappelijk onderzoek te vergemakkelijken en beleidsmakers te inspireren werd een wereldwijde organisatie opgericht die instaat voor de registratie van (klinische) gegevens van patiënten die worden behandeld met een orgaan steunende therapie, in het bijzonder ECMO. De organisatie werd Extracorporeal Life Support Organization (ELSO) gedoopt. ELSO omvat aldus een grote database met gegevens van duizenden ECMO-patiënten.

Hoewel ondertussen duidelijk moge zijn dat verscheidene parameters de prognose van ECMO-patiënten bepalen, valt op dat verscheidene auteurs zich toespitsen op de rol van nierinsufficiëntie. Hierbij benadrukken we nogmaals het financiële aspect. Een manier om nierinsufficiëntie te behandelen is nl. niervervangende therapie (renal replacement therapy –

RRT), maar ook dit heeft een hoog prijskaartje. In een studie van Clec'h C. et al. (2012) wordt 19 % van de IZ-patiënten onderworpen aan nierfunctie vervangende therapie.(27) In het geval van dialyse betreft het alweer een extracorporeel circuit met analoge pathofysiologie tot gevolg als vermeld voor ECMO. Is deze bijkomende therapie dan wel zo geschikt bij deze patiënten? Een in-vitro studie toonde aan dat het toevoegen van hemofiltratie aan ECMO wel degelijk de concentratie aan IL-1, IL-6 en IL-8 significant verminderde.(28) Ook in de dierstudie van Shen J. et al. (2013) leidde concomitante CRRT tijdens VV-ECMO tot lagere serumconcentraties van pro-inflammatoire cytokines.(29) Het blijft echter de vraag wat hiervan de klinische relevantie is. Om hierop een antwoord te kunnen formuleren dient idealiter een gerandomiseerde, gecontroleerde prospectieve studie te worden uitgevoerd.

1.9 Probleemstelling

Tot op heden heerst er onduidelijkheid over de impact van AKI op de uitkomst (cf. leven/dood) van ECMO-patiënten. Aangezien ECMO wordt voorbehouden voor levensbedreigende situaties valt een gerandomiseerde studie ethisch moeilijk te verantwoorden. Bovendien laat de lage prevalentie van ECMO geen studies met grote patiëntaantallen toe. Tot slot vertonen de gerapporteerde, observationele studies een sterke klinische en methodologische variabiliteit.

1.10 Doel van de studie

Wij beogen d.m.v. een systematische review en meta-analyse een antwoord te formuleren op de vraag wat AKI betekent m.b.t. de overleving van ECMO-patiënten.

2. Methodologie

2.1 Zoekstrategie

Vooreerst werd achtergrondinformatie over ECMO opgezocht in Google en PubMed. Hierbij ging vooral aandacht naar het technische aspect en de indicaties. Vervolgens werd nagegaan hoe men in de literatuur acute nierinsufficiëntie definieert. Tot slot werd bestudeerd welke hypothesen/verklaringen er bestaan over de relatie tussen AKI en ECMO op pathofysiologisch gebied. Deze informatie werd gesynthetiseerd tot wat de inleiding vormt. De resultaten zijn gebaseerd op een uitgebreide literatuurstudie die m.b.v. het softwareprogramma Endnote werd uitgevoerd. Zowel PubMed als Web of Science werden doorzocht op zoek naar volgende trefwoorden:

- renal OR kidney OR dialysis OR creatinine AND ECMO AND adult AND 1990-2013
- renal OR kidney OR dialysis OR creatinine AND extracorporeal membrane oxygenation AND adult AND 1990-2013
- renal OR kidney OR dialysis OR creatinine AND ECLS AND adult AND 1990-2013
- renal OR kidney OR dialysis OR creatinine AND extracorporeal life support AND adult AND 1990-2013
- oliguria AND extracorporeal membrane oxygenation AND adult AND 1990-2013
- glomerular filtration AND extracorporeal membrane oxygenation AND adult AND 1990-2013
- RIFLE OR AKIN OR KDIGO AND extracorporeal membrane oxygenation AND adult AND 1990-2013
- urea OR BUN AND ECMO AND adult AND 1990-2013
- urea OR BUN AND extracorporeal membrane oxygenation AND adult AND 1990-2013
- diuresis AND extracorporeal membrane oxygenation AND adult AND 1990-2013
- diuresis AND ECMO AND adult AND 1990-2013
- urine output AND ECMO AND adult AND 1990-2013
- urine output AND extracorporeal membrane oxygenation AND adult AND 1990-2013

Relevante artikels werden weerhouden en geïnventariseerd m.b.v. Endnote. Het handmatig doornemen van referentielijsten breidde de database verder uit. De zoekopdracht werd uitgevoerd door 1 persoon in de periode oktober 2012 – december 2013 onder supervisie van de promotor en copromotor. Indien er twijfel rees over de bruikbaarheid van een publicatie, werd dit onderling besproken.

2.2 Inclusiecriteria

De doelpopulatie betrof patiënten die behandeld werden met ECMO en ouder waren dan 18 jaar. Niettemin werden 4 studies geïncludeerd die als leeftijdscriterium ≥ 15 jaar hanteerden. Wij vonden deze uitzondering gerechtvaardigd omdat deze studies elk een groot aantal (i.e. meer dan 75) patiënten bestudeerden. Er gold geen enkele restrictie in de indicatie voor ECMO. Enkel publicaties waarin data over de nierfunctie werden gegeven, werden gebruikt voor analyse. Hiervoor werden de artikels gescreend op ‘AKI’, ‘renal’, ‘kidney’, ‘creatinine’, ‘BUN’, ‘ureum’, ‘oliguria’, ‘RRT’, ‘dialysis’, ‘diuresis’, ... m.b.v. de zoekfunctie. De aanwezigheid van shock en/of nierinsufficiëntie vóór de ECMO-initiatie leidde niet tot uitsluiting. Publicaties in het Engels, Frans en Nederlands kwamen in aanmerking voor analyse. Artikels die online niet gratis ter beschikking werden gesteld, werden geëxcludeerd. Ook dierexperimenten en in vitro studies kwamen niet in aanmerking. Dit gold ook voor case-reports.

Tot slot werden in het kader van deze masterproef enkel publicaties weerhouden die specifiek de mortaliteit vermelden van ECMO-patiënten over wiens nierfunctie werd gerapporteerd.

2.3 Kwaliteit van de geïncludeerde studies

De kwaliteit van de gebruikte studies werd ingeschat volgens de methodologie van Messiaen P. et al. (2013) en Elwood M. (2002).(30, 31)

2.4 Data collectie en beheer

Allereerst werd m.b.v. Excel® een tabel gemaakt waarmee de verzamelde data werden beheerd. Brainstorming met de promotor in dit stadium had tot doel die gegevens te identificeren die klinisch-fysiologisch relevant leken m.b.t. de onderzoeksvraag. Dit had tot gevolg dat per artikel 22 verschillende parameters werden geïnventariseerd. In het kader van deze masterproef zullen we ons specifiek toeleggen op volgende gegevens: de aangewende definitie van nierinsufficiëntie, het gebruik van ‘renal replacement therapy’, de (gemiddelde) serum creatinine concentratie, de (gemiddelde) diurese, de indeling volgens de RIFLE-, AKIN- en KDIGO- criteria, pre-ECMO renale data, follow-up (nierinsufficiëntie ± dialyse, overlijden).

Er werd aldus gericht op zoek gegaan naar numerieke informatie over deze parameters. Hierbij ging de aandacht specifiek naar overleving. De eerste auteur werd stevast per email om medewerking gevraagd indien de renale data van overlevenden en overledenen niet gescheiden werden vermeld in het artikel. Een herinneringsmail (2 maand later) werd gestuurd naar degenen die beloofd hadden de vraag te beantwoorden, maar hier nog geen tijd voor hadden genomen. De verkregen gegevens werden eveneens in de Excel - tabel genoteerd. Indien de aanvraag onbeantwoord bleef, werd de publicatie niet gebruikt voor analyse wegens gebrek aan informatie.

2.5 Statistische analyse

Eerst en vooral werd nagedacht over welke analyses zouden worden uitgevoerd. Dit gebeurde onder supervisie van de promotor opdat de klinische relevantie niet uit het oog zou worden verloren.

De uiteindelijke dataverwerking gebeurde met behulp van het softwareprogramma Review Manager® (RevMan®, Version 5.1. Copenhagen: The Nordic Cochrane Centre, The Cochrane Collaboration, 2011). Zowel categorische als continue variabelen werden onderzocht.

Wat betreft categorische variabelen wordt in RevMan® het relatieve risico (RR, risk ratio) berekend volgens de Mantel-Haenszel methode. Hierbij dient echter te worden opgemerkt dat het relatieve risico van een bepaalde conditie op overlijden niet kan worden ingeschat indien alle patiënten zich in deze conditie bevinden. Aldus werden publicaties waarin alle patiënten RRT ondergingen of waarin iedereen het ziekenhuis levend verliet niet gebruikt. In het geval van continue variabelen werd de ‘mean difference’ berekend. Op basis van de inverse variantie methode werd geschat in hoeverre de variabele bijdraagt tot het optreden van de gebeurtenis (i.c. overlijden). Aangezien het uitleggen van deze methode buiten het doel van deze masterproef ligt, wordt hierop niet verder ingegaan.

Samenvattend kan men stellen dat er bij de berekening van de RR wordt uitgegaan van het aantal patiënten dat zich in elke conditie bevindt (cf. categorische variabele), terwijl de ‘mean difference’ wordt berekend op basis van de gemiddelde waarde en de standaard deviatie (cf. continue variabele). Indien de gegevens Gaussiaans zijn verdeeld kan men zich het gebruik van de kentgetallen gemiddelde en standaarddeviatie inderdaad veroorloven. Bij een niet-normale verdeling van de gegevens dient men zich echter te beroepen op de mediaan \pm IQR (interquartielafstand).

In de meerderheid van de gevallen waren de ruwe data niet beschikbaar. De meta-analyse werd dan ook gebaseerd op de gerapporteerde, al dan niet correcte, samenvattingsmaten. Elke geïncludeerde publicatie ging uit van een 5% significantieniveau.

Zowel voor de categorische als continue variabelen werden de data verwerkt volgens het ‘random effects’ model indien I^2 groter was dan 50%. Deze waarde is gebaseerd op gegevens uit de literatuur.(32, 33) In het andere geval (i.e. $I^2 \leq 50\%$) werd gebruik gemaakt van het ‘fixed effect’ model.

Het resultaat wordt grafisch weergegeven in een ‘forest plot’. Er werd getracht een verklaring te vinden indien de berekende RR van bepaalde individuele studies tegengesteld was aan de ‘overall RR’.

Naast RevMan® werd ook Excel® aangewend als hulp bij de berekeningen. Zo werd o.m. een epidemiologische analyse uitgevoerd m.b.v. Excel®.

Bij de interpretatie van de resultaten werd rekening gehouden met een significantieniveau van 0.05.

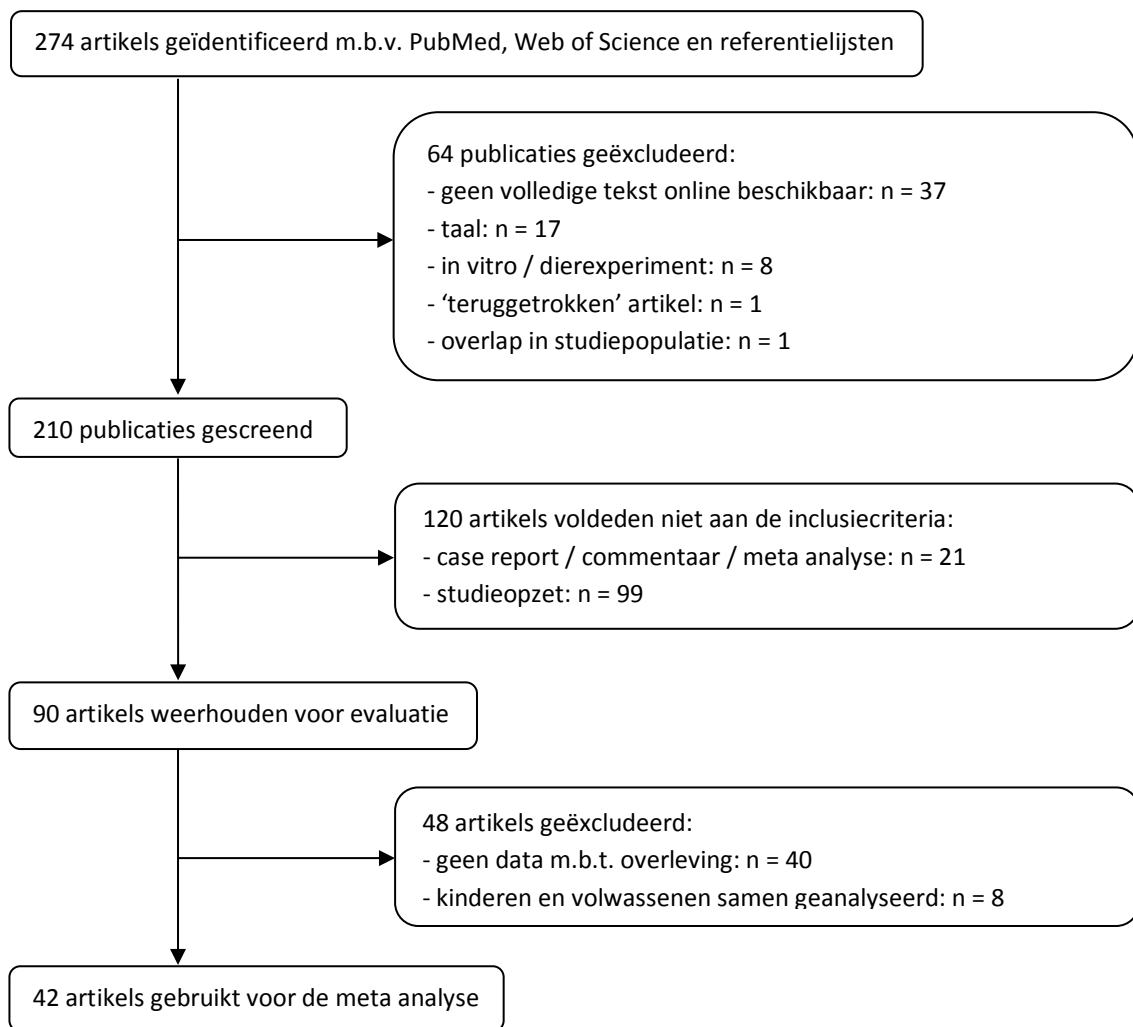
2.6 Kwaliteit van de studie

Het spreekt voor zich dat de gebruikte studies onderling niet vergelijkbaar zijn qua o.a. methodologie. Het effect van de gerapporteerde renale parameters op overleving zal aldus verschillen per studie. Deze heterogeniteit tussen de verschillende studies werd ingeschat met de I^2 -test van Higgins J. en Thompson S. (2002).(33) Hoe groter het percentage, des te groter de kans dat de studies onderling niet vergelijkbaar zijn. Gegevens i.v.m. klinische heterogeniteit (vb. leeftijd, comorbiditeit, ...) werden geïnventariseerd m.b.v. Excel®.

3. Resultaten

3.1 Zoekstrategie

De systematische zoekstrategie leverde 42 publicaties op die bruikbaar waren voor de meta-analyse. Zoals blijkt uit **figuur 3.1** kwamen 232 artikels niet in aanmerking. In de volgende paragraaf zullen enkele exclusiecriteria worden besproken. Voor details i.v.m. de overige wordt verwezen naar de figuur.



Figuur 3.1: flow chart van de systematische review

Allereerst zullen we onze aandacht richten op de beschikbaarheid van artikels. Zo leverden tijdschriften waarvoor de Universiteit Gent geen toegang betaalt geen bruikbare publicaties op. Verder werden 99 artikels geëxcludeerd omwille van het studieopzet. Hieronder vallen

volgende categorieën: publicaties die uitsluitend patiënten ≤ 18 jaar includeren ($n = 35$), farmacokinetische studies ($n = 8$), artikels over orgaandonatie of -transplantatie ($n = 11$). In sommige artikels worden het woord ‘ECMO’ en/of ‘renal’ enkel terloops vermeld ($n = 13$). Ook indien ECMO enkel intra-operatief werd gebruikt, werden de gegevens niet gebruikt ($n = 1$). Verder was gebrek aan data over de nierfunctie tijdens de ECMO-therapie een exclusie criterium ($n = 28$). Tot slot vielen 3 publicaties af waarin alle ECMO-patiënten onderhevig waren aan RRT.

Studies die gegevens niet gescheiden rapporteerden voor overlevenden en overledenen konden niet worden gebruikt. Vooraleer deze publicaties te verwerpen werd de eerste auteur hieromtrent gecontacteerd. Dit leverde 84 extra patiënten op.

Indien de ruwe data niet konden worden afgeleid uit het artikel werden publicaties die patiënten jonger en ouder dan 18 jaar samen analyseerden geëxcludeerd. Dankzij de medewerking van 1 auteur (respons rate van $1/9 = 11\%$) konden alsnog 9 patiënten worden toegevoegd.

Zoals vermeld onder **2.2 Inclusiecriteria** werden toch 4 artikels die patiënten ouder dan 15 jaar includeerden opgenomen in de meta-analyse, omdat we van mening zijn dat er geen groot verschil bestaat tussen een 15- en 18-jarige op vlak van fysiologie. Het betreffen volgende studies: Chen Y. et al. (2004), Hemmila M. et al. (2004), Kielstein J. et al. (2012) en Ko W. et al. (2002). (48, 55, 66, 67)

Relevante karakteristieken van de geïncludeerde studies worden opgelijst in **tabel 7.1** in **bijlage**. De meerderheid van de studies (71%; 30/42) werden gepubliceerd in 2005 of later, 93% (39/42) sinds januari 2000. De studieperiode omvat 1980 – 2013, wat een totaal van 3814 ECMO-patiënten opleverde.

Uit **tabel 7.1** kan men eveneens opmaken dat de publicaties van Chen Y. et al. deels overlappen in studieperiode. Zoals verder zal blijken hebben we hiermee rekening gehouden en enkel de publicatie uit 2004 en deze uit 2011 gebruikt voor de epidemiologische analyse. Voor de meta-analyse echter werden alle artikels gebruikt in functie van de analyse, vb. in de analyse m.b.t. de associatie tussen AKI en mortaliteit (**figuur 3.8**) werd de publicatie uit 2004 en 2011 gebruikt. Indien overlap in patiëntpopulatie niet uit te sluiten viel ging de voorkeur naar het artikel dat de meeste patiënten rapporteerde.

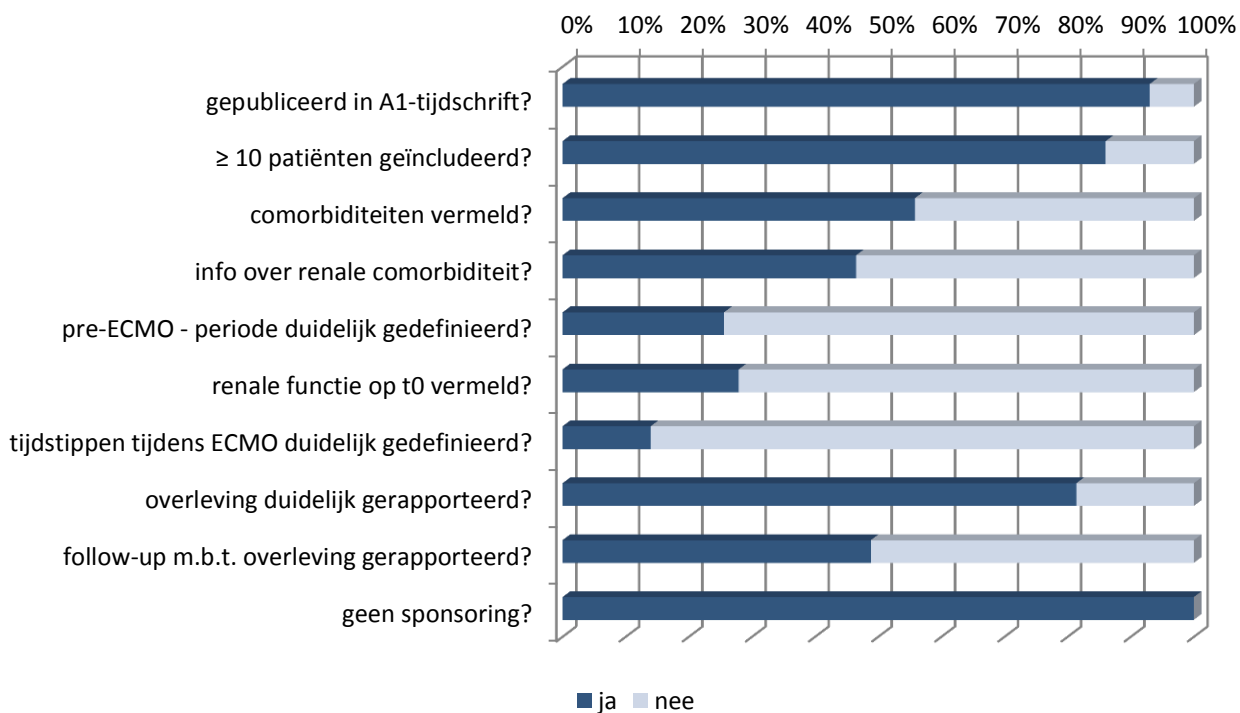
3.2 Definities van AKI

Er werden 17 analyses uitgevoerd waarbij de renale functie steeds op een andere manier wordt bekeken. Dit is het gevolg van de verschillende definities die voor AKI worden gehanteerd. Een overzicht is te vinden in **tabel 7.1** in **bijlage**. In 37 studies werd o.m. het gebruik van RRT gelijkgesteld met AKI. Slechts 3 artikels gebruikten de internationale RIFLE- en/of AKIN-criteria. Chen J. et al. (2006) baseerde zich op een SOFA- renale subscore van ≥ 3 om AKI te definiëren.(34) Dit houdt in dat de serum creatinine concentratie ≥ 4.9 mg/dL of de urine output < 500 mL/d bedraagt.(35) Wat betreft de overige studies rapporteerde men de gemiddelde (3 artikels) serum creatinine concentratie op een bepaald (al dan niet gedefinieerd) tijdstip tijdens de ECMO-run, dan wel het aantal patiënten wiens gemiddelde creatinine concentratie zich binnen een bepaalde range bevindt (5 publicaties). Magovern G. et al. (1999) maakte enkel een onderscheid tussen ‘renal failure without dialysis’ en ‘RRT’.(36) Analooq zijn er 3 artikels die RF (‘renal failure’) niet nader definiëren.(37-39) Verder rapporteert een minderheid op een transparante manier over de diurese.(40-43) Anderzijds wordt de urine output wel gebruikt in de definitie van AKI in 4 publicaties.(34, 44-46) Pagani F. et al. (2001) en Yan X. et al. (2010) baseren zich o.m. op de gemiddelde serum ureum concentratie.(40, 46) Ten slotte hanteerden sommige auteurs een combinatie van bovenvermelde manieren om AKI te definiëren.

De artificiële grens die werd toegepast in sommige analyses (bijvoorbeeld gemiddelde creatinine concentratie $<$ of ≥ 1.5 mg/dL) steunt op het feit dat getracht werd groepen te creëren die een zo groot mogelijke populatie omvatten om aldus de ‘power’ van de test te verhogen.

3.3 Kwaliteit van de geïncludeerde studies

Gebaseerd op de werken van Messiaen P. et al. (2013) en Elwood M. (2002) ontworpen we een figuur die een kwaliteitsinschatting van de geïncludeerde studies moet toelaten.(30, 31) Enkel karakteristieken die relevant zijn voor de uitgevoerde analyses werden nagegaan. **Figuur 3.2** toont het resultaat.



Figuur 3.2: karakteristieken van de geïncludeerde studies:

- pre-ECMO – periode: periode vóór de initiatie van ECMO, dit varieert van het moment van ziekenhuisopname, over het moment van IZ-opname tot het ogenblik net voor de ECMO-initiatie
- t₀: tijdstip op moment van ECMO-inplantatie
- tijdstippen tijdens ECMO: moment van bepaling van renale uitkomst, bvb. 24h na opstarten van ECMO
- sponsoring: beurs van industrie

3.4 Epidemiologie

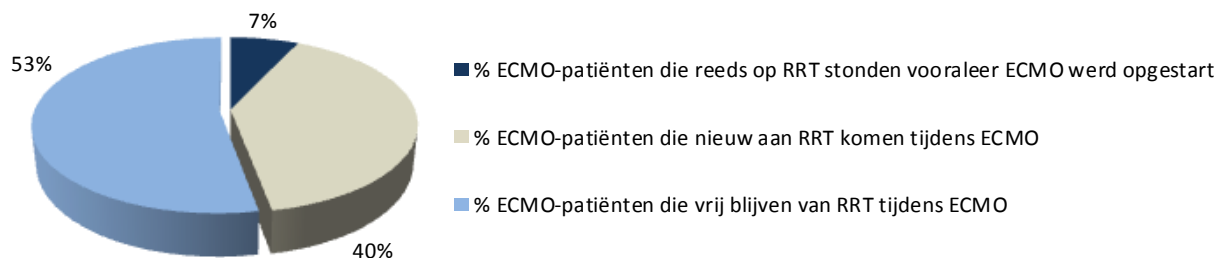
Hieronder wordt een overzicht gegeven van enkele epidemiologische gegevens van de studiepopulatie. Gezien de potentiële overlap in bestudeerde patiënten tussen 4 publicaties van Chen Y. et al. werden de publicaties die dateren van 2005 en 2006 niet gebruikt voor epidemiologische analyse.(34, 47) Aldus werden onderstaande resultaten bekomen op basis van 40 artikels (3756 ECMO-patiënten).

Epidemiologische gegevens van de studiepopulatie:

- leeftijd (j): * mediaan [IQR]: 49 [46; 57]
* gemiddelde ± SD: 50 ± 11 } gebaseerd op 29 artikels (73%)
- geslacht: * man: 64%
* vrouw: 36% } gebaseerd op 36 artikels (90%)

- aantal patiënten behandeld met: * VV-ECMO: 275 (12%)
* VA-ECMO: 2021 (88%) } gebaseerd op 30 artikels (75%)
- duur van ECMO-therapie (h): * mediaan [IQR]: 101 [66; 136]
* gemiddelde \pm SD: 123 \pm 85 } gebaseerd op 18 artikels (45%)
- prevalentie van nierinsufficiëntie tijdens ECMO: 44% (1645/3768); gebaseerd op 39 artikels (98%)
- prevalentie van RRT tijdens ECMO: 45% (1586/3513); gebaseerd op 27 artikels (58%)
- mortaliteit: 65% (2447/3768)
- studieduur (j): * mediaan [IQR]: 6 [4; 9]
* gemiddelde \pm SD: 7 \pm 4 } gebaseerd op 38 artikels (95%)

Uit **figuur 3.3** kan men afleiden dat ongeveer de helft van de ECMO-patiënten concomitant met RRT werd behandeld (47%). Een subgroep van ECMO-patiënten (7%) kreeg reeds RRT voor de start van ECMO. Deze gegevens werden berekend op basis van 11 studies (28%). Het feit dat dit resultaat op data uit een subgroep van de geïncludeerde studies is gebaseerd verklaart de afwijking van het resultaat met voorgaande paragraaf.



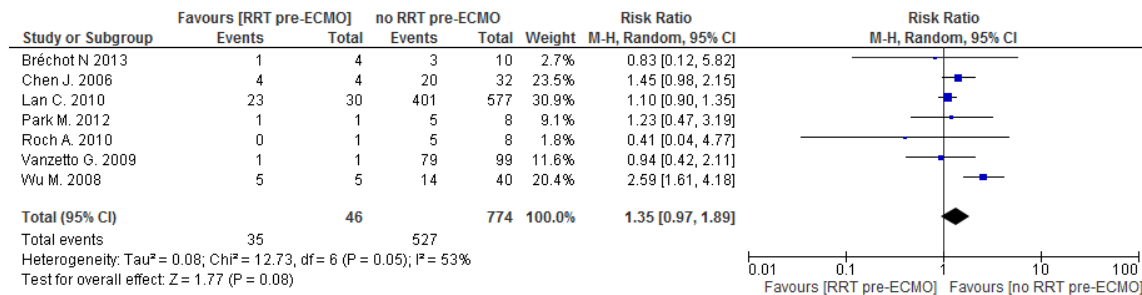
Figuur 3.3: prevalentie van RRT bij ECMO-patiënten

3.5 Renale parameters en prognose

De meta-analyse had tot doel na te gaan welke renale parameters geassocieerd zijn met mortaliteit. In volgende paragraaf worden onze bevindingen verwoord.

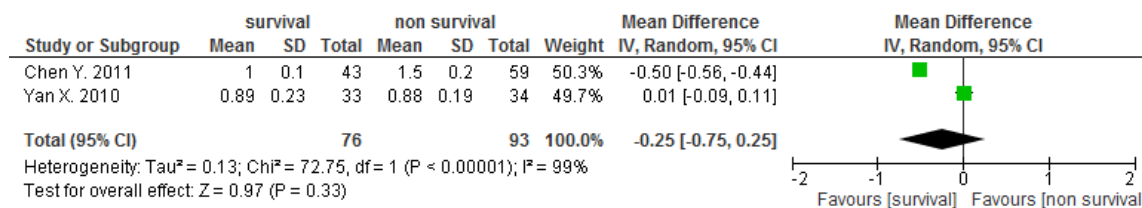
Allereerst werd de mortaliteit vergeleken tussen patiënten die RRT kregen voordat ECMO ('pre-ECMO') werd opgestart en zij die pre-ECMO geen RRT kregen. Er blijkt geen significant verschil tussen beide groepen (**figuur 3.4**). Hierbij dient te worden opgemerkt dat

voor de eerste groep geen van de publicaties duidelijk vermeldt op welk moment de behandeling met RRT werd opgestart.

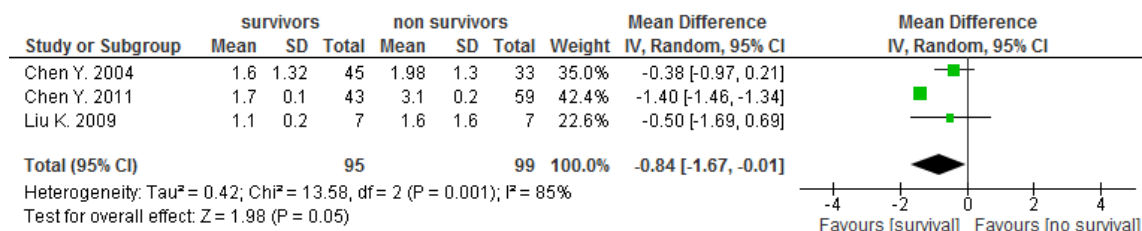


Figuur 3.4: associatie tussen het al dan niet krijgen van RRT vooraleer ECMO werd opgestart en mortaliteit

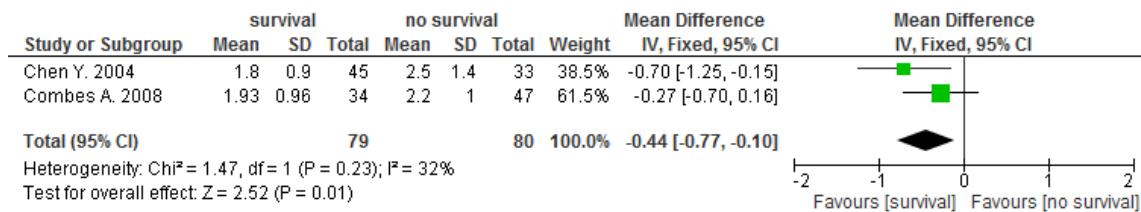
Vervolgens werd de gemiddelde serum creatinine concentratie op een bepaald tijdstip in de periode pre ECMO geanalyseerd. Afhankelijk van de studie vermeldt men de gemiddelde concentratie bij opname (**figuur 3.5**), terwijl andere studies geen tijdstip rapporteren ('pre-ECMO', **figuur 3.6**). Sommige auteurs vermelden de gemiddelde serum creatinine concentratie op het moment dat ECMO werd opgestart. (42, 48) Enkel in het laatste geval wordt een significant verschil aangetoond tussen patiënten die het ziekenhuis levend verlieten en degenen die overleden: RR = -0.44 [-0.77; -0.10]; p = 0.01 (**figuur 3.7**).



Figuur 3.5: associatie tussen de gemiddelde serumcreatinine concentratie bij ziekenhuisopname en mortaliteit

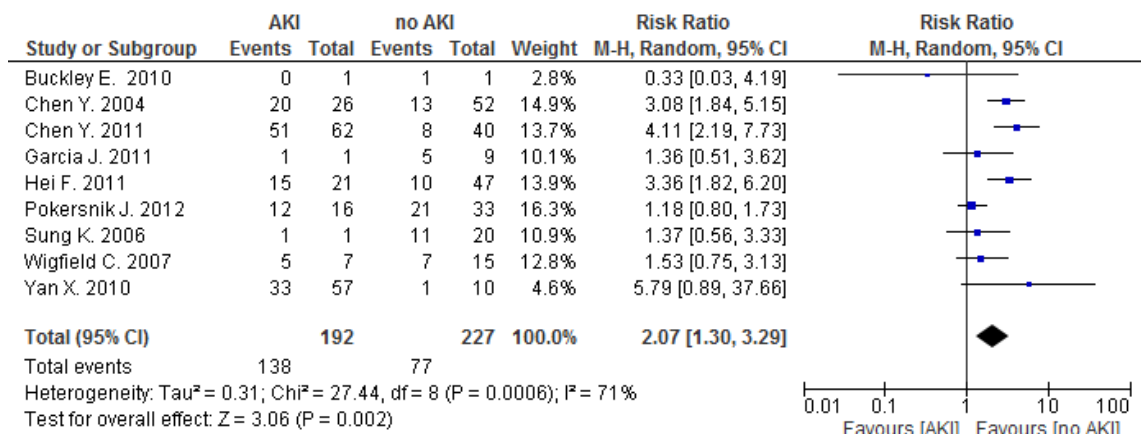


Figuur 3.6: associatie tussen de gemiddelde serumcreatinine concentratie in de periode 'pre-ECMO' en mortaliteit



Figuur 3.7: associatie tussen de gemiddelde serumcreatinine concentratie op het moment dat ECMO wordt geïnplanteerd en mortaliteit

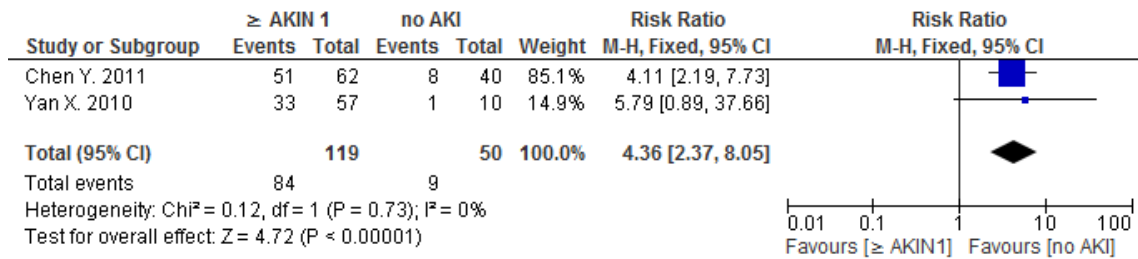
Vervolgens werd nagegaan of de aanwezigheid van AKI gecorreleerd is met een hogere mortaliteit. Dit bleek duidelijk het geval: RR = 2.07 [1.30; 3.29]; $p < 0.01$ (**figuur 3.8**).



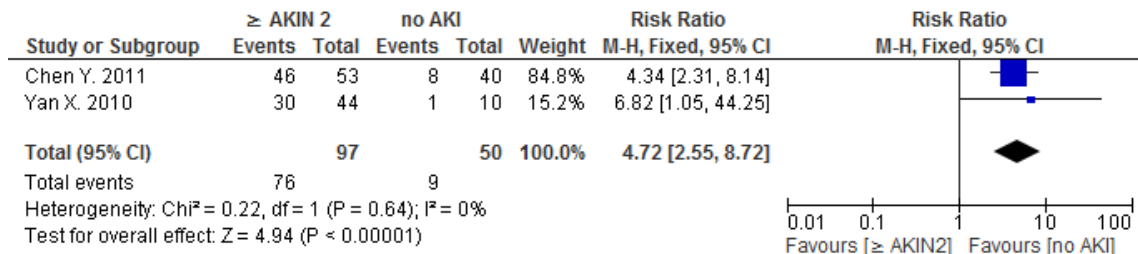
Figuur 3.8: associatie tussen AKI tijdens ECMO en mortaliteit

Aangezien AKI een brede lading dekt richtten we eerst onze aandacht op de definitie volgens de AKIN-classificatie. De reden dat we volgens deze consensusdefinitie rapporteren en niet volgens de RIFLE- of KDIGO-classificatie is te wijten aan het feit dat de AKIN-classificatie het meest frequent werd gebruikt in de literatuur.

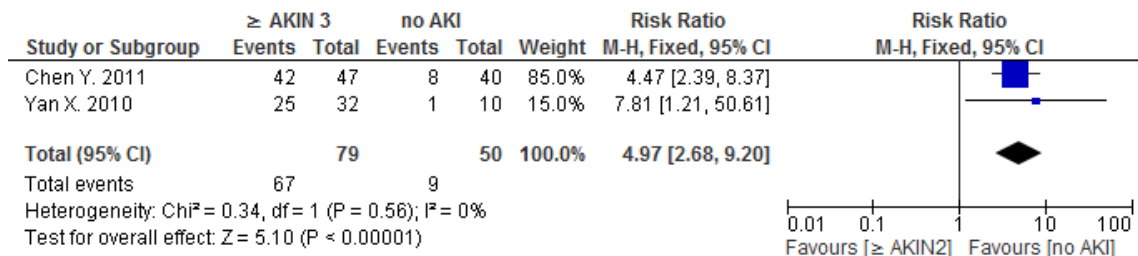
Een eerste bevinding is dat er een significant verschil in mortaliteit bestaat tussen patiënten die aan AKI hebben geleden volgens de AKIN-classificatie en zij die geen deterioratie van de nierfunctie hebben doorgemaakt (RR = 4.36 [2.37; 8.05]; $p < 0.01$) (**figuur 3.9**). Ook zij die zich bevinden in stadium AKIN 2 of hoger hebben een slechtere prognose in vergelijking met de mensen die geen AKI hebben: RR = 4.72 [2.55; 8.72]; $p < 0.01$ (**figuur 3.10**). Analoog geldt voor patiënten die zich in stadium AKIN 3 bevinden in vergelijking met zij die niet aan AKI lijdten: RR = 4.97 [2.68; 9.20]; $p < 0.01$ (**figuur 3.11**).



Figuur 3.9: associatie tussen de mortaliteit van ECMO-patiënten die zich in stadium ≥ AKIN 1 bevinden 48h nadat ECMO werd opgestart versus deze van patiënten die niet aan AKI lijden op dat moment



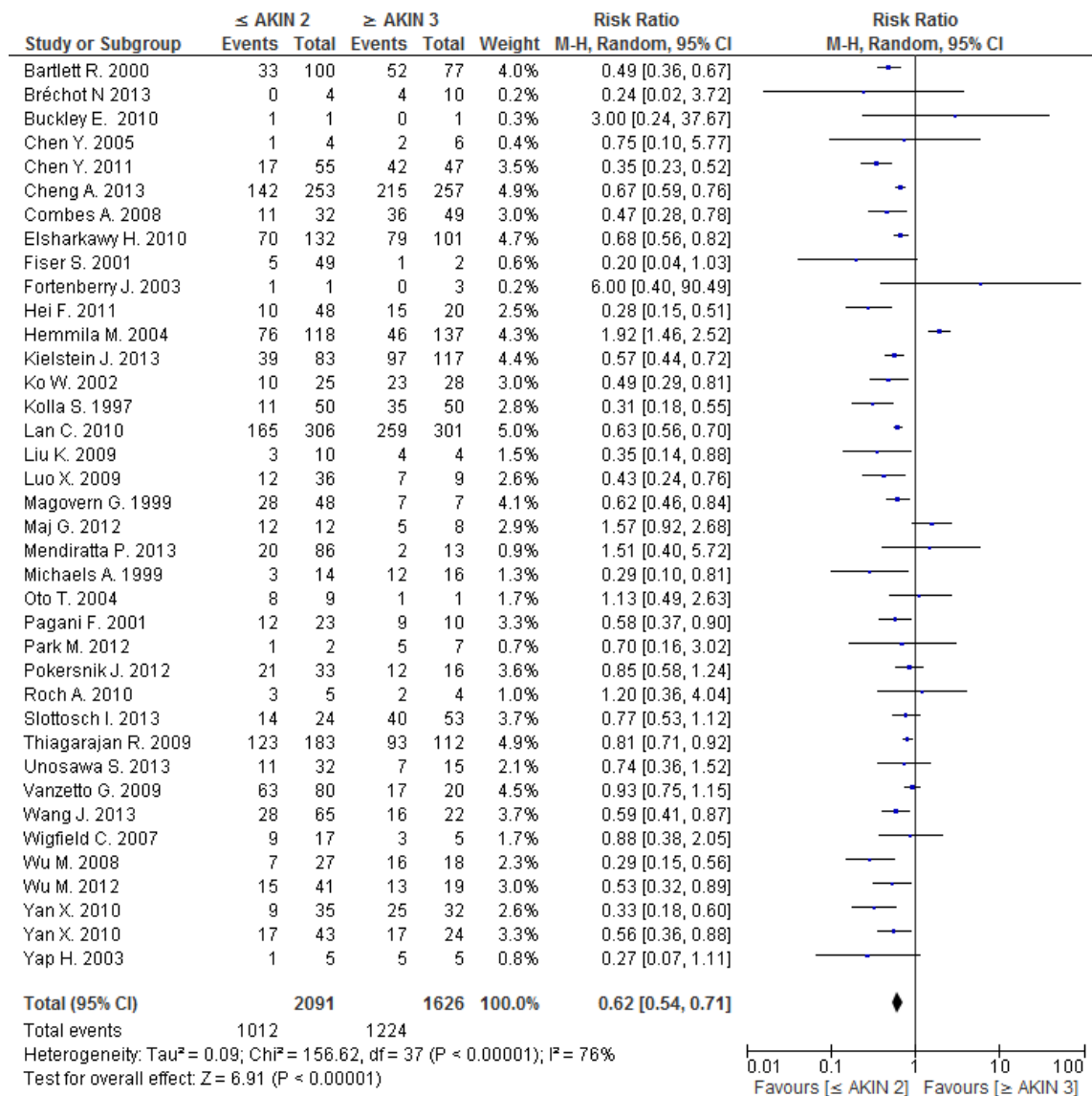
Figuur 3.10: associatie tussen de mortaliteit van ECMO-patiënten die zich in stadium ≥ AKIN 2 bevinden 48h nadat ECMO werd opgestart versus deze van patiënten die niet aan AKI lijden op dat moment



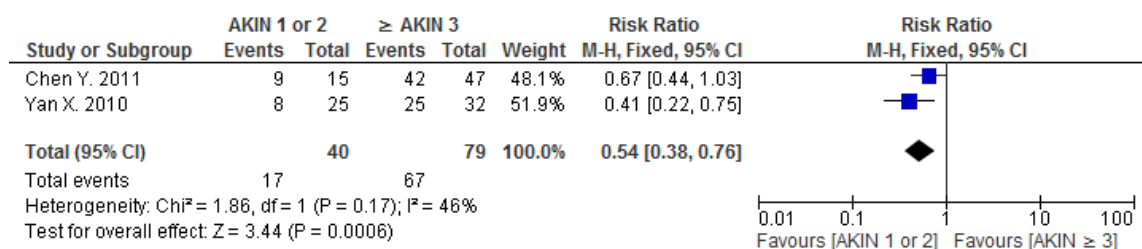
Figuur 3.11: associatie tussen de mortaliteit van ECMO-patiënten die zich in stadium AKIN 3 bevinden 48h nadat ECMO werd opgestart versus deze van patiënten die niet aan AKI lijden op dat moment

Ook bestaat er een statistisch significant verschil in mortaliteit tussen patiënten die zich in AKIN 3 bevinden versus de overigen (inclusief deze zonder AKI): RR = 0.62 [0.54; 0.72]; $p < 0.01$ (**figuur 3.12**). Het tijdstip waarop de uitkomst van deze groep werd gemeten wordt evenwel in de meerderheid van de gevallen niet gedefinieerd in de literatuur. Indien men nagaat hoe de mortaliteit zich onderling verhoudt tussen patiënten die zich bevinden in stadium AKIN 1 of 2 en deze in stadium AKIN 3 komt men tot het volgende besluit: RR = 0.54 [0.38; 0.76]; $p < 0.01$, in het voordeel van een lager AKIN-stadium (**figuur 3.13**). Een significant verhoogd relatief risico op overlijden vindt men ook bij patiënten die zich bevinden in AKIN 2 of 3 in vergelijking met deze in stadium AKIN 1: RR = 0.49 [0.28; 0.84]; $p = 0.01$ (**figuur 3.14**).

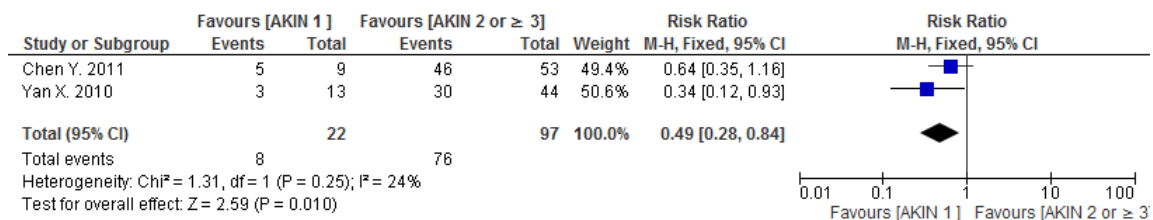
Al deze analyses i.v.m. de AKIN-classificatie zijn gebaseerd op gegevens die werden genoteerd 48h na het opstarten van ECMO, tenzij iets anders werd vermeld in de tekst.



Figuur 3.12: associatie tussen de mortaliteit van ECMO-patiënten die zich in stadium ≤ AKIN 2 bevinden versus deze van patiënten die zich in stadium AKIN 3 bevinden

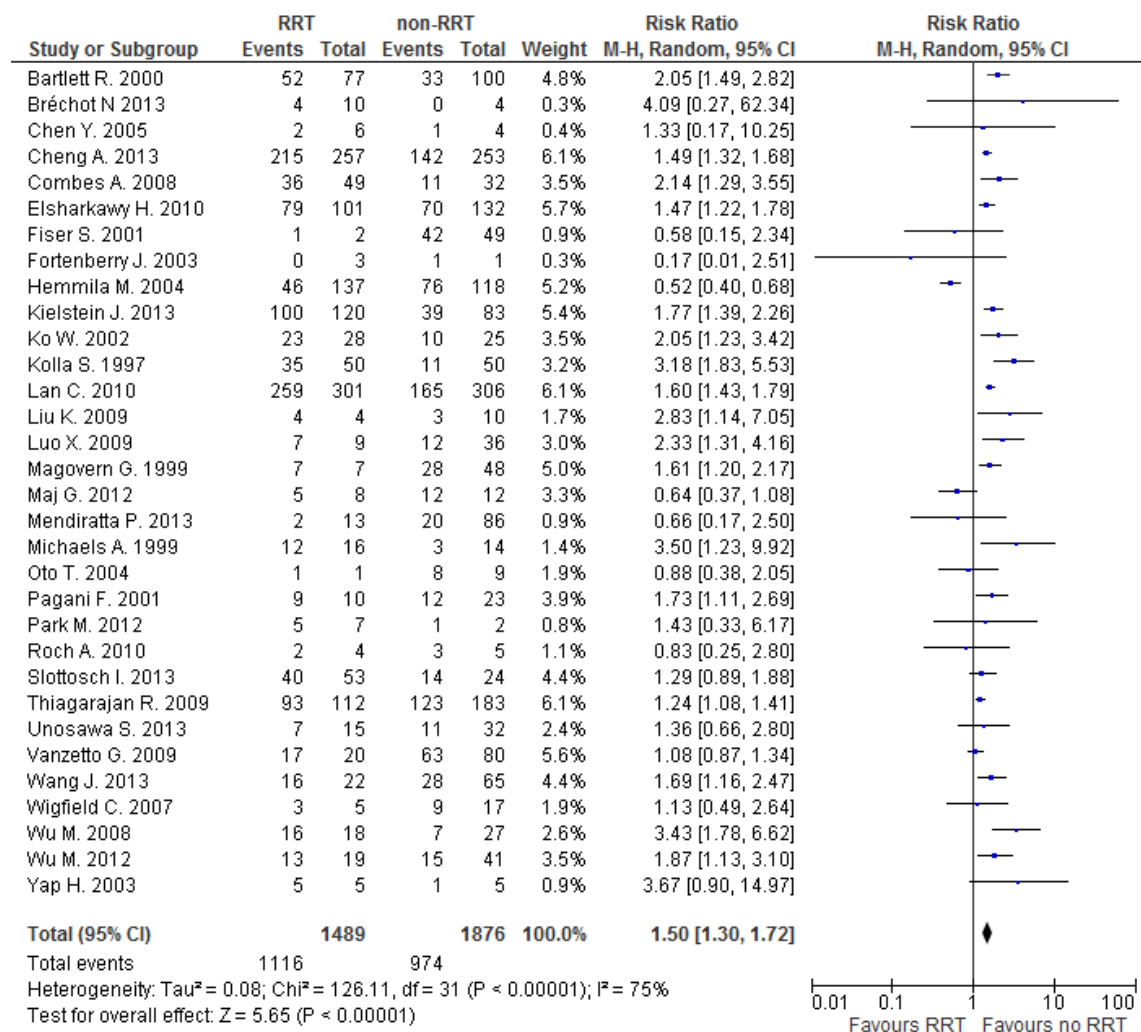


Figuur 3.13: associatie tussen de mortaliteit van ECMO-patiënten die zich in stadium AKIN 1 of 2 bevinden 48h nadat ECMO werd opgestart versus deze van patiënten die zich in stadium AKIN 3 bevinden op dat moment



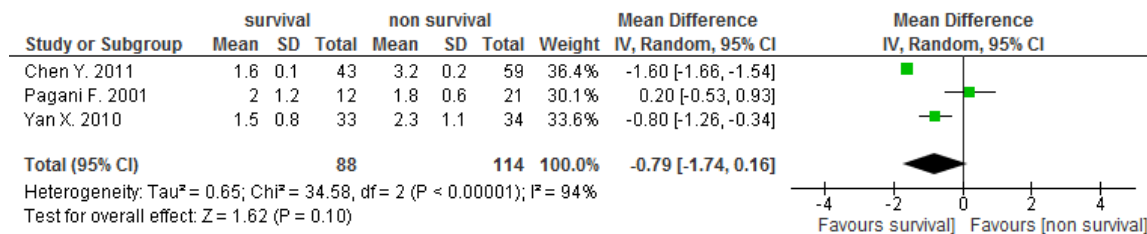
Figuur 3.14: associatie tussen de mortaliteit van ECMO-patiënten die zich in stadium AKIN 1 bevinden 48h nadat ECMO werd opgestart versus deze van patiënten die zich in stadium AKIN 2 of 3 bevinden op dat moment

Patiënten die concomitant met RRT werden behandeld hebben een duidelijk slechtere prognose in vergelijking met deze die vrij bleven van RRT tijdens ECMO: RR = 1.50 [1.30; 1.72]; p < 0.01 (**figuur 3.15**). Het tijdstip waarop RRT werd opgestart wordt echter niet verder gedefinieerd.

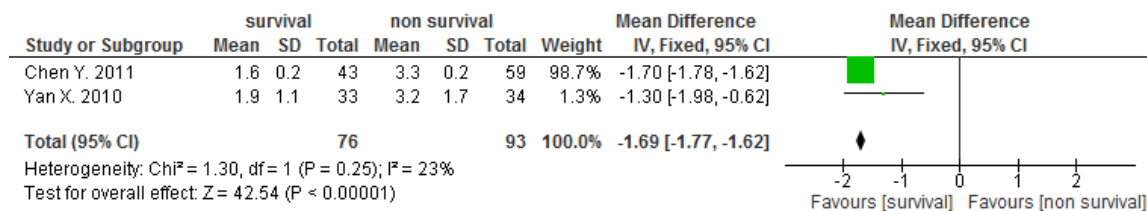


Figuur 3.15: associatie tussen het al dan niet krijgen van RRT tijdens ECMO en mortaliteit

Vervolgens ging de aandacht naar respectievelijk de gemiddelde serum creatinine concentratie op 24h en op 48h ECMO. De vraag rees of er hier een significant verschil zou bestaan tussen patiënten die het ziekenhuis al dan niet levend verlaten. Wat betreft de eerstgenoemde (24h) is het antwoord negatief (**figuur 3.16**). Dit is echter niet het geval voor de vergelijking op 48h: gemiddeld verschil = -1.69 [- 1.77; - 1.62]; $p < 0.01$ (**figuur 3.17**).

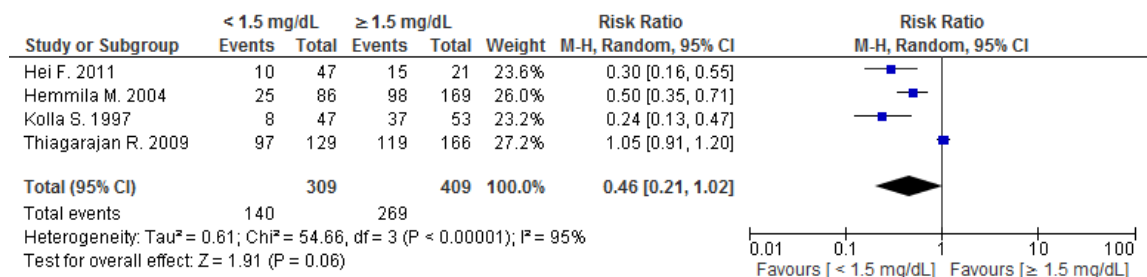


Figuur 3.16: associatie tussen de gemiddelde serumcreatinine concentratie op 24h nadat ECMO werd opgestart en mortaliteit

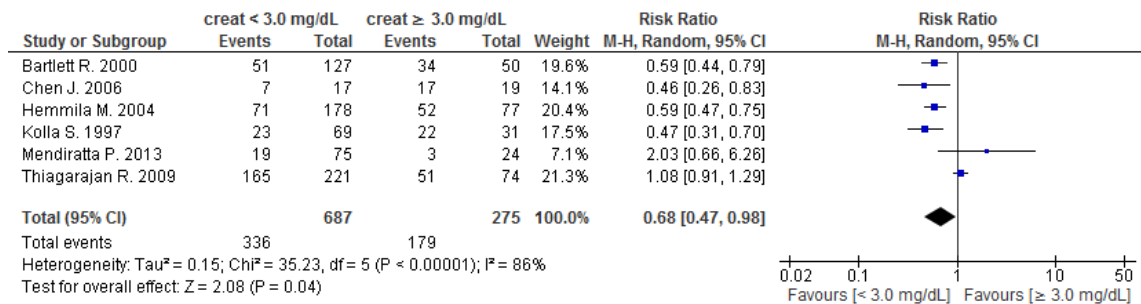


Figuur 3.17: associatie tussen de gemiddelde serumcreatinine concentratie op 48h nadat ECMO werd opgestart en mortaliteit

Verder werd achterhaald dat een gemiddelde creatinine concentratie ≥ 1.5 mg/dL niet per se een slechtere prognose inhoudt (**figuur 3.18**). Dit is wel het geval voor een waarde ≥ 3.0 mg/dL: RR = 0.68 [0.47; 0.98]; $p = 0.04$ (**figuur 3.19**).

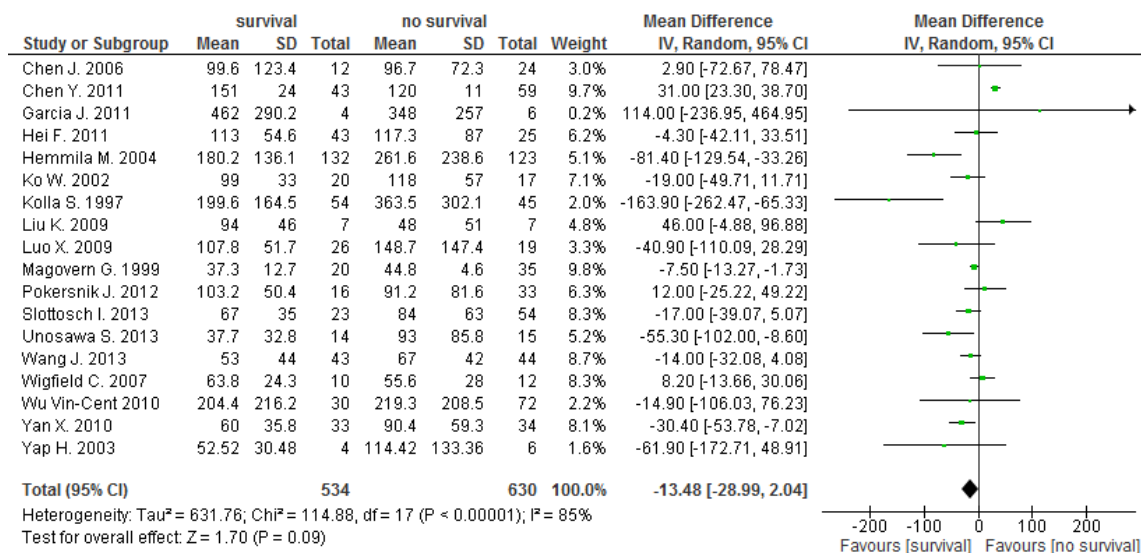


Figuur 3.18: associatie tussen een gemiddelde serumcreatinine concentratie < of ≥ 1.5 mg/dL tijdens ECMO en mortaliteit



Figuur 3.19: associatie tussen een gemiddelde serumcreatinine concentratie < of ≥ 3.0 mg/dL tijdens ECMO en mortaliteit

Omwille van het intensieve karakter van de zorgen waarmee ECMO-patiënten worden omringd vormt deze populatie een grote kost voor de maatschappij. Het is dan ook opportuun hiervoor oog te hebben. Er blijkt evenwel geen statistisch significant verschil te bestaan tussen overlevenden en overledenen m.b.t. de gemiddelde duur van de ECMO-run (**figuur 3.20**).



Figuur 3.20: associatie tussen de gemiddelde ECMO-duur en mortaliteit

Een samenvatting van bovenstaande gegevens kan men vinden in **tabel 3.1**.

3.6 Heterogeniteit

Om de heterogeniteit van de geïncludeerde studies in te schatten, werd gebruik gemaakt van de I²-test. Hoe groter het percentage, hoe groter de heterogeniteit. Het resultaat is terug te vinden in de individuele figuren en in **tabel 3.1**.

Tabel 3.1: samenvatting van de resultaten die werden bekomen m.b.v. ReviewManager®

analyse	RR of gem. Δ	p-waarde**	I ² (%)
Vóór de start van ECMO			
RRT vs. gn RRT pre-ECMO	1.35 [0.97; 1.89]	0.08	53
gem. sCr bij admissie	-0.25 [-0.75; 0.25]*	0.33	99
gem. sCr 'pre-ECMO'	-0.84 [-1.67; -0.01]*	0.05	85
gem. sCr op t ₀	-0.44 [-0.77; -0.10]*	0.01	32
Tijdens ECMO			
AKI vs. gn AKI tijdens ECMO	2.07 [1.30; 3.29]	< 0.01	71
≥ AKIN 1 vs. gn AKI tijdens ECMO	4.36 [2.37; 8.05]	< 0.01	0
≥ AKIN 2 vs. gn AKI tijdens ECMO	4.72 [2.55; 8.72]	< 0.01	0
AKIN 3 vs. gn AKI tijdens ECMO	4.97 [2.68; 9.20]	< 0.01	0
AKIN 0 of 1 of 2 vs. AKIN 3 tijdens ECMO	0.62 [0.54; 0.71]	< 0.01	76
AKIN 1 of 2 vs. AKIN 3 tijdens ECMO	0.54 [0.38; 0.76]	< 0.01	46
AKIN 1 vs. AKIN 2 of 3 tijdens ECMO	0.49 [0.28; 0.84]	0.01	24
RRT vs. gn RRT tijdens ECMO	1.50 [1.30; 1.72]	< 0.01	75
gem. sCr op 24h ECMO	-0.79 [-1.74; 0.16]*	0.10	94
gem. sCr op 48h ECMO	-1.69 [-1.77; -1.62]*	< 0.01	23
gem. sCr < vs. ≥ 1.5 mg/dL tijdens ECMO	0.46 [0.21; 1.02]	0.06	95
gem. sCr < vs. ≥ 3.0 mg/dL tijdens ECMO	0.68 [0.47; 0.98]	0.04	86
gem. ECMO-duur	-13.48 [-28.99; 2.04]*	0.09	85

* in het geval van continue variabelen wordt het gemiddeld verschil gerapporteerd

** een p-waarde ≤ 0.05 wordt in het vet weergegeven

Afkortingen: vs. = versus, gn = geen, gem. = gemiddeld(e), sCr = serum creatinine concentratie, t₀ = tijdstip van ECMO-inplantatie, Δ = verschil

4. Discussie

4.1 Zoekstrategie

Zoals hoger vermeld werden 4 studies die patiënten ≥ 15 jaar includeren opgenomen in de analyse. Hoewel dit niet strookt met ons inclusie criterium zijn we van mening dat de hieruit vloeiende toevoeging van 330 patiënten een meerwaarde biedt. Immers in het UZ Gent bijvoorbeeld wordt de leeftijdsgrens van 15 jaar gehanteerd om een patiënt al dan niet op een volwassenenafdeling van IZ op te nemen. Vanaf 15 jaar wijkt de menselijke anatomie en fysiologie namelijk niet meer dermate af van een volgroeide situatie.

Hoewel het includeren van case-reports het aantal patiënten zou verhogen, werd geopteerd dit niet te doen. Deze artikels worden inderdaad vaak net gepubliceerd omwille van het uitzonderlijke karakter (bv. bijzonder lange ECMO-duur, zeldzame indicaties, ...) ervan. In **tabel 7.1** in **bijlage** worden slechts 2 patiënten gerapporteerd bij Buckley E. et al. (2010), maar in het artikel betreffen het er 4.(49) Twee patiënten zijn echter jonger dan 18 jaar, zodat zij niet mee werden geanalyseerd.

Verder vermelden we dat 35 publicaties niet gratis online toegankelijk waren, ondanks de extra toegang via de Universiteit Gent. Mogelijks investeert de universiteit in meer gerenommeerde tijdschriften, waardoor er twijfel rees over de kwaliteit van de ontoegankelijke artikels. Er werd dan ook geopteerd niet (gratis) te registreren in extra databanken.

Een andere kanttekening dient te worden gemaakt bij het feit dat de eerste auteur in sommige gevallen werd gecontacteerd met de vraag naar data. Slechts enkelen gingen hierop in. Dit kan leiden tot een bias.

Tot slot dienen we op te merken dat studies waarin alle patiënten RRT kregen of net niemand een renale complicatie vertoonde, werden geëxcludeerd. Dit heeft te maken met de statistische analyse (zie **2.5 Statistische analyse**). Het moge duidelijk zijn dat hiermee veel gegevens verloren gaan en ook hierachter een bias schuilt. In dit kader kunnen we ook alle studies vermelden die gewoonweg niets over de renale functie tijdens ECMO rapporteren.

4.2 Epidemiologische gegevens

Gezien het grote aantal patiënten dat met de venoarteriële modaliteit werd behandeld kunnen we besluiten dat onze resultaten voornamelijk van toepassing zijn op patiënten die cardiorespiratoir lijden vertonen.

Wat de ouderdom betreft van onze populatie moeten we in het achterhoofd houden dat onze resultaten werden bekomen op basis van de gerapporteerde gemiddelde leeftijd in de individuele studies. Dit vormt een beperking. Hoewel een analyse op basis van de originele data meer betrouwbare informatie oplevert is deze methode onrealistisch: auteurs kunnen / willen vaak geen data delen. We hebben dan ook gekozen het kengetal te gebruiken waarover het vaakst werd gerapporteerd, in dit geval het gemiddelde. Dit wordt in 73% van de studies vermeld. Hoewel in **tabel 7.1** in **bijlage** de mediaan leeftijd wordt vermeld bij Bréchet N. et al. (2013) kon het gemiddelde worden berekend op basis van data uit de publicatie.(50) Chen Y. et al. (2003), Chen Y. et al. (2004), Kolla S. et al. (1997) rapporteren de gemiddelde ouderdom van ‘survivors’ en ‘non survivors’ gescheiden.(22, 48, 52) Hieruit werd de gemiddelde leeftijd per studie berekend.

Onze studie toont een mortaliteit aan van 62%, wat in de buurt ligt van deze die door Cheng R. et al. (2013) wordt gerapporteerd in zijn meta-analyse, nl. 65.1 %.(52) Aangezien we slechts 6 gemeenschappelijke publicaties includeren en 14 niet-gemeenschappelijke wijst dit enigszins in de richting dat onze gegevens representatief zijn voor een grotere groep.

Verder vermeldt de meta-analyse van Cheng R. et al. (2013) dat er 46.0% (36.7% - 55.5%) van de geïncludeerde patiënten RRT-dependant waren tijdens ECMO. Dit benadert het resultaat dat onze analyse opleverde: 45%. Weliswaar moet er rekening worden gehouden met het feit dat deze studie enkel patiënten includeert die ECMO krijgen voor de behandeling van cardiogene shock of hartstilstand bij volwassenen, terwijl ons indicatiegebied veel breder is. Verder rapporteert hij een prevalentie van 55.6% (35.5% - 74.0%) wat betreft AKI, niet verder gedefinieerd. Deze verschilt niet significant van de prevalentie van nierinsufficiëntie in onze studiebevolking, nl. 44%. Zangrillo A. et al. (2013) heeft het over 52% van de patiënten die lijden aan een vorm van nierinsufficiëntie dat CVVH vereist. Deze auteur is niet restrictief wat de indicaties voor ECMO betreft.(53)

4.3 Karakteristieken van de geïncludeerde studies

Er werd getracht op een grafische manier een overzicht te geven van de kwaliteit van de geïncludeerde studies. Hierbij mogen we niet uit het oog verliezen dat dit een literatuurstudie over kritisch zieke patiënten betreft. Zo vonden we o.m. de criteria ‘in-/exclusiecriteria vermeld?’ niet gepast, omdat dergelijke studies vaak geen (strikte) inclusiecriteria opleggen gezien de kleine doelpopulatie. Om toch een idee te krijgen over de kwaliteit van de artikels werd geopteerd te vermelden hoeveel er in een A1-tijdschrift werden gepubliceerd. Zo kan men uit **figuur 3.2** afleiden dat ca. 90% van de artikels terug te vinden is op Web of Science.

Zoals in de inleiding vermeld, wordt ECMO zelden toegepast. Het patiënten aantal is dan ook sterk afhankelijk van de studieopzet en -duur. De geïncludeerde studies tellen gemiddeld 92 patiënten, maar de standaard deviatie bedraagt 127, zodat het duidelijk moge zijn dat er een grote spreiding heerst. De mediaan van het aantal ECMO-patiënten per studie bedraagt 50.

We zijn van oordeel dat men vanaf 10 ECMO-patiënten van een relatief groot aantal kan spreken gezien de lage prevalentie. Vandaar dat we dit getal gebruiken in **figuur 3.2**.

Iets meer dan de helft (55%) van de artikels geeft specifieke informatie i.v.m. comorbiditeiten van de ECMO-patiënten. We vinden dit belangrijk omdat dit een beter beeld geeft van de bestudeerde patiënten. Het extracorporele circuit is inderdaad niet de enige factor die een invloed heeft op de nierfunctie.

Om na te gaan hoe de nierfunctie evolueert onder ECMO dienen we kennis te hebben over zowel renale comorbiditeit als over de nierfunctie op het moment van de ECMO-inplantatie (t_0 : $t = 0$). Terwijl over het eerste in quasi 50 % van de publicaties wordt gerapporteerd, is dit al veel minder voor de nierfunctie op t_0 (**figuur 3.2**). In de literatuur wordt soms in plaats van t_0 de nierfunctie bij admisie of in de periode ‘pre-ECMO’, wat niet nader wordt gedefinieerd, vermeld. Dit gebrek aan informatie en uniformiteit maakt het zeer moeilijk de gegevens op een consequente manier te analyseren. Immers, de periode ‘pre-ECMO’ kan zowel data pre- als postheeskunde inhouden.

De meerderheid (80%) van de publicaties vermeldt de overleving van patiënten die aan AKI lijden (**figuur 3.2**). Dit vloeit voort uit het feit dat enkel deze artikels die de overleving

rapporteren werden geselecteerd voor de meta-analyse. Van de overige 20% werden data m.b.t. overleving verkregen dankzij het mailcontact met de eerste auteur.

Zoals vermeld in **2.2 Inclusiecriteria** werden enkel publicaties geïncludeerd die gegevens over de nierfunctie tijdens ECMO rapporteren. Slechts circa tien procent vermeldt het tijdstip waarop deze gegevens werden bepaald. Zo weten we bijvoorbeeld in de overgrote meerderheid van de gevallen niet op welk moment van de ECMO-therapie de patiënten aan RRT kwamen. Indien we de evolutie van het aantal mensen aan RRT longitudinaal konden opvolgen, zou dit helpen bij de interpretatie.

In dit kader is het ook belangrijk na te gaan hoe de nierfunctie evolueert na het ziekenhuisontslag. Ongeveer de helft van het aantal publicaties rapporteert een follow-up m.b.t. overleving, terwijl een minderheid iets over de nierfunctie vermeldt. Zo rapporteert Sung K. et al. (2006) dat er geen noemenswaardige gebeurtenissen waren, Park M. et al. (2012) laat ons weten dat de overlevenden vrij van RRT bleven tijdens de follow-up.(38, 54) In de studie van Vanzetto G. et al. (2009) heeft blijkbaar niemand ‘significant’ nierinsufficiëntie overgehouden.(43)

Geen van de studies kreeg financiële steun vanuit de industrie, terwijl 82% een beurs kreeg via de overheid.

4.4 Analyses

Aan de hand van **tabel 7.1** in **bijlage** kan men vaststellen dat 4 artikels van Chen werden geïncludeerd. We willen echter bemerken dat sommige gedeeltelijk overlappen qua studiepopulatie. In de analyses werd hiermee rekening gehouden. De publicatie die de langste inclusieperiode hanteerde werd telkens verkozen in geval van duplicaat.

De heterogeniteit van de studies wordt ingeschat m.b.v. de I^2 -test van Higgins J. et al. (2002).(33) Zoals uit **tabel 3.1** blijkt is de kans dat de studies onderling niet vergelijkbaar zijn groot in enkele analyses. Dit kan o.m. het gevolg zijn van publicatiebias en methodologische tekortkomingen. Anderzijds valt op dat de studie van Chen Y. et al. (2011) en Yan X. et al. (2010) blijkbaar sterk homogeen zijn m.b.t. de overleving in functie van de RIFLE-stadia.(44,

46) Chen Y. et al. includeerde zowel patiënten met cardiogene shock (80%), met ARDS (19%) en met multipale traumata (1%), terwijl Yan X. et al. enkel postcardiotomie patiënten onderzocht. De eerste auteur excludeerde patiënten die binnen de 48h na het opstarten van ECMO stierven, terwijl Yan X. et al. patiënten excludeerde die dialyse of een niertransplantatie hadden ondergaan voor de hartoperatie. We kunnen dus stellen dat patiënten die er slecht aan toe zijn (m.b.t. de nierfunctie) in beide studies niet werden opgenomen. Mogelijks verklaart dit het resultaat.

4.5 Resultaten

Vooraleer de analyses in detail te behandelen is het belangrijk te benadrukken dat de cijfers afhankelijk zijn van de geïncludeerde populatie. Zij mogen dus niet worden veralgemeend.

In twee gevallen is er sprake van outliers. Zo wijst het relatief risico m.b.t. overleving bij Hemilla M. et al. (2004) in het voordeel van RRT in vergelijking met geen RRT (**figuur 3.15**).⁽⁵⁵⁾ Dit kan te maken hebben met het feit dat de ECMO-indicatie in deze studie ARDS betreft. Door middel van RRT kan men inderdaad het overtollige vocht verwijderen en de beademing verbeteren. Dit kan de overleving ten goede komen. Een andere outlier betreft Chen Y. et al. (2011).⁽⁴⁴⁾ Hij rapporteert een langere gemiddelde ECMO-duur bij patiënten die het ziekenhuis levend verlaten in vergelijking met deze die zijn overleden. In deze studie werd een soort preselectie m.b.t. prognose uitgevoerd: patiënten die stierven binnen de 48h nadat ECMO werd opgestart werden geëxcludeerd. Dit impliceert dat men zich heeft toegelegd op de minder kritische patiënten die een gunstigere prognose hebben. De ECMO-therapie werd voor deze patiënten dan ook maximaal benut.

Hieronder zal de rationale achter enkele bevindingen worden verwoord.

Allereerst willen we stilstaan bij het feit dat er geen verschil in mortaliteit kan worden aangetoond tussen patiënten die reeds aan RRT werden onderworpen vooraleer ECMO werd opgestart en dezen die geen RRT kregen pre-ECMO (**figuur 3.4**). Een mogelijke verklaring is te vinden in het feit dat men terughoudend is RRT op te starten bij patiënten die een slechte prognose hebben. In dat geval is sprake van selectie bias.

Er kan geen significant voordeel worden aangetoond voor een lagere gemiddelde serum creatinine concentratie op het moment van ziekenhuisopname (**figuur 3.5**). Deze conclusie is echter gebaseerd op slechts 2 studies met een beperkt aantal patiënten.

Daarentegen toont **figuur 3.6** dat een lagere gemiddelde serum creatinine concentratie in de ‘pre-ECMO’ periode wordt geassocieerd met een lagere mortaliteit. Hoewel deze periode zowel de toestand bij opname op IZ kan inhouden, of de situatie pre-heelkunde, dan wel post-heelkunde, etc. werd op basis van 194 patiënten een significant resultaat bekomen. Analoog was een lagere gemiddelde serum creatine concentratie op het tijdstip van ECMO-implantatie geassocieerd met een lagere mortaliteit (**figuur 3.7**).

De associatie in **figuur 3.7** is sterker dan in **figuur 3.6**. We kunnen dit verklaren door de grotere uniformiteit in de populatie op het moment van ECMO-implantatie in vergelijking met in de ‘pre-ECMO’ periode. Immers, patiënten moeten voldoen aan bepaalde criteria alvorens men tot ECMO overgaat (zie **1.4 Indicaties en contra-indicaties voor ECMO**). De invloed van confounders wordt aldus gereduceerd, zodat men een uitspraak kan doen over de associatie tussen AKI en mortaliteit: hoe slechter de nierfunctie (cf. hogere serum creatinine concentratie), hoe meer dit getuigt van een kritisch zieke toestand.

Slechts weinig auteurs baseren zich op andere parameters dan de gemiddelde serum creatinine concentratie om de nierfunctie weer te geven. Anderzijds wordt de 24uurs-creatinineklaring zelden gerapporteerd. Aangezien diurese een belangrijke klinische parameter is staan we verstuurd dat deze niet frequent wordt gerapporteerd: slechts 4 artikels vinden dit het vermelden waard.(40-43) Het feit dat de gemiddelde ureum- (of BUN-) concentratie geen goede inschatting van de nierfunctie toelaat verklaart waarschijnlijk dat hier slechts in 2 artikels melding van wordt gemaakt.(40, 46)

Verder kunnen we besluiten dat patiënten die volgens de AKIN-classificatie niet aan nierinsufficiëntie lijden 48h nadat ECMO werd opgestart een significant lagere mortaliteit vertonen in vergelijking met deze die wel een vorm van nierinsufficiëntie hebben. Hoe hoger het stadium hoe sterker het relatief risico wordt geassocieerd met mortaliteit.

Analoog leren we uit de **figuren 3.9 – 3.14** dat een hoger stadium in de AKIN- classificatie een groter relatief risico inhoudt op overlijden in vergelijking met lagere stadia. Dit betekent dat de AKIN-classificatie ook in de subpopulatie van ECMO-patiënten een predictieve

waarde m.b.t. mortaliteit lijkt in te houden. Dit werd in het verleden reeds door o.m. Yan X. et al. (2010) en Chang W. et al. (2012) aangetoond.(46, 56) Voordien toonde Lin C. et al. (2006) reeds de prognostische waarde van de RIFLE-classificatie in 46 ECMO- patiënten aan. Deze studie omvatte een populatie met een gemiddelde leeftijd van 48 ± 24 jaar. Een deel onderging VV-, een ander deel VA-ECMO.(57)

Een meta-analyse biedt echter het voordeel dat een grotere patiëntenpopulatie wordt onderzocht en dat potentieel methodologische tekortkomingen van een studie minder impact hebben op het resultaat. Een nadeel is echter dat men in de meeste gevallen niet over de ruwe data beschikt. In een poging dit te verhelpen kan men zich wenden tot de ELSO-database. We hebben dit tijdens onze studie overwogen, maar de Universiteit Gent heeft hier op dit ogenblik nog geen toegang tot. Dit spoor kan worden geëxploreerd in verder onderzoek.

Hoewel duidelijke classificaties voor acute nierinsufficiëntie bestaan, maken slechts 3 auteurs hier gebruik van. Hierbij dienen we te bemenen dat meer dan een kwart van de studies verscheen vooraleer de consensusdefinities werden gepubliceerd. Het gebrek aan uniformiteit leidt ertoe dat de studies niet samen kunnen worden geanalyseerd en het resultaat dus ook minder zekerheid biedt.

Een andere manier waarop informatie omtrent de nierfunctie werd weergegeven is door het aantal RRT-patiënten te rapporteren. Zo kon op basis van 3365 patiënten worden geconcludeerd dat concomitante RRT tijdens ECMO wordt geassocieerd met een hogere mortaliteit (**figuur 3.15**). Men dient zich inderdaad ervan te vergewissen dat net deze patiënten waarbij RRT wordt opgestart ernstiger ziek zijn (cf. multi orgaan falen) en aldus een hogere kans op overlijden hebben. Hier is dus waarschijnlijk sprake van een bias. Anderzijds mogen we niet uit het oog verliezen dat RRT een levensreddende therapie betreft, bvb. bij patiënten met anurie. Mason D. et al. (2006) benadrukt inderdaad de invloed van hemodynamische instabiliteit, het gebruik van vasopressoren, eventuele sepsis, een extracorporeel circuit en ten slotte nefrotoxische medicatie op de nieren. Hij stelt dan ook dat de nood aan dialyse de multifactoriële schade aan de nieren weergeeft bij ECMO-patiënten.(58)

Bagshaw S. et al. (2013) bestudeert de overleving van IZ-patiënten die al dan niet RRT krijgen. Hij komt tot het besluit dat de mortaliteit hoger is bij patiënten die omwille van

therapiebeperking en/of hogere leeftijd geen RRT krijgen, maar lager bij patiënten bij wie RRT wordt ontzegd omwille van een adequate diurese en/of randindicatie voor RRT.(59)

Uit het vorige kunnen we dan ook besluiten dat hoewel er een significant verschil in mortaliteit bestaat tussen patiënten die RRT krijgen en deze die geen RRT krijgen we voorzichtig moeten blijven met de interpretatie. De meerderheid van de artikels vermeldt inderdaad geen reden waarom RRT al dan niet werd opgestart. Het voorbeeld van Bagshaw S. et al. (2013) toont aan dat we niet alle RRT- of non-RRT-patiënten over 1 kam mogen scheren. Het uitvoeren van subanalyses (vb. naar leeftijd, naar comorbiditeit, ...) lijkt aldus opportuun en vormt een basis voor verder onderzoek.

Hoewel data die de relatie in tijd weergeven tussen de start van ECMO en de start van RRT interessant zijn om het verband tussen ECMO en AKI te bestuderen worden deze zelden gerapporteerd.

Verder werd met oog op het financiële aspect nagegaan of het al dan niet krijgen van concomitante RRT een verschil in ECMO-duur betekent. Slechts 1 auteur rapporteert hierover. Op basis van deze 10 patiënten kan geen significant verschil worden aangetoond.(47) Een grotere studiepopulatie moet worden onderzocht om hierover uitsluitsel te geven.

Hiernaast lijkt het relevant te onderzoeken welke associatie bestaat tussen AKI, verblijfsduur op IZ / in het ziekenhuis en mortaliteit. In het verleden rapporteerden Rici Z. en Ronco C. (2012) reeds een langere IZ-opname voor patiënten met AKI.(12)

Uit **figuur 3.17** kunnen we concluderen dat een hogere serum creatinine concentratie 48h na de implantatie van ECMO gepaard gaat met een hogere mortaliteit. De verklaring hiervoor ligt volledig in lijn met vorige: een slechtere nierfunctie (cf. hogere serum creatinine concentratie) getuigt van een kritisch ziekere toestand (cf. MOF).

Anderzijds kan op 24h na t_0 geen significant verschil in serum creatinine concentratie worden aangetoond tussen overlevenden en overledenen (**figuur 3.16**). Een mogelijke verklaring hiervoor is te vinden in de heterogeniteit van de populatie op dat moment. Deze heterogeniteit is minder uitgesproken op 48h na t_0 aangezien dan zowel patiënten met een duidelijk betere prognose als deze met een duidelijk slechtere prognose niet meer zullen worden behandeld

met ECMO. De eerste groep zal inderdaad reeds werden ‘geweened’, terwijl de andere groep dood zal zijn op 48h.

Ten slotte toont **figuur 3.18** dat een gemiddelde serum creatinine concentratie ≥ 1.5 mg/dL tijdens ECMO geen significant hoger risico op overlijden inhoudt in vergelijking met een lagere concentratie. De analoge associatie tussen mortaliteit en een gemiddelde serum creatinine concentratie ≥ 3.0 mg/dL is echter wel significant (**figuur 3.19**). Waarschijnlijk speelt ‘confounding’ hier een rol: een hogere serum creatinine concentratie wijst inderdaad op een toestand van ernstige ziekte en dus op een groter risico voor overlijden.

4.6 Limitaties

Zoals vermeld onder **2.2 Inclusiecriteria** werd een uitzondering gemaakt m.b.t. het leeftijds criterium voor 4 studies, omdat het grote studies betroffen. Hier is dus sprake van een selectiebias.

Omwille van ethische redenen wordt de toepassing van ECMO in een gerandomiseerd studieverband bemoeilijkt. We vermoeden dat de individuele studies een retrospectief opzet hadden. Hieromtrent heerst echter onduidelijkheid in sommige gevallen. Het retrospectieve aspect leidt eveneens tot de nodige onzekerheid aangezien de kans bestaat dat de auteurs vooral aandacht schonken aan resultaten die zouden leiden tot publicatie. In een poging dit risico te reduceren werden case-reports geëxcludeerd.

De resultaten van de meta-analyse zijn slechts van toepassing op de populatie die werd onderzocht, nl. enkel op ECMO-patiënten wiens overleving op transparante wijze werd gerapporteerd. Hier kan sprake zijn van selectie bias. Grote voorzichtigheid is dan ook geboden bij het extrapoleren van de bevindingen naar een algemene ECMO populatie.

In de meerderheid van de studies wordt gebruik gemaakt van het kengetal ‘gemiddelde’ om data te rapporteren. Dit is echter enkel correct indien de gegevens Gaussiaans zijn verdeeld.

Gezien het gebrek aan ruwe data dienen we echter te vertrouwen op het gerapporteerde kengetal. Dit brengt een potentiële onder- of overschatting met zich mee.

Ook zijn we ons bewust van het feit dat het een zeer heterogene populatie betreft. Zo wordt er bijvoorbeeld in de meta-analyse geen onderscheid gemaakt tussen patiënten die worden behandeld met VV-ECMO en deze die worden onderworpen aan VA-ECMO. Zoals hoger vermeld kan men m.b.v. subanalyses hieraan proberen te verhelpen.

Een volgend punt van kritiek is te vinden in de definitie van het eindpunt. In deze studie werd de associatie nagegaan tussen verscheidene parameters en mortaliteit op het moment van ziekenhuisontslag. Het moge duidelijk zijn dat dit een onderschatting kan betekenen aangezien geen rekening wordt gehouden met mortaliteit door bvb. ‘non-recovery’ van de nierfunctie tijdens follow-up. De gegevens over de nierfunctie tijdens follow-up zijn echter schaars.

Verder dienen we nogmaals te benadrukken dat mensen die ECMO ondergaan kritisch zieke patiënten zijn. Het is dus enigszins artificieel enkel op de nierfunctie te concentreren aangezien er in dit geval sprake is van multimorbiditeit. Bovendien wordt ECMO vaak post-operatief opgestart waarbij we de invloed van heelkunde op de nierfunctie niet mogen minimaliseren.

Tot slot willen we stilstaan bij de studieduur van de geïncludeerde studies.

De relatief lange studieperiode houdt in dat de toegepaste technieken en methodes in het begin en op het einde van de studie mogelijks niet vergelijkbaar zijn. Hierbij denken we o.m. aan ander personeel dat bvb. de ECMO-canulatie uitvoert, maar ook aan het ECMO- en het dialyse systeem zelf. Verder komen er ook steeds nieuwe geneesmiddelen, behandelingen en machines op de markt die de overleving van IZ-patiënten beïnvloeden. De invloed van bovenvermelde zaken op mortaliteit wordt niet duidelijk in de literatuur omschreven.

5. Conclusie

AKI komt frequent voor bij ECMO-patiënten. In de literatuur werden 4 verschillende definities weerhouden voor AKI. Daarnaast rapporteren verscheidene auteurs over de nierfunctie (vb. gemiddelde serum creatinine concentratie, diurese, ...), maar zonder een definitie voor AKI voorop te stellen. Tot op heden wordt de consensusdefinitie voor AKI slechts in een beperkt aantal studies gebruikt.

AKI heeft een belangrijke impact op de mortaliteit, met een stijging van het risico op overlijden naarmate de ernst van AKI toeneemt.

6. Referentielijst

1. Roosens C. De niet te ventileren patient: en wat dan? Jaarboek voor de Intensievezorgenverpleegkundige. 2011.
2. Sidebotham D, McGeorge A, McGuinness S, Edwards M, Willcox T, Beca J. Extracorporeal membrane oxygenation for treating severe cardiac and respiratory failure in adults: part 2-technical considerations. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2010 Feb;24(1):164-72.
3. Lindstrom SJ, Pellegrino VA, Butt WW. Extracorporeal membrane oxygenation. *The Medical journal of Australia*. 2009 Aug 3;191(3):178-82.
4. Clark JB, Guan Y, McCoach R, Kunselman AR, Myers JL, Undar A. An investigational study of minimum rotational pump speed to avoid retrograde flow in three centrifugal blood pumps in a pediatric extracorporeal life support model. *Perfusion*. 2011 May;26(3):185-90.
5. Bennett M, Horton S, Thuys C, Augustin S, Rosenberg M, Brizard C. Pump-induced haemolysis: a comparison of short-term ventricular assist devices. *Perfusion*. 2004 Mar;19(2):107-11.
6. Hoste E, KJ, Katz N., Rosner M., Haase M., Ronco C. Epidemiology of Acute Kidney Injury. *Contrib Nephrol*. 2010;165:1-8.
7. Valette X, du Cheyron D. A critical appraisal of the accuracy of the RIFLE and AKIN classifications in defining "acute kidney insufficiency" in critically ill patients. *Journal of critical care*. 2013 Apr;28(2):116-25.
8. Waikar SS, Liu KD, Chertow GM. Diagnosis, epidemiology and outcomes of acute kidney injury. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2008 May;3(3):844-61.
9. Schrier RW, Wang W. Acute renal failure and sepsis. *The New England journal of medicine*. 2004 Jul 8;351(2):159-69.
10. Langenberg C, Bagshaw SM, May CN, Bellomo R. The histopathology of septic acute kidney injury: a systematic review. *Critical care*. 2008;12(2):R38. PubMed PMID: 18325092.
11. Calzavacca P, May CN, Bellomo R. Glomerular haemodynamics, the renal sympathetic nervous system and sepsis-induced acute kidney injury. *Nephrol Dial Transplant*. 2014 Mar 11.
12. Ricci Z, Ronco C. New insights in acute kidney failure in the critically ill. *Swiss medical weekly*. 2012;142:w13662.
13. Thurman JM. Triggers of inflammation after renal ischemia/reperfusion. *Clinical immunology*. 2007 Apr;123(1):7-13. PubMed PMID: 17064966.
14. Haase M, Shaw A. Acute kidney injury and cardiopulmonary bypass: special situation or same old problem? *Contrib Nephrol*. 2010;165:33-8.
15. Pieri M, Agracheva N, Bonaveglio E, Greco T, De Bonis M, Covello RD, et al. Bivalirudin versus heparin as an anticoagulant during extracorporeal membrane oxygenation: a case-control study. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2013 Feb;27(1):30-4.
16. Voss B, Krane M, Jung C, Brockmann G, Braun S, Gunther T, et al. Cardiopulmonary bypass with physiological flow and pressure curves: pulse is unnecessary! *Eur J Cardiothorac Surg*. 2010 Jan;37(1):223-32.
17. Serraino GF, Marsico R, Musolino G, Ventura V, Gulletta E, Sante P, et al. Pulsatile cardiopulmonary bypass with intra-aortic balloon pump improves organ function and reduces endothelial activation. *Circ J*. 2012;76(5):1121-9.
18. Legrand M, Dupuis C, Simon C, Gayat E, Mateo J, Lukaszewicz AC, et al. Association between systemic hemodynamics and septic acute kidney injury in critically ill patients: a retrospective observational study. *Critical care*. 2013;17(6).
19. Haase M, Haase-Fielitz A, Bellomo R. Cardiopulmonary bypass, hemolysis, free iron, acute kidney injury and the impact of bicarbonate. *Contrib Nephrol*. 2010;165:28-32.

20. Haase M, Bellomo R, Haase-Fielitz A. Novel biomarkers, oxidative stress, and the role of labile iron toxicity in cardiopulmonary bypass-associated acute kidney injury. *J Am Coll Cardiol*. 2010 May 11;55(19):2024-33.
21. Sponsel HT, Alfrey AC, Hammond WS, Durr JA, Ray C, Anderson RJ. Effect of iron on renal tubular epithelial cells. *Kidney Int*. 1996 Aug;50(2):436-44.
22. Yap HJ, Chen YC, Fang JT, Huang CC. Combination of continuous renal replacement therapies (CRRT) and extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) for advanced cardiac patients. *Renal failure*. 2003 Mar;25(2):183-93.
23. Schrier RW. Cardiorenal versus renocardiac syndrome: is there a difference? *Nat Clin Pract Nephrol*. 2007 Dec;3(12):637.
24. Peek GJ, Elbourne D, Mugford M, Tiruvoipati R, Wilson A, Allen E, et al. Randomised controlled trial and parallel economic evaluation of conventional ventilatory support versus extracorporeal membrane oxygenation for severe adult respiratory failure (CESAR). *Health Technol Assess*. 2010 Jul;14(35):1-46.
25. Case J, Khan S, Khalid R, Khan A. Epidemiology of acute kidney injury in the intensive care unit. *Critical care research and practice*. 2013;2013:479730.
26. Askenazi DJ, Selewski DT, Paden ML, Cooper DS, Bridges BC, Zappitelli M, et al. Renal replacement therapy in critically ill patients receiving extracorporeal membrane oxygenation. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2012 Aug;7(8):1328-36.
27. Clec'h C, Darmon M, Lautrette A, Chemouni F, Azoulay E, Schwebel C, et al. Efficacy of renal replacement therapy in critically ill patients: a propensity analysis. *Critical care*. 2012 Dec 19;16(6):R236.
28. Skogby M, Adrian K, Friberg LG, Mellgren G, Mellgren K. Influence of hemofiltration on plasma cytokine levels and platelet activation during extra corporeal membrane oxygenation. *Scand Cardiovasc J*. 2000 Jun;34(3):315-20.
29. Shen J, Yu W, Chen Q, Shi J, Hu Y, Zhang J, et al. Continuous renal replacement therapy (CRRT) attenuates myocardial inflammation and mitochondrial injury induced by venovenous extracorporeal membrane oxygenation (VV ECMO) in a healthy piglet model. *Inflammation*. 2013 Oct;36(5):1186-93.
30. Messiaen P, Wensing AMJ, Fun A, Nijhuis M, Brusselaers N, Vandekerckhove L. Clinical Use of HIV Integrase Inhibitors: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PloS one*. 2013 Jan 9;8(1).
31. Elwood M. Forward projection - using critical appraisal in the design of studies. *Int J Epidemiol*. 2002 Oct;31(5):1071-3.
32. Schroll JB, Moustgaard R, Gotzsche PC. Dealing with substantial heterogeneity in Cochrane reviews. Cross-sectional study. *BMC medical research methodology*. 2011;11:22.
33. Higgins JPT, Thompson SG. Quantifying heterogeneity in a meta-analysis. *Stat Med*. 2002 Jun 15;21(11):1539-58.
34. Chen JS, Ko WJ, Yu HY, Lai LP, Huang SC, Chi NH, et al. Analysis of the outcome for patients experiencing myocardial infarction and cardiopulmonary resuscitation refractory to conventional therapies necessitating extracorporeal life support rescue. *Crit Care Med*. 2006 Apr;34(4):950-7.
35. Vincent JL, de Mendonca A, Cantraine F, Moreno R, Takala J, Suter PM, et al. Use of the SOFA score to assess the incidence of organ dysfunction/failure in intensive care units: results of a multicenter, prospective study. Working group on "sepsis-related problems" of the European Society of Intensive Care Medicine. *Crit Care Med*. 1998 Nov;26(11):1793-800.
36. Magovern GJ, Jr., Simpson KA. Extracorporeal membrane oxygenation for adult cardiac support: the Allegheny experience. *Ann Thorac Surg*. 1999 Aug;68(2):655-61.
37. Garcia JP, Kon ZN, Evans C, Wu Z, Iacono AT, McCormick B, et al. Ambulatory veno-venous extracorporeal membrane oxygenation: innovation and pitfalls. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*. 2011 Oct;142(4):755-61.

38. Sung K, Lee YT, Park PW, Park KH, Jun TG, Yang JH, et al. Improved survival after cardiac arrest using emergent autoprimering percutaneous cardiopulmonary support. *Ann Thorac Surg.* 2006 Aug;82(2):651-6.
39. Wigfield CH, Lindsey JD, Steffens TG, Edwards NM, Love RB. Early institution of extracorporeal membrane oxygenation for primary graft dysfunction after lung transplantation improves outcome. *J Heart Lung Transplant.* 2007 Apr;26(4):331-8.
40. Pagani FD, Aaronson KD, Swaniker F, Bartlett RH. The use of extracorporeal life support in adult patients with primary cardiac failure as a bridge to implantable left ventricular assist device. *Ann Thorac Surg.* 2001 Mar;71(3 Suppl):S77-81; discussion S2-5.
41. Luo XJ, Wang W, Hu SS, Sun HS, Gao HW, Long C, et al. Extracorporeal membrane oxygenation for treatment of cardiac failure in adult patients. *Interactive cardiovascular and thoracic surgery.* 2009 Aug;9(2):296-300.
42. Combes A, Leprince P, Luyt CE, Bonnet N, Trouillet JL, Leger P, et al. Outcomes and long-term quality-of-life of patients supported by extracorporeal membrane oxygenation for refractory cardiogenic shock. *Crit Care Med.* 2008 May;36(5):1404-11.
43. Vanzetto G, Akret C, Bach V, Barone G, Durand M, Chavanon O, et al. [Percutaneous extracorporeal life support in acute severe hemodynamic collapses: single centre experience in 100 consecutive patients]. *The Canadian journal of cardiology.* 2009 Jun;25(6):e179-86.
44. Chen YC, Tsai FC, Chang CH, Lin CY, Jenq CC, Juan KC, et al. Prognosis of patients on extracorporeal membrane oxygenation: the impact of acute kidney injury on mortality. *Ann Thorac Surg.* 2011 Jan;91(1):137-42.
45. Kim TH, Lim C, Park I, Kim DJ, Jung Y, Park KH. Prognosis in the patients with prolonged extracorporeal membrane oxygenation. *The Korean journal of thoracic and cardiovascular surgery.* 2012 Aug;45(4):236-41.
46. Yan X, Jia S, Meng X, Dong P, Jia M, Wan J, et al. Acute kidney injury in adult postcardiotomy patients with extracorporeal membrane oxygenation: evaluation of the RIFLE classification and the Acute Kidney Injury Network criteria. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2010 Feb;37(2):334-8.
47. Chen YS, Yu HY, Huang SC, Chiu KM, Lin TY, Lai LP, et al. Experience and result of extracorporeal membrane oxygenation in treating fulminant myocarditis with shock: what mechanical support should be considered first? *J Heart Lung Transplant.* 2005 Jan;24(1):81-7.
48. Chen YS, Ko WJ, Chi NH, Wu IH, Huang SC, Chen RJ, et al. Risk factor screening scale to optimize treatment for potential heart transplant candidates under extracorporeal membrane oxygenation. *Am J Transplant.* 2004 Nov;4(11):1818-25.
49. Buckley E, Sidebotham D, McGeorge A, Roberts S, Allen SJ, Beca J. Extracorporeal membrane oxygenation for cardiorespiratory failure in four patients with pandemic H1N1 2009 influenza virus and secondary bacterial infection. *Br J Anaesth.* 2010 Mar;104(3):326-9.
50. Brechot N, Luyt CE, Schmidt M, Leprince P, Trouillet JL, Leger P, et al. Venoarterial extracorporeal membrane oxygenation support for refractory cardiovascular dysfunction during severe bacterial septic shock. *Crit Care Med.* 2013 Jul;41(7):1616-26.
51. Kolla S, Awad SS, Rich PB, Schreiner RJ, Hirschl RB, Bartlett RH. Extracorporeal life support for 100 adult patients with severe respiratory failure. *Annals of surgery.* 1997 Oct;226(4):544-64; discussion 65-6.
52. Cheng R, Hachamovitch R, Kittleson M, Patel J, Arabia F, Moriguchi J, et al. Complications of extracorporeal membrane oxygenation for treatment of cardiogenic shock and cardiac arrest: a meta-analysis of 1,866 adult patients. *Ann Thorac Surg.* 2014 Feb;97(2):610-6.
53. Zangrillo A, Landoni G, Biondi-Zoccai G, Greco M, Greco T, Frati G, et al. A meta-analysis of complications and mortality of extracorporeal membrane oxygenation. *Critical care and resuscitation : journal of the Australasian Academy of Critical Care Medicine.* 2013 Sep;15(3):172-8.

54. Park M, Azevedo LC, Mendes PV, Carvalho CR, Amato MB, Schettino GP, et al. First-year experience of a Brazilian tertiary medical center in supporting severely ill patients using extracorporeal membrane oxygenation. *Clinics*. 2012 Oct;67(10):1157-63.
55. Hemmila MR, Rowe SA, Boules TN, Miskulin J, McGillicuddy JW, Schuerer DJ, et al. Extracorporeal life support for severe acute respiratory distress syndrome in adults. *Annals of surgery*. 2004 Oct;240(4):595-605; discussion -7.
56. Chang WW, Tsai FC, Tsai TY, Chang CH, Jenq CC, Chang MY, et al. Predictors of mortality in patients successfully weaned from extracorporeal membrane oxygenation. *PloS one*. 2012;7(8):e42687.
57. Lin CY, Chen YC, Tsai FC, Tian YC, Jenq CC, Fang JT, et al. RIFLE classification is predictive of short-term prognosis in critically ill patients with acute renal failure supported by extracorporeal membrane oxygenation. *Nephrol Dial Transplant*. 2006 Oct;21(10):2867-73.
58. Mason DP, Boffa DJ, Murthy SC, Gildea TR, Budev MM, Mehta AC, et al. Extended use of extracorporeal membrane oxygenation after lung transplantation. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*. 2006 Oct;132(4):954-60.
59. Bagshaw SM, Uchino S, Kellum JA, Morimatsu H, Morgera S, Schetz M, et al. Association between renal replacement therapy in critically ill patients with severe acute kidney injury and mortality. *Journal of critical care*. 2013 Dec;28(6):1011-8.
60. Bartlett RH, Roloff DW, Custer JR, Younger JG, Hirschl RB. Extracorporeal life support: the University of Michigan experience. *JAMA*. 2000 Feb 16;283(7):904-8.
61. Cheng A, Sun HY, Lee CW, Ko WJ, Tsai PR, Chuang YC, et al. Survival of septic adults compared with nonseptic adults receiving extracorporeal membrane oxygenation for cardiopulmonary failure: a propensity-matched analysis. *Journal of critical care*. 2013 Aug;28(4):532 e1-10.
62. Elsharkawy HA, Li L, Esa WA, Sessler DI, Bashour CA. Outcome in patients who require venoarterial extracorporeal membrane oxygenation support after cardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2010 Dec;24(6):946-51.
63. Fiser SM, Tribble CG, Kaza AK, Long SM, Zacour RK, Kern JA, et al. When to discontinue extracorporeal membrane oxygenation for postcardiotomy support. *Ann Thorac Surg*. 2001 Jan;71(1):210-4.
64. Fortenberry JD, Meier AH, Pettignano R, Heard M, Chambliss CR, Wulkan M. Extracorporeal life support for posttraumatic acute respiratory distress syndrome at a children's medical center. *Journal of pediatric surgery*. 2003 Aug;38(8):1221-6.
65. Hei F, Lou S, Li J, Yu K, Liu J, Feng Z, et al. Five-year results of 121 consecutive patients treated with extracorporeal membrane oxygenation at Fu Wai Hospital. *Artif Organs*. 2011 Jun;35(6):572-8.
66. Kielstein JT, Heiden AM, Beutel G, Gottlieb J, Wiesner O, Hafer C, et al. Renal function and survival in 200 patients undergoing ECMO therapy. *Nephrol Dial Transplant*. 2013 Jan;28(1):86-90.
67. Ko WJ, Lin CY, Chen RJ, Wang SS, Lin FY, Chen YS. Extracorporeal membrane oxygenation support for adult postcardiotomy cardiogenic shock. *Ann Thorac Surg*. 2002 Feb;73(2):538-45.
68. Lan C, Tsai PR, Chen YS, Ko WJ. Prognostic factors for adult patients receiving extracorporeal membrane oxygenation as mechanical circulatory support--a 14-year experience at a medical center. *Artif Organs*. 2010 Feb;34(2):E59-64.
69. Liu KS, Tsai FC, Huang YK, Wu MY, Chang YS, Chu JJ, et al. Extracorporeal life support: a simple and effective weapon for postcardiotomy right ventricular failure. *Artif Organs*. 2009 Jul;33(7):504-8.
70. Maj G, De Bonis M, Pieri M, Melisurgo G, Pappalardo F. Extracorporeal life support for refractory cardiac arrest: what is a good outcome? *Intensive care medicine*. 2012 Dec;38(12):2083-5.
71. Mendiratta P, Wei JY, Gomez A, Podrazik P, Riggs AT, Rycus P, et al. Cardiopulmonary resuscitation requiring extracorporeal membrane oxygenation in the elderly: a review of the Extracorporeal Life Support Organization registry. *ASAIO journal*. 2013 May-Jun;59(3):211-5.

72. Michaels AJ, Schriener RJ, Kolla S, Awad SS, Rich PB, Reickert C, et al. Extracorporeal life support in pulmonary failure after trauma. *The Journal of trauma*. 1999 Apr;46(4):638-45.
73. Oto T, Rosenfeldt F, Rowland M, Pick A, Rabinov M, Prevolos A, et al. Extracorporeal membrane oxygenation after lung transplantation: evolving technique improves outcomes. *Ann Thorac Surg*. 2004 Oct;78(4):1230-5.
74. Pokersnik JA, Buda T, Bashour CA, Gonzalez-Stawinski GV. Have changes in ECMO technology impacted outcomes in adult patients developing postcardiotomy cardiogenic shock? *Journal of cardiac surgery*. 2012 Mar;27(2):246-52.
75. Roch A, Lepaul-Ercole R, Grisoli D, Bessereau J, Brissy O, Castanier M, et al. Extracorporeal membrane oxygenation for severe influenza A (H1N1) acute respiratory distress syndrome: a prospective observational comparative study. *Intensive care medicine*. 2010 Nov;36(11):1899-905.
76. Slottosch I, Liakopoulos O, Kuhn E, Deppe AC, Scherner M, Madershahian N, et al. Outcomes after peripheral extracorporeal membrane oxygenation therapy for postcardiotomy cardiogenic shock: a single-center experience. *The Journal of surgical research*. 2013 May;181(2):e47-55.
77. Thiagarajan RR, Brogan TV, Scheurer MA, Laussen PC, Rycus PT, Bratton SL. Extracorporeal membrane oxygenation to support cardiopulmonary resuscitation in adults. *Ann Thorac Surg*. 2009 Mar;87(3):778-85.
78. Unosawa S, Sezai A, Hata M, Nakata K, Yoshitake I, Wakui S, et al. Long-term outcomes of patients undergoing extracorporeal membrane oxygenation for refractory postcardiotomy cardiogenic shock. *Surgery today*. 2013 Mar;43(3):264-70.
79. Wang JG, Han J, Jia YX, Zeng W, Hou XT, Meng X. Outcome of veno-arterial extracorporeal membrane oxygenation for patients undergoing valvular surgery. *PloS one*. 2013;8(5):e63924.
80. Wu MY, Lin PJ, Tsai FC, Haung YK, Liu KS, Tsai FC. Impact of preexisting organ dysfunction on extracorporeal life support for non-postcardiotomy cardiopulmonary failure. *Resuscitation*. 2008 Oct;79(1):54-60.
81. Wu MY, Lee MY, Lin CC, Chang YS, Tsai FC, Lin PJ. Resuscitation of non-postcardiotomy cardiogenic shock or cardiac arrest with extracorporeal life support: the role of bridging to intervention. *Resuscitation*. 2012 Aug;83(8):976-81.

Bijlage: tabel 7.1: overzicht van de geïncludeerde studies

Studie (ref.)	Periode	N _{ECMO}	Leeftijd (j) ^a	VV/VA-ECMO ^b (N)	sCr 'pre-ECMO' (mg/dL) ^c		Renale dysfunctie pre-ECMO	
					overlevenden	overledenen	overlevenden	overledenen
Bartlett R. 2000 (60)	1980-1998	177	/	110/67	/	/	/	overledenen /
Bréchet N. 2013 (50)	2008-2011	14	45 [28 - 66]	5/9	/	/	RRT: 3*	RRT: 1*
Buckley E. 2010 (49)	2009-2009	2	29 ± 2.8	0/2	t _g : 2.3 ± 0	t _g : 2.7 ± 0	RRT: 1	RRT: 1
Chen Y. 2004 (48)	1994-2001	78	16 - 65j	0/78	t _p : 1.60 ± 1.32	t _p : 1.98 ± 1.30	/	/
Chen Y. 2005 (47)	1994-2001	10	37.4 ± 14.7	/	t _g : sCr: 1.8 ± 0.9	t _g : sCr: 2.5 ± 1.4	RRT: 3	RRT: 1
Chen J. 2006 (34)	1994-2003	36	57 ± 10	0/36	/	/	RRT: 0	RRT: 4
Chen Y. 2011 (44)	2002-2008	102	47 ± 2	/	t _a : 1.0 ± 0.1	t _g : 1.5 ± 0.2	AKIN 0/1/2/3 op t ₀ : 21/6/9/7	AKIN 0/1/2/3 op t ₀ : 4/6/14/35
Chen Y. 2011 (44)	2002-2008	102	47 ± 2	/	t _p : 1.7 ± 0.1	t _p : 3.1 ± 0.2		
Cheng A. 2013 (61)	2001-2009	510*	/	/	/	/	RRT: 7*	RRT: 22*
Combes A. 2008 (42)	2003-2006	81	46 ± 16	0/81	t ₀ : 1.9 ± 1.0	t ₀ : 1.0 ± 1.0	/	/
Esharkawy H. 2010 (62)	1995-2005	233	/	0/233	t _p : 1.3 [1.0-1.9]	t _p : 1.2 [0.9-1.7]	/	/
Fiser S. 2001 (63)	1993-2000	51	61.0 ± 1.7	0/51	/	/	/	/
Fortenberry J. 2003 (64)	1991-2001	4	22.8 ± 4.6	3/1	/	/	0*	0*
Garcia J. 2011 (37)	2009-2009	10	45.1 ± 14.8	10/0	/	/	/	/
Hei F. 2011 (65)	2004-2009	68	49.2 ± 13.3	0/68	/	/	t _p : 0	t _p : 0
Hemmila M. 2004 (55)	1989-2003	255	38.4 ± 13.2	/	/	/	/	/
Kielstein J. 2012 (66)	2005-2010	200	46.0 ± ?	111/89	/	/	/	/
Kim T. 2012 (45)	2005-2011	26	56.6 ± 17.0	4/22	/	/	RF = exclusie criterium	RF = exclusie criterium
Ko W. 2002 (67)	1994-2000	76	56.8 ± 15.9	0/76	/	/	/	/
Kolla S. 1997 (51)	1990-1996	100	/	≥76/≥18**	/	/	/	/

a) gemiddelde ± SD; mediaan [IQR]

b) gedefinieerd op het moment van 'weaning'

c) t_g: moment van ziekenhuisopname, t_p: periode pre-ECMO (niet verder gedefinieerd), t₀: moment van ECMO-implantatie
afkortingen: N = aantal, ref. = referentie, RF = nierinsufficiëntie, RRT = renal replacement therapy, sCr = gemiddelde serum creatinine concentratie
*data verkregen van auteur; **verandering van ECMO-modaliteit onduidelijk

Bijlage: tabel 7.1: overzicht van de geïncludeerde studies (vervolg)

Studie (ref.)	Periode	N _{ECMO}	Leeftijd (j) ^a	VV/VA-ECMO ^b (N)	sCr 'pre-ECMO' (mg/dL) ^c		Renale disfunctie pre-ECMO	
					overlevenden	overledenen	overlevenden	overledenen
Lan C. 2010 (68)	1994-2008	607	53.8 ± 15.5	0/607	/	ESRD: 7	ESRD: 23	
Liu K. 2009 (69)	2002-2005	14	55.7 ± 15.4	0/14	t _p : 1.0 ± 0.2	/	/	
Luo X. 2009 (41)	2005-2008	45	49.0 ± 14.1	0/45	/	/	/	
Magovern G. 1999 (36)	1991-1997	55	62 ± 1.4	0/55	/	/	/	
Maj G. 2012 (70)	/	20	/	/	/	0*	0*	
Mendiratta P. 2013 (71)	1998-2009	99	70 [65 - 86]	0/98*	/	CKD: 0	CKD: 1	
						ARF: 0	ARF: 14	
Michaels A. 1999 (72)	1988-1997	30	26.3 ± 2.1	22/8	/	/	/	
Oto T. 2004 (73)	1990-2003	9	48.9 ± 14.3	2/7	/	/	/	
Pagani F. 2001 (40)	1996-2000	33	47 ± 11	0/33	/	/	/	
Park M. 2012 (54)	/	9	37 ± 16	/	/	RRT: 0*	RRT: 1*	
Pokersnik J. 2012 (74)	2005-2010	49	65 ± 13	0/49	/	/	/	
Roch A. 2010 (75)	2009-2010	9	49 [26 - 57]	6/3	/	t _p : RRT: 1	t _p : RRT: 0	
Slottosch I. 2013 (76)	2006-2010	77	60 ± 13	0/77	/	RF: 6	RF: 20	
Sung K. 2006 (38)	2003-2005	22	63 ± 14	0/22	/	/	/	
Thiagarajan R. 2009 (77)	1992-2007	295	52 [35 - 64]	≥9/≥269**	/	/	/	
Unosawa S. 2012 (78)	1992-2007	47	64.4 ± 12.5	0/47	/	/	/	
Vanzetto G. 2009 (43)	2002-2007	100	54 ± 17	0/100	/	ESRD: 0*	ESRD: 1*	
Wang J. 2013 (79)	2004-2011	87	65 ± 7	0/87	/	RF: 3	RF: 1	
Wigfield C. 2007 (39)	1991-2004	22	45.6 ± 13.3	2/20	/	/	/	
Wu M. 2008 (80)	2003-2007	45	48 ± ?	/	/	RRT: 0	RRT: 5	
Wu M. 2012 (81)	2003-2010	60	49 ± ?	0/60	/	/	/	
Yan X. 2010 (46)	2004-2008	67	50.5 ± 13.6	/	t _a : 0.89 ± 0.23	RRT = exclusiecriteria	RRT = exclusiecriteria	
					t _a : 0.88 ± 0.19			
Yap H. 2003 (22)	1998-2001	10	/	0/10	/	/	/	

a) gemiddelde ± SD; mediaan [IQR]

b) gedefinieerd op het moment van 'weaning'

c) t_p: moment van ziekenhuisopname, t_p: periode pre-ECMO (niet verder gedefinieerd)

afkortingen: (A)RF = acute nierinsufficiëntie, N = aantal, ref. = referentie, sCr = gemiddelde serum creatinine concentratie, CKD = chronic kidney disease, ESRD = end stage renal disease

*data verkregen van auteur; **verandering van ECMO-modaliteit onduidelijk

Bijlage: tabel 7.1: overzicht van de geïncludeerde studies (vervolg)

Studie (ref.)	Renale uitkomst ^d		ECMO-duur (h) ^e		Overleving (N) ^f	F.U.
	overlevenden	overledenen	overlevenden	overledenen		
Bartlett R. 2000 (60)	RRT: 24 sCr > 3 mg/dL: 16	RRT: 53 sCr > 3 mg/dL: 34	/	/	92 (52%)	/
Bréchet N. 2013 (50)	RRT: 6	RRT: 4	132 [48-288]	72 [24-168]	10 (71%)	13 mnd [?-?]
Buckley E. 2010 (49)	ARF: 1	ARF: 0	312 ± 0	120 ± 0	1 (50%)	/
Chen Y. 2004 (48)	renale dysfunctie: 6	renale dysfunctie: 13	/	/	45 (58%)	/
Chen Y. 2005 (47)	RRT: 4	RRT: 2	121.6 ± 66.1	137 ± 30.3	7 (70%)	47.5 ± 23.7 mnd
Chen J. 2006 (34)	RF: 2	RF: 17	99.6 ± 123.4	96.7 ± 72.3	12 (33%)	3.5 j ± 1.3
Chen Y. 2011 (44)	sCr ECMO _{24h} : 1.6 ± 0.1 mg/dL sCr ECMO _{48h} : 1.6 ± 0.2 mg/dL AKIN 0/1/2/3 ECMO _{24h} : 17/11/9/6 AKIN 0/1/2/3 ECMO _{48h} : 32/4/2/5	sCr ECMO _{24h} : 3.2 ± 0.2 mg/dL sCr ECMO _{48h} : 3.3 ± 0.2 mg/dL AKIN 0/1/2/3 ECMO _{24h} : 2/8/12/37 AKIN 0/1/2/3 ECMO _{48h} : 8/5/4/42	151 ± 24	120 ± 11	43 (42%)	6 mnd
Cheng A. 2013 (61)	RRT: 42*	RRT: 215*	/	/	153* (30)	/
Combes A. 2008 (42)	RRT: 13	RRT: 36	168 [120-240]	96 [24-288]	34 (42%)	11 mnd [3-39]
Elsharkawy H. 2010 (62)	RRT: 22	RRT: 79	/	/	84 (36%)	/
Fiser S. 2001 (63)	RRT: 1*	RRT: 1*	/	/	8 (16%)	/
Fortenberry J. 2003 (64)	RRT: 3*	RRT: 0*	365 ± 137.3	179	3 (75%)	/
Garcia J. 2011 (37)	RF: 0	RF: 1	/	/	6 (60%)	/
Hei F. 2011 (65)	ARF: 6	ARF: 15	113.0 ± 54.6	117.3 ± 87.0	43 (63%)	/
Hemmila M. 2004 (55)	RRT: 46 creat 1,5-3,0 mg/dL: 46 creat > 3 mg/dL: 25	RRT: 91 creat 1,5-3,0 mg/dL: 46 creat > 3 mg/dL: 52	180.2 ± 136.1	261.6 ± 238.6	132 (52%)	max.: 1 j
Kielstein J. 2012 (66)	RRT: 34	RRT: 86	/	/	62 (31%)	max.: 90d
Kim T. 2012 (45)	AKIN 0,1/2,3 at 0h ECMO: 13/2 AKIN 0,1/2,3 at 24h ECMO: 12/3 AKIN 0,1/2,3 at 48h ECMO: 11/4	AKIN 0,1/2,3 at 0h ECMO: 9/2 AKIN 0,1/2,3 at 24h ECMO: 8/3 AKIN 0,1/2,3 at 48h ECMO: 5/6	/	/	15 (58%)	/
Ko W. 2002 (67)	RRT: 5	RRT: 23	99 ± 33.96	132 ± 139.89	20 (26%)	33 ± 22 mnd
Kolla S. 1997 (51)	sCr 1.5-3.0 mg/dL: 7 sCr > 3.0 mg/dL: 9 RRT: 15	sCr 1.5-3.0 mg/dL: 15 sCr > 3.0 mg/dL: 22 RRT: 35	213.7 ± 166.1	365.3 ± 300.2	49 (49%)	ja, periode?

d) als geen eenheden worden vermeld: aantal patiënten

e) gemiddelde ± SD; mediaan [IQR]

f) ziekenhuisoverleving

afkortingen: (A)RF = (acute) nierinsufficiëntie, d = dag, F.U. = follow-up, h = uur, mnd = maand, RRT = renal replacement therapy, sCr = gemiddelde serum creatinine concentratie

*data verkregen van auteur

Bijlage: tabel 7.1: overzicht van de geïncludeerde studies (vervolg)

Studie (ref.)	Renale uitkomst ^d		ECMO-duur (h) ^e		Overleving (N) ^f	F.U.
	overlevenden	overledenen	overlevenden	overledenen		
Lan C. 2010 (68)	RRT: 42	RRT: 259	/	/	183 (30%)	/
Liu K. 2009 (69)	RRT: 0	RRT: 4	94 ± 46	48 ± 51	7 (50%)	25 ± 7 mnd
Luo X. 2009 (41)	RRT: 2	RRT: 7	107.8 ± 51.7	148.7 ± 147.4	26 (58%)	15.6 mnd
Magovern G. 1999 (36)	RRT: 0	RRT: 7	37.3 ± 12.7	44.8 ± 4.6	20 (36%)	/
Maj G. 2012 (70)	RRT: 3*	RRT: 5*	/	/	3 (15%)	/
Mendiratta P. 2013 (71)	sCr > 3 mg/dL: 21	sCr > 3 mg/dL: 34	44.5 (1-176)	70 (1-459)	22 (22%)	/
	RRT: 33	RRT: 4				
Michaels A. 1999 (72)	RRT: 4	RRT: 12	/	/	15 (50%)	/
Oto T. 2004 (73)	RRT: 0	RRT: 1	94	102.4 ± 68.5	2 (22%)	max. 3j
Pagani F. 2001 (40)	sCr ECMO _{24h} : 2.0 ± 1.2 mg/dL	sCr ECMO _{24h} : 1.8 ± 0.6 mg/dL	/	/	12 (36%)	0.4 mnd [? - ?]
	RRT: 1	RRT: 9				
Park M. 2012 (54)	RRT: 2*	RRT: 5*	/	/	3 (33%)	max. 60d
Pokersnik J. 2012 (74)	RF: 4	RF: 12	103.2 ± 50.4	91.2 ± 81.6	16 (33%)	/
Roch A. 2010 (75)	ECMO d _{1,2,3} : RRT: 2	ECMO d _{1,2,3} : RRT: 2	/	/	4 (44%)	/
Slottosch I. 2013 (76)	RRT: 13	RRT: 40	67 ± 35	84 ± 63	23 (30%)	/
Sung K. 2006 (38)	ARF: 0	ARF: 1	/	/	9 (41%)	ja, periode?
Thiagarajan R. 2009 (77)	sCr 1.5-3.0 mg/dL: 24	sCr 1.5-3.0 mg/dL: 68	70 [38 - 125]	60 [18 - 134]	79 (27%)	/
	sCr > 3.0 mg/dL: 23	sCr > 3.0 mg/dL: 51				
	RRT: 19	RRT: 93				
Unosawa S. 2012 (78)	RRT: 1	RRT: 14	37.7 ± 32.8	93.0 ± 85.8	14 (30%)	max.: 10j
Vanzetto G. 2009 (43)	RRT: 3	RRT: 17	/	/	20 (20%)	16.8 ± 9.7 mnd
Wang J. 2013 (79)	RRT: 6	RRT: 16	53 ± 44	67 ± 42	43 (49%)	24.6 ± 22.7
Wigfield C. 2007 (39)	RRT: 2	RRT: 3	58.9 ± 29.4	63.8 ± 24.3	10 (45%)	max.: 5j
	RF: 0	RF: 2				
Wu M. 2008 (80)	RRT: 2	RRT: 16	/	/	21 (47%)	/
Wu M. 2012 (81)	RRT: 6	RRT: 13	102 [15-504]	92 [2-576]	32 (53%)	84.5 mnd ± ?
Yan X. 2010 (46)	sCr ECMO _{24h} : 1.5 ± 0.80 mg/dL	sCr ECMO _{24h} : 2.3 ± 1.1 mg/dL	60.0 ± 35.8	90.4 ± 59.3	33 (49%)	/
	sCr ECMO _{48h} : 1.9 ± 1.1 mg/dL	sCr ECMO _{48h} : 3.2 ± 1.7 mg/dL				
	RIFLE 0/R/I/F ECMO _{24h} : 11/8/7/7	RIFLE 0/R/I/F ECMO _{24h} : 2/3/12/17				
	AKIN 0/1/2/3 ECMO _{48h} : 8/10/7/7	AKIN 0/1/2/3 ECMO _{48h} : 2/3/5/25				
Yap H. 2003 (22)	RRT: 0	RRT: 5	52.50 ± 30.48	114.42 ± 133.36	6 (60%)	/

d) als geen eenheden worden vermeld: aantal patiënten

e) gemiddelde ± SD; mediaan [IQR]

f) ziekenhuisoverleving

afkortingen: (A)RF = (acute) nierinsufficiëntie, d = dag, F.U. = follow-up, h = uur, mnd = maand, RRT = renal replacement therapy, sCr = gemiddelde serum creatinine concentratie
*data verkregen van auteur