



**Suvi Vaara**  
LT, erikoistuva lääkäri  
Hyks, ATEK  
suvi.vaara[a]helsinki.fi



**Sara Nisula**  
LL, erikoislääkäri  
Hyks, ATEK  
sara.nisula[a]hus.fi

# Mitä meidän tulisi tietää **AKUUTISTA MUNUAISVAURIOSTA?**

Akuutti munuaisvaurio on yleinen ja huonoennusteinen sairaus.





KUVA RAIMO KUITUNEN

### Mitä meidän tulisi tietää akuutista munuaisvauriosta (AKI)?

- AKI on syndrooma, jonka määritelmä perustuu kreatiini- ja diureesikriteereihin:
- 1,5–1,9 -kertainen kreatiinin nousu perustasosta viikon sisällä *tai*  $\geq 26,5 \mu\text{mol/l}$  nousu 48 tunnin sisällä *ja/tai*
- Diureesi  $< 0,5 \text{ ml/kg/h}$  6–12 tunnin ajan
- AKI on yleinen: noin 40%:lla yleistehopotilaista ja 20%:lla sairaalapotilaista diagnosoidaan AKI
- Tärkeimmät AKI:lle altistavat tekijät ovat ikä, krooniset sairaudet, sepsis, munuaistoksiset aineet, laaja kirurgia, sekä erilaiset hypovolemiaan tai hypotensioon johtavat tilat.
- AKI on itsenäinen riskitekijä kuolleisuudelle, ja vaikeinta AKI:a sairastavien 90-päivän kuolleisuus on noin 40%. AKI:in liittyy myös merkittävä munuaisvaurion kroonistuminen riski.
- AKI:n ehkäisyyn ja hoidon kulmakivinä ovat riskipotilaiden tunnistaminen ja lisäriskien välttäminen, AKI:n taustasyyn tunnistaminen ja hoito, sekä hyvästä homeostaasista huolehtiminen optimoimalla verenkierto ja nestetasapaino.
- Munuaiskorvaushoidolla voidaan hoitaa AKI:n komplikaatioita, ja hoidon etupainotteinen aloitus saattaa olla hyödyllistä.

**A**kuutti munuaisvaurio (acute kidney injury; AKI) on syndrooma, joka kattaa laajan kirjon munuaisten suodatusnopeuden laskuun johtavia tiloja. AKI on yleisyydessään verrattavissa akuuttiin sydäninfarktiin (1). Toisin kuin klassinen sydäninfarkti, AKI on pitkään potilaalle oireeton, ja lievän AKI:n varhainen diagnoosi vaatii kliinikoltakin tarkkaavaisuutta. Uusista hermistä munuaisvaurion merkkiaineista on odotettu työkaluja AKI:n varhaisempaan tunnistukseen – ja kuten sydäninfarktiritamalla – uuden herkemman ja tarkemman merkkiaineen myötä saattaa löytyä kokonaan uusi, nykyisten diagnosikriteerien perusteella tunnistamaton potilasryhmä (2). AKI:n nykyistä parempi tunnistaminen olisi erityisen tärkeää, koska lieväkin AKI on itsenäinen riskitekijä lisääntyneelle kuolleisuudelle (3). Arviolta noin viidesosa yleistehopotilaiden kuolemista voisi olla vältettävissä, jos AKI:a ei >>

Taulukko 1. Akuutin munuaisvaurion määritelmä ja vaikeusasteen luokittelu KDIGO-kriteerien mukaan (6).

Luokka	S-kreatiniini (tai p-kreatiniini)	Diureesi
1	1,5-1,9 -kertainen nousu perustasosta viikon sisällä tai $\geq 26,5$ $\mu\text{mol/l}$ nousu 48 tunnissa	$<0,5$ ml/kg/h 6-12 tunnin ajan
2	2,0-2,9 -kertainen nousu perustasosta	$<0,5$ ml/kg/h $\geq 12$ tunnin ajan
3	3,0 -kertainen nousu perustasosta tai s-Krea $\geq 354$ $\mu\text{mol/l}$ tai munuaiskorvaushoidon aloitus	$<0,3$ ml/kg/h $\geq 24$ tunnin ajan tai anuria $\geq 12$ tunnin ajan

Lopullinen vaikeusaste (luokka) määritellään korkeimman luokan mukaan joko kreatiniini- tai diureesikriteerin perusteella

kehittyisi (4). Suomalaisten AKI-potilaiden parempaan tunnistamiseen ja hoitoon tähtäävään Käypä hoito –suositukseen on julkaistu vastikään päivitys (5) ([www.kaypahoito.fi](http://www.kaypahoito.fi)).

### Mitä ja kuinka paljon?

AKI:n määritelmän pohjana ovat plasman kreatiniinin nousuun ja tuntidiureesiin perustuvat kriteerit. Kansainvälinen konsensuskokous julkaisi aiemmin laajoissa aineistoissa validoituihin RIFLE- ja AKIN-kriteereihin perustuvan päivityksen AKI:n määritelmään ja vaikeusasteen luokitteluun vuonna 2012 (6). Tämä KDIGO-määritelmä ja luokittelu on esitetty taulukossa 1. KDIGO-luokituksen mukainen AKI:n esiintyvyys tehosastoilla oli suomalaisessa FINNAKI-monikeskustutkimuksessa 39 % (7). Lievintä luokan 1 AKI:a sairasti 17%, keskivaikeaa luokan 2 AKI:a 8% ja vaikeinta luokan 3 AKI:a 14% kaikista potilaista.

Toisin kuin esim. klassinen sydäninfarkti, munuaisvaurio on pitkään potilaalle oireeton.

Munuaiskorvaushoitoa saaneita AKI-potilaita oli 10%. FINNAKI-tutkimuksen tulokset ovat linjassa aiempien monikeskustutkimusten kanssa (8–9). AKI:n esiintyvyydeksi kaikkien aikuisten sairaalapotilaiden keskuudessa on arvioitu 22% (10).

### Miksi?

Jokaisen potilaan riskin saada AKI voidaan ajatella koostuvan potilaskohtaisista tekijöistä kuten ikä, krooniset sairaudet, lääkitykset sekä akuuteista tapahtumista kuten sepsis, laaja kirurgia, merkittävä verenvuoto, trauma, jne. Mitä enemmän potilaalla on perussairauksia ja mitä vakavampi akuutti sairaus, sitä suurempi AKI-riski on. Taulukossa 2 on listattu AKI:lle altistavia tekijöitä, tiloja ja munuaistoksisia aineita. Teho-osastolla AKI:n yleisin taustatekijä on sepsis (11).

AKI:n patofysiologiset mekanismit ovat monimutkaisia ja laajalti vielä selvittämättä, mutta usein edellä mainitut AKI:lle altistavat tilat johtavat munuaisten hypoperfuusioon ja iskeemiseen vaurioon (12). Septisessä AKI:ssa mekanismit munuaisten suodatunopeuden laskulle lienevät kuitenkin varsin erilaiset. Sepsikseen liittyy hyperdynaaminen verenkierto, ja eläimöissä on saatu viitteitä munuaisten mikroverenkierron häiriintymisestä ja mahdollisesta intrarenaalisesta suntista (13). Lisäksi sytokiini-myrsky ja bakteeritoksiinit aiheuttanevat häiriöitä neurohumoraalisessa säätelyssä ja suoraa toksista vauriota (11). Munuaistoksiset aineet (Taulukko 2) vaurioittavat useimmiten jotain tiettyä nefronin osaa, esim. vankomysiini, varjoaine ja HES proksimaalista tubulusta (14).

**Taulukko 2. Akuutille munuaisvauriolle altistavia potilaskohtaisia tekijöitä, sairauteen liittyviä tiloja ja munuaistoksisia aineita (6).**

Potilaskohtaiset tekijät	Tilat	Munuaistoksiset aineet
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Korkea ikä</li> <li>▪ Krooninen munuaisten vajaatoiminta (GFR &lt;60 ml/min/1,73m<sup>2</sup>)</li> <li>▪ Sydämen vajaatoiminta</li> <li>▪ Maksan vajaatoiminta</li> <li>▪ COPD</li> <li>▪ Diabetes</li> <li>▪ Naissukupuoli</li> <li>▪ Vaikea liikalihavuus</li> <li>▪ Kakeksia</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Vaikea sepsis</li> <li>▪ Verenvuoto</li> <li>▪ Verenkiertosokki</li> <li>▪ Trauma</li> <li>▪ Palovammat</li> <li>▪ Radbomyolyysi</li> <li>▪ Kuivuma</li> <li>▪ Kohonnut vatsaontelon sisäinen paine</li> <li>▪ Laaja kirurgia (erityisesti sydänkirurgia)</li> <li>▪ Tehohoito muun elinhäiriön takia</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Varjoaineet</li> <li>▪ Aminoglykosidit</li> <li>▪ Vankomysiini</li> <li>▪ Sulfonamidit</li> <li>▪ Amfoterisiini</li> <li>▪ Tulehduskipulääkkeet</li> <li>▪ Asikloviiri</li> <li>▪ Metotreksaatti</li> <li>▪ Sisplatina</li> <li>▪ Takrolimuusi</li> <li>▪ ACE-estäjät</li> <li>▪ Angiotensiinireseptorin salpaajat</li> <li>▪ HES-molekyylit</li> </ul>

### Tarvitaanko uusia biomarkkereita?

Plasman kreatiniini ja diureesi ovat molemmat huonoja munuaistoiminnan mittareita. P-kreatiniini nousee vasta kun jo merkittävä osa munuaisten toiminnasta on menetetty, ja tämä nousu ilmenee pitkällä, noin 24–48 tunnin viiveellä munuaisvaurion alusta. P-kreatiniinin normaaliarvot vaihtelevat mm. iän, sukupuolen, lihassmassan, nestetasapainon ja ravitsemustilan mukaan, mikä entisestään hankaloittaa tulkintaa. Myös diureesin mittaaminen on epävarma tapa arvioida munuaisten toimintaa, koska esim. nestetasapaino ja mahdollinen diureettilääkitys vaikuttavat virtsan tuotantoon. Lisäksi tuntidiureesin mittaaminen on epäkäytännöllistä ja resurssseja vaativaa ja toteutettavissa lähinnä teho- ja valvontaosastoilla.

AKI:n nykyistä varhaisempaan ja tarkempaan diagnoosiin tarvittaisiin siis parempia munuaisvaurion merkkiaineita. Aihetta onkin tutkittu uusi potilasryhmä, jolla tietyt vauriomarkkerit on positiivisia mutta AKI:n tämänhetkiset, toiminnalliset diagnosikriteerit eivät täyty (2). Näillä ns. subkliinisillä AKI-potilailla näyttäisi olevan suurentunut riski kehittää vaikea AKI tai menehtyä (15). Virtsan NGAL (neutrophil gelatinase-associated lipocalin) on pitkään vaikuttanut lupaavalta merkkiaineelta, mutta nykyisten kaupallisten määrittämis menetelmien kyvyttömyys tunnistaa tämän molekyylin eri muotoja (munuaisperäistä ja

muualta elimistöstä vapautuvaa) on osoittanut menetelmän herkkyyttä ja tarkkuutta rajoittavaksi tekijäksi (16). Tuoreessa yli 300 kandidaattimarkkerin seulontatutkimuksessa IGFBP7:n (insulinlike growth factor-binding protein 7) ja TIMP-2:n (tissue inhibitor of metalloproteinases-2) yhdistelmä vaikutti NGAL:a lupaavammalta AKI:n aikaisessa tunnistamisessa (17). Merkkiaineiden yhdistelmän toimivuuden selvittämiseksi eri potilasjoukoissa tarvitaan vielä runsaasti jatkotutkimuksia. Toistaiseksi mikään biomarkkeri ei ole Suomessa rutiinikäytössä tehopotilailla.

### Mihin AKI johtaa?

Jo lievään (KDIGO luokka 1) munuaisvaurioon liittyy merkittävästi lisääntynyt kuolemanriski (3). Vaikeaa luokan 3 AKI:a sairastaneiden, mutta ilman munuaiskorvaushoitoa hoidettujen potilaiden 90 päivän kuolleisuus oli FINNAKI-tutkimuksessa 39% (7). Munuaiskorvaushoitoa saaneiden potilaiden 90 päivän kuolleisuus oli niinkään 39%, mutta selvästi matalampi kuin kansainvälisissä tutkimuksissa raportoitu 60% (18). FINNAKI-aineistoon perustuvan analyysin perusteella yleis-tehopotilaskohortin kuolemista n. 20% voisi olla vältettävissä, jos AKI:a ei kehittyisi (4).

**Teho-osastolla AKI:n yleisin taustatekijä on sepsis.**

>>

Noin 75–95 % henkiin jääneistä munuaiskorvaushoitoa saaneista potilaista toipuu ilman dialyysihoitoa selviäväksi (19–20). Näillä potilailla on kuitenkin lisääntynyt riski kehittää loppuvaiheen munuaisten vajaatoiminta ja tarve krooniselle dialyysihoidolle vuosien kuluessa (21). Myös lievempää AKI:a (luokat 1–2) sairastaneiden ja alustavasti toipuneiden potilaiden riski krooniselle

### Balansoidut iso-osmolaaliset liuokset (Ringer) vaikuttavat tällä hetkellä turvallisimmalta vaihtoehdolta AKI-potilaan nestehoitoon.

munuaisten vajaatoiminnalle (chronic kidney disease; CKD) on suurentunut (22). Huomioiden aiemmat arviot CKD:n kehittymisestä AKI:n pohjalta (23–24) ja Suomen AKI-esiintyvyyksiluvut (7), voidaan arvioida Suomessa ilmenevän 430–860 AKI-episodin jälkeistä uutta CKD-tapausta vuosittain. Toistaiseksi edes munuaiskorvaushoitoa tehohoidon aikana saaneita potilaita ei ole järjestelmällisesti seurattu, mutta koska CKD:n aiheuttama tautitaakka, elämänlaadun heikentyminen ja lisäkustannukset ovat ilmeisiä, seuranta on suositeltu (6).

AKI pidentää teho- ja sairaalahoidon kestoa (3). Ei-tehohoitaisen AKI:n on arvioitu pidentävän sairaalahoitoa noin 5 päivällä ja aiheuttavan suurempia lisäkustannuksia kuin keuhkokuume tai mahasuolikanavan vuoto (25). Munuaiskorvaushoitoa saaneiden potilaiden laatupainotteisen elinvuoden keskimääräiseksi hinnaksi sairaalaja yhteiskunnalliset kustannukset huomioiden on arvioitu 270 000 euroa, ja 34 000 euroa, jos huomioidaan ainoastaan sairaalasta selviytyneet (26). Nuorilla ja potilailla, jotka toipuivat ilman dialyysihoitoa selviäväksi kustannukset olivat huomattavasti alemmat (26).

### Voiko AKI:a ehkäistä?

AKI:n kehittymisen ehkäisyssä on tärkeää tunnistaa potilaat, joilla on alttius saada AKI. Näiden potilaiden hoidossa tulisi mahdollisuuksien mukaan huomioida kaikki munuaisia kuormittavat tekijät kuten nesteveaje ja munuaistoksiset aineet, sekä toisaalta ylläpitää homeostaasia huolehtimalla verenkierron ja nestetasapainon hyvästä hoidosta (11). Minkään farmakologisen intervention tehokkuutta ei ole pystytty osoittamaan (6). Varjoaineen antoon liittyvän AKI:n ehkäisyssä riittävä nesteytys kristalloidilla on osoitettu tehokkaaksi (6).

### Miten AKI:a hoidetaan?

AKI:n hoidon kulmakivinä ovat taustalla olevan mahdollisesti hoidettavan tilan tai taudin tunnistaminen ja hoito ja homeostaasin ylläpito kunnes munuaiset toipuvat (11). Spesifiset munuaisia affisioivat taudit kuten glomerulonefriitit ja vaskuliitit sekä munuaisten ulkopuoliset syyt kuten vauriot tai tukokset virtsateissä ovat huomattavasti harvinaisempia tehohoitaisen AKI:n taustasyitä, mutta niiden epäily ja poissulku on muistettava, sillä tarjolla on synnymukaista hoitoa. Myös hepatorenaaliseen oireyhtymään ja rhabdomyolyysiin liittyvän AKI:n hoito eroaa yleisestä monitekijäisen AKI:n hoitostategiasta.

Kaikilla AKI-potilailla on lisävaurion ehkäisemiseksi tärkeää välttää munuaistoksisia aineita (6). Munuaisten kautta eliminoituvien lääkeaineiden annostelu tulee tarkistaa oletetun GFR:n tai munuaiskorvaushoidossa olevilla potilailla hoitomuodon ja -annoksen mukaiseksi. Septisillä potilailla varhainen asianmukainen mikrobilääkehoito on kuitenkin ensiarvoisen tärkeää, ja ensimmäinen antibioottiannos voidaan antaa ilman annoslaskua (27).

Balansoidut iso-osmolaaliset liuokset (Ringer) vaikuttavat tällä hetkellä turvallisimmalta vaihtoehdolta AKI-potilaan nestehoitoon. HES-liuosten käytön on todettu lisäävän AKI:a (28–29) ja septisillä potilailla kuolleisuutta (28). Runsaskloridisiin nesteisiin (isotoninen keittosuola) saattaa liittyä lisääntynyt AKI-riski (30). Nestelasti saattaa lisätä AKI:n esiintymistä ja myös kuolleisuutta (31). Alkuvaiheen nesteresuskitaation jälkeen

tulisikin pyrkiä neutraaliin nestetasapainoon ja taudin paranemisvaiheessa tasaiseen nestelastin purkuun (11). Neutraalin balanssin saavuttamiseksi voidaan tarvita munuaiskorvaushoitoa. Furosemidilla ei ole osoitettu olevan ennustetta parantavaa vaikutusta, mutta nestelastin purkuun sitä voi käyttää mikäli sille saadaan vaste (6).

### Milloin munuaiskorvaushoitoa?

Munuaiskorvaushoito on perinteisesti aloitettu, jos potilaalle kehittyy muulle hoidolle vastaamatonta AKI:n komplikaatioita. Näitä ovat vaikea metabolinen asidoosi (pH<7,15), hyperkalemia (K>6,0), vaikea nestelasti ja keuhkopöhö tai korkea vatsaontelonsisäinen paine (32). Myös mikäli oliguria tai anuria hoidosta huolimatta pitkittyvät (diureesi alle 200 ml/12h) tai kertyy kuona-aineita (urea >30–36) tai kehittyy ureemisia komplikaatioita (perikardiitti, enkefalopatia), tulee munuaiskorvaushoito aloittaa (32). Vaikeasti sairailta ja erityisesti septisillä potilailla tulee munuaiskorvaushoito aloittaa herkästi, vaikkei mikään näistä perinteisistä indikaatioista täytyisikään, jollei AKI:n lievittymisestä ole viitteitä. Havainnoivissa tutkimuksissa on saatu viitteitä varhaisemman munuaiskorvaushoidon mahdollisesta hyödyllisyydestä ennusteen kannalta (33), mutta asian selvittämiseksi tarvittaisiin riittävän suuri satunnaistettu kontrolloitu tutkimus. FINNAKI-aineistossa munuaiskorvaushoito aloitettiin keskimäärin 14 tunnin sisällä teho-osastolle tulosta, ja 40%:lla potilaista mikään yllämainituista perinteisistä indikaatioista ei ehtinyt täytyä.

### Miten munuaiskorvaushoitoa tulisi toteuttaa?

Verenkierroltaan epävakaille potilaille munuaiskorvaushoito tulisi aloittaa jatkuvana (6). Paikallinen sitraatti-kalkki-antikoagulaatio on kansainvälisen suosituksen mukaisesti ensisijainen tapa toteuttaa antikoagulaatio jatkuvan hoidon aikana, mikäli antikoagulaatio on tarpeen (6). Suurempi kuin 22 ml/kg/h jatkuvan munuaiskorvaushoidon hoitoannos ei paranna selviytymistä, mutta jotta hoitoannos 22 ml/kg/h toteutuisi vuorokauden

ympäri, on syytä määrätä hieman suurempi annos (25–30 ml/kg/h) hoitoa usein häiritsevien keskeytysten takia (6). FINNAKI-tutkimuksessa vuorokauden keskimääräinen hoitoaika oli 19 tuntia. Munuaiskorvaushoito voidaan useimmiten lopettaa tai tauottaa, kun potilaan diureesi ylittää 500 ml/vrk (34). Intermitttoivaan munuaiskorvaushoitoon saattaa liittyä lisääntynyt riski jäädä dialyysiriippuvaiseksi (35). ■

Kirjoittajilla ei ole sidonnaisuuksia.

### Viitteet

1. Kellum JA, Bellomo R, Ronco C. Kidney attack. *JAMA* 2012; 307: 2265-6.
2. Murray PT, Mehta RL, Shaw A, ym. Current use of biomarkers in acute kidney injury: report and summary of recommendations from the 10th Acute Dialysis Quality Initiative Consensus Conference. *Kidney Int* (Epub ahead of print 9 Oct 2013).
3. Chertow GM, Burdick E, Honour M, ym. Acute kidney injury, mortality, length of stay, and costs in hospitalized patients. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16: 3365-70.
4. Vaara ST, Pettilä V, Kaukonen KM, ym. The attributable mortality of acute kidney injury: a sequentially matched analysis. *Crit Care Med* 2013 (Epub ahead of print 6 Nov 2013).
5. Munuaisvaurio (akuutti) [verkkodokumentti]. Käypä hoito -suositus. Suomalaisen Lääkäriseuran Duodecim ym. asettama työryhmä. Suomalainen Lääkäriseura Duodecim 2014. [www.kaypahoito.fi](http://www.kaypahoito.fi)
6. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Acute Kidney Injury Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. *Kidney Int, Suppl* 2012; 2: 1-138.
7. Nisula S, Kaukonen KM, Vaara ST, ym. Incidence, risk factors and 90-day mortality of patients with acute kidney injury in Finnish intensive care units: the FINNAKI study. *Intensive Care Med* 2013; 39: 420-8.
8. Bagshaw SM, George C, Bellomo R, ANZICS Database Management Committee. A comparison of the RIFLE and AKIN criteria for acute kidney injury in critically ill patients. *Nephrol Dial Transplant* 2008; 23: 1569-74.
9. Joannidis M, Metnitz B, Bauer P, ym. Acute kidney injury in critically ill patients classified by AKIN versus RIFLE using the SAPS 3 database. *Intensive Care Med* 2009; 35: 1692-702.
10. Susantitaphong P, Cruz DN, Cerda J, ym. World incidence of AKI: a meta-analysis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2013; 8: 1482-93.
11. Bellomo R, Kellum JA, Ronco C. Acute kidney injury. *Lancet* 2012; 380: 756-66.
12. Prowle JR, Echeverri JE, Ligabo EV, ym. Fluid balance and acute kidney injury. *Nat Rev Nephrol* 2010; 6: 107-15.
13. Langenberg C, Gobe G, Hood S, ym. Renal histopathology during experimental septic acute kidney injury and recovery. *Crit Care Med* 2014; 42: e58-67.
14. Bonventre JV, Vaidya VS, Schmoeder R, ym. Next-generation biomarkers for detecting kidney toxicity. *Nat Biotechnol* 2010; 28: 436-40.

>>

15. Haase M, Devarajan P, Haase-Fielitz A, *ym*. The outcome of neutrophil gelatinase-associated lipocalin-positive subclinical acute kidney injury: a multicenter pooled analysis of prospective studies. *J Am Coll Cardiol* 2011; 57: 1752-61.
16. Glassford NJ, Schneider AG, Xu S, *ym*. The nature and discriminatory value of urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin in critically ill patients at risk of acute kidney injury. *Intensive Care Med* 2013.
17. Kashani K, Al-Khafaji A, Ardiles T, *ym*. Discovery and validation of cell cycle arrest biomarkers in human acute kidney injury. *Crit Care* 2013; 17: R25.
18. Bagshaw SM, Laupland KB, Doig CJ, *ym*. Prognosis for long-term survival and renal recovery in critically ill patients with severe acute renal failure: a population-based study. *Crit Care* 2005; 9: R700-9.
19. The Renal Replacement Therapy Investigators, Bellomo R, Cass A, Cole L, *ym*. Intensity of continuous renal-replacement therapy in critically ill patients. *NEJM* 2009; 361: 1627-38.
20. Palevsky P, Zhang JH, VA/NIH Acute Renal Failure Trial Network. Renal Support in Critically Ill Patients with Acute Kidney Injury. *NEJM* 2008; 359: 1959-62.
21. Wald R, Quinn RR, Luo J, *ym*. Chronic dialysis and death among survivors of acute kidney injury requiring dialysis. *JAMA* 2009; 302: 1179-85.
22. James MT, Hemmelgarn BR, Wiebe N, *ym*. Glomerular filtration rate, proteinuria, and the incidence and consequences of acute kidney injury: a cohort study. *Lancet* 2010; 376: 2096-103.
23. Amdur RL, Chawla LS, Amodeo S, *ym*. Outcomes following diagnosis of acute renal failure in U.S. veterans: focus on acute tubular necrosis. *Kidney Int* 2009; 76: 1089-97.
24. Ponte B, Felipe C, Muriel A, *ym*. Long-term functional evolution after an acute kidney injury: a 10-year study. *Nephrol Dial Transplant* 2008; 23: 3859-66.
25. Fischer MJ, Brimhall BB, Lezotte DC, *ym*. Uncomplicated acute renal failure and hospital resource utilization: a retrospective multicenter analysis. *Am J Kidney Dis* 2005; 46:1049-57.
26. Laukkanen A, Emaus L, Pettilä V, Kaukonen KM. Five-year cost-utility analysis of acute renal replacement therapy: a societal perspective. *Intensive Care Med* 2013; 39: 406-13.
27. Eyer RF, Mueller BA. Antibiotic dosing in critically ill patients with acute kidney injury. *Nat Rev Nephrol* 2011; 7: 226-35.
28. Perner A, Haase N, Guttormsen AB, *ym*. Hydroxyethyl Starch 130/0.4 versus Ringer's Acetate in Severe Sepsis. *NEJM* 2012; 367:124-34.
29. Myburgh JA, Finfer S, Bellomo R, *ym*. Hydroxyethyl starch or saline for fluid resuscitation in intensive care. *NEJM* 2012; 367: 1901-11.
30. Yunos NM, Bellomo R, Hegarty C, *ym*. Association between a chloride-liberal vs chloride-restrictive intravenous fluid administration strategy and kidney injury in critically ill adults. *JAMA* 2012; 308: 1566-72.
31. Prowle JR, Kirwan CJ, Bellomo R. Fluid management for the prevention and attenuation of acute kidney injury. *Nat Rev Nephrol* 2014; 10: 37-47.
32. Bagshaw SM, Cruz DN, Gibney RT, Ronco C. A proposed algorithm for initiation of renal replacement therapy in adult critically ill patients. *Crit Care* 2009; 13: 317.
33. Karvellas CJ, Farhat MR, Sajjad I, *ym*. A comparison of early versus late initiation of renal replacement therapy in critically ill patients with acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care* 2011; 15: R72.
34. Uchino S, Bellomo R, Morimatsu H, *ym*. Discontinuation of continuous renal replacement therapy: a post hoc analysis of a prospective multicenter observational study. *Crit Care Med* 2009; 37: 2576-82.
35. Schneider AG, Bellomo R, Bagshaw SM, *ym*. Choice of renal replacement therapy modality and dialysis dependence after acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Med* 2013; 39: 987-97.