

# Insuffisance rénale aiguë en réanimation — Pronostic à long terme

## Acute renal failure during intensive care — Long-term prognosis

A. Lautrette · S. Cosserant · B. Souweine

© SRLF et Springer-Verlag France 2011

### Messages clés :

Un tiers des survivants de la réanimation qui ont eu une IRA évoluent vers une IRC dans les cinq ans.

L'IRC contribue à la très lourde mortalité à long terme après une IRA (40 % de décès parmi les survivants de la réanimation après cinq ans).

Les facteurs de croissance ont un rôle majeur dans la réparation rénale lors de l'IRA.

### Introduction

Au milieu des années 1980, les premiers scores de défaillances d'organes sont apparus pour évaluer le pronostic vital des patients admis en réanimation. Ces premiers scores ne prenaient pas en compte la défaillance rénale [1,2]. Quelques années plus tard, les nouveaux scores ont intégré la défaillance rénale dans l'évaluation du pronostic vital du patient de réanimation [3,4]. Il est maintenant parfaitement établi que la présence d'une défaillance rénale lors d'un séjour en réanimation est un facteur de mauvais pronostic vital. Une littérature abondante montre une étroite corrélation entre le développement d'une insuffisance rénale et la mortalité en réanimation et hospitalière [5,6]. Une minime augmentation de la créatininémie (27  $\mu\text{mol/l}$ ) est déjà un facteur de risque de mortalité en réanimation [7]. Ce risque s'alourdit parallèlement à la sévérité de l'insuffisance rénale. Ainsi, les patients de réanimation avec une insuffisance rénale aiguë (IRA) qui nécessitent une épuration extrarénale (EER) ont une mortalité en réanimation à 52 % et hospitalière à 60 % [6]. De récents travaux mettent en évidence que la présence d'une IRA lors d'un séjour en réanimation a aussi des conséquences majeures à long terme pour les patients. Ce texte a pour but de présenter les aspects physiopathologiques,

cliniques (limités au pronostic vital et rénal) et économiques à long terme d'une IRA en réanimation. Il est habituel de définir l'IRA comme une élévation soudaine et transitoire de la créatininémie. Dans certains cas, la récupération de la fonction rénale est seulement partielle, voire absente. Actuellement le concept d'IRA qui fait référence à la perte de la fonction rénale est remplacé progressivement par le concept d'agression rénale aiguë qui fait référence à la lésion qui précède l'altération de la fonction rénale. La littérature anglo-saxonne utilise le terme de « AKI » (*acute kidney injury*) pour spécifier cette nuance [8]. De manière à faciliter la compréhension du texte, nous continuerons à utiliser le terme « IRA », sachant qu'il correspond à des lésions rénales aiguës qui entraînent une insuffisance rénale. De plus, il n'existe pas de définition consensuelle du « long terme » dans la littérature médicale. Néanmoins, les auteurs de méta-analyses déterminent le « long terme » comme une période de plus de six mois [9]. C'est cette définition que nous utiliserons.

### Pronostic à long terme de l'IRA : aspects physiopathologiques

Dans la majorité des cas, l'IRA de réanimation est multifactorielle. La principale cause est le sepsis [6]. Néanmoins, la chirurgie lourde, l'insuffisance cardiaque, la néphrotoxicité des produits de contraste iodés ou d'antimicrobiens et l'hypovolémie sont aussi reconnues comme des facteurs importants de développement d'insuffisance rénale.

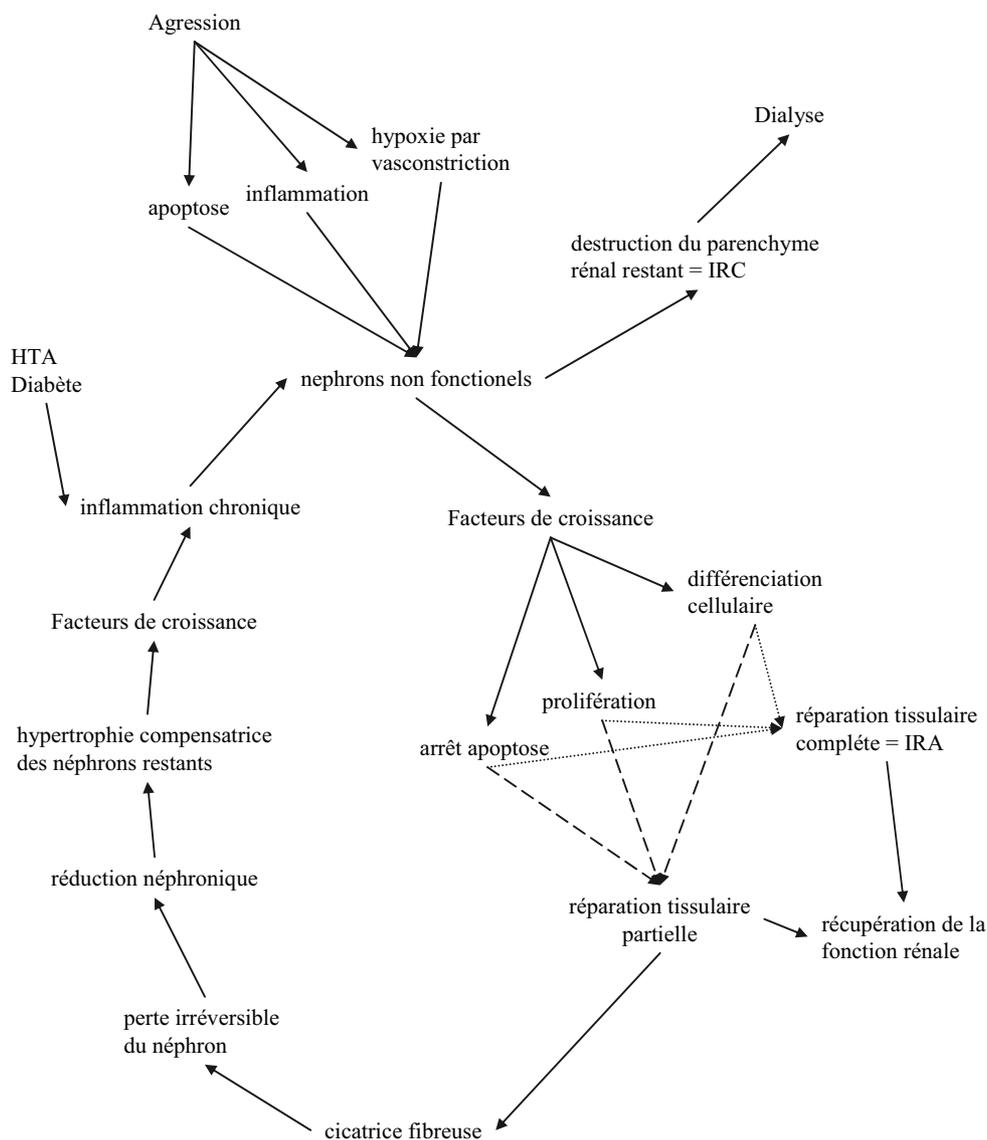
A. Lautrette · S. Cosserant · B. Souweine  
Service de réanimation médicale,  
CHU Gabriel-Montpied,  
58, rue Montalembert,  
F-63000 Clermont-Ferrand, France

Longtemps on a considéré que l'atteinte histologique en rapport avec ces agressions était une simple nécrose tubulaire aiguë. Ce type d'atteinte histologique guérit classiquement en quelques jours sans séquelle rénale. Cependant, des travaux récents sur l'histologie de l'IRA en réanimation révèlent l'existence de lésions interstitielles, glomérulaires ou vasculaires associées à la nécrose tubulaire aiguë [10,11]. Ainsi, l'IRA de réanimation est beaucoup plus complexe que celle décrite et pourrait être à l'origine de séquelles à type de lésions rénales définitives, entraînant une insuffisance rénale chronique (IRC). Les mécanismes complexes qui aboutissent à ce résultat ne sont pas parfaitement connus, néanmoins une hypothèse physiopathologique semble se dégager.

Après une agression rénale, il existe une libération de cytokines pro-inflammatoires qui :

- activent la migration dans le tissu rénal de cellules sanguines de l'inflammation (monocytes, lymphocytes, polynucléaires neutrophiles...);
- stimulent la vasoconstriction contribuant à l'hypoxie tissulaire;
- déclenchent le programme d'apoptose des cellules rénales, c'est-à-dire la mort cellulaire programmée (Fig. 1) [12].

Ces différentes étapes peuvent se produire dans toutes les sections du néphron : le glomérule, le tubule ou l'espace interstitiel. Cela conduit à la perte de fonctionnalité des



**Fig. 1** Schéma de progression des lésions rénales après insuffisance rénale aiguë. IRA : insuffisance rénale aiguë, IRC : insuffisance rénale chronique

néphrons et donc à l'insuffisance rénale. Ainsi, il peut exister des lésions qui provoquent une faible perte de néphrons n'engendrant pas d'insuffisance rénale détectée par le médecin. À l'inverse, une perte massive de néphrons peut provoquer une insuffisance rénale anurique nécessitant une EER. À la fin de l'agression, et après quelques jours d'inflammation tissulaire très active, des mécanismes d'arrêts de la phase inflammatoire puis de réparation tissulaire se mettent en œuvre. De nombreux travaux expérimentaux ont montré le rôle décisif des facteurs de croissance durant la phase de réparation et d'arrêt de l'inflammation [13]. Les facteurs de croissance tels que l'EGF (*epidermal growth factor*), l'HGF (*hepatocyte growth factor*) ou l'IGF-1 (*insulin-like growth factor-1*) arrêtent l'apoptose, stimulent la prolifération et la différenciation cellulaire ce qui permet la régénération des sections altérées des néphrons (Fig. 1). Ainsi, deux évolutions sont possibles :

- soit ces mécanismes permettent une réparation totale des différentes sections lésées du néphron, ce qui conduit à la reprise de fonctionnalité du néphron ;
- soit ces mécanismes sont insuffisants pour réparer au moins une des sections du néphron et celui-ci reste non fonctionnel.

Dans ce cas, la lésion inflammatoire non réparée évolue en quelques semaines vers une cicatrice fibreuse irréparable, et le néphron sera définitivement non fonctionnel (Fig. 1). L'accumulation de néphrons irréversiblement non fonctionnels provoque une IRC. Cette réduction néphronique est à l'origine d'une « suractivité » compensatrice des néphrons sains résiduels. Or, cette suractivité stimule des mécanismes cellulaires à l'origine d'une inflammation chronique, ce qui entraîne à long terme la perte des derniers néphrons, précipitant ainsi le patient dans l'IRC terminale, c'est-à-dire la dialyse chronique (Fig. 1). De récents travaux ont mis en évidence l'implication des facteurs de croissance de la phase de récupération dans la genèse de ces lésions rénales chroniques [14]. Cette dualité bénéfique/préjudice des facteurs de croissance dans la récupération de la fonction rénale post-IRA, mais aussi dans la progression des lésions rénales chroniques n'est toujours pas comprise. Ainsi, l'histoire physiopathologique de l'IRA peut se schématiser en un véritable cercle vicieux lésionnel précipitant le rein vers une insuffisance rénale terminale à long terme (Fig. 1). Il est fort probable que même si la créatininémie du patient après une IRA est revenue à sa valeur de base, il existe des lésions rénales infracliniques séquellaires qui sont à l'origine du développement d'une IRC à long terme. Cette IRC se révélera plus ou moins vite selon le nombre et la sévérité d'agressions chroniques rénales (hypertension artérielle ou diabète non traités, épisodes répétitifs d'IRA). Les personnes âgées atteintes d'IRA sont plus à risque de développer une IRC avec une évolution plus rapide. En effet, il est connu que

les mécanismes rénaux de réparations chez les patients de plus de 65 ans sont moins performants et moins rapides que ceux des sujets plus jeunes [15].

## Pronostic à long terme de l'IRA : aspects cliniques

### Mortalité

Il existe très peu de données concernant l'impact d'une IRA sur la mortalité à long terme des patients de réanimation. Quelques travaux, résumés dans le Tableau 1, rapportent des taux bruts de mortalité sur des cohortes spécifiques de patients de réanimation. La mortalité à un an des patients de réanimation avec IRA sortis vivants de l'hôpital est entre 10 et 30 %. La mortalité de cette même population, cinq ans après leur sortie de l'hôpital, est entre 30 et 50 %. Il faut noter que toutes les études, sauf une, ont analysé des patients avec une IRA très sévère puisqu'elle a nécessité le recours à l'EER (Tableau 1). Bien que les résultats de ces études soient très dispersés, il est clair que la présence d'une IRA sévère en réanimation est grevée d'une mortalité extrahospitalière à long terme d'une grande ampleur. Néanmoins, ces travaux ne permettent pas d'apprécier l'impact spécifique de l'IRA sur la mortalité à long terme, puisque tous les patients inclus dans ces études sont atteints d'IRA. Un travail essaye d'évaluer l'impact spécifique de l'IRA sur le pronostic à long terme des patients de réanimation. Bagshaw et al. étudient, à partir du très exhaustif registre de surveillance de santé canadien, la mortalité à un an des patients hospitalisés dans six réanimations de 1999 à 2002 [16]. Les auteurs répertorient 4 411 patients qui ne développent pas d'IRA pendant leur hospitalisation en réanimation. Sur cette population, 3 819 sortent vivants de réanimation. À un an, leur mortalité est de 4,5 % (171 décès). Les auteurs répertorient aussi 240 patients qui développent une IRA sévère nécessitant une EER lors de leur séjour en réanimation. Seuls 97 de ces patients sortent vivants de l'hôpital. À un an, leur mortalité est de 10 % (dix décès). La mortalité à un an des patients sortis vivants de l'hôpital et qui avaient développé une IRA faible ou modérée ( $n = 474$  ;  $n = 95$ ) est de 11 %. Après ajustement des facteurs confondants, l'analyse statistique met en évidence que le fait de développer une IRA même faible en réanimation augmente de 1,4 fois le risque de décès un an après l'hospitalisation en réanimation. Les auteurs montrent aussi que la nécessité d'une EER pour une IRA en réanimation augmente de six fois le risque de décès à un an chez les patients sortis vivants de réanimation [17].

Ce mauvais pronostic à long terme de l'IRA est confirmé par d'autres travaux qui étudient l'impact d'une IRA chez les patients hospitalisés en réanimation ou en hospitalisation conventionnelle. Coca et al. ont fait une méta-analyse à

**Tableau 1** Pronostic vital à long terme après une IRA en réanimation

	Nombre de patients	Critère d'inclusion	Mortalité hospitalière. n (%)	Nombre de patients sortis vivants de l'hôpital	Période de suivi	Mortalité à long terme des patients sortis vivants de l'hôpital
Jones et al. 1998 [30]	408	IRA + EER	253 (62 %)	155	6 mois	5 %
Korkeila et al. 2000 [31]	62	IRA + EER	28 (45 %)	34	6 mois, 5 ans	17 %, 35 %
Morgera et al. 2002 [18]	267	IRA + EER	184 (69 %)	83	De 5 mois à 7 ans	37 %
Bagshaw et al. 2005 [17]	120	IRA + EER	72 (60 %)	48	1 an	10 %
Ahlstrom et al. 2005 [32]	404	IRA + EER	166 (41 %)	238	1 an, 5 ans	27 %, 49 %
Lins et al. 2006 [33]	293	IRA (IRC exclus)	149 (51 %)	144	1 an	22 %
Schiffel et al. 2008 [19]	425	IRA + EER	191 (47 %)	234	1 an, 5 ans	34 %, 53 %
Delannoy et al. 2009a. [34]	205	IRA + EER	93 (46 %)	112	6 mois	31 %

IRA : insuffisance rénale aiguë ; EER : épuration extrarénale.

partir de 48 études regroupant un effectif total de 47 017 patients [9]. Les auteurs déterminent une incidence de mortalité extrahospitalière de 8,9 décès/100 patients par an chez les patients qui ont développé une IRA durant leur hospitalisation. Alors que l'incidence de mortalité extrahospitalière chez les patients qui n'ont pas d'IRA pendant leur hospitalisation est de 4,3 décès/100 patients par an. Ils concluent que l'IRA augmente le risque de décès extrahospitalier de 1,6 à 3,9 fois suivant les études. Si la relation entre l'IRA et une lourde mortalité extrahospitalière est démontrée ; en revanche, ses déterminants ne sont pas établis de manière formelle. Il semblerait que le développement d'une IRC soit un facteur déterminant qui lie l'IRA à la mortalité à long terme.

## IRC

Les données scientifiques concernant l'épidémiologie de l'IRC après une IRA en réanimation sont très rares (Tableau 2), la plupart des auteurs rapportant des taux de patients hémodialysés chroniques. Le taux de survivants hémodialysés chroniques un an après une hospitalisation en réanimation avec une IRA est de l'ordre de 10 %. Une étude rapporte un taux deux fois plus élevé à 22 % [17]. Il existe très peu de données sur la fonction rénale des patients qui ne sont pas hémodialysés chroniques. Morgera et al. donnent une répartition de 49 % de patients ayant une fonction rénale normale et 41 % atteints d'IRC dans une cohorte de 52 patients (Tableau 2) [18]. Cependant, la période de suivi n'est pas la même pour tous les patients, ce qui limite l'interprétation de cette étude. Il est bien montré que le risque d'IRC augmente avec le temps. L'étude qui apporte le plus d'informations est celle de Schiffel et al. [19]. Une cohorte de 234 patients de réanimation atteints d'IRA qui nécessitaient une EER sont suivis pendant cinq ans. À la sortie de l'hôpi-

tal, aucun patient n'est resté dépendant de la dialyse et 57 % ont retrouvé une fonction rénale normale. Cinq ans après leur hospitalisation en réanimation, 86 % des survivants ont une fonction rénale normale et seulement 5 % sont hémodialysés chroniques (Tableau 2). Ces résultats sont, de manière surprenante, relativement optimistes par rapport aux données d'études sur des patients atteints d'IRA hospitalisés en dehors de la réanimation. Une étude canadienne a comparé un groupe de 3 769 patients atteints d'IRA nécessitant une EER à un groupe témoin de 13 598 patients. Les auteurs concluent que le risque de dialyse chronique après un épisode d'IRA sévère est de 2,3/100 patients par an [20]. Alors que pour une population sans IRA, mais comparable sur les comorbidités, le sexe et la fonction rénale de base, le risque n'est que de 0,91 dialyse chronique/100 patients par an. En revanche, les auteurs ne trouvent pas de différence entre les deux groupes sur le risque de décès qui est de l'ordre de 10/100 patients par an. Une des explications est un suivi moyen de trois ans trop court pour mettre en évidence l'impact de l'IRC ou de la dialyse sur la mortalité. Plusieurs autres travaux rapportent des résultats dans le même sens. Lo et al. ont suivi pendant huit ans une cohorte de 556 090 patients avec une fonction rénale normale ou proche de la normale avant une hospitalisation [21]. La présence d'une IRA ayant nécessité une EER augmente le risque d'évolution vers une IRC de 28 fois et double le risque de décès. Une équipe espagnole rapporte, d'une part, que 40 % des patients avec une fonction rénale normale développent une IRC modérée ou sévère dans les dix ans qui suivent un épisode d'IRA et, d'autre part, que 37 % des patients avec une faible IRC évoluent vers une IRC sévère dans la même période [22]. Enfin, Hsu et al. ont suivi pendant huit ans une cohorte de 39 805 patients IRCs [23]. Les auteurs montrent qu'une IRA précipite en dialyse chronique 40 % des patients avec une IRC modérée et 60 %

**Tableau 2** Pronostic fonctionnel rénal à long terme après une IRA en réanimation

	Critère d'inclusion	Nombre de patients sortis vivants de l'hôpital	Fonction rénale à la sortie de l'hôpital	Période de suivi	Nombre de patients vivants à la fin du suivi	Fonction rénale à long terme
Jones et al. 1998 [32]	IRA + EER	155	FRN : dnc, IR : dnc, EER : dnc	6 mois	147	FRN : dnc, IRC : dnc, HDC : 8 %
Korkeila et al. 2000 [31]	IRA + EER	34	FRN : dnc, IR : dnc, EER : 18 %	5 ans	22	FRN : dnc, IRC : dnc, HDC : 15 %
Morgera et al. 2002 [18]	IRA + EER	83	FRN : dnc, IR : dnc, EER : dnc	de 5 mois à 7 ans	52	FRN : 49 %, IRC : 41 %, HDC : 10 %
Bagshaw et al. 2005 [17]	IRA + EER	48	FRN : dnc, IR : dnc, EER : 32 %	1 an	43	FRN : dnc, IRC : dnc, HDC : 22 %
Lins et al. 2006 [33]	IRA IRC exclus	144	FRN : 30 %, IR : 60 %, EER : 10 %	1 an	112	FRN : dnc, IRC : dnc, HDC : 7 %
Schiffel et al. 2008 [19]	IRA + EER	234	FRN : 57 %, IR : 43 %, EER : 0 %	5 ans	110	FRN : 86 %, IRC : 9 %, HDC : 5 %
Delannoy et al. 2009 [34]	IRA + EER	112	FRN : dnc, IR : dnc, EER : 22 %	6 mois	77	FRN : dnc, IRC : dnc, HDC : 12 %

IRA : insuffisance rénale aiguë ; EER : épuration extrarénale ; FRN : fonction rénale normale ; IR : insuffisance rénale ; IRC : insuffisance rénale chronique ; HDC : hémodialyse chronique ; dnc : donnée non connue.

avec une IRC sévère, alors que l'évolution naturelle vers la dialyse chronique ne touche que 30 % des patients IRC qui n'ont pas eu d'IRA. Dans une méta-analyse récente sur la récupération de la fonction rénale après IRA, les auteurs concluent que les patients qui ont fait une IRA ont un risque très élevé de décès à long terme, particulièrement lorsqu'ils ont développé une IRC [24]. Il est parfaitement connu que l'IRC a des conséquences considérables sur la morbidité cardiovasculaire [25]. Les IRC sont classées en cinq stades de gravité. La détection précoce de l'IRC chez tous les patients s'inscrit dans une stratégie de prévention, même au stade asymptomatique. Des recommandations de prise en charge propres à chaque stade sont bien établies [26]. Ainsi, il est démontré que les bloqueurs de la voie de l'angiotensine ralentissent de manière significative la progression vers l'IRC terminale en particulier lors d'une existence d'une protéinurie [27,28]. Les stratégies de prévention de l'IRC après une IRA en réanimation n'ont jamais été étudiées jusqu'à présent.

### Pronostic à long terme de l'IRA : aspects économiques

Comme il est décrit précédemment, l'IRA contribue largement au développement de l'IRC. Rappelons que l'IRC est un problème majeur de santé publique. La dialyse chronique, représente à elle seule 1 % du budget de l'assurance maladie soit approximativement 4 milliards d'euros en 2008 pour un budget de 400 milliards d'euros. En 2008, 37 000 patients étaient hémodialysés chroniques en France, soit 0,05 % de la population française. Le coût annuel d'une dialyse chronique est de 88 000 euros/an par patient. Chaque année, 8 000 patients arrivent en dialyse. Ce chiffre ne cesse d'augmenter. On estime qu'en France, l'IRC va croître d'un facteur 1,5 à 2 d'ici à 2025 [29]. L'enjeu de la prévention de la progression rénale chronique est majeur et passe aussi par une meilleure prévention de l'IRA ou bien du développement des lésions rénales chroniques post-IRA. Actuellement, il n'existe pas de marqueurs biologiques de récupération à court terme ou de pronostic à long terme de la fonction rénale après une IRA. La recherche scientifique dans ce domaine notamment en réanimation est nécessaire pour prévenir l'IRC post-IRA.

### Conclusion

L'IRA en réanimation est une pathologie grevée d'une très lourde mortalité hospitalière (50 %), mais aussi extrahospitalière (en moyenne 20 % des survivants à un an et 40 % à cinq ans). Le mauvais pronostic à long terme de l'IRA de réanimation est probablement le fait du développement de

l'IRC. Il est clair qu'il existe une IRC post-IRA dans un grand nombre de cas. Les futures prises en charge des patients de réanimation devront tenir compte de ces données épidémiologiques et économiques majeures. Les réanimateurs se sont historiquement attachés à la survie à court terme, ils doivent maintenant prendre en compte le devenir des survivants à long terme.

**Conflit d'intérêt :** les auteurs déclarent ne pas avoir de conflit d'intérêt.

## Références

- Chang RW, Jacobs S, Lee B (1988) Predicting outcome among intensive care unit patients using computerised trend analysis of daily Apache II scores corrected for organ system failure. *Intensive Care Med* 14:558–66
- Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE (1985) Prognosis in acute organ-system failure. *Ann Surg* 202:685–93
- Le Gall JR, Klar J, Lemeshow S, et al (1996) The Logistic Organ Dysfunction system. A new way to assess organ dysfunction in the intensive care unit. ICU Scoring Group. *JAMA* 276:802–10
- Vincent JL, Moreno R, Takala J, et al (1996) The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. On behalf of the Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med* 22:707–10
- Hoste EA, Schurgers M (2008) Epidemiology of acute kidney injury: how big is the problem? *Crit Care Med* 36:S146–51
- Uchino S, Kellum JA, Bellomo R, et al (2005) Acute renal failure in critically ill patients: a multinational, multicenter study. *JAMA* 294:813–8
- Coca SG, Peixoto AJ, Garg AX, et al (2007) The prognostic importance of a small acute decrement in kidney function in hospitalized patients: a systematic review and meta-analysis. *Am J Kidney Dis* 50:712–20
- Kellum JA, Hoste EA (2008) Acute kidney injury: epidemiology and assessment. *Scand J Clin Lab Invest Suppl* 241:6–11
- Coca SG, Yusuf B, Shlipak MG, et al (2009) Long-term risk of mortality and other adverse outcomes after acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis. *Am J Kidney Dis* 53:961–73
- Lerolle N, Nochy D, Guerot E, et al (2009) Histopathology of septic shock induced acute kidney injury: apoptosis and leukocytic infiltration. *Intensive Care Med* 36:471–8
- Langenberg C, Bagshaw SM, May CN, Bellomo R (2008) The histopathology of septic acute kidney injury: a systematic review. *Crit Care* 12:R38
- Schrier RW, Wang W (2004) Acute renal failure and sepsis. *N Engl J Med* 351:159–69
- Liu KD, Brakeman PR (2008) Renal repair and recovery. *Crit Care Med* 36:S187–S92
- Lautrette A, Li S, Alili R, et al (2005) Angiotensin II and EGF receptor cross-talk in chronic kidney diseases: a new therapeutic approach. *Nat Med* 11:867–74
- Lautrette A, Heng AE, Jaubert D, et al (2009) Insuffisance rénale aiguë du sujet âgé. *Encyclopédie Médicochirurgicale. Néphrologie* 18-059-X-10
- Bagshaw SM, Mortis G, Doig CJ, et al (2006) One-year mortality in critically ill patients by severity of kidney dysfunction: a population-based assessment. *Am J Kidney Dis* 48:402–9
- Bagshaw SM, Laupland KB, Doig CJ, et al (2005) Prognosis for long-term survival and renal recovery in critically ill patients with severe acute renal failure: a population-based study. *Crit Care* 9:R700–9
- Morgera S, Kraft AK, Siebert G, et al (2002) Long-term outcomes in acute renal failure patients treated with continuous renal replacement therapies. *Am J Kidney Dis* 40:275–9
- Schiffl H, Fischer R (2008) Five-year outcomes of severe acute kidney injury requiring renal replacement therapy. *Nephrol Dial Transplant* 23:2235–41
- Wald R, Quinn RR, Luo J, et al (2009) Chronic dialysis and death among survivors of acute kidney injury requiring dialysis. *JAMA* 302:1179–85
- Lo LJ, Go AS, Chertow GM, et al (2009) Dialysis-requiring acute renal failure increases the risk of progressive chronic kidney disease. *Kidney Int* 76:893–9
- Ponte B, Felipe C, Muriel A, et al (2008) Long-term functional evolution after an acute kidney injury: a 10-year study. *Nephrol Dial Transplant* 23:3859–66
- Hsu CY, Chertow GM, McCulloch CE, et al (2009) Non-recovery of kidney function and death after acute on chronic renal failure. *Clin J Am Soc Nephrol* 4:891–8
- Macedo E, Bouchard J, Mehta RL (2008) Renal recovery following acute kidney injury. *Curr Opin Crit Care* 14:660–5
- Go AS, Chertow GM, Fan D, et al (2004) Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med* 351:1296–305
- Levey AS, Eckardt KU, Tsukamoto Y, et al (2005) Definition and classification of chronic kidney disease: a position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int* 67:2089–100
- No authors listed] (1997) Randomised placebo-controlled trial of effect of ramipril on decline in glomerular filtration rate and risk of terminal renal failure in proteinuric, non-diabetic nephropathy. The GISEN Group (Gruppo Italiano di Studi Epidemiologici in Nefrologia). *Lancet* 349:1857–63
- Barnett AH, Bain SC, Bouter P, et al (2004) Angiotensin-receptor blockade versus converting-enzyme inhibition in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 351:1952–61
- Rapport REIN 2008 (2010) *Nephrol Ther* 6:S25–S184
- Jones CH, Richardson D, Goutcher E, et al (1998) Continuous venovenous high-flux dialysis in multiorgan failure: a 5-year single-center experience. *Am J Kidney Dis* 31:227–33
- Korkeila M, Ruokonen E, Takala J (2000) Costs of care, long-term prognosis and quality of life in patients requiring renal replacement therapy during intensive care. *Intensive Care Med* 26:1824–31
- Ahlstrom A, Tallgren M, Peltonen S, et al (2005) Survival and quality of life of patients requiring acute renal replacement therapy. *Intensive Care Med* 31:1222–8
- Lins RL, Elseviers MM, Daelemans R (2006) Severity scoring and mortality one year after acute renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 21:1066–8
- Delannoy B, Floccard B, Thiollere F, et al (2009) Six-month outcome in acute kidney injury requiring renal replacement therapy in the ICU: a multicentre prospective study. *Intensive Care Med* 35:1907–15