

Markery dysfunkce ledvin v sepsi

Antonín Jabor, Janka Franeková
*Pracoviště laboratorních metod IKEM
a 3. lékařská fakulta UK Praha*

Markery dysfunkce ledvin v sepsi: biomarkery funkce & poškození

When are biomarkers needed?

Risk assessment
Recognition
Differential diagnosis
Targeted intervention
Prognosis

Which biomarkers should be measured?

Functional
Damage
Combination

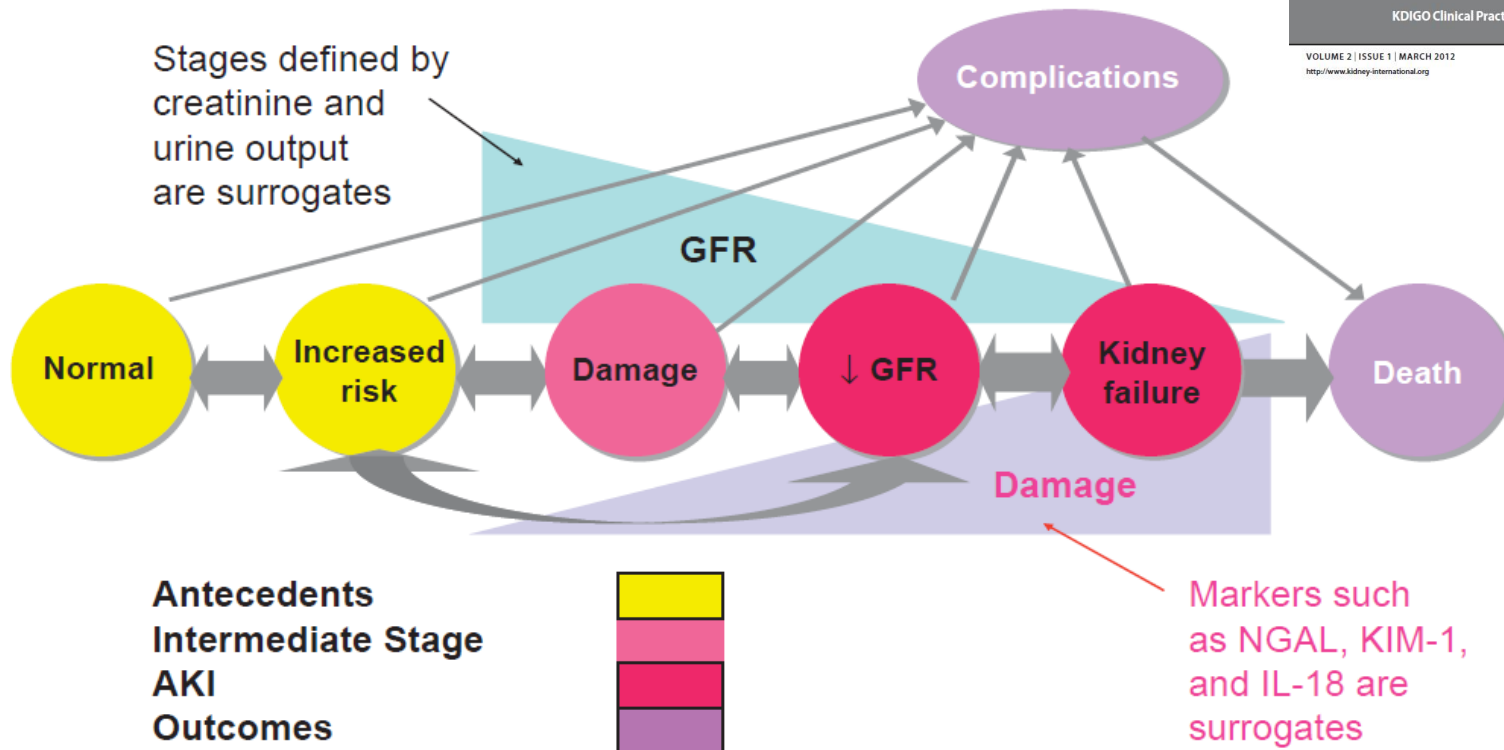
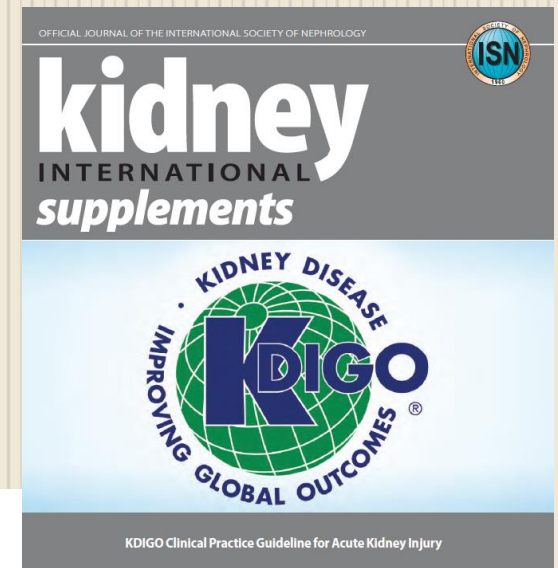
How should results be interpreted?

Single versus multiple biomarkers
Positive predictive value
Negative predictive value

How should data be used for patient management?

Refine clinical
Data based on setting
Guide timing and nature of interventions
Improve process of care

2012: KDIGO model AKI



2013: ADQI konsensus

McCullough PA, Kellum JA, Mehta RL, Murray PT, Ronco C (eds): ADQI Consensus on AKI Biomarkers and Cardiorenal Syndromes. Contrib Nephrol. Basel, Karger, 2013, vol 182, pp 1-4
DOI: [10.1159/000349961](https://doi.org/10.1159/000349961)

Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI)

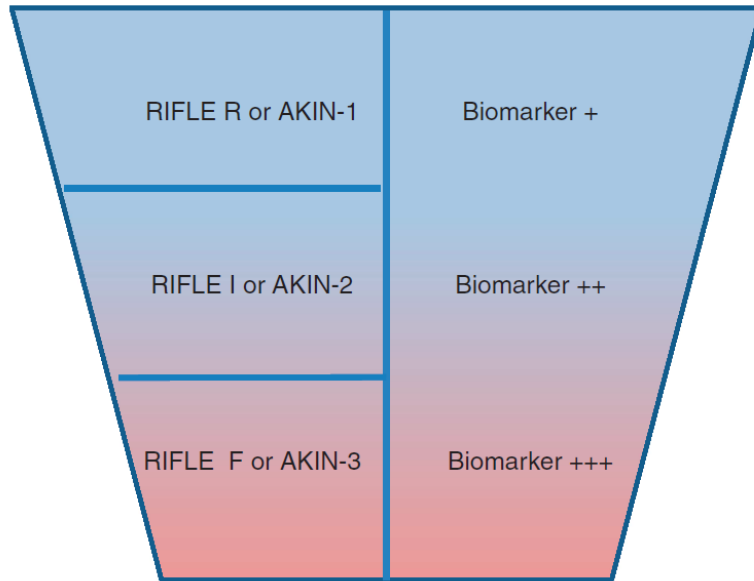
Stages of
creatinine
urine ou

Claudio Ronco^a · John A. Kellum^b · Rinaldo Bellomo^c ·
Ravindra L. Mehta^d

^aDepartment of Nephrology Dialysis and Transplantation & International Renal Research Institute (IRRI), San Bartolome Hospital, Vicenza, Italy; ^bClinical Research, Investigation, and Systems Modeling Center, University of Pittsburgh, Pittsburgh, Pa, Australia; ^cDivision of Critical Care Medicine, University of California San Diego, San Diego, California, USA

Functional criteria*

Damage criteria



...reated seeking consensus
dney injury. This organiza-
: and the cardiorenal syn-
ars. Today, ADQI is a well-
e physicians and nurses
opyright © 2013 S. Karger AG, Basel

f critical illness and car-
me clear that AKI is an
its to improve treatment
field remain the subject
l recently, there was no
no clear consensus as to
ity and relevance of an-
ogical and clinical end-

...points for use of new treatments, the timing, intensity and modality of renal replacement therapy, the possible use of extracorporeal blood purification treat-

Contributions to Nephrology

Editor: C. Ronco

Vol. 182

ADQI Consensus on AKI Biomarkers and Cardiorenal Syndromes

Editors

P.A. McCullough

J.A. Kellum

R.L. Mehta

P.T. Murray

C. Ronco



KARGER

Markers such as NGAL, KIM-1, and IL-18 are surrogates

RIFLE / AKIN: kritéria funkce

Risk, Injury, Failure, Loss, and End-Stage Renal Disease

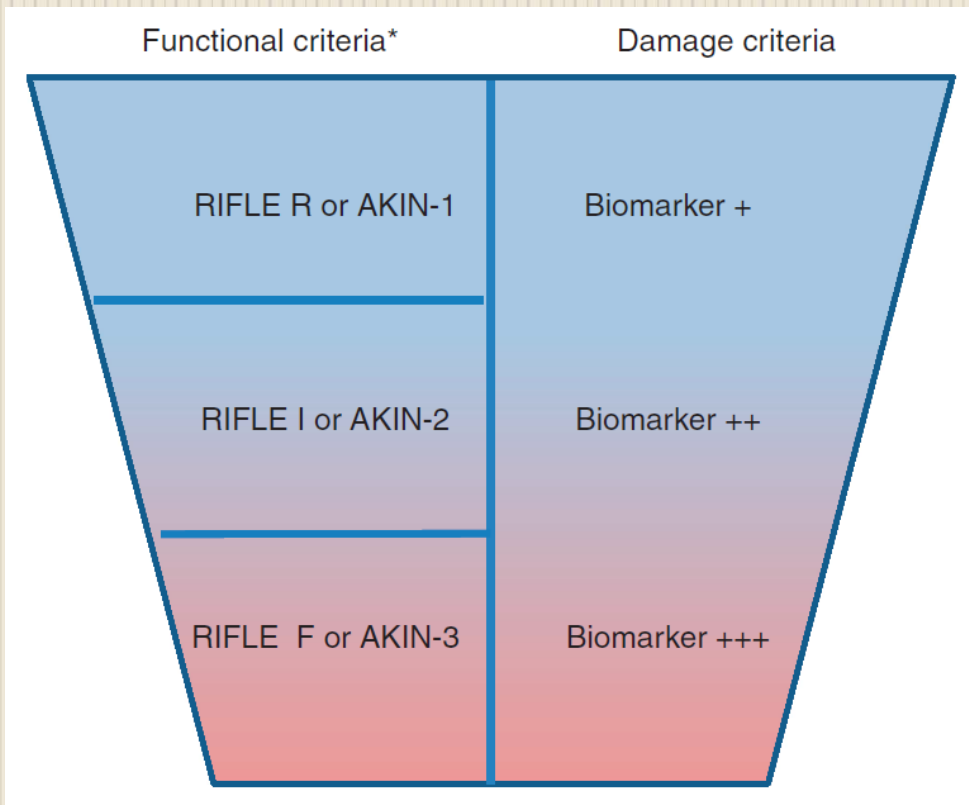
	Cr/GFR criteria	Urine output (UO) criteria
<u>R</u> isk	Increased Cr >50% or GFR decreases >25%	UO <0.5 ml/kg/h × 6 h
<u>I</u> njury	Increased Cr >100% or GFR decreases >50%	UO <0.5 ml/kg/h × 12 h
<u>F</u> ailure	Increased Cr >200% or GFR decreases >75% or Cr ≥ 4 mg/dl (with acute rise of ≥ 0.5 mg/dl)	UO <0.3 ml/kg/h × 24 h or anuria × 12 h
<u>L</u> oss	Persistent Acute Kidney Injury = complete loss of renal function for > 4 weeks	
<u>E</u> SRD	End stage renal disease	

Acute Kidney Injury Network

	Cr criteria	Urine output (UO) criteria
Stage 1	Increased Cr >50% or ≥0.3 mg/dl	UO <0.5 ml/kg/h × 6 h
Stage 2	Increased Cr >100%	UO <0.5 ml/kg/h × 12 h
Stage 3	Increased Cr >200% or Cr ≥ 4 mg/dl (with acute rise of ≥ 0.5 mg/dl)	UO <0.3 ml/kg/h × 24 h or anuria × 12 h

Patients who receive renal replacement therapy (RRT) are considered to have met the criteria for stage 3 irrespective of the stage that they are in at the time of commencement of RRT.

Nová kritéria pro diagnostiku AKI – rostoucí role biomarkerů poškození



Functional **AND/OR** Damage Criteria

Volit to kritérium, které je horší.

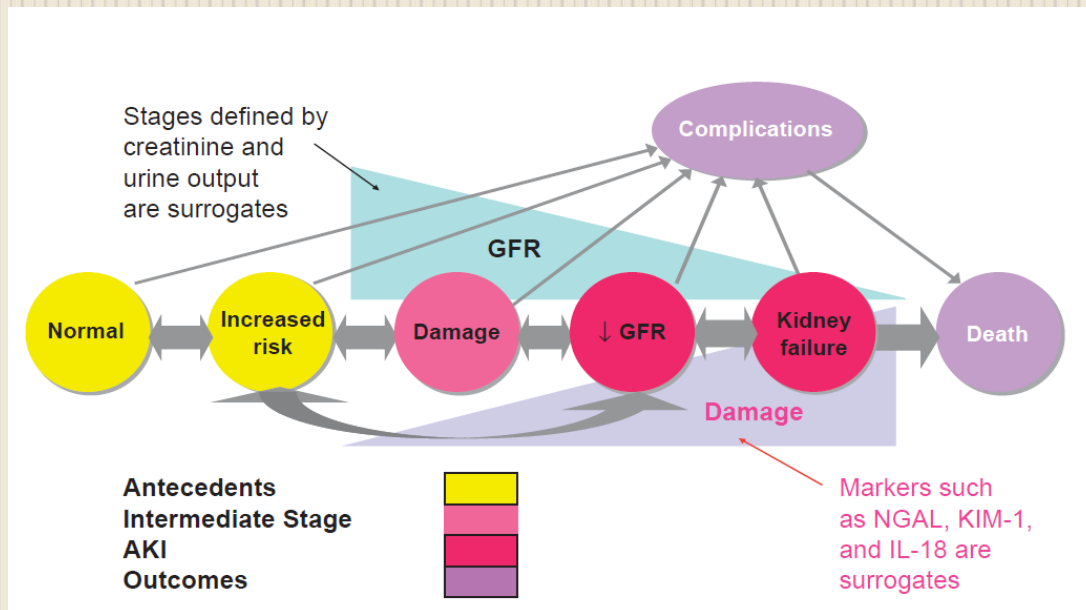
Zvýšení efektivity existujícího RIFLE/AKIN systému.

Chybějí data pro biomarkery poškození z hlediska určení stupně poškození (staging).

Staging pomocí funkčních ukazatelů se doporučuje zachovat.

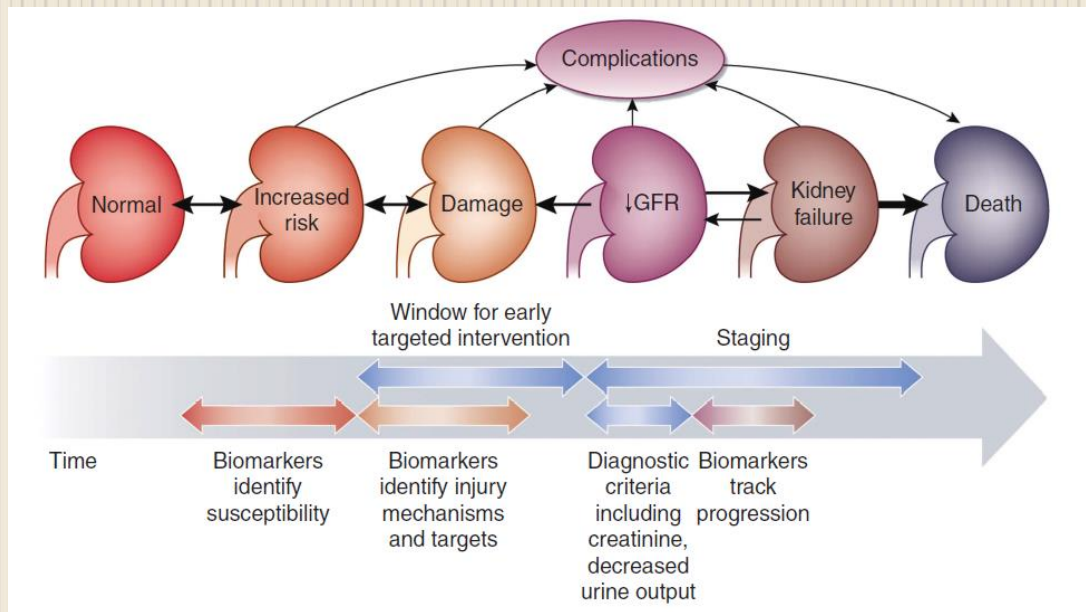
Zatím je volen semikvantitativní přístup k biomarkerům poškození se symboly positivity +/++/+++.

Nová kritéria pro diagnostiku AKI – rostoucí role biomarkerů poškození



Klasický model AKI (KDIGO 2012) naznačuje použití biomarkerů poškození ledvin, vlastní guidelines s nimi však nepracují.

Nová kritéria pro diagnostiku AKI – rostoucí role biomarkerů poškození

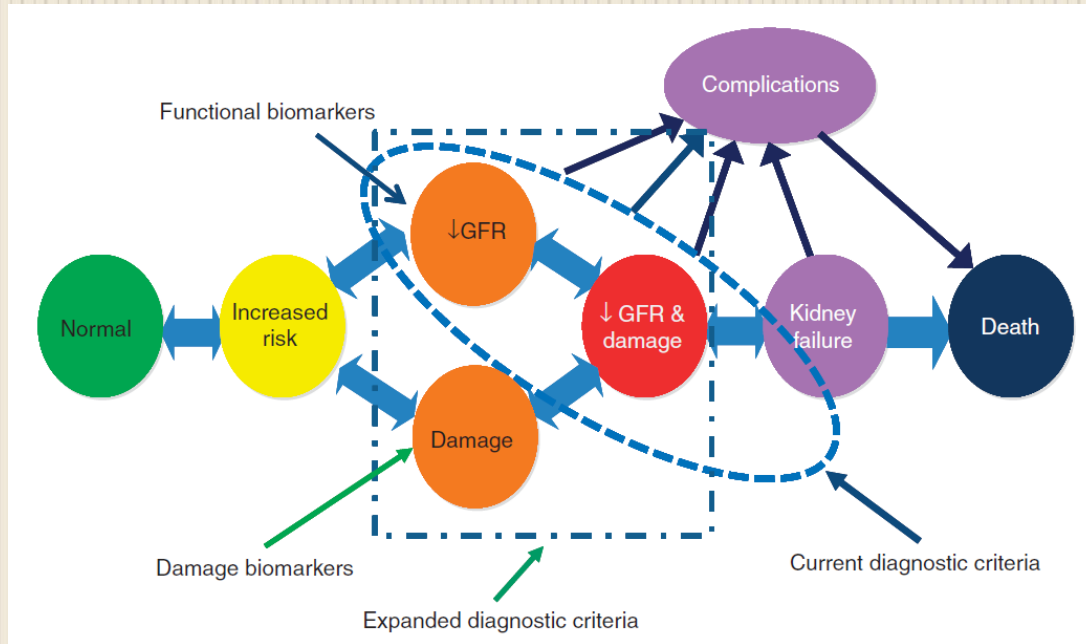


Biomarkery se ale mohou uplatnit v průběhu rozvoje AKI jako markery rizika, patofyziologických mechanismů poškození ledvin, progrese a prognózy.

Contrib. Nephrol. Basel, Karger, 2013, Vol. 182, p. 13-29

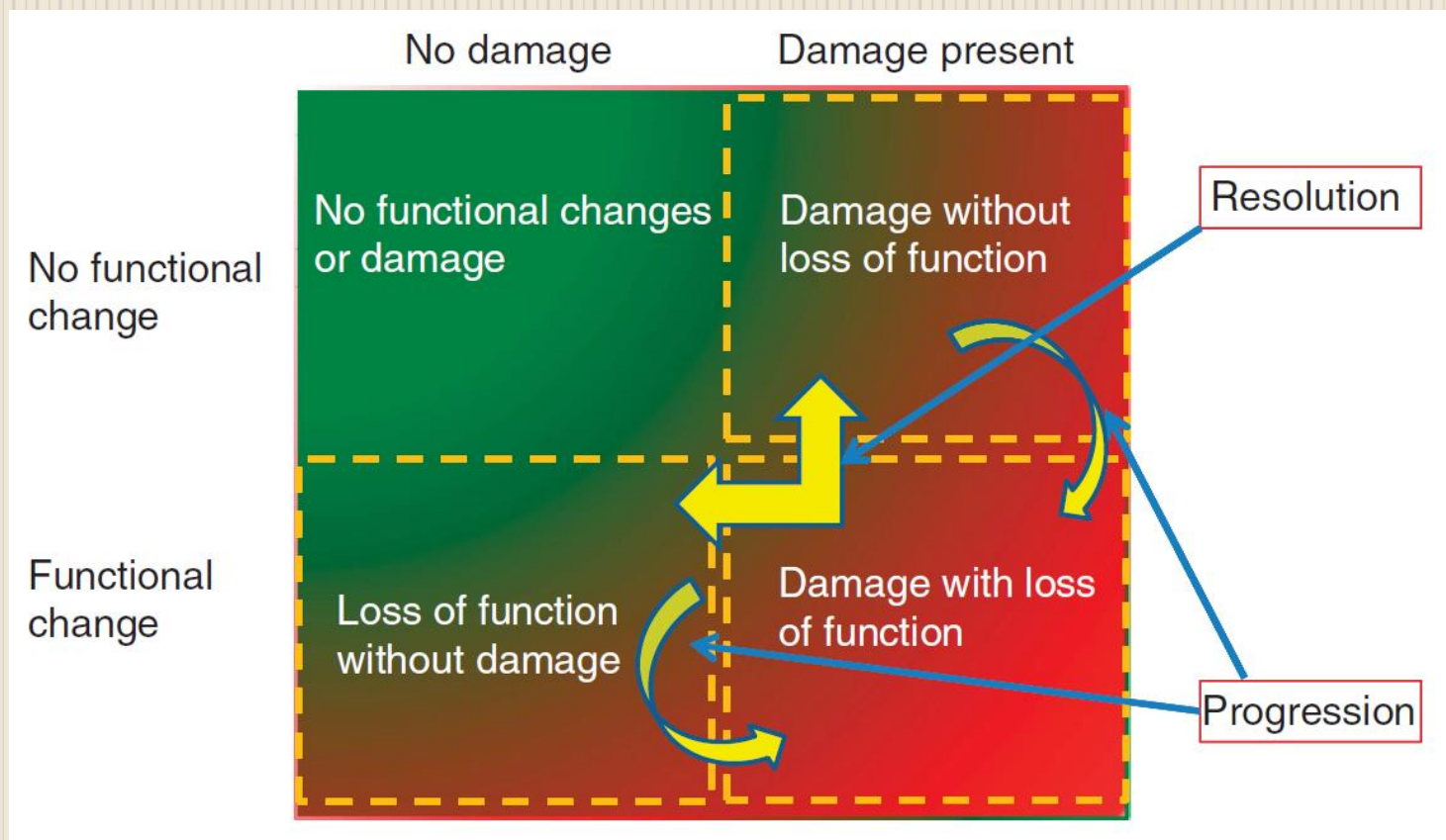
Kidney International (2014) 85, 513–521

Nová kritéria pro diagnostiku AKI – rostoucí role biomarkerů poškození



Současná diagnostická kritéria AKI jsou rozšířena o novou nosologickou jednotku: subklinické AKI

Nové spektrum AKI podle biomarkerů funkce a poškození



Současná kritéria AKI zahrnují pouze dolní kvadranty.

Proces je dynamický, pacient se může pohybovat mezi jednotlivými kvadranty v průběhu onemocnění.

Cut-off hodnoty pro biomarkery poškození nejsou jednoznačně určeny.

Dynamické sledování biomarkerů!

Contrib. Nephrol. Basel, Karger, 2013,

Vol. 182, p. 13-29

Kidney International (2014) 85, 513–521

Markery dysfunkce ledvin v sepsi

Patofyziologie

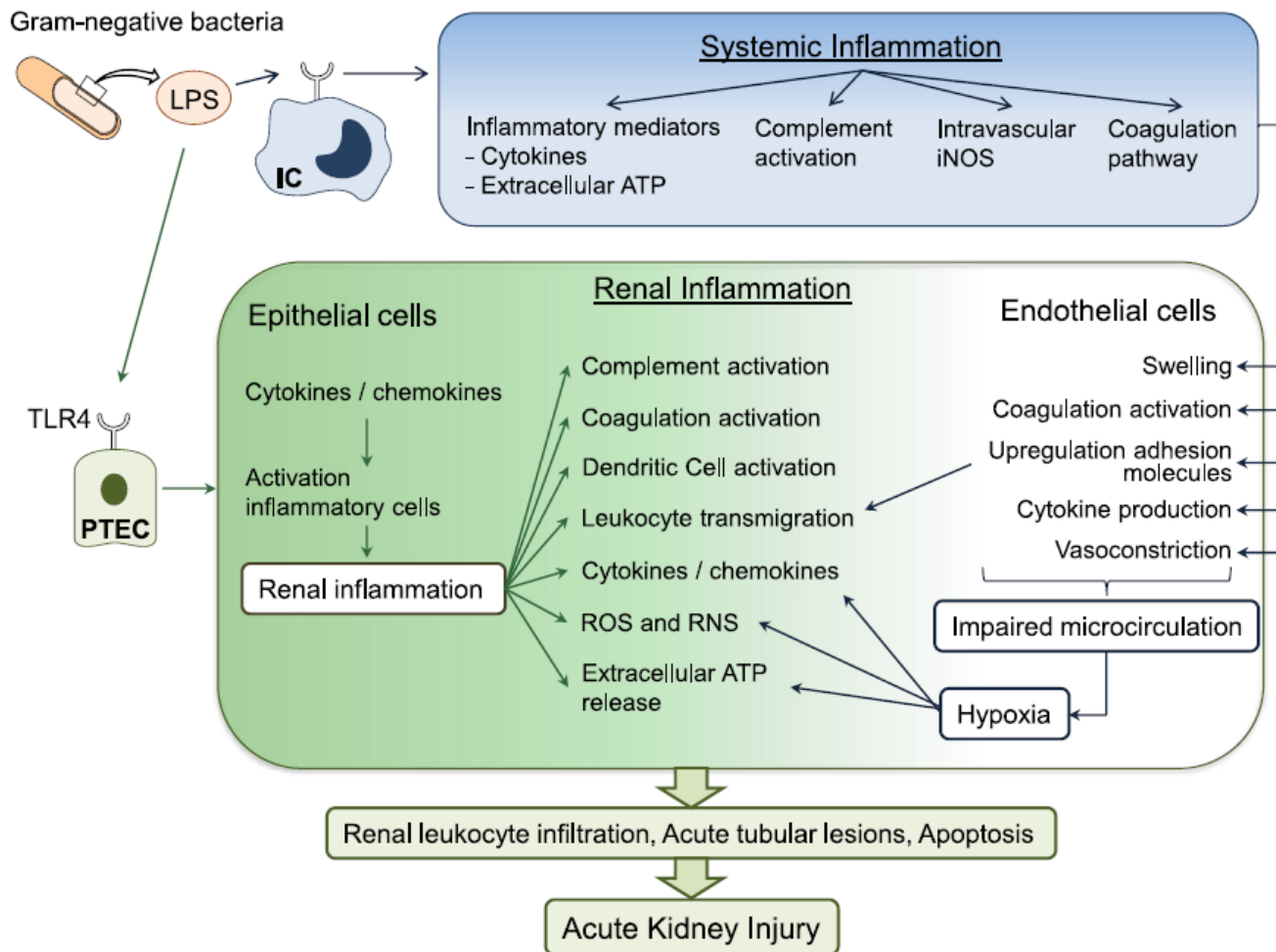
Cardiorenal Syndrome Type 5: Clinical Presentation, Pathophysiology and Management Strategies from the Eleventh Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI)

Ravindra L. Mehta^a · Hamid Rabb^b · Andrew D. Shaw^c ·
Kai Singbartl^d · Claudio Ronco^e · Peter A. McCullough^f ·
John A. Kellum^g · for the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI)
11 Working Group

AKI a sepse/septický šok

Kardiorenální syndrom typ 5

- Sepse je nejčastější příčinou AKI u ICU pacientů (cca 33 %)
- AKI v sepsi má vysokou mortalitu (cca 50 %)
- Mechanismus není jasný, ale je jiný než u ostatních příčin AKI (ischemicko-reperfuzní poškození)
- Etiologie je více komplexní
 - apoptóza tubulárních buněk
 - imunosuprese
 - zvýšení IL10
 - zvýšení aktivity kaspázy 3
 - zvýšení regulačních T buněk
 - pozitivní vliv blokování IL10 a kaspázy 3 na renoprotekci
 - porucha mikrocirkulace ledvin



AKI při sepsi

Klíčové problémy

- vazba LPS na TLR4 imunokompetentních buněk (ICs) vede k systémovému zánětu
- vazba LPS na TLR 4 proximálních tubulárních epiteliálních buněk (PTECs) vede k zánětu ledvin, poruše renální mikrocirkulace a následné hypoxii
- amplifikace imunitní odpovědi zánětem renální tkáně a hypoxií
- AKI s apoptózou buněk, leukocytární infiltrací a akutními tubulárními lézemi

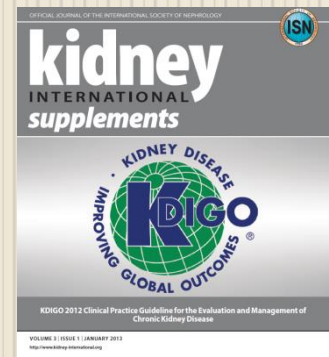
Am J Kidney Dis. 2014;63(6):1038-1048

Markery dysfunkce ledvin v sepsi

**Biomarkery funkce:
diuréza
změna S-kreatininu
CKD-EPI
cystatin C**

CKD-EPI rovnice odhadu GFR v intenzivní péči???

- **CKD-EPI 2009 (kreatinin)**
 - **CKD-EPI 2012 (cystatin C)**
 - **CKD-EPI 2012 (kreatinin + cystatin C)**
-
- rovnice nedávají totožné výsledky
 - CKD-EPI 2009 (kreatinin) lze použít v širším pásmu hodnot kreatininu než MDRD
 - cystatin C má vztah ke komplikovanější patofyziologii
 - pokud je hodnota eGFR z cystatinu C nižší než z kreatininu, je horší prognóza



Detection of decreased glomerular filtration rate in intensive care units: serum cystatin C *versus* serum creatinine

Pierre Delanaye^{1*}, Etienne Cavalier², Jérôme Morel³, Manolie Mehdi⁴, Nicolas Maillard⁴, Guillaume Claisse⁴, Bernard Lambertmont⁵, Bernard E Dubois¹, Pierre Damas⁶, Jean-Marie Krzesinski¹, Alexandre Lautrette⁷ and Christophe Mariat⁴

CKD-EPI rovnice odhadu GFR v intenzivní péči???

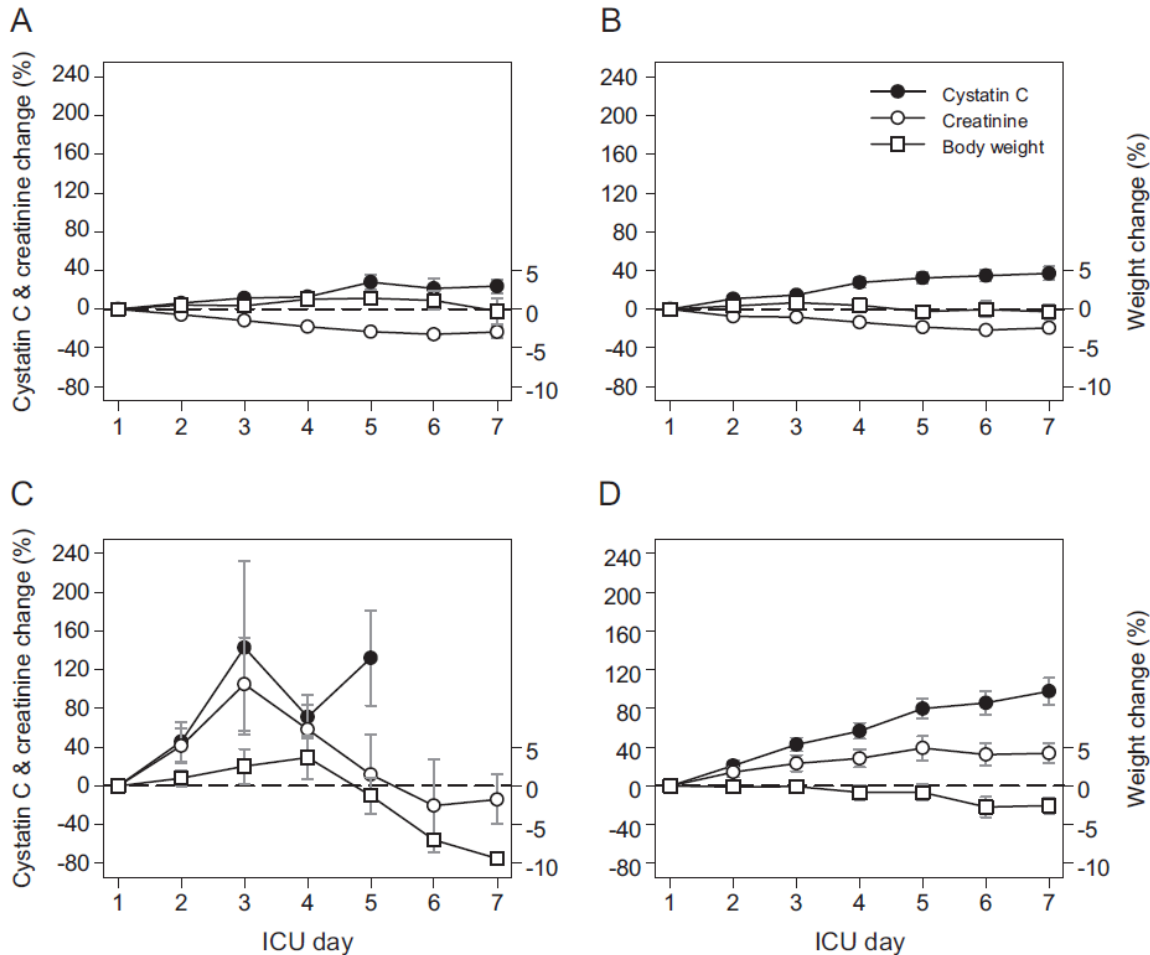
- **Ano, ale...**

- Lze použít CKD-EPI rovnice
- Porovnání s clearancí iohexolu není úplně uspokojivé
- Clearance iohexolu může být nižší i u pacientů se sérovým kreatininem 35 – 90 $\mu\text{mol/l}$
- Nejmenší absolutní odchylku od měření GFR (iohexol) má CKD-EPI z kreatininu a CKD-EPI kombinovaná
- V pásmu $\pm 30\%$ od měřené hodnoty je pouze 60 % u ICU pacientů (CKD-EPI kreatinin), resp. 62 % (CKD-EPI kombinovaná)
- Cystatin C se zdá být lepší než kreatinin v predikci GFR u pacientů s eGFR pod 1 ml/s na 1,73 m²
- **CKD-EPI z cystatinu C může falešně snížit odhad GFR???**

Impact of sepsis on levels of plasma cystatin C in AKI and non-AKI patients

Johan Mårtensson, Claes-Roland Martling, Anders Oldner and Max Bell

Cystatin C pro odhad GFR v intenzivní péči???



A: non-AKI/non-sepsis

B: non-AKI/sepsis

C: AKI/non-sepsis

D: AKI/sepsis

□ tělesná hmotnost
● cystatin C
○ kreatinin

Impact of sepsis on levels of plasma cystatin C in AKI and non-AKI patients

Johan Mårtensson, Claes-Roland Martling, Anders Oldner and Max Bell

Cystatin C pro odhad GFR v intenzivní péči???

A: non-AKI/non-sepsis

Conclusion. The inflammatory response induced by sepsis has no impact on the levels of cystatin C in plasma during the first week in the ICU.

D: AKI/sepsis

- tělesná hmotnost
- cystatin C
- kreatinin

Impact of sepsis on levels of plasma cystatin C in AKI and non-AKI patients

Johan Mårtensson, Claes-Roland Martling, Anders Oldner and Max Bell

Sepse jako taková nemusí nutně ovlivnit koncentrace cystatinu C

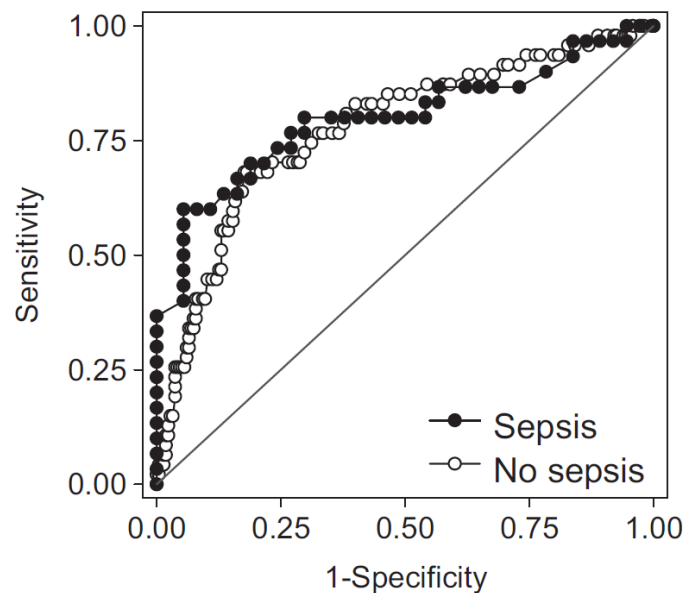
Kreatinin je stále dominantní funkční marker používaný intenzivisty na celém světě.

Koncentrace kreatininu se ale v čase mohou snižovat, takže je nutné jej používat opatrně, především v pozdních fázích průběhu onemocnění.

Interference!!!

Protože cystatin C není ovlivněn různými nerenálními faktory, které mohou změnit koncentrace kreatininu, cystatin C může mít výhodu proti kreatininu jako on-line marker GFR na ICU.

Cystatin C pro odhad GFR v intenzivní péči???



Cystatin C při přijetí na ICU
Predikce AKI se zhoršením funkce nebo
trvajícího AKI nebo mortality u septických (●) a
neseptických (○) pacientů.

Markery dysfunkce ledvin v sepsi

**Biomarkery
poškození:
???**

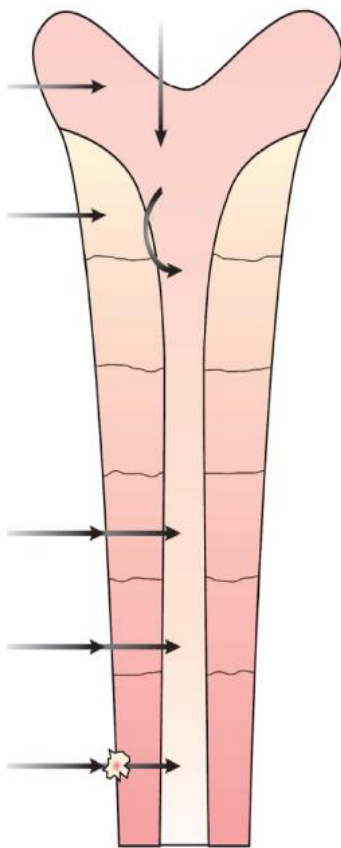
Biomarkery poškození ledvin

Plazmatické proteiny

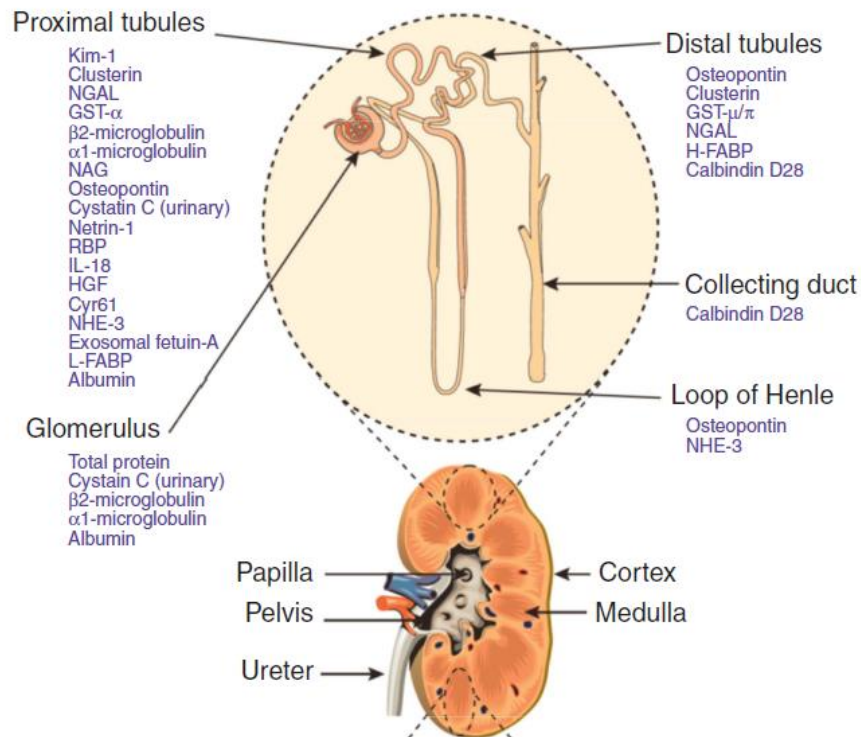
- porušená filtrační bariéra
- porušená tubulární reabsorpce

Proteiny tubulárních lézí

- upregulace při poškození
- uvolnění při poškození buněk
- uvolnění ze zánětlivých buněk



b



Proximal tubules

Kim-1
Clusterin
NGAL
GST- α
 β 2-microglobulin
 α 1-microglobulin
NAG
Osteopontin
Cystatin C (urinary)
Netrin-1
RBP
IL-18
HGF
Cyr61
NHE-3
Exosomal fetuin-A
L-FABP
Albumin

Glomerulus

Total protein
Cystatin C (urinary)
 β 2-microglobulin
 α 1-microglobulin
Albumin

Distal tubules

Osteopontin
Clusterin
GST- μ/π
NGAL
H-FABP
Calbindin D28

Collecting duct

Calbindin D28

Loop of Henle

Osteopontin
NHE-3

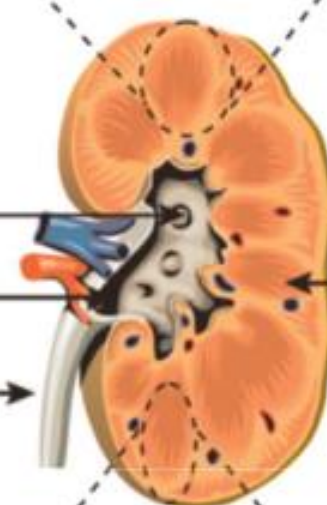
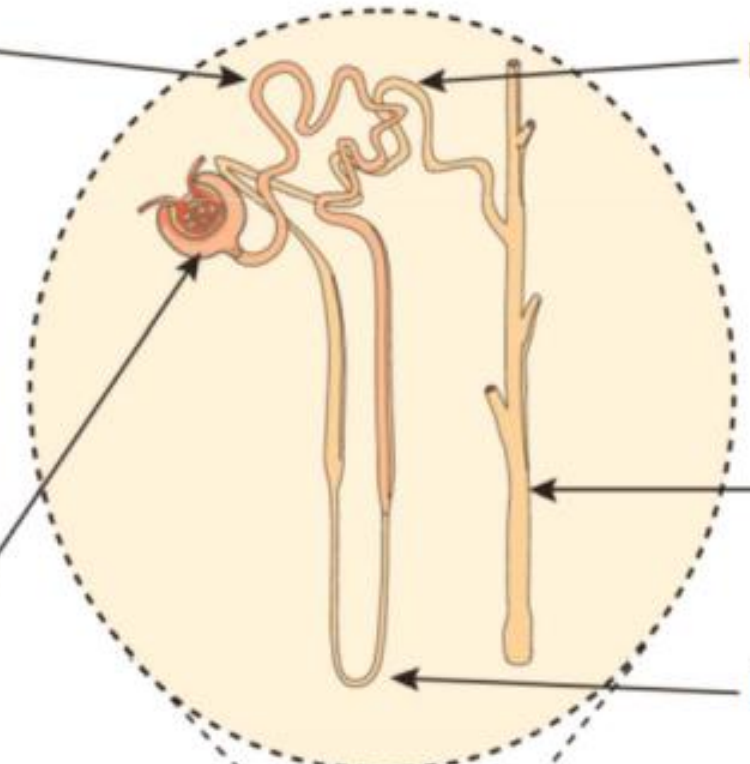
Papilla

Pelvis

Ureter

Cortex

Medulla



NGAL

(Lipokalin asociovaný s želatinázou neutrofilů)

- Vysoce senzitivní a specifický pro tubulární poškození
- Protein měřitelný v plazmě a moči
- „Troponin nefrologů“
- Zvyšuje se o 1 - 2 dny dříve než kreatinin u pacientů s AKI
- Umožňuje včasnější a intenzivnější péči o pacienty s AKI
- NGAL je součástí antioxidantního renoprotektivního systému, aktivován při CPB a dalších inzultech
- **Jeden z nejvíce studovaných markerů tubulární dysfunkce**

NGAL a predikce AKI: metaanalýzy

Parametr	U-NGAL	U-NGAL	U-NGAL	U-NGAL	NGAL v plazmě
Počet pacientů	602	1783	5347	3869	3154
Počet AKI	123	319	1085	825	784
AUC	0,73	0,84	0,80	0,82	0,79
Senzitivita (%)	76	78	73	74	84
Specifita (%)	76	84	84	75	73
Outcome	Predikce AKI (ICU)	Predikce AKI	Predikce AKI (ICU)	Predikce AKI (CSu)	Predikce AKI (ICU)
Autor	Haase, 2009	Haase, 2009	Haase-Fielitz, 2014	Haase-Fielitz, 2014	Haase-Fielitz, 2014

Proč zatím není NGAL ideálním biomarkerem AKI

- není jednoznačným markerem poškození tubulárních buněk
- komplikovaná patofyziologie
- studie na přesně definovaných populacích, neodpovídají často reálné klinické situaci
- analytická různorodost a různé cut-off hodnoty
- nemá orgánovou specifickou (neutrofily, ledviny, játra, myokard)
- **nové diagnostické oblasti: sepse, nemoci myokardu, kardiorenální syndrom, transplantace, systémová onemocnění a další**

The use of plasma and urine neutrophil gelatinase associated lipocalin (NGAL) and Cystatin C in early diagnosis of septic acute kidney injury in critically ill patients

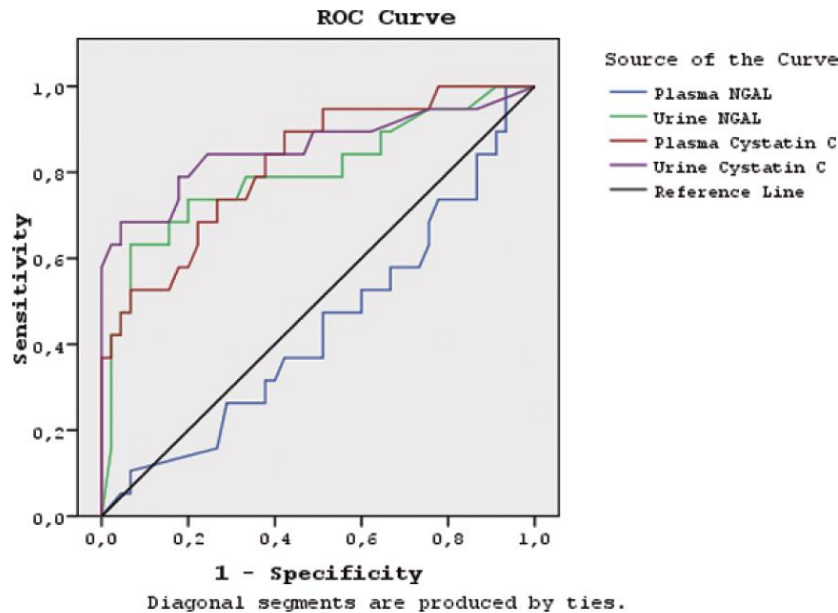
Müge Aydoğdu^{a,*}, Gül Gürsel^a, Banu Sancak^b, Serpil Yeni^a, Gülçin Sarı^a, Seçil Taşyürek^a, Murat Türk^a, Seher Yüksel^b, Mehmet Senes^c and Türkan Nadir Özis^d

^aDepartment of Pulmonary Critical Care Medicine, Gazi University School of Medicine, Ankara, Turkey

^bDepartment of Biochemistry, Gazi University School of Medicine, Ankara, Turkey

^cDepartment of Clinical Biochemistry, Ankara Training and Research Hospital, Ankara, Turkey

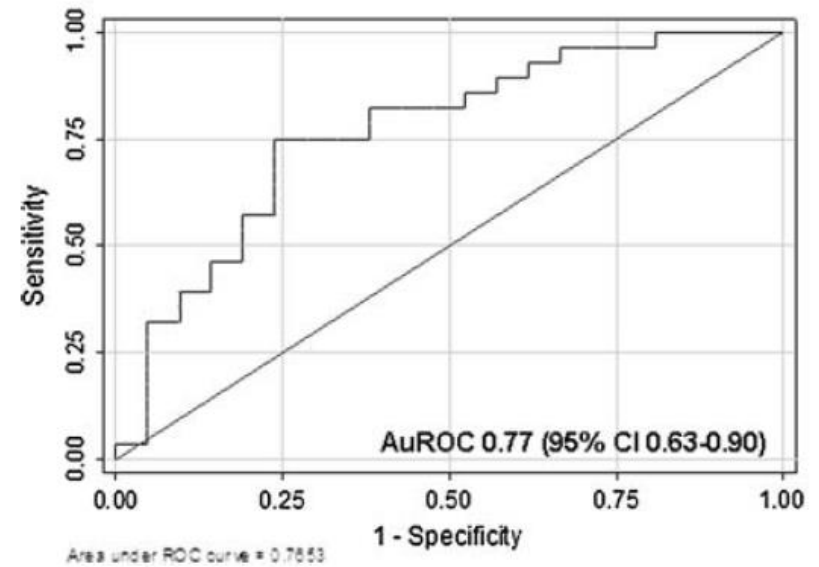
^dAnkara Occupational Diseases State Hospital, Ankara, Turkey



NGAL: potenciální role u septických pacientů?

Sean M. Bagshaw
Michael Bennett
Michael Haase
Anja Haase-Fielitz
Moritoki Egi
Hiroshi Morimatsu
Giuseppe D'Amico
Donna Goldsmith
Prasad Devarajan
Rinaldo Bellomo

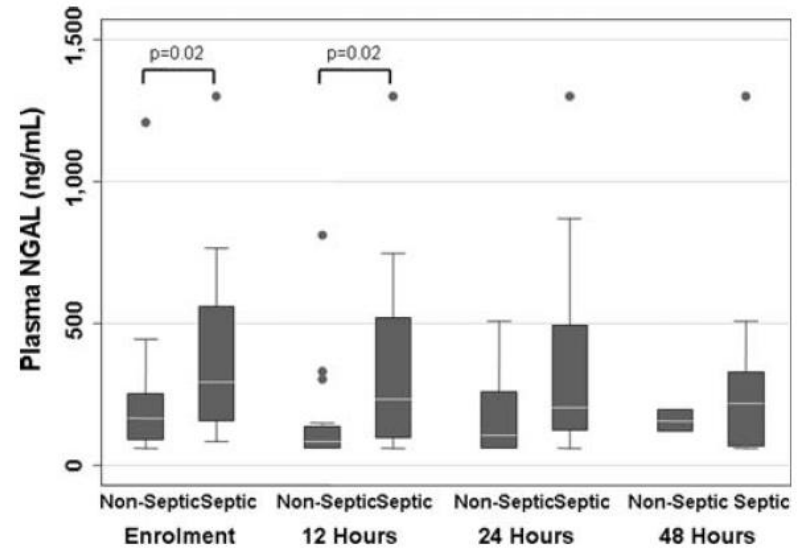
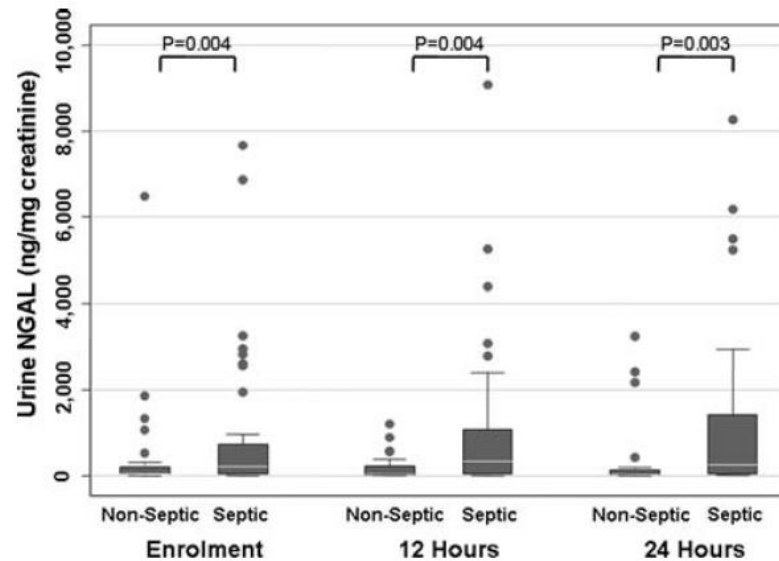
Plasma and urine neutrophil gelatinase-associated lipocalin in septic versus non-septic acute kidney injury in critical illness



Sean M. Bagshaw
Michael Bennett
Michael Haase
Anja Haase-Fielitz
Moritoki Egi
Hiroshi Morimatsu
Giuseppe D'amico
Donna Goldsmith
Prasad Devarajan
Rinaldo Bellomo

Plasma and urine neutrophil gelatinase-associated lipocalin in septic versus non-septic acute kidney injury in critical illness

NGAL: potenciální role u septických pacientů?



Conclusion: Septic AKI patients have higher detectable plasma and urine NGAL compared with non-septic AKI patients. These differences in NGAL values in septic AKI may have diagnostic and clinical relevance as well as pathogenetic implications.

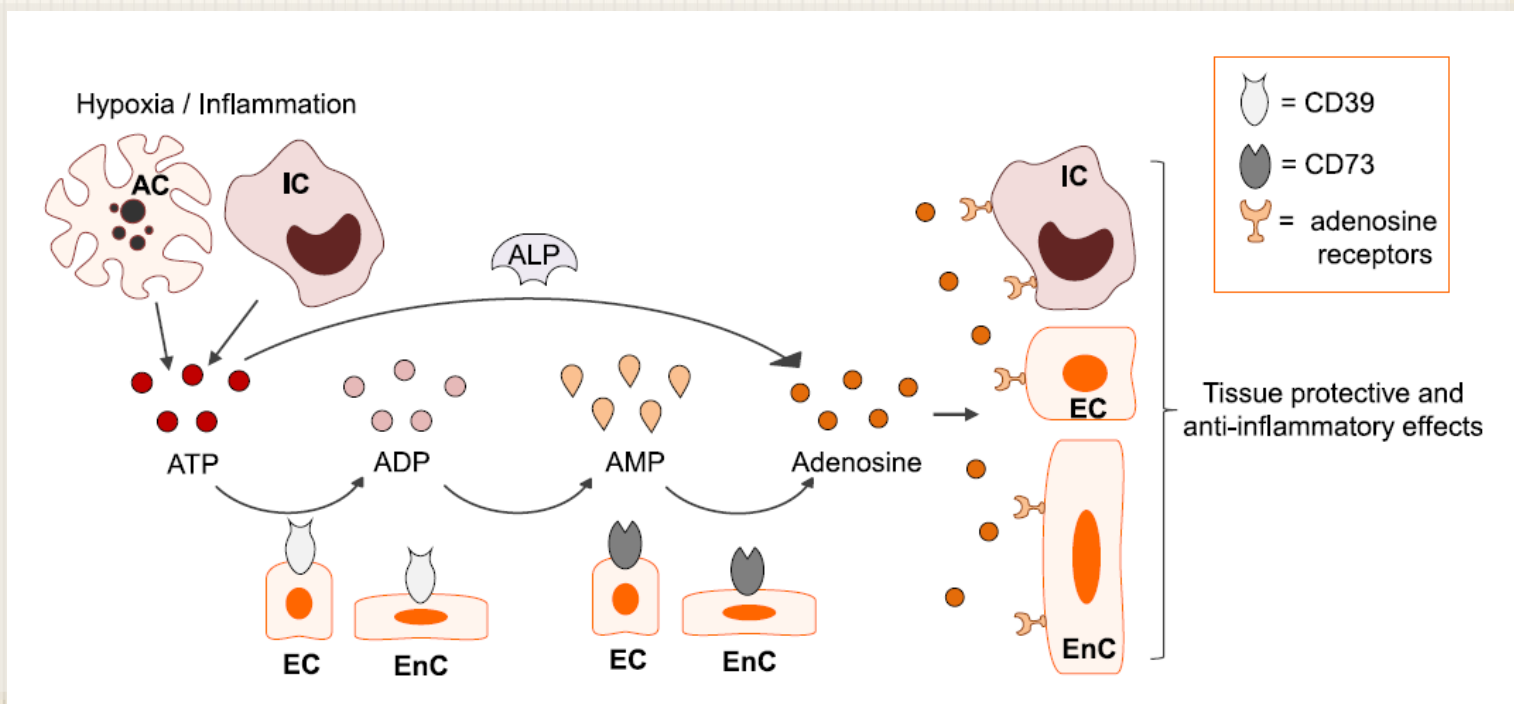
NGAL: budoucnost ukáže...

- Zvýšení v plazmě
 - produkce NGAL extrarenálně
 - uvolnění NGAL z neutrofilů
- Zvýšení v moči
 - porucha tubulární reabsorpce NGAL (nefunkční megalin-cubulinové receptory)
 - zvýšená syntéza poškozenými (ale i ohroženými) tubulárními buňkami
 - uvolnění z infiltrujících neutrofilů
- Možnost odlišení různých forem?
 - neutrofily: dimery
 - tubulární buňky: monomery nebo heterodimery s MMP-9

Martensson, J., Bellomo, R.: The rise and fall of NGAL in acute kidney injury. Blood Purif., 2014, 37, s. 304-310.

Markery dysfunkce ledvin v sepsi

Nové terapie?



Adenosin – mechanismus vzniku a účinku

- ALP konvertuje škodlivý pool extracelulárního ATP na tkáňově protektivní a antiinflatorní adenosin.
- inflamatorní (ICs) a apoptotické (ACs) buňky uvolňují ATP, který je konvertován pomocí CD39 a CD73 na renálních endotelových (EnC) a epitelálních (ECs) buňkách na ADP, AMP a následně adenosin

Vazba adenosinu na receptory renálních endotelových (EnC), epitelových (ECs) a inflamatorních (ICs) buňkách s výsledným renoprotektivním a antiinflatorním efektem.

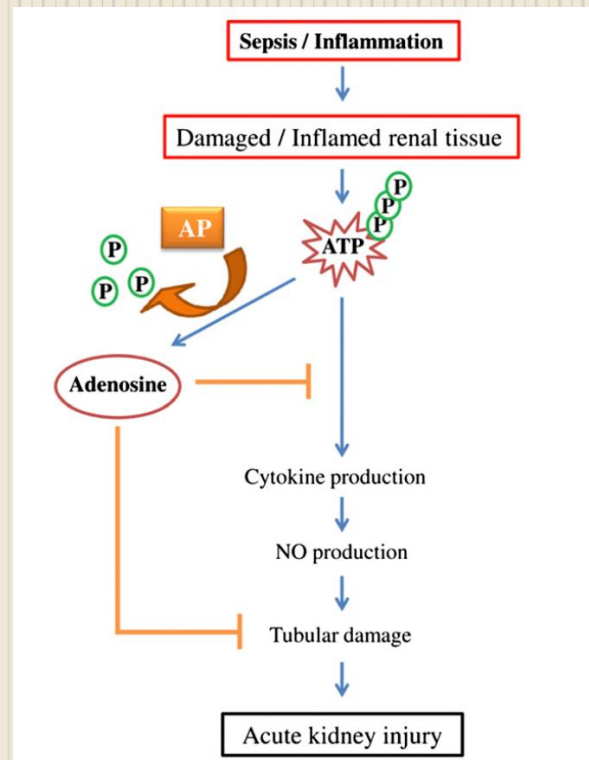
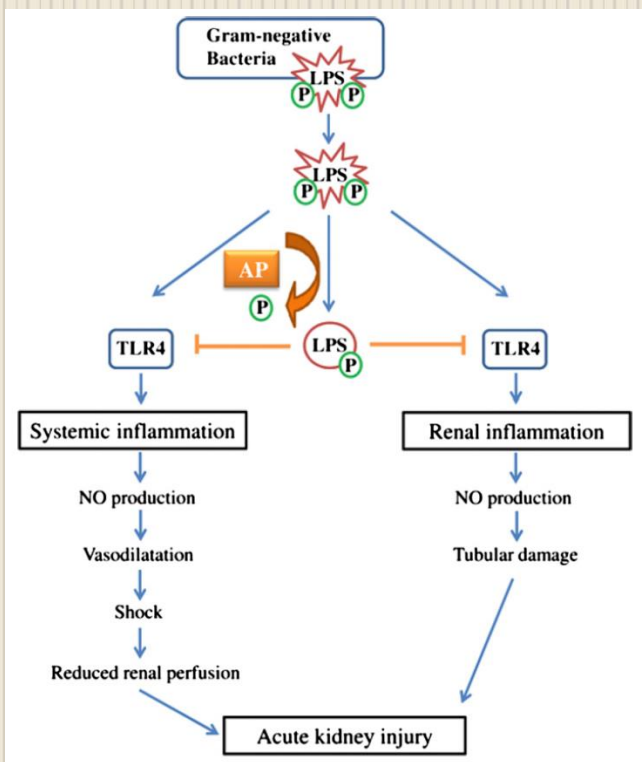
CD: cluster of differentiation

Perspectives in Pharmacology

Alkaline Phosphatase as a Treatment of Sepsis-Associated Acute Kidney Injury

Esther Peters, Andrea van Elsas, Suzanne Heemskerk, Luigi Jonk, Johannes van der Hoeven, Jacques Arend, Rosalinde Masereeuw, and Peter Pickkers

Department of Intensive Care Medicine, Nijmegen Institute for Infection Inflammation and Immunity (E.P., S.H., J.v.d.H., P.P.), and Department of Pharmacology and Toxicology, Nijmegen Centre for Molecular Life Sciences (E.P., S.H., R.M.), Radboud University Nijmegen Medical Centre, Nijmegen, The Netherlands; and AM-Pharma, Bunnik, The Netherlands (A.v.E., L.J., J.A.)



2 hlavní mechanismy působení ALP

- defosforylace ATP vede ke konverzi na protektivní adenosin
- detoxifikace LPS defosforylací – odstranění 1 – 2 fosfátů na LPS vytvoří antagonistu TLR4, redukce zánětlivé odpovědi

Závěry

- Nově definovaná diagnostická kritéria AKI
 - nová jednotka AKI při známkách poškození a dosud normální funkci
- Nově zařazované biomarkery poškození
 - NGAL (KIM-1, IL18, cystatin C a další)
- Hodnocení funkce nejen podle změn kreatininu a diurézy
 - lze pravděpodobně použít CKD-EPI rovnice a cystatin C
- Zatím chybějící hodnoty cut-off biomarkerů poškození
- Seps s AKI vyžaduje další studie
 - mechanismus AKI v sepsi je zřejmě odlišný
- Nové terapeutické přístupy

Děkuji za pozornost