

AKUT VESEELÉGTELENSÉG/SÉRÜLÉS (AKI)

Diagnosztizálása, Biomarkerek

Bobek Ilona



***Egyesített Szent István és Szent László Kórház – Rendelőintézet
Budapest***

bobekilona@istvankorhaz.hu



Table 4. Markers of kidney damage in AKD and CKD

Markers	AKD	CKD
Pathology	X	X
Urinary markers		
RBC/casts	X	X
WBC/casts	X	X
RTE/casts	X	X
Fine and coarse granular casts	X	X
Proteinuria	X	X
Blood markers (tubular syndromes)	X	X
Imaging		
Large kidneys	X	X
Small kidneys	-	X
Size discrepancy	-	X
Hydronephrosis	X	X
Cysts	X	X
Stones	X	X
History of kidney transplantation	-	X

Kidney damage is not required for diagnosis of AKI. In the presence of AKI, findings of kidney damage do not indicate a separate diagnosis of AKD.

AKD, acute kidney diseases and disorders; CKD, chronic kidney disease; RBC, red blood cells; RTE, renal tubular epithelial cells; WBC, white blood cells.



TRADICIONÁLIS: se Kreatinin

- változásai időben késleltetettek
- a RRT kezelés kezdési időpontjának nem jó indikátorai
- értéküket számos faktor befolyásolja

KORAI BIOMARKEREK: „troponin-like” ?



A biomarkerek biológiai paraméterek, amelyek normális és kóros folyamatokat, beavatkozásokra adott válaszokat jeleznek, objektív értékkel kifejezhetőek.

Használhatóságukat meghatározza a szenzitivitásuk, specificitásuk, időgörbéjük.



AKI BIOMARKEREK KLINIKAI SZÜKSÉGESSÉGE

Mikor van szükség a biomarkerekre ?

Rizikó felmérés
Felismerés
Differenciál diagnózis
Célzott intervenció
Prognózis

Mikor kell biomarkert mérni ?

Funkció
Sérülés
Kombináltan

Hogyan kell az eredményt értelmezni?

Szimpla vagy összetett biomarkerek
Pozitív prediktív érték
Negatív prediktív érték

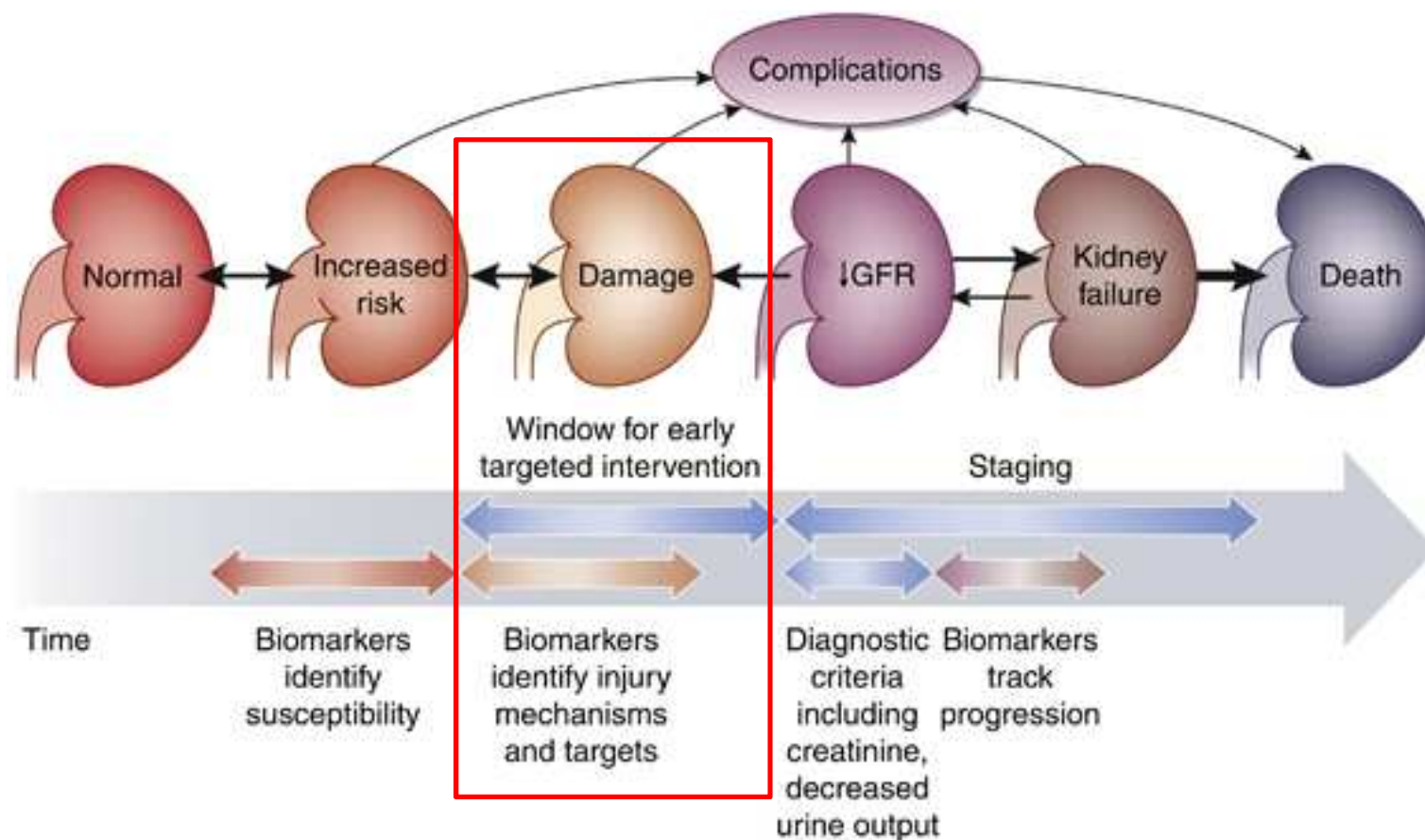
Hogyan kell az eredményt alkalmazni ?

Klinikum újra gondolása
Érték alapján módosítása
Beavatkozások időzítésének és típusának irányítása
Ellátás folyamatának javítása

ADQI



AKI BIOMARKEREK LEHETSÉGES ALKALMAZÁSA



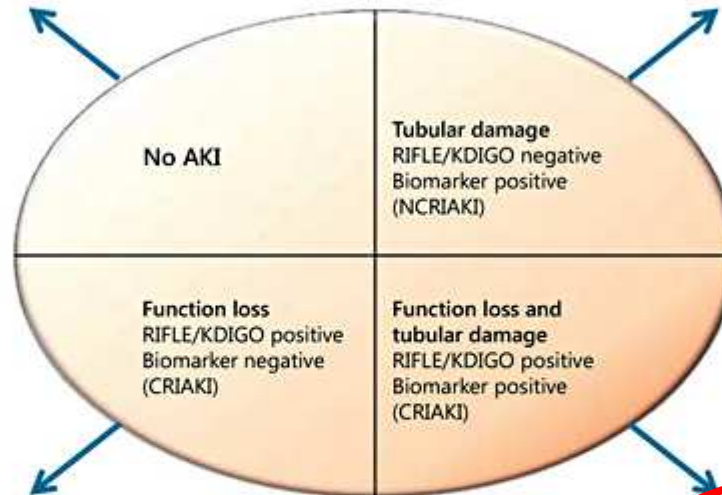
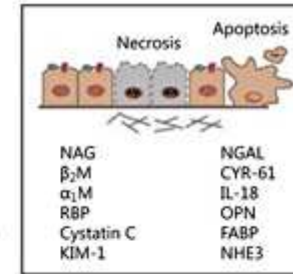
ADQI



ACUTE KIDNEY ATTACK: AKI új diagnosztikus kritérium

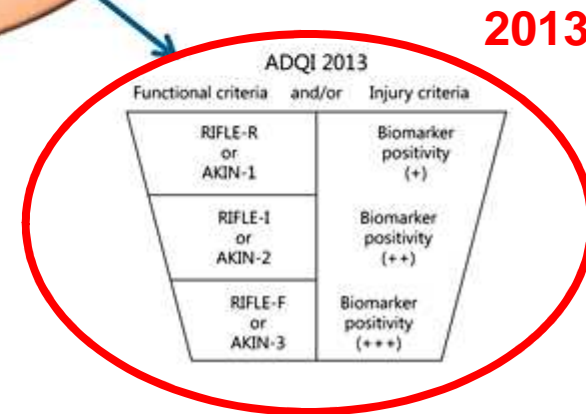


Intact kidney



KDIGO

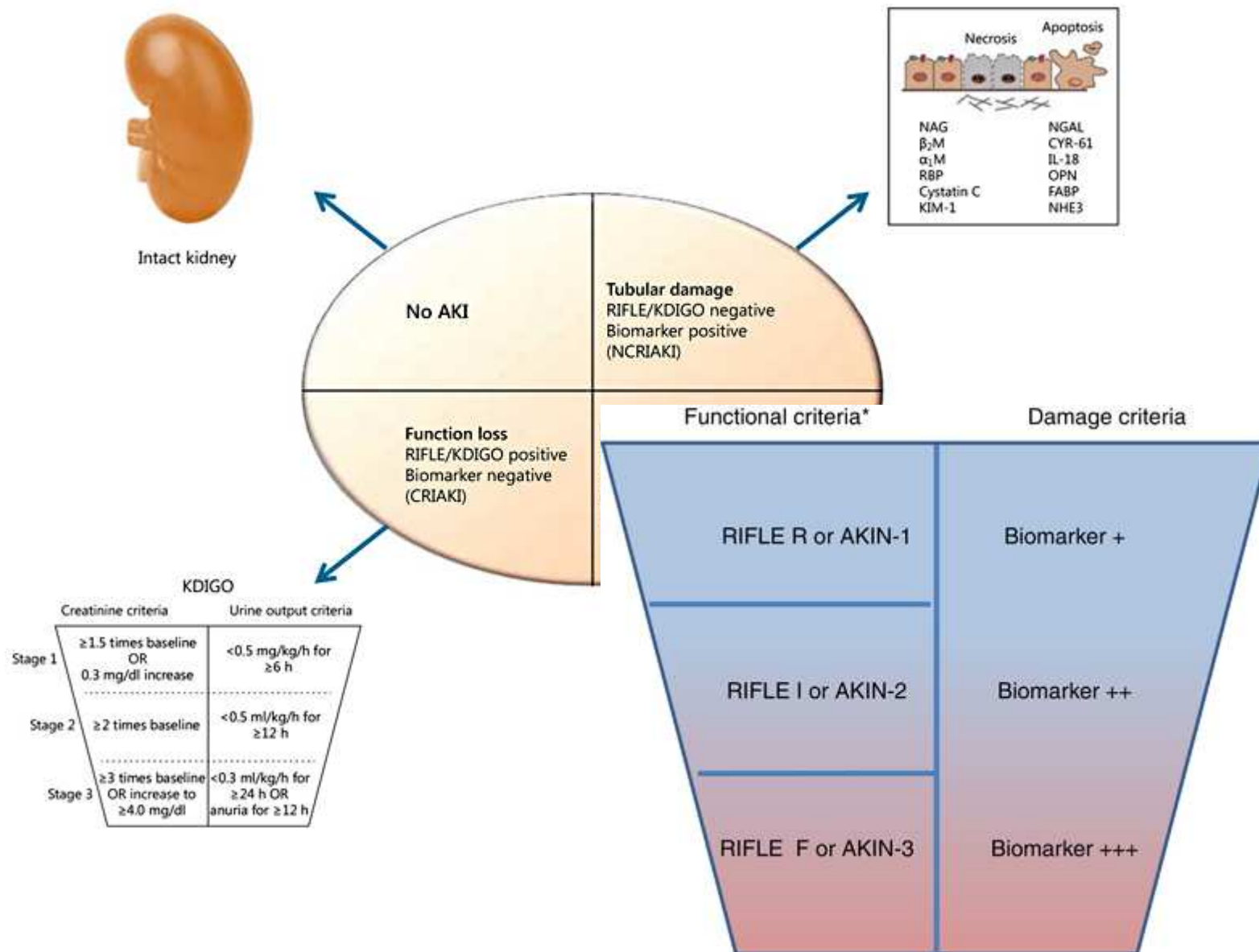
	Creatinine criteria	Urine output criteria
Stage 1	≥ 1.5 times baseline OR 0.3 mg/dl increase	< 0.5 mg/kg/h for ≥ 6 h
Stage 2	≥ 2 times baseline	< 0.5 ml/kg/h for ≥ 12 h
Stage 3	≥ 3 times baseline OR increase to ≥ 4.0 mg/dl	< 0.3 ml/kg/h for ≥ 24 h OR anuria for ≥ 12 h



2013



ACUTE KIDNEY ATTACK: AKI új diagnosztikus kritérium





SZÍVROHAM vs VESEROHAM



Heart		Kidney	
ST-segment elevation myocardial infarction	STEMI	Creatinine-increased AKI • Elevated AKI biomarkers • Change in serum creatinine or urine output	CRIAKI
Non-ST-segment elevation myocardial infarction	NSTEMI	Non-creatinine-increased AKI • Elevated AKI biomarkers	NCRIAKI (subclinical)
Unstable angina	Tünetet okoz	Renal angina	RA (tünetet nem okoz)



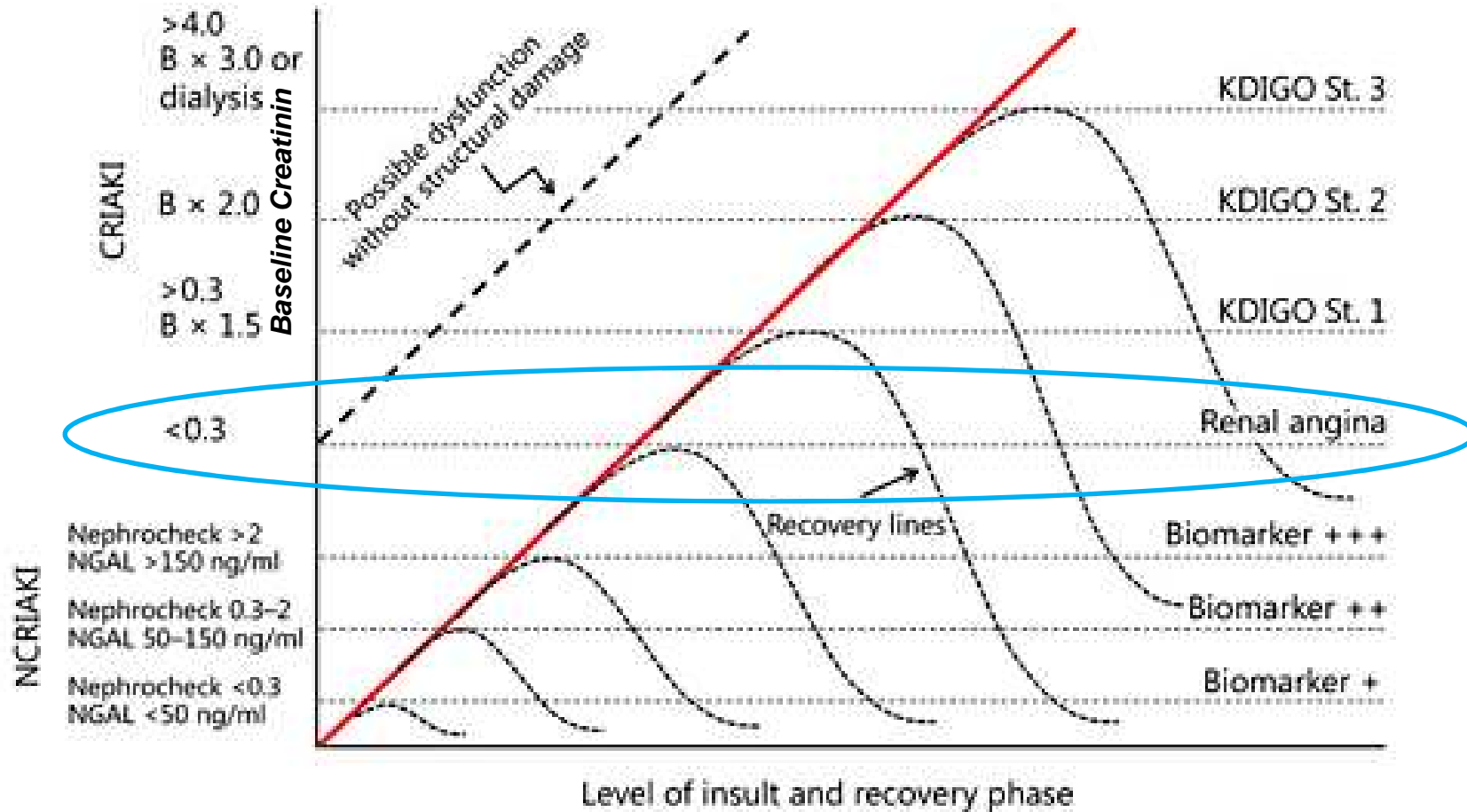
ACUTE KIDNEY ATTACK: sérülés és felépülés fázisai

CLINICAL

FUNKCIÓ

SÉRÜLÉS

SUBCLINICAL



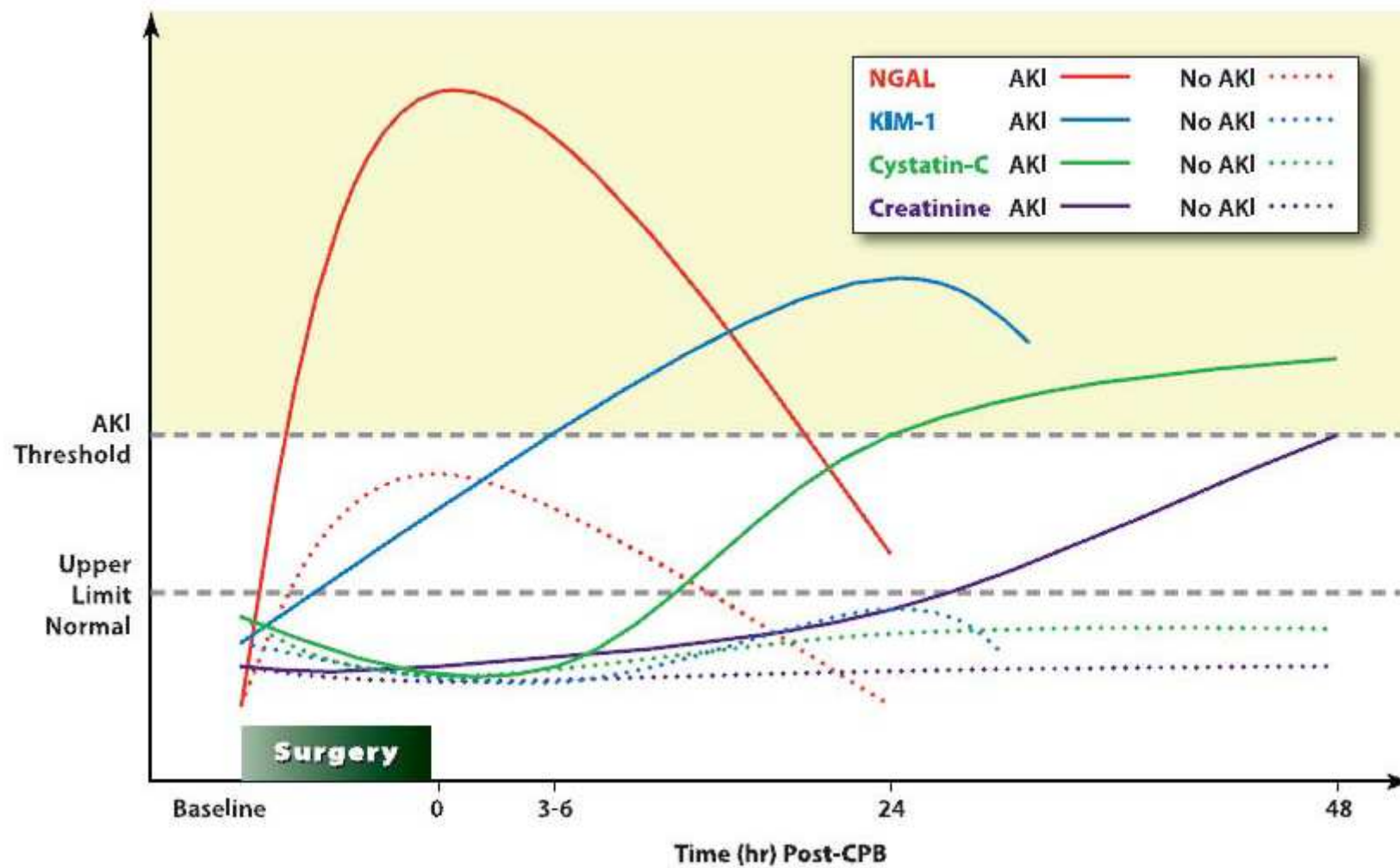


AKI IDEÁLIS BIOMARKERE

- **Non invazív.**
- **Könnyen detektálható hozzáférhető mintákban, pl: szérum, vizelet.**
- **AKI-ra erősen érzékeny és specifikus.**
- **Könnyen, megbízhatóan mérhető.**
- **Választ ad a sérülés etiológiájára, természetére, időtartamára.**
- **A sérülés és a működés markere.**
- **AKI súlyosságának, reverzibilitásának jelzője.**
- **Segít a beavatkozások által okozott sérülés és az arra adott válasz monitorozásában.**
- **Más biológiai tényezők nem befolyásolják.**
- **Nem drága.**



BIOMARKER KINETIKÁJA



McIlroy Anesthesiology 2010



KDIGO CLINICAL PRACTICE GUIDELINE FOR ACUTE KIDNEY INJURY



AKI LEHETSÉGES BIOMARKEREK

	Biomarker neve	A veseinzultust követő emelkedés időpontja
Plazma panel		
	NGAL	2 óra
	Cystatin C	8-12 óra
Vizelet panel		
	NGAL	2-4 óra
	IL-18	4-6 óra
	KIM-1	12-24 óra
	IGFBP7 TIMP-2	12-24 órával az AKI klinikai megjelenése előtt

NGAL = Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin, IL-18 = Interleukin-18, KIM-1 = Kidney Injury Molecule-1, TIMP-2=tissue inhibitor of metalloproteinases-2, IGFBP7= insulin-like growth factor-binding protein 7

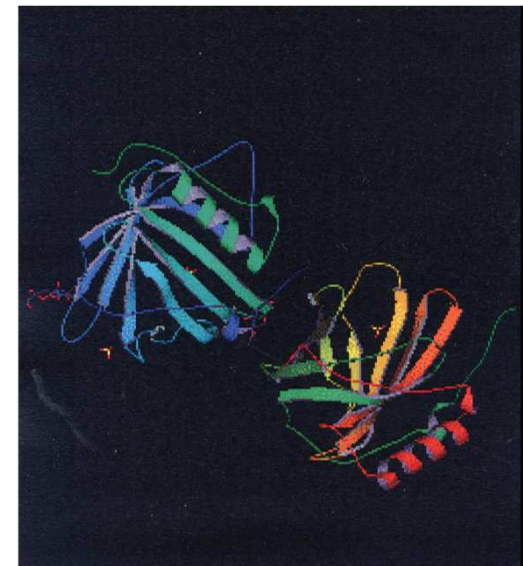
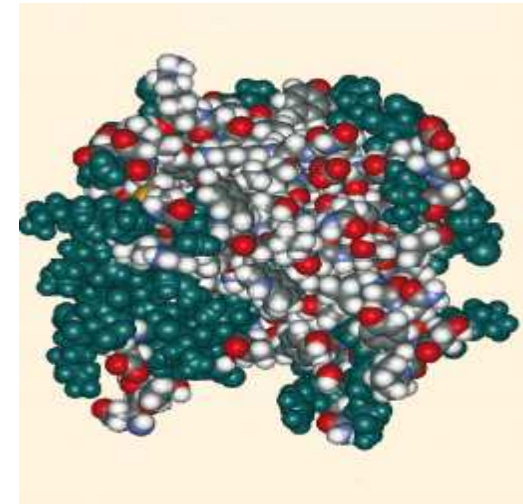


NGAL: Neutrophil Gelatinase Associated Lipocalin

Lipocalin családhoz tartozó kis fehérje, amelyet a neutrophilek és egyéb epithel sejtek (pl:prox. tubulus) választanak ki.

Humán NGAL 178 aminosavból álló monomer/dimer/trimer polypeptide lánc.

Kalkulált molekula súly: 22kDa, de a glycosyláció miatt 25 kDa.





NGAL: Neutrophil Gelatinase Associated Lipocalin

Western blot: vizelet, serum

ELISA: kísérletes

NGAL antitest: klinikum

Serum: pNGAL

ELISA validált: *Dent 2007 Crit Care*

Vizelet: uNGAL

ELISA validált:

Bennett 2008 Clin J Am Soc Nephrol

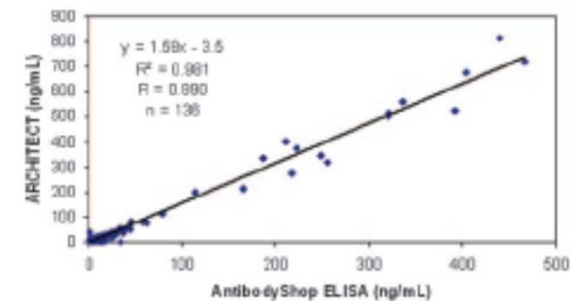
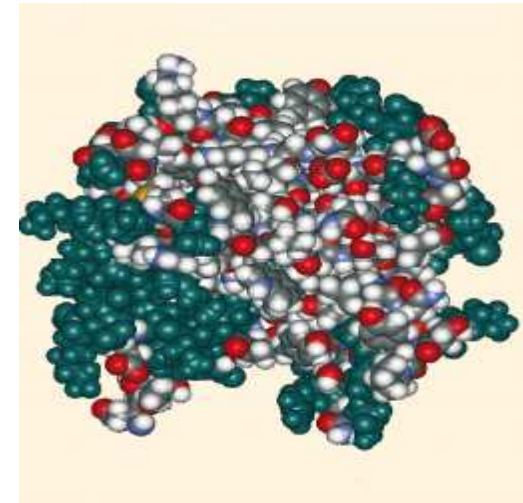
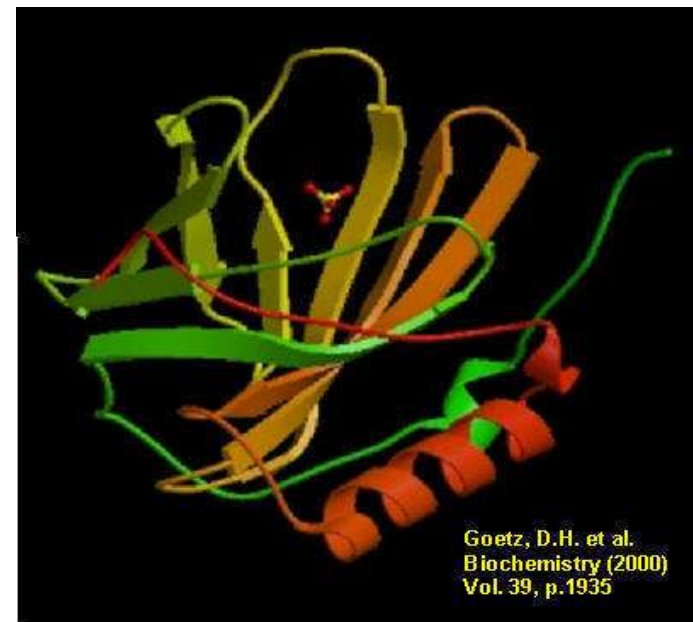


Figure 1. Correlation between urine NGAL measurements obtained by ARCHITECT* platform and research-based NGAL ELISA assay (AntibodyShop).



NGAL diagnosztikus és prognosztikus határértéke függ a vizsgált betegcsoporttól.

50 (pediátria) és 400 $\mu\text{g/L}$ (ITO) között változik mind a plazmában, mind a vizeletben.





AKI korai Biomarkere

AKI időpontja ismert: szívsebészet,
kontrasztanyag használata

AKI időpontja ismeretlen: intenzív terápia
politrauma
sürgősségi ellátás

AKI kimenetelének jelzője: halálozás, RRT igény

Polycystás vesemegbetegedés: cysta növekvő mennyisége

Megbetegedés aktivitásának, súlyosságának jelzője

gyermekkori lupus nephritis, IgA nephropathia, idiopathiás glomerulonephritis

Biomarker: agytumor kimutatása, terápia hatásossága

bélrendszer gyulladós megbetegedései

emlő tumor



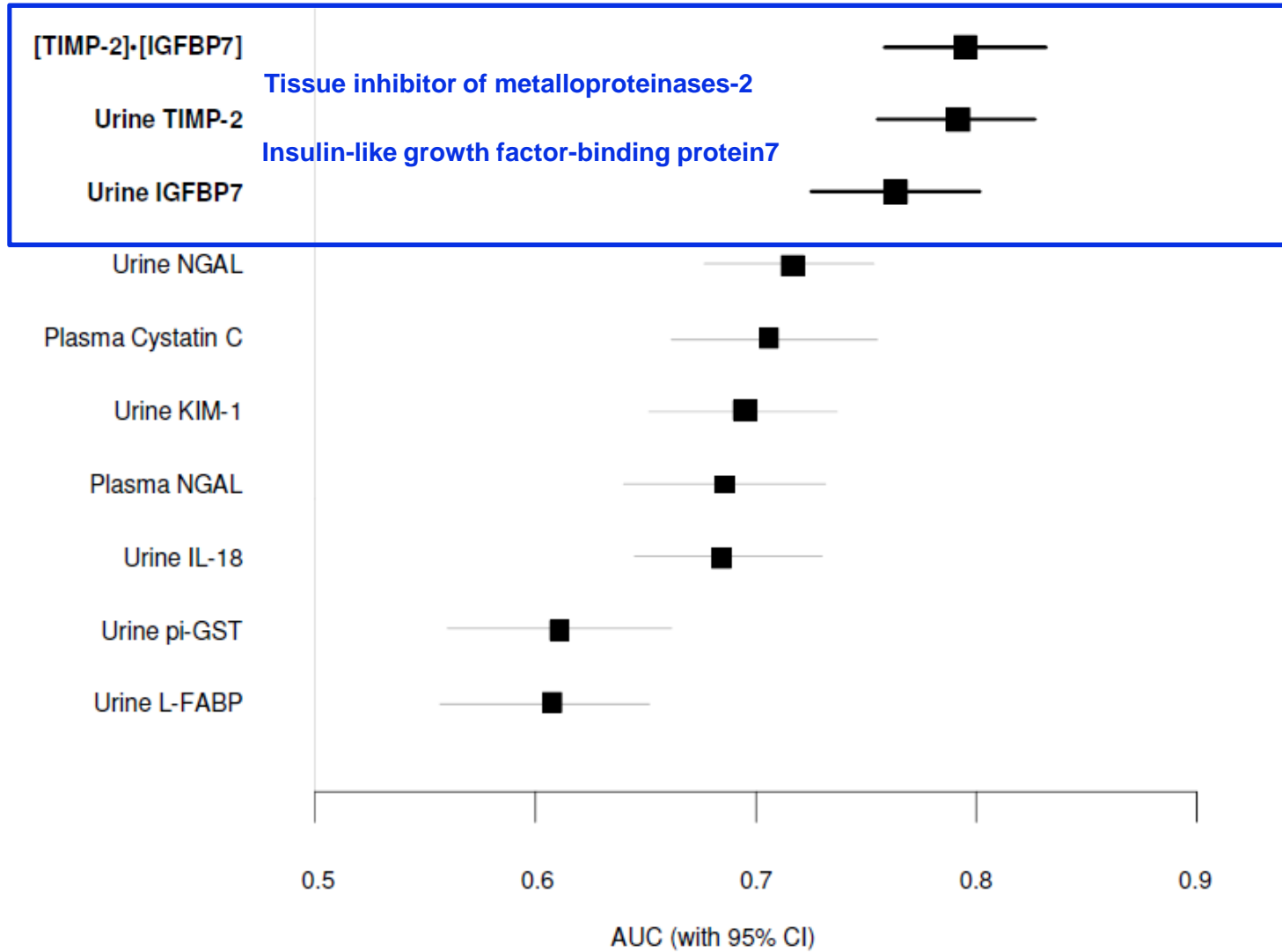
AKI LEHETSÉGES BIOMARKEREK

	Biomarker neve	A veseinzultust követő emelkedés időpontja
Plazma panel		
	NGAL	2 óra
	Cystatin C	8-12 óra
Vizelet panel		
	NGAL	2-4 óra
	IL-18	4-6 óra
	KIM-1	12-24 óra
	IGFBP7 TIMP-2	12-24 órával az AKI klinikai megjelenése előtt

NGAL = Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin, IL-18 = Interleukin-18, KIM-1 = Kidney Injury Molecule-1, TIMP-2=tissue inhibitor of metalloproteinases-2, IGFBP7= insulin-like growth factor-binding protein 7



CELL-CYCLE ARREST BIOMARKERES: SAPPHIRE study



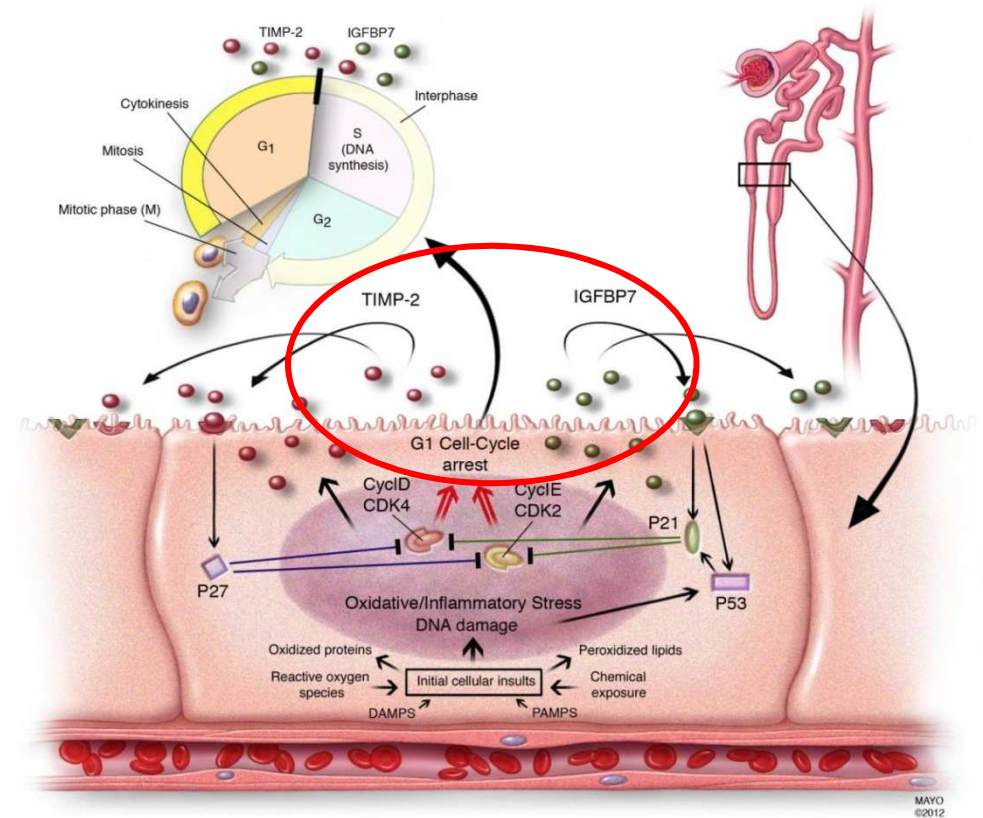


G1 CELL – CYCLE ARREST BIOMARKEREK

**Cell-cycle arrest
markerek alkalmasnak
tűnnek az AKI
rizikójának kimutatására.**

**12-24- órán belül
jeleznek.**

**„Alarm-fázis” marker –
mielőtt az aktuális
károsodás megtörténne.**

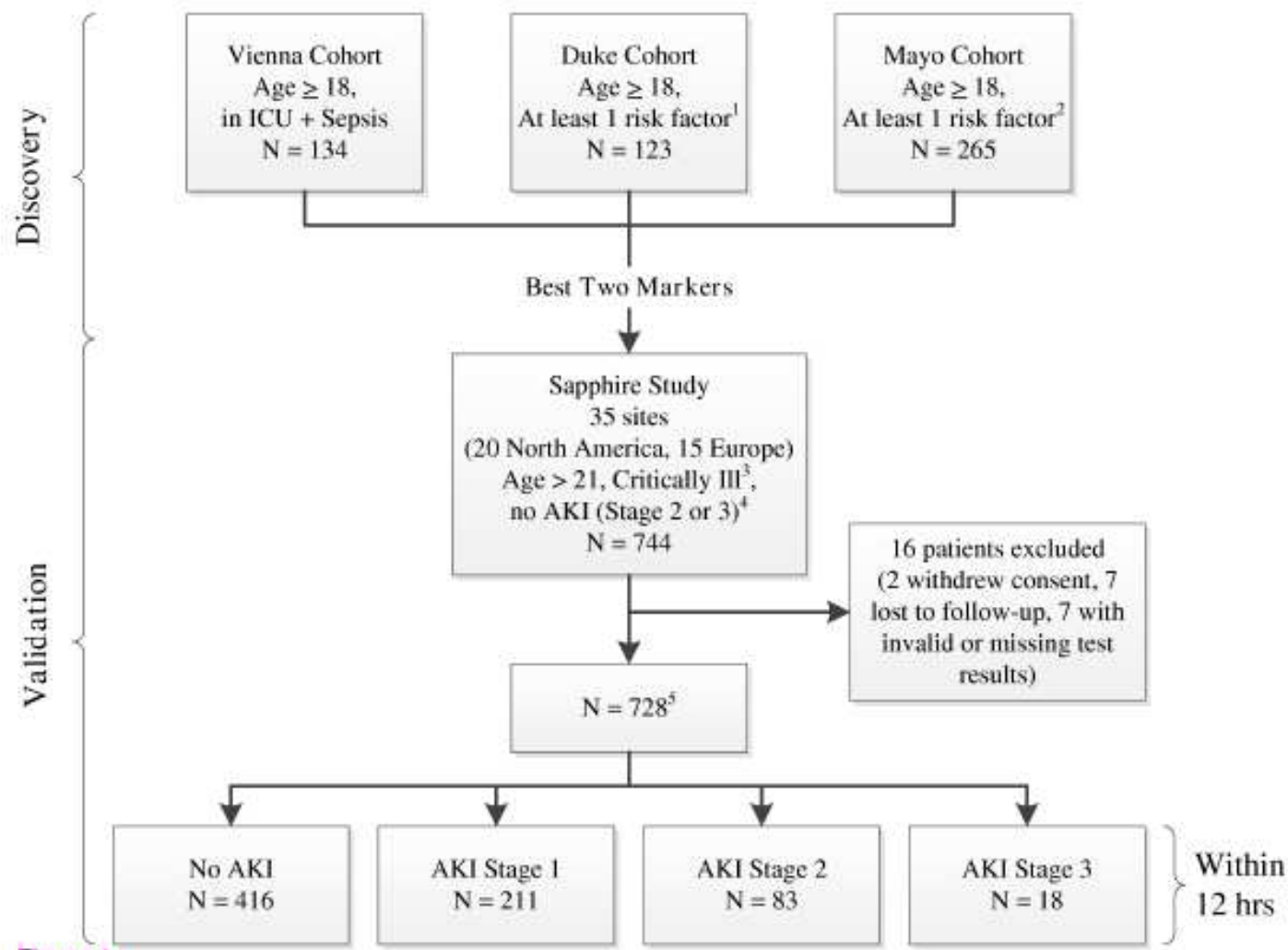


Tissue inhibitor of metalloproteinases-2

Insulin-like growth factor-binding protein7



CELL – CYCLE ARREST BIOMARKER: SAPPHIRE study



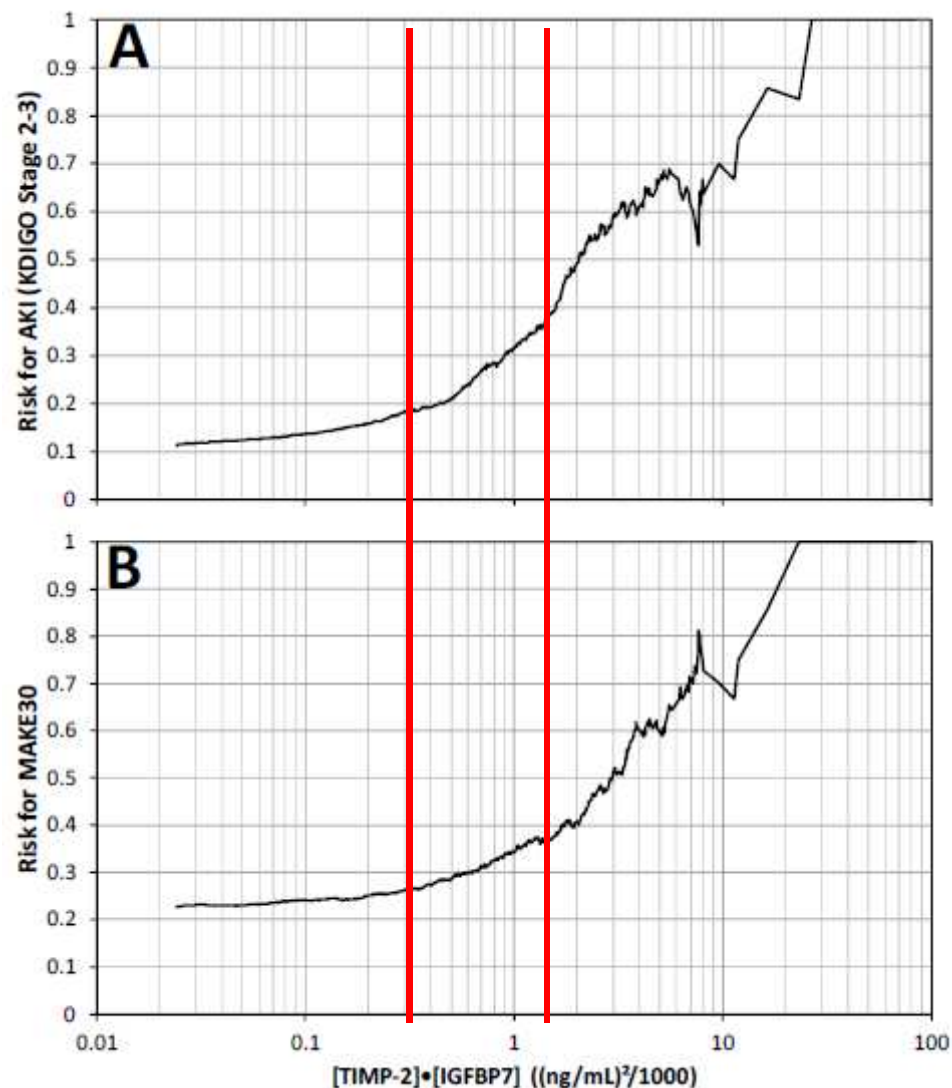


CELL – CYCLE ARREST BIOMARKER: SAPPHIRE study

AKI rizikója (*KDIGO 2* vagy *3* stádium kialakulása 12 órán belül) és a **MAKE30** esélye hirtelen megemelkedik,

ha a $(\text{TIMP-2}) \times (\text{IGFBP7})$ szintje **0,3** $(\text{ng/ml})^2/1000$ érték fölé emelkedik és

megduplázódik, ha az ≥ 2 $(\text{ng/ml})^2/1000$.





CELL – CYCLE ARREST BIOMARKER: OPAL study

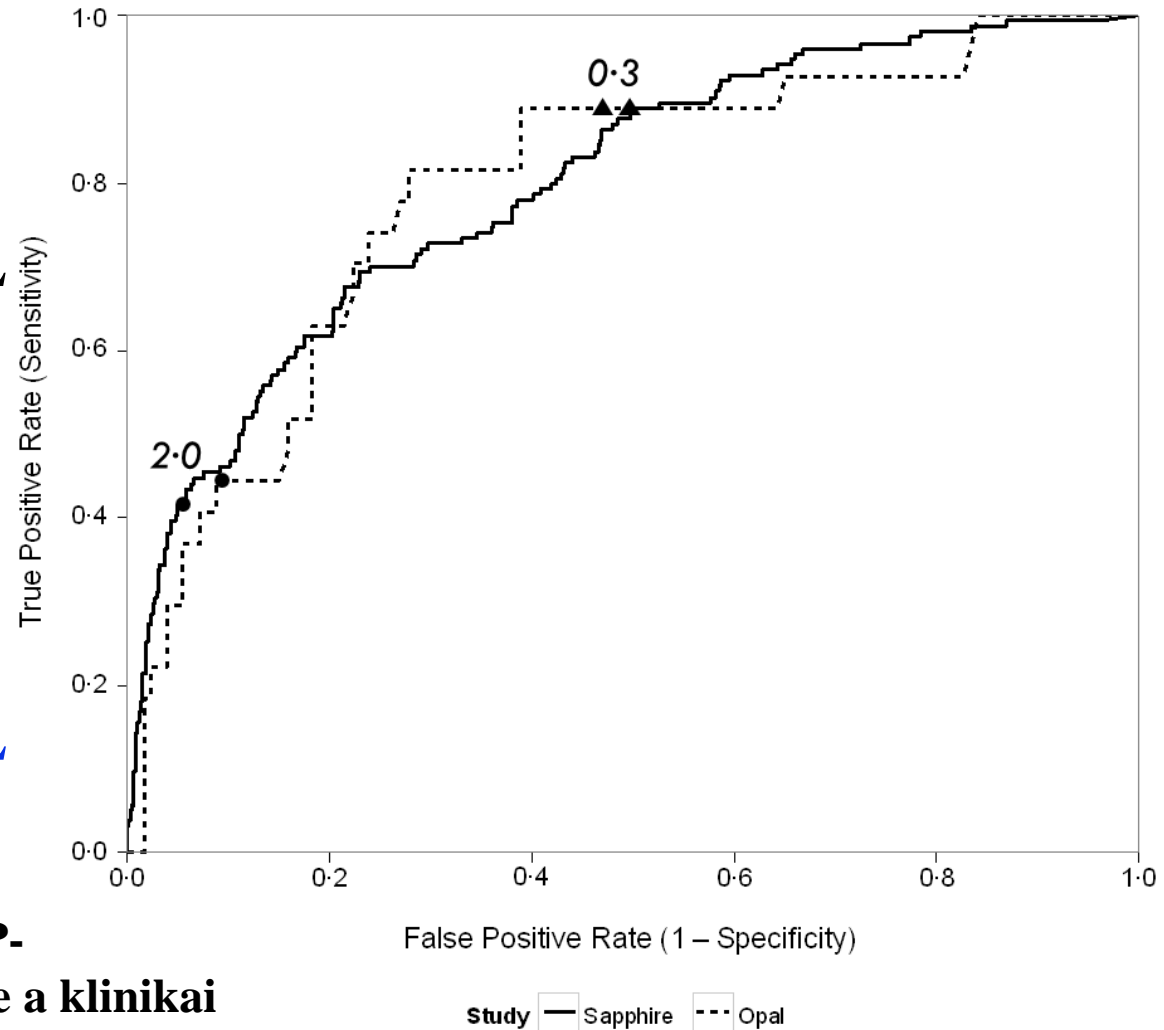
A Sapphire két cutoff értékének (0,3 – 2 (ng/ml)²/1000) ellenőrzése az OPAL tanulmány.

NephroCheck készülékkel a labor dolgozói mérték.

6 központ.

SAPPHIRE ≈ OPAL

TOPAZ study: a (TIMP-2)x(IGFBP7) összevetése a klinikai megítéléssel.





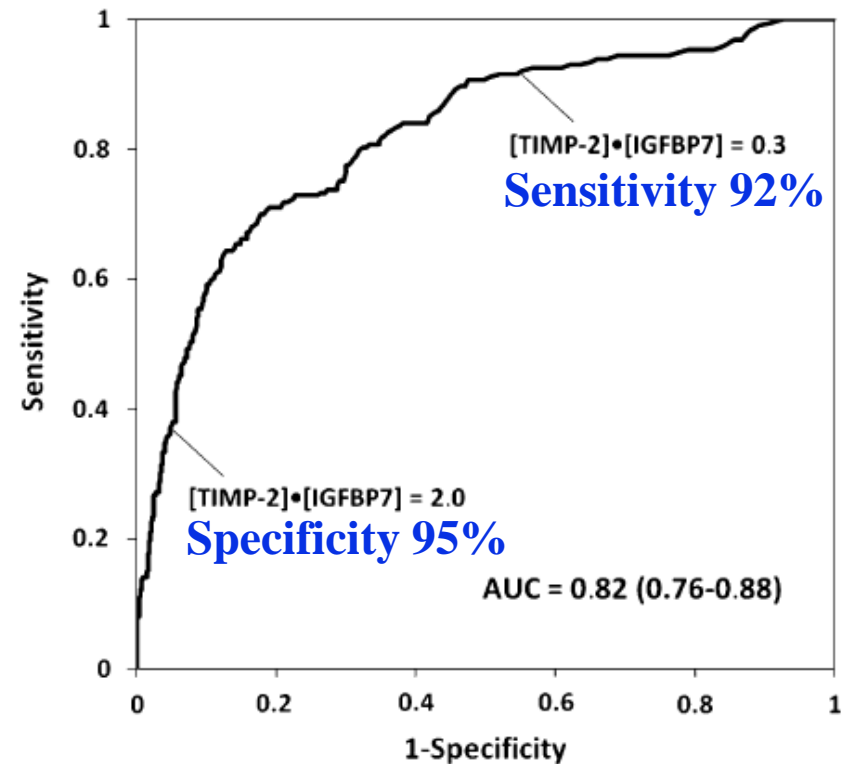
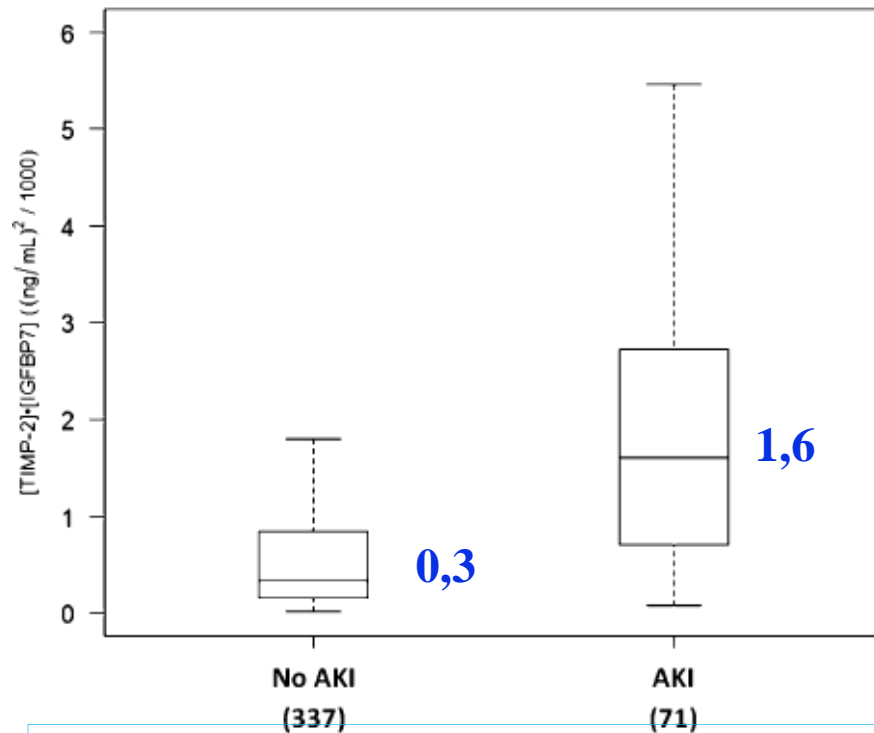
NEPROCHECK (vizelet TIMP-2, IGFBP-7)



Innovative biomarkers. Smarter healthcare.



CELL – CYCLE ARREST BIOMARKER: TOPAZ study



TOPAZ study: a (TIMP-2)x(IGFBP7) értékének összevetése a klinikai megítéléssel.

A vizelet [TIMP-2]-[IGFBP7] egyszeri mérése képes megjósolni az AKI 12 órán belüli kialakulásának rizikóját.

AUC: 0.82 ≈ SAPPHERE study

<u>Cutoff value, (ng/ml)²/1000</u>	<u>Sensitivity, %</u>	<u>Specificity, %</u>
		(95% CI)
0.3	92 (85-98)	46 (41-52)
2.0	37 (26-47)	95 (93-97)



Utolsó évtized: biokémiai biomarkerek meghatározása, validálása.

Új koncepció:

A renális ischaemia-reperfúzió alatti fiziológiás/pathológiás változások felismerése, monitorizálása-

Normális veseperfúzió:	fiziológiás biomarkerek
Vese hypoperfúzió:	pathológiás biomarkerek
Vese sejtstruktúra változása:	sérülés/sejthalál biomarkerek



FUROSEMID STRESS TESZT: AKI biomarker?

AKI-ben: gyakori tubuláris nekrozis

Biomarker és/vagy renális tubuláris funkció dinamikus vizsgálata

Miért Furosemid?

Proteinhez kötődik: nem filtrálódik a glomeruluson át, hanem aktív szekrécióval jut a Henle kacsba, ahol gátolja a Na reabszorpciót, fokozza az UO-t.





FUROSEMID STRESS TESZT: AKI súlyosság megítélése

Elsődleges cél:

AKIN III súlyossági szintre (RRT igény, se Kreat 3 x alap, UO < 0.3 ml/kg/hour × 24 h) való progresszió FSD adást követő 14 napon belül.

Másodlagos cél:

AKIN III szintre való romlás elérése vagy halálozás a FSD adást követő 14 napon belül.

Variable	Combined <i>n</i> = 77	Non-progressors <i>n</i> = 52	AKIN III <i>n</i> = 25	<i>P</i>
AKIN stage at enrollment, n (%)				
AKIN I	41 (53.2%)	34 (65.4%)	7 (28.0%)	0.003
AKIN II	36 (46.7%)	18 (34.6%)	18 (72.0%)	0.003
Outcomes, n (%)				
Death	16 (20.7%)	7 (13.4%)	9 (36.0%)	0.04
AKIN stage III	25 (32.4%)	N/A	25 (100%)	N/A
RRT	11 (14.2%)	N/A	11 (44.0%)	N/A
Death/AKIN III	32 (41.5%)	7 (13.4%)	25 (100.0%)	0.001





FUROSEMID STRESS TESZT: AKI súlyosság? CRRT kezdés?

Az első 2 óra UO értékének van a legjobb prediktív értéke (0.87).

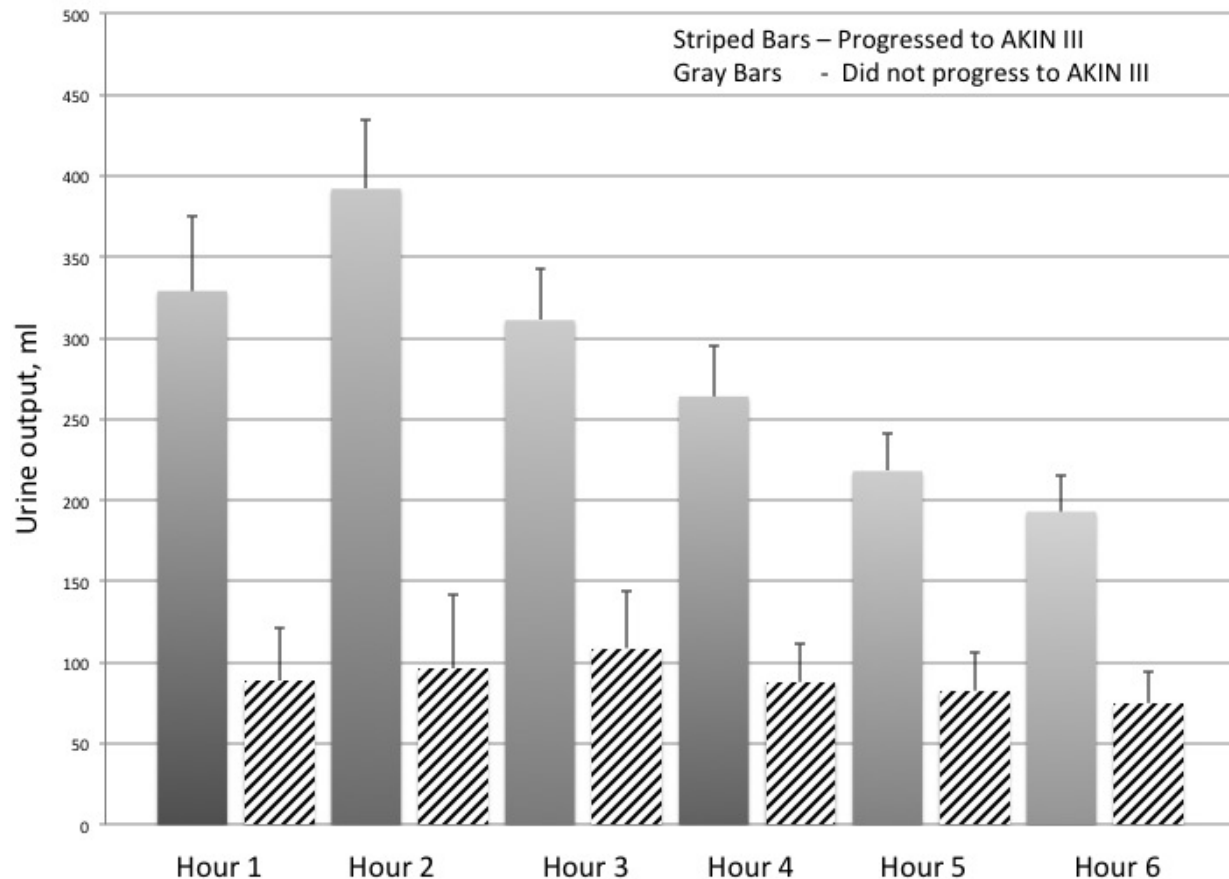
Az első 2 óra UO korrelál a FSD hatására létrejövő maximális UFR-val.

Specifikus UO cutoff érték:

200 ml/2 h

legjobb szenzitivitás és specificitás (87.1% and 84.1%).

FSD: 1 vagy 1,5 mg/kg





FUROSEMID STRESS TESZT: AKI súlyosság? CRRT kezdés?

FST: kivitelezhető és tolerálható a korai AKI ITO betegek körében

FST új dinamikus funkcionális teszt a tubuláris funkció megítélésére. Jó prediktív értékkel bír azon betegek kiválasztásában, akik vesefunkció romlása progrediál.

Vese angina esetében a biomarkerek folyamatos vizsgálata szükséges. Akinél igazolódik az AKI FST elvégzése javasolt a súlyosság és prognózis megítélésére.

Van der Voort: FST szerepe a CRRT leállításában? Crit Care 2014





AKI CSEKLISTA

	AKI More Likely	AKI Less Likely
Clinical Context		
<i>Susceptible populations</i> Volume depletion, Female, Black, CKD, Chronic diseases (heart, lung, liver), Diabetes mellitus, Cancer, Anemia, Over age 65	✓✓	
No susceptibilities		
<i>Exposures</i> Sepsis, Critical illness, Circulatory shock, Burns, Trauma, Cardiac surgery (especially with CPB), Major noncardiac surgery, Nephrotoxic drugs, Radiocontrast agents, Poisonous plants and animals	✓	
No exposures		
Alternative Diagnosis^a		
<i>For oliguria</i> Dehydration, obstruction, retention		✓
<i>For increased serum creatinine</i> Endogenous chromogens (acetone, bilirubin) Medications (e.g., trimethoprim and cimetidine)		
AKI Criteria^b[2]		
<i>Serum creatinine increase</i> ≥ 0,3mg /48h 1.5x reference	✓	
<i>Urine output < 0.5ml/kg/h for ≥ 6h</i>		
<i>Both serum creatinine and UO criteria</i>		
Confirmatory Data		
<i>Active urine sediment</i>		
<i>Serum creatinine</i> changing (up or down) stable		
Biomarkers^c		
<i>[TIMP-2]·[IGFBP7]</i> ≤ 0,3 (ng/ml) ² /1000 >2,0 (ng/ml) ² /1000		
<i>NGAL (serum or plasma)</i> Low High		
<i>Multiple markers</i> Negative Positive		



AKI PREVENCIÓJA/KEZELÉSE

Magas rizikó

1

2

3

AKI Beosztás

Nephrotoxikus szerek elhagyása

Volumen státusz és perfúziós nyomás rendezése

Funkcionális haemodynamikai monitorizálás megkezdése

Serum kreatinin, vizelet kiválasztás monitorozása

Hyperglycaemia kerülése

Radiocontrast szerek elkerülése, alternatívái

NON INVAZÍV DIAGNOSZTIKA

Invazív diagnosztika felvetése

GYÓGYSZER DÓZISOK ELLENŐRZÉSE

Vesepótló kezelés felvetése

ITO felvétel felvetése

SUBCLAVIA KANÜLÁLÁS KERÜLÉSE



Kell-e mérni AKI biomarkert a Sürgősségi osztályon?

Igen:

**emelkedett szint segíthet eldönteni
a hospitalizációt**

Mit kell/ene mérni?

Cell cycle arrest biomarker:

Nephrocheck POCT rendszer

Cystatin C: CIN

AKI STÁDIUM BEOSZTÁS!



KÖSZÖNÖM A FIGYELMET!

