

Handout AKI & CRRT-kurs. Niklas Jonsson mars 2019.

1. SA-AKI ~ 50 % av alla AKI-fall (1). Andra orsaker till AKI är:

- Ischemi/post kärnkatastrof/stor kärnkirurgi (Cardiorenal)
- Post hjärtkirurgi med hjärt-lung maskin CPB (Cardiorenal)
- Trauma/postoperativ med eller utan rhabdomyolys (Traumatisk)
- Hepatorenal
- Toxiska orsaker exv aminoglykosider, NSAID+ACEi (Nefrotoxisk)
- Primär njursjukdom såsom glomerulonefrit, vaskulit, insterstitiell nefrit
- Postrenal obstruktion

2. Hög mortalitet - i BEST Kidney 2007 (2) hade SA-AKI 50 % högre mortalitet än andra AKI-patienter

- 50 % av pat på allmän IVA har intagningsdiagnos sepsis. 15 % behöver CRRT - 50 % av dem avlider. Väsentligen oförändrat sedan 50-talet (3) - medan mortaliteten för sepsis på IVA har sjunkit under samma period (4).
- Sepsis-pat som inte kräver CRRT: Sjukhusmortaliteten 20-30 %
- Mortaliteten icke-sepsis patienter på IVA 10-12 %. De som kräver CRRT har en mortalitet kring 10-15 % (1). Subgrupper av AKI med hög mortalitet: Hepatorenalt syndrom & kardiogen shock/cardiorenalt syndrom - de hade i en stor multinationell studie något högre mortalitet än SA-AKI (5).

4. SA-AKI orsakas av störningar i:

- mikrocirkulationen - inte makrocirkulationen
- tubulära celler adapterar - de går inte i nekros
- DAMPar och PAMPar och inflammation

Hypotesen tidigare var att sepsis orsakade minskat njurblodflöde, ischemi och ATN och att den primära behandlingen var att öka CO med volym och dopamin. Vanligaste triggern till att ge vätska på IVA är fortfarande hypotension, näst vanligaste är oliguri (6).

5.

1. Istället för att fokusera på systemcirkulationen så borde vi fokusera på njurens mikrocirkulation
2. Lämpliga biomarkörer borde vara markörer för njurens adaptation
3. Behandlingar bör fokusera på att reversera inflammationen

4. Dos-effekt: Sepsis svårighetsgrad är relaterad till AKI-incidensen (7):

- 4 % av pat med "bara" sepsis får AKI
- 23 % av pat med severe sepsis får AKI
- 53 % av patienter med septisk chock får AKI
- RIFLE också relaterad till mortaliteten (8)

Möjligt att utveckla AKI utan att vara i septisk shock eller vara i behov av intensivvård (9): Pat med pneumoni som 1) inte uppfyllde severe sepsis och 2) inte var i behov av intensivvård fick AKI.

5. Plasma från brännskadepatienter med CRRT-behov hälldes över odlade njurtubuli-celler och podocyter och cellerna utvecklade AKI förändringar (10):

- Minskat uttryck av ett tight junction protein ZO-1
- Podocyterna fick ökad permeabilitet för albumin
- Minskat uttryck för megalin, som bidrar till endocytos/resorption av albumin, cystatin C

6. Lipopolysacharid, peptidoglykan, flagellin, mm = molekyler som virulenta bakterier uttrycker för att skada oss. De molekylerna har unika ytstrukturer som vårt inneboende immunförsvar (Toll-like receptors och Pattern recognition receptors) kan känna igen: "Pathogen associated molecular patterns" = PAMPs. "Damage associated molecular patterns" = DAMPs – det är kroppsegna molekyler med motsvarande igenkännbara ytstrukturer

7. Vårt inneboende immunförsvar (TLRs och PRRs) känner igen dem som tecken på fara och skada – ofta intracellulära molekyler som efter skada har svämmat ut extracellulärt. Exempel på DAMPs är HMGB1, ATP, DNA-fragment. PAMPs och DAMPs verkar kunna aktivera immunförsvaret via samma TLRs och PRRs (11).

8. Njurtubuli-celler får signaler om att kroppen är under angrepp och för skydda sig själva och sitt DNA så minimeras metabolismen och cellerna hamnar i "Cell cycle arrest" - "survival mode" där de vanliga funktionerna prioriteras bort. För en tubulär epitelcell innebär det att den energikrävande endocytosen proteiner minskar, Na/K ATPase stannar av, och cellen undviker mitos = Cell cycle arrest (12).

9. Markörerna för cell cycle arrest inte så bra som vi hoppades (13)

9. Oliguri/anuri: Förr: chock och hypoperfusion i njuren. Nu: blodflödet i njuren oförändrat eller ökat. Perfusionstrycket genom glomeruli minskat pga dilatation av afferenta arteriolerna och möjligen också pga shuntning förbi glomeruli.

10. Minskad tubulusfunktion -> Na/K-ATPase i proximala tubuli minskar transport av Na<sup>+</sup> ut från primärurinen. En hög NaCl-konc uppfattas av macula densa -> dilatation av efferenta arteriolen -> minskad GFR. Tubuloglomerulär feedback sannolikt delaktig i oliguri vid SA-AKI (12).

11. NO aktivt som signalsubstans och som bakteriostatikum vid en bakterieinvasion men bidrar till stor sannolikhet även till vasodilatation i glomerulus.

12. Selektiv konstriktor av efferent arteriol (vasopressin eller terlipressin) -> urinproduktionen ökar och behovet för CRRT minskar (14, 15).

13. Tidig antibiotika hjälper (16)

14. Timing av dialys inte visat ändra outcome (17). Dialysdos > 35 ml/kg/h resp. val av filter ej ändrat outcome (18). Dialys för att skapa en neutral eller mindre positiv VBL har i en post hoc analys av en RCT som jämförde hög vs låg dos CRRT (RENAL) visat oberoende association med bättre outcome.

15. Positiv vätskebalans är markör för dålig outcome, kanske per se dålig för njuren. SA-AKI -> njur-compartment. Högt eller ökning av CVP första dygnet med septisk shock ökar risken för ny AKI eller persisterande AKI (19). I CLASSIC feasibility trial (20)- som jämför restriktiv vs standard care avseende vätsketerapi för septisk shock - såg man signaler på att de som fick restriktiv vätsketerapi försämrades mindre i sin AKI (KDIGO score).

16. Undvik barotrauma - det frisätter DAMPar. Lungprotektiv ventilation vid ARDS minskade AKI (21)

17. Rekombinant Alkaliskt fosfatas (ReCAP) detoxifierar LPS och degraderar extracellulärt ATP (skadligt) till adenosin (skyddande). RCT (STOP-AKI) (22) visar att tidig behandling med ReCAP minskade AUC för krea upp till 28 dagar och minskade mortaliteten (14 % vs 27 % vid 28 dagar).

18. Paul Mariks C-vit, thiamin och kortison cocktail vid septisk chock visade reduktion av CRRT-behov (23). Post hoc analys av RCT som jämförde thiamin vid septisk chock visade också reduktion av RRT-behov (24). Just nu pågår en multicenter RCT i USA för att testa Paul Mariks hypotes (VICTAS)

#### Referenser:

1. Hoste EAJ, Kellum JA, Selby NM, Zarbock A, Palevsky PM, Bagshaw SM, et al. Global epidemiology and outcomes of acute kidney injury. *Nature reviews Nephrology*. 2018;14(10):607-25.
2. Bagshaw SM, Uchino S, Bellomo R, Morimatsu H, Morgera S, Schetz M, et al. Septic acute kidney injury in critically ill patients: clinical characteristics and outcomes. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN*. 2007;2(3):431-9.
3. Ympa YP, Sakr Y, Reinhart K, Vincent JL. Has mortality from acute renal failure decreased? A systematic review of the literature. *The American journal of medicine*. 2005;118(8):827-32.
4. Kaukonen KM, Bailey M, Suzuki S, Pilcher D, Bellomo R. Mortality related to severe sepsis and septic shock among critically ill patients in Australia and New Zealand, 2000-2012. *Jama*. 2014;311(13):1308-16.
5. Uchino S, Kellum JA, Bellomo R, Doig GS, Morimatsu H, Morgera S, et al. Acute renal failure in critically ill patients: a multinational, multicenter study. *Jama*. 2005;294(7):813-8.
6. Finfer S, Myburgh J, Bellomo R. Intravenous fluid therapy in critically ill adults. *Nature reviews Nephrology*. 2018;14(9):541-57.
7. Lopes JA, Jorge S, Resina C, Santos C, Pereira A, Neves J, et al. Acute kidney injury in patients with sepsis: a contemporary analysis. *International journal of infectious diseases : IJID : official publication of the International Society for Infectious Diseases*. 2009;13(2):176-81.

8. Suh SH, Kim CS, Choi JS, Bae EH, Ma SK, Kim SW. Acute kidney injury in patients with sepsis and septic shock: risk factors and clinical outcomes. *Yonsei medical journal*. 2013;54(4):965-72.
9. Murugan R, Karajala-Subramanyam V, Lee M, Yende S, Kong L, Carter M, et al. Acute kidney injury in non-severe pneumonia is associated with an increased immune response and lower survival. *Kidney international*. 2010;77(6):527-35.
10. Mariano F, Cantaluppi V, Stella M, Romanazzi GM, Assenzio B, Cairo M, et al. Circulating plasma factors induce tubular and glomerular alterations in septic burns patients. *Critical care*. 2008;12(2):R42.
11. Kumar H, Kawai T, Akira S. Pathogen recognition by the innate immune system. *Int Rev Immunol*. 2011;30(1):16-34.
12. Gomez H, Ince C, De Backer D, Pickkers P, Payen D, Hotchkiss J, et al. A unified theory of sepsis-induced acute kidney injury: inflammation, microcirculatory dysfunction, bioenergetics, and the tubular cell adaptation to injury. *Shock (Augusta, Ga)*. 2014;41(1):3-11.
13. Bell M, Larsson A, Venge P, Bellomo R, Martensson J. Assessment of cell-cycle arrest biomarkers to predict early and delayed acute kidney injury. *Dis Markers*. 2015;2015:158658.
14. Gordon AC, Mason AJ, Thirunavukkarasu N, Perkins GD, Cecconi M, Cepkova M, et al. Effect of Early Vasopressin vs Norepinephrine on Kidney Failure in Patients With Septic Shock: The VANISH Randomized Clinical Trial. *Jama*. 2016;316(5):509-18.
15. Hajjar LA, Vincent JL, Barbosa Gomes Galas FR, Rhodes A, Landoni G, Osawa EA, et al. Vasopressin versus Norepinephrine in Patients with Vasoplegic Shock after Cardiac Surgery: The VANCS Randomized Controlled Trial. *Anesthesiology*. 2017;126(1):85-93.
16. Bagshaw SM, Lapinsky S, Dial S, Arabi Y, Dodek P, Wood G, et al. Acute kidney injury in septic shock: clinical outcomes and impact of duration of hypotension prior to initiation of antimicrobial therapy. *Intensive care medicine*. 2009;35(5):871-81.
17. Barbar SD, Clere-Jehl R, Bourredjem A, Hernu R, Montini F, Bruyere R, et al. Timing of Renal-Replacement Therapy in Patients with Acute Kidney Injury and Sepsis. *The New England journal of medicine*. 2018;379(15):1431-42.
18. Romagnoli S, Ricci Z, Ronco C. CRRT for sepsis-induced acute kidney injury. *Curr Opin Crit Care*. 2018;24(6):483-92.
19. 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):R278.
20. Hjortrup PB, Haase N, Bundgaard H, Thomsen SL, Winding R, Pettila V, et al. Restricting volumes of resuscitation fluid in adults with septic shock after initial management: the CLASSIC randomised, parallel-group, multicentre feasibility trial. *Intensive care medicine*. 2016;42(11):1695-705.
21. Ranieri VM, Giunta F, Suter PM, Slutsky AS. Mechanical ventilation as a mediator of multisystem organ failure in acute respiratory distress syndrome. *Jama*. 2000;284(1):43-4.
22. Pickkers P, Mehta RL, Murray PT, Joannidis M, Molitoris BA, Kellum JA, et al. Effect of Human Recombinant Alkaline Phosphatase on 7-Day Creatinine Clearance in Patients With Sepsis-Associated Acute Kidney Injury: A Randomized Clinical Trial. *Jama*. 2018;320(19):1998-2009.

23. Marik PE, Khangoora V, Rivera R, Hooper MH, Catravas J. Hydrocortisone, Vitamin C, and Thiamine for the Treatment of Severe Sepsis and Septic Shock: A Retrospective Before-After Study. *Chest*. 2017;151(6):1229-38.
24. Moskowitz A, Andersen LW, Cocchi MN, Karlsson M, Patel PV, Donnino MW. Thiamine as a Renal Protective Agent in Septic Shock. A Secondary Analysis of a Randomized, Double-Blind, Placebo-controlled Trial. *Annals of the American Thoracic Society*. 2017;14(5):737-41.