

Acuut Nierfalen

Van Galenus tot KDIGO

Norbert Lameire
Em Prof Geneeskunde & Nefrologie
Universitair Ziekenhuis, Gent

Voordracht Alumni Geneeskunde
UZ Gent, 23 September, 2020

Deze voordracht is langer dan normaal omdat ik van Tony niet genoeg tijd kreeg om hem in te korten

Vrij naar Blaise Pascal

Inleidende begrippen of opfrissingen

- Akuut nierfalen (ANF) is het gevolg van een snelle (meestal enkele uren tot een paar dagen) en persistente daling van de glomerulaire filtratie
- ANF is biochemisch gekenmerkt door een acute stijging van uremische afvalprodukten, zoals bloed ureum en serum creatinine (sCr) en door ontstaan van electrolytafwijkingen zoals hyperkaliemie en metabole acidose
- Soms is er ernstige oligo-anurie
- Zelfs met “matig- ernstige ANF” (lichte stijging van het sCr) is er associatie met mortaliteit en extrarenale orgaaneffecten
- ANF in kritisch zieke patienten (ICU) kan met mortaliteit (tot 50% -60%) gepaard gaan
- De prognose van ANF (o.m. volledig of partieel herstel van nierfunctie) wordt o.m. bepaald door de onderliggende morbiditeit
- Er zijn sterke argumenten die wijzen op ANF als ontstaand “de novo” of door het versnellen van chronisch nierfalen
- ANF is in engelstalige literatuur “acute renal failure (ARF)”; laatste 10-15 jaar wordt ARF nu acute kidney injury (AKI) genoemd

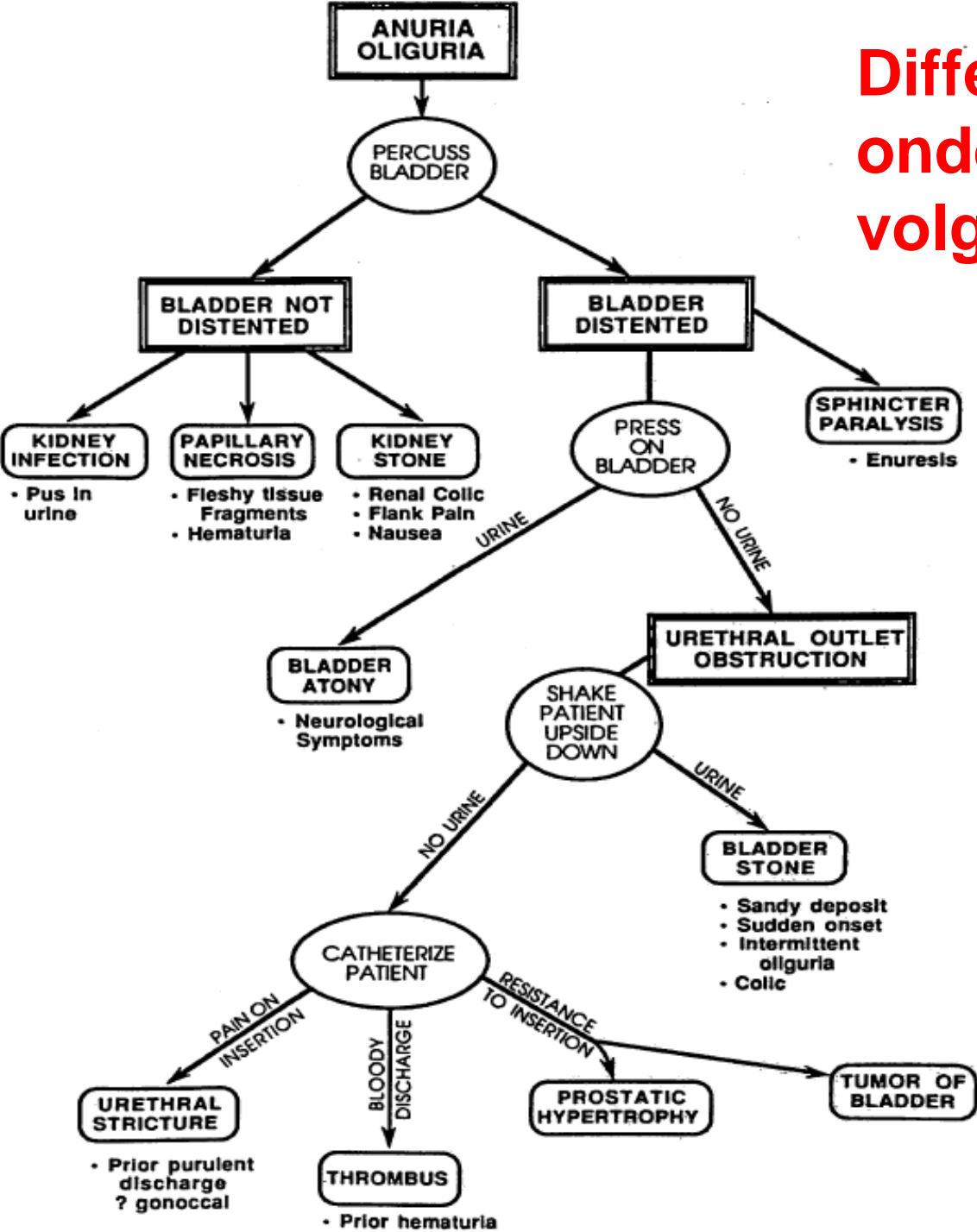


Claudius Galenus (AD 129 – Pergamon c. 200/c. 216, Pergamon)

Galenus was de lijfarts van 3 romeinse keizers Marcus Aurelius, Commodus, and Septimus Severus) en was (volgens Marcus Aurelius), de eerste onder de artsen en de meest prominente onder de filosofen); hij leerde zijn stiel op getraumatiseerden en hun wondverzorging in het heiligdom van Aesclepius, de god van de genezing, maar vooral als lijfarts van de gladiatoren van Pergamon. Hij vervolgde zijn medische studies o.m. Alexandrie..

Als meest vooraanstaande arts en onderzoeker van de Oudheid oefende hij een dominante invloed uit op de ontwikkeling van verschillende wetenschappelijke disciplines, zoals anatomie , fysiologie en pathologie. Hij is de eerste die definitief aantoonde dat urine niet in de blaas maar wel in de nier werd gevormd.

Differential diagnose en onderzoek van oligurie volgens Galenus



Eknoyan G. Am J Nephrol 1989, 9:66-86.

Aphorismen

Al wie van deze remedie drinkt herstelt op korte tijd, behalve zij waar het niet werkt, en die allen dood gaan.

Het is dus duidelijk dat de remedie alleen faalt in ongeneeslijke gevallen.

Aphorismen

Al wie van deze remedie drinkt herstelt op korte tijd, behalve zij waar het niet werkt, en die allen dood gaan.

Het is dus duidelijk dat de remedie alleen faalt in ongeneeslijke gevallen.

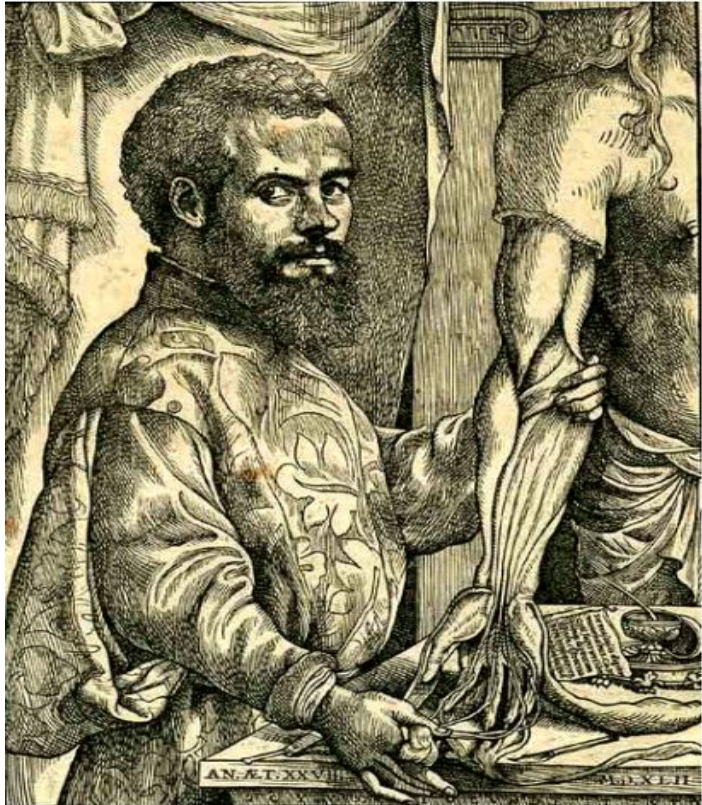
Post coitum, omne animal triste

Galenus van Pergamon, 131-201 AD

Impact van Galenus op de Middeleeuwse Geneeskunde

- Galenus geloofde in de leer van Aristoteles, waarbij de natuur (God) de vorm de functie bepaalde.. “Wil men de functie van een orgaan, weefsel of lichaamsdeel begrijpen, dan moet men eerst zijn vorm bestuderen.”
- Galenus was een monotheïst en zijn monotheïsme heeft er sterk toe bijgedragen dat zijn medische leer en theorieën werden aanvaard door zowel Moslim als Christen leermeesters.
- Voor meer dan 1200 jaar na zijn dood werd zijn theorie als de evangelische waarheid aanzien en werd zijn autoriteit op vrijwel elk medisch gebied niet in twijfel getrokken.
- Middeleeuwse medische autoriteiten aanvaardden de dogma's van Galenus: “Als Galenus iets had uitgedokterd, waarom dan nog verder zoeken?”
- Het was pas in de “hoogrenaissance” (15-16de eeuw) dat aan zijn autoriteit werd getwijfeld en zijn fouten werden herkend.

De humani corporis fabrica, Libri septem (1543) Andreas Vesalius, Basel



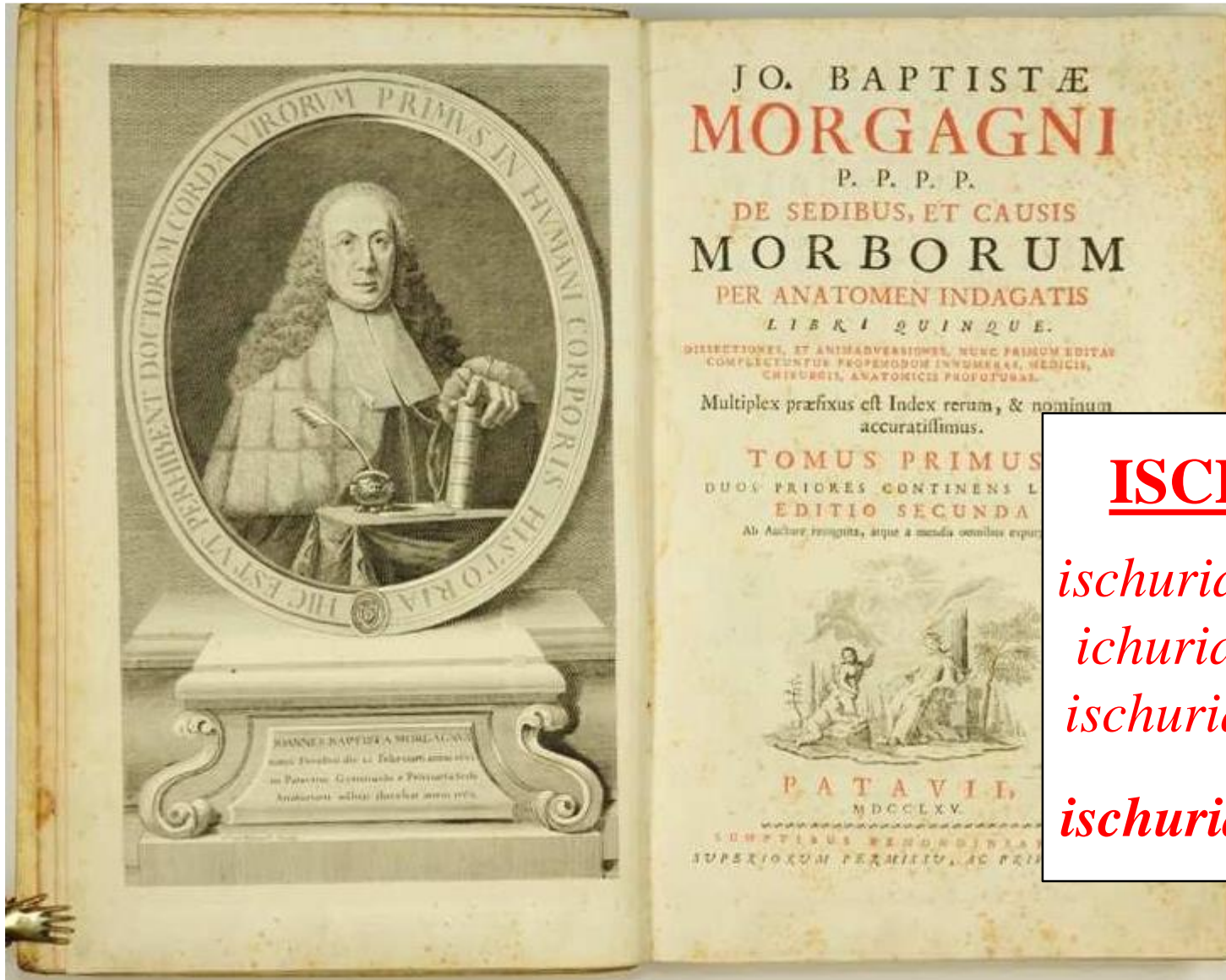
Brussel 31/12/1514-Zakynthos 15/10/1564

Studeerde in Leuven, medicijnen in Parijs,
doctoraat in Padua; leeftijd 27:prof Anatomie
&Chirurgie in Padua.

Later: lijfarts van Keizer Karel en Philips II.



Giovanni Battista **MORGAGNI** (1682-1771)



1755

ISCHURIA

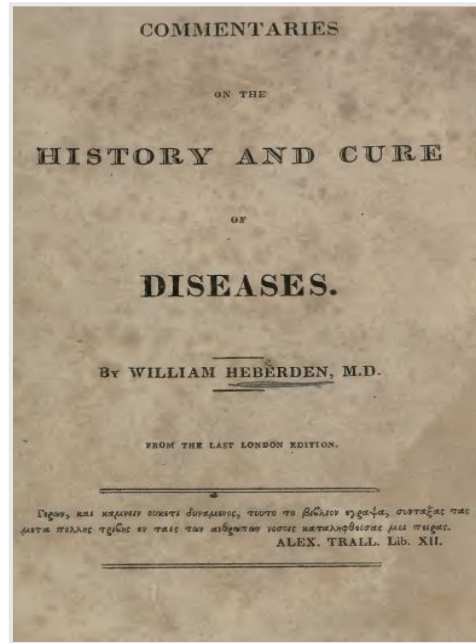
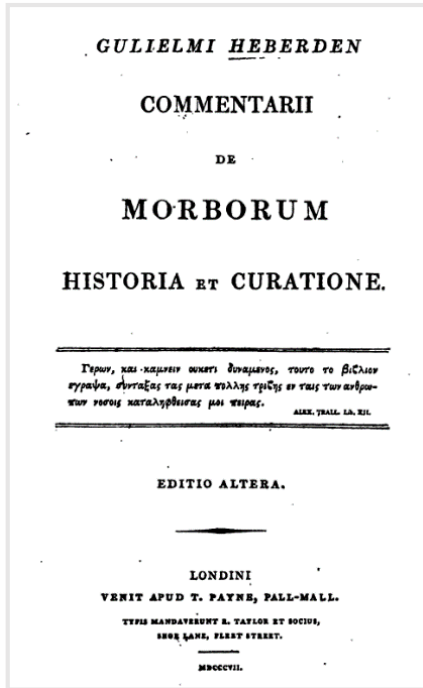
ischuria urethralis

ichuria ureterica

ischuria vesicalis

ischuria renalis

William Heberden (1710-1801)



1802

All these obstructions of the urinary passages happen without any fault in the kidneys; but the most dangerous ischuria is that, in which the kidneys secrete no urine from the blood.

A total suppression has lasted seven days, and yet the patient has recovered. It has been fatal so early as on the fourth day. But in general those patients, who could not be cured, have sunk under their malady on the sixth or seventh day.

Geschiedenis van het Crush Syndroom



Eerst beschreven in duitse literatuur bij slachtoffers van Messina aardbeving 28/12/ 1908

Franz Colbers-Coburg 1909 “acute muscle necrosis and oliguria”

WO I Duitse auteurs noteren traumatische rhabdomyolyse

-Frankenthal (militair chirurg) 1916

-Hackradt 1917 “vasomotorische nephrose” werkte in dienst van prof Max Borst’s “systematische oorlogs pathologie”

-Lewin student of Ludwig Pick 1919

-Siego Minami 1923 (werkte met Pick)

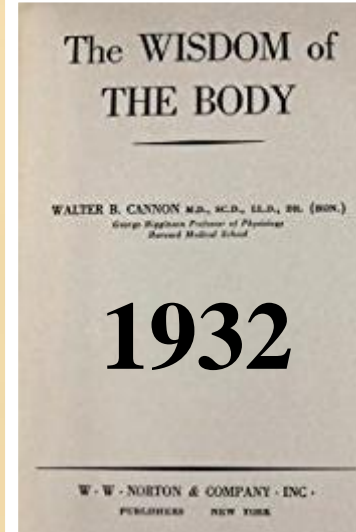
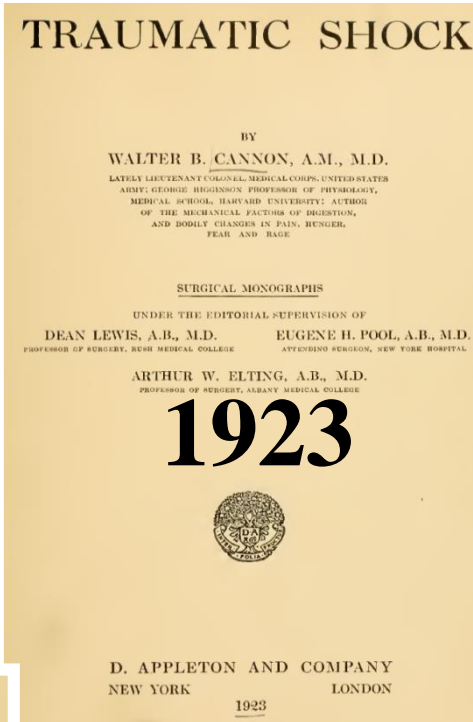




Abb. 3. Schnitt aus Nierenrinde (Fall 1159). Tod nach Verschüttung am 7. Tag. Hämalaunfärbung. Leitz, Oc. 1, Obj. 6, Tub. 155. *pgr* = Pigmentgranula in dichter Lagerung innerhalb von Tubuli contorti; *pb* = Pigmentstreifen und -bänder; *e* = Epithelien der Tubuli contorti; *bl* = geschrumpfte rote Blutkörperchen in Blutcapillaren.

Virchows Archiv für pathologische Anatomie und Physiologie und für klinische Medizin, Ueber Nierenveränderungen nach Verschüttung, **Seigo Minami** (1923) 245: 247-267.

Walter B Cannon



XI. SOME CHANGES IN BLOOD AND URINE 84
Traumatic leukocytosis, 84—The sugar content of the blood, 85
—Nitrogen retention in the wounded, 86—Changes in urinary
constituents, 88.

stituent most conspicuously high in amount was creatinin, which
was increased much more, proportionately, than the urea. This
change was interpreted as indicating autolysis of the damaged
muscular tissue, and as pointing perhaps to the presence of other

The amount of urea, sometimes low in urine obtained by sound at the time of arrival, increased in later samples, in spite of the shock. The average of elimination in the first twenty-four hours was 33.50 g.

PHYSIOLOGICAL REVIEWS
1929 JULY, 1929
ORGANIZATION FOR PHYSIOLOGICAL HOMEOSTASIS
WALTER B. CANNON
The Laboratories of Physiology in the Harvard Medical School

Geschiedenis van de dialyse

1923

1930

1945

1960

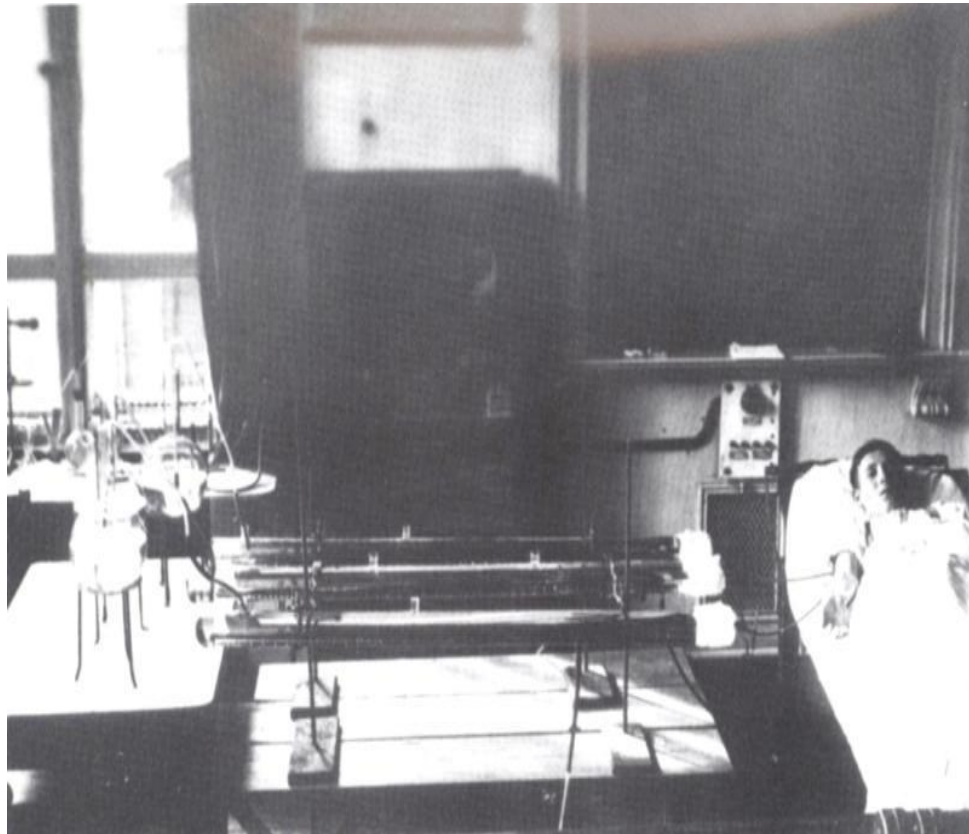
1970

2000

2010

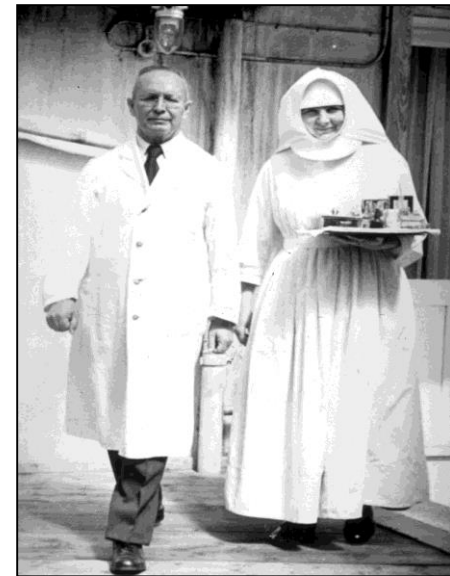
2050

GEORG HAAS (1886-1971), Giessen, Germany)



Dialyse bij een volassene 1932

Re: J Benedum, Med Hist, 14:196 - 202 (1979)

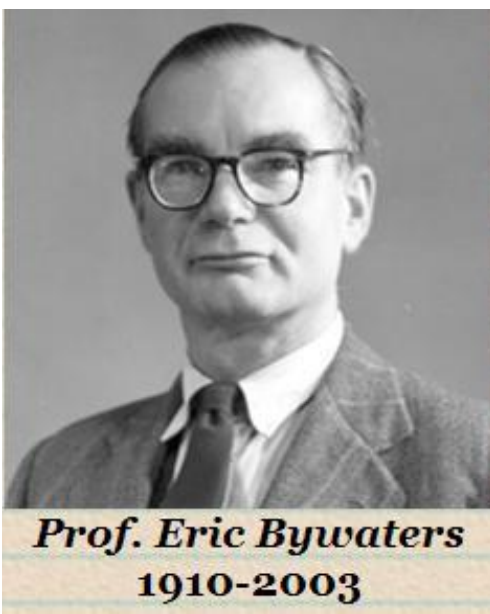


**Dialyseerde patienten met ANF;
Dialyse tijd 15 min; collodium
membraan
Realiseerde UF door verhogen druk in
bloedcompartiment**

**Behandelde 11 patienten vooraleer hij
stopte met zijn research**

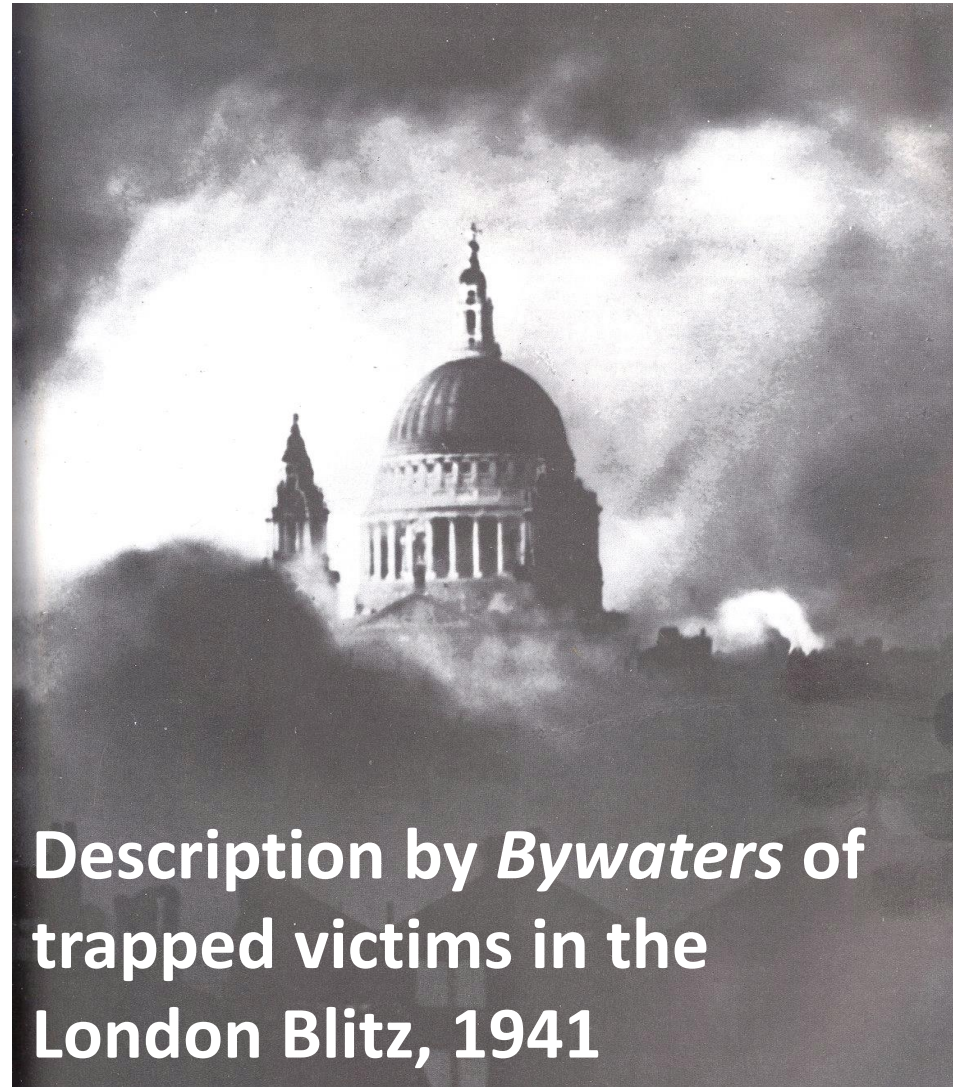
Crush Syndroom

Mer dan 1 miljoen huizen werden in Londen vernield of beschadigd, en meer dan 40,000 burgers stierven.



“het slachtoffer werd bedolven voor verschillende uren met druk op een of meerdere ledematen....bij opname geode algemene toestand... Later shock... verminderde arteriele pulsaties in verpletterd lichaamsdeel... beginnend gangreen...tekens van nierbeschadiging...bloed ureum en kalium worden progressief hoger...dood gewoonlijk na an 1 week”

BMJ, 1941,1942



Geschiedenis van de dialyse

1914

1930

1945

1960

1970

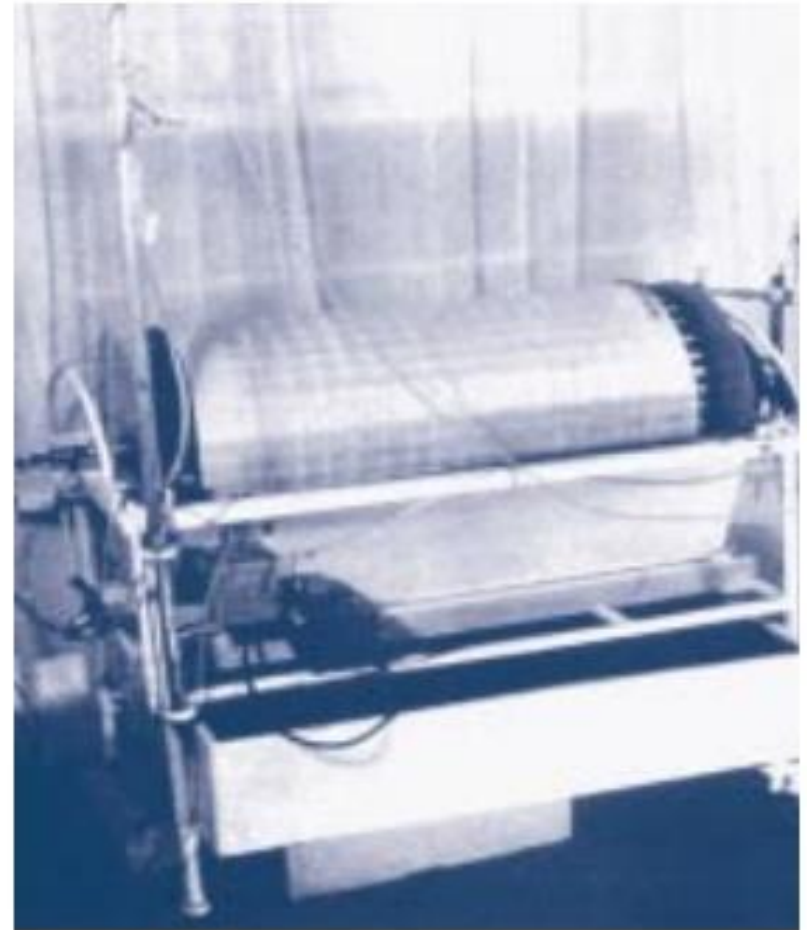
2000

2010

2050



Willem Kolff



Kolff rotating drum
kidney (1943)



De eerste succesvolle hemodialyse in ANF

1914 1930 **1945** 1960 1970 2000 2010 2050



Sophia Schafstadt (1945)

**De eerste patiente die haar leven te danken heeft aan dialyse na ANF
Zij was Kolff's patiente n° 17 op leeftijd 67 j. Deze foto werd genomen in Kampen's ziekenhuistuin 4 weken na haar „recovery“ (october 1945)
Zij overleed in 1951.**

1914

1930

1945

1960

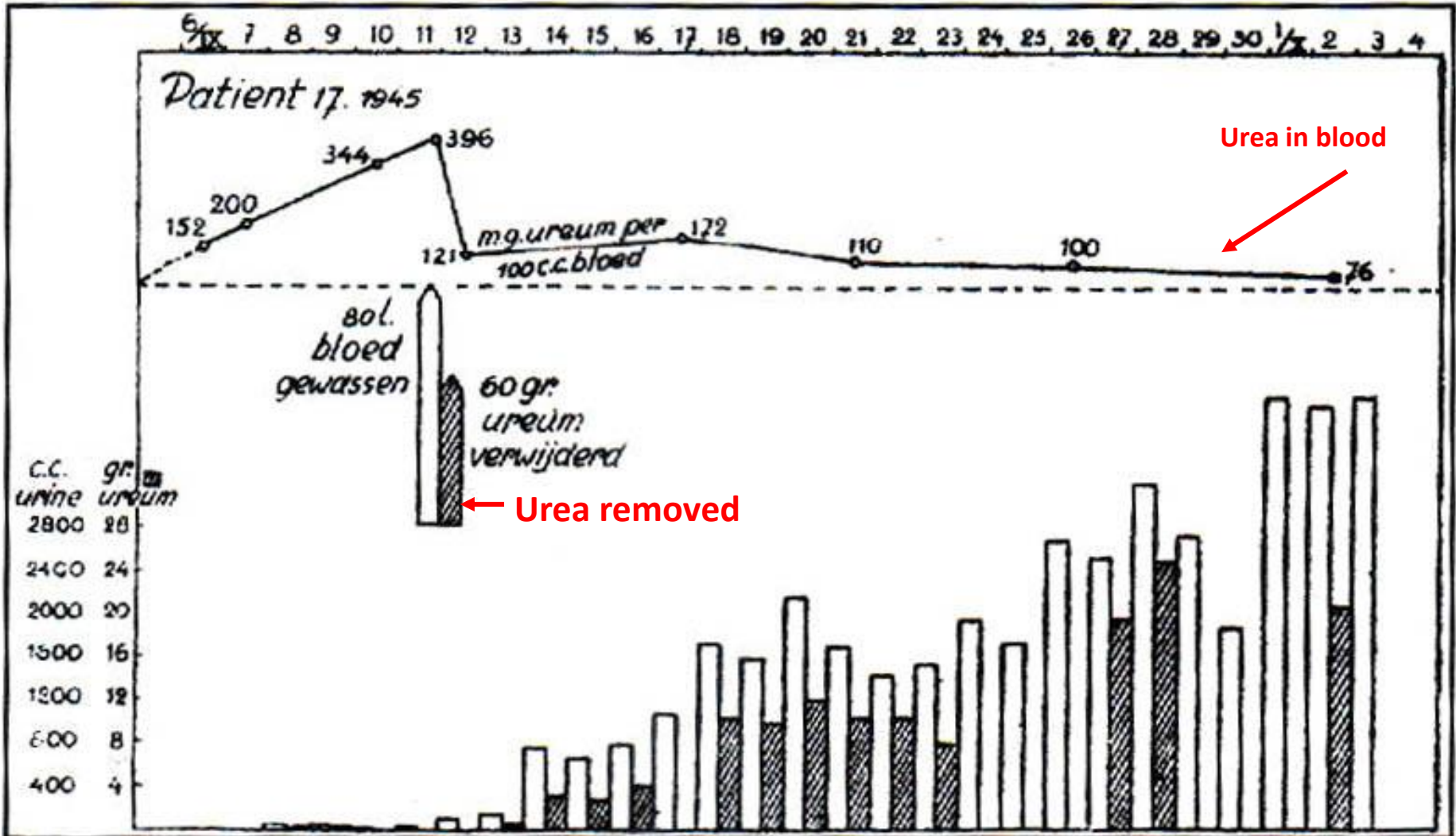
1971

2000

2010

2050

THE „ROTATING DRUM“ IN 1945 Klinisch biochemisch rapport van patient no 17



Een rapport van patient n° 17.....

Karakteristieken van de initiele dialyse

Behandelingsduur	690 min
Bloeddebiet	116 ml/min
Ureum klaring	87 ml/min
Pre-post ureum	396/121 mg%
URR	69%
Kt/V	1.40
Vurea DDQ	22L



Kolonel gen Paul Teschan voert acute dialyse uit gedurende de Koreaanse oorlog (1952) met de Kollf-Brigham “rotating drum” in het 11th Evacuation hospital, 8th US Army.

The mortaliteit van ANF in militaire slachtoffers was 80% – 90% (bvb in WO 2. Met topassing van dialyse daalde de mortaliteit to 53%.

OXFORD MEDICAL PUBLICATIONS



1895-1962

THE KIDNEY

Structure and Function

in

Health and Disease

HOMER W. SMITH, A.B., Sc.D., M.S.

Professor of Physiology

New York University College of Medicine

XXIV. ACUTE RENAL FAILURE RELATED TO TRAUMATIC AND TOXIC INJURIES:

Acute renal failure; nephrotoxic agents; uranium; tartaric acid; mercury; bichromate; tetrathionate; experimental acute ischemia; hemorrhagic shock; tourniquet shock in burns; traumatic injuries in man; chemical intoxications; postabortion anuria, etc.; 'reflex' anuria; back diffusion; hepatorenal vasotrophic factors; the role of hematogenous casts in renal failure and the conditions of their formation; the hematurias; crush syndrome; pathology of the anuric kidney; gross pathology; microscopic pathology; glomeruli; proximal tubule; thin segment; ascending limb of Henle and distal tubule; collecting tubules; treatment of anuria

Pp. 752-813



New York

OXFORD UNIVERSITY PRESS

1951

Developing a consensus classification system for acute renal failure

John A. Kellum, MD,* Nathan Levin, MD,[†] Catherine Bouman, MD,[‡] and Norbert Lameire, MD[§]

A biochemical definition and classification system for acute renal dysfunction is long overdue. Its absence has impeded progress in clinical and even basic research concerning a syndrome associated with mortality rates of 30 to 80%. No definition of acute renal dysfunction will be perfect, but the absence of a definition or, worse, more than 35 separate definitions, as found in the literature, is unacceptable. Many of the challenges, considerations, and controversies associated with achieving consensus and developing a classification for acute renal dysfunction are addressed. Recommendations for validating a classification system are also considered. *Curr Opin Crit Care* 2002, 8:509–514 © 2002 Lippincott Williams & Wilkins, Inc.

*Department of Critical Care Medicine, University of Pittsburgh School of Medicine, Pittsburgh, Pennsylvania, USA; [†]Renal Research Institute, New York, New York, USA; [‡]Department of Intensive Care, Academic Medical Center, Amsterdam, the Netherlands; [§]Renal Division, University Hospital, Ghent, Belgium.

Correspondence to John A. Kellum, MD, Department of Critical Care Medicine, University of Pittsburgh Medical Center, 3550 Terrace St., Pittsburgh, PA 15261, USA; e-mail: Kellumja@ccm.upmc.edu

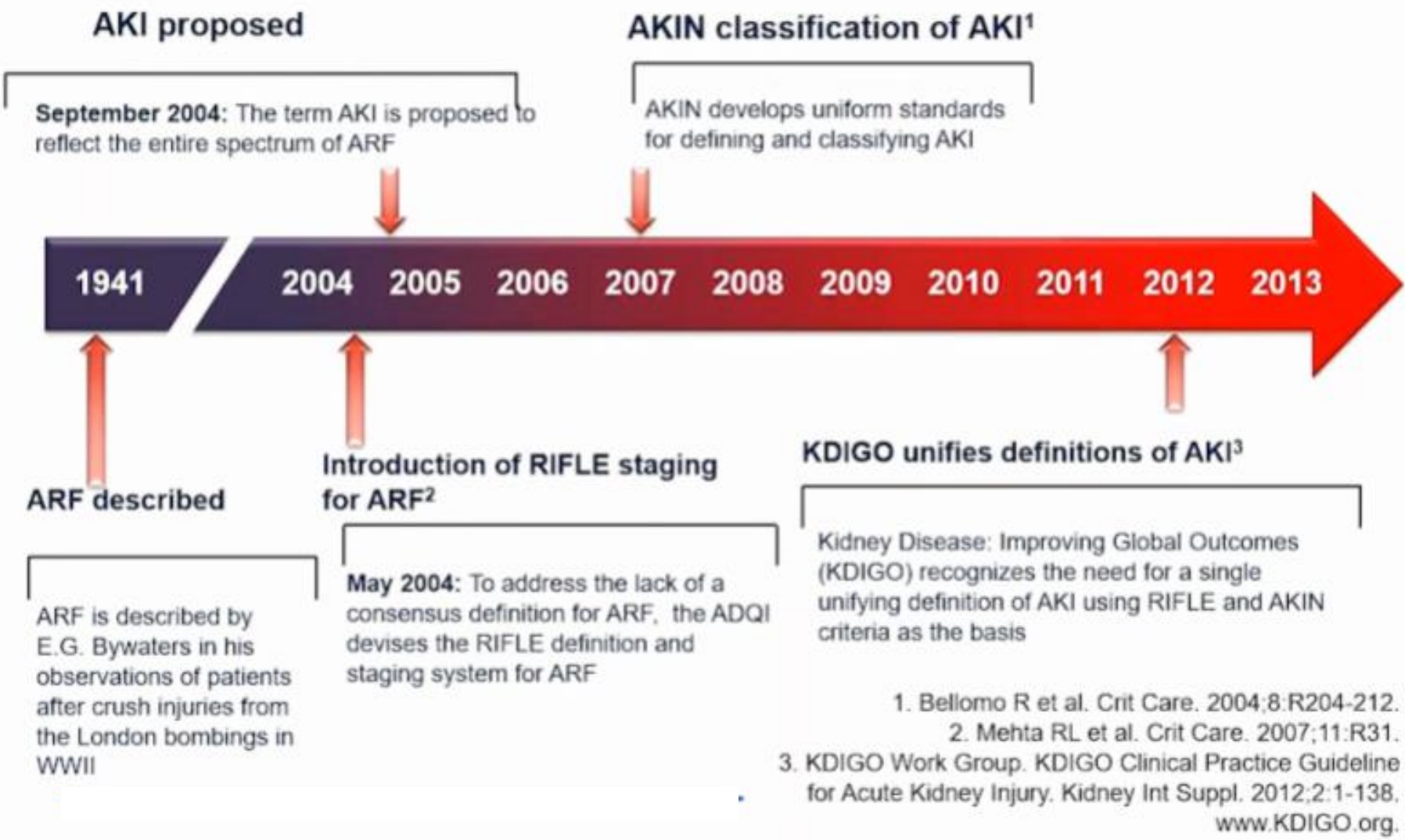
Current Opinion in Critical Care 2002, 8:509–514

Definitions are easy

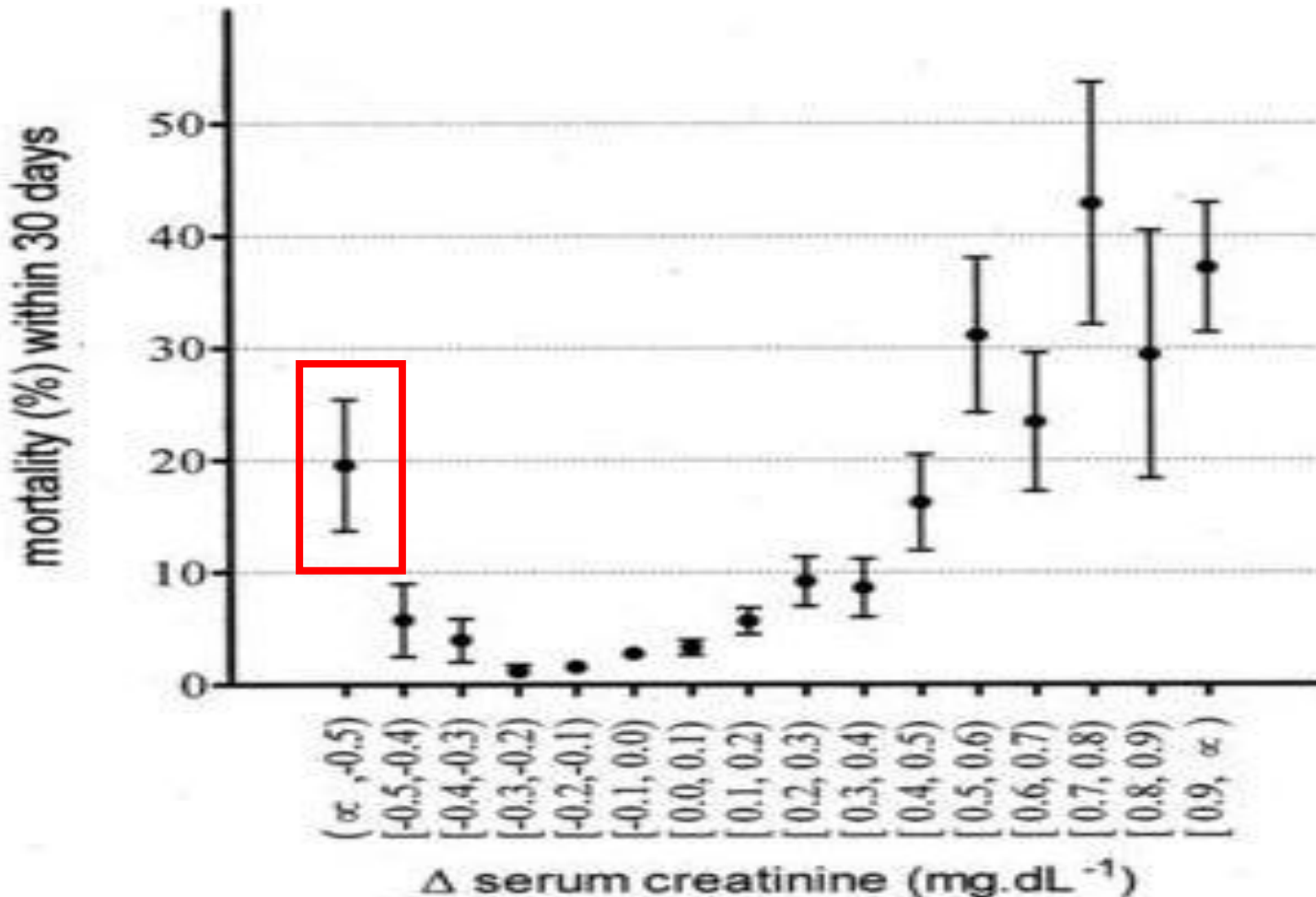
Acute renal failure (ARF) is easily defined. It is an “abrupt and sustained decrease in renal function,” although most might argue that *function* should be clarified because the kidney has numerous functions (*eg*, fluid and solute excretion, electrolyte and acid–base regulation, endocrine functions, and so forth). However, in clinical practice, the argument is accepted that the only functions that are routinely and easily measured and that are unique to the kidney are the production of urine and the excretion of waste products of nitrogen metabolism [1•]. This is not to say that the other functions of the kidney are less important, only that they are less verifiable, at least for now. Thus, for clinical research, ARF can be defined as an “abrupt and sustained decrease in glomerular filtration, urine output, or both.”

Of course, this is only a qualitative definition and therefore is not very useful for the purposes of standardizing entry criteria or endpoints for clinical trials [1•]. To do this, a quantitative definition of ARF is needed, and there are three terms that require quantification: *abrupt*, *sustained*, and *decrease*. For ARF, *abrupt* appears to be a

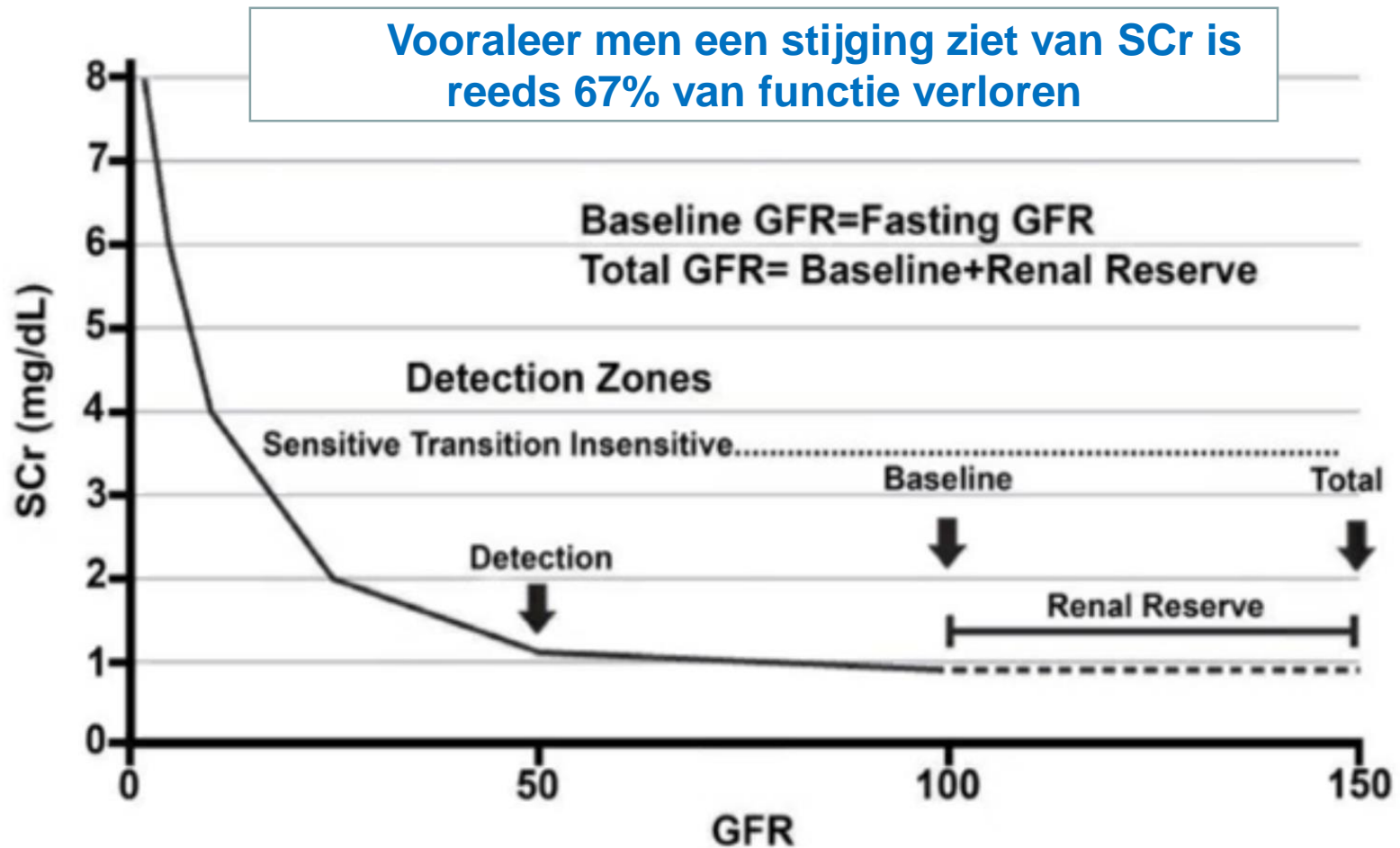
Evolutie van de definitie en classificatie van ANF (Acute renal failure -ARF tot acute kidney injury-AKI)



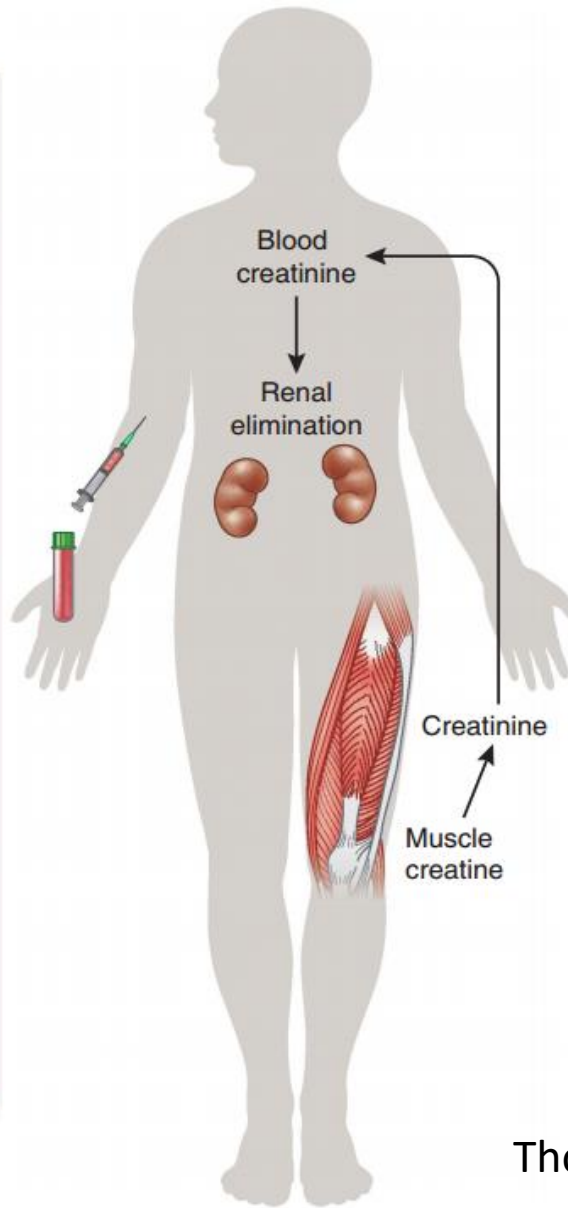
30-dagen mortaliteit in relatie met verandering in SCr (Δ Crea) binnen 48 h na hartchirurgie



Geidealiseerde GFR curve vs SCr die de “renale reserve” aantoont in een patient met normale nierfunctie



Factoren met impact op interpretatie van SCr bij mogelijks acuut nierfalen



Factors having an acute effect on creatinine

Acute rise in creatinine:

- Dietary creatine intake
 - a meat meal⁵⁰
- Increased creatinine generation
 - rhabdomyolysis⁵¹
- Decreased glomerular filtration
 - AKI
- Reduced tubular secretion
 - trimethoprim and cimetidine

False elevation of creatinine:

- Jaffe assay interference
 - hyperglycemia and DKA⁵²
 - delayed centrifugation
 - other: hemolysis; high total protein
- Enzymatic assay interference
 - high total protein, lidocaine

Acute fall / blunted rise in creatinine:

- Reduced creatinine generation
 - sepsis⁵³
- Increased volume of distribution
 - edematous states*
 - acute fluid overload^{54–57}

Factors having a chronic effect on creatinine – affecting baseline eGFR and ability to generate creatinine rise during AKI

Chronic 'elevation' of creatinine:

- Increased creatinine generation
 - muscular body habitus
 - Afro-Caribbean ethnicity
- Decreased glomerular filtration
 - chronic kidney disease

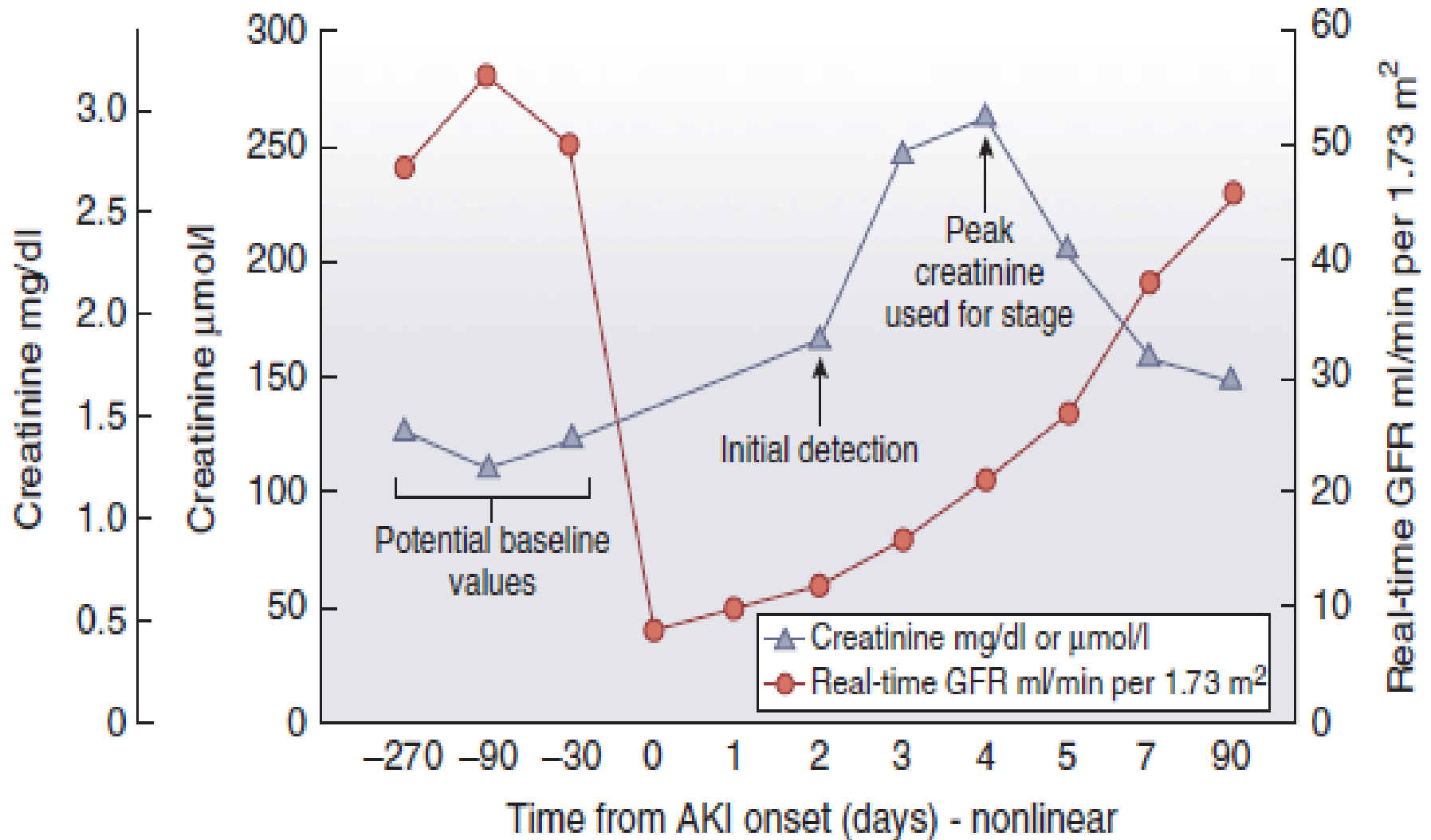
False reduction of creatinine:

- Jaffe assay interference
 - hyperbilirubinemia
- Enzymatic interference
 - hyperbilirubinaemia, hemolysis

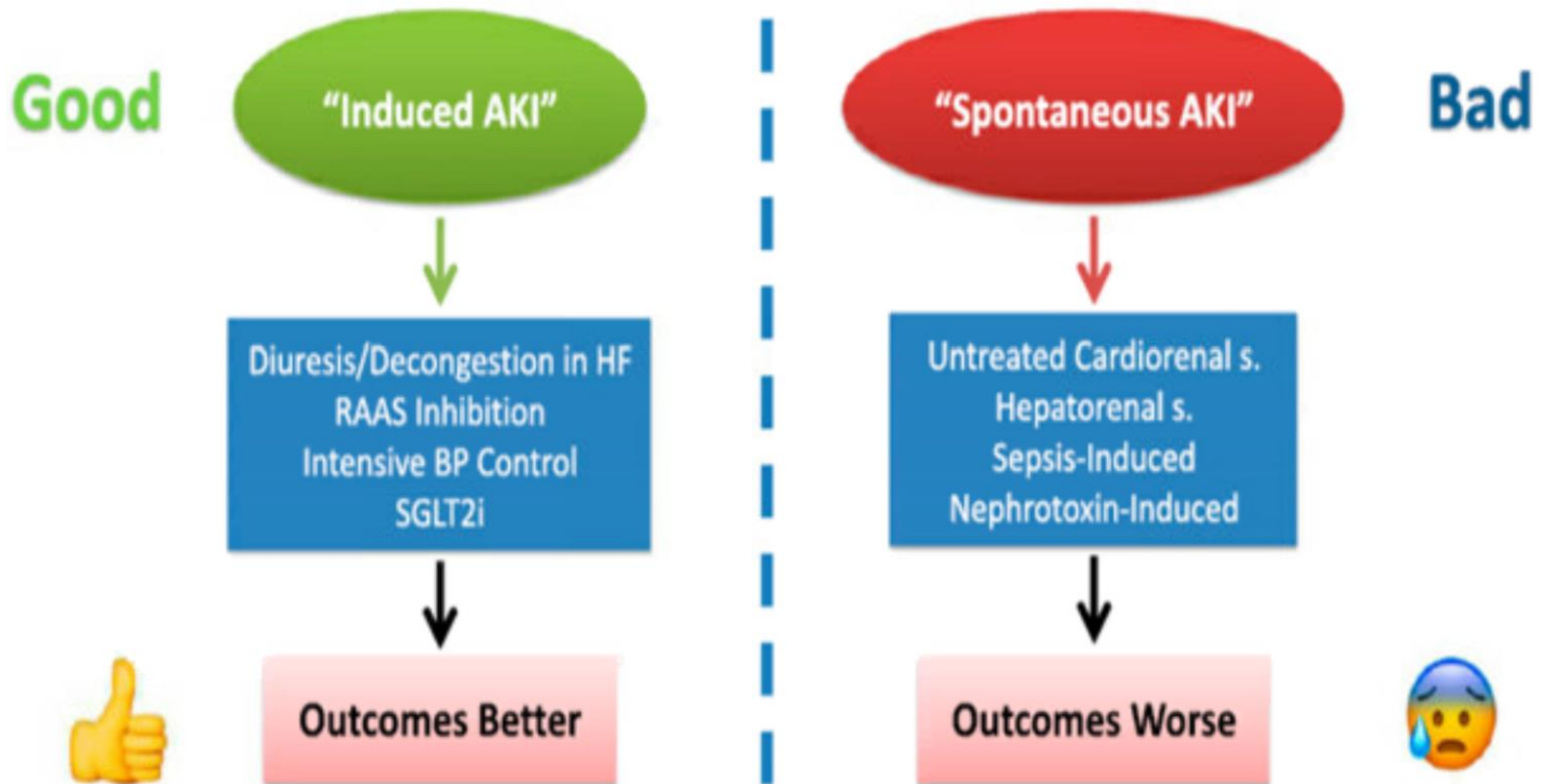
Chronic 'reduction' in creatinine:

- Low dietary protein (cooked meat) intake
- Reduced creatinine generation with lower muscle mass
 - old age and female sex
 - muscle-wasting conditions
 - amputation
 - malnutrition and critical illness⁵⁸

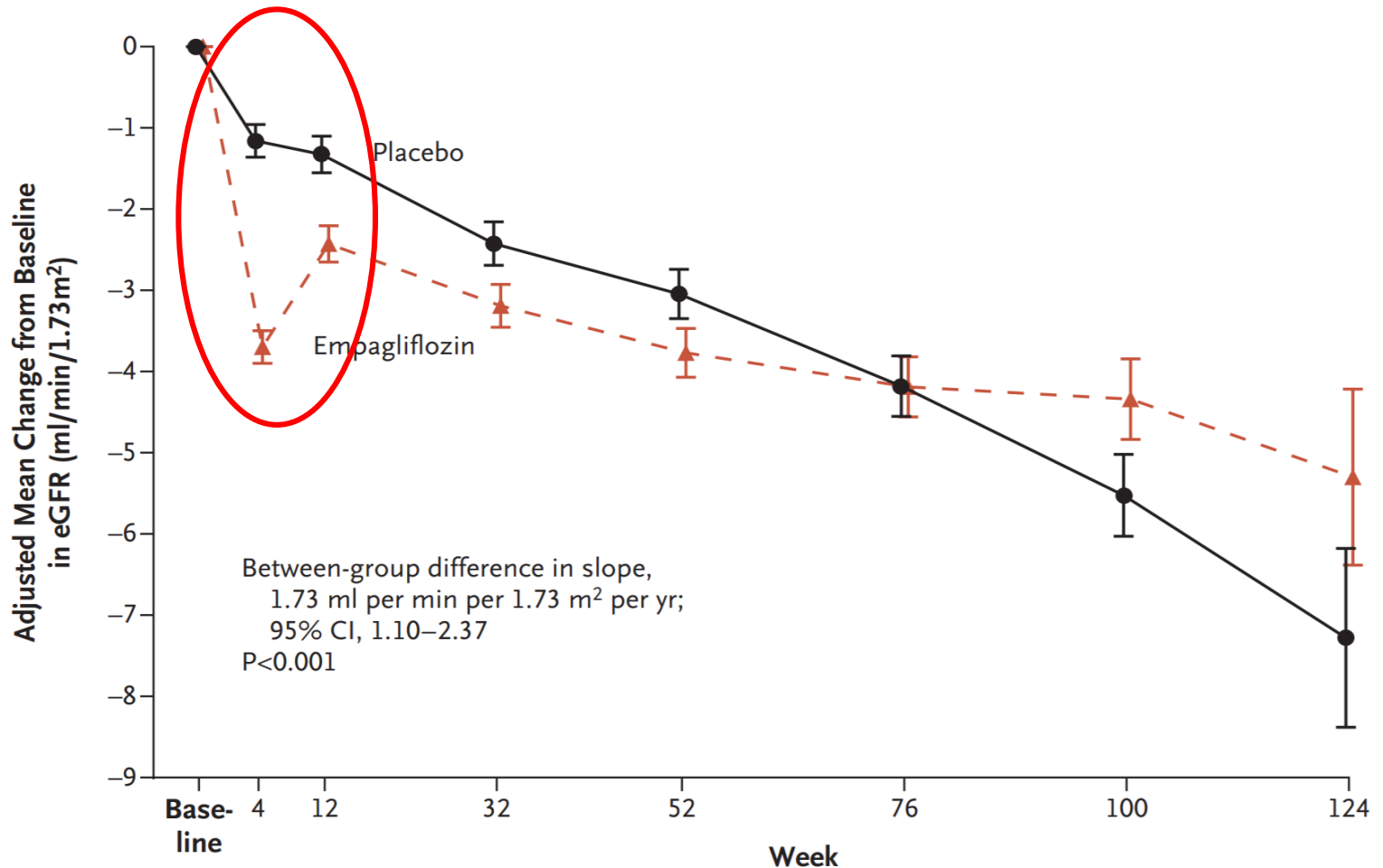
Hypothetisch voorbeeld van real-time GFR en SCr voor en tijdens een episode van ANF.



Acute stijgingen van het SCr zijn context-gebonden



Evolutie van de eGFR in the empagliflozine studie in heart falen



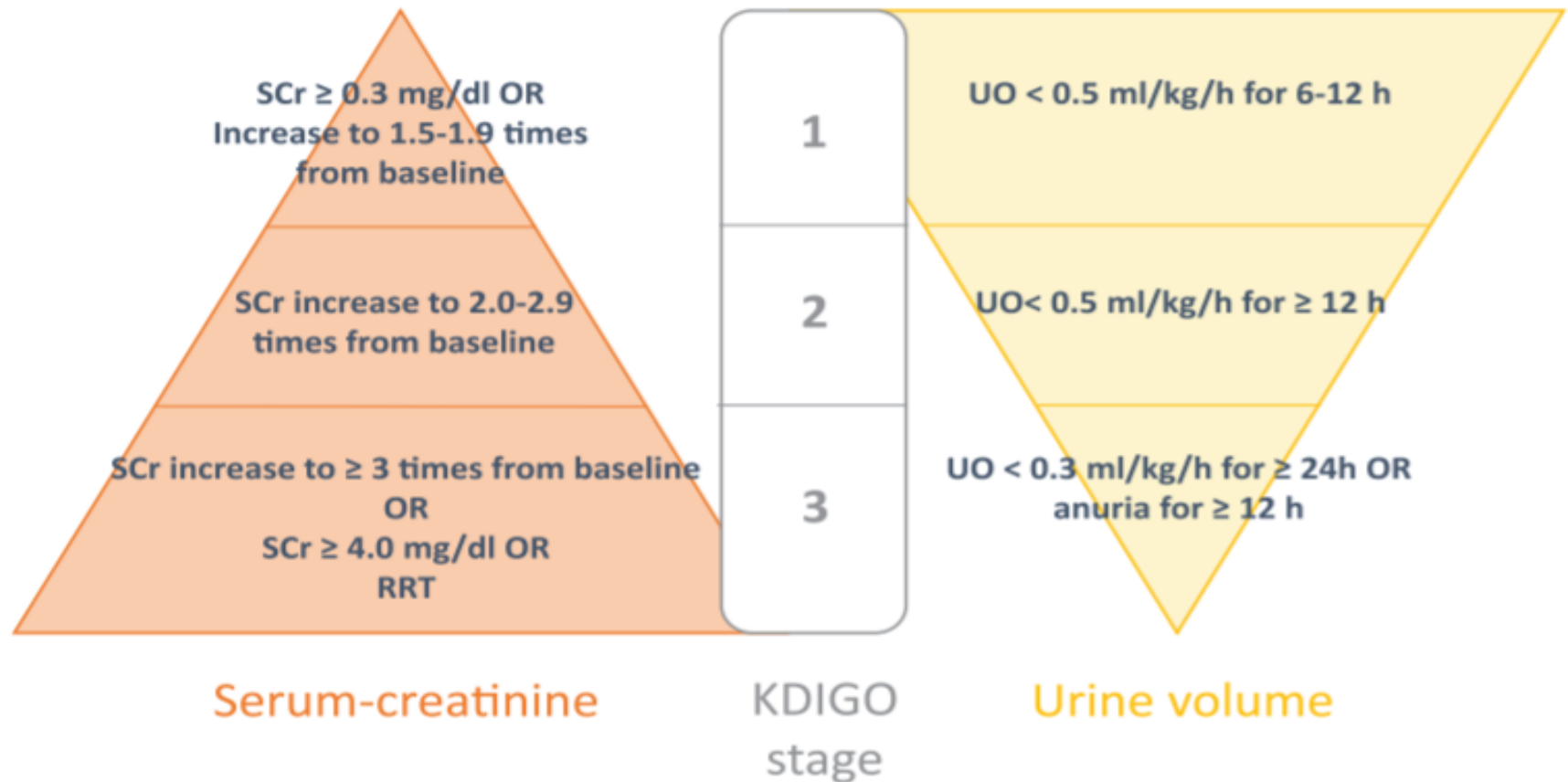
No. at Risk

Placebo	1792	1765	1683	1500	1146	745	343	76
Empagliflozin	1799	1782	1720	1554	1166	753	356	80

KDIGO definitie en classificatie van ANF

Diagnostic criteria for AKI:

- Serum-creatinine increase ≥ 0.3 mg/dl within 48h **OR**
- Serum-creatinine increase ≥ 1.5 times baseline, which is known or presumed to have occurred within the last 7 days **OR**
- Urine volume < 0.5 ml/kg for 6 h

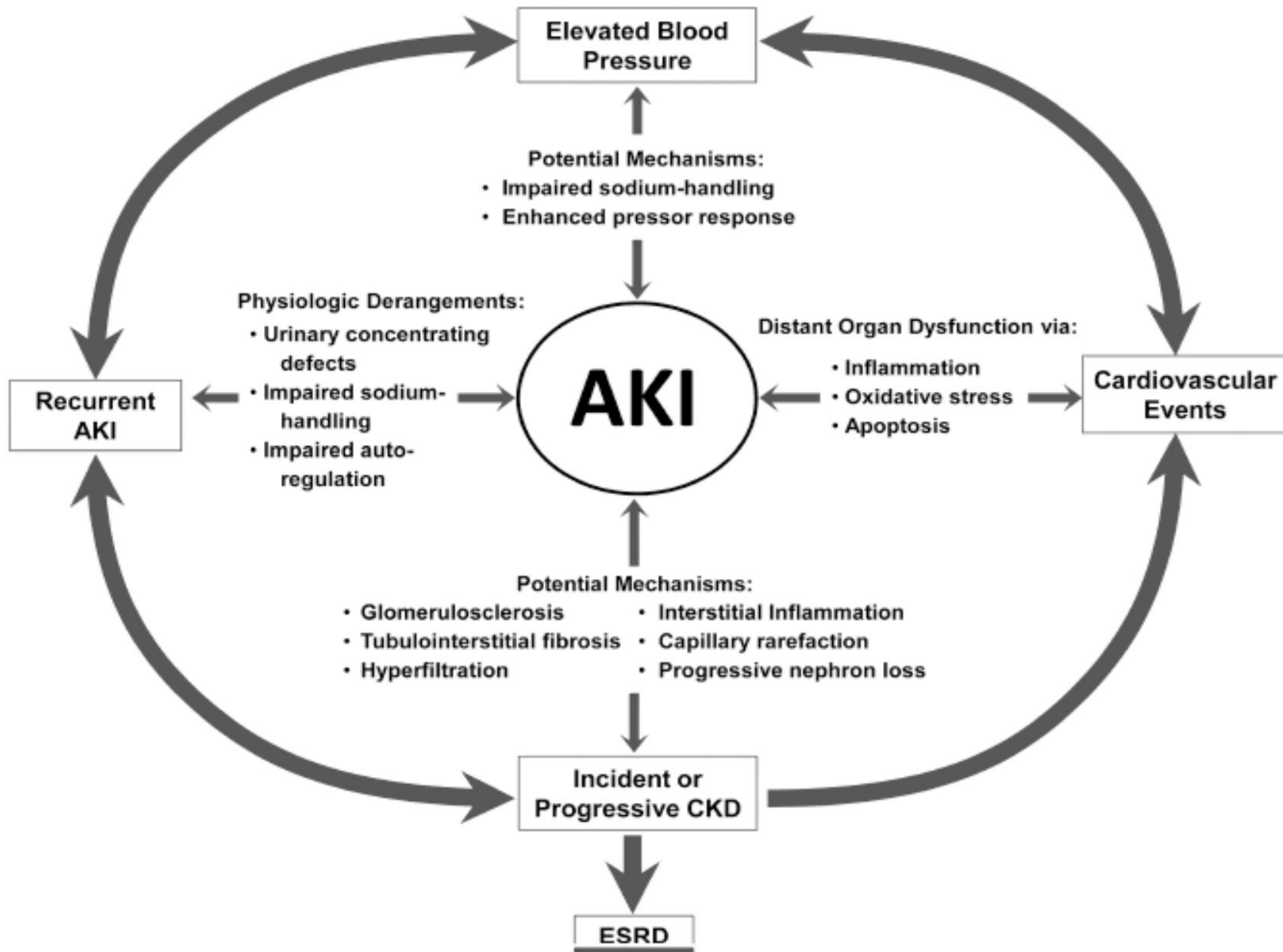


Mortaliteit AKI-Dialyse IZ patienten

	N	Mortaliteit %
Metnitz 2002	17126	62,8%
BEST KIDNEY 2005	29269	60,3%
ATN 2008	1124	53,6%
RENAL studie 2009	1508	44,7%
AKIKI studie 2016	620	48,5%
IDEAL-ICU 2018	488	56,0%

**Multi-centre
Trials
> 400 ptn**

Laattijdige gevolgen van acuut nierfalen



What the AKI KDIGO guideline has accomplished

