

Meri Poukkanen

LT, erikoislääkäri

Lapin keskussairaala, Leikkaus- ja anestesiaosasto

meri.poukkanen[a]lshp.fi

VAIKEAAN SEPSIKSEEN LIITTYVÄ AKUUTTI MUNUAISVAURIO

Meri Poukkanen

16.1.2015 Helsingin yliopisto

Vastaväittäjä

Professori Konrad Reinhart, Jena University Hospital, Jena, Saksa

Esitarkastajat

Professori Arvi Yli-Hankala, Tampereen yliopisto

Dosentti Asko Järvinen, Helsingin yliopisto

Väitöskirja ja osatyöt

Acute kidney injury in severe sepsis and septic shock. ISBN 978-951-51-0111-2 (pbk.)

ISBN:978-951-51-0112-9 (pdf) <https://helda.helsinki.fi/handle/10138/152683>**Osatyöt**

- I Poukkanen M, Vaara ST, Pettilä V, Kaukonen KM, Korhonen AM, Hovilehto S, Inkinen O, Laru-Sompa R, Kaminski T, Reinikainen M, Lund V, Karlsson S; the FINNAKI study group. Acute kidney injury in patients with severe sepsis in Finnish Intensive Care units. *Acta Anaesthesiol Scand* 2013; 57: 863-72.
- II Poukkanen M*, Wilkman E*, Vaara ST, Pettilä V, Kaukonen KM, Korhonen AM, Uusaro A, Hovilehto S, Inkinen O, Laru-Sompa R, Hautamäki R, Kuitunen A, Karlsson S; the FINNAKI Study Group. Hemodynamic variables and progression of acute kidney injury in critically ill patients with severe sepsis: data from the prospective observational FINNAKI study. *Crit Care* 2013; 17(6): R295.
*equal contribution
- III Poukkanen M, Koskenkari J, Vaara ST, Pettilä V, Karlsson S, Korhonen AM, Laurila JJ, Kaukonen KM, Lund V, Ala-Kokko TI; the FINNAKI Study Group. Variation in the use of renal replacement therapy in patients with septic shock: a substudy of the prospective multicenter observational FINNAKI study. *Crit Care* 2014; 18: R26.
- IV Poukkanen M, Vaara ST, Reinikainen M, Selander T, Nisula S, Karlsson S, Parviainen I, Koskenkari J, Pettilä V; The FINNAKI Study Group. Predicting one-year mortality of critically ill patients with early acute kidney injury. *Crit Care* 2015; 19: 125.

► Vaikea sepsis on yleinen akuutin munuaisvaurion taustatekijä tehohoitosilla potilailla. Vaikeaan sepsikseen liittyy akuutti munuaisvaurio jopa 52-73 %:lla potilaista (1,2). Septisen akuutin munuaisvaurion patofysiologia on monimuotoinen sisältäen mm. voimakkaan inflammaatioreaktion, sytokiini-myrsyn, apoptosin ja oksidatiivisen stressin sekä glomerulusten suodatuspaineen ja munuaisten mikroverenkierron häiriintymisen ja myös mahdollisen intrarenaalisen shuntin (3). Matala verenpainetaso näyttää liittyvän akuutin munuaisvaurion kehittymiseen sepsispotilailla (4,5). Munuaiskorvaushoidon aloitus perustuu yleisimmin arvioon potilaiden kokonaistilanteesta enemmän kuin yksittäisiin laboratoriotuloksiin. Septisen munuaisvaurion kehittäneet potilaat ovat yleensä iäkkäämpiä ja kroonisesti että akuutisti sairaampia kuin ne septiset potilaat, jotka eivät munuaisvauriota. Akuutti munuaisvaurio lisää

paitsi sepsispotilaiden, myös kaikkien tehohoitoisten potilaiden sairaala-että pitkäaikaisuutta.

Tavoitteet

Tutkimuksen tavoitteena oli selvittää vaikeaan sepsikseen liittyvän akuutin munuaisvaurion esiintyvyys Suomen teho-osastoilla ja 90:n vuorokauden kuolleisuus tässä potilasryhmässä sekä arvioida keskiverenpaineen vaikutusta munuaisvaurion kehittymiseen vaikeassa sepsiksessä ja selvittää munuaiskorvaushoidon esiintyvyys septisillä shokkipotilailla. Lisäksi kehitettiin ennustemalli yhden vuoden kuolleisuudelle tehohoidossa

oleville akuuttia munuaisvauriota sairastaville potilaille. Potilaat kuuluivat prospektiiviseen, havainnoivaan FINNAKI-tutkimukseen, joka toteutettiin 17:llä suomalaisella teho-osastolla viiden kuukauden aikana 2011–2012.

Potilaat ja menetelmät

Vaikean sepsiksen kriteerit täyttyivät 918:lla tutkimuspotilaalla. Ensimmäisessä osatyössä selvitettiin munuaisvaurion esiintyminen ja 90 vuorokauden kuolleisuus tässä potilasryhmässä. Samassa osatyössä vaikean sepsiksen esiintymisen selvittämiseksi tarkistettiin takautuvasti sepsiskriteerien täytyminen

>>

Potilaat kuuluivat prospektiiviseen, havainnoivaan FINNAKI-tutkimukseen, joka toteutettiin 17 suomalaisella teho-osastolla viiden kuukauden aikana 2011–2012.



Vasemmalta kustos Eija Kalso, väittelijä Meri Poukkanen ja vastaväittäjä professori Konrad Reinhart.

FINNAKI-tutkimuksesta poissuljetuilla re-admissiopotilailla, jotka olivat saaneet munuaiskorvaushoitoa aiemman tehohoitajakson aikana ja tehohoitoisilla pitkäaikaishemodialyysipotilailla (yhteensä 73 potilasta).

Toisessa osatyössä arvioitiin varhaisen tehohoidon aikaisen (ensimmäiset 24 tuntia) keskiverenpaineen vaikutusta akuutin munuaisvaurion kehittymiseen viiden ensimmäisen tehohoitovuorokauden aikana vaikeaa sepsistä sairastavilla potilailla 13 teho-osastolla. Neljä teho-osastoa jouduttiin poissulkemaan tästä osatyöstä epätäydellisen hemodynaamiikkatiedon vuoksi.

Osatyössä kolme tarkasteltiin munuaiskorvaushoidon esiintyvyyttä septisillä sokkipotilailla. FINNAKI-tutkimukseen osallistuneet 17 teho-osastoa jaettiin kahteen ryhmään munuaiskorvaushoitoa (RRT) saaneiden potilaiden osuuden (RRT-hoidetut septiset shokkipotilaat/shokkiset sepsispotilaat) mukaan: *low*-RRT ja *high*-RRT teho-osastot.

Osatyössä neljä kehitettiin pitkäaikaiskuolleisuuden (yhden vuoden kuolleisuus) ennustemalli varhaista munuaisvaurioita (munuaisvaurio-kriteerit täytyivät 24 tunnin kuluessa tehoadmissiosta) sairastavalla 774 potilaalla kahdessa eri aikapisteessä (tehoadmissio ja kolmas tehohoitopäivä) tehohoidon aikana.

Tulokset

Akuutti munuaisvaurio esiintyi 53 % vaikeaa sepsistä sairastavista potilaista vastaten aikaisempia tutkimustuloksia. Munuaisvaurion kehittäneet potilaat olivat iäkkäämpiä, heillä oli enemmän pitkäaikaissairauksia ja säännöllisiä lääkityksiä kuin potilailla ilman munuaisvauriota. Munuaisvauriopotilaat olivat myös akuutisti vakavammin sairaita (korkeammat SAPS- ja SOFA-pisteet) ja he saivat

useammin elintoimintojen tukihoidoja. Akuuttia munuaisvauriota sairastavien sepsispotilaiden 90 vuorokauden kuolleisuus (38 %) oli merkittävästi korkeampi verrattuna sepsispotilaisiin munuaisvauriota (24 %), $P < 0,001$. Kuolleisuus lisääntyi munuaisvaurion vaikeutuessa: KDIGO stage 1 31 %, KDIGO stage 2 46 % ja KDIGO stage 3 46 %. Vaikein AKI aste (KDIGO stage 3) oli 90 päivän kuolleisuuden itsenäinen riskitekijä

Ainoastaan vaikein munuaisvaurion aste oli itsenäinen 90:n vuorokauden kuolleisuuteen vaikuttava tekijä.

septisillä potilailla (OR 1,9).

Viimeaikaiset tutkimukset ovat raportoineet sepsiksen esiintyvyyden lisääntyneen. (6,7) Samansuuntaisesti FINNAKI-tutkimuksessa vaikean sepsiksen väestöön suhteutettu esiintyvyys oli 1,5-kertainen (0,60/1 000 aikuista/vuosi) verrattuna FINNSEPSIS-tutkimukseen vuonna 2005 (0,39/1 000 aikuista/vuosi), $P < 0,001$.

Osatyössä kaksi akuutti munuaisvaurio kehittyi 36 %:lle (153/423) vaikeaa sepsistä sairastavalla potilaalla. Sepsispotilaat, joille munuaisvaurio

kehittyi, olivat useammin sokkisia ja saivat korkeampia noradrenaliiniansiä kuin potilaat, joilla munuaisvauriota ei kehittynyt. Aikapainotettu keskiverenpaine ensimmäisenä tehohoitovuorokautena oli matalampi (74 mmHg) sepsispotilailla, joilla akuutti munuaisvaurio kehittyi verrattuna sepsispotilaisiin ilman munuaisvaurion kehittymistä (79 mmHg). Keskiverenpaine alle 73 mmHg oli paras kynnyksiarvo akuutin munuaisvaurion kehittymiselle. Lisäksi krooninen munuaisten vajaatoiminta, tehohoidon aikana käytetty furosemidiannos ja laktaattipitoisuus olivat akuuttin munuaisvaurion kehittymisen riskitekijöitä vaikeaa sepsistä sairastavilla potilailla. 90:n vuorokauden kuolleisuus oli korkeampi sepsispotilailla, joilla munuaisvaurio kehittyi verrattuna potilaisiin ilman munuaisvaurion kehittymistä (33 % vs. 19 %, $P = 0,001$).

Munuaiskorvaushoidettujen potilaiden osuus septistä sokkia sairastavista potilaista vaihteli 3-35 % tutkimukseen osallistuneilla teho-osastoilla. Tämä vaihtelu selittyi eroilla potilasaineistossa ja elinikäriöiden vaikeusasteissa teho-osastoryhmien välillä. Korvaushoidon aloitusindikaatioissa, modaliteeteissa ja 90:n vuorokauden kuolleisuudessa ei ollut eroa tutkimusryhmien (*high*- ja *low* RRT teho-osastot) välillä.

Tehohoidon kolmannen päivän tietoihin perustuva yhden vuoden kuolleisuuden ennustemalli toimi paremmin kuin tehoadmissiotietoihin pohjautuva malli. Korkea ikä, kroonisten sairauksien lukumäärä, korkeat SAPS II -pisteet, hengityskonehoito, matalin emäsvajearvo kolmantena tehohoitopäivänä ja korkein bilirubiinipitoisuus kolmantena tehohoitopäivään mennessä olivat yhden vuoden kuolemaa ennustavia tekijöitä. Akuutti munuaisvaurio tai vaikea

sepsis eivät olleet yhden vuoden kuolleisuuden ennustetekijöitä.

Yhteenveto

Akuutti munuaisvaurio on yleinen vaikeaa sepsistä komplisoiva elin­häiriö. Yli puolelle vaikeaa sepsistä sairastavalle potilaalle kehittyi akuutti munuaisvaurio. Akuutti munuaisvaurio lisää sepsispotilaiden kuolleisuutta, mutta ainoastaan vaikein munuaisvaurion aste oli itsenäinen 90:n vuorokauden kuolleisuuteen vaikuttava tekijä. Vaikeaa sepsistä sairastavilla potilailla hypotension välttäminen (MAP < 73 mmHg) näyttää olevan hyödyllistä munuaisvaurion kehittymisen estämiseksi. Huolimatta suuresta variaatiosta munaiskorvaushoidettujen potilaiden osuudessa septistä shokkia sairastavilla potilailla suomalaisilla teho-osastoilla ei 90 vuorokauden kuolleisuudessa ollut eroa tutkimusryhmien välillä. Akuuttia munuaisvauriota sairastavien tehopotilaiden yhden vuoden kuolleisuuden ennustemallin toimivuus parani mallin perustuessa kolmantena tehohoito­päivänä oleviin tietoihin. Ennustaminen on vaikeaa ja toimiakseen luotettavasti ennustemalli vaatii validointia erilaisissa potilasryhmissä. ■

Viitteet

1. Murugan R, Karajala-Subramanyam V, Lee M, ym. Acute kidney injury in non-severe pneumonia is associated with an increased immune response and lower survival. *Kidney Int* 2010; 77: 527-35.
2. Payen D, Lukaszewich AC, Legrand M, ym. A multicentre study of acute kidney injury in severe sepsis and septic shock: association with inflammatory phenotype and HLA genotype. *PloS on* 2012; 7: e35838.
3. Pettilä V, Bellomo R. Understanding acute kidney injury in sepsis. *Intensive Care Med* 2014; 40: 1018-20.
4. Badin J, Boulain T, Ehrmann S, ym. Relation between mean arterial pressure and renal function in the early phase of shock: a prospective, explorative cohort study. *Crit Care* 2011; 15: R135.
5. Dünser MW, Ruokonen E, Pettilä V, ym. Association of arterial blood pressure and vasopressor load with septic shock mortality: a post hoc analysis of a multicenter trial. *Crit Care* 2009; 13: R181.
6. Lagu T, Rothberg MB, Shieh MS, ym. Hospitalizations, costs, and outcomes of severe sepsis in the United States 2003 to 2007. *Crit Care Med* 2012; 40: 754-61.
7. Kaukonen KM, Bailey M, Suzuki S, ym. Mortality related to severe sepsis and septic shock among critically ill patients in Australian and New Zealand, 200-2012. *JAMA* 2014; 311: 1308-16.