



väitös

Suvi Vaara

LT, erikoistuva lääkäri
Hyks, ATEK
suvi.vaara[a]hus.fi

MUNUAISKORVAUSHOITO KRIITTISESTI SAIRAILLA

Suvi Vaara

Helsingin yliopisto 14.12.2012

Vastaväittäjä

Professori Jan Wernerman, Karolinska Institutet, Ruotsi

Esitarkastajat

Professori Jouko Jalonen, Turun yliopisto
Dosentti Agneta Ekstrand, Helsingin yliopisto

▶ Akuutti munuaisvaurio (acute kidney injury; AKI) on tehohoitosairaaloissa yleinen syndrooma. Akuutisti kehittyvä munuaisten suodatusnopeuden lasku ilmenee virtsan tulon niukentumisena ja plasman kreatiniinipitoisuuden nousuna (1). Yleisin AKI:lle altistava tekijä tehohoitopotilailla on sepsis, mutta elimistön hypovolemia, laaja kirurgia ja nefrotoksiset aineet ovat

myös merkittäviä riskitekijöitä (2). Vaikea AKI johtaa happo-emästasapainon ja elektrolyyttipitoisuuksien häiriöihin, sekä nesteen ja kuona-aineiden kertymiseen. Näitä AKI:n komplikaatioita voidaan hoitaa munuaiskorvaushoidolla. Viimeisten vuosikymmenten aikana tietämys on lisääntynyt ja munuaiskorvaushoidon toteutuksen tekniikka on kehittynyt harppauksin, mutta kehityksestä

huolimatta munuaiskorvaushoitoa teho-osastolla tarvitsevien potilaiden ennuste on edelleen huono.

Tavoitteet

Tutkimuksessa selvitettiin teho-osastolla annetun munuaiskorvaushoidon esiintyvyys ja hoidon toteutus Suomessa, sekä hoidettujen potilaiden ennuste. Lisäksi tutkittiin teho-osastolla hoidettujen munuaiskorvaushoitopotilaiden määrän ja erikseen potilaan elimistön nestekertymän määrän munuaiskorvaushoidon aloitusajankohtana mahdollista yhteyttä ennusteeseen. Aiemmin julkaistujen lääkeaineiden farmakokinetiikkaa jatkuvaa munuaiskorvaushoitoa saavilla potilailla selvittäneiden tutkimusten laatua arvioitiin systemaattisesti.

Aineisto ja menetelmät

Aineistona kahdessa takautuvassa osatyössä (II & III) oli vuosina 2007-2008 Suomen tehohoitokonsortion 24 jäsenteho-osaston yli 30 000 hoitojaksoa, joiden tiedot saatiin Tieto Oy:n tietokannan kautta. Tutkimuksessa hyödynnettiin

Väitöskirja ja osatyöt

Renal replacement therapy in the critically ill
Helsingin yliopisto 2012. <http://urn.fi/URN:ISBN:978-952-10-8442-3>

- I Vaara S, Pettilä V, Kaukonen KM: Quality of pharmacokinetic studies in critically ill patients receiving continuous renal replacement therapy. *Acta Anaesthesiol Scand* 2012; 56: 147-57.
- II Vaara ST, Pettilä V, Reinikainen M, Kaukonen KM, for the Finnish Intensive Care Consortium: Population-based incidence, mortality and quality of life in critically ill patients treated with renal replacement therapy – A nationwide retrospective cohort study in Finnish ICU's. *Crit Care* 2012; 16: R13.

- III Vaara ST, Reinikainen M, Kaukonen KM, Pettilä V, for the Finnish Intensive Care Consortium: Association of ICU size and annual case volume of renal replacement therapy patients with mortality. *Acta Anaesthesiol Scand* 2012; 56: 1175-82.
- IV Vaara ST, Korhonen AM, Kaukonen KM, Nisula S, Inkinen O, Hoppu S, Laurila JJ, Mildh L, Reinikainen M, Lund V, Parviainen I, Pettilä V, the FINNAKI study group: Fluid overload is associated with an increased risk for 90-day mortality in critically ill patients with renal replacement therapy - Data from the prospective FINNAKI study. *Crit Care* 2012; 16: R197.

myös etenevästi 17 teho-osaston yhteistyönä 9/2011-1/2012 kerättyä FINNAKI-tutkimuksen materiaalia (osatyö IV), jossa munuaiskorvaushoitoa saaneista potilaista kerättiin lisätietoja hoidon indikaatioista ja toteutuksesta. Farmakokineettisten

tutkimusten laadun jatkuvaa munuaiskorvaushoitoa saavilla potilailla selvittämiseksi tehtiin systemaattinen kirjallisuuskatsaus Medline-, EMBASE- ja Cochrane-tietokannoissa (osatyö I).

Tulokset ja pohdinta

Munuaiskorvaushoidon esiintyvyys (II & IV)

Yleisteho-osastojen potilaista 6,8 % (1 686 potilasta 24 904:sta) sai munuaiskorvaushoitoa (osatyö II). Väestöpohjaan suhteutettuna >>



Vasemmalta vastaväittäjä Jan Wernerman, väittelijä Suvi Vaara ja kustos Ville Pettilä.

munuaiskorvaushoidon vuosittainen esiintyvyys oli 20,2 (95 % luottamusväli 18,8-21,5) 100 000 aikuista kohden (osatyö II). Tulos varmistui FINNAKI-kohortissa, jossa esiintyvyys oli 19,4 (17,2-21,6) per 100 000 aikuista. Vanhemmissa tutkimuksissa esiintyvyys on ollut matalampi, noin 8 per 100 000, sekä Suomessa (3) että Australiassa (4), ja munuaiskorvaushoidon esiintyvyyden on todettu kasvaneen viime vuosikymmenten aikana (5). Tulokset vastasivat hyvin muissa maissa 2000-luvulla raportoituja tutkimuksia, joissa esiintyvyys on ollut pääsääntöisesti 11-29 per 100 000 (6, 7).

Munuaiskorvaushoidon toteutus (IV)

FINNAKI-tutkimuksessa oli mukana 296 munuaiskorvaushoitoa AKI:n vuoksi saanutta potilasta. Munuaiskorvaushoidon aloitukselle raportoitiin keskimäärin kolme indikaatiota. Yleisimmät aloitus syyt olivat oliguria, korkea kreatiniini, metabolinen asidoosi ja nestekertymä, jotka vastasivat aiemmin suuressa monikansallisessa tutkimuksessa raportoituja (8). Munuaiskorvaushoito aloitettiin keskimäärin 14 tunnin kuluttua tehoadmissiosta, mikä on useimpiin kansainvälisiin raportteihin verrattuna erittäin varhain (9-11). Munuaiskorvaushoidon aloitusmuoto oli jatkuva 73 %:lla potilaista, joista 52 % sai jatkuvaa veno-venoosia hemodialyysia (CVVHD), 43 % jatkuvaa hemodiafiltraatiota (CVVHDF) ja 5 % jatkuvaa hemofiltratiota (CVVH). Filtraatiohoidot toteutettiin pääsääntöisesti pre-diluutiolla. Paikallista sitraatti-kalkki-antikoagulaatiota käytettiin 59 %:lla jatkuvaa hoitoa saaneista. Jatkuvan munuaiskorvaushoidon määrätty aloitusannos oli 35 ml/kg/h, ja kun annos suhteutettiin vuorokauden aikana toteutuneeseen hoitoaikaan (keskimäärin 19 h), toteutunut annos oli 28 ml/kg/h. Munuaiskorvaushoidon toteutus vastasi viimeisimpiä, keväällä 2012 julkaistuja kansainvälisiä hoitosuosituksia (12).

Hoidon tulokset (II ja IV)

Munuaiskorvaushoitoa saaneiden potilaiden sairaalakuolleisuus oli 35,0 % (95 % luottamusväli 32,7-37,2 %) vuosien

2007-08 aineistossa ja FINNAKI-materiaalissa 32,4 % (31,9-32,9%). FINNAKI-tutkimuksessa 90 päivän kuolleisuus oli 39,2 % (38,6-39,8 %). Kuolleisuus oli selvästi matalampi kuin aiemmin julkaistuissa, sairauden vaikeusasteen ja potilaiden ominaisuuksien suhteen vastaavissa töissä, joissa 90 päivän mortaliteetti on vaihdellut välillä 45 % (13) -74 % (14). Suomalaisten teho-osastojen järjestyksessä potilasvalinta, yleinen hyvä hoidon taso ja mahdollisesti varhainen munuaiskorvaushoidon aloitus voivat selittää hyviä hoitotuloksia muihin maihin verrattuna.

FINNAKI-tutkimuksessa 18,9 % potilaista oli riippuvaisia munuaiskorvaushoidosta 90 päivän kohdalla. Aiemmissa tutkimuksissa osuus on ollut pienempi (13, 15). Suurempi eloonjääneiden potilaiden osuus voi mahdollisesti selittää suurempaa munuaiskorvaushoidosta riippuvaiseksi jääneiden määrää. Munuaiskorvaushoitoa saaneiden potilaiden elämänlaatu 6 kk kuluttua tehoadmissiosta oli huonompi verrattuna muihin tehopotilaisiin, mutta potilaiden oma käsitys terveydentilastaan oli muita tehopotilaita vastaava.

Teho-osastolla vuosittain munuaiskorvaushoitoa saaneiden potilaiden määrä ja ennuste (III)

Suomalaisilla teho-osastoilla hoidettiin vuosittain keskimäärin 25 munuaiskorvaushoitoa AKI:n vuoksi saavaa potilasta. Kun teho-osastot jaettiin kolmeen osaan vuosittain hoidettujen munuaiskorvaushoitopotilaiden määrän mukaan, hoitoon vuosittain vähiten munuaiskorvaushoitoa toteuttavilla teho-osastoilla liittyi lisääntynyt sairaalakuolleisuuden riski potilaiden iän, sairauden vaikeusasteen, tehohoidon intensiteetin ja munuaiskorvaushoidon aloituspäivän mukaan suhteutettuna. Aiemmin vastaavanlainen yhteys suuremman vuosittaisen potilasmäärän ja parempien hoitotulosten välillä on löydetty liittyen mm. mekaanisen ventilaatioon (16) ja interventioskardiologiaan (17). Munuaiskorvaushoidon vuosittaisen volyymin ja hoitotulosten välillä ei löytenyt yhteyttä laajassa kohorttitutkimuksessa (18).

Nestekertymä munuaiskorvaushoidon aloitushetkellä ja ennuste (IV)

Potilailla, joilla oli merkittävä nestekertymä (yli 10 % lähtöpainosta) ennen munuaiskorvaushoidon aloitusta oli lähes kaksinkertainen 90-päivän kuolleisuus verrattuna potilaisiin joilla oli vähäisempi nestekertymä. Merkittävän nestekertymän ja lisääntyneen kuolleisuuden yhteys säilyi myös suhteutettuna sairauden vaikeusasteeseen, munuaiskorvaushoidon aloitusajankohtaan ja hoitomuotoon sekä vaikea sepsis -diagnoosiin. Vaikei havainnoivassa tutkimusasetelmassa voida arvioida syy-seuraussuhteita, löydös yhdessä samansuuntaisten aiempien tutkimusten kanssa (19, 20) tukee nestekertymän tärkeyttä yhtenä munuaiskorvaushoidon aloitusindikaationa.

Farmakokineettisten tutkimusten laatu (II)

Systemaattisessa katsauksessa huomioitiin 49 sisäänottokriteerit täyttävää artikkelia, jotka kuvasivat 64 tutkimusta. Tutkimusten yleinen laatu oli kohtalainen, mutta munuaiskorvaushoitoon liittyvien tekijöiden raportointi oli puutteellista. Tutkimuksissa käytetty munuaiskorvaushoitoannos oli nykysuositusten mukainen. Jatkossa farmakokineettisissä tutkimuksissa tulisi kiinnittää enemmän huomiota munuaiskorvaushoitoon liittyvien tekijöiden raportointiin.

Johtopäätökset

Akuutin munuaisvaurion vuoksi annetun munuaiskorvaushoidon vuosittainen esiintyvyys oli 20 potilasta 100 000 aikuista kohden. Hoidon toteutus vastasi kansainvälisen konsensuskomitean suosituksia. Munuaiskorvaushoidon tulokset verrattuna muihin kohorttitutkimuksiin olivat hyvät, mutta 39 %:n kuolleisuus 90 päivän kohdalla on silti korkea. Merkittävään nestekertymään munuaiskorvaushoidon aloitushetkellä liittyi lisääntynyt 90 päivän kuolleisuuden riski. ■

Viitteet

1. Mehta RL, Kellum JA, Shah SV, ym. Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. *Crit Care* 2007; 11: R31.
2. Uchino S, Kellum JA, Bellomo R, ym. Acute renal failure in critically ill patients: a multinational, multicenter study. *JAMA* 2005; 294: 813-8.
3. Korkeila M, Ruokonen E, Takala J. Costs of care, long-term prognosis and quality of life in patients requiring renal replacement therapy during intensive care. *Intensive Care Med* 2000; 26: 1824-31.
4. Silvester W, Bellomo R, Cole L. Epidemiology, management, and outcome of severe acute renal failure of critical illness in Australia. *Crit Care Med* 2001; 29: 1910-5.
5. Waikar SS, Curhan GC, Wald R, ym. Declining mortality in patients with acute renal failure, 1988 to 2002. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17: 1143-50.
6. Bagshaw SM, Laupland KB, Doig CJ, ym. Prognosis for long-term survival and renal recovery in critically ill patients with severe acute renal failure: a population-based study. *Crit Care* 2005; 9: R700-9.
7. Prescott GJ, Metcalfe W, Baharani J, ym. A prospective national study of acute renal failure treated with RRT: incidence, aetiology and outcomes. *Nephrol Dial Transplant* 2007; 22: 2513-9.
8. Uchino S, Bellomo R, Morimatsu H, ym. Continuous renal replacement therapy: a worldwide practice survey. The beginning and ending supportive therapy for the kidney (B.E.S.T. kidney) investigators. *Intensive Care Med* 2007; 33: 1563-70.
9. Maccariello E, Soares M, Valente C, ym. RIFLE classification in patients with acute kidney injury in need of renal replacement therapy. *Intensive Care Med* 2007; 33: 597-605.
10. Lin YF, Ko WJ, Chu TS, ym. The 90-day mortality and the subsequent renal recovery in critically ill surgical patients requiring acute renal replacement therapy. *Am J Surg* 2009; 198: 325-32.
11. Palevsky PM, Zhang JH, O'Connor TZ, ym. Intensity of renal support in critically ill patients with acute kidney injury. *N Engl J Med* 2008; 359: 7-20.
12. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Acute Kidney Injury Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. *Kidney inter, Suppl* 2012; 2: 1-138.
13. The Renal Replacement Therapy Investigators, Bellomo R, Cass A, Cole L, ym. Intensity of continuous renal-replacement therapy in critically ill patients. *N Engl J Med* 2009; 361: 1627-38.
14. Metcalfe W, Simpson M, Khan IH, ym. Acute renal failure requiring renal replacement therapy: incidence and outcome. *QJM* 2002; 95: 579-83.
15. Bell M, Swing, Granath F, ym. Continuous renal replacement therapy is associated with less chronic renal failure than intermittent haemodialysis after acute renal failure. *Intensive Care Med* 2007; 33: 773-80.
16. Kahn JM, Goss CH, Heagerty PJ, ym. Hospital volume and the outcomes of mechanical ventilation. *N Engl J Med* 2006; 355: 41-50.
17. McGrath PD, Wennberg DE, Dickens JD Jr., ym. Relation between operator and hospital volume and outcomes following percutaneous coronary interventions in the era of the coronary stent. *JAMA* 2000; 284: 3139-44.
18. Nguyen YL, Milbrandt EB, Weissfeld LA, ym. Intensive care unit renal support therapy volume is not associated with patient outcome. *Crit Care Med* 2011; 39: 2470-7.
19. Payen D, de Pont AC, Sakr Y, ym. A positive fluid balance is associated with a worse outcome in patients with acute renal failure. *Crit Care* 2008; 12: R74.
20. Bouchard J, Soroko SB, Chertow GM, ym. Fluid accumulation, survival and recovery of kidney function in critically ill patients with acute kidney injury. *Kidney Int* 2009; 76: 422-7.