Akuutti munuaisten vajaatoiminta tehohoitopotilailla – ennusteen arvioiminen

Annika Åhlström

Akuutti munuaisten vajaatoiminta on sairaus, joka aiheuttaa häiriöitä elektrolyytti- ja happo-emästasapainossa, nesteen ja typen aineenvaihdunnan lopputuotteiden kertymistä elimistöön sekä usein oligurian tai anurian. Akuutti munuaisten vajaatoiminta on yleinen ongelma; sen esiintyvyys sairaalahoidossa olevilla potilailla on n. 5 % ja tehohoitopotilailla 5–25 %. Sairauteen liittyy korkea mortaliteetti ja morbiditeetti. Akuutin munuaisten vajaatoiminnan on osoitettu olevan itsenäinen riskitekijä teho-osasto- ja sairaalamortaliteetille [1]. Tässä väitöskirjatyössä tutkittiin akuuttia munuaisten vajaatoimintaa sairastavien tehohoitopotilaiden ennustetta sekä ennusteeseen ja taudin kehittymiseen liittyviä tekijöitä.

Määritelmä

Akuutille munuaisten vajaatoiminnalle ei edelleenkään ole olemassa kansainvälisesti yleisesti hyväksyttyä määritelmää. Kirjallisuudesta löytyy n. 30 erilaista määritelmää. Yleisimmin käytössä olleita määritelmiä ovat: plasman kreatiniinin nousu yli 44 µmol/l tai yli 50 % lähtötasosta, yli 50 %:n lasku kreatiniinin puhdistumassa ja munuaisten korvaushoidon tarve.

Etiologia ja patofysiologia

Akuutin munuaisten vajaatoiminnan etiologia on useimmiten multifaktoriaalinen. Yleisin syy on heikentynyt munuaisten perfuusio ja munuaisten iskemia, josta aiheutuu iskemia-reperfuusiovaurio [2]. Muita tavallisia syitä ovat sepsis, nefrotoksiset lääkkeet, rabdomyolyysi, interstitielli nefriitti, glomerulonefriitti ja tukos virtsateissä. Tulehduksen välittäjäaineilla ja inflammaatiokaskadin aktivoitumisella on keskeinen rooli akuutin munuaisten vajaatoiminnan kehittymisessä, varsinkin sairauden liittyessä sepsikseen tai iskemiaan. Myös mm. useiden eri sytokiinien kohonneet plasmapitoisuudet akuutissa munuaisten vajaatoiminnassa ja leukosyyttien kertyminen munuaisten medullan ulompaan osaan iskemia-reperfuusiovauriossa heikentävät munuaisten toimintaa [2]. Perinteisesti on uskottu iskemiaan ja sepsikseen liittyvän tubulusnekroosin aiheuttavan akuuttia munuaisten vajaatoimintaa. Viime vuosina on kuitenkin heränyt epäily, että sepsikseen liittyvässä akuutissa munuaisten vajaatoiminnassa nekroosia hallitsevampi solukuoleman tapa saattaisikin olla apoptoosi.

Nefrotoksiset lääkkeet aiheuttavat akuuttia munuaisten vajaatoimintaa useilla eri mekanismeilla. Yleisimmin akuuttia munuaisten vajaatoimintaa aiheuttavat nonsteroidaaliset anti-inflammatoriset (NSAID) lääkkeet, monet antibiootit ja röntgenvarjoaineet. Rabdomyolyysissä vaurioituneista lihasssoluista valuu ulos myoglobiinia, joka on toksista tubulussoluille [3]. Lisäksi rabdomyolyysi aiheuttaa vaurioituneiden lihasten turpoamisen, mikä hoitamattomana aiheuttaa hypovolemiaa ja edelleen munuaisten perfuusion huononemista. Monet lääkkeet, autoimmuunisairaudet sekä erilaiset bakteeri- ja virusinfektiot voivat aiheuttaa akuuttia munuaisten vajaatoimintaa interstitiellin nefriitin mekanismilla. Akuutit glomerulonefriitit johtuvat useimmiten vaskuliiteista.

Diagnostiikka ja hoito

Akuutin munuaisten vajaatoiminnan kliininen diagnostiikka perustuu glomerulusfiltraation epäsuoraan arviointiin, käytännössä plasman kreatiniini- ja ureapitoisuuksien mittaamiseen. Viime

vuosina kliiniseen käyttöön on tullut uusi munuaisten toiminnan merkkiaine, seerumin kystatiini C. Teoreettisesti kystatiini C:n pitäisi olla tarkempi munuaisten vajaatoiminnan mittari kuin plasman kreatiniini tai urea, koska sitä tuottavat kaikki elimistön tumalliset solut, se eliminoituu ainostaan glomerulusfiltraation kautta, eikä se erity tai reabsorboidu munuaistubuluksissa. Sen onkin lukuisissa tutkimuksissa osoitettu olevan herkempi havaitsemaan alkavaa kroonista vajaatoimintaa kuin plasman kreatiniini [4,5]. Akuutissa munuaisten vajaatoiminnassa kystatiini C:tä ei paljoa tutkittu.

Akuutin munuaisten vajaatoiminnan ehkäisyä ja hoitoa koskevia tutkimuksia on runsaasti. Ainoat hoitomenetelmät, joita tällä hetkellä pidetään tehokkaina akuutin munuaisten vajaatoiminnan ehkäisyssä, ovat nesteytys, adekvaatin perfuusiopaineen ylläpito sekä nefrotoksisen lääkityksen välttäminen. Tavallisia indikaatioita munuaisten korvaushoidon aloittamiselle ovat nestekuorma, hyperkalemia, metabolinen asidoosi ja uremia. Tehohoitopotilailla munuaisten korvaushoidon modaliteetin vaikutusta ennusteeseen on tutkittu paljon, mutta selvää eroa jatkuvien ja intermittoivien hoitomuotojen välillä ei ole havaittu. Annetun munuaisten korvaushoidon annoksen riitävyydellä ja ajoissa aloitetulla hoidolla näyttää olevan ennustetta parantava vaikutus [6,7].

Ennuste

Akuuttia munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden ennuste on heikko. Useissa aikaisemmissa tutkimuksissa akuutin munuaisten vajaatoiminnan on todettu olevan itsenäinen riskitekijä mortaliteetille. Teho-osasto- ja sairaalahoidon aikana raportoidut mortaliteettiluvut vaihtelevat 37 %:n ja 88 %:n välillä [8–10]. Suurin kuolleisuus liittyy septiseen akuuttiin munuaisten vajaatoimintaan. Akuuttiin munuaisten vajaatoimintaan liittyvän mortaliteetin riskitekijöiksi on yleisimmin raportoitu potilaan ikä, kardiovaskulaariset sairaudet, sepsis, oliguria, sairauden vaikeusaste Acute Physiology and Chronic Health Evaluation (APACHE) II-pisteillä mitattuna, monielinhäiriö, miessukupuoli, hepatorenaalinen syndrooma ja mekaanisen ventilaation tarve. Tähän liittyen on kehitetty useita akuutin munuaisten vajaatoiminnan sairauden vaikeusasteen mittareita, joilla on pyritty ennustamaan mortaliteettia. Yhdenkään mittarin ennustamiskyky ei kuitenkaan ole primaarivaiheen jälkeen tehdyissä monikeskustutkimuksissa osoittautunut hyväksi.

Sairaalahoidon jälkeistä pitkäaikaisennustetta on aikaisemmin tutkittu varsin vähän. 6–12 kk:n kuolleisuus on n. 50–60 % ja viiden vuoden kuolleisuus n. 50–65 %. Hoidon jälkeistä elämänlaatua koskevissa tutkimuksissa potilaiden suurimmat ongelmat ovat yleisimmin liittyneet heidän energisyyteensä ja liikkumiskykyynsä [11–12].

Väitöskirjatyön menetelmät

Väitöskirjatyön tavoitteena oli selvittää akuuttia munuaisten vajaatoimintaa sairastavien tehohoitopotilaiden ennusteeseen ja taudin kehittymiseen liittyviä tekijöitä. Työssä oli mukana 1662 potilasta kahdelta tehohoito-osastolta ja akuutin dialyysin yksiköstä Meilahden sairaalasta.

Osatyössä I akuutin munuaisten vajaatoiminnan esiintyvyys määritettiin kahdella akuutin munuaisten vajaatoiminnan vaikeusasteen mittarilla [13]; RIFLE-määritelmällä [14] ja Bellomon sekä kumppaneiden v. 2001 julkaisemalla määritelmällä [15]. RIFLE-määritelmä jaottelee akuutin munuaisten vajaatoiminnan viiteen eri vaikeusasteeseen (”Risk”, ”Injury”, ”Failure”, ”Loss of renal function” ja ”End-stage renal disease”) ja Bellomo-luokitus kolmeen (”Acute Renal Injury”, ”Acute Renal Failure Syndrome” ja ”severe ARFS”). Näiden määritelmien kykyä ennustaa mortaliteettia tehohoitopotilailla vertailtiin toisiinsa ja Sequential Organ Failure Assessment (SOFA)- ja APACHE II-mittareiden kykyyn ennustaa tehohoitopotilaiden mortaliteettia.

Osatyössä II tutkittiin monosyyttien HLA-DR-expression ja interleukiinien 6, 8 ja 10 pitoisuuksia akuutissa munuaisten vajaatoiminnassa ja näiden kykyä ennustaa akuuttia munuaisten vajaatoimintaa sairastavien systemic inflammatory response syndrome (SIRS)-potilaiden mortaliteettia [16].

Osatyössä III tutkittiin seerumin kystatiini C-pitoisuuksia akuutissa munuaisten vajaatoiminnassa ja niiden kykyä ennustaa akuuttia munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden mortaliteettia [17].

Osatyössä IV rabdomyolyysia sairastavat potilaat randomisoitiin kahteen ryhmään. Tutkimuksessa vertailtiin intermittoivan hemodiafiltraation (HDF) ja forseeratun alkalisoidun diureesin vaikutusta plasman myoglobiinitasoihin [18].

Osatyössä V selvitettiin akuutisti munuaisten korvaushoitoa saaneiden potilaiden pitkäaikaisennustetta ja terveyteen liittyvää elämänlaatua hoidon jälkeen [19].

Tulokset

Heterogeenisessä tehohoitomateriaalissa akuutin munuaisten vajaatoiminnan esiintyvyys oli 15 % (95 % CI 13–17 %, 128/857 potilasta). SIRS-potilailla akuuttia munuaisten vajaatoimintaa esiintyi 35 %:lla (95 % CI 26–45 %, 36/103 potilasta). Interleukiinien plasmapitoisuudet olivat akuuttia munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla korkeampia kuin muilla SIRS-potilailla. Vastaavasti monosyyttien HLA-DR-expressio oli matalampi. Sekä tutkittujen interleukiinien pitoisuuksien että monosyyttien HLA-DR-expression kyky ennustaa akuutin munuaisten vajaatoiminnan kehittymistä oli heikko.

Seerumin kystatiini C-pitoisuudet olivat korkeampia akuuttia munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla kuin muilla tehohoitopotilailla. Seerumin kystatiini C-pitoisuudet korreloivat merkitsevästi sekä plasman kreatiniini- että ureapitoisuuksiin. Akuutissa munuaisten vajaatoiminnassa sekä plasman kreatiniini- että seerumin kystatiini C-arvot kohosivat viitearvojen yläpuolelle yhtä nopeasti, keskimäärin kolmantena hoitopäivänä.

HDF-hoidolla saavutettiin suurempi prosentuaalinen plasman myoglobiinitasojen puhdistuma kuin forseeratulla alkalisoidulla diureesilla vaikeaa rabdomyolyysia sairastavilla potilailla. Neljän tunnin hoidon aikana ero oli keskimäärin 6085 µmol/l (95 % CI 343–11828 µmol/l). Tutkimuksessa todettiin myös, että sekä diureesin tehostaminen että alkalisointi olivat käytännössä vaikeita toteuttaa; vain yhdellä potilaalla 16:sta sekä alkalisointi että tehostaminen onnistuivat moitteettomasti.

Heterogeenisessä tehohoitomateriaalissa sairaalakuolleisuus akuuttia munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla oli 34 % (43/128 potilasta). Akuuttia munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla SIRS-potilailla 28 vrk:n kuolleisuus oli 22 % (8/36 potilasta). Kaiken kaikkiaan sairaala- tai 28 vrk:n kuolleisuus näillä potilailla oli 31 % (51/164 potilasta). Niillä tehohoitopotilailla, joille ei kehittynyt akuuttia munuaisten vajaatoimintaa, kuolleisuus oli merkittävästi matalampi (13 %, 101/808 potilasta). Sairaalakuolleisuus lisääntyi akuutin munuaisten vajaatoiminnan vaikeusasteen kasvaessa. Pitkäaikaiskuolleisuus munuaisten korvaushoitoa saaneilla potilailla oli 57 % (387/681 potilasta) vuoden kohdalla ja 70 % (120/172 potilasta) viiden vuoden kohdalla.

Itsenäisiä riskitekijöitä lyhyen aikavälin kuolleisuudelle olivat kolmen ensimmäisen tehohoitopäivän vaikein munuaisten vajaatoiminnan aste mitattuna RIFLE-luokalla, ensimmäisen vuorokauden yleinen sairauden vaikeusaste mitattuna SOFA- ja APACHE II-pisteillä sekä ensimmäisen vuorokauden plasman interleukiini 8- ja kreatiniinipitoisuudet. Koko aineistossa parhaat ennustearvot kuolleisuuden suhteen olivat SOFA- ja APACHE II-pisteillä.

Akuuttia munuaisten vajaatoimintaa sairastaneiden potilaiden terveyteen liittyvä elämänlaatu keskimäärin 2,4 vuotta hoidon jälkeen oli merkittävästi huonompi kuin ikä- ja sukupuolivakioidun suomalaisen verrokkiväestön. Visual analog scale -mittarilla mitattuna potilaat olivat kuitenkin yhtä tyytyväisiä omaan elämänlaatuunsa kuin verrokkiväestö. Potilaiden laatupainotteinen elinikä (quality-adjusted life years, QALY) oli lyhyt; vain 15 vuotta / 100 potilasta. Sairaalahoidon kustannukset olivat korkeat, keskimäärin 28 000 € / potilas ja 222 000 € / QALY.

Yhteenveto

Akuuttia munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden sekä lyhyen että pitkän aikavälin kuolleisuus on korkea. Sairaalakuolleisuus lisääntyy akuutin munuaisten vajaatoiminnan pahentuessa. Sairaalamortaliteetin ennustamisessa akuutille munuaisten vajaatoiminnalle spesifit taudin vaikeusasteen mittarit toimivat vain kohtalaisesti. Interleukiinitasojen, monosyyttien HLA-DR-expression tai seerumin kystatiini C-arvojen avulla akuuttia munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden kuolleisuutta ei voi ennustaa. Eloonjääneiden terveyteen liittyvä elämänlaatu on huonompi kuin verrokkiväestön. Potilaat ovat kuitenkin yhtä tyytyväisiä elämänlaatuunsa.

Interleukiinien 6, 8 ja 10 plasmapitoisuudet ovat korkeampia ja monosyyttien HLA-DR-expressio matalampi akuuttia munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla kuin muilla SIRS-potilailla. Seerumin kystatiini C-pitoisuudet ovat merkittävästi korkeampia akuuttia munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla kuin muilla tehohoitopotilailla. Seerumin kystatiini C on yhtä nopea kuin plasman kreatiniini havaitsemaan akuutin munuaisten vajaatoiminnan. HDF-hoidolla voidaan poistaa myoglobiinia plasmasta, mikä saattaa estää akuutin munuaisten vajaatoiminnan syntymistä. ❐

Viitteet

1. Levy EM, Viscoli CM, Horwitz RI. The effect of acute renal failure on mortality. A cohort analysis. JAMA 1996; 275: 1489–1494.
2. Thadhani R, Pascual M, Bonventre JV. Acute renal failure. N Engl J Med 1996; 334: 1448–1460.

3. Holt SG, Moore KP. Pathogenesis and treatment of renal dysfunction in rhabdomyolysis. Intensive Care Med 2001; 27: 803–811.
4. Randers E, Erlandsen EJ, Pedersen OL, Hasling C, Danielsen H. Serum cystatin C as an endogenous parameter of the renal function in patients with normal to moderately impaired kidney function. Clin Nephrol 2000; 54: 203–209.
5. Woitas RP, Stoffel-Wagner B, Flommersfeld S, Poege U, Schiedermaier P, Klehr HU, Spengler U, Bidlingmaier F, Sauerbruch T. Correlation of serum concentrations of cystatin C and creatinine to inulin clearance in liver cirrhosis. Clin Chem 2000; 46: 712–715.
6. Ronco C, Bellomo R, Homel P, Brendolan A, Dan M, Piccinni P, La Greca G. Effects of different doses in continuous veno-venous haemofiltration on outcomes of acute renal failure: a prospective randomised trial. Lancet 2000; 356: 26–30.
7. Schiffl H, Lang SM, Fischer R. Daily hemodialysis and the outcome of acute renal failure. N Engl J Med 2002; 346: 305–310.
8. Groeneveld AB, Tran DD, van der Meulen J, Nauta JJ, Thijs LG. Acute renal failure in the medical intensive care unit: predisposing, complicating factors and outcome. Nephron 1991; 59: 602–610.
9. Brivet FG, Kleinknecht DJ, Loirat P, Landais PJ. Acute renal failure in intensive care units--causes, outcome, and prognostic factors of hospital mortality; a prospective, multicenter study. French Study Group on Acute Renal Failure. Crit Care Med 1996; 24: 192–198.
10. Schwilk B, Wiedeck H, Stein B, Reinelt H, Treiber H, Bothner U. Epidemiology of acute renal failure and outcome of haemodiafiltration in intensive care. Intensive Care Med 1997; 23: 1204–1211.
11. Gopal I, Bhonagiri S, Ronco C, Bellomo R. Out of hospital outcome and quality of life in survivors of combined acute multiple organ and renal failure treated with continuous venovenous hemofiltration/hemodiafiltration. Intensive Care Med 1997; 23: 766–772.
12. Morgera S, Kraft AK, Siebert G, Luft FC, Neumayer HH. Long-term outcomes in acute renal failure patients treated with continuous renal replacement therapies. Am J Kidney Dis 2002; 40: 275–279.
13. Åhlström A, Kuitunen A, Peltonen S, ym. Comparison of 2 acute renal failure severity scores to general scoring systems in the critically ill. Am J Kidney Dis 48: 262–268, 2006.
14. Bellomo R, Ronco C, Kellum JA, Mehta RL, Palevsky P. Acute renal failure - definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group. Critical Care 2004; 8: R204–212.
15. Bellomo R, Kellum J, Ronco C. Acute renal failure: time for consensus. Intensive Care Med 2001; 27: 1685–1688.
16. Åhlström A, Hynninen M, Tallgren M, ym. Predictive value of interleukins 6, 8 and 10, and low HLA-DR expression in acute renal failure. Clin Nephr 61: 103–110, 2004.
17. Åhlström A, Tallgren M, Peltonen S, Pettilä V. Evolution and predictive power of serum cystatin C in acute renal failure. Clin Nephr 62: 344–350, 2004.
18. Peltonen SM, Åhlström A, Kylävainio V, ym. The effect of combining intermittent hemodiafiltration with forced alkaline diuresis on plasma myoglobin in rhabdomyolysis. 2006, submitted.
19. Åhlström A, Tallgren M, Peltonen S, ym. Survival and quality of life of patients requiring acute renal replacement therapy. Int Care Med 31: 1222–1228, 2005.