



Sanna Törnblom

LT, erikoislääkäri
HUS, Leikkaus- ja tehohoitokeskus, Teho-osastot
sanna.tornblom@hus.fi

Tulehdusreaktio ja akuutti munuaisvaurio sepsiksessä

Sanna Törnblom

Helsingin yliopisto 3.3.2023

Vastaväittäjä

Dosentti Mika Valtonen, Turun yliopisto

Esitarkastajat

Dosentti Timo Kaakinen, Oulun yliopisto
Dosentti Tapio Hellman, Turun yliopisto

Kustos

Professori
Markus Skrifvars, Helsingin yliopisto

Tausta

► Akuutti munuaisvaurio (acute kidney injury, AKI) on yleinen äkillisesti sairaalahoitoon joutuvilla (1). AKI diagnosoidaan ja sen vaikeusaste määritetään kansainvälisten (Kidney Disease: Improving Global Outcomes, KDIGO) kriteerien perusteella seerumin kreatiniiniarvo, diureesi ja

munuaiskorvaushoito huomioiden (2). AKIn tavallisin aiheuttaja tehohoitopotilailla on sepsis (3), ja noin puolella sepsispotilaista todetaan AKI (4,5). Kuolleisuus sepsiksen ja AKIn yhdistelmään, "septiseen AKIn" on jopa kaksinkertainen verrattuna sepsis-kuolleisuuteen (4,6). Septisen AKIn on ajateltu johtuvan verenkiertovajauk-

sen ja munuaisten alentuneen veren virtauksen aiheuttamasta munuaistiehytsolunekroosista (7). Kuitenkin AKI esiintyy yleisesti pneumoniatpotilailla, joilla ei ole verenkiertovajasta (8), kriittisesti sairailta munuaisten verenvirtaus on AKIn yhteydessä jopa kohonnut (9) eikä sepsikseen kuolleiden munuaisbiopsioissa ole havaittu juuri nekroosia (10). Sen sijaan inflammaatiolla ja aktivoituneilla neutrofiililla valkosoluilla on merkittävä rooli kokeellisessa sepsiksessä AKI:ssa (11,12). 2014 Hernando Gomez esitti septisen AKIn synnystä uuden teorian, jossa inflammaatiokaskadit välittäjäaineineen, munuaisten endoteelivaurio ja mikrosirkulaation häiriintyminen sekä munuaistiehytsolujen metabolian uudelleenohjaus ovat keskeisiä (13). Teorian mukaan septinen AKI on adaptiivinen tila – munuaistiehytsolut sopeutuvat tulehdusvälittäjäaineiden hyökkäykseen ja laajan solukuoleman uhkaan siirtymällä energiansäästötilaan. Seurauksena on perustehtävistä, kuten diureesista, tinkiminen.

Väitöskirja

Inflammation and septic acute kidney injury

Osatyöt

- I Törnblom S*, Wiersema R*, Prowle JR, Haapio M, Pettilä V, Vaara ST. Fluid balance-adjusted creatinine in diagnosing acute kidney injury in the critically ill. *Acta Anaesthesiol Scand* 2021; 65: 1079–1086. *Equal contribution
- II Törnblom S, Nisula S, Vaara ST, Poukkanen M, Andersson S, Pettilä V, Pesonen E. Neutrophil activation in septic acute kidney injury: A post-hoc analysis of the FINNAKI study. *Acta Anaesthesiol Scand* 2019; 63: 1390–1397
- III Törnblom S, Nisula S, Vaara ST, Poukkanen M, Andersson S, Pettilä V, Pesonen E. Early prolonged neutrophil activation in critically ill patients with sepsis. *Innate Immunity* 2021; 27(2): 192–200
- IV Törnblom S, Nisula S, Petäjä L, Vaara ST, Haapio M, Pesonen E, Pettilä V, and the FINNAKI study group. Urine NGAL as a biomarker for septic AKI: a critical appraisal of clinical utility—data from the observational FINNAKI study. *Annals of Intensive Care*, 2020; 10(1): 51

Inflammaation väistyessä soluilla on kuitenkin mahdollisuus elpyä.

Huolimatta kokeellisesta näytöstä, ihmisillä septisen AKIn inflammatoriset mekanismit ovat niukasti tutkitut. Kreatiniini nousee AKI:ssa viiveellä, ja kriittisesti sairaalle annetun nestehoidon on pelätty laimentavan kreatiniiniarvoja, jolloin AKI-tapauksia voi

jäää piiloon (14). Näiden potilaiden kuolleisuus saattaa olla korkeampi kuin todettujen AKI-tapausten (15). Vaikka kreatiniinia parempia AKIn merkkiaineita on etsitty pitkään, tulokset ovat olleet laihoja. Neutrofiiligelatiinaaseihin liittyvää lipokaliinia (NGAL) on ehdotettu käytettäväksi septisen AKIn ennustamisessa (16).

Tavoitteet

Neljästä osatyöstä koostuvan väitöskirjatutkimuksen päätavoitteena oli tutkia septisen AKIn mekanismeja tehohoitopotilailla havainnoivassa tutkimusasetelmassa sekä arvioida joitakin merkkiaineita. Ensimmäisen osatyön tavoitteena oli selvittää, muuttaako kreatiniinin

>>



Vasemmalta: vastaväittäjä dosentti Mika Valtonen, väittelijä Sanna Törnblom ja kustos professori Markus Skrifvars. Kuva Marko Törnblom, 2023

suhteuttaminen tehohoitopotilaan elimistön nesteylimäärään AKIn esiintyvyyttä (KDIGO-kriteerein (2)), ja onko mahdollisella AKI-luokan vaihtamisella vaikutusta kuolleisuuteen. Toisessa osatyössä päämääränä oli tutkia inflammaation ja neutrofiiliaktivaation merkkiaineiden yhteyttä septiseen AKlin ja kolmannessa osatyössä merkkiainenousun ajoitumista suhteessa sepsispotilaiden elintoimintahäiriöiden ilmaantumiseen. Neljännessä osatyössä tavoitteena oli arvioida uusia tilastollisia menetelmiä käyttäen virtsan NGAL:n tuomaa lisähyötyä AKIn, munuaiskorvaushoidon ja kuoleman ennustamiseen kriittisesti sairailta sepsispotilailla.

Aineisto ja menetelmät

Väitöskirjatutkimuksessa hyödynnettiin kansallisen FINNAKI-tutkimuksen aineistoa veri- ja virtsanäytteineen (17). Aikuisista >24 tunnin ajan tehohoidetuista potilaista kerättiin prospektiivisesti tiedot sepsiksestä ja elintoimintahäiriöistä. Osatyöissä II-III määritettiin tehoadmissiossa (0 h) ja 24 h myöhemmin otetuista näytteistä inflammaation ja neutrofiiliaktivaation merkkiaineita.

Ensimmäiseen osatyöhön otettiin potilaat, jotka eivät olleet saaneet munuaiskorvaushoitoa ennen tehohoitoa ja joista oli kirjattu paino- ja nestetasapainotiedot. Diureesia, plasman kreatiniinia ja nestetasapainoa seurattiin viiden ensimmäisen tehohoitovuorokauden ajan. Kreatiniiniarvot suhteutettiin kumulatiiviseen

nestetasapainoon aiemmin julkaistua kaavaa käyttäen (15,18). AKIn esiintyvyyksien laskemiseksi AKI määritettiin korkeinta kreatiniinia ja korkeinta suhteutettua kreatiniinia sekä edellisten lisäksi diureesi- ja munuaiskorvaushoitokriteereitä käyttäen. Lisäksi verrattiin 90 päivän

Aktivoituneiden neutrofiilien kertyminen munuaisiin voi selittää AKIn kehittymistä sepsispotilailla.

kuolleisuutta eri ryhmissä (AKI-luokkaa vaihtaneet vs. samassa luokassa pysyneet) kun käytettiin AKI-kriteerinä joko koko KDIGO-kriteeristöä tai pelkästään kreatiniinia.

Osatyön II kohortti muodostui peräkkäisistä potilasta, joilla vaikean sepsiksen kriteerit (19) täyttyivät tehohoitoa edeltävän vuorokauden ja tehohoidon ensimmäisen kokonaisen kalenterivuorokauden välillä ja joista oli 0 h ja 24 h plasmanäytteet. Lisäksi osalta oli saatu 0 h virtsanäyte. Näytteistä määritettiin interleukiinit 6 ja 8 (IL-6, IL-8), aktiviini A ja myeloperoksidaasi (MPO), joiden assosiaatio septiseen AKlin selvitetiin.

Osatyöhön III otettiin osatyön II potilaista ne, joista oli kirjattu ensimmäisen septisen elintoimintahäiriön tarkka alkamisajankohta. Potilaat

jaettiin kolmeen ryhmään: 1) niihin, joiden näyte oli otettu > 1 h ennen ensimmäistä elintoimintahäiriötä, 2) niihin, joiden näyte oli otettu 1 h sisällä ensimmäisestä elintoimintahäiriöstä ja 3) niihin, joiden näyte oli otettu > 1 h ensimmäisen elintoimintahäiriön ilmaantumisen jälkeen. Plasman IL-6:n, IL-8:n, hepariinia sitovan proteiinin (HBP) ja MPO:n pitoisuuksia verrattiin näiden kolmen ryhmän välillä kyseisten merkkiaineiden kinetiikan tutkimiseksi.

Osatyössä IV olivat mukana FINNAKI-NGAL-tutkimuksen (20) kaikki uusimman sepsismääritelmän (21) täyttävät potilaat. AKIn, munuaiskorvaushoidon ja 90 päivän kuolleisuuden ennustamiseksi kehitimme tehohoitopotilaan taustatietoihin ja tulovaiheen rutiinitutkimuksiin perustuvan ennustemallin ja tutkimme potilaiden virtsan NGAL:n kykyä parantaa tätä kliinistä ennustemallia. Käytimme tilastollisissa analyyseissa edistyneitä menetelmiä, kuten risk assessment plot (22) ja decision curve analysis (23).

Tulokset

Ensimmäisessä osatyössä (2044 potilasta) kreatiniinin suhteuttaminen nestetasapainoon ei muuttanut kliinisesti merkitsevästi AKIn esiintyvyyttä. Suhteuttamisen jälkeen luokkaa vaihtaneiden (AKI ↔ ei AKIa) kuolleisuudessa ei ollut eroa, jos AKI-kriteerinä käytettiin myös diureesia. Toisessa osatyössä (182 potilasta) havaittiin inflammaation (IL-6, IL-8) ja neutrofiiliaktivaation (aktiviini A,

MPO) assosioituvan septiseen AKlin. Samanaikaiset plasman ja virtsan MPO-mittaukset (118 potilasta) viittasivat aktivoituneiden neutrofiilien kertymiseen munuaisiin. Kolmannessa osatyössä (167 potilasta) plasman inflammatoimerkkiaineiden (IL-6, IL-8) nousu ja myös sitä seuraava lasku oli nopea ja ajoittui lähelle ensimmäisen septisen elintoimintahäiriön ilmaantumista. Neutrofiiliaktivaation merkkiaineet HBP ja MPO olivat koholla jo ennen ensimmäisen elintoimintahäiriön ilmaantumista ja pysyivät korkeina pidempään kuin IL-6 ja IL-8. Neljännen osatyön (484 potilasta) tulos oli, että virtsan NGAL:n lisääminen kliiniseen ennustemalliin ei parantanut kliinisesti merkitsevästi septisen AKlin, munuaiskorvaushoidon tai 90 päivän kuolleisuuden ennustamista teho- hoitopotilailla.

Johtopäätökset

Väitöstudiumin perusteella teho- hoitopotilaan kreatiniinin suhteuttami- nen kumulatiiviseen nestetasapainoon on turhaa, jos AKI-kriteerinä käytetään myös diureesia. Aktivoituneiden neutrofiilien kertyminen munuaisiin voi selittää AKlin kehittymistä sepsis- potilailla. Neutrofiiliaktivaation merkki- aineiden kineettikka sepsispotilailla on kliinisen käytettävyyden näkökulmas- ta suotuisampi kuin IL-6:n ja IL-8:n, koska näytteenoton ajoitus ei ole niiden kohdalla yhtä kriittistä. Virtsan NGAL ei hyödytä septisen AKlin tai muiden keskeisten loppumuuttujen ennustamisessa tehohoitopotilailla.

AKlin merkkiaineita tulee testata tosielämää imitoivissa tutkimusase- telmissä, ja arvioida ehdokkaiden tosiasiallista lisähyötyä verrattuna rutiinitutkimuksiin ja "kliiniseen silmään". Septisen AKlin patofysiolo- gian selvittäminen on oleellista, koska tiedon tarkentuessa voidaan löytää paitsi parempia merkkiaineita, myös keinoja suojella munuaisia tarpeetto- man voimakkaalta inflammaatiolta. ■

Viitteet

1. Rewa O, Bagshaw SM. Acute kidney injury- epidemiology, outcomes and economics. *Nat Rev Nephrol*. 2014;10(4):193–207.
2. National Guideline C. KDIGO clinical practice guideline for acute kidney injury Rockville MD: Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ); 2012 [Available from: <http://www.guideline.gov/content.aspx?id=38024>].
3. Hoste EAJ, Bagshaw SM, Bellomo R, ym. Epidemiology of acute kidney injury in critically ill patients: the multinational AKI-EPI study. *Intensive Care Medicine*. 2015;41(8):1411–23.
4. Poukkanen M, Vaara ST, Pettilä V, ym. Acute kidney injury in patients with severe sepsis in Finnish Intensive Care Units. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*. 2013;57(7):863–72.
5. Gordon AC, Mason AJ, Thirunavukkarasu N, ym. 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.
6. Murugan R, Kellum JA. Acute kidney injury: what's the prognosis? *Nat Rev Nephrol*. 2011;7.
7. Schrier RW, Wang W. Acute renal failure and sepsis. *N Engl J Med*. 2004;351.
8. 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.
9. Prowle JR, Ishikawa K, May CN, Bellomo R. Renal Blood Flow during Acute Renal Failure in Man. *Blood Purification*. 2009;28(3):216–25.
10. Lerolle N, Nochy D, Guérot E, ym. Histopathology of septic shock induced acute kidney injury: apoptosis and leukocytic infiltration. *Intensive Care Medicine*. 2010;36(3):471–8.

11. Singbartl K, Bockhorn SG, Zarbock A, ym. T Cells Modulate Neutrophil-Dependent Acute Renal Failure during Endotoxemia: Critical Role for CD28. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2005;16(3):720–8.
12. Castoldi A, Braga TT, Correa-Costa M, ym. TLR2, TLR4 and the MYD88 signaling pathway are crucial for neutrophil migration in acute kidney injury induced by sepsis. *PLoS one*. 2012;7(5):e37584-e.
13. Gomez H, Ince C, De Backer D, ym. 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.
14. Macedo E, Bouchard J, Soroko SH, ym. Fluid accumulation, recognition and staging of acute kidney injury in critically-ill patients. *Critical care (London, England)*. 2010;14(3):R82-R.
15. Liu KD, Thompson BT, Ancukiewicz M, ym. Acute kidney injury in patients with acute lung injury: impact of fluid accumulation on classification of acute kidney injury and associated outcomes. *Critical care medicine*. 2011;39(12):2665–71.
16. Zhang A, Cai Y, Wang P-F, ym. Diagnosis and prognosis of neutrophil gelatinase-associated lipocalin for acute kidney injury with sepsis: a systematic review and meta-analysis. *Critical Care*. 2016;20:41.
17. Nisula S, Kaukonen K-M, Vaara ST, ym. Incidence, risk factors and 90-day mortality of patients with acute kidney injury in Finnish intensive care units: the FINNAKI study. *Intensive Care Medicine*. 2013;39(3):420–8.
18. Mark Moran S, Myers BD. Course of acute renal failure studied by a model of creatinine kinetics. *Kidney International*. 1985;27(6):928–37.
19. Bone RC, Balk RA, Cerra FB, ym. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine. *Chest Journal*. 1992;101(6):1644–55.
20. Nisula S, Yang R, Kaukonen K-M, ym. The Urine Protein NGAL Predicts Renal Replacement Therapy, but Not Acute Kidney Injury or 90-Day Mortality in Critically Ill Adult Patients. *Anesthesia and Analgesia*. 2014;119(1):95–102.
21. Singer M, Deutschman CS, Seymour C, ym. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (sepsis-3). *JAMA*. 2016;315(8):801–10.
22. Pickering JW, Endre ZH. New Metrics for Assessing Diagnostic Potential of Candidate Biomarkers. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. 2012;7(8):1355–64.
23. Vickers AJ, Elkin EB. Decision curve analysis: a novel method for evaluating prediction models. *Medical decision making : an international journal of the Society for Medical Decision Making*. 2006;26(6):565–74.