

## STRESZCZENIE

**Wstęp:** Główną przyczyną śmiertelności wśród biorców nerek na całym świecie pozostają infekcje. Najczęstszym typem występujących w tej grupie pacjentów zakażeń są zakażenia układu moczowego (ZUM), jednak największą umieralnością cechują się infekcje dolnych dróg oddechowych. Choć sepsa związana z ZUM, czyli tak zwana urosepsa (US), wykazuje relatywnie niską śmiertelność w porównaniu do seps związanych z innymi ogniskami zakażenia, to u biorców nerek jest związana z istotnie wyższym odsetkiem powikłań (jak np. utrata przeszczepu lub pogorszenie jego funkcji). Na chwilę obecną znanych jest bardzo wiele czynników wpływających na odległe wyniki przeszczepienia, jak chociażby rodzaj podstawowej choroby nerek, czynniki związane z przeszczepem, odpowiednia terapia immunosupresyjna i jej przestrzeganie czy właśnie występowanie ZUM lub ostrego uszkodzenia nerki przeszczepionej (AKI) w okresie poprzszczepowym. Wstępne doniesienia naukowe wskazują, że markery związane z rozmazem krwi obwodowej jak np. NLR (*neutrophile-to-lymphocyte ratio*) mogą również w warunkach infekcji być predyktorem odległych wyników przeszczepienia, jednakże ich wartość prognostyczna jest do tej pory słabo poznana.

**Cel pracy:** Głównym celem pracy jest określenie wpływu jaki wywiera przebycie urosepsy na roczne wyniki przeszczepienia i w odniesieniu do tego, określenie wartości diagnostyczno-rokowniczej szeregu biomarkerów związanych z morfologią krwi obwodowej: NLR (*neutrophile-to-lymphocyte ratio*), PLR (*platelet-to-lymphocyte ratio*), MLR (*monocyte-to-lymphocyte ratio*), dNLR (*derived neutrophile-to-lymphocyte ratio*). Drugim celem badania jest wstępna walidacja skali SOFA pod kątem jej wartości prognostycznej u biorców przeszczepu nerki z przebyłą urosepsą.

**Materiały i metody:** Badanie zaplanowano jako retrospektywne badanie obserwacyjne. Na podstawie kodów ICD-10 zidentyfikowano wszystkie przypadki urosepsy u biorców przeszczepu nerki hospitalizowanych w oddziale przeszczepowym w latach 2014-2019, w wyniku czego do grupy badanej włączono 101 przypadków US. Jako grupę kontrolną nr 1 (tzw. grupa ZUM) dobrano 100 biorców przeszczepu z wywiadem ZUM (w tym samym okresie jak wyżej) oraz jako grupę kontrolną nr 2 (GK), którą stanowiło 100 biorców przeszczepu bez wywiadu ZUM i sepsy. Wszystkich pacjentów poddano rocznej obserwacji na podstawie dokumentacji Poradni Transplantacyjnej sprawującej opiekę ambulatoryjną nad

tą grupą pacjentów, podczas której zbierano dane dotyczące funkcji filtracyjnej przeszczepu i określonych punktów końcowych badania.

**Wyniki:** Wewnątrzszpitalna śmiertelność w przebiegu US wynosiła około 8%. 1-roczną śmiertelność po wypisie i roczną częstość występowania ostrego odrzucania przeszczepu (AR- *acute rejection*) nie różniła się istotnie pomiędzy grupami. W grupie US obserwowano natomiast istotnie częstsze występowanie rocznej utraty przeszczepu (US: 17,4% vs ZUM: 10,1% vs GK: 5%,  $p=0,0183$ ) a także istotnie niższy roczny eGFR przy porównywalnych wyjściowych wartościach funkcji filtracyjnej. Nawrót ZUM był również istotnie częstszy po przebyciu US w porównaniu do ZUM (16,3% vs 1%,  $p=0,0008$ ).

Najsilniejszymi predyktorami zgonu wewnątrzszpitalnego w przebiegu US okazały się być wartości punktowe w skali SOFA. Maksymalna wartość SOFA ( $_{max}SOFA$ )  $\geq 7$  rejestrowana w czasie hospitalizacji wykazała 100 % czułość i 82,8 % specyficzność w przewidywaniu 28-dniowego zgonu. Wzrost punktacji w skali SOFA (dSOFA) w przeciągu hospitalizacji o  $\geq 2$  punkty rozpoznawał przypadki zakończone 28-dniowym zgonem z 87,5 % czułością i 92,5 % specyficznością. Oba te parametry wykazały wyższą prognostyczną nad prostymi parametrami biochemicznymi (jak stężenia kreatyniny, mocznika, bilirubiny), wskaźnikiem oksygenacji ( $PaO_2/FiO_2$ ) oraz badanymi biomarkerami (NLR, PLR, MLR, dNLR).

Spośród badanych markerów, NLR i dNLR mają największą przydatność diagnostyczną w warunkach ostrej infekcji, ze względu na dobrą korelację z stężeniem CRP i prokalcytoniny (PCT). Ponadto NLR, z punktem odcięcia  $>10,3$  wykazał dobrą wartość dyskryminacyjną, porównywalną do PCT w rozróżnianiu US i ZUM ( $AUC_{NLR}=0,764$ , 95% CI: 0,697 - 0,832 vs  $AUC_{PCT}=0,844$ , 95% CI: 0,785 - 0,903,  $p=0,0885$ ). NLR i dNLR wykazały także istotną wartość predykcyjną w przewidywaniu zgonu wewnątrzszpitalnego, jednakże wartość ta była istotnie niższa od tej prezentowanej przez pochodne punktowe skali SOFA. Wieloczynnikowa analiza hazardów Coxa wykazała również, że wartość NLR przy przyjęciu  $>14,42$  u pacjentów z ZUM i US jest niezależnym predyktorem wystąpienia złożonego rocznego punktu końcowego (1-roczy: zgon z działającym przeszczepem, ostre odrzucanie i utrata przeszczepu) z HR=1,015, wraz ze stężeniem albumin  $<3,42$  g/dL (HR=2,24), okołoprzeszczepowym leczeniem indukcyjnym (HR=3,87), nawrotem FSGS (HR=5,4), wystąpieniem AKI (HR=4,7), agresywną redukcją immunosupresji w ostrej fazie choroby (HR=7,6) i transfuzjami składników krwi (HR=6,2).

Ważnym aspektem klinicznym w przeprowadzonym badaniu jest wysoka częstość występowania AKI w przebiegu US i ZUM (odpowiednio 75% i 41%). W przebiegu analiz wieloczynnikowych wykazano, że AKI i urosepsa były niezależnymi predyktorem pogorszenia eGFR po roku od wypisu. Z kolei czynnikami związanymi niezależnie z występowaniem AKI w badaniu były: urosepsa (OR=3,3), hipoalbuminemia (OR=2,42), eGFR<30ml/min/1,73m<sup>2</sup> (OR=6,9) oraz utrudnienie odpływu moczu (OR=2,89).

**Omówienie wyników:** Zarówno urosepsa jak i ZUM u biorców przeszczepu nerki związane są z gorszymi odległymi wynikami przeszczepienia. Innymi czynnikami wpływającymi na te wyniki są również: hipoalbuminemia, agresywna redukcja immunosupresji w ostrej fazie zakażenia, transfuzje preparatów krwiopochodnych i utrudnienie odpływu moczu (dot. ZUM i US), ale również nawrót choroby podstawowej nerek. Spośród badanych markerów, NLR wykazuje największą przydatność kliniczną, będąc jednocześnie markerem diagnostycznym stanu zapalnego o podobnym charakterze jak CRP i PCT, ale również niezależnym predyktorem niekorzystnych wyników odległych przeszczepienia po epizodzie ZUM lub US. Pochodne punktowe skali SOFA wykazują dobrą wartość prognostyczną w przewidywaniu zgonu wewnątrzszpitalnego w przebiegu urosepsy u biorców przeszczepu nerki i mogą być używane w tej grupie chorych analogicznie do ogólnej populacji chorych z sepsą.

**Wnioski:** Przeprowadzone badanie pozwoliło wysunąć następujące wnioski:

1. Urosepsa związana jest z istotną śmiertelnością wewnątrzszpitalną i zwiększonym ryzykiem 1-roczej utraty przeszczepu wśród biorców przeszczepu nerki.
2. Skala SOFA jest przydatnym narzędziem do seryjnej oceny ciężkości choroby oraz ryzyka zgonu u biorców przeszczepu nerki z urosepsą leczonych poza OIT.
3. W populacji biorców przeszczepu nerki NLR oraz dNLR pozwalają rozróżnić urosepsę i ZUM z podobną precyzją diagnostyczną co CRP i PCT.
4. NLR u biorców przeszczepu nerki z ZUM i US jest niezależnym predyktorem niekorzystnych wyników przeszczepienia po roku od wypisu.

**Słowa klucze:** urosepsa (US), zakażenie układu moczowego (ZUM), przeszczep nerki, SOFA, markery systemowej odpowiedzi zapalnej, neutrophile-to-lymphocyte ratio (NLR)

## STRESZCZENIE W JĘZYKU ANGIELSKIM (ABSTRACT)

**Introduction:** Infections are the most common mortality cause among kidney transplant recipients. The most prevalent among them are urinary tract infections (UTI), however it is lower respiratory tract infections that yield the highest mortality rates in this patient group. Although sepsis associated with UTI, called urosepsis (US), shows relatively low mortality rates as compared to sepsis of other origins, it is associated with significant amount of transplant-related complications as graft loss or its function deterioration. Multiple factors influencing kidney transplantation (KTx) outcomes are known and include: primary kidney disease, adequate immunosuppressive regimen and patients' compliance, as well as UTI- or AKI- occurrence post-transplantation. Preliminary data suggests that markers related to peripheral blood-count as NLR (*neutrophile-to-lymphocyte ratio*) in the infection setting may be predictors of late KTx outcomes, however scientific data on their prognostic utility is scarce.

**Objectives:** The main objective of this work is the assessment of the impact of urosepsis on late outcomes in KTx-recipients, and with regard to this - further investigation of diagnostic and prognostic utility of four blood-count related biomarkers: NLR (*neutrophile-to-lymphocyte ratio*), PLR (*platelet-to-lymphocyte ratio*), MLR (*monocyte-to-lymphocyte ratio*), dNLR (*derived neutrophile-to-lymphocyte ratio*). A secondary objective is a preliminary validation of SOFA-score (as a predictor of 28-days mortality) in the setting of US in KTx-recipients outside of ICU.

**Materials and Methods:** The study was designed as a retrospective observational study. Using ICD-10 codes all US cases hospitalized in the Transplantation Ward were identified, from which 101 US cases were included in the main study group (US-group). As a first control group 100 kidney transplant recipients (KTRs) with UTI episode (but without sepsis history) were included - UTI-group. A second control group (CG- control group) included 100 KTRs without history of UTI or sepsis. All patients were subjected to a 1-year follow up using Transplantation Out-patient Clinic records, where filtration function and prespecified endpoints were recorded.

**Results:** In-hospital mortality in patients after US equaled 8% whereas UTI was not associated with any death rate. 1-year mortality after discharge and acute rejection (AR) rates did not differ in all 3 groups. The frequency of 1-year graft loss (US: 17,4% vs UTI: 10,1% vs CG: 5%,  $p=0,0183$ ) and the magnitude of eGFR decline were significantly higher in the US group as compared to both UTI- and CG groups. The recurrence of UTI (as defined in EAU guidelines) was significantly more frequent in the US group than in the UTI group (16,3% vs 1%,  $p=0,0008$ ).

The strongest predictor of in-hospital mortality appeared to be SOFA-score derivatives. Maximal SOFA ( $_{\max}\text{SOFA}$ )  $\geq 7$  recognised in-hospital mortality with 100% sensitivity and 82,2% specificity, meanwhile SOFA score rise during hospitalization (dSOFA)  $\geq 2$  points showed similar prognostic precision with lower sensitivity: 87,5% and higher specificity: 92,5%. Both of these parameters appeared to be superior to simple biochemical parameters levels (creatinine, urea, bilirubin concentrations), oxygenation index ( $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ ) or investigated markers (NLR, MLR, PLR, dNLR).

Among investigated markers NLR and dNLR seem to have best clinical utility, showing a strong and significant correlation with CRP and procalcitonin (PCT) levels. NLR on admission  $>10,3$  was also non-inferior to PCT in discriminating US from UTI ( $\text{AUC}_{\text{NLR}}=0,764$ , 95% CI: 0,697 - 0,832 vs  $\text{AUC}_{\text{PCT}}=0,844$ , 95% CI: 0,785 - 0,903,  $p=0,0885$ ). NLR and dNLR have also predicted in-hospital mortality among KTRs with US, however they were outmatched by clinical scores as SOFA-score, biochemical serum markers (serum creatinine, urea, bilirubin concentration) and  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ . A multivariable analysis of Cox hazards has shown that NLR  $>14,42$  on admission was an independent predictor of 1-year composite endpoint occurrence (death with functioning graft, graft loss and acute rejection) with HR= 1,015, alongside with hypoalbuminemia  $<3,42$  g/dL (HR=2,24), induction treatment (HR= 3,87), recurrence of FSGS (HR=5,4), UTI-related AKI (HR=4,7), aggressive immunosuppression reduction in acute phase (HR=7,6) blood transfusions (HR=6,2).

An important clinical observation of high incidence of AKI in US and UTI group (75% and 41%) has been made in this study. Therefore the impact of AKI-occurrence on KTx outcomes has been scrutinized as well. Multivariable analyses have demonstrated that both AKI and urinary sepsis were independent predictors of 1-year eGFR decline. Factors independently associated with AKI development were in turn: urosepsis (OR=3,3), hypoalbuminemia (OR= 2,42), eGFR  $<30$  ml/min/1,73m<sup>2</sup> (OR= 6,9) and urine outflow obstruction (OR = 2,89).

**Discussion:** Both US and UTI in KTRs are associated with worse long-term outcomes of kidney transplantation. Other factors influencing that outcome are: hypoalbuminemia, aggressive immunosuppression reduction in acute phase of infection, blood transfusions, urine outflow obstruction but also recurrence of primary kidney disease. Among investigated markers NLR shows best clinical utility, as an inflammatory marker similar to PCT or CRP, as well as a predictor of detrimental clinical outcome after UTI or US in KTRs. Among KTRs with US treated outside ICU, SOFA-score is a reliable predictor of mortality and can be used analogically to normal population.

**Conclusion:** The performed study has allowed to draw following conclusions:

1. Urinary sepsis is associated with significant in-hospital mortality and increased risk of 1-year graft loss in kidney transplant recipients.
2. SOFA score is a reliable tool for serial assessment of disease severity and mortality risk in kidney transplant recipients with urosepsis outside of ICU.
3. In kidney transplant recipients NLR and dNLR discriminated urosepsis and UTI with similar precision as CRP and PCT.
4. In the setting of UTI and US in kidney transplant recipients NLR is an independent predictor of detrimental outcome at 1-year.

**Keywords:** urosepsis (US), urinary tract infection (UTI), kidney transplantation, SOFA, systemic inflammatory markers, neutrophile-to-lymphocyte ratio (NLR)