

Tomasz Królicki

## **Rozprawa doktorska**

Sepsa związana z zakażeniem dróg moczowych u biorców  
przeszczepu nerki - wartość rokownicza wykładników systemowej  
odpowiedzi zapalnej

Promotor:

Dr hab. n. med. Dorota Kamińska

Wrocław 2021

***Mojej Rodzinie***

*Pani dr hab. Dorocie Kamińskiej*  
chciałbym złożyć serdeczne podziękowania  
za okazaną mi pomoc i niezwykłą życzliwość

## SPIS TREŚCI

<b>WYKAZ STOSOWANYCH SKRÓTÓW .....</b>	<b>7</b>
<b>1. WSTĘP .....</b>	<b>9</b>
1.1. Wprowadzenie .....	9
1.2. Definicja urosepsy .....	11
1.3. AKI i sepsa .....	11
1.4. AKI u biorców przeszczepu nerek .....	12
1.5. Markery systemowej odpowiedzi zapalnej.....	13
1.6. Skala SOFA w ocenie chorych z sepsą.....	15
<b>2. CEL BADAWCZY .....</b>	<b>17</b>
<b>3. MATERIAŁY I METODY.....</b>	<b>18</b>
3.1. Grupa badana i grupy kontrolne .....	18
3.2. Kryteria włączenia i wyłączenia z grupy badanej:.....	19
3.2.1. Kryteria włączenia .....	19
3.2.2. Kryteria wyłączenia .....	20
3.3. Zakres zebranych danych.....	20
3.3.1. Wybór wzoru szacującego eGFR.....	21
3.4. Punkty końcowe.....	22
3.5. Analiza statystyczna .....	23
3.6. Wstępna charakterystyka grup badanych .....	24
3.7. Definicje pojęć oraz metodyka obliczeń stosowanych w pracy .....	24
<b>4. WYNIKI.....</b>	<b>27</b>
4.1. Przyczyna niewydolności nerek i dane związane z przeszczepem.....	27
4.2. Porównanie charakterystyki klinicznej badanych grup .....	28
4.3. Etiologia zakażeń .....	34
4.4. Epidemiologia ZUM i urosepsy u chorych po przeszczepie nerki .....	37
4.5. Leczenie stosowane u pacjentów z ZUM i urosepsą.....	40
4.5.1. Leczenie immunosupresyjne w ostrej fazie choroby .....	40
4.5.2. Antybiotykoterapia w ostrej fazie choroby .....	40
4.5.3. Leczenie wspomagające .....	42
4.5.3.1. Przetoczenia preparatów krwiopochodnych.....	42
4.5.3.2. Leczenie nerkozastępcze .....	42
4.6. Rokowanie wewnątrzszpitalne .....	43

4.7.	Wartość rokownicza skali SOFA w odniesieniu do rokowania wewnątrzszpitalnego .....	47
4.9.	Wartość diagnostyczna wybranych markerów systemowej odpowiedzi zapalnej: NLR, MLR, PLR, dNLR .....	56
4.9.1.	Ocena korelacji z CRP i prokalcytoniną .....	56
4.9.2.	Użyteczność markerów w dyskryminacji ZUM i US .....	57
4.10.	AKI u pacjentów z ZUM i US .....	59
4.10.1.	Czynniki ryzyka wystąpienia AKI .....	59
4.10.2.	AKI a wyniki odległe przeszczepienia - wpływ na eGFR oraz częstość utraty przeszczepu .....	60
5.	OMÓWIENIE WYNIKÓW .....	63
5.1.	Wpływ przebytego ZUM i US na wyniki przeszczepienia oraz rokowanie .....	63
5.1.1.	Analiza śmiertelności .....	63
5.1.2.	Wpływ ZUM i US na wyniki odległe .....	65
5.1.2.1.	Mechanizm utraty przeszczepu .....	67
5.1.3.	Ocena stosowanego leczenia i jego wpływ na wyniki .....	68
5.1.3.1.	Analiza trendów w leczeniu immunosupresyjnym w czasie hospitalizacji i ich wpływ na wyniki przeszczepienia .....	68
5.1.3.1.1.	Redukcja immunosupresantów niesteroidowych .....	69
5.1.3.1.2.	Zmiany w steroidoterapii .....	70
5.1.3.1.3.	Wpływ leczenia indukcyjnego .....	71
5.1.3.2.	Ocena skuteczności antybiotykoterapii .....	72
5.1.3.3.	Płynoterapia u pacjentów z urosepsą .....	74
5.1.3.4.	Leczenie preparatami krwiopochodnymi .....	75
5.2.	Etiologia ZUM i US .....	75
5.3.	Profil oporności izolowanej flory bakteryjnej .....	76
5.4.	Epidemiologia urosepsy .....	77
5.5.	Markery systemowej odpowiedzi zapalnej .....	79
5.5.1.	Wartość diagnostyczna wybranych markerów systemowej odpowiedzi zapalnej: NLR, MLR, PLR, dNLR .....	79
5.5.2.	Wartość prognostyczna wybranych markerów systemowej odpowiedzi zapalnej: NLR, MLR, PLR, dNLR .....	80
5.5.2.1.	Wartość prognostyczna w rokowaniu wewnątrzszpitalnym .....	80
5.5.2.2.	Wartość prognostyczna w rokowaniu odległym .....	81
5.6.	Walidacja skali SOFA .....	81
5.7.	Czynniki ryzyka ZUM po wypisie ze szpitala .....	82
5.8.	AKI związane z ZUM i urosepsą u biorców nerek .....	83
5.8.1.	Czynniki rozwoju AKI .....	83

5.8.2.	Wpływ AKI na czynność przeszczepu oraz wyniki leczenia.....	86
5.9.	Ograniczenia i zalety badania .....	86
6.	WNIOSKI.....	88
7.	STRESZCZENIE .....	89
8.	STRESZCZENIE W JĘZYKU ANGIELSKIM (ABSTRACT) .....	92
9.	SPIS TABEL .....	95
10.	SPIS RYCIN .....	97
11.	PIŚMIENNICTWO .....	98
12.	SUPLEMENT .....	111
12.1.	Ocena zgodności wartości eGFR wyliczanych przy pomocy wzoru MDRD i CKD- EPI 111	
12.2.	Zakres normalnych wartości oznaczeń laboratoryjnych, odpowiednich dla laboratorium szpitalnego realizującego zlecenia z Kliniki .....	115
12.3.	Dodatkowe dane epidemiologiczne .....	116
12.4.	Porównanie wartości AUC dla krzywych ROC w dyskryminacji US i ZUM.....	117

## WYKAZ STOSOWANYCH SKRÓTÓW

- ACS (*acute coronary syndrome*) - ostry zespół wieńcowy
- AKI (*acute kidney injury*) - ostre uszkodzenie nerek
- ALAT (*alanine aminotransferase*) - alaninowa aminotransferaza
- ALP (*alkaline phosphatase*) - fosfataza zasadowa
- AR (*acute rejection*) - ostre odrzucanie
- ASPAT (*asparagine aminotransferase*) - asparaginowa aminotransferaza
- AUC (*area-under-the-curve*) - pole powierzchni pod krzywą
- BMI (*body-mass-index*) - wskaźnik masy ciała
- CAD (*coronary artery disease*) - choroba wieńcowa
- CCI (*Charlson Comorbidity Index*) - Wskaźnik współchorobowości Charlson
- CKD-EPI (*Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration*) - Akronim wzoru służącego do szacowania eGFR
- CIT (*cold ischemia time*) - czas zimnego niedokrwienia
- CPX - Cyprofloksacyna
- CRP (*C-reactive protein*) - białko C-reaktywne
- CURB-65 - skala kliniczna oceniająca ciężkość przebiegu zapalenia płuc
- CVVHDF (*central-veno-venous-hemodiafiltration*) - centralna żyłno-żyłno hemodiafiltracja
- dNLR (*derived neutrophile-to-lymphocyte-ratio*) - zmodyfikowany stosunek liczby neutrofilów do liczby leukocytów
- EAU (*European Association of Urology*) - Europejskie Towarzystwo Urologiczne
- eGFR (*estimated glomerular filtration rate*) - szacunkowy współczynnik filtracji kłębuszkowej
- ESBL (*extended spectrum beta lactamase*) - beta laktamazy o rozszerzonym spektrum
- ESRD (*End-Stage-Renal-Disease*) - schyłkowa choroba nerek
- FiO<sub>2</sub> (*fraction of inspired oxygen*) - zawartość tlenu w mieszaninie oddechowej
- GGTP (*gamma-glutamyl transpeptidase*) - transpeptydaza gamma-glutamylowa
- GK - Grupa kontrolna
- GL (*Graft loss*) - utrata przeszczepu nerkowego
- HLA (*human leukocyte antigen*) - ludzkie antygeny zgodności tkankowej
- HLAR (*high-level aminoglycoside resistance*) - wysoki poziom oporności na aminoglikozydy
- HR (*hazard ratio*) - iloraz hazardu, hazard względny
- IHD (*intermittent-hemodialysis*) - przerywana hemodializa

KTx (*kidney transplantation*) - przeszczep nerki

MAP (*mean arterial pressure*) - średnie ciśnienie tętnicze

MCH (*mean cell haemoglobin*) - średnia zawartość hemoglobiny w erytrocycie

MCV (*mean cell volume*) - średnia objętość erytrocytu

MDR (*multi drug resistance*) - oporność wielolekowa

MDRD (*Modification of Diet in Renal Disease*) - akronim wzoru szacującego eGFR na podstawie badania „*Modification of Diet in Renal Disease*”

MLR (*monocyte-to-lymphocyte-ratio*) - stosunek liczby monocytów do liczby leukocytów

NLR (*neutrophile-to-lymphocyte-ratio*) - stosunek liczby neutrofilów do liczby leukocytów

OIT - Oddział Intensywnej Terapii

PaO<sub>2</sub> (*partial arterial pressure of oxygen*) - ciśnienie parcjalne tlenu we krwi tętniczej

PChN - Przewlekła choroba nerek

PCT - prokalcytonina

PLR (*platalet-to-lymphocyte-ratio*) - stosunek liczby płytek krwi do liczby leukocytów

PLT (*platalets*) - płytki krwi

POChP - przewlekła obturacyjna choroba płuc

PRA (*panel-reactive antibody*) - panel przeciwciał reaktywnych

PSI (*pneumonia severity index*) - wskaźnik ciężkości zapalenia płuc

PTZ (*Piperaciline with tazobactam*) - piperacylina z tazobaktamem

ROC (*receiver-operator-curve*) - Ocena poprawności klasyfikatora

SE (*standard error*) - błąd standardowy

SOFA score (*sequential-organ-failure-assessment score*) - skala sekwencyjnej oceny niewydolności narządowych

TIA (*transcient ischemic attack*) - przejściowy epizod niedokrwieny

TSM - Trimetoprim z Sulfometoksazolem

UPEC (uropathogenic *Escherichia coli*) - uropatogenna *Escherichia coli*

US (*Urinary sepsis*) - Urosepsa, sepsa związana z zakażeniem dróg moczowych

VRE (*vancomycin resistant enterococcus*) - enterokoki odporne na wankomycynę

ZUM - zakażenie układu moczowego

95% CI (*95% confidence interval*) - 95-cio procentowy przedział ufności



# 1. WSTĘP

## 1.1. Wprowadzenie

Sepsa związana z zakażeniem dróg moczowych (ZUM), nazywana w skrócie urosepsą (US), stanowi około 6-30% rozpoznawanych przypadków sepsy na świecie<sup>1-5</sup>. Zgodnie z podziałem proponowanym przez Europejskie Towarzystwo Urologii (EAU), urosepsa należy wraz z odmiedniczkowym zapaleniem nerek i powikłanym zapaleniem pęcherza moczowego do grupy powikłanych ZUM<sup>1</sup>. Ryzyko rozwoju ZUM i urosepsy u biorców przeszczepu nerki jest wyjątkowo wysokie w porównaniu do populacji ogólnej, ze względu na nieanatomiczne stosunki moczowodu nerki przeszczepionej względem pęcherza ale i konieczność przyjmowania leków immunosupresyjnych. W tej grupie chorych ZUM, wraz z zapaleniem płuc, stanowi najczęstszy rodzaj występujących zakażeń bakteryjnych, odpowiadając za około 50 i 25% wszystkich zakażeń po przeszczepie nerki<sup>6</sup>. Szacuje się, że występowanie ZUM w czasie pierwszych 3 miesięcy po przeszczepieniu nerki wynosi 15-30%, zaś skumulowana częstość występowania sięga nawet 98% w czasie życia przeszczepu<sup>7-9</sup>. Urosepsa w naturalny sposób może być stanem zejściowym zakażenia układu moczowego wobec nieskuteczności wdrożonego leczenia lub opóźnionego rozpoznania i terapii, zaś progresja ZUM do urosepsy bywa bardzo dynamiczna<sup>1</sup>.

Główną przyczyną śmiertelności wśród biorców przeszczepów nerek stanowią zakażenia oraz choroby sercowo naczyniowe<sup>10-12</sup>. Stanowią one odpowiednio około 50-60% i 20-30% przyczyn zgonów u biorców nerek w krajach zarówno rozwijających się jak i rozwiniętych<sup>10-12</sup>. Duże badania kohortowe ukazują, że wystąpienie ZUM u tych chorych zwiększa około 2-krotnie 5-letnie ryzyko zgonu oraz niewydolności przeszczepu<sup>6</sup>. W wielu pracach naukowych wykazano również związek ZUM z przyśpieszoną utratą funkcji filtracyjnej nerki przeszczepionej<sup>13</sup>. Ponadto autorzy sugerują iż nawrotowy ZUM oraz ZUM związany ze szczepami wielolekoopornymi bakterii również związane są z niekorzystnymi wynikami przeszczepienia<sup>14,15</sup>.

Zmieniające się wytyczne dotyczące definicji sepsy, zakażeń układu moczowego oraz duża specyfika omawianej grupy badanej powodują, że literatura światowa jest niespójna jeśli chodzi o opisywane efekty wystąpienia ZUM na funkcję przeszczepu. Większość dostępnych artykułów opisuje wpływ ZUM wymagającego hospitalizacji na wyniki odległe, nie uwzględniając rodzaju ZUM czy epizodów ZUM leczonych ambulatoryjnie.

Uznanymi czynnikami ryzyka rozwoju ZUM w tej grupie biorców przeszczepu nerki są: płeć żeńska, przewlekłe używanie cewników, implantowany cewnik Double-J (DJ), instrumentacje lub zabiegi na drogach moczowych<sup>16-18</sup>. Zgodnie z moją wiedzą na tę chwilę brak jest publikacji, które w sposób wyczerpujący oceniałyby wpływ wystąpienia urosepsy w tej grupie pacjentów na śmiertelność oraz funkcję przeszczepu.

Mechanizm pogorszenia funkcji nerek przeszczepionych na tle kolejnych epizodów ZUM oraz urosepsy pozostaje niejasny. Niewątpliwie rolę w tym odgrywają trzy mechanizmy: lokalne zapalne uszkodzenie zapalne mięszu nerki przeszczepionej oraz hipoperfuzja i dysregulacja immunologiczna, wtórne do sepsy, prowadzące do rozwoju ostrego uszkodzenia nerki (AKI). Wszystkie wymienione procesy przyczyniać się mogą to zbliznowacenia i włóknienia mięszu nerki przeszczepionej oraz utraty jej funkcji<sup>19</sup>. W badaniu histopatologicznym bioptatu nerkowego pobranego od pacjentów z septycznym AKI, bezpośrednio po wystąpieniu zgonu, obserwowano zwiększoną proliferację komórkową oraz odkładanie mikro-złogów włóknika w kłębuszkach oraz śródmięszu nerki<sup>20</sup>. Ponadto, zmiany wprowadzane w leczeniu immunosupresyjnym podczas ostrej fazy infekcji (tzn. redukcja leczenia podtrzymującego) wiązać się mogą ze zwiększonym ryzykiem ostrego odrzucania przeszczepu oraz jego utraty<sup>21</sup>.

Najczęstszymi patogenami wywołującymi ZUM w populacji ogólnej pozostaje *Escherichia coli*, która odpowiada za przynajmniej 90% niepowikłanych ZUM i ok 70-80% powikłanych przypadków<sup>22</sup>. Ponadto u pacjentów z powikłanym oraz nawrotowym ZUM izoluje się znacznie częściej szczepy odporne na antybiotyki stosowane rutynowo w leczeniu ZUM oraz szczepy wielolekooporne<sup>23</sup>. Stopień wirulencji szczepów uropatogennych *E. coli* (UPEC) różni się również pomiędzy obydwoma grupami<sup>24</sup>.

AKI obserwowane jest nawet u 50% pacjentów hospitalizowanych z powodu sepsy i może się przyczyniać do trwałego upośledzenia funkcji filtracyjnej nerek własnych jak i przeszczepionych<sup>25,26</sup>. Dokładne dane na temat występowania septycznego AKI oraz rokowania po jego wystąpieniu u biorców przeszczepu nerki, hospitalizowanych z powodu sepsy nie są znane. Ponadto tematem szerokiej dyskusji jest translacja kryteriów używanych powszechnie do rozpoznawania AKI na populację biorców przeszczepu nerki<sup>27,28</sup>.

## 1.2. Definicja urosepsy

Zgodnie w wytycznymi EAU dot. Infekcji urologicznych, urosepsa zaliczana jest do grupy powikłanych zakażeń układu moczowego<sup>1</sup>. W definicji tej jednostki chorobowej autorzy podkreślają rolę występujących w przebiegu sepsy dysfunkcji narządowych i celem ich rozpoznania i ilościowej oceny, zalecają użycie skali SOFA (*Sequential-Organ-Failure-Assessment score*), której użycie rekomendowane jest również w wytycznych Surviving Sepsis Campaign z 2016 roku<sup>29</sup>. Warto zaznaczyć, że chorzy z urosepsą (a w szczególności biorcy przeszczepów) bardzo często leczeni są poza Oddziałami Intensywnej Terapii (OIT), zaś skala SOFA, której użycie zalecają wytyczne EAU zwalidowana jest najlepiej u pacjentów z sepsą leczonych w OIT. Jak dotąd nie przeprowadzono walidacji tej skali u pacjentów z oddechem własnym oraz poza OIT na równie dużej grupie chorych ani tym bardziej u biorców nerek. Niemniej artykuły naukowe wskazują, że bezwzględny wzrost o  $\geq 2$  w punktacji SOFA w czasie hospitalizacji może identyfikować grupę chorych z sepsą i innymi ostrymi chorobami poza OIT o wysokim ryzyku zgonu (tzn. większym niż 10% ryzyko 28-dniowego zgonu)<sup>30-32</sup>. Jednocześnie wytyczne EAU podkreślają znaczenie posiewów mikrobiologicznych, markerów zapalnych (CRP, prokalcytonina), badania ogólnego moczu i obecności objawów klinicznych, jako środków pozwalających potwierdzić źródło zakażenia znajdujące się w drogach moczowych. W świetle obu dokumentów (SSC 2016 oraz EAU 2018) urosepsa nie jest już tylko postacią ZUM przebiegającą z bakteriecią, czego świadomość jest niezwykle ważna pod kątem interpretacji badań naukowych opublikowanych przed wydaniem wytycznych SSC 2016.

## 1.3. AKI i sepsa

Za główne przyczyny AKI w populacji ogólnej uznaje się kolejno: sepsę, infekcje, stany przebiegające z hipowolemią, leki i substancje nefrotoksyczne w tym jodowe środki kontrastowe czy utrudnienie odpływu moczu<sup>33</sup>. Sepsa uważana jest za najczęstszą przyczynę AKI a częstość współwystępowania AKI u pacjentów z sepsą sięga nawet 50%, zależnie od cytowanych danych<sup>4,34-37</sup>. Niezależnie od źródła i rodzaju infekcji, a także miejsca hospitalizacji, wystąpienie AKI pozostaje silnym i niezależnym predyktorem zgonu wewnątrzszpitalnego<sup>38</sup>. Wiąże się ono również z pogorszeniem funkcji filtracyjnej nerek własnych i przeszczepionych oraz pogorszeniem ogólnego

rokowania odległego, nawet w przypadkach całkowitej regeneracji funkcji nerek do wyjściowego poziomu<sup>38</sup>. Wpływ AKI na rokowanie wewnątrzszpitalne i odległe wzrasta wraz ze stopniem ciężkości AKI i jest najsilniejszy u pacjentów gdzie występowała konieczność stosowania terapii nerkozastępczej<sup>39</sup>. Gorsze rokowanie (nawet pomimo całkowitej regeneracji funkcji filtracyjnej) wynika głównie ze zwiększonego ryzyka sercowo-naczyniowego (zawału serca, rozwoju niewydolności nerek i niewydolności serca, udaru mózgu i zgonu z powodu chorób sercowo-naczyniowych)<sup>40,41</sup>.

#### **1.4. AKI u biorców przeszczepu nerek**

Biorcy przeszczepu nerki wykazują wyjątkową skłonność do wystąpienia AKI w przebiegu infekcji, zarówno o charakterze ZUM jak i sepsy. Związane jest to z posiadaniem tylko jednej funkcjonującej nerki i brakiem rezerwy filtracyjnej, wrażliwością na rozwój infekcji wstępującej w drogach moczowych oraz jatrogenną immunosupresją<sup>42</sup>. Warto zauważyć, że nerki przeszczepione pozbawione są unerwienia autonomicznego, co wyjściowo upośledza autoregulację naczyń nerkowych pozwalających utrzymać perfuzję narządu w przypadku hipotonii lub hipowolemii. W warunkach sepsy brak autoregulacji autonomicznej jest szczególnie istotny w sytuacji częstego występowania waskulopatii przeszczepu i upośledzenia funkcji śródbłonna naczyń przeszczepu<sup>43</sup>. Z tego powodu perfuzja nerek przeszczepionych jest zależna w większym stopniu od średniego ciśnienia tętniczego (MAP) niż w nerkach natywnych, co znajduje odzwierciedlenie w zwiększonej wrażliwości przeszczepów na zaburzenia krążenia a w szczególności hipowolemię<sup>44</sup>.

Potencjalne przyczyny AKI u biorców nerek obejmują oczywiście czynniki związane z AKI w populacji ogólnej, jednak należy je dodatkowo różnicować z ostrą martwicą cewek nerkowych w przebiegu uszkodzenia niedokrwiennie-reperfuzyjnego, ostrym odrzucaniem przeszczepu, nawrotem choroby podstawowej, toksycznością leków, zakrzepicą naczyń nerki przeszczepionej, nefropatią BKV i innymi<sup>45</sup>. Tak jak w populacji ogólnej, AKI związane jest u biorców nerek z obniżeniem funkcji filtracyjnej nerki przeszczepionej, zwiększonym ryzykiem zdarzeń sercowo-naczyniowych i zgonu<sup>46-49</sup>.

AKI rozpoznaje się wśród biorców nerek na podstawie tych samych zaadoptowanych kryteriów (KDIGO lub RIFLE), które używane są w populacji ogólnej. Kryteria te nie zostały jednak nigdy w żaden sposób zwalidowane w tej grupie chorych.

Dokładne dane epidemiologiczne na temat występowania AKI u biorców KTx, w tym w przebiegu ZUM nie są znane. *Nakamura* i wsp. szacują w swojej pracy, iż 64% przypadków AKI w tej grupie chorych związanych było z infekcjami, z czego 71% stanowiły infekcje bakteryjne, najczęściej ZUM<sup>50</sup>. Wartości te znacznie przekraczają częstość występowania AKI w przebiegu ZUM w populacji ogólnej, gdzie ZUM niebędący urosepsą jest marginalną przyczyną tego stanu. Szacuje się, że 12% chorych hospitalizowanych z powodu ZUM rozwija w jego przebiegu AKI<sup>51</sup>.

Uważa się, że AKI jest częstym powikłaniem występującym u biorców nerek w przebiegu wielu stanów. Pomimo faktu iż u większości chorych dochodzi do powrotu czynności nerki przeszczepionej w fazie rekonwalescencji, to AKI pozostaje istotnym klinicznie zjawiskiem o dużym potencjale predysponującym do dalszych powikłań, z utratą przeszczepu na czele.

### **1.5. Markery systemowej odpowiedzi zapalnej**

Do monitorowania intensywności reakcji zapalanej, w tym sepsy używa się różnych markerów systemowej odpowiedzi zapalnej. Mogą mieć one charakter protein osoczowych, będących cytokinami, białkami ostrej fazy, białkami związanymi z adhezją, aktywacją czy migracją leukocytów. Inne biomarkery mogą być związane z zahamowaniem cyklu komórkowego, należą do nich. kwasy nukleinowe czy inne cząstki stanowiące produkty przemian związanych z zapaleniem, czyli tzw. wzorce molekularne związane z uszkodzeniem (DAMP's - *damage-associated-molecular-pattern*). Niestety oznaczanie tychże markerów wiąże się zwykle z wysokimi kosztami laboratoryjnymi oraz dostępnością ograniczoną wyłącznie do wysokowyspecjalizowanych ośrodków badawczych.

Istnieją jednak również markery systemowej odpowiedzi zapalnej, które można wyliczyć na podstawie automatycznego rozmazu krwi obwodowej. Badanie to jest tanie, o praktycznie nieograniczonej dostępności, niezależnie od ośrodka, oddziału czy pory dnia i nocy. Ponadto, duża ilość informacji zawarta w tzw. panelu 5-DIFF (zautomatyzowana metoda określania rozmazu krwi obwodowej), gdzie określane są 22 parametry układu czerwono-, biało- i płytkowo-krwinkowego, pozostaje bardzo często nieoceniana i nie poddawana analizie. W pracy tej ocenie zostaną poddane cztery markery zapalne, wyliczane z morfologii 5-DIFF:

- NLR - stosunek liczebności neutrofilów do limfocytów (*neutrophil-to-lymphocyte-ratio*)
- dNLR - pochodny współczynnik NLR (*derived-NLR*), wyliczany jest na podstawie wzoru, dzieląc liczebność neutrofilów przez różnicę liczebności leukocytów i limfocytów { $dNLR = \text{liczebność neutrofilów} / (\text{WBC} - \text{liczebność limfocytów})$ }.
- PLR - stosunek liczebności płytek krwi do limfocytów (*platelet-to-lymphocyte-ratio*)
- MLR - stosunek liczebności monocytów do limfocytów (*monocyte-to-lymphocyte-ratio*)

Jak same nazwy tych markerów wskazują, są one pochodnymi wartości bezwzględnych liczebności elementów morfotycznych krwi obwodowej, przy czym mianownikiem większości jest liczba limfocytów. Parametry te są pośrednim wykładnikiem intensywności toczącego się stanu zapalnego w organizmie, zarówno o charakterze ostrym jak i przewlekłym. Ponadto komponenta związana z ilością limfocytów jest pośrednim wyrazem nie tylko stopnia immunokompetencji lub immunosupresji, ale również odżywienia i ogólnego stanu zdrowia pacjenta<sup>52</sup>. Stąd markery te posiadają udowodnione znaczenie diagnostyczne i prognostyczne dla wielu chorób, zarówno o przebiegu ostrym, jak i przewlekłym.

W wielu pracach naukowych obserwowano, że NLR oraz PLR mają dobrą wartość diagnostyczną w rozpoznawaniu ostrych chorób infekcyjnych. Przykładowo, korelowały one ze stężeniami CRP oraz ze stanem klinicznym we wczesnej sepsie noworodków<sup>53</sup>, w sepsie<sup>54</sup> i w pozaszpitalnym zapaleniu płuc<sup>55</sup>. NLR był także dobrym predyktorem śmiertelności w przebiegu sepsy<sup>56</sup> czy zaostrzenia przewlekłej obturacyjnej choroby płuc<sup>57</sup>. W innych pracach wykazano, że wartość NLR u pacjentów z cukrzycą związana była z wystąpieniem nefropatii cukrzycowej i ze stopniem nasilenia białkomoczu oraz z obecnością owrzodzeń cukrzycowych<sup>58</sup>. NLR oraz PLR związane były również z wystąpieniem innych powikłań narządowych tzn.: polineuropatii, miażdżycy naczyń obwodowych oraz zapalenia kości i szpiku (*osteomyelitis*)<sup>59</sup>. Wszystkie wyżej wymienione markery mogą być też istotnie podwyższone w szeregu chorób nowotworowych i mogą korelować z ich stopniem zaawansowania klinicznego<sup>60,61</sup>.

NLR, dNLR, PLR oraz MLR są interesującymi i nie do końca poznanymi markerami zapalnymi, które mogą w przyszłości wejść do codziennej praktyki ze względu na łatwość i niski koszt oznaczania oraz praktycznie nieograniczoną

dostępność w warunkach szpitalnych. Do tej pory brak jest prac oceniających przydatność tych markerów u biorców przeszczepu nerkowego z ZUM lub urosepsą.

Innymi powszechnie dostępnymi markerami zapalnymi używanymi w codziennej praktyce klinicznej są białko C-reaktywne (CRP) oraz prokalcytonina (PCT). Doniesienia literaturowe wskazują, że mają one relatywnie wysoką wartość diagnostyczną w rozpoznawaniu ostrych infekcji lub ostrych stanów chorobowych. Mogą one korelować w pewnym stopniu ze stopniem ciężkości różnych chorób, wyrażanym m.in. za pomocą skali klinicznych jak np. SOFA czy APACHE<sup>62,63</sup>. Wykazano jednak, że ich wartość rokownicza u pacjentów z ostrymi infekcjami pod kątem rozpoznawania niekorzystnych wyników leczenia (np. zgon czy trwałe uszkodzenia narządowe) jest istotnie niższa od wyżej wymienionych skali klinicznych<sup>64,65</sup>.

Lepszą wartość predykcyjną pod kątem oceny rokowania u pacjentów objętych intensywną opieką wykazują stężenia osoczowe albumin czy białka całkowitego we krwi<sup>66,67</sup>. Hipoalbuminemia i hipoproteinemia związane są krótszym przeżyciem i gorszymi wynikami leczenia w wielu jednostkach chorobowych jak na przykład: ostry i przewlekły zespół wieńcowy<sup>68,69</sup>, niewydolność serca<sup>70,71</sup>, sepsa<sup>72</sup>, udar niedokrwienny mózgu<sup>73,74</sup>, nowotwory złośliwe o charakterze rozsiałym jak i zlokalizowanym<sup>75,76</sup> ale również u pacjentów operowanych z różnych wskazań w trybie planowym jak i pilnym<sup>77</sup>. Podobnie zaobserwowano, że w chorobach przewlekłych stan zaawansowania choroby jest odwrotnie proporcjonalny do liczby krążących limfocytów i proporcjonalny do osoczowego stężenia CRP (pod nieobecność ostrej infekcji)<sup>78</sup>.

Na chwilę obecną, tylko nieliczne prace oceniały wartość prognostyczną tych markerów u biorców przeszczepu nerek, w kontekście oceny funkcji odległej przeszczepu oraz przewidywania wystąpienia ostrego odrzucania<sup>79-81</sup>.

## **1.6. Skala SOFA w ocenie chorych z sepsą**

Skala SOFA (*Sequential-Organ-Failure-Assessment* score) jest skalą kliniczną stworzoną w latach 90-tych ubiegłego wieku jako narzędzie mające zobiektywizować ilościową i jakościową ocenę zaburzeń funkcji narządowych w przebiegu sepsy i wtórnej do niej niewydolności wielonarządowej<sup>82</sup>. W skali tej punkty przyznawane są na podstawie sześciu parametrów, oceniających pracę poszczególnych narządów lub

funkcje niezbędne do utrzymania homeostazy organizmu. Autorzy skali zakładają wykonywanie wielokrotnych seryjnych pomiarów punktacji w tej skali, co poza ciężkością choroby pozwala również na ocenę dynamiki jej rozwoju. Początkowo skala SOFA używana była jedynie w warunkach Oddziałów Intensywnej Terapii (OIT) celem oceny przebiegu choroby u pacjentów z dysfunkcją wielonarządową. W 2006 roku Europejska Agencja Leków (EMA) zarekomendowała używanie tej skali w badaniach klinicznych nad nowymi substancjami leczniczymi u chorych z sepsą<sup>83</sup>. Jednakże rutynowe użycie skali SOFA w ocenie pacjentów z sepsą zostało zarekomendowane dopiero w 2016 roku w trzecich wytycznych SSC<sup>29</sup>. Ponadto skala ta użyta została również w nowych kryteriach rozpoznania sepsy ujętych w tym samym dokumencie.

Pomimo faktu, iż autorzy skali SOFA zakładali jej użycie jako uniwersalnego narzędzia do oceny pacjentów z sepsą nie tylko w Oddziałach Intensywnej Terapii (OIT), ale również poza nimi, to wszystkie dostępne prace walidacyjne tej skali, stanowiące podstawę cytowanych rekomendacji EMA oraz SSC, przeprowadzone były na pacjentach hospitalizowanych w OIT<sup>84-88</sup>. Zarówno wyjściowe wartości w skali SOFA jak i jej zmiany w czasie okazują się mieć istotne znaczenie predykcyjne dla pacjentów hospitalizowanych w OIT ze wszystkich przyczyn<sup>88</sup>.

Ocena skali SOFA może jednak stwarzać pewne problemy na innych niż OIT oddziałach szpitalnych. Głównym problemem jest tutaj wymagane powtarzane nakłucie tętnic obwodowych celem wykonania badania gazometrycznego krwi tętnicznej i oznaczenia parametrów oksygenacji. Dodatkowo, przy prowadzeniu tlenoterapii nieinwazyjnej pojawia się problem poprawnego szacowania zawartości tlenu w mieszaninie oddechowej ( $FiO_2$ ). Stąd w literaturze zaproponowane zostały modele skoringowe pozwalające relatywnie precyzyjnie szacować  $FiO_2$  na podstawie metody dostarczania tlenu i stosowanego przepływu tlenu<sup>36,89</sup>.

Zgodnie z moją wiedzą, jak dotąd skala SOFA nie była walidowana wśród biorców przeszczepu nerkowego hospitalizowanych poza OIT z powodu sepsy. Stąd ocenie poddana zostanie wartość rokownicza skali SOFA pod kątem przewidywania zgonu wewnątrzszpitalnego w tej grupie pacjentów. Fakt ten nie wydaje się być oczywistym, przede wszystkim ze względu na duże i odwracalne fluktuacje stężeń kreatyniny zarówno u relatywnie zdrowych jak i obciążonych internistycznie biorców nerek, co może powodować niedoszacowania śmiertelności nawet przez wysokie wyniki punktowe w skali SOFA.



## **2. CEL BADAWCZY**

Urosepsa stanowi niewątpliwie ważny i słabo poznany problem terapeutyczny u pacjentów po przeszczepie nerki. Nie ulega wątpliwości, że komponenta immunologiczno-zapalna odgrywa ważną rolę w uszkodzeniu nerki przeszczepionej w przebiegu urosepsy oraz ZUM. Na podstawie przeglądu literatury i powyższych informacji, a także przeprowadzonego badania wstępnego <sup>81</sup>, sformułowano następujące cele badawcze:

- Określenie wpływu jaki wywiera przebycie urosepsy na odległą funkcję i przeżycie przeszczepu nerki
- Określenie wartości diagnostyczno-rokowniczej szeregu markerów zapalnych (NLR, MLR, PLR i dNLR) u biorców przeszczepu nerkowego z rozpoznaniem urosepsy oraz ZUM
- Walidacja skali SOFA celem oceny jej wartości prognostycznej w ocenie ryzyka zgonu u pacjentów z urosepsą.

### 3. MATERIAŁY I METODY

Po uzyskaniu zgody odpowiedniej Komisji Bioetycznej (numer opinii: KB-340/2019) oraz zgody Kierownika Kliniki (administradora danych pacjentów) na użycie danych retrospektywnych, przystąpiono do planowania badania.

Badanie zostało zaprojektowane jako retrospektywne badanie obserwacyjne. Analizie poddane zostały wszystkie przypadki potwierdzonej urosepsy u biorców przeszczepu nerki, którzy byli hospitalizowani z tego powodu w Klinice Nefrologii i Medycyny Transplantacyjnej w latach 2014-2019.

#### 3.1. Grupa badana i grupy kontrolne

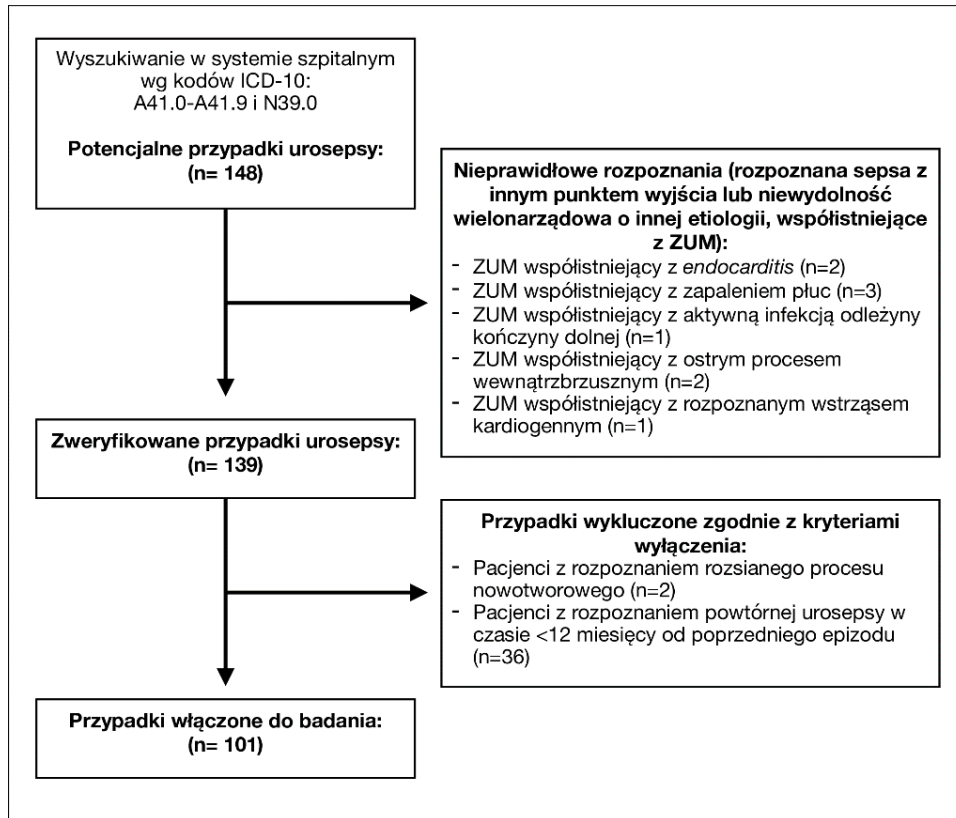
Przypadki biorców przeszczepu nerki którzy przebyli urosepsą wyszukano w systemie szpitalnym za pomocą kodów statystycznych ICD-10: A41.0 - A41.9 oraz N39.0, a następnie zweryfikowano poprawność postawionych rozpoznań na podstawie dokumentacji medycznej, przy użyciu definicji urosepsy wg EAU 2020<sup>1</sup> oraz definicji sepsy wg SSC 2016<sup>29</sup>. W ten sposób zidentyfikowano 148 potencjalnych przypadków urosepsy. Z tej grupy 101 przypadków zostało włączonych do grupy badanej (w tabelach oznaczona jako „US” lub „Urosepsy”) na podstawie kryteriów włączenia i wyłączenia. Proces selekcji zaprezentowany został na Rycinie 1.

Jako grupę kontrolną nr. 1 (oznaczona w tabelach jako „ZUM”), przypisane zostało 100 losowo wybranych biorców przeszczepu nerki hospitalizowanych w klinice z powodu ZUM w tym samym przedziale czasowym 2014-2019, bez wcześniejszego wywiadu sepsy w okresie 2 lat przed hospitalizacją. Grupę wygenerowano w sposób losowy przy użyciu programu MS Excel używając listy hospitalizacji z okresu 2014-2019, uzyskanej z systemu szpitalnego. W rezultacie grupa zawiera zróżnicowaną populację chorych z różnego rodzaju ZUM (ostre zapalenie pęcherza, ostre odmiedniczkowe zapalenie nerki przeszczepionej) - wymagających z różnych przyczyn leczenia szpitalnego.

Ponadto, wyznaczono również grupę kontrolną nr. 2 (w tabelach i tekście oznaczona jako „Grupa kontrolna” lub „GK”), którą stanowiło kolejnych 100 biorców przeszczepu nerki, którzy odbyli kontrolną wizytę w Poradni Transplantacyjnej kliniki w okresie po 01.03.2015 roku. Włączani byli tylko pacjenci

bez wywiadu hospitalizacji z powodu ZUM oraz bez wywiadu sepsy w okresie 2 lat przed- oraz po wizycie w poradni.

Rycina 1 - Schemat procesu wyszukiwania, weryfikacji i włączenia do badania przypadków urosepsy u biorców KTx.



### 3.2. Kryteria włączenia i wyłączenia z grupy badanej:

Spełnienie obu kryteriów włączenia skutkowało włączeniem do badania, z kolei spełnienie któregośkolwiek z kryteriów wyłączenia dyskwalifikowało dany przypadek.

#### 3.2.1. Kryteria włączenia

- I. Potwierdzony ZUM (spełnione przynajmniej 2 z 4: obecność objawów klinicznych ZUM/ cechy ZUM w badaniu ogólnym moczu/ wartości parametrów zapalnych przekraczające górne granice normy/ znamienna bakteriuria).
- II. Stwierdzenie wzrostu punktacji w skali SOFA o  $\geq 2$  punkty przed przyjęciem do szpitala lub w czasie hospitalizacji.

Kryteria włączenia są tożsame z kryteriami rozpoznania urosepsy zgodnie z EAU 2020 <sup>1</sup>.

### 3.2.2. Kryteria wyłączenia

- I. Stwierdzenie związku obecnych dysfunkcji narządowych z infekcją inną niż ZUM lub z inną chorobą o przebiegu ostrym (np. ostry zespół wieńcowy, ostry proces wewnątrzbrzuszny, udar, ostre odrzucanie przeszczepu i inne), które to wystąpiły przed rozpoznaniem ZUM.
- II. Wystąpienie urosepsy w czasie krótszym niż 2 lata od poprzedniego epizodu urosepsy (ze względu na brak możliwości przeprowadzenia pełnej rocznej obserwacji)
- III. Rozpoznanie rozsialego procesu nowotworowego lub innej choroby ze spodziewanym czasem przeżycia krótszym niż 2 lata.

Zastosowane kryteria wyłączenia miały na celu stworzenie warunków do przeprowadzenia rzetelnej analizy wpływu ZUM i urosepsy na wyniki przeszczepienia.

### 3.3. Zakres zebranych danych

U włączonych pacjentów zebrano na podstawie dokumentacji szpitalnej dane antropometryczne (wiek, płeć, masa, wzrost, BMI) i kliniczne (obciążenia internistyczne, wskaźnik współchorobowości Charlson<sup>90</sup>, dane związane z przeszczepem, ciśnienie krwi, tętno, objawy przewodnienia, stan świadomości, dysfunkcje narządowe i potrzeba stosowania metod wspierających te funkcje tj. tlenoterapia bierna, wentylacja mechaniczna, pozaustrojowe terapie nerkozastępcze, stosowanie wazopresorów a także stosowane leczenie - antybiotykami, leczenie immunosupresyjne i inne). Analizie poddane zostały również parametry laboratoryjne (morfologia krwi z rozmazem automatycznym-tzw. Morfologia 5-DIFF, osoczowe stężenia: CRP, prokalcytoniny, albuminy, białka całkowitego, kreatyniny, mocznika, kwasu moczowego, bilirubiny, ALAT, ASPAT, ALP, GGTP, sodu, potasu oraz wapnia oraz wyniki badań mikrobiologicznych (posiewy i antybiogramy z moczu, krwi i innych materiałów). Z wyników morfologii krwi 5-DIFF wyliczone zostały współczynniki NLR, PLR, MLR i dNLR według następujących wzorów:

$$NLR = \frac{[\text{ilość neutrofilów}]}{[\text{ilość limfocytów}]}$$

$$PLR = \frac{[\text{ilość płytek}]}{[\text{ilość limfocytów}]}$$

$$MLR = \frac{[\text{ilość monocytów}]}{[\text{ilość limfocytów}]}$$

$$dNLR = \frac{[\text{ilość neutrofilów}]}{([\text{ilość leukocytów}] - [\text{ilość neutrofilów}])}$$

Wartość eGFR wyliczona została ze wzoru MDRD <sup>91</sup>:

$$eGFR = 175 \times [\text{kreatynina (mg/dL)}]^{-1,154} \times [\text{wiek}]^{(-0,203)} \times (0,742 \text{ jeśli płeć żeńska}).$$

Wszyscy pacjenci poddani zostali rocznej obserwacji na podstawie dokumentacji z Poradni Transplantacyjnej Kliniki, gdzie po 1, 3, 6 i 12 miesiącach oceniana była funkcja filtracyjna przeszczepionej nerki.

### 3.3.1. Wybór wzoru szacującego eGFR

Uważa się, że wzór CKD-EPI jest najdokładniejszym wzorem szacującym eGFR w populacji ogólnej ze względu na najmniejsze odchylenie od wartości GFR wyliczanej metodą referencyjną (wykazuje tzw. najmniejszy błąd systemowy) <sup>92</sup>. Wiele badań ukazuje jednak, że w zakresie eGFR < 60ml/min/1,73m<sup>2</sup> oraz u chorych po przeszczepieniu nerki, inne wzory jak np. MDRD-4 wykazują większą precyzję od CKD-EPI, który u tych chorych przeszacowuje eGFR <sup>93-95</sup>. Z kolei w zakresie eGFR 60-90 ml/min/1,73m<sup>2</sup> wzór CKD-EPI uważany jest u biorców nerek za dokładniejszy od MDRD <sup>96</sup>. W związku z faktem iż w badaniu wyjściowo 67% i końcowo 69% pacjentów wykazywało eGFR <60ml/min/1,73m<sup>2</sup> (wyliczono z MDRD), celem kalkulacji eGFR wykorzystano wzór MDRD. Aby wykluczyć potencjalny błąd związany z użyciem wzoru MDRD w tej populacji, przeprowadzono analizę Bland-Altmana w której porównano u wszystkich pacjentów wartości eGFR wyliczone ze wzoru CKD-EPI i MDRD. Wykazała ona bardzo dobrą zgodność wartości eGFR wyliczanych z obu wzorów przy uśrednionych wartościach eGFR <60-70 ml/min/1,73m<sup>2</sup>, co w odniesieniu do grupy badanej uzasadnia użycie wzoru MDRD. Przy wartościach eGFR >70-80 ml/min/1,73m<sup>2</sup> na wykresach średnich różnic Tukey'a obserwowano znaczną niezgodność pomiędzy wzorami, jednak pacjenci z takim

poziomem filtracji kłębuszkowej byli w badaniu zdecydowaną mniejszością. Średnia różnica wartości eGFR wyliczanych z wzorów CKD-EPI i MDRD kształtowała się we wszystkich wyliczeniach na poziomie  $3,4 \pm 3,1$  ml/min/1,73m<sup>2</sup> (tzn. wzór MDRD generował niższe wartości, co jest zgodne z doświadczeniami z dużych badań populacyjnych)<sup>93,97,98</sup>. Dokładne dane dotyczące porównania obu wzorów wraz z wykresami Tukey'a, znajdując się w Sekcji 1 Suplementu.

### 3.4. Punkty końcowe

W każdej z grup analizowane było również występowanie następujących punktów końcowych:

#### 2.4.1 Pierwszorzędowe punkty końcowe:

- Zgon wewnątrzszpitalny
- Utrata przeszczepu (definiowana jako powrót do dializ) w okresie rocznej obserwacji
- Ostre odrzucanie przeszczepu w okresie rocznej obserwacji
- 1-roczna wartość eGFR

#### 2.4.2 Drugorzędowe punkty końcowe:

- Nawrót ZUM (nie dotyczy GK)
- Zgon z działającym przeszczepem w okresie rocznej obserwacji
- Ponowna urosepsa w okresie rocznej obserwacji (dot. tylko grupy US)
- Ponowne wystąpienie ZUM w okresie rocznej obserwacji (dot. grupy US oraz ZUM)

W czasie hospitalizacji liczono dni od rozpoznania do ewentualnego zgonu, celem wyliczenia 28-dniowej śmiertelności na potrzebę walidacji skali SOFA. 28-dniowa śmiertelność jest rutynowo używanym punktem końcowym w ocenie wyników leczenia u krytycznie chorych a także w pracach oceniających skalę dysfunkcji narządowych<sup>99</sup>. W związku z faktem iż wszystkie zarejestrowane zgony wystąpiły w czasie 28 dni od rozpoznania, 28-dniowa i wewnątrzszpitalna śmiertelność są w tym badaniu tożsame. Czas do ewentualnego powrotu do dializ lub nawrotu urosepsy wyliczano od dnia wypisu ze szpitala.

W przebiegu analiz posłużono się również również złożonym punktem końcowym obejmującym: zgon, utratę przeszczepu oraz ostre odrzucanie.

### 3.5. Analiza statystyczna

Dane o charakterze binominalnym i dyskretnym zostały zaprezentowane jako liczebność i udział procentowy. Dane liczbowe o charakterze ciągłym zostały poddane analizie rozkładu za pomocą testów normalności W Shapiro-Wilka i w zależności od typu rozkładu były prezentowane jako wartość średnia  $\pm$ odchylenie standardowe lub mediana i zakres międzykwartyłowy.

Analiza tabel dwudzielczych przeprowadzona została z zastosowaniem obustronnego testu Fishera, a analiza tabel wielodzielczych z wykorzystaniem testu Chi-kwadrat. W razie potrzeby stosowana była poprawka Yatesa. Istotność różnic wartości zmiennej pomiędzy dwoma grupami oceniana była testem t-Studenta dla zmiennych o rozkładzie normalnym lub testem U Mann-Whitney. Istotność różnic pomiędzy zmiennymi zależnymi została oceniona odpowiednio testem t dla zmiennych zależnych lub testem Wilcoxon. Asocjacje pomiędzy zmiennymi zostały przeanalizowane z użyciem regresji liniowej lub korelacji rangowej Spearmana adekwatnie do rozkładu czynników. Wykorzystane zostały również analizy wieloczynnikowej regresji liniowej-, logistycznej- oraz regresji hazardów Cox'a do oceny złożonych zależności pomiędzy zmiennymi. Dla niektórych serii danych konieczna była transformacja celem uzyskania rozkładu normalnego - odpowiednie adnotacje znajdują się w tabelach gdzie transformacja ta była stosowana. Analiza czułości i specyficzności określonych parametrów w roli klasyfikatora została wykonana przy użyciu analizy krzywych ROC.

Występowanie zdarzeń w czasie ilustrowane było za pomocą wykresów Kaplana-Meiera, zaś istotność różnic w częstości ich występowania w czasie została porównywana za pomocą testu log-rank.

Wartość prawdopodobieństwa  $p < 0.05$  dla hipotezy statystycznej była przyjęta jako istotna statystycznie.

Wszystkie analizy statystyczne zostały przeprowadzone przy wykorzystaniu programu Statistica 13.2 StatSoft Inc. Polska.

### 3.6. Wstępna charakterystyka grup badanych

W znajdującej się poniżej Tabeli 1 zaprezentowano ogólną charakterystykę wszystkich 3 opisanych wyżej grup. Wyczerpujące dane opisujące choroby współistniejące, przyczyny PChN i dane związane z przeszczepem zawarte zostały w sekcji Wyników.

Tabela 1 - Ogólna charakterystyka wyjściowa grup badanych.

	<b>US (n=101)</b>	<b>ZUM (n=100)</b>	<b>GK (n=100)</b>	<b>Wartość p</b>
<b>Dane ogólne:</b>				
Wiek [lata]	58 (44 - 66)	56 (44 - 66)	56 (43 - 64)	0,0193
Płeć (M/K)	47 / 54	42 / 58	68/32	0,3068
BMI [kg/m <sup>2</sup> ]	25,6 (21,4 - 29,7)	24,6 (22,5 - 27,9)	25,5 (22,8 - 29,1)	0,0555
Czas od KTx do rozpoznania [miesiące]	39,5 (4,7 - 130)	49,1 (13,1 - 140)	47 (12 - 121)	0,5254
Wyjściowy eGFR [ml/min/1,73m <sup>2</sup> ]*	45,5 ±17,59	48,3 ±13,82	50,8 ±14,54	0,0647
<b>Przyczyny PChN:</b>				
Kłębuszkowe zapalenie nerek [n, %]	31 (30,7%)	33 (33%)	48 (50%)	0,1946
Nawrót FSGS w przeszczepie** [n, %]	4 (4%)	5 (5%)	0 (0%)	0,0906
Wielotorbielowatość nerek [n, %]	11 (10,9%)	16 (16%)	10 (10%)	0,3779
Nefropatia cukrzycowa [n, %]	12 (11,9%)	11 (11%)	10 (10%)	0,9128
Nefropatia nadciśnieniowa [n, %]	9 (8,9%)	12 (12%)	11 (11%)	0,7687
Wrodzone wady układu moczowego [n, %]	10 (9,9%)	6 (6%)	6 (6%)	0,3535
<b>Dane związane z przeszczepem:</b>				
Dawca zmarły [n, %]	92 (91,1%)	89 (89%)	95 (95%)	0,2957
Dawca żywy [n, %]	9 (8,9%)	11 (11%)	5 (5%)	
Czas zimnego niedokrwienia (CIT) [minuty]	1353 (925 - 1560)	1375 (990 - 1650)	1410 (1110 - 1590)	0,6753
Maksymalna wartość PRA przed przeszczepem ≥50% [n, %]	6 (5,9%)	7 (7%)	4 (4%)	0,0302

\*celem uproszczenia analizy danych i zapewnienia większej przejrzystości, dokonano uśrednienia dwóch pomiarów eGFR z okresu przed hospitalizacją co odpowiada użytemu sformułowaniu: „wyjściowy eGFR”. Ponadto u niektórych chorych dostępny był wyłącznie jeden pomiar eGFR sprzed hospitalizacji lub wizyty (głównie ze względu na krótki czas od przeszczepu) - pomiar ten zostawał wtedy uznawany jako wartość wyjściową.

\*\*FSGS było najczęściej nawracającym rodzajem kłębuszkowego zapalenia nerek i stanowiło ponad 90% rozpoznanych nawrotów choroby podstawowej w przeszczepie.

### 3.7. Definicje pojęć oraz metodyka obliczeń stosowanych w pracy

- a. Znamienne bakterieuria - >10<sup>5</sup> CFU/ml dla moczu pobieranego ze środkowego strumienia, >10<sup>2</sup> CFU/ml dla moczu pobranego bezpośrednio po zacewnikowaniu pęcherza, jakakolwiek ilość bakterii w moczu pobranym z nakłucia nadłonowego <sup>1</sup>.



- b. Nawrót ZUM - wystąpienie ZUM wywołanego identycznym patogenem w przeciągu 14 dni od ukończenia leczenia poprzedniego ZUM <sup>1</sup>.
- c. Nawrotowy ZUM - wystąpienie dwóch epizodów ZUM w przeciągu 6 miesięcy lub 3 epizodów ZUM w przeciągu 12 miesięcy <sup>1</sup>.
- d. AKI - ostre uszkodzenie nerek rozpoznawane było zgodnie z kryteriami AKI wg KDIGO 2012 <sup>27</sup>.
- e. Septyczne ostre uszkodzenie wątroby - wzrost stężenia bilirubiny całkowitej >2mg/dL lub wzrost INR>1,5 niezwiązany z innymi znanymi przyczynami <sup>29</sup>.
- f. Hipotonia - średnie ciśnienie krwi (MAP) <70mmHg <sup>29</sup>.  
MAP wyliczano z przybliżonego wzoru:  
MAP=2/3 ciśnienia tętniczego rozkuczonego + 1/3 ciśnienia tetniczego skurczowego
- g. Upośledzenie stanu świadomości - zdefiniowane jako stan świadomości w skali GCS <15 punktów <sup>29</sup>.
- h. Trombocytopenia - zdefiniowana jako ilość płytek we krwi obwodowej <150 tys. / $\mu$ l, wartość ta odpowiada dolnej granicy normy proponowanej w skali SOFA <sup>29</sup>.
- i. Hipoksemia - zdefiniowana jako prężność tlenu we krwi tętniczej PaO<sub>2</sub> <75 mmHg <sup>100</sup>. Podana wartość odcięcia stanowi dolną granicę normy dla prężności tlenu we krwi tętniczej w używanym w klinice analizatorze parametrów krytycznych - Radiometer ABL-90.
- j. Niewydolność oddechowa - w związku z brakiem jednolitego konsensusu nt. kryteriów rozpoznawania niewydolności oddechowej, zastosowano definicję sugerowaną przez tzw. „Leitlinie S3” stanowiące krajowe niemieckie wytyczne rekomendowane dla lekarzy praktykujących w tym kraju, tworzone na podstawie opinii panelu ekspertów i przeglądu literatury <sup>101</sup>.
  - i. Hipoksemia z PaO<sub>2</sub> < 65 mmHg u pacjentów nie otrzymujących jeszcze tlenoterapii z objawami niewydolności oddechowej (tzn. duszność, *tachypnoe*, zwiększony wysiłek oddechowy, zaburzenia świadomości).

(Przyjęto punkt odcięcia niższy od dolnej granicy normy dla aparatu wykonującego pomiar celem zwiększenia swoistości rozpoznania).

- ii. Hipokseミア z towarzyszącą hiperkapnią  $p\text{CO}_2 > 45$  mmHg i ww. objawami.
- k. Niedokrwistość - rozpoznawana na podstawie stężenia hemoglobiny we krwi obwodowej odpowiednio u kobiet  $< 12$  g/dL i u mężczyzn  $< 13$  g/dL, na podstawie odpowiednich wytycznych WHO <sup>102</sup>.
- l. Niewydolność serca (HF) - rozpoznawana na podstawie wpisów dokumentacyjnych oraz na podstawie wyników badań wg wytycznych ESC 2016 dot. Niewydolności Serca <sup>103</sup>.
- m. Choroba wrzodowa żołądka i dwunastnicy - rozpoznawana na podstawie wpisów dokumentacyjnych lub badania endoskopowego górnego odcinka przewodu pokarmowego.
- n. Otyłość - zdefiniowana jako wskaźnik BMI  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup> <sup>104</sup>.
- o. Transfuzja preparatów krwiopochodnych - w badaniu rejestrowano tylko przetoczenia koncentratu krwinek czerwonych lub płytkowych, ze względu na ich największe właściwości immunizacyjne, co jest szczególnie istotne u biorców przeszczepów narządowych.  
Standardem w klinice jest przetaczanie preparatów ubogoleukocytarnych (UKKCz i UKKP) zaś w uzasadnionych przypadkach preparatów filtrowanych i napromieniowanych (NUKKCz).
- p. Zakres wartości normalnych dla parametrów laboratoryjnych prezentowanych w badaniu przedstawiony został w Sekcji 2 Suplementu.

## 4. WYNIKI

### 4.1. Przyczyna niewydolności nerek i dane związane z przeszczepem

W badanej populacji najczęstszą przyczyną schyłkowej niewydolności nerek były kolejno kłębuszkowe zapalenia nerek, wielotorbielowatość nerek oraz nefropatia cukrzycowa i nadciśnieniowa. Analiza wszystkich 3 grup nie wykazała różnic w częstości występowania poszczególnych chorób prowadzących do ESRD - Tabela 2. Dodatkowo w grupie ZUM oraz US obserwowano częściej rozpoznany w biopsji nawrót FSGS w przeszczepie. FSGS stanowił najczęściej nawracającą formę kłębuszkowego zapalenia, stanowiąc >90% takich przypadków. W badaniu nie zarejestrowano natomiast różnic w liczbie występujących niezgodności w układach HLA-AB oraz HLA-DR, stosunku dawców żywych do dawców zmarłych ani długości czasu zimnego niedokrwienia (CIT). Maksymalne wartości PRA oznaczonego w okresie do roku przed przeszczepem nie różniły się istotnie pomiędzy grupami. W grupie ZUM zaobserwowano natomiast istotnie częstsze występowanie maksymalnej przedprzeszczepowej wartości PRA >50% oraz konsekwentnie częstsze stosowanie leczenia indukcyjnego przed przeszczepieniem w porównaniu do pozostałych grup - jednak różnica ta nie osiągnęła progu istotności statystycznej ( $p=0,1123$ ). Istotnie dłuższy był także czas ciepłego niedokrwienia w grupie US niż w pozostałych grupach ( $p=0,0035$ ).

Tabela 2 - Przyczyny schyłkowej niewydolności nerek własnych oraz kluczowe dane kliniczne związane z przeszczepem nerki wpływające na jego funkcję.

	US (n=101)	ZUM (n=100)	GK (n=100)	Wartość p
<b>Przyczyny PChN:</b>				
Kłębuszkowe zapalenie nerek [n, %]	31 (30,7%)	33 (33%)	48 (50%)	0,1946
Nawrót FSGS w przeszczepie [n, %]	4 (4%)	5 (5%)	0 (0%)	0,0906
Wielotorbielowatość nerek [n, %]	11 (10,9%)	16 (16%)	10 (10%)	0,3779
Nefropatia cukrzycowa [n, %]	12 (11,9%)	11 (11%)	10 (10%)	0,9128
Nefropatia nadciśnieniowa [n, %]	9 (8,9%)	12 (12%)	11 (11%)	0,7687
Wrodzone wady układu moczowo-płciowego [n, %]	10 (9,9%)	6 (6%)	6 (6%)	0,3535
Choroba śródmiąższowa nerek [n, %]	0 (0%)	4 (4%)	8 (8%)	0,0605

	<b>US (n=101)</b>	<b>ZUM (n=100)</b>	<b>GK (n=100)</b>	<b>Wartość p</b>
Przewlekłe odmiedniczkowe zapalenie nerek [n, %]	2 (2%)	3 (3%)	0 (0%)	0,2406
Amyloidoza nerek [n, %]	1 (1%)	2 (2%)	0 (0%)	0,3630
Zespół Alporta [n, %]	0 (0%)	1 (1%)	1 (1%)	0,6105
Nieznane [n, %]	25 (24,8%)	12 (12%)	6 (6%)	
<b>Inne dane związane z przeszczepem:</b>				
Dawca zmarły [n, %]	92 (91,1%)	89 (89%)	95 (95%)	0,2957
Dawca żywy [n, %]	9 (8,9%)	11 (11%)	5 (5%)	
Maksymalna wartość PRA przed przeszczepem $\geq 10\%$ [n, %]	25 (24,8%)	21 (21%)	15 (15%)	0,3796
Maksymalna wartość PRA przed przeszczepem $\geq 30\%$ [n, %]	15 (14,9%)	9 (9%)	8 (8%)	0,1107
Maksymalna wartość PRA przed przeszczepem $\geq 50\%$ [n, %]	6 (5,9%)	7 (7%)	4 (4%)	0,0302
Leczenie indukcyjne przed przeszczepem [n, %]	17 (16,8%)	22 (22%)	11 (11%)	0,1123
Bazyliksymab [n, %]	12 (11,9%)	18 (18%)	8 (8%)	0,0998
Tymoglobulina [n, %]	5 (4,9%)	4 (4%)	3 (3%)	0,7790
Czas ciepłego niedokrwienia [minuty]	29 (20 - 40)	26 (19 - 35)	20 (0 - 30)	0,0035
Czas zimnego niedokrwienia (CIT) [minuty]	1353 (925 - 1560)	1375 (990 - 1650)	1410 (1110 - 1590)	0,6753
CIT >24h [n, %]	32 (31,7%)	31 (31%)	37 (37%)	0,9556
<b>Niezgodności w układzie HLA-AB</b>				
0 niezgodności [n, %]	3 (3%)	3 (3%)	5 (5%)	0,6553
1 niezgodność [n, %]	8 (7,9%)	6 (6%)	13 (13%)	
2 niezgodności [n, %]	28 (27,7%)	27 (27%)	29 (29%)	
3 niezgodności [n, %]	28 (27,7%)	30 (30%)	31 (31%)	
4 niezgodności [n, %]	14 (13,9%)	11 (11%)	19 (19%)	
Brak danych [n, %]	20 (19,8%)	23 (23%)	3 (3%)	
<b>Niezgodności w układzie HLA-Dr</b>				
0 niezgodności [n, %]	20 (19,8%)	28 (28%)	30 (30%)	0,0927
1 niezgodność [n, %]	43 (42,6%)	38 (38%)	57 (57%)	
2 niezgodności [n, %]	18 (17,8%)	12 (12%)	10 (10%)	
Brak danych [n, %]	20 (19,8%)	22 (22%)	3 (3%)	

#### 4.2. Porównanie charakterystyki klinicznej badanych grup

W pierwszej kolejności przeprowadzone zostało porównanie grupy badanej (US) z grupą ZUM oraz GK (grupą kontrolną). Ogólna charakterystyka wszystkich

3 grup została już zaprezentowana w Tabeli 1 w sekcji Materiały i Metody. W Tabeli 3 zawartej poniżej przedstawiono pełną charakterystykę wszystkich grup wraz z występowaniem punktów końcowych badania w każdej z nich.

Tabela 3 - Ogólna charakterystyka oraz występowanie punktów końcowych we wszystkich grupach.

	<b>US (n=101)</b>	<b>ZUM (n=100)</b>	<b>GK (n=100)</b>	<b>Wartość p</b>
<b>Dane ogólne:</b>				
Wiek [lata]	58 (44 - 66)	56 (44 - 66)	56 (43 - 64)	0,0193
Płeć (M/K)	47 / 54	42 / 58	68/32	0,3068
BMI [kg/m <sup>2</sup> ]	25,6 (21,4 - 29,7)	24,6 (22,5 - 27,9)	25,5 (22,8 - 29,1)	0,0555
Długość hospitalizacji [dni]	14 (10 - 20)	8 (6 - 13)	-	<0,0001
CCI (Charlson-Comorbidity-Index)	5 (3 - 6)	4 (3 - 5)	4 (3 - 5)	0,0600
Wywiad nawracającego ZUM	29 (28,7%)	9 (9%)	-	0,0002
Czas od KTx do rozpoznania [miesiące]	39,5 (4,7 - 130)	49,1 (13,1 - 140)	47 (12 - 121)	0,5254
Wyściowe stężenie kreatyniny [mg/dL]*	1,56 ±0,57	1,43 ±0,43	1,49 ±0,51	0,1271
Wyjściowy eGFR [ml/min/1,73m <sup>2</sup> ]*	45,5 ±17,59	48,3 ±13,82	50,8 ±14,54	0,0647
<b>Punkty końcowe:</b>				
<b>Pierwszorzędowe:</b>				
Śmiertelność wewnątrz-szpitalna [n,%]	8 (7,9%)	0 (0%)	-	0,0120
1-roczy eGFR ** [ml/min/1,73m <sup>2</sup> ]	37,1 ±16,54	44,8 ±17,09	50,0 ±14,84	<0,0001
1-roczy utrata przeszczepu*** [n,%]	16 (17,4%)	10 (10,1%)	5 (5%)	0,0183
1-roczy wystąpienie ostrego odrzucania przeszczepu *** [n, %]	3 (3,22%)	3 (3%)	1 (1%)	0,4965
<b>Drugorzędowe:</b>				
Nawrót ZUM [n,%]	15 (16,3%)	1 (1%)	-	0,0008
Skumulowana śmiertelność 1-roczy [n,%]	9 (8,9%)	1 (1%)	1 (1%)	0,0242
Ponowne 1-roczy wystąpienie urosepsy **	36 (39,1%)	-	-	-
Ponowne 1-roczy wystąpienie ZUM**	48 (47,5%)	22 (22%)	-	<0,0001

\*celem uproszczenia analizy danych i zapewnienia większej przejrzystości dokonano uśrednienia dwóch pomiarów eGFR z okresu przed hospitalizacją, co odpowiada użytemu sformułowaniu: „wyjściowy eGFR”. Ponadto u niektórych chorych dostępny był wyłącznie jeden pomiar eGFR sprzed hospitalizacji lub wizyty (głównie ze względu na krótki czas od przeszczepu) - pomiar ten był wtedy uznawany jako wartość wyjściowa.

\*\*wartości wyliczone po wyłączeniu przypadków gdzie w czasie obserwacji obserwowano utratę przeszczepu.

\*\*\*wartości procentowe wyliczane po wykluczeniu przypadków zakończonych zgonem.

Pacjenci z grupy US byli starsi od swoich odpowiedników z pozostałych grup. Poza tym w obrębie 3 grup nie wykazano istotnych różnic populacyjnych, tzn. w zakresie struktury płciowej, BMI czy wskaźnika CCI. W grupie US obserwowano natomiast istotnie częstsze występowanie nawrotowego ZUM niż w grupie ZUM: 28,7% vs 9%,  $p=0,0002$  oraz statystycznie istotnie dłuższy czas hospitalizacji 14 dni vs 8 dni,  $p<0,0001$ .

Analiza występowania punktów końcowych wykazała istotnie wyższą śmiertelność wewnątrzszpitalną wśród pacjentów u których wystąpiła urosepsa oraz istotnie niższy eGFR po roku od wypisu ze szpitala, przy porównywalnych wartościach wyjściowych w obu grupach przed hospitalizacją. Częstość utraty przeszczepu w obserwacji rocznej była istotnie wyższa w grupie US (17,4% vs ZUM: 10,1% vs GK: 5%,  $p=0,0183$ ). Częstości występowania ostrego odrzucania przeszczepu (AR) nie były istotnie różne pomiędzy grupami. W grupie US istotnie częstszy był również nawrót ZUM (US: 16,3% vs ZUM: 1%,  $p=0,0008$ ), co najprawdopodobniej związane jest z częstszym wywiadem nawrotowego ZUM w grupie badanej (28,7% vs 9%,  $p=0,0002$ ). Częstość występowania chorób współistniejących zaprezentowano w Tabeli 4.

W grupie US obserwowano istotnie częstsze występowanie niedokrwistości niż w pozostałych grupach, zaś w GK obserwowano istotnie częstsze występowanie choroby wrzodowej żołądka i dwunastnicy. Pozostałe różnice nie osiągnęły poziomu istotności statystycznej, jednak w grupie US występowały z większą niż w pozostałych grupach częstością: cukrzyca, choroba naczyń obwodowych, wywiad ostrych zespołów wieńcowych oraz niewydolności serca.

Tabela 4 - Występowanie obciążeń chorobowych w grupach badanych.

	US (n=101)	ZUM (n=100)	GK (n=100)	Wartość p
<b>Choroby towarzyszące:</b>				
Nadciśnienie tętnicze	96 (94,1%)	92 (92%)	88 (88%)	0,9971
Cukrzyca	45 (45,6%)	31 (31%)	30 (30%)	0,0541
Otyłość	20 (19,8%)	11 (11%)	25 (25%)	0,1554
Choroba naczyń obwodowych (PAD)	21 (20,8%)	11 (11%)	10 (10%)	0,0507
Przewlekły zespół wieńcowy (CAD)	30 (29,7%)	20 (20%)	24 (24%)	0,2667
Wywiad ostrego zespołu wieńcowego (ACS)	21 (20,8%)	12 (12%)	11 (11%)	0,0962

	<b>US (n=101)</b>	<b>ZUM (n=100)</b>	<b>GK (n=100)</b>	<b>Wartość p</b>
Niewydolność serca (HF)	15 (14,9%)	10 (10%)	7 (7%)	0,1898
Migotanie przedsionków (AF)	13 (12,9%)	13 (13%)	15 (15%)	0,8857
Udar mózgu lub TIA	9 (8,9%)	7 (7%)	6 (6%)	0,7227
Dyslipidemia	61 (60,4%)	54 (54%)	59 (59%)	0,9987
Astma lub POChP	4 (4%)	3 (3%)	5 (5%)	0,7700
Niedokrwistość	76 (75,2%)	58 (58%)	15 (15%)*	0,0111
Niedoczynność tarczycy	10 (9,9%)	10 (10%)	7 (7%)	0,7579
Wywiad chorób tkanki łącznej	5 (5%)	1 (1%)	8 (8%)	0,0622
Choroba wrzodowa żołądka i/lub dwunastnicy	8 (7,9%)	15 (15%)	21 (21%)	0,0340
Nadużywanie tytoniu	2 (2%)	5 (5%)	4 (4%)	0,3693

\*zdefiniowane na podstawie wpisów dokumentacyjnych, nie na podstawie aktualnej wartości hemoglobiny.

Częstości występowania powikłań narządowych oraz istotnych klinicznie patologii w grupie US oraz ZUM porównano w Tabeli 5. Porównanie obu grup wykazało również w naturalny sposób istotnie częstsze występowanie dysfunkcji narządowych (AKI, ostre uszkodzenie wątroby, upośledzenie stanu świadomości, hipotonia, małopłytkowość i niewydolność oddechowa) w grupie pacjentów z sepsą. Należy tutaj zaznaczyć, że AKI występowało w obu grupach z wysokimi częstościami, tzn.: 75,2% i 41%, odpowiednio dla grupy US i ZUM. W grupie US w odniesieniu do ZUM istotnie częściej obserwowano jednak AKI stopnia II i III oraz potrzebę rozpoczęcia dializoterapii.

Ponadto u pacjentów z sepsą częściej stosowano przetoczenia preparatów krwiopochodnych (14,9% vs 3%,  $p=0,0070$ ), częściej obserwowano kliniczne cechy zastoju nad polami płucnymi (20,8% vs 9%,  $p=0,0282$ ) oraz częstsze było występowanie infekcji szczepami wielolekoopornymi bakterii, jednak różnica ta nie osiągnęła progu istotności statystycznej (28,7% vs 19%,  $p = 0,1363$ ). W grupie US obserwowano również częstsze występowanie zastoju moczu (23,8% vs 21%) i częstszą potrzebę implantacji cewnika DJ (7,9% vs 5%) w celu odbarczenia wodonercza, jednak znów wartości te nie były istotne statystycznie.

Częstsze występowanie dysfunkcji narządowych w grupie US znalazło również swoje odzwierciedlenie w badaniach laboratoryjnych zaprezentowanych w Tabeli 6.

Tabela 5 - Dane kliniczne dotyczące przebiegu zakażeń, występowania dysfunkcji narządowych

	US (n=101)	ZUM (n=100)	Wartość p
<b>Dane kliniczne:</b>			
Niewydolność oddechowa [n,%]	26 (25,7%)	0 (0%)	<0,0001
Małopłytkowość [n,%]	32 (31,7%)	20 (20%)	0,0761
PLT <150 tys/ul [n, %]*	20 (19,8%)	16 (16%)	0,5817
PLT <100 tys/ul [n, %]*	12 (11,9%)	4 (4,0%)	0,0653
Stan świadomości w skali GCS*	14 (13 - 14)	15 (15 - 15)	<0,0001
Ostre uszkodzenie wątroby [n,%]	10 (9,9%)	0 (0%)	0,0015
MAP [mmHg]*	93,3 (87 - 100)	96,7 (90 - 104)	0,0089
MAP <70 mmHg [n, %]	10 (9,9%)	0 (0%)	0,0037
Stosowanie wazopresorów [n,%]	6 (5,9%)	0 (0%)	0,0394
AKI [n,%]	76 (75,2%)	41 (41%)	<0,0001
AKI stopień 1 [n,%]	39 (38,6%)	35 (35%)	0,6615
AKI stopień 2 [n,%]	16 (15,8%)	4 (4,0%)	0,0102
AKI stopień 3 [n,%]	21 (20,8%)	2 (2,0%)	<0,0001
Leczenie nerkozastępcze [n,%]	17 (16,8%)	1 (1,0%)	0,0002
Infekcja szczepem MDR [n, %]	29 (28,7%)	19 (19%)	0,1363
Zastój w krążeniu płucnym** [n, %]	21 (20,8%)	9 (9%)	0,0283
Obrzęki obwodowe** [n, %]	21 (20,8%)	19 (19%)	0,8600
Utrudnienie odpływu moczu*** [n, %]	24 (23,8%)	21 (21%)	0,7355
Potrzeba implantacji cewnika DJ [n, %]	8 (7,9%)	5 (5%)	0,2904
Potrzeba transfuzji preparatów krwiopochodnych [n, %]	15 (14,9%)	3 (3,0%)	0,0070
Przyjęcie do OIT [n, %]	5 (5,0%)	0 (0%)	0,0718

\*wartości ekstremalne w przebiegu hospitalizacji.

\*\*objawy kliniczne przy przyjęciu do szpitala.

\*\*\*zastój moczu potwierdzony w USG, w postaci wodonercza nerki przeszczepionej lub zalegania moczu po mikcji.

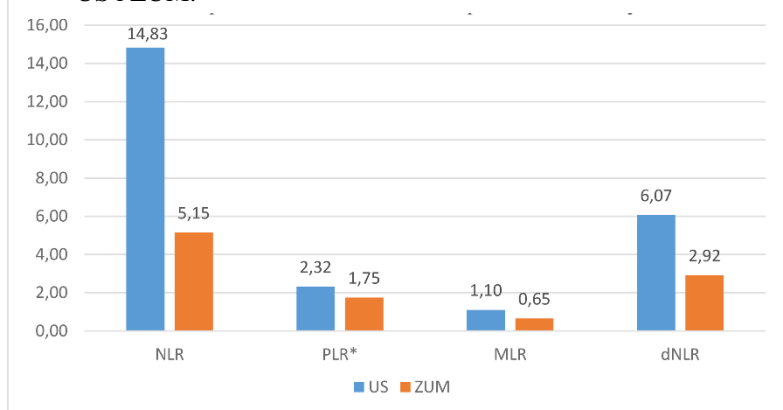
Przy przyjęciu do szpitala w grupie US poza istotnie wyższymi stężeniami CRP, prokalcytoniny (PCT), kreatyniny, mocznika i istotnie niższymi stężeniami hemoglobiny oraz płytek krwi, zarejestrowano również istotnie niższe stężenia albuminy i całkowitego białka w surowicy krwi. Ponadto pacjenci z US wykazywali istotnie wyższe poziomy potasu w surowicy (4,55mmol/l vs 4,35 mmol/l, p=0,0030) co odzwierciedla większą wyjściową dysfunkcję przeszczepu (tzn. wyższe stopnie AKI).



Tabela 6 - Parametry laboratoryjne przy przyjęciu do szpitala w grupie pacjentów z urosepsą oraz z ZUM.

	<b>US (n=101)</b>	<b>ZUM (n=100)</b>	<b>Wartość p</b>
<b>Parametry laboratoryjne*:</b>			
Erytrocyty [ $*10^6$ /ul]	3,95 (3,46 - 4,35)	4,11 (3,61 - 4,72)	0,0548
Hemoglobina [g/dl]	11,5 (10 - 12,5)	12 (10,6 - 13,4)	0,0138
MCH [pg]	28,9 (27,9 - 30,1)	29,2 (27,9 - 30,7)	0,2793
MCV [fL]	88,7 (85,4 - 92,8)	89,1 (86,1 - 92,2)	0,8074
Płytki krwi [ $*10^3$ /ul]	175 (134 - 241)	200 (155 - 255)	0,0330
Leukocyty [ $*10^3$ /ul]	12,56 (8,63 - 17,34)	7,81 (6,07 - 11,49)	<0,0001
Neutrofile [ $*10^3$ /ul]	10,25 (6,63 - 15,35)	5,37 (3,9 - 9,0)	<0,0001
Lymfocyty [ $*10^3$ /ul]	0,68 (0,44 - 1,14)	1,18 (0,76 - 1,63)	<0,0001
Monocyty [ $*10^3$ /ul]	0,83 (0,54 - 1,13)	0,75 (0,53 - 1,00)	0,2408
Albuminy [g/dl]	3,2 (2,8 - 3,6)	3,7 (3,2 - 4,0)	<0,0001
Białko całkowite [g/dl]	5,65 (5,3 - 6,2)	6,2 (5,6 - 6,7)	<0,0001
Sód [mmol/l]	137 (133 - 140)	138 (136 - 141)	0,0010
Potas [mmol/l]	4,55 (4,19 - 5,12)	4,35 (4,03 - 4,74)	0,0030
CRP [mg/l]	190 (121 - 254)	60 (11 - 144)	<0,0001
PCT [ng/ml]	5,65 (0,85 - 25,2)	0,17 (0,07 - 0,67)	<0,0001
Kreatynina [mg/dL]	2,43 (1,63 - 3,53)	1,62 (1,24 - 2,34)	<0,0001
Mocznik [mg/dl]	103 (63 - 150)	55 (41 - 96)	<0,0001
Kwas moczowy [mg/dl]	7,5 (6,1 - 9,3)	7,1 (5,7 - 8,3)	0,0896
ALAT [IU/l]	23 (15 - 37)	19 (14 - 29)	0,1461
ASPAT [IU/l]	22 (18 - 36)	21 (17 - 29)	0,2922
Bilirubina całkowita [mg/dl]	0,7 (0,5 - 1,1)	0,6 (0,5 - 0,8)	0,0545
ALP [IU/l]	93 (74 - 122)	79 (68 - 100)	0,0528
GGTP [IU/l]	40 (26 - 88)	30 (17 - 54)	0,0165
Glukoza [mg/ml]	123 (103 - 194)	114 (91 - 148)	0,0237
<b>Markery systemowej odpowiedzi zapalnej wyliczane z morfologii 5-DIFF:</b>			
NLR przy przyjęciu	14,8 (7,2 - 23)	5,15 (2,96 - 8,81)	<0,0001
PLR przy przyjęciu	232 (155 - 394)	175 (122 - 271)	0,0013
MLR przy przyjęciu	1,1 (0,72 - 1,70)	0,65 (0,41 - 0,95)	<0,0001
dNLR przy przyjęciu	6,07 (3,37 - 9,27)	2,92 (1,78 - 4,40)	<0,0001

Rycina 2 – Wartości (mediany) NLR, MLR, PLR i dNLR w grupie US i ZUM.



\*wartości PLR podzielone zostały przez 100 celem dostosowania skali wartości i zachowania przejrzystości wykresu.

W badaniu morfologii krwi grupa US wykazała także istotnie niższe bezwzględne liczby limfocytów i w rezultacie istotnie wyższe wartości badanych markerów systemowej odpowiedzi zapalnej tj. NLR, MLR, PLR i dNLR (Rycina 2).

### 4.3. Etiologia zakażeń

Dokładna etiologia zakażeń w grupie badanej i kontrolnej została określona w odpowiednio w 88% i 76%. Niemożność uzyskania miarodajnego posiewu materiału biologicznego związana była ze zbyt krótkim czasem hospitalizacji (zgon, wypis na żądanie), zanieczyszczeniem materiału lub stosowaną wcześniej ambulatoryjną antybiotykoterapią.

Wiodącym pod względem częstości patogenem wywołującym zakażenie w obu grupach chorych była *Escherichia coli* a następnie *Klebsiella pneumoniae* oraz *Enterococcus faecalis*. Szczepy wielolekooporne występowały w grupie badanej i kontrolnej z częstością odpowiednio 28,7% i 19% ( $p=0,1363$ ). Najczęściej występującym mechanizmem oporności wielolekowej był mechanizm ESBL, który występował najczęściej w zakażeniach wywołanych przez *Klebsiella pneumoniae*. Dokładne dane dotyczące etiologii zakażeń ujęte zostały w Tabeli 7.

Dane dotyczące rozpowszechnienia oporności na antybiotyki wśród konkretnych drobnoustrojów przedstawiono w Tabeli 8. Ze względu na fakt iż, u wielu chorych identyfikowano często w posiewach moczu i krwi po dwa patogeny w istotnym mianie (tzn.  $>10^5$  CFU/ml w jednym posiewie, lub  $>10^3$  w dwóch kolejnych posiewach), liczby przedstawione w Tabeli 8 nie sumują się do wartości równych liczebności poszczególnych grup.

Tabela 7 - Etiologia zakażeń oraz odsetki szczepów wielolekoopornych wśród wyhodowanych drobnoustrojów.

	<b>US (n=101)</b>	Mechanizm oporności i sumaryczny odsetek wśród danej grupy patogenów	<b>ZUM (n=100)</b>	Mechanizm oporności i sumaryczny odsetek wśród danej grupy patogenów
<b>Etiologia zakażeń:</b>				
<i>Escherichia coli</i> [n, %]	45 (44,6%)	ESBL (13,3%)	32 (32%)	ESBL (6,25%)
<i>Klebsiella pneumoniae</i> [n, %]	21 (20,8%)	ESBL (66,7%)	17 (17%)	ESBL (70,6%)
<i>Enterococcus faecalis</i> [n, %]	5 (5%)	HLAR (20%)	13 (13%)	HLAR (16,7%)
<i>Proteus mirabilis</i> [n, %]	4 (4%)	-	2 (2%)	-
<i>Staphylococcus aureus</i> [n, %]	3 (3%)	MSS (66,7%)	0 (0%)	-
<i>Enterococcus faecium</i> [n, %]	3 (3%)	VRE (66,7%)	2 (2%)	HLAR (50%)
<i>Staphylococcus spp.*</i> [n, %]	3 (3%)	MLSB (33,3%)	0 (0%)	-
<i>Enterobacter cloacae</i> [n, %]	2 (2%)	ESBL (100%)	1 (1%)	ESBL (100%)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> [n, %]	1 (1%)	-	2 (2%)	-
<i>Morganella morgani</i> [n, %]	0 (0%)	-	3 (3%)	-
<i>Enterobacter aerogenes</i> [n, %]	0 (0%)	-	2 (2%)	-
<i>Citrobacter freundii</i> [n, %]	0 (0%)	-	1 (1%)	-
Mieszana etiologia	2 (2%)	-	1 (1%)	-
Nieznany** [n, %]	12 (11,9%)	-	24 (24%)	-
Szczepy MDR sumarycznie	29 ( 28,7%)	-	19 (19%)	-

\**Staphylococcus epidemidis*, *Staphylococcus haemoliticus*, *Staphylococcus hominis*.

\*\* nie uzyskano miarodajnego posiewu moczu lub krwi, posiew zanieczyszczony lub fałszywie ujemny ze względu na przednią antybiotykoterapię.

Ponadto, ze względu na małą ilość zidentyfikowanych przypadków ZUM i US spowodowanych drobnoustrojami Gram-dodatnimi (tzn: gronkowce, paciorkowce, enterokoki) danych tych nie uznano za wiarygodne i nie przedstawiano ich w opracowaniu statystycznym w poniższej Tabeli.

Antybiotyki, na które obserwowano prawie wszechobecną oporność na poziomie >50% przypadków były cyprofloksacyna i trimetoprim z sulfometoksazolem. Sumaryczna oporność na te antybiotyki wśród Gram-ujemnych patogenów wynosiła odpowiednio 56 i 60%. Największe sumaryczne odsetki oporności na antybiotyki beta-laktamowe, niezależnie od rodzaju infekcji, obecne były wśród pałeczek z rodzaju *Klebsiella pneumoniae* i wynosiły >50% dla amoksylicyli, piperacyliny z tazobaktamem, cefuroksymu i cefotaksymu, zaś dla

ceftazydymu i cefepimu oscylowały w granicach 30-50%. Sumarycznie wśród drobnoustrojów Gram-ujemnych odsetki oporności na cyprofloksacynę i trimetoprim z sulfometoksazolem wynosiły >50%, zaś dla penicylin i cefalosporyn mieściły się w zakresie 20-40%. W badaniu zarejestrowano pojedyncze przypadki oporności na karbapenemy: odpowiednio 1, 2, 4 przypadki oporności na meropenem, imipenem i ertapenem. Nie obserwowano ponadto zależności pomiędzy częstością występowania oporności na antybiotyki a rodzajem występującego zakażenia (ZUM vs US).

Tabela 8 - Odsetki oporności na poszczególne antybiotyki wśród drobnoustrojów Gram-ujemnych wyizolowanych z posiewów krwi i moczu u pacjentów z ZUM i urosepsą.

		Cyprofloksacyna	Trimetoprim / Sulfometoksazol	Amoksycylina	Cefuroksym	Cefotaksym	Ceftazydym	Piperacylina / Tazobaktam	Cefepim	Imipenem	Meropenem	Ertapenem
<i>Escherichia coli</i>	Urosepsa (n=48)	15 (31%)	20 (42%)	7 (15%)	4 (8%)	5 (10%)	4 (8%)	5 (10%)	2 (4%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
	ZUM (n=29)	16 (55%)	16 (55%)	10 (35%)	5 (17%)	2 (7%)	2 (7%)	2 (7%)	1 (4%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
	Sumarycznie (n=77)	31 (40%)	36 (47%)	17 (22%)	9 (12%)	7 (9%)	6 (8%)	7 (9%)	3 (4%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	Urosepsa (n=23)	19 (83%)	20 (87%)	12 (52%)	16 (70%)	16 (70%)	13 (57%)	16 (70%)	11 (48%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (4%)
	ZUM (n=19)	18 (95%)	18 (95%)	15 (79%)	11 (58%)	12 (63%)	7 (37%)	7 (37%)	7 (37%)	0 (0%)	0 (0%)	2 (11%)
	Sumarycznie (n=42)	37 (88%)	38 (91%)	27 (64%)	27 (64%)	28 (67%)	20 (48%)	25 (60%)	18 (43%)	0 (0%)	0 (0%)	3 (7%)
Inne gram ujemne pałeczki niefermentujące*	Urosepsa (n=8)	6 (75%)	6 (75%)	1 (13%)	1 (13%)	3 (38%)	3 (38%)	2 (25%)	3 (38%)	1 (13%)	0 (0%)	0 (0%)
	ZUM (n=8)	2 (25%)	1 (13%)	3 (38%)	1 (13%)	1 (13%)	1 (13%)	4 (50%)	1 (13%)	1 (13%)	1 (13%)	1 (13%)
	Sumarycznie (n=16)	8 (50%)	7 (44%)	4 (25%)	2 (13%)	4 (25%)	4 (25%)	6 (38%)	4 (25%)	2 (13%)	1 (6%)	1 (6%)
Sumarycznie: wszystkie Gram (-) patogeny	Urosepsa (n=79)	40 (51%)	46 (58%)	20 (25%)	21 (27%)	24 (30%)	20 (25%)	23 (29%)	16 (20%)	1 (1%)	0 (0%)	1 (1%)
	ZUM (n=56)	36 (64%)	35 (63%)	28 (50%)	17 (30%)	15 (27%)	10 (18%)	13 (23%)	9 (16%)	1 (2%)	1 (2%)	3 (5%)
	Sumarycznie (n=135)	76 (56%)	81 (60%)	48 (36%)	38 (28%)	39 (29%)	30 (22%)	38 (28%)	25 (19%)	2 (2%)	1 (1%)	4 (3%)

Kolor jasny szary znakuje w tabeli komórki gdzie notowano >20% oporność, a ciemny szary >50% oporność na wybrany antybiotyk.

\**Acinetobacter baumannii*, *Enterobacter aerogenes*, *Enterobacter cloacae*, *Morganella morganii*, *Proteus mirabilis*, *Proteus vulgaris*, *Pseudomonas aeruginosa*.

#### 4.4. Epidemiologia ZUM i urosepsy u chorych po przeszczepie nerki

Na podstawie kodów ICD-10 używanych w dokumentacji chorych leczonych w Klinice, uzyskano listy pacjentów z rozpoznaniem stawianym w momencie przyjęcia i w czasie hospitalizacji, celem określenia danych epidemiologicznych dotyczących ZUM i US w latach 2014-2019. Tabela 9 przedstawia częstość występowania tych jednostek chorobowych w odniesieniu do pozostałych infekcji rozpoznawanych u chorych w Klinice, a także w stosunku do całkowitej liczby hospitalizacji w okresie 2014-2019. Należy zaznaczyć, że podane liczby dotyczące liczby infekcji, nie odnoszą się wyłącznie do przyjęć do szpitala z ich powodu, ale również do pacjentów hospitalizowanych z innego powodu z nabytym zakażeniem wewnątrzszpitalnym.

Ponadto na podstawie dokumentacji z poradni Transplantacyjnej działającej przy Klinice Nefrologii oszacowano ilość chorych z przeszczepem nerki znajdujących się pod jej opieką na około 1100 osób w skali roku. Liczba ta wykazywała minimalne wahania na przestrzeni lat 2014-2019.

Tabela 9 - Dane dotyczące rocznego występowania urosepsy, sepsy, ZUM i wszystkich rozpoznanych infekcji hospitalizowanych u biorców nerek hospitalizowanych w Klinice Nefrologii i Medycyny Transplantacyjnej w latach 2014-2019, w odniesieniu do sumarycznej ilości hospitalizacji.

Rok	2014	2015	2016	2017	2018	2019	Suma z lat 2014-2019
Urosepsa [n, % wszystkich hospitalizacji]	15 (1,5%)	21 (1,9%)	20 (1,5%)	35 (2,5%)	31 (2,4%)	17 (1,5%)	139 (1,9%)
Sepsa [n, % wszystkich hospitalizacji]	17 (1,7%)	22 (2%)	30 (2,2%)	33 (2,4%)	35 (2,8%)	26 (2,2%)	163 (2,25%)
ZUM [n, % wszystkich hospitalizacji]	108 (11,1%)	132 (12,1%)	118 (8,8%)	116 (8,3%)	114 (9%)	127 (10,9%)	715 (9,87%)
Wszystkie infekcje [n, % wszystkich hospitalizacji]	152 (15,6%)	208 (19,1%)	199 (14,8%)	185 (13,2%)	158 (12,5%)	170 (14,5%)	1072 (14,8%)
Wszystkie hospitalizacje biorców KTx w Klinice [n, %]	973	1088	1343	1401	1269	1170	7244

Na podstawie powyższych danych oszacowano zapadalność na US i ZUM, które wynosiły odpowiednio: 23,2 / 1000 biorców nerek/ rok oraz 108 / 1000 biorców nerek / rok. US i ZUM rozpoznawane były ponadto w 1,37% (95% CI: 1,058% - 1,687%) i 10,2% (95% CI: 8,79% - 11,26%) wszystkich hospitalizacji (Tabela 10).

Tabela 10 - Szacunki epidemiologiczne dotyczące rocznego występowania ZUM i urosepsy w dolnośląskiej populacji biorców przeszczepu nerki objętych opieką Poradni Transplantacyjnej przy Klinice Nefrologii i Medycyny Transplantacyjnej w latach 2014-2019.

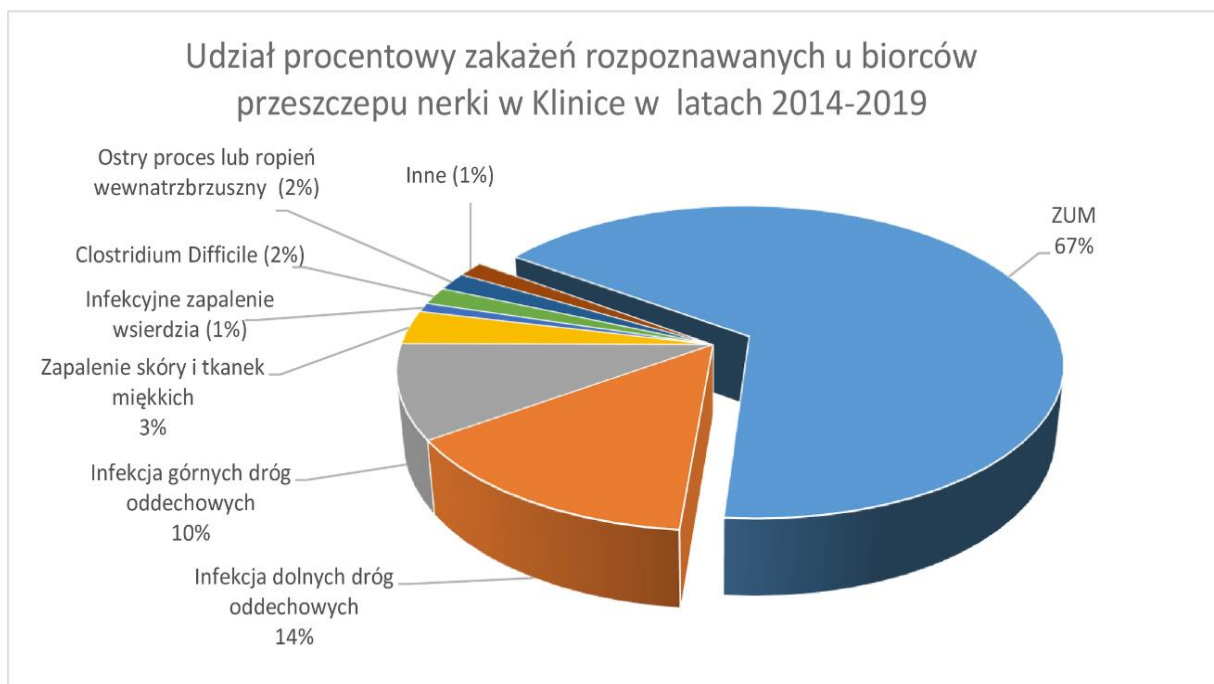
	<b>Roczna średnia :</b> [n / rok] 95% CI	<b>Szacowana roczna zapadalność:</b> [n / 1000 biorców/ rok] 95% CI	<b>Szacowany odsetek wszystkich hospitalizacji:</b> [średnia, 95% CI]
<b>Urosepsa</b>	23,2 (95% CI: 16,8 - 29,6)	21,1 (95% CI: 15,3 - 26,9)	1,89% 95% CI: 1,509% - 2,276%
<b>Sepsa</b>	27,2 (95% CI: 21,7 - 32,6)	24,7 (95% CI: 19,7 - 29,6)	2,22% (95% CI: 1,953% - 2,493%)
<b>ZUM</b>	119 (95% CI: 112 - 126)	108 (95% CI: 102 - 115)	10,02% (95% CI: 8,79% - 11,26%)
<b>Wszystkie infekcje</b>	179 (95% CI: 161 - 197)	162 (95% CI: 146 - 179)	14,96% (95% CI: 13,09% - 16,83%)

\*szacowane 95% przedziały ufności dla średniej częstości występowania odpowiednich jednostek chorobowych w odniesieniu do wszystkich hospitalizacji.

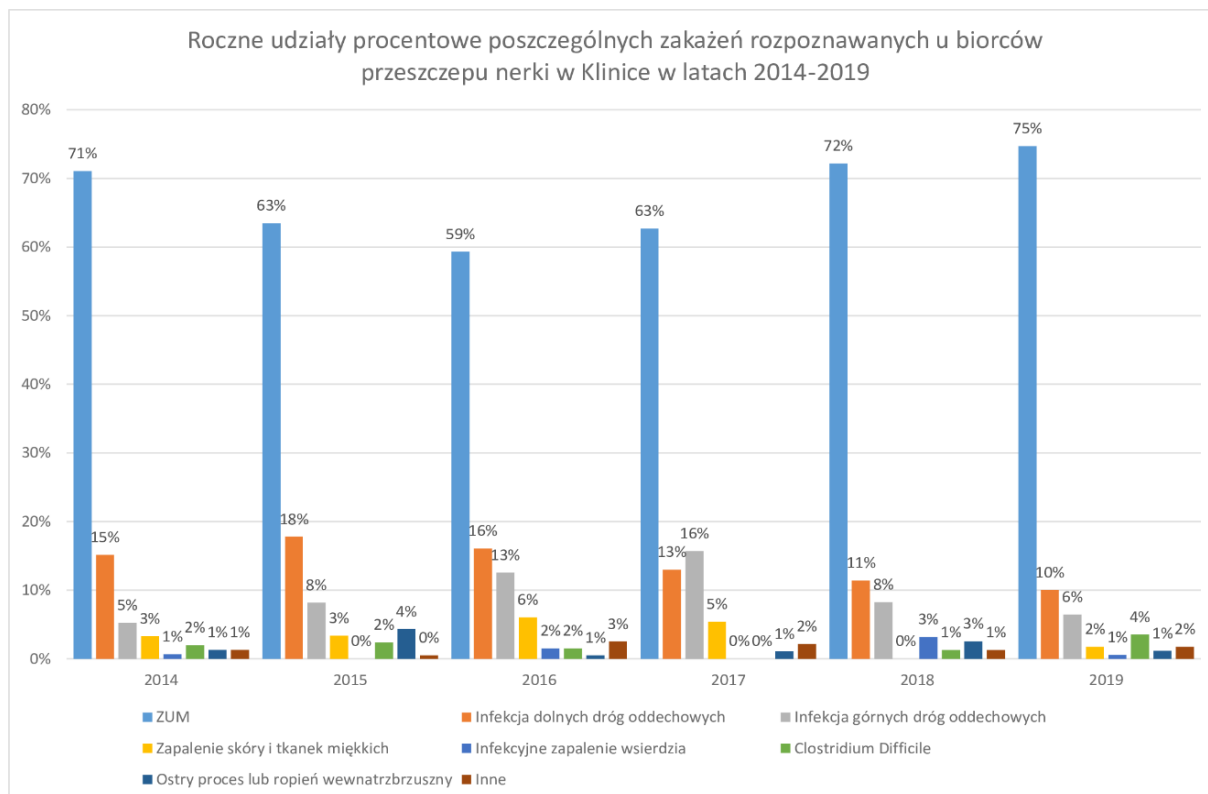
Analiza rodzajów infekcji występujących wśród biorców przeszczepu leczonych w klinice, wykazała że najczęściej występującą infekcją było zakażenie dróg moczowych, stanowiące około 67% (95% CI: 62% - 72%) wszystkich zakażeń. W następnej kolejności najczęstsze były kolejno infekcje dolnych dróg oddechowych (zapalenie płuc lub oskrzeli) i infekcje górnych dróg oddechowych. Ponadto ostre infekcje rozpoznawane były w ok. 15% wszystkich hospitalizacji w klinice. Skumulowane częstości występowania poszczególnych rodzajów zakażeń przedstawiono na wykresie kołowym na Rycinie 3, zaś roczne częstości na wykresie słupkowym na Rycinie 4.

Odpowiednie tabele z surowymi danymi odnoszącymi się do poniższych wykresów znajdują się w Sekcji 3 Suplementu. Wśród biorców przeszczepu nerki ZUM był ponadto odpowiedzialny za średnio 85% rozpoznanych przypadków sepsy.

Rycina 3 - Udział procentowy zakażeń rozpoznawanych u biorców przeszczepu nerki w Klinice w latach 2014 - 2019.



Rycina 4 – Roczne udziały procentowe poszczególnych zakażeń rozpoznawanych u biorców przeszczepu nerki w Klinice w latach 2014 – 2019.



## **4.5. Leczenie stosowanie u pacjentów z ZUM i urosepsą**

Tabela 11 przedstawia podsumowanie zmian w terapii immunosupresyjnej w ostrej fazie choroby jak i w fazie bezpośrednio po wypisie ze szpitala, a także rodzaj prowadzonej antybiotykoterapii.

### **4.5.1. Leczenie immunosupresyjne w ostrej fazie choroby**

W obu grupach (US i ZUM) odsetek pacjentów leczonych przed rozpoznaniem przy pomocy terapii trójlekowej wynosił 77,2% i 84%. Odsetek ten był istotnie wyższy w grupie kontrolnej gdzie wynosił 95% ( $p < 0,0001$ ). Wszyscy pacjenci leczeni schematem trójlekowym otrzymywali glikokortykosteroid (GKS), inhibitor kalcyneuryny (takrolimus lub cyklosporynę) oraz pochodną kwasu mykofenolowego. W ostrej fazie choroby w grupie US istotnie częściej podawano pacjentom dożylny bolus glikokortykosterydu (20-80mg metyloprednizonu) celem zapobiegania przełomowi nadnerczowemu oraz istotnie częściej stosowano ogólnopojętą czasową redukcję leczenia immunosupresyjnego. U pacjentów z urosepsą istotnie częściej zredukowano immunosupresję do izolowanej steroidoterapii (31,7% vs 2%,  $p < 0,0001$ ), częściej zredukowano terapię potrójną do podwójnej - zwykle odstawiając mykofenolan mofetylu (28,7% vs 17%,  $p = 0,0349$ ) i częściej zredukowano dawki leków ( u pacjentów u których nie odstawiano żadnego leku) (39,6% vs 20%,  $p = 0,0052$ ). U części pacjentów zredukowano czasowo również leczenie po wypisie ze szpitala ze względu na utrzymujące się cechy infekcji lub wysokie ryzyko kolejnej infekcji, jednak różnice w częstości tych modyfikacji nie były istotnie pomiędzy grupą US i ZUM.

### **4.5.2. Antybiotykoterapia w ostrej fazie choroby**

Istotne różnice obserwowano również w kontekście antybiotykoterapii w obu omawianych grupach. Istotnie dłuższy był przede wszystkim czas wewnątrzszpitalnej antybiotykoterapii w grupie US ( $p < 0,0001$ ). Istotnie niższa w grupie US była również częstość ogólnej odpowiedzi na stosowaną wyjściową antybiotykoterapię (54,5% vs 89%,  $p < 0,0001$ ). Brak odpowiedzi na antybiotyk zdefiniowano jako brak ustępowania



lub pogorszenie objawów i/lub brak spadku parametrów zapalnych po 3 dniach  
 dożylniej antybiotykoaterapii, skutkujące koniecznością zmiany antybiotyku.

Tabela 11 - Charakterystyka interwencji farmakologicznych w grupie ZUM i US.

<b>Farmakoterapia:</b>	<b>US (n=101)</b>	<b>ZUM (n=100)</b>	<b>GK (n=100)</b>	<b>Wartość p</b>
<b>Leczenie immunosupresyjne:</b>				
Trójlekowa immunosupresja przed przyjęciem do szpitala [n,%]*	78 (77,2%)	84 (84%)	95 (95%)	<0,0001
Pacjenci leczeni takrolimusem i cyklosporyną [n/n]	68/33	66/34	69/31	0,9363
Bolus metyloprednizonu i.v. w (20-80mg) przy rozpoznaniu infekcji [n,%]	75 (74,2%)	36 (36%)	-	<0,0001
Redukcja leczenia w ostrej fazie choroby [n,%]	101 (100%)	41 (41%)	-	<0,0001
Redukcja leczenia wyłącznie do steroidu [n, %]**	32 (31,7%)	2 (2%)	-	<0,0001
Redukcja schematu potrójnego do podwójnego [n, %]	29 (28,7%)	17 (17%)	-	0,0349
Utrzymanie leczenia z redukcją dawki leku lub leków [n, %]	40 (39,6%)	22 (20%)	-	0,0052
Redukcja leczenia po wypisie ze szpitala [n, %]	22 (21,8%)	17 (17%)	-	0,4762
Czasowe odstawienie jednego leku*** [n, %]	5 (4,9%)	1 (1%)	-	0,2183
Redukcja dawki jednego leku $\geq$ 50% LUB redukcja dawek 2 leków <50% [n, %]	9 (8,9%)	7 (7%)	-	0,7954
Redukcja dawki inhibitora kalcyneuryny na podstawie poziomu osoczowego [n, %]	16 (15,8%)	14 (14%)	-	0,8435
<b>Antybiotykoaterapia:</b>				
Czas antybiotykoaterapii [dni]	13 (10 - 14)	7 (6 - 10)	-	<0,0001
Rodzaj stosowanego antybiotyku****	-	-	-	
Amoksycylina z klawulonianem [n, %]	18 (16,7%)	47 (89,4%)	-	<0,0001
Piperacylina z tazobaktamem [n, %]	7 (57,1%)	5 (60%)	-	0,6207
Fluorochinolon [n, %]	4 (0%)	8 (62,5%)	-	0,1473
Cefalosporyna II generacji [n, %]	3 (66,6%)	6 (100%)	-	0,3333
Cefalosporyna III generacji [n, %]	25 (76%)	13 (92,3%)	-	0,4300
Karbapenem [n, %]	15 (100%)	10 (100%)	-	0,9999
Wankomycyna z beta-laktamem [n, %]	23 (26,1%)	2 (100%)	-	0,1741
Sumaryczna odpowiedź na antybiotyk [n, %]***	55 (54,5%)	89 (89%)	-	<0,0001
Profilaktyczna antybiotykoaterapia po wypisie [n, %]	58 (57,4%)	64 (64%)	-	0,3871
Czas antybiotykoaterapii po wypisie [dni]	10 (7 - 30)	10 (7 - 20)	-	0,5038

\*odsetek trójlekowej terapii immunosupresyjnej (GKS+takrolimus+MMF) nie różnił się istotnie pomiędzy grupą US i ZUM: p=0,1451.

\*\*dotyczy zarówno schematów potrójnych i podwójnych. \*\*\* dotyczy schematów trójlekowych.

\*\*\*\*w nawiasach podano odsetek przypadków, w których obserwowano odpowiedź na antybiotykoaterapię.

Częstości odpowiedzi na poszczególne antybiotyki były konsekwentnie niższe w grupie US (poza grupą w której stosowano karbapenemy oraz piperacylinę z tazobaktamem), jednak ze względu na małe licznosci poszczególnych podgrup nie osiągały one istotności statystycznej. Warto podkreślić tutaj zerową skuteczność cyprofloksacyny w leczeniu pacjentów z urosepsą. Częstość stosowania oraz długość antybiotykoterapii profilaktycznej po wypisie ze szpitala nie różniła się pomiędzy obydwojma grupami.

### **4.5.3. Leczenie wspomagające**

#### **4.5.3.1. Przetoczenia preparatów krwiopochodnych**

W grupie US w porównaniu do grupy ZUM stosowano 5-cio krotnie częściej przetoczenia preparatów krwiopochodnych (Tabela 5: 14,9% vs 3%,  $p=0,0070$ ). Głównym wskazaniem była anemizacja w przypadku aktywnego krwawienia z przewodu pokarmowego, gdzie przetaczano koncentrat krwinek czerwonych z ewentualnym jednoczesnym przetoczeniem osocza świeżo-mrożonego i/lub koncentratu krwinek płytkowych. Tylko w jednym przypadku przetaczano pacjentowi w sposób izolowany koncentrat krwinek płytkowych celem zapewnienia bezpiecznego poziomu płytek przed założeniem centralnego dostępu żylnego.

#### **4.5.3.2. Leczenie nerkozastępcze**

Spośród całej grupy US i ZUM, odpowiednio 17% i 1% pacjentów wymagało w przebiegu choroby rozpoczęcia leczenia nerkozastępczego w trybie ostrym (Tabela 5). W przypadku pacjentów z urosepsą, którzy hospitalizowani byli w OIT ( $n=5$ ) stosowano ciągłe techniki nerkozastępcze (głównie CVVHDF) według wewnętrznych protokołów oraz adekwatnie do wskazań. Z kolei pacjenci leczenia w ramach Kliniki Nefrologii i Medycyny Transplantacyjnej leczeni byli przy pomocy przerywanej hemodializy (IHD), zgodnie z protokołami lokalnej stacji dializ. Głównymi wskazaniami warunkującymi wdrożenie ostrej terapii nerkozastępczej była uremia  $>200\text{mg/L}$  lub narastająca hiperkalemia.

#### 4.6. Rokowanie wewnątrzszpitalne

W badanej populacji wystąpienie ZUM (niebędącego urosepsą) nie wiązało się ze śmiertelnością wewnątrzszpitalną, natomiast sepsa wtórna do ZUM obarczona była około 8% ryzykiem zgonu. Stąd podjęto próbę identyfikacji czynników obciążających rokowanie w tej grupie chorych. W Tabeli 12 zaprezentowano porównanie przypadków sepsy wtórnej do ZUM zakończonych zgonem (n=8) z grupą ozdrowieńców (n=93). W pierwszym przypadku zarejestrowano istotnie większy odsetek pacjentów obciążonych: przewlekłym zespołem wieńcowym, niewydolnością serca oraz udarem lub TIA. Wykazali oni również istotnie wyższe wartości wskaźnika CCI niż grupa ozdrowieńców.

Ponadto w czasie hospitalizacji w przypadkach zakończonych zgonem obserwowano istotnie niższe wartości wskaźnika oksygenacji Horowitza ( $PaO_2/FiO_2$ ), gorszy stan świadomości (skala GCS), częstszą potrzebę stosowania hemodializoterapii, częstsze występowanie ostrego uszkodzenia wątroby, AKI stopnia III, zastoju w krążeniu płucnym, hipotonii oraz infekcji szczepem wielolekoopornej bakterii.

Wartości punktowe wyliczone w skali SOFA były również istotnie wyższe w grupie zakończonej zgonem, przy czym najniższe wartości p ( $<0,0001$ ) zostały osiągnięte w przypadku maksymalnego wyniku SOFA oraz zmiany tego wskaźnika w przeciągu hospitalizacji (dSOFA). Pacjenci, których hospitalizacja kończyła się zgonem wykazywali również istotnie niższe wartości stężenia albuminy oraz białka całkowitego we krwi obwodowej. Obie grupy nie wykazały różnic w zakresie wartości badanych markerów tj. NLR, MLR, PLR i dNLR.

Tabela 12 - Charakterystyka porównawcza pacjentów z rozpoznaną urosepsą, których hospitalizacja zakończyła się zgonem lub ozdrowieniem.

	Zgon wewnątrzszpitalny (n=8)	Ozdrowieńcy (n=93)	Wartość p
<b>Dane podstawowe:</b>			
Wiek [lata]	66 (52 - 70)	58 (44 - 66)	0,1716
Płeć (M/K)	4/4	43/50	0,8693
BMI [kg/m <sup>2</sup> ]	24,2 (18,4 - 28,7)	25,6 (21,6 - 29,7)	0,5174
Długość hospitalizacji [dni]	19 (5 - 30)	13 (11 - 19)	0,8296
Wywiad nawracającego ZUM [n, %]	0 (0%)	29 (31,2%)	0,1433
Czas od KTx do rozpoznania [miesiące]	181 (138 - 235)	30,5 (4 - 123)	<0,0001

	<b>Zgon wewnatzszpitalny (n=8)</b>	<b>Ozdrowiecy (n=93)</b>	<b>Wartość p</b>
Wyściowe stężenie kreatyniny [mg/dL]	1,49 (1,07 - 1,94)	1,34 (1,11 - 1,88)	0,9255
Wyjściowy eGFR [ml/min/1,73m <sup>2</sup> ]	44,9 (28,3 - 62,0)	44,7 (30,9 - 58,0)	0,9999
<b>Najważniejsze choroby współistniejące:</b>			
Cukrzyca [n,%]	4 (50%)	41 (44,1%)	0,9619
Choroba naczyń obwodowych [n,%]	4 (50%)	17 (18,3%)	0,0954
Przewlekły zespół wieńcowy [n,%]	6 (75%)	24 (25,8%)	0,0080
Wywiad ostrego zespołu wieńcowego [n,%]	3(37,5%)	18 (19,4%)	0,4475
Wywiad niewydolności serca [n,%]	5 (62,5%)	10 (10,8%)	0,0006
Udar / TIA w wywiadzie [n,%]	5 (62,5%)	4 (4,3%)	<0,0001
POChP lub astma [n,%]	1 (12,5%)	3 (3,2%)	0,7293
CCI (Charlson-Comorbidity-Index)	7 (5,5 - 9,5)	4 (3 - 6)	0,0026
<b>Dane laboratoryjne:</b>			
Erytrocyty [*10 <sup>6</sup> /ul]	4,34 (3,84 - 4,73)	3,94 (3,46-4,32)	0,1488
Hemoglobina [g/dl]	12,6 (10,8 - 13,3)	11,4 (9,9 - 12,5)	0,1561
MCH [pg]	28,1 (27,1 - 30,3)	29 (27,9 - 30,1)	0,3959
MCV [fL]	89,5 (82,2 - 91,5)	88,7 (85,5 - 92,9)	0,5738
Płytki krwi [*10 <sup>3</sup> /ul]	107,5 (67 - 226)	177 (142 - 241)	0,0727
Leukocyty [*10 <sup>3</sup> /ul]	13,47 (10,43 - 14,26)	12,41 (8,13 -	0,5654
Neutrofile [*10 <sup>3</sup> /ul]	11,19 (8,96 - 12,79)	9,89 (5,96 - 15,54)	0,4911
Lymfocyty [*10 <sup>3</sup> /ul]	0,74 (0,40 - 0,87)	0,68 (0,44 - 1,23)	0,5918
Monocyty [*10 <sup>3</sup> /ul]	0,67 (0,38 - 1,10)	0,83 (0,57 - 1,13)	0,4074
Albuminy [g/dl]	2,3 (2,1 - 3,1)	3,3 (2,9 - 3,6)	0,0021
Białko całkowite [g/dl]	4,7 (4,2 - 5,5)	5,7 (5,3 - 6,2)	0,0137
Sód [mmol/l]	135 (131 - 137)	137 (133 - 140)	0,1372
Potas [mmol/l] *	5,17 (4,23 - 6,10)	4,52 (4,19 - 5,05)	0,2399
CRP [mg/l]	165 (86 - 236)	190 (123 - 257)	0,5909
PCT [ng/ml]	26,6 (0,31 - 37,15)	5,02 (0,92 - 20,3)	0,5678
Kreatynina [mg/dL]*	3,38 (2,91 - 3,61)	2,34 (1,61 - 3,42)	0,0420
Mocznik [mg/dl]*	198 (137 - 261)	96 (59 - 140)	0,0004
Kwas moczowy [mg/dl]	8,35 (5,7 - 10,2)	7,5 (6,2 - 9,1)	0,6961
ALAT [IU/l]	29,5 (18,5 - 46)	23 (14 - 36)	0,2955
ASPAT [IU/l]	37,5 (25 - 51)	21 (17 - 36)	0,0417
Bilirubina [mg/dl]*	1,5 (1,2 - 2,65)	0,6 (0,5 - 1,0)	0,0021
ALP [IU/l]	148 (102 - 306)	92 (71 - 110)	0,0055
GGTP [IU/l]	105 (53 - 378)	38 (26 - 82)	0,1291
Glukoza [mg/ml]	116 (85 - 198)	124 (103 - 194)	0,5249

	Zgon wewnątrzszpitalny (n=8)	Ozdrowieńcy (n=93)	Wartość p
NLR	15,6 (12,0 - 36,5)	14,7 (7,0 - 22,9)	0,3261
PLR	186 (137 - 303)	248 (155 - 394)	0,4520
MLR	0,93 (0,77 - 1,36)	1,11 (0,72 - 1,74)	0,5488
dNLR	6,46 (4,77 - 11,54)	6,07 (3,32 - 9,27)	0,3791
<b>Dane kliniczne:</b>			
Wynik w skali SOFA-score:			
SOFA przy przyjęciu	5,5 (4 - 10,5)	4 (3 - 5)	0,0394
Maksymalny wynik SOFA	11 (8,5 - 14)	4 (3 - 5)	<0,0001
dSOFA podczas hospitalizacji**	3 (2 - 5,5)	0 (0 - 0)	<0,0001
Niewydolność oddechowa [n,%]	7 (87,5%)	19 (20,4%)	0,0002
PaO2/FiO2	213 (153 - 303)	357 (328 - 376)	0,0001
Nowa małopłytkowość [n,%]	5 (62,5%)	27 (29%)	0,1196
PLT <150 tys/ul [n, %]*	1 (12,5%)	19 (20,4%)	0,9380
PLT <100 tys/ul [n, %]*	4 (50%)	8 (8,6%)	0,0037
Stan świadomości w skali GCS *	12 (9 - 12)	14 (13 - 15)	<0,0001
Ostre uszkodzenie wątroby [n,%]	5 (62,5%)	5 (5,4%)	<0,0001
MAP [mmHg]*	70 (67 - 100)	93 (87 - 100)	0,1562
MAP <70 mmHg [n, %]	3 (37,5%)	7 (7,5%)	0,0351
Stosowanie wazopresorów [n,%]	4 (50%)	2 (2,2%)	<0,0001
AKI [n,%]	8 (100%)	68 (73,1%)	0,2064
AKI stopień 1 [n,%]	0 (0%)	39 (41,9%)	0,0501
AKI stopień 2 [n,%]	1 (12,5%)	15 (16,1%)	0,8144
AKI stopień 3 [n,%]	7 (87,5%)	14 (15,1%)	<0,0001
Inicjacja RRT [n,%]	7 (87,5%)	10 (10,8%)	<0,0001
Infekcja szczepem MDR [n, %]	6 (75%)	29 (31,2%)	0,0347
Zastój w krążeniu płucnym* [n, %]	6 (75%)	15 (16,1%)	0,0005
Obrzęki obwodowe* [n, %]	4 (50%)	17 (18,3%)	0,0954
Utрудnienie odpływu moczu*** [n, %]	3 (37,5%)	21 (22,6%)	0,6041
Przyjęcie do OIT [n, %]	3 (37,5%)	2 (2,2%)	0,0004

Wartości badań laboratoryjnych przedstawiają wartości wyjściowe, poza parametrami oznaczonymi „\*\*”.

\*przedstawione wartości parametrów odpowiadają wartościom ekstremalnym w przebiegu urosepsy.

\*\*dSOFA oznacza różnicę pomiędzy maksymalną a wyjściową wartością punktową osiągniętą w skali SOFA.

Ze względu na relatywnie mały rozmiar grupy US oraz małą ilość hospitalizacji zakończonych obserwacją zgonu, odstąpiono od wykonywania wieloczynnikowej analizy logistycznej.

Tabela 13 przedstawia wyniki analizy krzywych ROC dla predyktorów wewnątrzszpitalnego zgonu u chorych z urosepsą. Spośród badanych markerów systemowej odpowiedzi zapalnej, najlepszą wartość rokowniczą w przewidywaniu zgonu wykazał NLR (AUC=0,749) dla wartości odcięcia >11,45. Podobną precyzję klasyfikacyjną wykazał również dNLR z punktem odcięcia >3,8 i AUC=0,733.

Istotnymi statystycznie predyktorami zgonu okazał się również szereg innych czynników: maksymalna wartość w skali SOFA ( $_{max}SOFA$ ), dSOFA (maksymalny rejestrowany wzrost w punktacji SOFA), wskaźnik oksygenacji Horowitza oraz parametry biochemiczne: stężenia mocznika, bilirubiny, albuminy czy białka całkowitego w surowicy krwi. Zmiana kosztów błędnej klasyfikacji w analizie ROC nie wniosła zmian do otrzymywanych wyników ani punktów odcięcia. Dokładną analizę wartości rokowniczej skali SOFA przedstawiono w kolejnym podrozdziale.

Tabela 13 - Analiza ROC celem określenia istotnych predyktorów zgonu wewnątrzszpitalnego i ich odpowiedniego punktu u pacjentów z urosepsą.

	<b>Punkt Youden'a</b>	<b>AUC</b>	<b>95% CI</b>	<b>SE</b>	<b>Wartość p</b>
Maksymalna wartość w skali SOFA ( $_{max}SOFA$ )	$\geq 7$	0,964	0,93 - 1,0	0,02	<0,0001
dSOFA	$\geq 2$	0,906	0,76 - 1,0	0,08	<0,0001
Wartość w skali SOFA przy przyjęciu	$\geq 5$	0,718	0,50 - 0,94	0,11	0,0504
Mocznik [mg/dL]	$\geq 110$	0,909	0,83 - 0,99	0,04	<0,0001
PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub>	$\leq 305$	0,877	0,756 - 0,998	0,06	<0,0001
PLT [ $\cdot 10^3$ /ul]	$\leq 127$	0,709	0,467 - 0,951	0,12	0,0910
MAP [mmHg]	$\leq 70$	0,692	0,437 - 0,946	0,13	0,1399
Bilirubina [mg/dL]	$\geq 1,4$	0,846	0,688 - 1,000	0,081	<0,0001
Albumina [g/dL]	$\leq 2,8$	0,883	0,771 - 0,994	0,057	<0,0001
Białko całkowite [g/dL]	$\leq 5,5$	0,823	0,647 - 0,999	0,09	0,0003
NLR	$\geq 11,45$	0,749	0,624 - 0,874	0,064	0,0001
PLR	$\geq 165$	0,492	0,288 - 0,696	0,104	0,9382
MLR	$\geq 0,711$	0,576	0,41 - 0,742	0,085	0,3711
dNLR	$\geq 3,8$	0,733	0,607 - 0,859	0,064	0,0003

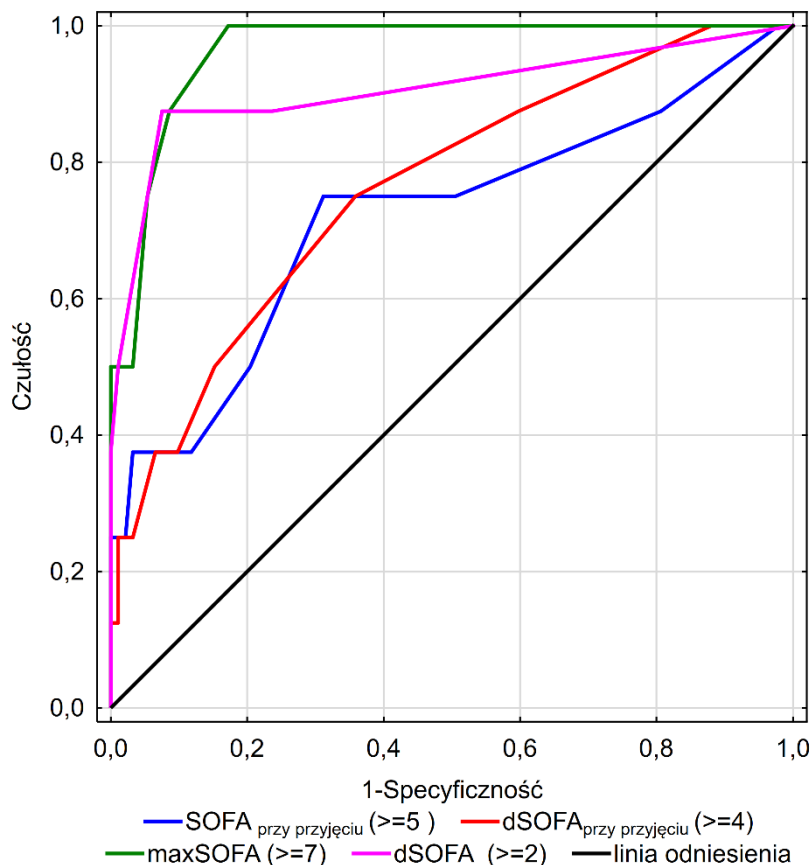
Jak widać, pochodne skali SOFA były w tej analizie najsilniejszymi predyktorami zgonu wewnątrzszpitalnego. Pozostałe parametry biochemiczne i kliniczne wykazały również dobrą wartość prognostyczną z AUC w granicach

0,7-0,9. Spośród badanych markerów systemowej odpowiedzi zapalnej NLR okazał się być najsilniejszym predyktorem zgonu z punktem odcięcia  $>11,45$  i  $AUC=0,749$ .

#### 4.7. Wartość rokownicza skali SOFA w odniesieniu do rokowania wewnątrzszpitalnego

Mając na uwadze specyfikę chorych po przeszczepieniu nerki (występowanie dużych wahań stężenia kreatyniny) analizie poddano nie tylko wartości skali SOFA przy przyjęciu ( $SOFA_{\text{przy przyjęciu}}$ ) oraz jej maksymalne wartości ( $_{\text{max}}SOFA$ ), ale również pochodne tych wartości. Z dostępnych danych wyliczono wyjściowe wartości SOFA sprzed infekcji (ze względu na wyjściowe wysokie wartości stężenia kreatyniny w części przypadków) a następnie wartości skorygowane wartości SOFA z przyjęcia ( $dSOFA_{\text{przy przyjęciu}}$ ). Ponadto wyliczono również różnicę wartości maksymalnych i wyjściowych w skali SOFA w przebiegu hospitalizacji ( $dSOFA$ ). Wyniki opisanej analizy ROC przedstawiono na Rycinie 5. Punkt Youdena wyliczony dla krzywej każdego z parametrów podano w legendzie pod wykresem.

Rycina 5 - Wykres ilustrujący krzywe ROC dla wartości predykcyjnej pochodnych punktowych skali SOFA w przewidywaniu 28-dniowego zgonu.



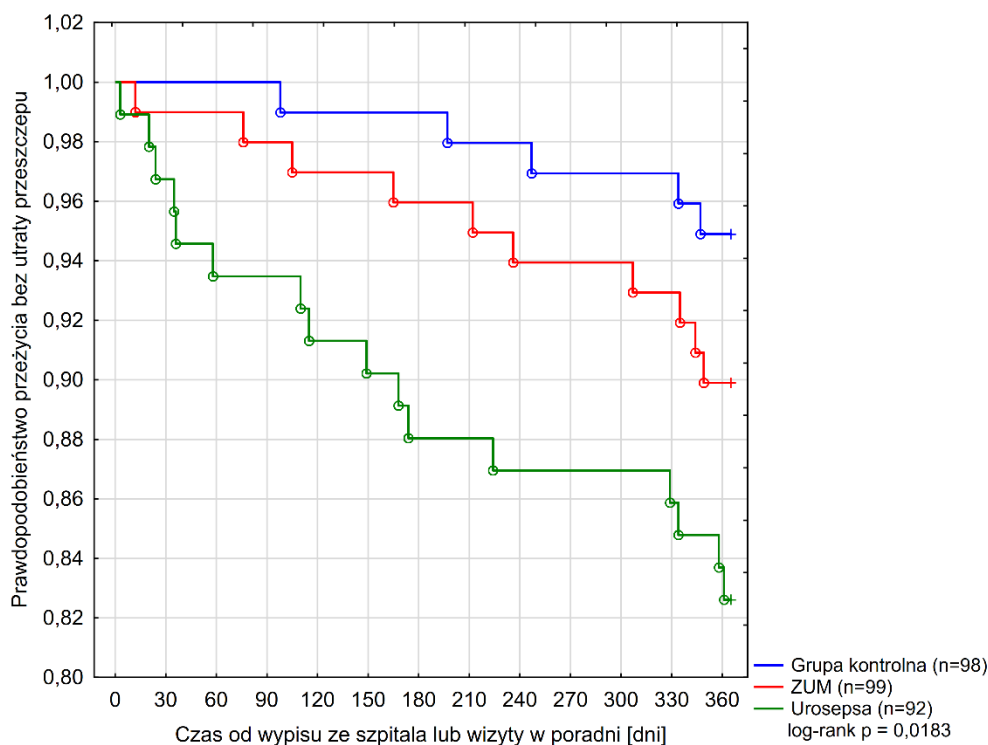
Najlepszą wartość prognostyczną wykazały tutaj  $\text{maxSOFA}$  oraz  $\text{dSOFA}$ , zaś pozostałe dwa parametry wykazały istotnie gorszą wartość klasyfikacyjną.

Wzrost punktacji w skali SOFA ( $\text{dSOFA}$ ) w przeciągu hospitalizacji o  $\geq 2$  punkty rozpoznawał przypadki zakończone 28-dniowym zgonem z czułością 87,5 % i specyficznoscią 92,5 %. Podany punkt odcięcia klasyfikował chorych z urosepsą w grupę chorych o podwyższonym - 50% ryzyku 28-dniowego zgonu. W pozostałej grupie pacjentów ryzyko zgonu było znacznie niższe i wynosiło 1,15%. Z kolei  $\text{maxSOFA} \geq 7$  wykazał 100% czułość i 82,8% specyficznosc w rozpoznawaniu 28-dniowego zgonu.

#### 4.8. Rokowanie odległe

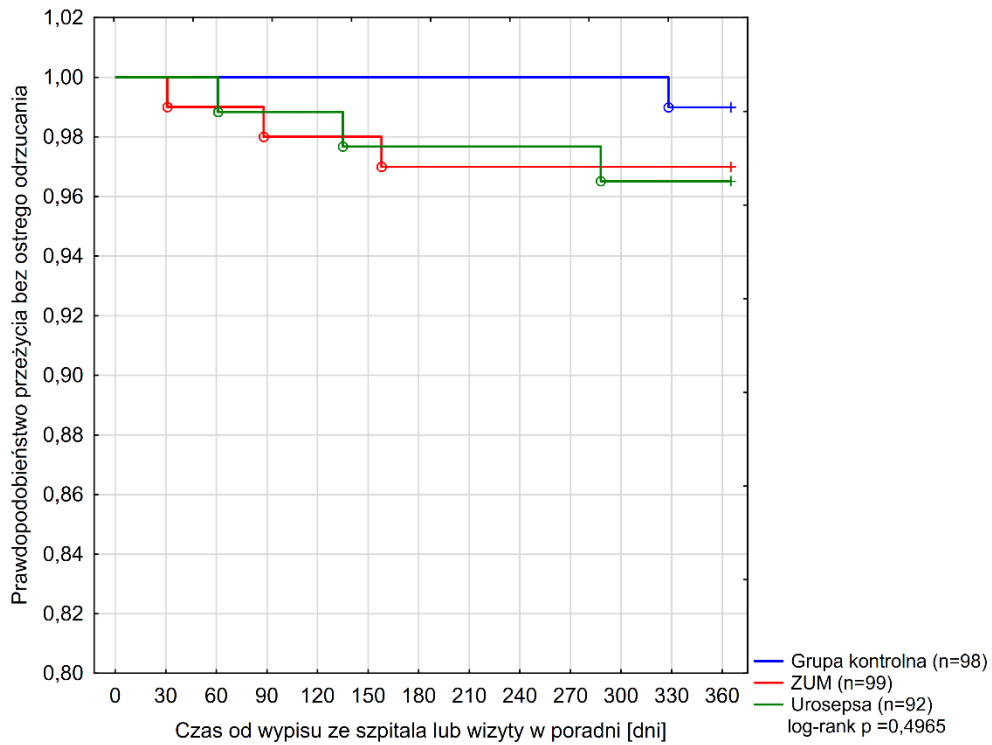
W badaniu nie stwierdzono różnic w skumulowanej rocznej śmiertelności po wypisie ze szpitala ani w częstościach występowania ostrego odrzucania. Zarejestrowano łącznie 7 przypadków ostrego odrzucania przeszczepu, z czego 3 zakończyły się natychmiastową utratą czynności przeszczepu pomimo leczenia. Pozostałe 4 przypadki udało się opanować za pomocą pulsów metyloprednizolonu (tylko w jednym rejestrowano po 9ciu miesiącach utratę przeszczepu).

Rycina 6 - Wykres Kaplana-Meiera dla rocznego przeżycia bez utraty przeszczepu dla grup badanych.

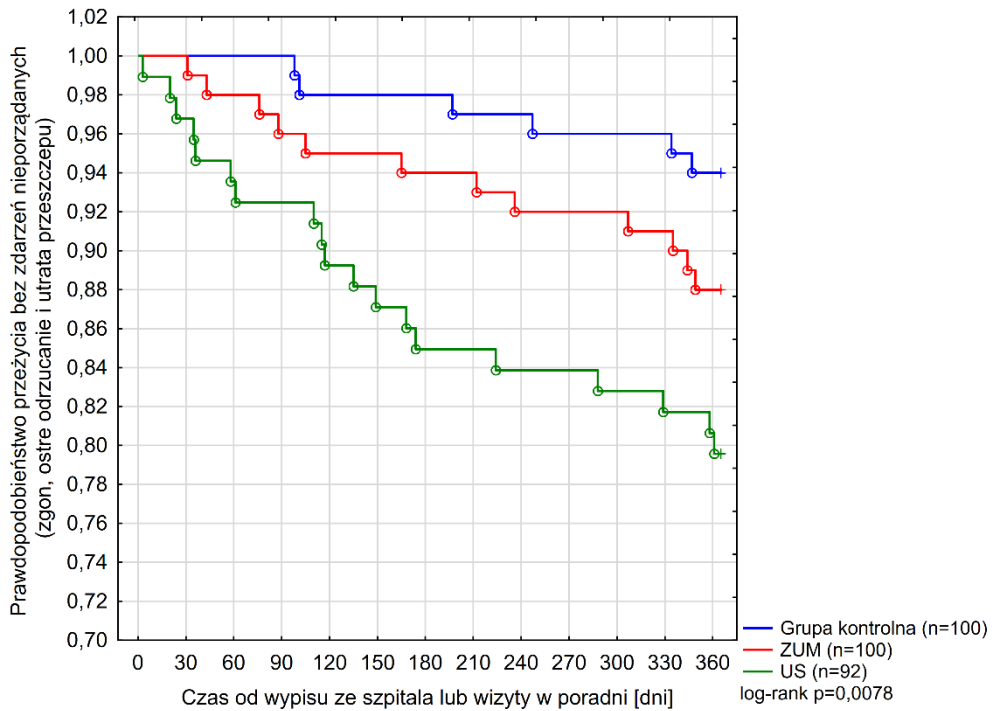




Rycina 7 - Wykres Kaplana-Meiera dla rocznego przeżycia bez ostrego odrzucania przeszczepu dla grup badanych.



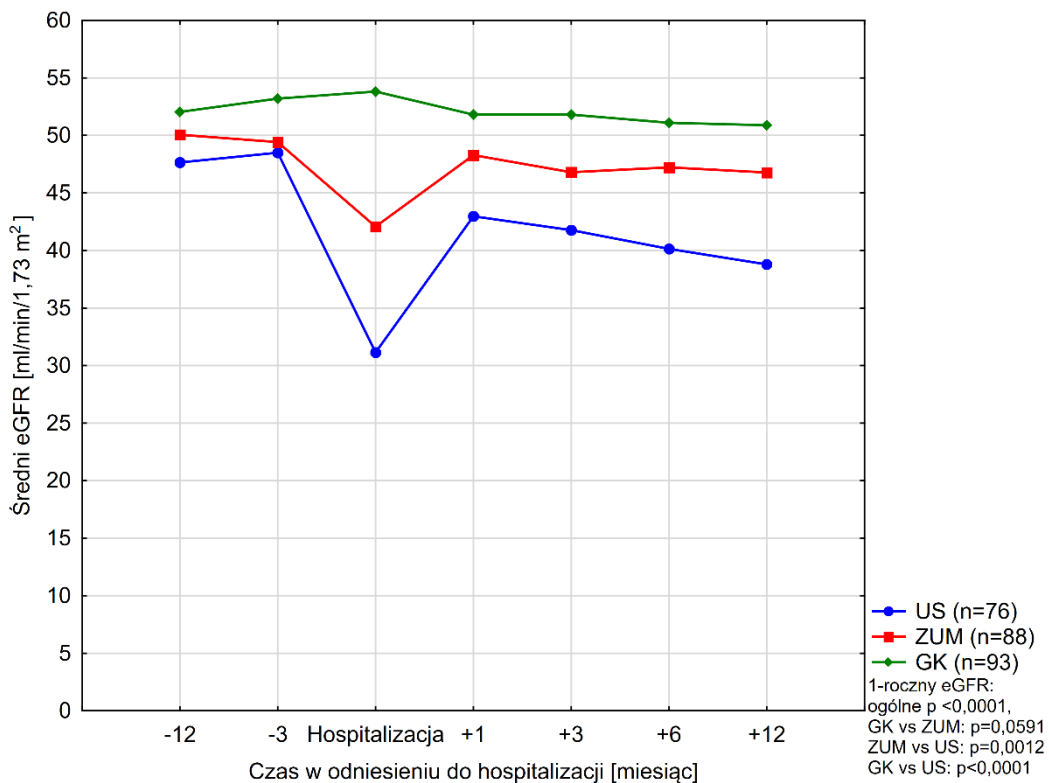
Rycina 8 - Wykres Kaplana-Meiera dla rocznego przeżycia bez zdarzeń nieporządkanych (zgon, utrata przeszczepu i ostre odrzucanie) dla grup badanych.



Jednocześnie zaobserwowano istotnie częstsze występowanie utraty przeszczepu w grupie US (17,4% vs ZUM: 10,1% vs GK: 5% ,  $p=0,0183$ ). Występowanie utraty przeszczepu i ostrego odrzucania w czasie obserwacji zilustrowano na wykresie Kaplana-Meiera na Rycinie 6 i 7. Skumulowane prawdopodobieństwo rocznego przeżycia bez niepożądanych zdarzeń po wypisie ze szpitala (tzn.: zgon, ostre odrzucanie, utrata przeszczepu) przedstawiono na Rycinie 8. Ryzyko wystąpienia takiego złożonego punktu końcowego było istotnie wyższe w grupie US w porównaniu do pozostałych grup ( $p=0,0078$ ).

Ponadto porównanie wartości eGFR we wszystkich grupach (po wyłączeniu pacjentów którzy utracili przeszczep) wykazało istotnie większy spadek eGFR w grupie US oraz ZUM po roku od wypisu w porównaniu do GK. Najniższe wartości 1-rocznego eGFR obserwowano u chorych z urosepsą, następnie z ZUM, zaś najwyższe wartości prezentowali pacjenci z grupy kontrolnej. Na Rycinach 9 i 10 przedstawiono wykresy eGFR w czasie, od 12 miesięcy przed hospitalizacją, do 12 miesięcy po niej, przy czym na Ryc. 10 dokonano rozróżnienia na pacjentów z powtórłą urosepsą w okresie obserwacji.

Rycina 9 - Wykres średnich wartości eGFR dla grup w czasie.



Wystąpienie 2 epizodów urosepsy nie wiązało się z istotnym pogorszeniem 1-letniego eGFR w stosunku do 1 epizodu ( $p=0,7767$ ). Ponadto dokonano również porównania wartości eGFR sprzed oraz po roku od hospitalizacji we wszystkich trzech grupach, stwierdzając istotną statystycznie różnicę ( $p<0,0001$ ) dla grupy US oraz ZUM, oraz brak różnic eGFR w tym zakresie dla chorych bez wywiadu ZUM (Tabela 14).

Rycina 10 - Wykres średnich wartości eGFR dla grup w czasie, z rozróżnieniem na 1 i 2 epizody US w czasie roku obserwacji.

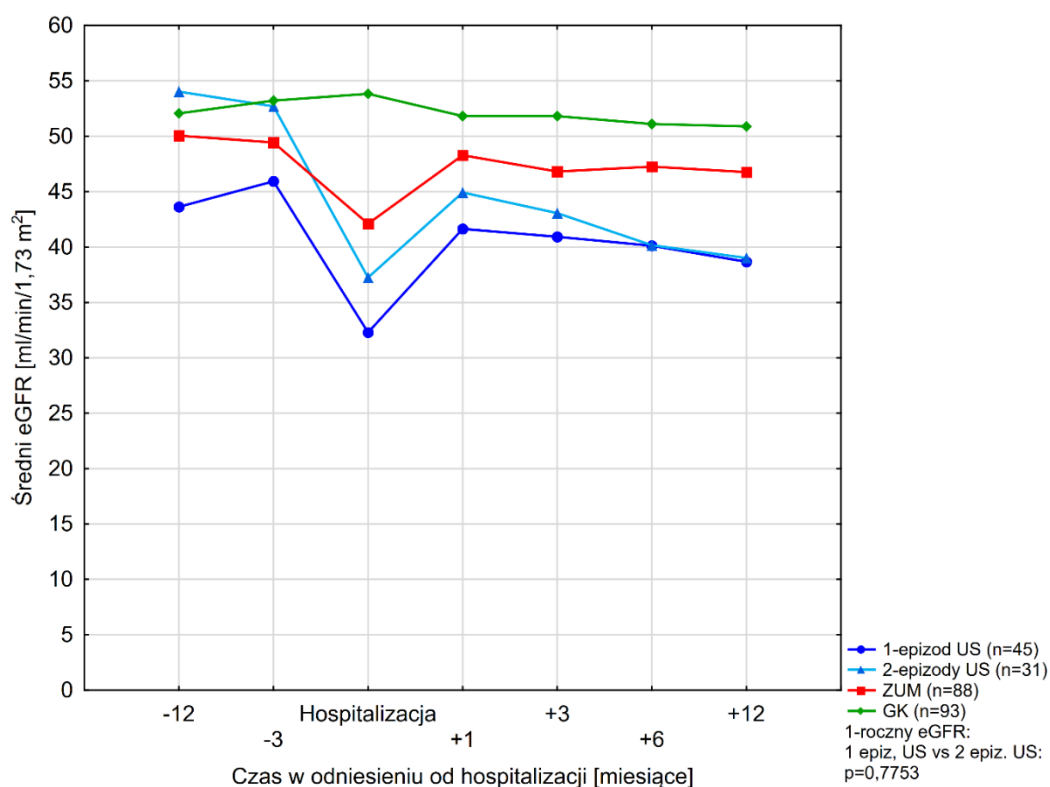
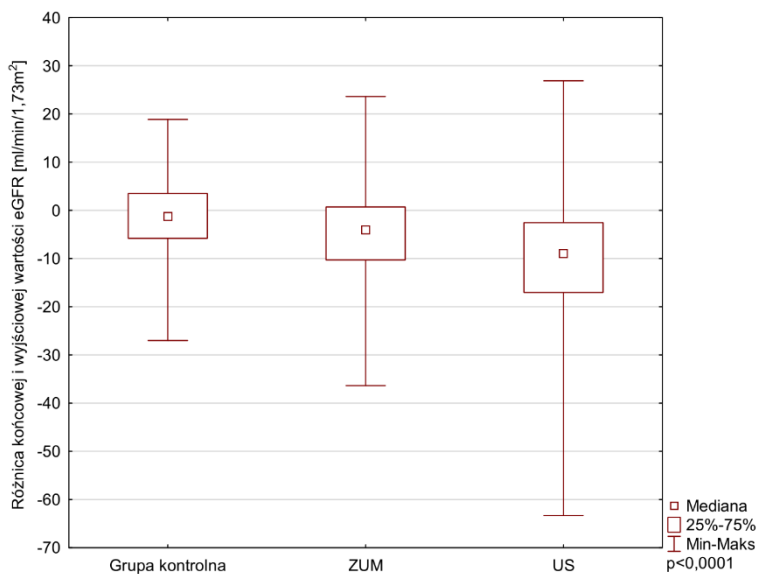


Tabela 14 - Średnie wartości eGFR w grupach badanych w określonych odstępach czasowych.

Wartości eGFR w czasie*:	US (n=76)	ZUM (n=88)	GK (n=93)	Wartość p
eGFR -12 miesięcy	47,6 ±15,61	50,1 ±14,25	52,0 ±13,53	0,1994
eGFR -3 miesiące	48,5 ±15,27	49,4 ±13,49	53,2 ±13,42	0,0778
eGFR +1 miesiąc	42,9 ±14,29	48,3 ±16,57	52,9 ±15,01	<0,0001
eGFR +3 miesiące	41,8 ±14,81	46,8 ±14,91	51,8 ±14,02	<0,0001
eGFR +6 miesięcy	40,1 ±14,3	47,2 ±15,26	51,1 ±13,73	<0,0001
eGFR +12 miesięcy	38,8 ±15,57	46,8 ±15,28	50,9 ±13,80	<0,0001
wartość p (porównanie wartości wyjściowych i końcowych eGFR)	<0,0001	0,0016	0,5723	

\*z analizy wykluczono pacjentów u których obserwowano utratę przeszczepu nerkowego w okresie obserwacji. Podane miesiące odnoszą się do punktu „0” tzn. rozpoznania US, ZUM lub wizyty w poradni dla GK.

Rycina 11 – Różnice pomiędzy wyjściową a końcową wartością eGFR w poszczególnych grupach.

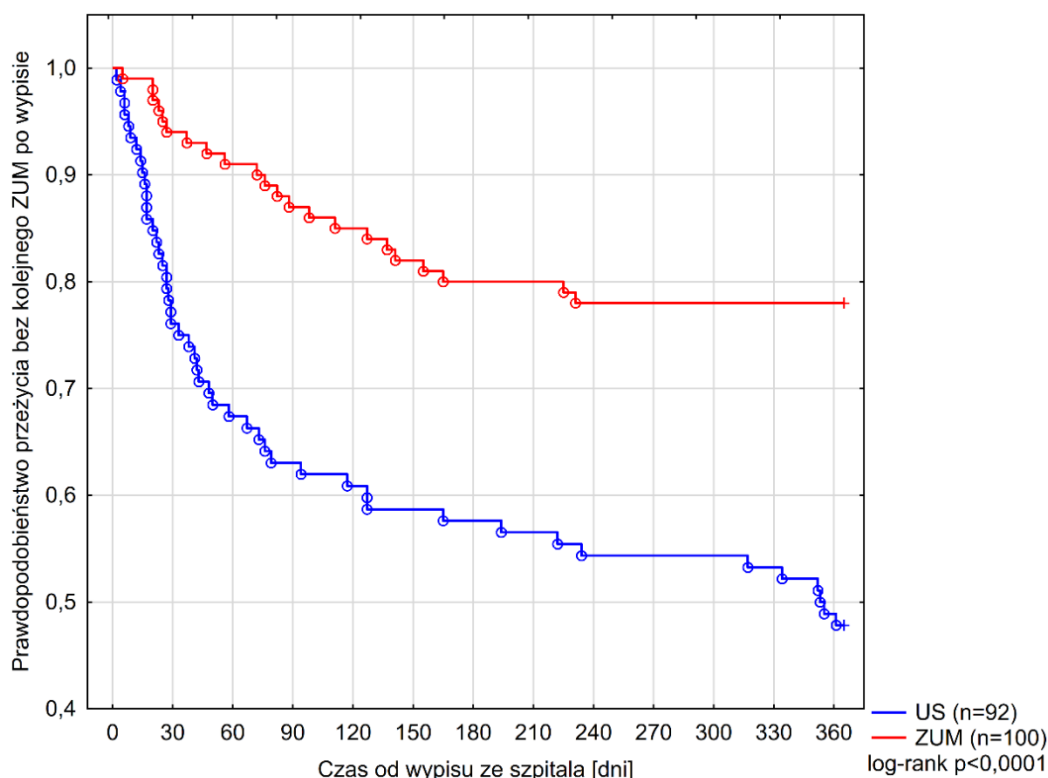


Bez względu na różnicę eGFR sprzed i po hospitalizacji w każdej grup została przedstawiona na wykresie na Rycinie 11. Analiza drugorzędowych punktów końcowych wykazała statystycznie istotnie częstsze wystąpienie nawrotu ZUM w grupie US w porównaniu do grupy ZUM (16,3% vs 1%,  $p=0,0008$ ) oraz częstsze kumulatywne wystąpienie

kolejnego epizodu ZUM w obserwacji rocznej (47,5% vs 22%,  $p<0,0001$ ).

Ponowne wystąpienie urosepsy wśród ozdowieńców zarejestrowano w 36 (39,1%) przypadkach. Rycina 11 ilustruje wykres Kaplana-Meiera dla skumulowanego wystąpienia ZUM po wypisie ze szpitala w grupie US oraz ZUM.

Rycina 12 - Wykres Kaplana-Meiera dla rocznego przeżycia bez epizodu ZUM.



Warto tutaj zauważyć, że ryzyko ponownego wystąpienia ZUM po wcześniejszym epizodzie ZUM lub US obecne było największe w czasie pierwszych 4-6 miesięcy od wypisu, a następnie znacznie spadało.

Tabela 15 przedstawia wyniki wieloczynnikowej analizy regresji liniowej, przeprowadzonej celem identyfikacji czynników, które niezależnie wpływają na 1-roczną wartość eGFR w badanej populacji. Wystąpienie AKI w przebiegu zarówno urosepsy jak i ZUM, zostało zidentyfikowane jako niezależny i najsilniejszy predyktor 1-rocznego eGFR. Rozpoznanie AKI oraz sepsy wiązało się z niezależnym średnim spadkiem wartości eGFR o odpowiednio 5,11 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> i 2,23 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> w czasie rocznej obserwacji. Ponadto warto zaznaczyć, że podane wartości HR dla ww. czynników skorygowane są względem wyjściowego eGFR który również został włączony do analizy. Czas od przeszczepu, ilość niezgodności w układzie HLA oraz trójlekkowe leczenie immunosupresyjne nie pozostały w tej analizie niezależnymi predyktorami funkcji filtracyjnej przeszczepu.

Tabela 15 - Wieloczynnikowa analiza regresji liniowej dla predyktorów 1-rocznej wartości eGFR.

	Jednoczynnikowa wartość p	Wieloczynnikowa wartość p	Współczynnik regresji	95% CI
Wyjściowy eGFR*	<0,0001	<0,0001	0,797	0,704 - 0,896
Czas od przeszczepu do włączenia do badania [miesiące]	0,0120	0,1259	-	-
Suma niezgodności w układzie HLA-AB i -DR [0-2/3-4/5-6]	0,0308	0,7327	-	-
Trójlekkowe leczenie immunosupresyjne w momencie włączenia do badania [poziom: TAK]	0,0130	0,4588	-	-
Przebyta urosepsa [poziom: TAK]	<0,0001	0,0116	-2,55	(-0,52) - (-4,10)
Rozpoznanie AKI związanego z ZUM [poziom: TAK]	<0,0001	<0,0001	-5,28	(-2,90) - (-6,36)

Skorygowany R<sup>2</sup> = 0,6478; 95% CI: 0,5803 - 0,7153; p<0,0001.

\*wyjściowy eGFR zdefiniowany analogicznie do Tabeli 1 i 3.

Tabela 16 przedstawia analizę proporcjonalnego Hazardu Coxa przeprowadzoną celem identyfikacji czynników ryzyka utraty przeszczepu nerkowego w rocznej obserwacji. Niezależnymi czynnikami ryzyka utraty przeszczepu w całej populacji były AKI (HR=6,31), nawrót FSGS w nerce przeszczepionej (HR=6,22). Ponadto w analizie istotnym czynnikiem ryzyka utraty przeszczepu okazało się również odstawienie leczenia immunosupresyjnego w ostrej fazie infekcji do poziomu izolowanej sterydoterapii (HR=7,82) oraz stosowanie przetoczeń preparatów krwinkowych (HR= 5,76).

Tabela 16 - Wieloczynnikowy model proporcjonalnych hazardów Coxa dla predyktorów utraty przeszczepu w obserwacji rocznej.

	Jednoczynnikowa wartość p	Wieloczynnikowa wartość p	HR	95% CI
Czas od przeszczepu do włączenia do badania [miesiące]	0,0010	0,0651	-	-
Rozpoznanie AKI związanego z ZUM [poziom: TAK]	<0,0001	0,0140	6,31	1,45 - 27,5
Nawrót FSGS w przeszczepie [poziom: TAK]	<0,0001	0,0016	6,23	1,99 - 19,44
Redukcja leczenia immunosupresyjnego w czasie ZUM do samego sterydu [poziom: TAK]	<0,0001	<0,0001	7,82	3,18 - 19,25
Transfuzja składników krwipochodnych w czasie hospitalizacji [poziom: TAK]	<0,0001	0,0005	5,76	2,16 - 15,3
Wystąpienie ZUM [poziom: TAK]	0,0340	0,0977	-	-

Skorygowany  $R^2 = 0,8925$ ; 95% CI = 0,8706 - 0,9164;  $p < 0,0001$ .

Analogiczną analizę, przedstawioną w tabeli poniżej, przeprowadzono również dla pacjentów z ZUM i US, celem identyfikacji czynników najbardziej obciążających rokowanie (wykres Kaplana Meiera przedstawiono na Rycinie 7). Niezależnymi predyktorami wystąpienia złożonego punktu końcowego (zgon, utrata przeszczepu oraz ostre odrzucanie) były: stężenie albumin poniżej <3,42 g/dL (HR= 2,24), wartość NLR przy przyjęciu >14,42 (HR= 1,014), okołoprzeszczepowe leczenie indukcyjne (HR= 3,87), nawrót FSGS (HR= 5,45), transfuzje preparatów krwipochodnych (HR = 6,2), AKI (HR= 4,7) i odstawienie leczenia

immunosupresyjnego w ostrej fazie infekcji do poziomu izolowanej sterydoterapii (HR= 7,5) - Tabela 17.

W przebiegu opracowania wyników dokonano również analizy czynników wpływających na wystąpienie kolejnego epizodu ZUM po wcześniejszym ZUM lub US. Wyniki regresji hazardów Cox'a dla predyktorów tego zjawiska przedstawiono w Tabeli 18.

Tabela 17 - Wieloczynnikowy model proporcjonalnych Hazardów Cox'a dla predyktorów wystąpienia złożonego punktu końcowego (zgon, utrata przeszczepu i ostre odrzucanie) wśród pacjentów z ZUM i US.

	Jednoczynnikowa wartość p	Wieloczynnikowa wartość p	HR	HR 95% CI
Stężenie albumin ( <i>cut-off</i> : <3,42) [g/dl]	<0,0001	0,0306	2,242	1,079 - 4,65
NLR przy przyjęciu* ( <i>cut-off</i> : >14,42)	0,0018	0,0123	1,015	1,003 - 1,026
Leczenie indukcyjne [poziom: TAK]	<0,0000	0,0157	3,87	1,290 - 11,61
Nawrót FSGS w przeszczepie [poziom: TAK]	<0,0001	0,0053	5,445	1,653 - 7,93
Transfuzja składników krwiopochodnych w czasie hospitalizacji [poziom: TAK]	<0,0001	<0,0001	6,206	2,684 - 14,35
Rozpoznanie AKI związanego z ZUM [poziom: TAK]	<0,0001	0,0447	4,707	1,037 - 21,35
Redukcja leczenia immunosupresyjnego w czasie ZUM do samego sterydu [poziom: TAK]	<0,0001	0,0002	7,547	2,700 - 21,09
Potrójne leczenie immunosupresyjne [poziom: TAK]	0,0012	0,8367	-	-

Skorygowane R<sup>2</sup>= 0,9390, 95% CI: 0,9213 - 0,9567, p<0,0001.

\*w analizie użyto log<sub>2</sub> - transformowanej zmiennej celem uzyskania normalności.

Niezależnymi predyktorami wystąpienia kolejnego ZUM pozostały: urosepsa (HR~ 3), infekcja szczepem MDR (HR~ 2) i wywiad nawracającego ZUM (HR~2). Wrodzona wada układu moczowo-płciowego, wczesny ZUM (tzn. <6 miesięcy po KTx), wyjściowy eGFR nie pozostały w tej analizie niezależnymi predyktorami omawianego zjawiska. Natomiast płeć, intensywność stosowanej immunosupresji, wielochorobowość ani profilaktyczna antybiotykoterapia po wypisie ze szpitala nie były związane z częstością występowania ZUM nawet w analizie jednoczynnikowej.

Tabela 18 - Wieloczynnikowa analiza hazardów Coxa dla predyktorów wystąpienia kolejnego ZUM w czasie rocznej obserwacji.

	Jednoczynnikowa wartość p	Wieloczynnikowa wartość p	HR	95% CI
Wiek [lata]	0,6092	0,8964	-	-
Płeć [Mężczyźni / Kobiety]	0,8501	0,7773		
Czas od KTx do włączenia do badania <6 miesięcy [poziom: TAK]	0,0357	0,9697	-	-
Wyjściowy eGFR [ml/min/1,73m <sup>2</sup> ]	0,0336	0,1637	-	-
Wskaźnik współchorobowości Charlson (CCI)	0,9369	0,5240	-	-
Urosepsa [poziom: TAK]	<0,0001	0,0033	3,01	1,657 - 5,485
Wrodzona wada układu moczowo płciowego jako przyczyna ESRD [poziom: TAK]	0,0092	0,1744	-	-
Infekcja szczepem MDR [poziom: TAK]	0,0065	0,0105	1,97	1,171 - 3,308
Nawracający ZUM w wywiadzie [poziom: TAK]	<0,0001	0,0271	1,80	1,069 - 3,045
Utrudnienie odpływu moczu [poziom: TAK]	0,0602	0,0122	2,03	1,167 - 3,521
Potrójna terapia immunosupresyjna [poziom: TAK]	0,9101	0,7626	-	-
Leczenie indukcyjne [poziom: TAK]	0,1721	0,4470	-	-
Profilaktyka antybiotykowa po wypisie [poziom: TAK]	0,8929	0,8259	-	-

Skorygowane  $R^2 = 0,4851$ , 95% CI: 0,3783 - 0,5919,  $p < 0,0001$ .

#### 4.9. Wartość diagnostyczna wybranych markerów systemowej odpowiedzi zapalnej: NLR, MLR, PLR, dNLR

##### 4.9.1. Ocena korelacji z CRP i prokalcytoniną

Analiza korelacji rang Spearmana wykazała silną pozytywną korelację pomiędzy NLR, MLR i dNLR a stężeniami CRP i PCT. Ponadto NLR oraz dNLR wykazały umiarkowaną ujemną korelację ze stężeniem albumin i białka całkowitego we krwi oraz umiarkowana pozytywną korelację ze stężeniami osoczwymi mocznika (Tabela 19).

W obrębie grupy US dokonano ponadto analizy korelacji między omawianymi markerami a wartościami punktowymi w skali SOFA w przebiegu hospitalizacji. Spośród omawianych markerów tylko NLR i dNLR wykazały istotną statystycznie, lecz słabą korelację z wartościami punktowymi prezentowanymi podczas



hospitalizacji w skali SOFA. Parametry korelacji zostały tu przedstawione w Tabeli 20.

Tabela 19 - Korelacja rang Spearman'a pomiędzy badanymi markerami a wybranymi parametrami biochemicznymi u pacjentów z ZUM i US w momencie rozpoznania.

\* p<0,05, \*\*p<0,01, \*\*\*p<0,0001

	NLR	PLR	MLR	dNLR
Albuminy [g/dl]	-0,480**	-0,349*	-0,346	-0,471**
Białko całkowite [g/dl]	-0,352**	-0,236	-0,208	-0,353**
CRP [mg/l]	0,625***	0,337*	0,542***	0,556***
PCT [ng/ml]	0,695***	0,327	0,523**	0,637***
Mocznik [mg/dl]	0,367**	0,199	0,273*	0,337**

Tabela 20 - Korelacja rang Spearman'a pomiędzy badanymi markerami a wartościami punktowymi w skali SOFA u pacjentów z urosepsą.

\*\*\* p<0,001, \*\*p<0,01 \* p <0,05.

	Wartość SOFA przy przyjęciu	Maksymalna wartość SOFA	Wartość dSOFA
NLR przy przyjęciu	0,204**	0,168*	0,049
PLR przy przyjęciu	-0,043	-0,061	0,036
MLR przy przyjęciu	0,111	0,064	-0,079
dNLR przy przyjęciu	0,193**	0,156*	0,032

#### 4.9.2. Użyteczność markerów w dyskryminacji ZUM i US

Dane literaturowe cytowane we wstępie implikują hipotezę, że markery będące pochodnymi morfologii 5-DIFF mogą wykazywać wartość diagnostyczną porównywalną do CRP i PCT w rozpoznawaniu ciężkich infekcji, w tym sepsy. Celem weryfikacji tej hipotezy dokonano analizy krzywych ROC pod kątem wartości diagnostycznej tych markerów w rozpoznawaniu pomiędzy urosepsą a ZUM niebędącym sepsą (Tabela 21).

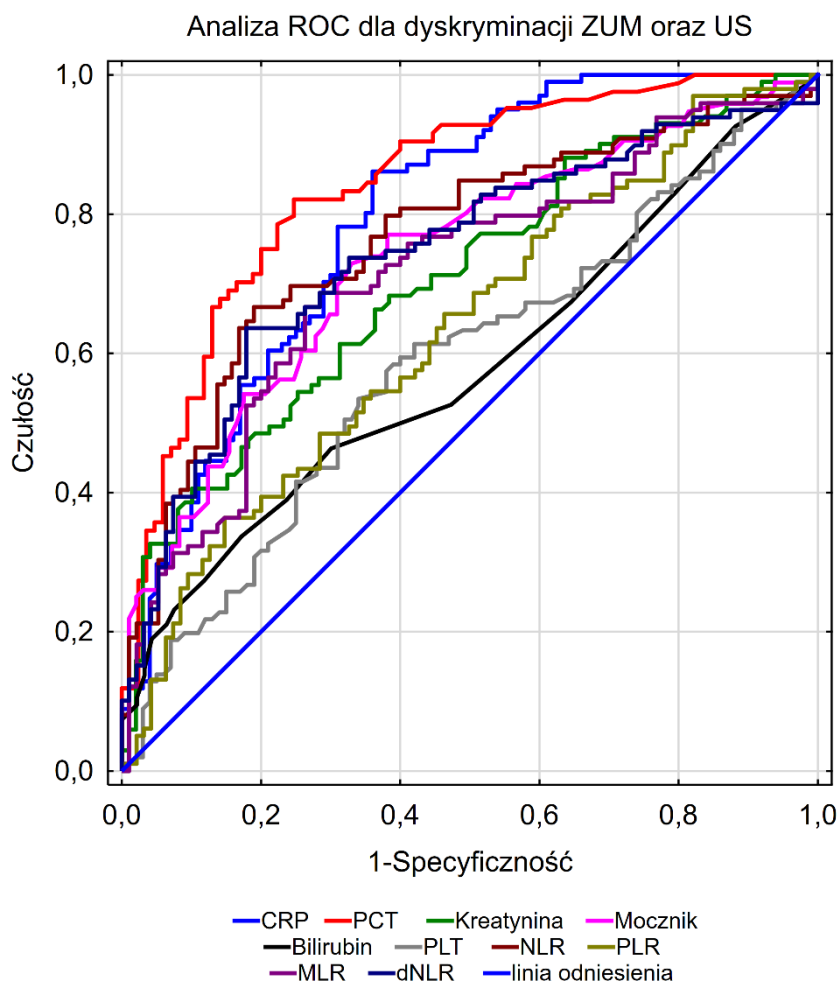
Markerem o najwyższej czułości i specyficzności okazała się być prokalcytonina (PCT) z AUC=0,844, co odpowiada dobrej wartości klasyfikacyjnej. Wartość diagnostyczna prokalcytoniny wykazała istotną statystycznie wyższość nad MLR, PLR i dNLR ale nie nad NLR. Punkt odcięcia NLR >10,3 pozwalał z porównywalną precyzją jak PCT rozróżnić urosepsę od ZUM. Podobną wartość diagnostyczną wykazano dla CRP (AUC=0,798), które wykazało wyższość diagnostyczną jedynie nad PLR i MLR. Porównanie wartości AUC dla omawianych parametrów przedstawiono w Tabeli 22, znajdującej się w Sekcji 4 Suplementu. Wszystkie krzywe ROC zaprezentowano na Rycinie 13.

Tabela 21 - Analiza krzywych ROC dla poszczególnych parametrów pod kątem wartości diagnostycznej w dyskryminacji urosepsy oraz ZUM niebędącego urosepsą.

	<b>Punkt Youden'a</b>	<b>AUC</b>	<b>95% CI</b>	<b>SE</b>	<b>Wartość p</b>
Prokalcytonina* [ng/mL]	≥0,69	0,844	0,785 - 0,903	0,03	<0,0001
CRP* [mg/L]	≥86	0,798	0,735 - 0,857	0,031	<0,0001
Kreatynina* [mg/dL]	≥2,99	0,705	0,633 - 0,776	0,036	<0,0001
Mocznik* [mg/dL]	≥67	0,736	0,666 - 0,803	0,036	<0,0001
Bilirubina* [mg/dL]	≥1	0,581	0,499 - 0,663	0,042	0,0529
PLT* [*10 <sup>3</sup> /ul]	<178	0,587	0,508 - 0,666	0,04	0,0306
NLR*	≥10,3	0,764	0,697 - 0,832	0,035	<0,0001
PLR*	<327	0,634	0,556 - 0,712	0,04	0,0007
MLR*	≥0,91	0,712	0,639 - 0,785	0,037	<0,0001
dNLR*	≥4,93	0,742	0,672 - 0,812	0,036	<0,0001

\*wartości rejestrowane przy przyjęciu lub w momencie postawienia rozpoznania.

Rycina 13 - Krzywe ROC dla wybranych parametrów w dyskryminacji urosepsy oraz ZUM.



## 4.10. AKI u pacjentów z ZUM i US

### 4.10.1. Czynniki ryzyka wystąpienia AKI

W badaniu tym zaobserwowano współwystępowanie AKI i urosepsy oraz ZUM w odpowiednio 75,2% i 41%. W przedstawionych analizach wieloczynnikowych AKI było u badanych pacjentów niezależnym predyktorem rocznej utraty przeszczepu i 1-letniego eGFR. Celem identyfikacji czynników ryzyka sprzyjających rozwojowi AKI w badanej populacji biorców przeszczepu nerki przeprowadzono wieloczynnikową analizę logistyczną, której wyniki zaprezentowano w Tabeli 23. Dobór zmiennych w analizie został dokonany przy użyciu mechanizmu krokowej eliminacji wstecznej zmiennych, do momentu gdy wszystkie zmienne w modelu pozostały istotne statystycznie z  $p < 0,05$ . Niezależnymi predyktorami wystąpienia AKI pozostały: rozpoznanie urosepsy,  $eGFR < 30 \text{ ml/min/1,73m}^2$ , stężenie osoczowe albumin  $< 3,3 \text{ g/dL}$  oraz utrudnienie odpływu moczu.

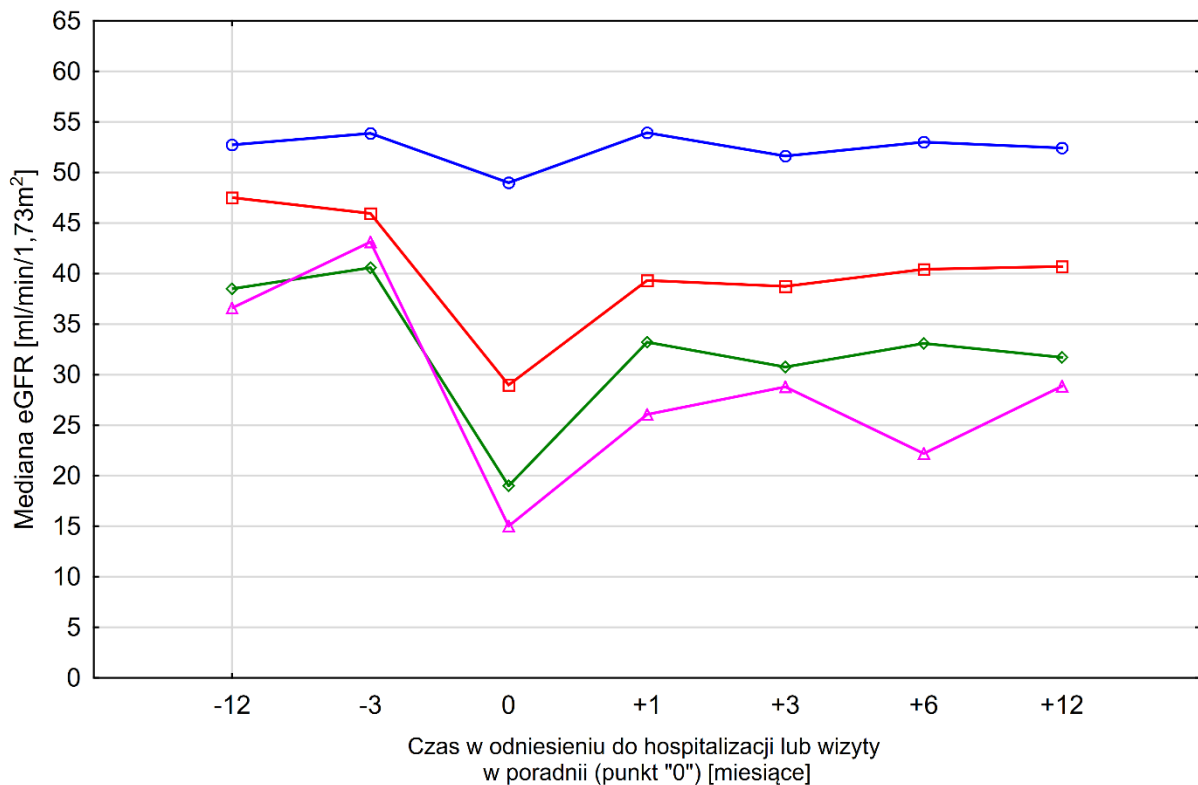
Tabela 23 - Wieloczynnikowy model regresji logistycznej dla predyktorów AKI ze wsteczną krokową eliminacją zmiennych.

	Jednoczynnikowa wartość p	Wieloczynnikowa wartość p	Skorygowany OR (95% CI)
Urosepsa	<0,0001	0,002	3,29 (1,54 - 7,04)
NLR	<0,0001	-	-
Stężenie albumin <3,3 [g/dL]	0,0001	0,013	2,42 (1,203 - 4,878)
Długość hospitalizacji [dni]	0,0002	-	-
eGFR >60 ml/min/1,73m <sup>2</sup>	-	-	1
eGFR 30-60 ml/min/1,73m <sup>2</sup>	0,0019	0,413	0,692 (0,287 - 1,672)
eGFR <30 ml/min/1,73m <sup>2</sup>	0,0009	0,010	7,07 (1,604 - 31,15)
Zastój w krążeniu płucnym [poziom: TAK]	0,0015	-	-
Stężenie hemoglobiny [g/dL]	0,0098	-	-
Niewydolność serca [poziom: TAK]	0,0140	-	-
Utrudnienie odpływu moczu [poziom: TAK]	0,0217	0,032	2,76 (1,090 - 6,976)
Obrzęki obwodowe [poziom: TAK]	0,0865	-	-
Nawracający ZUM [poziom: TAK]	0,2697	-	-
Dawca [Zmarły / Żywy]	0,3267	-	-
Leczenie indukcyjne [poziom: TAK]	0,3308	-	-
CIT [minuty]	0,5223	-	-
Suma niezgodności HLA	0,7399	-	-

#### 4.10.2. AKI a wyniki odległe przeszczepienia - wpływ na eGFR oraz częstość utraty przeszczepu

W związku z wpływem, jaki wywiera AKI na wyniki przeszczepienia, dokonano subanalizy wpływu tego zjawiska na wyniki odległe z uwzględnieniem stopnia ciężkości AKI wg KDIGO 2012<sup>27</sup>. Na Rycinie 14 przedstawiono wykres wartości eGFR w czasie w 4 grupach pacjentów w zależności od stopnia ciężkości AKI (rejestrowanego w punkcie „0”). Z analizy tej wykluczono przypadki zakończone zgonem, natomiast do grupy bez AKI zaliczono również grupę kontrolną (GK). Warto zaznaczyć, że przedstawione wykresy eGFR zawierają wartości filtracji kłębuszkowej pacjentów, którzy utracili przeszczep - w przeciwieństwie do wykresów na Ryc. 3 i 4, gdzie przypadki te były eliminowane z obliczeń.

Rycina 14 - Wykres (median) eGFR w czasie w zależności od stopnia AKI wg KDIGO.



● Bez AKI (n=144) (Ilorazy szans dla ryzyka utraty przeszczepu (UP), w zależności od stopnia AKI. UP=7, OR=1)  
 ■ AKI stopnia I (n=74) (UP=12, OR=4,69, 95% CI: 1,77 - 12,47, p=0,0009)  
 ◆ AKI stopnia II (n=19) (UP=13, OR=4,47, 95% CI: 1,05 - 19, p=0,0212)  
 ▲ AKI stopnia III (n=16) (UP=9, OR=35,8, 95% CI: 9,95 - 128, p<0,0001)  
 Z analizy wykluczono przypadki zakończone zgonem.

W polu pod powyższym wykresem przedstawiono wyliczone ilorazy szans (OR) dla utraty przeszczepu w każdej z grup, w odniesieniu do grupy pacjentów, gdzie nie rozpoznano AKI (OR=1). Największa wartość OR wynosząca 35,8 została

zanotowana po wystąpieniu AKI stopnia III, zaś iloraz szans utraty przeszczepu nie różnił się znacznie po przebyciu AKI stopnia I i II i wynosił odpowiednio 4,69 i 4,47. Ponadto w grupie z AKI stopnia II i III wyjściowy eGFR był niższy niż w pozostałych grupach i niższy niż na pozostałych wykresach. Związane jest to prawdopodobnie z włączeniem do tej analizy pacjentów, którzy utracili przeszczep - przez co założyć można z dobrym prawdopodobieństwem, że jego funkcja była już suboptymalna w okresie poprzedzającym punkt „0”.

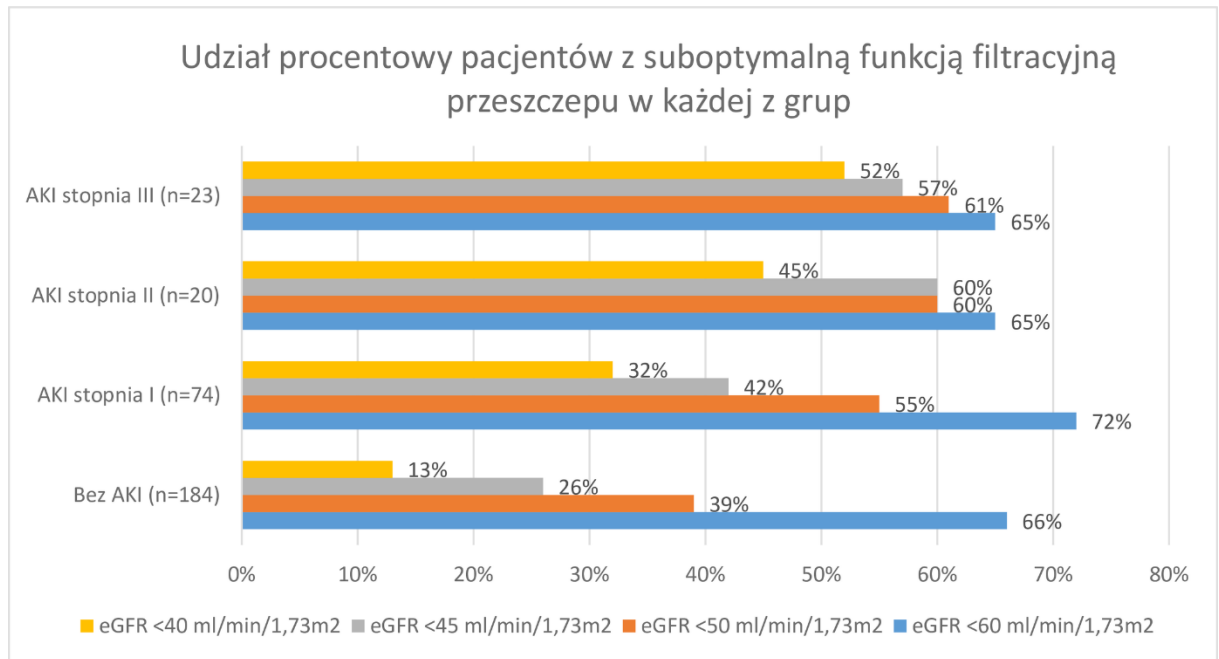
W Tabeli 24 przedstawiono zestawienie wyników przeszczepienia i udziały pacjentów z suboptymalną funkcją nerek w zależności od występowania i stopnia AKI. W związku z faktem, iż w literaturze naukowej nie istnieje konsensus nt. definicji określenia „suboptymalnej funkcji przeszczepu nerkowego” w poniższej tabeli dokonano rozróżnienia ze względu na 4 punkty odcięcia eGFR: <40, <45, <50 i <60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. Udziały tych podgrup zilustrowano graficznie na wykresie znajdujący się na Rycinie 12.

Tabela 24 - Porównanie wyników przeszczepienia i wyjściowego eGFR w zależności od wystąpienia AKI oraz stopnia jego ciężkości.

	Urosepsa [n, %]	Zgony wewnątrz- szpitalne [n, %]	1-roczną utrata przeszczepu* [n, %]	eGFR <40 ml/min/1,73m <sup>2</sup> [n, %]	eGFR <45 ml/min/1,73m <sup>2</sup> [n, %]	eGFR <50 ml/min/1,73m <sup>2</sup> [n, %]	eGFR <60 ml/min/1,73m <sup>2</sup> [n, %]
Brak AKI (n=184)	25 (13,6%)	0 (0%)	7 (3,8%)	24 (13%)	48 (26%)	71 (39%)	121 (66%)
AKI I-stopnia (n=74)	39 (52,7%)	0 (0%)	12 (16,2%)	24 (32%)	31 (42%)	41 (55%)	53 (72%)
AKI II-stopnia (n=20)	16 (80%)	1 (5%)	3 (15,8%)	9 (45%)	12 (60%)	12 (60%)	13 (65%)
AKI III-stopnia (n=23)	21 (91,3%)	7 (30,4%)	9 (56,3%)	12 (52%)	13 (57%)	14 (61%)	15 (65%)

Dla pierwszych 3 punktów odcięcia zaprezentowanych w Tabeli 24 i na Rycinie 15 widoczny jest wyraźny trend wzrostowy dla udziału procentowego tych pacjentów wraz ze wzrostem stopnia ciężkości rozwijanego AKI. Warto również zauważyć, że wśród pacjentów u których wystąpiło AKI III-go stopnia występował nie tylko najwyższy odsetek pacjentów z suboptymalną funkcją przeszczepu ale również największy odsetek ich utrat wynoszący 56%.

Rycina 15 - Udział pacjentów z wyjściowo suboptymalną funkcją nerki przeszczepionej w zależności od przyjętego punktu odcięcia eGFR.



## 5. OMÓWIENIE WYNIKÓW

### 5.1. Wpływ przebytego ZUM i US na wyniki przeszczepienia oraz rokowanie

#### 5.1.1. Analiza śmiertelności

Analiza śmiertelności wśród badanych grup wykazała, że ZUM nie był obarczony ryzykiem zgonu wewnątrzszpitalnego, natomiast wśród chorych z urosepsą śmiertelność wewnątrzszpitalna sięgała 8%. W późniejszym okresie, tzn. po wypisie ze szpitala, nie obserwowano istotnej ilości zgonów z funkcjonującym przeszczepem.

Dla porównania, w swoim badaniu *Schachtner* i wsp., po przeanalizowaniu 112 przypadków sepsy u biorców nerek, zarejestrowali (najniższą w badaniu) śmiertelność wewnątrzszpitalną dla urosepsy na poziomie 6%<sup>105</sup>. Największą śmiertelnością cechowała się natomiast sepsa związana z zapaleniem płuc (75%). Trend ten obserwowany jest również w populacji ogólnej, gdzie śmiertelność urosepsy jest znacznie niższa od średniej śmiertelności wśród ogólnej grupy chorych z sepsą (bez różnicowania ze względu na punkt wyjścia infekcji ani hospitalizację w OIT), która wynosi 15-30%<sup>106,107</sup>. O ile w tej pracy śmiertelność biorców nerek związana z urosepsą związana była praktycznie całkowicie z okresem wewnątrzszpitalnym, o tyle niektóre opracowania raportują zwiększoną późną umieralność biorców nerek, którzy przebyli sepsę. W swojej pracy, *Illesy* i wsp. opisują 6-ciomiesięczne, 1-roczone i 2-letnie przeżycia po przebyciu sepsy na poziomie odpowiednio: 100%, 86% i 75% (jednak nie definiują czy było to przeżycie z działającym przeszczepem czy też przeżycie skumulowane)<sup>108</sup>. Różnica ta pomiędzy cytowanym badaniem a wynikami w tej pracy może być związana z wykluczeniem z tego badania chorych z rozpoznaniem zaawansowanej choroby nowotworowej oraz innych chorób z krótkim spodziewanym czasem przeżycia. *Schachtner* i wsp. nie podają w swojej pracy informacji nt. późnej umieralności po przebyciu sepsy<sup>105</sup>.

Poza źródłem infekcji, do czynników wpływających na śmiertelność sepsy zaliczyć można również: płeć męską, ciężkość przebiegu sepsy, wystąpienie wstrząsu septycznego, wiek, choroby współistniejące, ale także wewnątrzszpitalny charakter infekcji<sup>109,110</sup>.

W mojej pracy obserwowano wszystkie wyżej wymienione trendy poza wewnątrzszpitalnym charakterem. Płeć żeńska w populacji ogólnej oraz populacji biorców nerek wydaje się być związana z niższym ryzykiem zgonu z powodu sepsy. Kobiety wykazują również niższe ryzyko zapadnięcia na tę chorobę w populacji ogólnej - w przeciwieństwie do biorców nerek u których ZUM i urosepsa występują istotnie częściej u kobiet <sup>110</sup>. O ile w przypadku hospitalizacji z powodu US, które zakończyły się zgonem, udział kobiet wynosił 50%, o tyle struktura płciowa grupy ZUM i US była zdominowana przez kobiety, w przeciwieństwie do grupy kontrolnej, co wynika najprawdopodobniej z różnic anatomicznych dolnych dróg moczowych pomiędzy płciami. Ze względu na mały rozmiar grupy badanej i małą liczbę hospitalizacji zakończonych zgonem, nie wykonano w grupie US analizy wieloczynnikowej celem określenia czynników ryzyka zgonu wewnątrzszpitalnego.

Wytyczne EAU 2020 dotyczące infekcji urologicznych podkreślają wagę strategii kontroli źródła infekcji jako podstawowej i najskuteczniejszej metody leczenia urosepsy <sup>1</sup>. W grupie pacjentów z ZUM i urosepsą obserwowano zastój moczu u ponad 20% chorych, którego obecność okazała się być niezależnym predyktorem rozwoju AKI w przebiegu ZUM lub urosepsy, co potwierdzają również dane literaturowe <sup>111-113</sup>. W przeciwieństwie do pacjentów z zachowaną funkcją własnych nerek, w badaniu nie obserwowano ani jednego przypadku gdzie utrudnienie odpływu moczu lub lokalny proces ropny wymagałoby interwencji chirurgicznej. Interwencje endoskopowa z implantacją cewnika DJ stosowana była rzadko - 7,9% i 5% pacjentów w grupie US i ZUM. Drugą stosowaną interwencją celem poprawy odpływu moczu było zacewnikowanie pęcherza moczowego pacjenta, niemniej dane na temat częstości tej interwencji w grupie badanej w tej pracy są niejednoznaczne, ze względu na relatywnie częstą praktykę samocewnikowania pacjentów lub cewnikowania przez opiekuna. W związku z tym dane te nie były prezentowane w sekcji Wyników.

Warto tutaj zauważyć, że utrudnienie odpływu moczu zwiększało w analizie wieloczynnikowej około 2-krotnie ryzyko kolejnego epizodu ZUM w ciągu roku po wypisie ze szpitala. Zbyt mały rozmiar grupy badanej nie pozwolił na ocenę wpływu implantacji cewnika DJ na występowanie kolejnego ZUM, jednak dane literaturowe wskazują że jego przedłużone utrzymanie po przeszczepie nerki jest czynnikiem ryzyka wystąpienia ZUM <sup>18</sup>. O ile skuteczność cewnika DJ w leczeniu zaburzeń odpływu moczu u wybranej grupy biorców KTx nie ulega wątpliwości, o tyle



optymalny czas jego utrzymania nie jest znany i zależy może od wielu czynników, jak chociażby skuteczna eradykacja bakteryjna moczu, pierwotna przyczyna ESRD czy stosunki anatomiczne przeszczepionej nerki.

### 5.1.2. Wpływ ZUM i US na wyniki odległe

Występowanie infekcji układu moczowego po przeszczepie nerki przez długi czas uznawane było za niekorzystne tylko we wczesnym okresie poprzyszczepowym<sup>7</sup>. Jednak z czasem udowodniono, że ZUM występujące zarówno wcześniej jak i późno po przeszczepie nerki, pogarsza istotnie jej funkcję oraz rokowanie pacjenta. Przed dalszą analizą wyników, warto zaznaczyć, że do przeprowadzonego badania włączano zarówno pacjentów bezpośrednio po przeszczepie nerki, jak i pacjentów żyjących z takim przeszczepem nawet 15 lat, a uzyskane wyniki należy traktować jako wartości kumulatywne dla tej grupy chorych.

Pierwszym aspektem związanym z niekorzystnym rokowaniem po przebyciu urosepsy i ZUM jest obserwowany niższy 1-letni eGFR w porównaniu do grupy kontrolnej pacjentów. Pacjenci z grupy US i ZUM prezentowali spadek eGFR o odpowiednio 9- i 2 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> po roku od infekcji (w odniesieniu do wartości sprzed infekcji) przy zachowanym eGFR w grupie kontrolnej. Opisana różnica eGFR po przebyciu urosepsy jest podobna do tej raportowanej w badaniu *Schachtner* i wsp. gdzie autorzy porównywali eGFR pacjentów zdrowych i ozdowieńców po przebyciu sepsy<sup>105</sup>. Podobne obserwacje czynione były przez innych autorów na temat wpływu ZUM na funkcje filtracyjną nerek przeszczepionych w szeregu prac przeprowadzonych na różnorodnych geograficznie i etnicznie populacjach pacjentów po przeszczepie nerki<sup>114-118</sup>. Warto zaznaczyć, że w żadnej z wyżej cytowanych prac nie wykonano rozróżnienia ZUM na urosepsę i pozostałe rodzaje ZUM.

Drugim ważnym aspektem związanym z pogorszeniem rokowania po US i ZUM jest wyższa częstość występowania 1-letniej utraty przeszczepu. Częstość ta wynosiła odpowiednio 17,4% i 10,1% i była statystycznie istotnie większa niż częstość tego zjawiska w grupie kontrolnej, gdzie wynosiła 5%. Dane te są również zgodne z danymi światowymi dotyczącymi wpływu ZUM na przeżycie przeszczepu<sup>6,9,119</sup>. Dane literaturowe na temat wpływu przebycia sepsy na przeżycie przeszczepu nerkowego są niejednoznaczne. Z jednej strony *Schachtner* i wsp. nie obserwowali zwiększonej częstości utraty przeszczepu po przebyciu sepsy jednocześnie

podkreślając, że u wszystkich pacjentów z urosepsą doszło do utraty przeszczepu w czasie 3 miesięcy od wypisu ze szpitala <sup>105</sup>. Z drugiej strony *Illesy* i wsp. opisują roczną częstość utraty przeszczepu po przebytej sepsie na poziomie 50%, przy częstości rocznej utraty w grupie kontrolnej rzędu 3% <sup>108</sup>. Niestety autorzy powyższego badania nie przeprowadzili w swoim materiale rozróżnienia sepsy ze względu na źródło, nie przedstawili charakterystyki pacjentów z utratą przeszczepu ani nie zidentyfikowali żadnych czynników ryzyka tego zjawiska, co czyni miarodajne porównanie obu badań niemożliwym.

Dla porównania szacowana częstość utraty przeszczepu w ogólnej populacji biorców nerek wynosi około 3% w skali roku <sup>120</sup>.

W przebiegu analizy danych wykonano szereg analiz wieloczynnikowych celem identyfikacji czynników wpływających na funkcję filtracyjną nerki przeszczepionej oraz na częstość utraty przeszczepu. Wieloczynnikowa analiza regresji liniowej wykazała, że najsilniejszym niezależnym predyktorem funkcji filtracyjnej w badanej grupie było wystąpienie AKI i urosepsy, a także wyjściowy eGFR. Najprawdopodobniej ze względu na zbyt mały rozmiar grupy badanej i zbyt krótką obserwację, uznane czynniki związane z funkcją filtracyjną przeszczepu (tzn. czas od przeszczepu, intensywność leczenia immunosupresyjnego oraz ilość niezgodności w układzie HLA) nie utrzymały istotności statystycznej w tym modelu <sup>121-123</sup>. Z uwagi na fakt, iż wyjściowy eGFR okazał się być niezależnym predyktorem 1-rocznej wartości eGFR (ze współczynnikiem regresji  $\sim 0,8$ ), podejrzewać można, że nerki przeszczepione o suboptymalnej funkcji mogą być bardziej podatne na uszkodzenie w przebiegu ZUM. Teoria ta znajduje wstępne potwierdzenie w danych z wykresu na Rycinie 10, który ukazuje, że AKI stopnia II i III rozwijało się znacznie częściej w przebiegu ZUM u chorych suboptymalną funkcją przeszczepu. Tendencja ta zauważalna była przy założeniu wartości odcięcia eGFR dla suboptymalnej funkcji przeszczepu poniżej wartości  $<55 \text{ ml/min/1,73m}^2$ . Podobne obserwacje poczynili w swojej pracy *Mehrotra* i wsp. gdzie stwierdzili istotnie częstsze występowanie AKI (niezależnie od jego stopnia) w grupie biorców z niższym eGFR <sup>46</sup>. Częstość występowania AKI wśród biorców nerki z eGFR  $\leq 30$ ,  $30-60$  i  $\geq 60 \text{ ml/min/1,73m}^2$  wynosiła w tym badaniu odpowiednio 16,3%, 7,6% i 4,81%. Analogiczna zależność została stwierdzona w odniesieniu do potrzeby stosowania ostrej dializoterapii. Paradoksalnie w analizie przeprowadzonej w pracy *Mehrotra* wpływ AKI na utratę przeszczepu był najsilniej wyrażony w grupie chorych z eGFR  $\geq 60 \text{ ml/min/1,73m}^2$ .

Mechanizm opisanego wyżej zjawiska pozostaje niewyjaśniony. Niewiadomym pozostaje, czy nerki przeszczepione w takich przypadkach nie wykazują większej podatności na uszkodzenie w przebiegu infekcji lub nie są narażone na zwiększone ryzyko odrzucania przy redukcji immunosupresji w ostrej fazie choroby.

Poza istotnym wpływem na funkcję filtracyjną, urosepsa związana była w badaniu również ze zwiększoną częstością utraty przeszczepu. Zaprezentowany model proporcjonalnych hazardów Coxa dla predyktorów utraty przeszczepu, wykazał niezależną istotność statystyczną dla czterech zmiennych: wystąpienia AKI związanego z ZUM, redukcji leczenia immunosupresyjnego w ostrej fazie choroby wyłącznie do sterydu, nawrót FSGS oraz stosowanie transfuzji preparatów krwipochodnych podczas hospitalizacji. Parametry te utrzymały istotność statystyczną niezależnie od wystąpienia ZUM (ale również urosepsy - alternatywnej analizy nie prezentowano ze względu na praktycznie identyczne wyniki). Pozwala wysunąć to teorię, że uszkodzenie nerki przeszczepionej zależy w równym stopniu od wystąpienia AKI jak i od wystąpienia sepsy. Analogiczne teorie były podnoszone w literaturze w odniesieniu do chorych z septycznym AKI z nerkami własnymi leczonymi w OIT <sup>124</sup>.

#### **5.1.2.1. Mechanizm utraty przeszczepu**

Dokładny mechanizm utraty przeszczepu i upośledzenia jego funkcji filtracyjnej w wyniku ZUM czy US nie jest jasny. Spośród 31 przypadków utraty przeszczepu (GL) zarejestrowanych w badaniu, tylko u 15 znana była uchwytana przyczyna tego zjawiska (wodonercze - 3, AR - 3, choroba podstawowa - 3, ZUM - 4, AKI - 1, przewlekłe odrzucanie - 1 przypadek ) przy 20 wykonanych biopsjach przeszczepu (u wszystkich 301 chorych). W zebranych materiale badawczym tylko 4 przypadki GL były poprzedzone histopatologicznym rozpoznaniem ostrego odrzucania. Wielu autorów sugeruje, że ostre odrzucanie pozostaje niedodiagnozowanym zjawiskiem ze względu na częsty subkliniczny przebieg i oczywiście mogło być przyczyną GL u pacjentów w tej pracy <sup>125</sup>. Ponadto na podstawie badania przeprowadzonego przez *Sellares* i wsp. wydaje się, że nieadherencja pacjenta w stosunku do zaleceń leczniczych może być

związana z występowaniem AR<sup>21</sup>. Pozwala to również sądzić, że podobny efekt może być wywołany agresywną redukcją immunosupresji w ostrej fazie choroby. Ponadto, badania eksperymentalne ukazują, że epizody ostrego odrzucania na modelu szczurzym KTx związane są z postępującym włóknieniem i niewydolnością przeszczepu pomimo odpowiedniego leczenia<sup>126</sup>. Pozostałe prawdopodobne przyczyny GL w tym badaniu obejmują: niedokrwienno-zapalne uszkodzenie przeszczepu w przebiegu AKI czy ZUM, aktywacja immunologiczna z wyzwoleniem (do tej pory stłumionego leczeniem immunosupresyjnym) przewlekłego odrzucania przeszczepu. Ze względu na małą ilość wykonanych biopsji u pacjentów z GL dokładne określenie ich mechanizmu jest niemożliwe.

### **5.1.3. Ocena stosowanego leczenia i jego wpływ na wyniki**

Podstawą leczenia sepsy oraz ZUM w warunkach szpitalnych pozostaje w pierwszej kolejności antybiotykoterapia oraz strategia kontroli źródła zakażenia (np. w postaci cewnikowania pęcherza moczowego lub interwencji endoskopowej z odbarczeniem wodonercza z implantacją stentu DJ). Do działań uzupełniających należą tu również zmiany i dostosowanie leczenia immunosupresyjnego do stanu pacjenta, płynoterapia i inne (przetaczanie preparatów krwiopochodnych, techniki nerkozastępcze, leczenie tlenem, wentylacja mechaniczna czy stosowanie wazopresorów). Stąd biorecy przeszczepu nerkowego z urosepsą stanowią niewątpliwie duże wyzwanie terapeutyczne, a zapewnienie odpowiedniej opieki wymagać może zaangażowania zespołu wielospecjalistycznego.

#### **5.1.3.1. Analiza trendów w leczeniu immunosupresyjnym w czasie hospitalizacji i ich wpływ na wyniki przeszczepienia**

W czasie hospitalizacji z powodu ZUM i urosepsy rejestrowano w obu grupach określone zmiany w leczeniu immunosupresyjnym. Polegały one na szeregu interwencji w ostrej fazie choroby, tzn. na: podawaniu bolusu glikokortykosteroidu celem zapobiegania przełomu nadnerczowego, redukcji dawek leków (takrolimusu, cyklosporyny lub mykofenolanu mofetylu) lub ich czasowego odstawienia. Celem tych działań jest polepszenie odpowiedzi

immunologicznej i umożliwienia organizmowi skutecznego zwalczania infekcji. Zmiany te niewątpliwie wprowadzane są kosztem zwiększonego ryzyka wystąpienia ostrego lub przewlekłego odrzucania przeszczepu. Wszystkie wymienione interwencje stosowano istotnie częściej u pacjentów z urosepsą w odniesieniu do pacjentów z ZUM, co uzasadnione jest ciężkością choroby. Warto również zaznaczyć, że w nielicznych przypadkach pacjenci wypisywani byli ze szpitala ze zmniejszoną immunosupresją w obawie przed nawrotem ZUM, z intencją powrotnego zwiększenia do poziomu wyjściowego w ramach planowej wizyty w poradni Transplantacyjnej.

#### **5.1.3.1.1. Redukcja immunosupresantów niesteroidowych**

Jedyną interwencją, której związek z wynikami przeszczepienia udokumentowano w tej pracy jest redukcja leczenia immunosupresyjnego w ostrej fazie choroby do poziomu samego glikokortykosterydu. W praktyce oznaczało to odstawienie wszystkich immunosupresantów nie-steroidowych tzn: takrolimusu/cyklosporyny i pochodnych kwasu mykofenolowego w krytycznej fazie zakażenia. Na podstawie dostępnych danych nie udało się wykazać analogicznej zależności pomiędzy interwencjami o charakterze redukcji dawek leczenia podtrzymującego a występowaniem ostrego odrzucania przeszczepu - co nie oznacza jednak, że interwencja ta nie może indukować subklinicznego odrzucania.

Wielu autorów sugeruje, że brak ciągłości leczenia immunosupresyjnego może pogarszać wyniki przeszczepienia nerek, poprzez indukcję epizodu ostrego lub przewlekłego odrzucania przeszczepu <sup>21</sup>. Jednakże dane naukowe dotyczące redukcji immunosupresji w warunkach infekcji u biorców nerek są niespójne. Wiele prac oryginalnych analizujących trendy w immunosupresji u pacjentów z infekcjami nie potwierdziło jak na razie tezy o szkodliwości redukcji leczenia immunosupresyjnego, a wręcz przeciwnie sugerują, że redukcja leczenia podtrzymującego w warunkach infekcji jest interwencją bezpieczną i konieczną <sup>127</sup>. *Schachtner* i wsp. raportują w swoim badaniu, że spośród 112 pacjentów z sepsą, tylko u 10 pacjentów przerwano leczenie immunosupresyjne i u żadnego z 3 ozdowieńców nie

obserwowano następnie utraty przeszczepu <sup>105</sup>. Z drugiej strony większość prac odnoszących się do tego problemu, nie wykazała wyraźnej korzyści wynikającej ze zmniejszenia śmiertelności, przyśpieszenia procesu zdrowienia czy redukcji powtórnych hospitalizacji u pacjentów, u których immunosupresję zredukowano <sup>128</sup>. Ponadto, nie ma na tę chwilę konsensusu ekspertów na temat optymalnego postępowania dot. ewentualnej redukcji immunosupresji u biorców narządowych, a przyjęte praktyki lub schematy leczenia w różnych ośrodkach na świecie są heterogenne <sup>129</sup>. W badaniu tym ze względu na małą ilość ostrych odrzuczeń w okresie obserwacji wszystkich trzech grup (łącznie 7), zebranie dłuższej obserwacji i zwiększenie liczby rejestrowanych zdarzeń pozwoliłoby poczynić wiarygodne obserwacje i potencjalnie określić wpływ leczenia na częstość tego zjawiska.

#### **5.1.3.1.2. Zmiany w steroidoterapii**

Ze względu na użycie bolusu glikokortykosteroidu u wszystkich pacjentów z urosepsą, nie było w tej pracy możliwości oceny skuteczności tej interwencji na wyniki leczenia. Standardową dawką używaną w klinice był bolus i.v. 20 mg metyloprednizonu rano i wieczorem. Większe dawki (zwykle 40-80mg i.v.) stosowano albo u pacjentów o wysokiej masie ciała albo gdy istniały ku temu inne wskazania, jak np. przyjmowanie wysokich wyjściowych dawek GKS czy podejrzenie ostrego odrzucania przeszczepu. Pomimo, że wytyczne SSC 2016 nie zalecają rutynowego używania GKS u pacjentów z sepsą <sup>29</sup>, istnieją przesłanki uzasadniające stosowanie tej interwencji w tej grupie chorych. Po pierwsze stosowanie bolusu GKS w ostrej fazie choroby u pacjentów stosujących te leki przewlekle, stanowi profilaktykę rozwoju przełomu nadnerczowego. Podawanie GKS w formie bolusu i.v. wydaje się mieć przewagę nad ciągłym wlewem dożylnym u pacjentów ze wstrząsem septycznym - stąd forma podania w bolusie powinna być drogą podania z wyboru u wszystkich pacjentów <sup>130</sup>. W literaturze istnieje pogląd, że stosowanie hydrokortyzonu u chorych ze wstrząsem septycznym, uwrażliwia receptory adrenergiczne na podawane katecholaminy, prowadząc do szybszej stabilizacji parametrów układu krążenia, jednocześnie zmniejszając dawki

katecholamin potrzebne do osiągnięcia stabilizacji hemodynamicznej. Pogląd ten znalazł potwierdzenie w wynikach 3 metaanalizy z lat 2018-2020 (obejmujących 35-42 randomizowane badania kliniczne), które wykazały w sposób zgodny umiarkowaną kliniczną korzyść z podaży GKS u dorosłych pacjentów sepsą, polegającą na zmniejszeniu 28-dniowej śmiertelności, skróceniu pobytu w OIT i szybszej stabilizacji krążeniowej<sup>131-133</sup>. Dodatkowo wyniki metaanalizy *Oh M.* i wsp. postulują również istotną korzyść finansową jaką mogą odnieść światowe systemy ochrony zdrowia ze stosowania GKS u pacjentów we wstrząsie septycznym<sup>134</sup>. Biorąc pod uwagę dane literaturowe oraz znajomość fizjologii i funkcji kory nadnerczy, można wysunąć wniosek, że stosowanie suplementacji glikokortykosterydów w postaci bolusów w ostrej fazie infekcji (np. urosepsie) u pacjentów z zahamowaniem kory nadnerczy (w tym biorców przeszczepu nerkowego) pozostaje niewątpliwie tanią, prostą i korzystną interwencją z perspektywy wyników leczenia.

#### **5.1.3.1.3. Wpływ leczenia indukcyjnego**

W analizie statystycznej nie wykazano polepszenia wyników odległych przeszczepienia przez zastosowane leczenie indukcyjne przed przeszczepem (bazyliksimab lub tymoglobulina). Co więcej analiza wieloczynnikowa wykazała, że u pacjentów, u których stosowano leczenie indukcyjne paradoksalnie znacznie częściej występowały zdarzenia niepożądane (zgon, utrata przeszczepu i ostre odrzucanie). Związane jest to prawdopodobnie z wysokim ryzykiem immunologicznym, które u tych pacjentów jest samo w sobie wskazaniem do indukcji i przyczynia się do pogorszenia wyników przeszczepienia<sup>135</sup>. Ponadto relatywnie długi średni czas, który upłynął w grupach badanych od przeszczepu, pozwala sądzić że leki te podawane okołoprzyszczepowo nie wykazują już działania w tym momencie analizy. Autorzy badań klinicznych podkreślają, że efekt kliniczny bazyliksimabu w postaci redukcji częstości występowania ostrych epizodów odrzucania przeszczepu jest najbardziej zaznaczony przez czas około roku po przeszczepie, zaś w przypadku tymoglobuliny czas ten wynosi do 5 lat po przeszczepie<sup>136</sup>. Ubocznym efektem stosowania tych leków jest naturalnie

zwiększona ilość infekcji, przy czym niektóre doniesienia sugerują, że może być ona wyższa po stosowaniu tymoglobuliny w porównaniu do bazyliksimabu<sup>105,137</sup>. Obserwacje te znalazły odzwierciedlenie w większej częstości stosowania leczenia indukcyjnego w grupie US i ZUM w porównaniu do grupy kontrolnej tego badania. Jednakże w analizie wieloczynnikowej stosowanie leczenia indukcyjnego nie pozostało niezależnym predyktorem wystąpienia kolejnego epizodu ZUM po wypisie .

### **5.1.3.2. Ocena skuteczności antybiotykoterapii**

Antybiotykoterapia stanowi jedną z podstawowych i najważniejszych interwencji leczniczych, które podejmuje się zarówno w sepsie jak i infekcjach o charakterze nie-septycznym. Pozwala ona nie tylko opanować przebieg choroby, ale zapobiega również jej progresji (np. ZUM do urosepsy), pod warunkiem prawidłowego dobrania rodzaju antybiotyku do masy i stanu pacjenta, ciężkości choroby, źródła infekcji oraz lokalnej flory bakteryjnej szpitala.

Główną grupą antybiotyków używaną w leczeniu ZUM i urosepsy u pacjentów z przeszczepem nerki warunkach szpitalnych są beta-laktamy i fluorochinolony<sup>1</sup>. W grupie pacjentów z ZUM preparatem używanym najczęściej (tj. w 47%) była amoksycylina z klawulanianem, pozwalając na skuteczne leczenie w prawie 90% przypadków w których była stosowana. Pozostałe substancje w przypadku ZUM używane były znacznie rzadziej, głównie w cięższych przypadkach zakażenia. Piperacylina z tazobaktamem (PTZ) oraz cyprofloxacyna pozwalały tu na skuteczne leczenie jedynie 3/5 pacjentów, w przeciwieństwie do cefalosporyn II- i III- generacji oraz karbapenemów, które zapewniały prawie 100% skuteczność leczenia przeciwbakteryjnego ZUM.

Sytuacja w przypadku urosepsy przedstawia się zupełnie inaczej. Amoksycylina z klawulonianem i cyprofloksacyna wykazały nieakceptowalnie niską skuteczność kliniczną. PTZ i cefalosporyny II- i III- generacji cechowały się około 65-76% skutecznością w terapii, zaś zastosowanie karbapenemów zapewniało 100% odpowiedź na leczenie.



Takie różnice w odsetkach skuteczności antybiotyków pomiędzy tymi dwoma, relatywnie podobnymi grupami chorych, mają niewątpliwie kilka przyczyn. Po pierwsze urosepsa, w porównaniu do ZUM wywoływana była częściej przez szczepy wielolekooporne. Po drugie w grupie US występował istotnie częściej wywiad nawracającego ZUM, który łączony jest w literaturze z częstym występowaniem kolonizacji dróg moczowych takich pacjentów przez szczepy wielolekooporne bakterii, a konkretnie szczepów ESBL(+), które w badaniu tym stanowiły większość szczepów MDR<sup>118,138</sup>. Po trzecie częstszy wywiad nawracającego ZUM implikuje częstsze ambulatoryjne stosowanie antybiotykoterapii oraz częstsze pobyty w szpitalu, co sprzyja wykształceniu oporności przez florę bakteryjną pacjenta i ewentualną jego kolonizację przez szpitalne szczepy antybiooporne.

W swoim badaniu *Owringi* i wsp. wykazali, że szczepy uropatogennej *Escherichia coli* (UPEC) izolowane od pacjentów z urosepsą oraz od pacjentów z pozaszpitalnym ZUM, wykazywały zupełnie inny profil ekspresji białek związanych z adhezją, inwazyjnością i zdolnościami translokacyjnymi<sup>24</sup>. Przekładało się to na większą wirulencję szczepów wewnątrzszpitalnych oraz ich zdolność do translokacji przez nabłonek przewodu pokarmowego, która nie była obserwowana u szczepów pozaszpitalnych. Warto tutaj również zaznaczyć, że szczepy *Escherichia coli* wywołujące ZUM u pacjentów po przeszczepie nerki wykazują większą częstość oporności na antybiotyki w porównaniu do ogólnej populacji pacjentów chorujących na ZUM<sup>139,140</sup>. Występowanie oporności wśród uropatogennych szczepów wywołujących ZUM u pacjentów po przeszczepie nerek zależy w równym stopniu od rodzaju ZUM jak i od lokalnej polityki antybiotykowej obowiązującej w szpitalu, kraju lub nawet danej szerokości geograficznej. Przykładowo w opracowaniach pochodzących z krajów Bliskiego Wschodu rozpowszechnienie oporności na cefalosporyny III-generacji wśród szczepów *Escherichia coli*, wywołujących ZUM w omawianej grupie pacjentów, sięgało nawet 90%<sup>141</sup>, podczas gdy opracowania europejskie raportują wartości w zakresie 10-50%<sup>142</sup>.

Symulacja przeprowadzona przez *Tandogdu* i wsp. na podstawie dużej epidemiologicznej bazy danych sugeruje, że antybiotykoterapia w powikłanych zakażeniach układu moczowego powinna być dobierana zależnie od rodzaju

infekcji (tzn. z rozróżnieniem na ostre zapalenie pęcherza moczowego, ostre odmiedniczkowe zapalenie nerek i urosepsę) <sup>143</sup>. Według autorów analizy, podejście takie może pozwolić dobrać w każdym rodzaju ZUM odpowiedni antybiotyk pokrywający najczęściej występujące spektrum bakteryjne. Zasadność tego podejścia znajduje potwierdzenie w tym badaniu, gdyż stosowanie w pierwszej linii leczenia urosepsy cefalosporyn III generacji i karbapenemów wiązało się z dużą skutecznością takiego leczenia, w przeciwieństwie do pozostałych grup antybiotyków, które okazywały się być skutecznie jedynie w leczeniu ZUM niebędącego urosepsą. Autorzy zaznaczają jednocześnie ogromne znaczenie systemów kontroli zakażeń szpitalnych oraz stosowanie spersonalizowanego podejścia w leczeniu pacjentów, z uwzględnieniem lokalnych uwarunkowań dotyczących oporności antybiotykowej oddziału.

Podsumowując, na podstawie analizy literatury oraz wyników leczenia omawianej grupy pacjentów, sformułować można ostrożny wniosek, że antybiotykami pierwszego rzutu w urosepsie u biorców przeszczepu nerkowego powinna być przynajmniej cefalosporyna III-generacji lub lepiej - karbapenem. Z kolei amoksycylina z klawulonianem wydaje się być antybiotykiem o wystarczającej aktywności do odpowiedniego leczenia biorców KTx z lekkim ZUM. W przypadkach ZUM o ciężkim przebiegu należy rozważyć antybiotyk o szerszym spektrum działania.

### **5.1.3.3. Płynoterapia u pacjentów z urosepsą**

W leczeniu sepsy odpowiednia płynoterapia jest wg wytycznych SSC 2016 pozycjonowana na równi, pod względem siły wskazania, z adekwatną antybiotykoterapią <sup>29</sup>. Wstępna intensywna płynoterapia za pomocą zbilansowanych krystaloidów określana jest mianem resuscytacji płynowej i zalecana jest rutynowo u pacjentów z sepsą i wstrząsem septycznym, celem stabilizacji parametrów układu krążenia oraz leczenia lub zapobiegania hipoperfuzji narządowej.

Warto zauważyć, że badana populacja chorych z urosepsą wykazywała w badaniu wysoki stopień współchorobowości z relatywnie wysoką częstością

występowania przewlekłego zespołu wieńcowego, wywiadu ostrego zespołu wieńcowego oraz niewydolności serca. Ponadto w populacji tej w około 20% przypadków w momencie przyjęcia stwierdzano kliniczne cechy zastoju nad polami płucnymi oraz obrzęki obwodowe - interpretowane jako cechy przewodnienia wtórnego do upośledzenia funkcji nerki przeszczepionej i rozwijającej się (być może już przez dłuższy czas) oligurii lub anurii. W związku z tym, w grupie tej nie stosowano rutynowo resuscytacji płynowej w pełnych dawkach zgodnie z zaleceniami SSC 2016, a zamiast tego stosowano podejście spersonalizowane w obawie przed zaostreniem niewydolności krążenia wobec obecnej już hiperwolemii.

#### **5.1.3.4. Leczenie preparatami krwiopochodnymi**

Stosowanie przetoczeń wiązało się w grupie badanej z częstszym występowaniem utraty przeszczepu po roku od hospitalizacji, najprawdopodobniej ze względu na alloimmunizację biorców antygenami HLA <sup>144</sup>. Warto tutaj zaznaczyć, że jako standardową praktykę w klinice uważa się przetaczanie napromienianych lub ubogoleukocytarnych preparatów krwinkowych biorcom przeszczepowym, w celu minimalizacji ryzyka immunizacji biorców.

## **5.2. Etiologia ZUM i US**

Najczęstszym patogenem wywołującym zarówno urosepsę jak i ZUM w badaniu były *Escherichia coli* oraz *Klebsiella pneumoniae*. Gram ujemne pałeczki z rodzaju *Enterobacteriaceae* stanowiły sumarycznie 71% i 58% patogenów w obu grupach. Struktura udziałów procentowych patogenów porównywalna jest do innych badań z ośrodków polskich <sup>142</sup>, jednak wielu autorów sygnalizuje, że względny udział uropatogenów w ramach jednego ośrodka może się dynamicznie zmieniać w czasie <sup>145</sup>. Sumaryczny udział szczepów wielolekoopornych wśród izolowanych patogenów w grupie US i ZUM, wynosił odpowiednio 29% i 19%. Udział tych szczepów w hodowanej mikroflorze bakteryjnej wykazuje wg artykułów naukowych bardzo duży zakres (2-82%) , zależny przede wszystkim od lokalnej polityki antybiotykowej oddziału i szpitala <sup>118,138,142,146-148</sup>. Ponadto niektórzy autorzy obserwowali w swoich badaniach

występowanie gorszego rokowania u biorców przeszczepów z infekcjami spowodowanymi szczepami wielolekoopornymi, czego nie zaobserwowano w tej pracy <sup>149</sup>.

Wielu autorów podkreśla ponadto związek ZUM wywołanego szczepami ESBL(+) z niekorzystnymi wynikami przeszczepienia (tzn. częstsza utratą przeszczepu oraz gorszą funkcją filtracyjną w czasie po przebytych ZUM) <sup>14,15,150</sup>. W pracy tej nie udowodniono bezpośredniego związku pomiędzy tymi zjawiskami, ze względu na mnogość czynników potencjalnie związanych z infekcjami szczepami MDR i mogących wpływać negatywnie na wyniki przeszczepienia (nawracający ZUM, skuteczność antybiotykoterapii, różnice populacyjne oraz różnice kliniczne). Udowodniono jednak w bezpośredni sposób, że ZUM lub US wywołane szczepem MDR wiązały się w sposób niezależny od innych czynników się z dwukrotnie zwiększonym ryzykiem ponownego wystąpienia ZUM w czasie rocznej obserwacji po wypisie.

### **5.3. Profil oporności izolowanej flory bakteryjnej**

Analiza występowania oporności na poszczególne antybiotyki w grupach ZUM i US wykazała powszechną oporność na cyprofloksacynę (CPX) oraz trimetoprim z sulfometoksazolem (TSM) (>50% izolowanych drobnoustrojów). Odsetek ten jest istotnie większy od ogólnego odsetka oporności *E. coli* na cyprofloksacynę dla regionu Europy podanego w raporcie WHO nt. Światowej Oporności na Antybiotyki <sup>151</sup>. W związku z tym, stosowanie tych antybiotyków w tej grupie chorych powinno zawsze być poparte antybiogramem. Dodatkowo, przy tak wysokim odsetku oporności cyprofloksacyna nie powinna być używana w ramach terapii empirycznej powikłanego ZUM w omawianym oddziale u biorców nerek, pomimo istnienia takiego zalecenia w wytycznych Narodowego Programu Ochrony Antybiotyków i EAU <sup>1,152</sup>. Inne polskie ośrodki transplantacyjne raportują podobne rozpowszechnienia oporności na CPX i TSM, sięgające 60-90% <sup>142</sup>. Zjawisko tak wysokiej i stale wzrastającej oporności na te substancje było wielokrotnie opisywane w literaturze w grupach chorych po przeszczepie nerki ze względu na częste występowanie ZUM i częste ambulatoryjne stosowanie tych antybiotyków <sup>153</sup>. Dodatkowo, w swoim raporcie z 2018 roku, ECDC podkreśla stale wzrastające odsetki oporności na cyprofloksacynę i ceftriakson wśród szczepów *E. Coli* w całej Europie w populacji ogólnej <sup>154</sup>. Znacznie mniejszy stopień oporności od cyprofloksacyny w tej grupie chorych, wykazały penicyliny i cefalosporyny (z wyjątkiem pałeczek z rodzaju

*Klebsiella*). Wiele opracowań, w tym cytowany powyżej raport ECDC, potwierdza większą częstość występowania oporności wśród szczepów z rodzaju *Klebsiella* w porównaniu do *E. coli* i innych bakterii Gram-ujemnych.

Warto zaznaczyć, że obserwowane w niniejszej pracy odsetki oporności na antybiotyki z grupy cefalosporyn oraz penicylin korelują tutaj dobrze z odsetkami szczepów ESBL(+) w danej grupie drobnoustrojów. Jedynymi antybiotykami używanymi powszechnie w Klinice w leczeniu powikłanego ZUM i urosepsy, na które nie rejestrowano wysokich odsetków oporności były karbapenemy. Stąd antybiotyki te zgodnie z zaleceniami Narodowego Programu Ochrony Antybiotyków powinny być zarezerwowane dla najcięższych chorych i stosowane wyłącznie wobec jasnych wskazań<sup>152</sup>.

Naturalną i logiczną implikacją częstej oporności na cyprofloksacynę jest zalecenie jej niestosowania w leczeniu ciężkiego ZUM w warunkach szpitalnych i zastąpienie jej cefalosporynami III- i wyższych generacji<sup>155</sup>. Pogląd ten jest jednak dyskusyjny w świetle wyników przeprowadzonego przez *Wagenlehner* i wsp. badania ASPECT-cUTI<sup>156</sup>. Było to podwójnie zaślepienie, randomizowane badanie 3-ciej fazy, w którym porównywano skuteczność leczenia powikłanego ZUM przy pomocy ceftolozanu z tazobaktamem *versus* lewofloksacyny. Autorzy poza wykazaniem tzw. "non-inferiority" dla pierwszej substancji, odnotowali jedynie marginalnie większą korzyść z jej stosowania, pomimo występowania istotnie wyższej bazowej oporności na lewofloksacynę (26,7% vs 2,7% oporności) wśród bakterii izolowanych z dróg moczowych chorych. Pokazuje to, że fluorochinolony mogą mieć swoje zastosowanie w leczeniu wewnątrzszpitalnego powikłanego ZUM pomimo częstej oporności na te leki, jednak decyzja dotycząca leczenia powinna być podparta znajomością lokalnego profilu oporności, stanu pacjenta oraz występujących czynników ryzyka.

#### **5.4. Epidemiologia urosepsy**

Epidemiologia sepsy w społeczeństwie jest dość dobrze poznana. Szacuje się, że światowe występowanie sepsy spada systematycznie od 1990 roku, kiedy to odnotowano około 60 milionów zachorowań na świecie, zaś w roku 2017 zarejestrowano 49 milionów zachorowań<sup>157</sup>. Raportowana śmiertelność sepsy wydaje się również systematycznie spadać, ze względu na wzrastającą dostępność i jakość opieki medycznej na świecie. Jednocześnie, w cytowanej powyżej pracy autorstwa *Rudd* i wsp. wykazano wzrastającą

systematycznie liczbę rejestrowanych uroseps na świecie, z jednoczesnym wzrostem ilości zgonów odnotowywanych z tej przyczyny. Fakt ten związany jest prawdopodobnie ze zwiększającą się na świecie populacją pacjentów z grupy ryzyka urosepsy - pacjentów po przeszczepie nerek, pacjentów z przewlekle utrzymywanym cewnikiem moczowym, ale także ze wzrastającą długością życia pacjentów (wiek jest również istotnym czynnikiem ryzyka US) <sup>105</sup>.

W przeciwieństwie do populacji ogólnej, epidemiologia sepsy, a w szczególności urosepsy wśród biorców przeszczepów narządowych jest bardzo słabo poznana. Większość dostępnych opracowań naukowych skupia się na incydencji zakażeń układu moczowego wśród biorców nerek, nie podejmując próby rozróżnienia jej rodzajów - w tym urosepsy. W pracy tej dokonano szacunkowego obliczenia rocznej zapadalności biorców nerek na urosepsę, która to wynosiła 23,2 przypadków / 1000 biorców / rok . Jako że, pacjenci z rozpoznaną urosepsą leczeni są zawsze w warunkach szpitalnych i przekazywani są najczęściej do centrum referencyjnego jakim jest Klinika Nefrologii i Medycyny Transplantacyjnej, a także fakt że klinika ta sprawuje nadzór nad dużą grupą biorców nerek (ok. 1100), pozwalają wierzyć w relatywnie dużą dokładność tego szacunku. Nie można tego jednak powiedzieć o dokonanym szacunku zapadalności na sepsę wśród tych pacjentów, ze względu na to, że wiele przypadków sepsy leczonych jest poza kliniką. Wyrazem tego jest najprawdopodobniej 85%-owy udział uroseps w całej grupie pacjentów z rozpoznaną sepsą. Analogicznie niedoszacowana jest najprawdopodobniej również zapadalność na ZUM w tej grupie chorych, z uwagi na fakt iż w badaniu tym nie uwzględniano pacjentów z ZUM leczonych w warunkach pozaszpitalnych.

Analiza zachorowań na choroby o charakterze infekcyjnym wśród biorców nerek, potwierdziła znany dotychczas fakt, że ZUM jest najczęściej występującym zakażeniem w tej grupie chorych. W badaniu tym ZUM stanowił 67% wszystkich infekcji rozpoznawanych w Klinice. Źródła literaturowe szacują jego udział na około 40 - 70% <sup>6,108,158-160</sup>.

Warto tutaj również zaznaczyć, że ZUM w badaniu tym odpowiadał za około 85% wszystkich przypadków sepsy u biorców nerki hospitalizowanych w klinice. Odsetek ten jest większy od tego raportowanego przez *Schachtner* i wsp. (64%) <sup>105</sup> i jest ponad dwukrotnie wyższy niż raportowane wartości literaturowe z populacji ogólnej, które oceniają ten udział na ok 8-30% <sup>2-5</sup>.

## 5.5. Markery systemowej odpowiedzi zapalnej

W pracy tej skupiono się na czterech markerach zapalnych: NLR, MLR, PLR, dNLR. Dane literaturowe wskazują, że w warunkach ostrej infekcji wartości tych markerów mogą istotnie wzrastać, co obserwowano w tej pracy porównując je u pacjentów z ZUM i US.

### 5.5.1. Wartość diagnostyczna wybranych markerów systemowej odpowiedzi zapalnej: NLR, MLR, PLR, dNLR

Wyniki uzyskane w tej pracy są w relatywnej zgodności z danymi literaturowymi. Po pierwsze wartości rejestrowane w badaniu były widocznie wyższe niż wartości otrzymywane w badaniach walidacyjnych, w których badano te markery u zdrowych pacjentów<sup>161-164</sup>. Średnia i 95% CI w dużych badaniach na populacjach europejskich (holenderskiej i belgijskiej) wynosiły dla NLR odpowiednio 1,76 (0,83 - 3,92) i 1,65 (0,78 - 3,53). Wartości te są około 2-3 i 8-10 razy niższe niż wartości odnotowane w grupie pacjentów z odpowiednio ZUM i US<sup>161,164</sup>. Niestety w pracy tej nie dysponujemy danymi na temat wartości omawianych markerów u biorców przeszczepu nerki w stanie stacjonarnym (tj. bez cech infekcji lub zakażenia), które można by traktować jako wartość odniesienia dla tej grupy pacjentów. Warto zaznaczyć, że w cytowanych badaniach wartości normalne dla NLR wzrastały wraz z wiekiem i były niższe w grupie kobiet. Wartości normalne dNLR nie były dostępne w wyżej cytowanych publikacjach. Analiza wartości dyskryminacyjnej przy pomocy krzywych ROC wykazała, że NLR (przy punkcie odcięcia >10,3) posiada istotną wartość diagnostyczną porównywalną do prokalcytoniny i CRP w rozróżnianiu ZUM niebędącego sepsą i urosepsy.

Po drugie markery NLR i dNLR wykazały zarówno u pacjentów z ZUM jak i urosepsą istotną i wysoką korelację z rutynowo używanymi markerami zapalnymi, tzn. z CRP i z PCT, co było prezentowane przez wielu autorów w grupach chorych z aktywną infekcją bakteryjną lub procesem zapalnym<sup>55,165,166</sup>. NLR i dNLR wykazywały ponadto umiarkowaną, ujemną korelację z osocзовymi stężeniami albumin i białka całkowitego, a także słabą dodatnią korelację ze stężeniem mocznika oraz wartością punktową w skali SOFA przy przyjęciu do szpitala. Analogiczne korelacje ze skalami klinicznymi, jak na przykład PSI, CURB-65 czy SLEDAI były

również opisywane w literaturze <sup>55,166</sup>. Pozwala to wysunąć wniosek, że NLR i dNLR związane są ściśle z ciężkością choroby o charakterze zapalnym.

Wśród pacjentów z urosepsą analiza korelacji wszystkich omawianych markerów z wynikami w skali SOFA nie wykazała w tym badaniu praktycznie żadnych zależności o potencjalnym zastosowaniu klinicznym. PLR oraz MLR nie wykazywały konsekwentnie wszystkich wyżej opisanych zależności, a ich wartość diagnostyczna wydaje się być niska. Na podstawie tych wyników wnioskować można, że NLR i dNLR służyć mogą jako dobre markery ostrego stanu zapalnego w organizmie, które w pewnym stopniu korelują również z ciężkością przebiegu ZUM i urosepsy. Według mojej wiedzy analiza tych markerów w kontekście urosepsy w populacji biorców przeszczepu nerki nie była do tej pory opublikowana.

## **5.5.2. Wartość prognostyczna wybranych markerów systemowej odpowiedzi zapalnej: NLR, MLR, PLR, dNLR**

### **5.5.2.1. Wartość prognostyczna w rokowaniu wewnątrzszpitalnym**

Analiza krzywych ROC pod kątem przewidywania zgonu wewnątrzszpitalnego wykazała, że NLR i dNLR są istotnymi predyktorami tego zjawiska. Niemniej ich wartość prognostyczna pozostawała gorsza w porównaniu z bezpośrednimi wykładnikami dysfunkcji narządowych w sepsie tzn: wynikami w skali SOFA, stężeniem bilirubiny, mocznika, indeksem oksygenacji a także stężeniami albumin i białka całkowitego.

Wielu autorów prac oryginalnych wykazało wysoką wartość predykcyjną NLR dla wystąpienia zgonu u pacjentów z sepsą <sup>167</sup>, AKI <sup>168</sup>, ARDS <sup>169</sup>, zaostrzenia POChP <sup>57</sup>, ostrego zapalenia trzustki <sup>170</sup> i innych chorób mogących przebiegać z niewydolnością wielonarządową z typową etiologią zapalną. Autorzy meta-analzy która objęła 14 badań i prawie 12 tysięcy pacjentów hospitalizowanych z powodu sepsy, postulują że  $NLR > 10$  jest niezależnym predyktorem zgonu w tej grupie chorych z  $HR=1,75$  (95% CI: 1,56 - 1,97) <sup>56</sup>. Podana wartość punktu odcięcia jest porównywalna z tą wyliczoną w niniejszym badaniu w przewidywaniu zgonu w US (NLR  $>11,45$ , AUC = 0,749, p=0,0001). Autorzy cytowanej metaanalizy pozostają jednak ostrożni w potwierdzeniu tej zależności, ze względu na dużą heterogenność



badania, częsty charakter retrospektywno-obszewacyjny i dużą zmienność populacji na których badania były prowadzone.

Podsumowując, NLR może być z pewnością używany jako marker ciężkości przebiegu sepsy (w tym urosepsy) oraz innych chorób zakaźnych, jednak dostępne na tę chwilę dowody nie są wystarczające aby móc go uznać za niezależny predyktor zgonu w tej grupie chorych.

#### **5.5.2.2. Wartość prognostyczna w rokowaniu odległym**

Dynamika badanych markerów w ostrych stanach chorobowych o charakterze infekcji jest znana i przewidywalna na podstawie dynamiki zmian w ilości elementów morfotycznych we krwi obwodowej (częsty wzrost neutrofilii z neutrofilią, spadek ilości limfocytów oraz płytek z limfopenią i trombocytopenią). Jednakże inne stany chorobowe jak na przykład ostre odrzucanie komórkowe (ACR), przebiegają z inną dynamiką zmian wartości np. NLR, który jest u tych chorych obniżony w związku z obecną limfocytozą<sup>80</sup>.

W badaniu tym wykazano, że wysokie wartości NLR (>14,48) w czasie infekcji (ZUM lub US) związane były z gorszymi rocznymi wynikami przeżycia/funkcji przeszczepu. Pozwala to sądzić, że wysoka wartość NLR (jako marker ciężkości przebiegu) pozwala identyfikować chorych ze znacznym uszkodzeniem przeszczepu - najprawdopodobniej w przebiegu ZUM, US lub AKI. Subanaliza wartości NLR w czasie infekcji nie wykazała ponadto istotnych różnic w podgrupie pacjentów z utratą przeszczepu i AR w czasie obserwacji, w stosunku do pozostałej populacji. Być może zależność ta ujawniłby się przy większej liczebności grupy badanej z większą ilością zdarzeń.

### **5.6. Walidacja skali SOFA**

Wartości w skala SOFA okazały się być w grupie US najsilniejszymi spośród testowanych predyktorów 28-dniowej śmiertelności. Największą czułość w przewidywaniu tego punktu końcowego wykazała maksymalna wartość SOFA  $\geq 7$ . Wartość AUROC dla tego parametru była porównywalna z wartością raportowaną wg. *Moreno i wsp.* (AUROC=0,847, SE=0,012)<sup>87</sup>. Obserwacja ta jest naturalną implikacją ciężkości choroby w czasie hospitalizacji i wzrastającą tym samym śmiertelnością.

Podobna sytuacja ma miejsce w odniesieniu parametru dSOFA. Uzyskano tutaj wysokie (i porównywalnego do danych literaturowych) wartości AUROC w predykcji 28-dniowego zgonu oraz identyczny optymalny punkt odcięcia  $\geq 2$ <sup>87,88</sup>. Wartość dSOFA  $\geq 2$  podczas hospitalizacji dyskryminuje dobrze pacjentów z podwyższonym ryzykiem zgonu, jednak zakres śmiertelności który obserwowano w badaniach w tej subpopulacji pacjentów wykazywał częstości w zakresie 10-40%<sup>87,88</sup>. Warto tutaj zaznaczyć, że w części artykułów, zarówno dSOFA jak i maxSOFA pozostawały w wieloczynnikowych analizach regresji logistycznej niezależnymi predyktorami 28-dniowego zgonu<sup>84,88</sup>. Ze względu na zbyt mały rozmiar grupy badanej i bardzo podobną dyskryminację zmiennej zależnej, nie udało się przeprowadzić takiej analizy w tym badaniu.

Uzyskane dane pozwalają sądzić, że skala SOFA może być używana u chorych z urosepsą po przeszczepieniu nerki leczonych poza OIT w seryjnych pomiarach, celem monitorowania ciężkości przebiegu choroby i stratyfikacji ryzyka zgonu. Wartość dSOFA  $\geq 2$  pozostaje w tej grupie aktualna jako silny i najbardziej specyficzny predyktor zgonu wewnątrzszpitalnego, tak jak w ogólnej populacji pacjentów z sepsą<sup>99</sup>. Z kolei wartość maxSOFA  $\geq 7$  pozostaje najczulszym predyktorem zgonu wewnątrzszpitalnego u pacjentów z urosepsą. Warto tutaj zaznaczyć, że korygowanie wyjściowych wartości SOFA pod kątem suboptymalnej funkcji przeszczepu (poprzedzającej rozpoznanie sepsy) nie polepszało precyzji diagnostycznej żadnej z wartości rejestrowanej w skali SOFA.

### **5.7. Czynniki ryzyka ZUM po wypisie ze szpitala**

W badaniu tym zaobserwowano w czasie rocznej obserwacji od wypisu ze szpitala dużą ilość nawrotów ZUM (szczególnie po przebytej urosepsie) i bardzo duży odsetek rocznego ponownego wystąpienia ZUM. Największe ryzyko ponownej infekcji największe było w czasie 4-6 miesięcy od momentu wypisu, kiedy to wystąpiło ponad >80% rejestrowanych epizodów ZUM. Skutkiem takiej ponownej infekcji jest usankcjonowana literaturowo możliwość rozpoznania u takiego pacjenta „nawrotowego ZUM”<sup>1</sup>.

Próba identyfikacji czynników ryzyka ponownego wystąpienia ZUM wykazały, że przebyte US, ZUM wywołanego szczepem MDR, nawracający ZUM w wywiadzie i zaburzenie odpływu moczu były niezależnymi predyktorami tego zjawiska. Niestety wadą tej analizy jest bardzo niska jakość modelu, ze względu na  $R^2$

rzędu 0,4-0,6, co oznacza że objaśnia on 40-60% zmienności występowania badanego zjawiska. Warto też zaznaczyć, iż w modelu tym ani intensywność immunosupresji ani stosowanie profilaktyki antybiotykowej po wypisie nie wykazały istotnego wpływu na częstość występowania ponownego ZUM. Implikuje to tezę, że istnieć muszą inne (być może potencjalnie modyfikowalne) czynniki wpływające na częstość ponownego wystąpienia ZUM, które nie były mierzone w tym badaniu i mogą obejmować np. edukację i nawyki higieniczne pacjenta, diurezę dobową jako pochodną ilości przyjmowanych płynów, rodzaj zespoleń moczowodu przy przeszczepie, stosowanie cewników DJ czy cewników do pęcherza moczowego. Badania w tym obszarze nauki pozostają niezwykle ważne ze względu na fakt, iż zapobieganie ZUM pozostaje ważną częścią całościowej opieki nad biorcą przeszczepu nerkowego. Skuteczne zapobieganie ZUM może przynosić korzyść nie tylko w postaci lepszej jakości życia i dłuższego przeżycia przeszczepu, ale również w postaci zmniejszenia incydencji urosepsy i związanej z nią śmiertelności. Na Rycinie 15 przedstawiono poglądowy schemat powiązań pomiędzy czynnikami ryzyka ZUM i US, ich powikłaniami oraz wpływem jaki wywierają one na wyniki odległe leczenia na podstawie przeglądu literatury i wyników omawianego badania.

## **5.8. AKI związane z ZUM i urosepsą u biorców nerek**

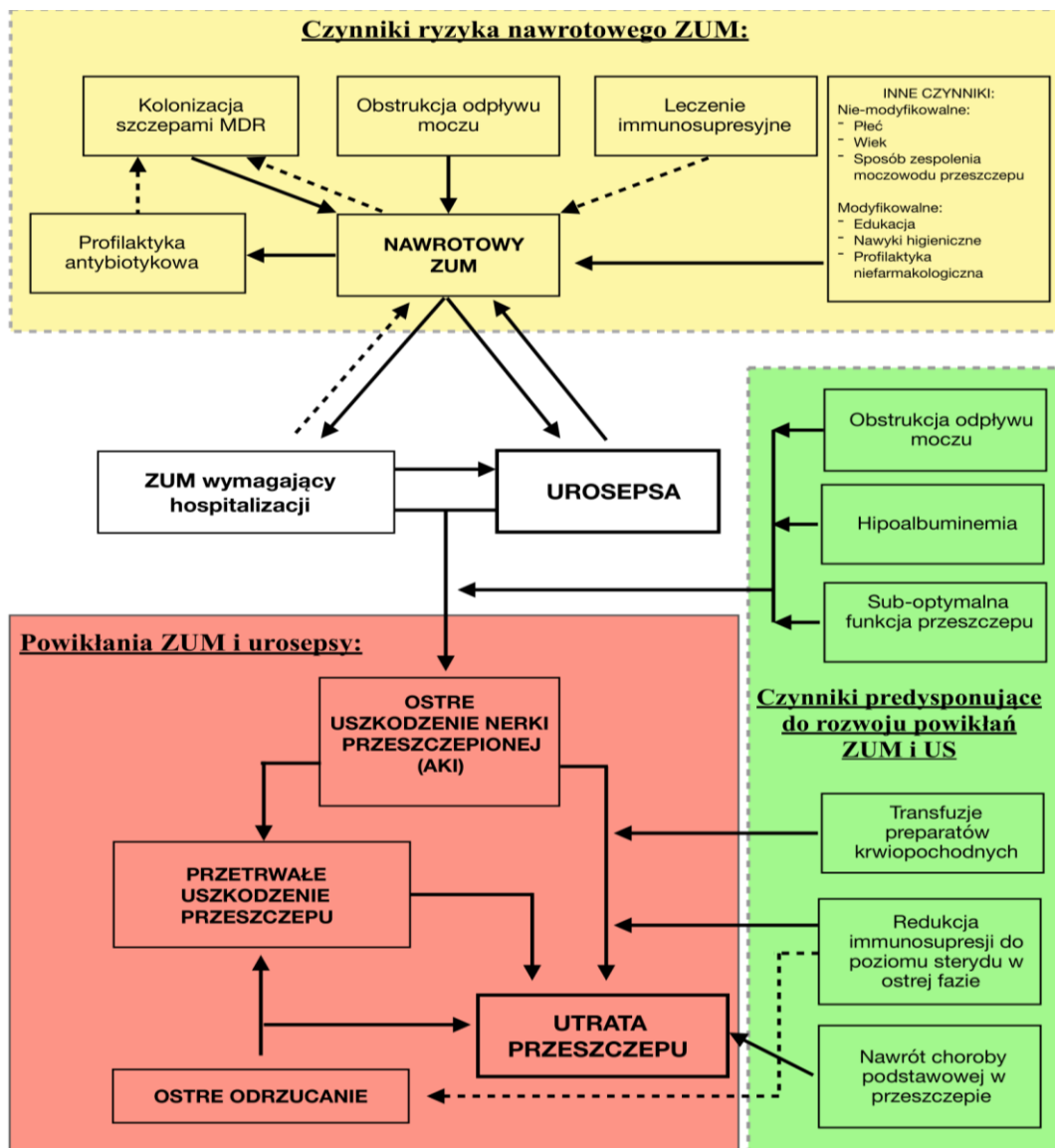
### **5.8.1. Czynniki rozwoju AKI**

Wiodącą przyczyną ostrego uszkodzenia nerek na świecie pozostają infekcje (w tym sepsa) oraz hipowolemia<sup>38</sup>. Jednak znanych jest również wiele innych czynników sprzyjających rozwojowi AKI i różnią się one w zależności od omawianej populacji chorych. W badanej grupie biorców, w której połowę pacjentów stanowili chorzy z urosepsą a drugą połowę chorzy z ZUM, urosepsa okazała się w analizie wieloczynnikowej silnym i niezależnym predyktorem rozwoju AKI z OR=3,29, co znajduje potwierdzenie w doniesieniach literaturowych<sup>51</sup>. Pozostałe predyktory jak utrudnienie odpływu moczu i hipoalbuminemia pozostają znanymi czynnikami ryzyka rozwoju AKI<sup>171-173</sup>. Na większe ryzyko AKI w przebiegu ZUM narażeni byli również biorcy nerek z suboptymalną funkcją przeszczepu (tj. z eGFR <30 ml/min/1,73m<sup>2</sup>) i tym samym ograniczoną rezerwą filtracyjną. Dane naukowe sugerują, że efekt ten

widoczny jest również u pacjentów z eGFR w zakresie 30-60 ml/min/1,73m<sup>2</sup>, jednak nie został on zaobserwowany w tym badaniu <sup>46,174</sup>. Jako że przeszczep nerkowy pozbawiony jest unerwienia autonomicznego odpowiadającego częściowo za autoregulację naczyń nerkowych, można by sądzić że perfuzja nerek przeszczepionych zależy w większym niż normalnie stopniu od średniego ciśnienia tętniczego. W badaniu tym nie zaobserwowano jednak zależności pomiędzy występowaniem hipotensji a częstością AKI.

Związane to może być naturalnie z małą ilością pacjentów z rozpoznaniem wstrząsem septycznym w grupie US, ale również z adekwatną płynoterapią stosowaną przy przyjęciu oraz częstym przewodnieniem występującym w tej grupie chorych,

Rycina 16 - Schemat blokowy ilustrujący czynniki ryzyka wystąpienia nawrotowego ZUM oraz czynniki ryzyka rozwoju powikłań w przebiegu ZUM i US, na podstawie uzyskanych wyników.



mogącym odpowiednio kompensować względną hipowolemię wtórną do rozwijającej się sepsy. Kolejnym źródłem błędu i niedoszacowania takiej zależności jest tutaj sposób wyliczania MAP ze wzoru:  $MAP = 1/3 SBP + 2/3 DBP$  (stosowany gdy niedostępny był pomiar inwazyjny MAP). Wzór ten może być źródłem istotnych błędów, ze względu na fakt iż opiera się na niedokładnym pomiarze nieinwazyjnym ciśnienia tętniczego oraz ze względu na fakt iż nie powinien być stosowany w tachykardii (która była powszechna u badanych pacjentów z urosepsą). Badania konsekwentnie ukazują, że nieinwazyjny pomiar MAP zaniża jego wartości (w szczególności wartości ekstremalne) w odniesieniu po inwazyjnego pomiaru<sup>175,176</sup>. W związku z tymi ograniczeniami, MAP podawany w wynikach tej pracy powinien być traktowany jedynie jako wartość orientacyjna.

Na podstawie tych danych, aktualnym pozostaje stwierdzenie, że w grupie biorców nerki interwencjami pozwalającymi najskuteczniej zapobiegać rozwojowi i progresji AKI związanego z ZUM, jest szybkie rozpoznanie infekcji i wdrożenie odpowiedniej antybiotyko- i płynoterapii oraz identyfikacja i leczenie ewentualnej blokady dróg moczowych. Blokada dróg moczowych (w zależności od rodzaju i przyczyn) jest ponadto jednym z niewielu potencjalnie i w pełni odwracalnych chorób układu moczowego.

Działania mające na celu wyrównanie hipoalbuminemii w ostrej fazie choroby pozostają kontrowersyjne u chorych bez ciężkiej hipoalbuminemii lub wstrząsu opornego na standardową płynoterapię, ze względu na niepewne wyniki takiej interwencji z towarzyszącym ryzykiem powikłań<sup>29,177-179</sup>. Bez wpływu na wyniki leczenia nie pozostaje również fakt, że hipoalbuminemia zaburza nie tylko gospodarkę wodno-elektrolitową ale i kwasowo-zasadową organizmu. Wpływając na zachowanie ciśnienia onkotycznego krwi, regulując przepuszczalność naczyń, wiążąc produkty rozpadu komórek bakteryjnych i wykazując działanie immunomodulacyjne i przeciwzapalne, albuminy wpływać mogą hamująco na rozwój sepsy oraz regulować jej przebieg<sup>180</sup>. Dodatkowo, albuminy wpływają również na dystrybucje osoczową i farmakodynamikę wielu podawanych leków (antybiotyków beta-laktamowych, diuretyków czy leków hipotensyjnych) mogąc prowadzić nie tylko do skrócenia ich czasu działania, ale również do wystąpienia lub nasilenia ich potencjalnej nefrotoksyczności<sup>181,182</sup>.

### 5.8.2. Wpływ AKI na czynność przeszczepu oraz wyniki leczenia

Przejściowe wzrosty stężenia kreatyniny są bardzo często obserwowane u biorców przeszczepu nerkowego w przebiegu ZUM. Jest to już podstawą do rozpoznania AKI, jednak większość badań oceniających wpływ ZUM na funkcje odległą przeszczepu nie raportuje częstości występowania ostrego uszkodzenia przeszczepu<sup>9,114,116,117,119,183–185</sup>. W badaniu tym AKI rozpoznane było u odpowiednio 74% i 41% chorych z urosepsą oraz ZUM. Częstości te są znacznie wyższe niż te raportowane u chorych z nerkami własnymi gdzie częstość AKI w przebiegu sepsy i ZUM oscyluje w granicach 30-50%<sup>34,35</sup> i 10-15%<sup>51,113</sup>.

Z drugiej strony szacuje się, że we wczesnym okresie poprzyszczepowym (tzn. do 6 miesięcy po zabiegu) nawet 80% pacjentów doświadcza epizodu AKI<sup>47</sup>. Bezpośrednio po przeszczepieniu nerki wystąpienie opóźnionej funkcji przeszczepu (DGF- *delayed graft function*) jest również uważane za rodzaj AKI niekiedy wymagającego dializy<sup>186</sup>. Z kolei po 6 miesiącach od zabiegu, częstość występowania AKI spada do około 10-15%<sup>46</sup>.

Na podstawie analizy literatury i wyników tego badania nie ulega wątpliwości, że tak jak ZUM i urosepsa, AKI jest predyktorem gorszych wyników przeszczepienia w związku ze zwiększoną ogólną śmiertelnością, zwiększoną częstością utraty przeszczepu oraz negatywnym wpływem na funkcję odległą przeszczepu<sup>174,187</sup>. W związku z bardzo częstym współistnieniem AKI oraz sepsy lub ZUM u biorców nerek, niejasnym pozostaje czy każdy z tych czynników wpływa niezależnie na wyniki przeszczepienia. Praca ta jest jedną z niewielu prac analizujących jednocześnie wpływ ZUM i AKI na wyniki przeszczepienia. Udało się w niej wykazać ponadto niezależny negatywny wpływ wystąpienia urosepsy jak i AKI (związanego z sepsą lub ZUM) na istotne obniżenie eGFR po roku obserwacji.

### 5.9. Ograniczenia i zalety badania

Głównym ograniczeniem omawianego badania jest przede wszystkim jego retrospektywny charakter. Drugim dużym ograniczeniem są brakujące dane, w szczególności te dotyczące przeszczepu (fenotypy HLA dawców oraz biorców) co może powodować niedoszacowanie wpływu tego czynnika na wyniki przeszczepienia. Ponadto

należy sadzić, że szacowane wartości występowania urosepsy w populacji biorców nerek mogą być zaniżone, w przypadku gdy przypadki tej choroby leczone były poza kliniką w której prowadzono badanie. Jednakże wpisy dokumentacyjne w historiach choroby pacjentów włączonych do badania, pozwoliły zidentyfikować tylko jeden epizod urosepsy leczony poza ośrodkiem wrocławskim.

Niewątpliwą zaletą przedstawionej pracy jest wyczerpujące scharakteryzowanie ważnego problemu klinicznego jakim jest urosepsa. W literaturze międzynarodowej z lat 2000-2019 nie znaleziono do tej pory prac opisujących wpływ tej jednostki chorobowej na długoterminowe wyniki przeszczepienia. Wpływ ten został ponadto odniesiony do łżejszej postaci choroby (ZUM) oraz do biorców przeszczepu bez wywiadu infekcji dróg moczowych oraz sepsy. Wpływ US został również porównany w analizach wieloczynnikowych do powszechnie znanych czynników wpływających na wyniki przeszczepienia jak np. leczenie immunosupresyjne (zarówno przewlekłe jak i w ostrej fazie), choroba podstawowa czy wystąpienie AKI.

Dodatkowo w badaniu przeprowadzono szacunki epidemiologiczne dotyczące występowania US i ZUM w omawianej populacji chorych. Przedstawiono też profil drobnoustrojów wywołujących ww. infekcje wraz z profilem oporności na stosowane antybiotyki.

Kolejną zaletą badania jest przeprowadzenie obszernej analizy przydatności czterech markerów zapalnych, będących pochodnymi morfologii krwi z rozmazem (NLR, PLR, MLR, dNLR) w wyżej omówionym kontekście klinicznym. Analiza ta wykazała, że markerem o największej przydatności klinicznej jest NLR. Wykazał on podobną wartość diagnostyczną jak CRP i PCT w rozpoznawaniu ciężkich infekcji (US vs ZUM) co czyni go prostym i tanim markerem stanu zapalnego, który może być używany w codziennej praktyce klinicznej. NLR wykazuje również pewną wartość prognostyczną w urosepsie, jako marker ciężkiego przebiegu choroby z wysokim ryzykiem zgonu oraz jako marker późnych niekorzystnych wyników.

Ważnym aspektem badania jest również omówiona problematyka AKI wśród biorców nerek chorujących na US i ZUM. Dane literaturowe oceniające współwystępowanie tych zjawisk są jak do tej pory skąpe, a prace oceniające wpływ ZUM na wyniki przeszczepienia nie uwzględniają najczęściej występowania AKI - i odwrotnie.

## 6. WNIOSKI

- Urosepsa związana jest z istotną śmiertelnością wewnątrzszpitalną i zwiększonym ryzykiem 1-roczonej utraty przeszczepu wśród biorców przeszczepu nerki.
- W populacji biorców przeszczepu nerki NLR oraz dNLR pozwalają rozróżnić urosepsę i ZUM z podobną precyzją diagnostyczną co CRP i prokalcytonina.
- Markery systemowej odpowiedzi zapalnej związane z morfologią krwi obwodowej (NLR, dNLR, PLR i MLR) mają słabą wartość predykcyjną w przewidywaniu wystąpienia zgonu i AKI w przebiegu ZUM i urosepsy wśród biorców przeszczepu nerki.
- NLR u biorców przeszczepu nerki z ZUM i US jest niezależnym predyktorem niekorzystnych wyników przeszczepienia po roku od wypisu.
- Skala SOFA jest przydatnym narzędziem do seryjnej oceny ciężkości choroby oraz ryzyka zgonu u biorców przeszczepu nerki z urosepsą leczonych poza OIT.



## 7. 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 poprzyszczepowym. 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-rocza śmiertelność po wypisie i roczna 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 ( $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ ) 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 ( $\text{AUC}_{\text{NLR}}=0,764$ , 95% CI: 0,697 - 0,832 vs  $\text{AUC}_{\text{PCT}}=0,844$ , 95% CI: 0,785 - 0,903,  $p=0,0885$ ). NLR 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 kluczowe:** urosepsa (US), zakażenie układu moczowego (ZUM), przeszczep nerki, SOFA, markery systemowej odpowiedzi zapalnej, neutrophile-to-lymphocyte ratio (NLR)

## 8. 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 (*platalet-to-lymphocyte ratio*), MLR (*monocyte-to-lymphocyte ratio*), dNLR (*derrived 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)

## 9. SPIS TABEL

Tabela 1 - Ogólna charakterystyka wyjściowa grup badanych.

Tabela 2 - Przyczyny schyłkowej niewydolności nerek własnych oraz kluczowe dane kliniczne związane z przeszczepem nerki wpływające na jego funkcję.

Tabela 3 - Ogólna charakterystyka oraz występowanie punktów końcowych we wszystkich grupach.

Tabela 4 - Występowanie obciążeń chorobowych w grupach badanych.

Tabela 5 - Dane kliniczne dotyczące przebiegu zakażeń, występowania dysfunkcji narządowych

Tabela 6 - Parametry laboratoryjne przy przyjęciu do szpitala w grupie pacjentów z urosepsą oraz z ZUM.

Tabela 7 - Etiologia zakażeń oraz odsetki szczepów wielolekoopornych wśród wyhodowanych drobnoustrojów.

Tabela 8 - Odsetki oporności na poszczególne antybiotyki wśród drobnoustrojów Gram-ujemnych wyizolowanych z posiewów krwi i moczu u pacjentów z ZU i urosepsą.

Tabela 9 - Dane dotyczące rocznego występowania urosepsy, sepsy, ZUM i wszystkich rozpoznanych infekcji hospitalizowanych u biorców nerek hospitalizowanych w Klinice Nefrologii i Medycyny Transplantacyjnej w latach 2014-2019, w odniesieniu do sumarycznej ilości hospitalizacji.

Tabela 10 - Szacunki epidemiologiczne dotyczące rocznego występowania ZUM i urosepsy w dolnośląskiej populacji biorców przeszczepu nerki objętych opieką Poradni Transplantacyjnej przy Klinice Nefrologii i Medycyny Transplantacyjnej w latach 2014-2019.

Tabela 11 - Charakterystyka interwencji farmakologicznych w grupie ZUM i US.

Tabela 12 - Charakterystyka porównawcza pacjentów z rozpoznaną urosepsą, których hospitalizacja zakończyła się zgonem lub ozdrowieniem.

Tabela 13 - Analiza ROC celem określenia istotnych predyktorów zgonu wewnątrzszpitalnego i ich odpowiedniego punktu u pacjentów z urosepsą.

Tabela 14 - Średnie wartości eGFR w grupach badanych w określonych odstępach czasowych.

Tabela 15 - Wieloczynnikowa analiza regresji liniowej dla predyktorów 1-rocznej wartości eGFR.

Tabela 16 - Wieloczynnikowy model proporcjonalnych hazardów Coxa dla predyktorów utraty przeszczepu w obserwacji rocznej.

Tabela 17 - Wieloczynnikowy model proporcjonalnych Hazardów Cox'a dla predyktorów wystąpienia złożonego punktu końcowego (zgon, utrata przeszczepu i ostre odrzucanie) wśród pacjentów z ZUM i US.

Tabela 18 - Wieloczynnikowa analiza hazardów Coxa dla predyktorów wystąpienia kolejnego ZUM w czasie rocznej obserwacji.

Tabela 19 - Korelacja rang Spearmana pomiędzy badanymi markerami a wybranymi parametrami biochemicznymi u pacjentów z ZUM i US w momencie rozpoznania.

Tabela 20 - Korelacja rang Spearman'a pomiędzy badanymi markerami a wartościami punktowymi w skali SOFA u pacjentów z urosepsą.

Tabela 21 - Analiza krzywych ROC dla poszczególnych parametrów pod kątem wartości diagnostycznej w dyskryminacji urosepsy oraz ZUM niebędącego urosepsą.

Tabela 22 - Krzyżowe porównanie wartości AUC wyliczonych dla krzywych ROC których wartości przedstawiono w Tabeli 21.

Tabela 23 - Wieloczynnikowy model regresji logistycznej dla predyktorów AKI ze wsteczną krokową eliminacją zmiennych.

Tabela 24 - Porównanie wyników przeszczepienia i wyjściowego eGFR w zależności od wystąpienia AKI oraz stopnia jego ciężkości.



## 10.SPIS RYCIN

- Rycina 1 - Schemat procesu wyszukiwania, weryfikacji i włączania do badania przypadków urosepsy u biorców KTx.
- Rycina 2 - Wartości (mediany) NLR, MLR, PLR i dNLR w grupie US i ZUM.
- Rycina 3 - Udział procentowy zakażeń rozpoznawanych u biorców przeszczepu nerki w Klinice w latach 2014 - 2019.
- Rycina 4 - Roczne udziały procentowe poszczególnych zakażeń rozpoznawanych u biorców przeszczepu nerki w Klinice w latach 2014 - 2019.
- Rycina 5 - Wykres ilustrujący krzywe ROC dla wartości predykcyjnej pochodnych punktowych skali SOFA w przewidywaniu 28-dniowego zgonu.
- Rycina 6 - Wykres Kaplana-Meiera dla rocznego przeżycia bez utraty przeszczepu dla grup badanych
- Rycina 7 - Wykres Kaplana-Meiera dla rocznego przeżycia bez ostrego odrzucania przeszczepu dla grup badanych
- Rycina 8 - Wykres Kaplana-Meiera dla rocznego przeżycia bez zdarzeń nieporządkanych (zgon, utrata przeszczepu i ostre odrzucanie) dla grup badanych.
- Rycina 9 - Wykres średnich wartości eGFR dla grup w czasie.
- Rycina 10 - Wykres średnich wartości eGFR dla grup w czasie, z rozróżnieniem na 1 i 2 epizody US w czasie roku obserwacji.
- Rycina 11 - Różnice pomiędzy wyjściową a końcową wartością eGFR w poszczególnych grupach.
- Rycina 12 - Wykres Kaplana-Meiera dla rocznego przeżycia bez epizodu ZUM.
- Rycina 13 - Krzywe ROC dla wybranych parametrów w dyskryminacji urosepsy oraz ZUM
- Rycina 14 - Wykres (median) eGFR w czasie w zależności od stopnia AKI wg KDIGO.
- Rycina 15 - Udział pacjentów z wyjściowo suboptymalną funkcją nerki przeszczepionej w zależności od przyjętego punktu odcięcia eGFR.
- Rycina 16 - Schemat blokowy ilustrujący czynniki ryzyka wystąpienia nawrotowego ZUM oraz czynniki ryzyka rozwoju powikłań w przebiegu ZUM i US, na podstawie uzyskanych wyników.

## 11. PIŚMIENICTWO

1. G. Bonkat (Chair), R. Bartoletti, F. Bruyère TC, S.E. Geerlings, B. Köves, S. Schubert, F. Wagenlehner Guidelines Associates: T. Mezei, A. Pilatz, B. Pradere RV. EAU Guidelines on Urological Infections. 2020. <https://uroweb.org/wp-content/uploads/EAU-Guidelines-on-Urological-infections-2020.pdf>.
2. Rosser CJ, Bare RL, Wayne Meredith J, Carolina N. *Urinary Tract Infections in the Critically Ill Patient with a Urinary Catheter.*; 1999.
3. Engel C, Brunkhorst FM, Bone HG, et al. Epidemiology of sepsis in Germany: Results from a national prospective multicenter study. *Intensive Care Med.* 2007;33(4):606-618. doi:10.1007/s00134-006-0517-7
4. Angus DC, Linde-Zwirble WT, Lidicker J, Clermont G, Carcillo J, Pinsky MR. *Epidemiology of Severe Sepsis in the United States: Analysis of Incidence, Outcome, and Associated Costs of Care.*; 2001.
5. Finfer S, Bellomo R, Lipman J, French C, Dobb G, Myburgh J. Adult-population incidence of severe sepsis in Australian and New Zealand intensive care units. *Intensive Care Med.* 2004;30(4):589-596. doi:10.1007/s00134-004-2157-0
6. Jackson KR, Motter JD, Bae S, et al. Characterizing the landscape and impact of infections following kidney transplantation. *Am J Transplant.* 2020. doi:10.1111/ajt.16106
7. Castañeda DA, León K, Martín R, López L, Pérez H, Lozano E. Urinary tract infection and kidney transplantation: A review of diagnosis, causes, and current clinical approach. In: *Transplantation Proceedings.* Vol 45. ; 2013:1590-1592. doi:10.1016/j.transproceed.2013.01.014
8. Senger SS, Arslan H, Azap ÖK, Timurkaynak F, Çağır Ü, Haberal M. Urinary Tract Infections in Renal Transplant Recipients. *Transplant Proc.* 2007;39(4):1016-1017. doi:10.1016/j.transproceed.2007.02.060
9. Abbott KC, Swanson SJ, Richter ER, et al. Late urinary tract infection after renal transplantation in the United States. *Am J Kidney Dis.* 2004;44(2):353-362. doi:10.1053/j.ajkd.2004.04.040
10. Lai X, Chen G, Qiu J, Wang C, Chen L. Recipient-related risk factors for graft failure and death in elderly kidney transplant recipients. *PLoS One.* 2014;9(11). doi:10.1371/journal.pone.0112938
11. Lemoine M, Titeca Beauport D, Lobbedez T, et al. Risk Factors for Early Graft Failure and Death After Kidney Transplantation in Recipients Older Than 70 Years. *Kidney Int Reports.* 2019;4(5):656-666. doi:10.1016/j.ekir.2019.01.014
12. de Castro Rodrigues Ferreira F, Cristelli MP, Paula MI, et al. Infectious complications as the leading cause of death after kidney transplantation: analysis of more than 10,000 transplants from a single center. *J Nephrol.* 2017;30(4):601-606. doi:10.1007/s40620-017-0379-9
13. Fiorentino M, Pesce F, Schena A, Simone S, Castellano G, Gesualdo L. Updates on urinary tract infections in kidney transplantation. *J Nephrol.* 2019;32(5):751-761. doi:10.1007/s40620-019-00585-3
14. Varotti G, Dodi F, Terulla A, et al. Impact of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* (CR-KP) infections in kidney transplantation. *Transpl Infect Dis.* 2017;19(6). doi:10.1111/tid.12757
15. Brakemeier S, Taxeidi SI, Zukunft B, et al. Extended-Spectrum Beta-Lactamase-Producing

- Enterobacteriaceae–Related Urinary Tract Infection in Kidney Transplant Recipients: Risk Factors, Treatment, and Long-Term Outcome. *Transplant Proc.* 2017;49(8):1757-1765. doi:10.1016/j.transproceed.2017.06.033
16. Medina M, Castillo-Pino E. An introduction to the epidemiology and burden of urinary tract infections. *Ther Adv Urol.* 2019;11. doi:10.1177/1756287219832172
  17. Ranganathan M, Akbar M, Ilham MA, Chavez R, Kumar N, Asderakis A. Infective Complications Associated With Ureteral Stents in Renal Transplant Recipients. *Transplant Proc.* 2009;41(1):162-164. doi:10.1016/j.transproceed.2008.10.022
  18. Yahav D, Green H, Eliakim-Raz N, Mor E, Husain S. Early double J stent removal in renal transplant patients to prevent urinary tract infection – systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2018;37(4):773-778. doi:10.1007/s10096-017-3173-7
  19. Dupont PJ, Psimenou E, Lord R, Buscombe JR, Hilson AJ, Sweny P. Late recurrent urinary tract infections may produce renal allograft scarring even in the absence of symptoms or vesicoureteric reflux. *Transplantation.* 2007;84(3):351-355. doi:10.1097/01.tp.0000275377.09660.fa
  20. Aslan A, Van Den Heuvel MC, Stegeman CA, et al. Kidney histopathology in lethal human sepsis. *Crit Care.* 2018;22(1). doi:10.1186/s13054-018-2287-3
  21. Sellarés J, De Freitas DG, Mengel M, et al. Understanding the causes of kidney transplant failure: The dominant role of antibody-mediated rejection and nonadherence. *Am J Transplant.* 2012;12(2):388-399. doi:10.1111/j.1600-6143.2011.03840.x
  22. Gupta K, Grigoryan L, Trautner B. In the clinic® urinary tract infection. *Ann Intern Med.* 2017;167(7):ITC49-ITC64. doi:10.7326/AITC201710030
  23. Geerlings SE. Clinical Presentations and Epidemiology of Urinary Tract Infections. *Microbiol Spectr.* 2016;4(5). doi:10.1128/microbiolspec.uti-0002-2012
  24. Owraangi B, Masters N, Kuballa A, O’Dea C, Vollmerhausen TL, Katouli M. Invasion and translocation of uropathogenic *Escherichia coli* isolated from urosepsis and patients with community-acquired urinary tract infection. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2018;37(5):833-839. doi:10.1007/s10096-017-3176-4
  25. Bellomo R, Kellum JA, Ronco C, et al. Acute kidney injury in sepsis. *Intensive Care Med.* 2017;43(6):816-828. doi:10.1007/s00134-017-4755-7
  26. Hoste EAJ, Clermont G, Kersten A, et al. RIFLE criteria for acute kidney injury are associated with hospital mortality in critically ill patients: A cohort analysis. *Crit Care.* 2006;10(3). doi:10.1186/cc4915
  27. Kellum JA, Lameire N, Aspelin P, et al. Kidney disease: Improving global outcomes (KDIGO) acute kidney injury work group. KDIGO clinical practice guideline for acute kidney injury. *Kidney Int Suppl.* 2012;2(1):1-138. doi:10.1038/kisup.2012.1
  28. Van Biesen W, Vanholder R, Lameire N. Defining acute renal failure: RIFLE and beyond. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2006;1(6):1314-1319. doi:10.2215/CJN.02070606
  29. Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. *Intensive Care Med.* 2017;43(3):304-377. doi:10.1007/s00134-017-4683-6
  30. Raith EP, Udy AA, Bailey M, et al. Prognostic accuracy of the SOFA score, SIRS criteria, and qSOFA score for in-hospital mortality among adults with suspected infection admitted to the intensive care unit. *JAMA - J Am Med Assoc.* 2017;317(3):290-300.

doi:10.1001/jama.2016.20328

31. Elias A, Agbarieh R, Saliba W, et al. SOFA score and short-term mortality in acute decompensated heart failure. *Sci Rep*. 2020;10(1). doi:10.1038/s41598-020-77967-2
32. Gaini S, Relster MM, Pedersen C, Johansen IS. Prediction of 28-days mortality with sequential organ failure assessment (SOFA), quick SOFA (qSOFA) and systemic inflammatory response syndrome (SIRS) — A retrospective study of medical patients with acute infectious disease. *Int J Infect Dis*. 2019;78:1-7. doi:10.1016/j.ijid.2018.09.020
33. Liu J, Xie H, Ye Z, Li F, Wang L. Rates, predictors, and mortality of sepsis-associated acute kidney injury: A systematic review and meta-analysis. *BMC Nephrol*. 2020;21(1). doi:10.1186/s12882-020-01974-8
34. Poukkanen M, Vaara ST, Pettilä V, et al. Acute kidney injury in patients with severe sepsis in finnish intensive care units. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2013;57(7):863-872. doi:10.1111/aas.12133
35. Bouchard J, Acharya A, Cerda J, et al. A prospective international multicenter study of AKI in the intensive care unit. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2015;10(8):1324-1331. doi:10.2215/CJN.04360514
36. Vincent J-L, Rello J, Marshall J, et al. *International Study of the Prevalence and Outcomes of Infection in Intensive Care Units*. <http://jama.jamanetwork.com/>.
37. Russel JA, Keith WR, Singer J, et al. Vasopressin versus Norepinephrine Infusion in Patients with Septic Shock James. *NEJM*. 2008;358(9).
38. Hoste EAJ, Bagshaw SM, Bellomo R, et al. Epidemiology of acute kidney injury in critically ill patients: the multinational AKI-EPI study. *Intensive Care Med*. 2015;41(8):1411-1423. doi:10.1007/s00134-015-3934-7
39. Omotoso BA, Abdel-Rahman EM, Xin W, et al. Dialysis requirement, long-term major adverse cardiovascular events (MACE) and all-cause mortality in hospital acquired acute kidney injury (AKI): a propensity-matched cohort study. *J Nephrol*. 2016;29(6):847-855. doi:10.1007/s40620-016-0321-6
40. Chawla LS, Amdur RL, Shaw AD, Faselis C, Palant CE, Kimmel PL. Association between AKI and long-term renal and cardiovascular outcomes in united states veterans. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2014;9(3):448-456. doi:10.2215/CJN.02440213
41. Coca SG, Yusuf B, Shlipak MG, Garg AX, Parikh CR. Long-term Risk of Mortality and Other Adverse Outcomes After Acute Kidney Injury: A Systematic Review and Meta-analysis. *Am J Kidney Dis*. 2009;53(6):961-973. doi:10.1053/j.ajkd.2008.11.034
42. Cooper JE, Wiseman AC. Acute kidney injury in kidney transplantation. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2013;22(6):698-703. doi:10.1097/MNH.0b013e328365b388
43. Woestenburg A, Sennesael J, Bosmans JL, Verbeelen D. Vasculopathy in the kidney allograft at time of transplantation: Impact on later function of the graft. *Transplantation*. 2008;85(7 SUPPL.):10-18. doi:10.1097/TP.0b013e318169c311
44. Nieuwenhuijs-Moeke GJ, Huijink TM, Pol RA, et al. Intraoperative Fluid Restriction is Associated with Functional Delayed Graft Function in Living Donor Kidney Transplantation: A Retrospective Cohort Analysis. *J Clin Med*. 2019;8(10):1587. doi:10.3390/jcm8101587
45. Abu Jawdeh BG, Govil A. Acute Kidney Injury in Transplant Setting: Differential Diagnosis and Impact on Health and Health Care. *Adv Chronic Kidney Dis*. 2017;24(4):228-232. doi:10.1053/j.ackd.2017.05.005
46. Mehrotra A, Rose C, Pannu N, Gill J, Tonelli M, Gill JS. Incidence and consequences of acute

- kidney injury in kidney transplant recipients. *Am J Kidney Dis.* 2012;59(4):558-565. doi:10.1053/j.ajkd.2011.11.034
47. Filiponi TC, Requião-Moura LR, Tonato EJ, De Matos ACC, Pacheco E Silva-Filho A, De Souza Durão M. Hospital admission following acute kidney injury in kidney transplant recipients is associated with a negative impact on graft function after 1-year. *PLoS One.* 2015;10(9). doi:10.1371/journal.pone.0138944
  48. Rahamimov R, Van Dijk TY, Molcho M, et al. Acute Kidney Injury and Long-Term Risk for Cardiovascular Events in Patients after Kidney Transplantation. *Kidney Blood Press Res.* 2019;44(5):1149-1157. doi:10.1159/000502523
  49. Nagarajan M, Ramanathan S, Dhanapriya J, Dineshkumar T, Bala Subramaniyan T, Gopalakrishnan N. Impact of acute kidney injury on renal allograft survival. *Ren Fail.* 2017;39(1):40-44. doi:10.1080/0886022X.2016.1244076
  50. Nakamura M, Seki G, Iwadoh K, et al. Acute kidney injury as defined by the RIFLE criteria is a risk factor for kidney transplant graft failure. *Clin Transplant.* 2012;26(4):520-528. doi:10.1111/j.1399-0012.2011.01546.x
  51. Hsiao CY, Yang HY, Chang CH, et al. Risk Factors for Development of Septic Shock in Patients with Urinary Tract Infection. *Biomed Res Int.* 2015;2015. doi:10.1155/2015/717094
  52. Leandro-Merhi VA, Bráz VN, De Aquino JLB. Is total lymphocyte count related to nutritional markers in hospitalized older adults? *Arq Gastroenterol.* 2017;54(1):79-82. doi:10.1590/S0004-2803.2017v54n1-16
  53. Can E, Hamilcikan Ş, Can C. *The Value of Neutrophil to Lymphocyte Ratio and Platelet to Lymphocyte Ratio for Detecting Early-Onset Neonatal Sepsis.*; 2017. www.jpoh-online.com.
  54. Kaushik R, Gupta M, Sharma M et al. Diagnostic and Prognostic Role of Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio in Early and Late Phase of Sepsis. *Indian J Crit Care Med.* 2018;22(9):660-663. doi:10.4103/ijccm.IJCCM\_59\_18
  55. Huang Y, Liu A, Liang L, et al. Diagnostic value of blood parameters for community-acquired pneumonia. *Int Immunopharmacol.* 2018;64:10-15. doi:10.1016/j.intimp.2018.08.022
  56. Huang Z, Fu Z, Huang W, Huang K. Prognostic value of neutrophil-to-lymphocyte ratio in sepsis: A meta-analysis. *Am J Emerg Med.* 2020;38(3):641-647. doi:10.1016/j.ajem.2019.10.023
  57. Yao CY, Liu XL, Tang Z. Prognostic role of neutrophil-lymphocyte ratio and platelet-lymphocyte ratio for hospital mortality in patients with AECOPD. *Int J COPD.* 2017;12:2285-2290. doi:10.2147/COPD.S141760
  58. Kawamoto R, Ninomiya D, Kikuchi A, et al. Association of neutrophil-to-lymphocyte ratio with early renal dysfunction and albuminuria among diabetic patients. *Int Urol Nephrol.* 2019;51(3):483-490. doi:10.1007/s11255-018-02065-2
  59. Demirdal T, Sen P. The significance of neutrophil-lymphocyte ratio, platelet-lymphocyte ratio and lymphocyte-monocyte ratio in predicting peripheral arterial disease, peripheral neuropathy, osteomyelitis and amputation in diabetic foot infection. *Diabetes Res Clin Pract.* 2018;144:118-125. doi:10.1016/j.diabres.2018.08.009
  60. Marchioni M, Primiceri G, Ingrosso M, et al. The Clinical Use of the Neutrophil to Lymphocyte Ratio (NLR) in Urothelial Cancer: A Systematic Review. *Clin Genitourin Cancer.* 2016;14(6):473-484. doi:10.1016/j.clgc.2016.04.008
  61. Yang L, Huang Y, Zhou L, Dai Y, Hu G. High pretreatment neutrophil-to-lymphocyte ratio as a predictor of poor survival prognosis in head and neck squamous cell carcinoma: Systematic

- review and meta-analysis. *Head Neck*. 2019;41(5):1525-1535. doi:10.1002/hed.25583
62. Tonial CT, Costa CAD, Andrades GRH, et al. Performance of prognostic markers in pediatric sepsis. *J Pediatr (Rio J)*. 2020;(xx). doi:10.1016/j.jpmed.2020.07.008
  63. Cui N, Zhang H, Chen Z, Yu Z. Prognostic significance of PCT and CRP evaluation for adult ICU patients with sepsis and septic shock: retrospective analysis of 59 cases. *J Int Med Res*. 2019;47(4):1573-1579. doi:10.1177/0300060518822404
  64. Liu F, Zhang Q, Huang C, et al. CT quantification of pneumonia lesions in early days predicts progression to severe illness in a cohort of COVID-19 patients. *Theranostics*. 2020;10(12):5613-5622. doi:10.7150/thno.45985
  65. Zhou H, Mei X, He X, Lan T, Guo S. Severity stratification and prognostic prediction of patients with acute pancreatitis at early phase: A retrospective study. *Medicine (Baltimore)*. 2019;98(16):e15275. doi:10.1097/MD.00000000000015275
  66. Jellinge ME, Henriksen DP, Hallas P, Brabrand M. Hypoalbuminemia is a strong predictor of 30-day all-cause mortality in acutely admitted medical patients: A prospective, observational, cohort study. *PLoS One*. 2014;9(8). doi:10.1371/journal.pone.0105983
  67. Padkins M, Breen T, Anavekar N, Barsness G, Kashani K, Jentzer JC. Association Between Albumin Level and Mortality Among Cardiac Intensive Care Unit Patients. *J Intensive Care Med*. 2020. doi:10.1177/0885066620963875
  68. González-Pacheco H, Amezcua-Guerra LM, Sandoval J, et al. Prognostic Implications of Serum Albumin Levels in Patients With Acute Coronary Syndromes. *Am J Cardiol*. 2017;119(7):951-958. doi:10.1016/j.amjcard.2016.11.054
  69. Wada H, Dohi T, Miyauchi K, et al. Long-term clinical impact of serum albumin in coronary artery disease patients with preserved renal function. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2018;28(3):285-290. doi:10.1016/j.numecd.2017.11.005
  70. Ancion A, Allepaerts S, Robinet S, Oury C, Pierard LA, Lancellotti P. Serum albumin level and long-term outcome in acute heart failure. *Acta Cardiol*. 2019;74(6):465-471. doi:10.1080/00015385.2018.1521557
  71. Peng W, Zhang C, Wang Z, Yang W. Prediction of all-cause mortality with hypoalbuminemia in patients with heart failure: a meta-analysis. *Biomarkers*. 2019;24(7):631-637. doi:10.1080/1354750X.2019.1652686
  72. Furukawa M, Kinoshita K, Yamaguchi J, Hori S, Sakurai A. Sepsis patients with complication of hypoglycemia and hypoalbuminemia are an early and easy identification of high mortality risk. *Intern Emerg Med*. 2019;14(4):539-548. doi:10.1007/s11739-019-02034-2
  73. Famakin B, Weiss P, Hertzberg V, et al. Hypoalbuminemia Predicts Acute Stroke Mortality: Paul Coverdell Georgia Stroke Registry. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2010;19(1):17-22. doi:10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2009.01.015
  74. Morotti A, Marini S, Lena UK, et al. Significance of admission hypoalbuminemia in acute intracerebral hemorrhage. *J Neurol*. 2017;264(5):905-911. doi:10.1007/s00415-017-8451-x
  75. Hardt J, Pilz L, Magdeburg J, Kienle P, Post S, Magdeburg R. Preoperative hypoalbuminemia is an independent risk factor for increased high-grade morbidity after elective rectal cancer resection. *Int J Colorectal Dis*. 2017;32(10):1439-1446. doi:10.1007/s00384-017-2884-7
  76. Matsubara T, Takamori S, Haratake N, et al. Identification of the Best Prognostic Marker Among Immunonutritional Parameters Using Serum C-Reactive Protein and Albumin in Non-Small Cell Lung Cancer. *Ann Surg Oncol*. October 2020. doi:10.1245/s10434-020-09230-x
  77. Li N, Qiao H, Guo JF, et al. Preoperative hypoalbuminemia was associated with acute kidney

- injury in high-risk patients following non-cardiac surgery: A retrospective cohort study. *BMC Anesthesiol.* 2019;19(1). doi:10.1186/s12871-019-0842-3
78. Liu Z, Jin K, Guo M, et al. Prognostic Value of the CRP/Alb Ratio, a Novel Inflammation-Based Score in Pancreatic Cancer. *Ann Surg Oncol.* 2017;24(2):561-568. doi:10.1245/s10434-016-5579-3
  79. Ergin G, Değer SM, Köprü B, Dericü Ü, Arinsoy T. High neutrophil-to-lymphocyte ratio predicts acute allograft rejection in kidney transplantation: A retrospective study. *Turkish J Med Sci.* 2019;49(2):525-530. doi:10.3906/sag-1811-41
  80. Naranjo M, Agrawal A, Goyal A, Rangaswami J. Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio and Platelet-to-Lymphocyte Ratio Predict Acute Cellular Rejection in the Kidney Allograft. *Ann Transplant.* 2018;23:467-474. doi:10.12659/AOT.909251
  81. Królicki T, Bardowska K, Kościelska-Kasprzak K, Mazanowska O, Krajewska M, Kamińska D. Systemic Inflammatory Markers Predict Detrimental Outcome of Urosepsis in Kidney Transplant Recipients. *Transplant Proc.* 2020;52(8). doi:10.1016/j.transproceed.2020.01.107
  82. Vincent J-L, Moreno R, Takala J, et al. *The SOFA (Sepsis-Related Organ Failure Assessment) Score to Describe Organ Dysfunction/Failure.* Vol 22. Springer-Verlag; 1996.
  83. *COMMITTEE FOR MEDICINAL PRODUCTS FOR HUMAN USE (CHMP) GUIDELINE ON CLINICAL INVESTIGATION OF MEDICINAL PRODUCTS FOR THE TREATMENT OF SEPSIS GUIDELINE ON CLINICAL INVESTIGATION OF MEDICINAL PRODUCTS FOR THE TREATMENT OF SEPSIS.*; 2006. <http://www.emea.eu.int>.
  84. Ferreira FL, Peres Bota D, Bross A, et al. *Serial Evaluation of the SOFA Score to Predict Outcome in Critically Ill Patients.* <http://jama.jamanetwork.com/>.
  85. Minne L, Abu-Hanna A, de Jonge E. Evaluation of SOFA-based models for predicting mortality in the ICU: A systematic review. *Crit Care.* 2008;12(6). doi:10.1186/cc7160
  86. Zhang Y, Luo H, Wang H, Zheng Z, Ooi OC. Validation of prognostic accuracy of the SOFA score, SIRS criteria, and qSOFA score for in-hospital mortality among cardiac-, thoracic-, and vascular-surgery patients admitted to a cardiothoracic intensive care unit. *J Card Surg.* 2020;35(1):118-127. doi:10.1111/jocs.14331
  87. Moreno J-L, Vincent Matos A, Mendonça F, Cantraine L, Thijs J, Takala C, Sprung M, Antonelli H, Bruining S, Willatts RR, Moreno R, Matos R, et al. *The Use of Maximum SOFA Score to Quantify Organ Dysfunction/Failure in Intensive Care. Results of a Prospective, Multicentre Study.* Vol 25. Springer-Verlag; 1999.
  88. Soo A, Zuege DJ, Fick GH, et al. Describing organ dysfunction in the intensive care unit: A cohort study of 20,000 patients. *Crit Care.* 2019;23(1). doi:10.1186/s13054-019-2459-9
  89. Sendagire C, Lipnick MS, Kizito S, et al. Feasibility of the modified sequential organ function assessment score in a resource-constrained setting: A prospective observational study. *BMC Anesthesiol.* 2017;17(1). doi:10.1186/s12871-017-0304-8
  90. Charlson M, Szatrowski TP, Peterson J, Gold J. Validation of a combined comorbidity index. *J Clin Epidemiol.* 1994;47(11):1245-1251. doi:10.1016/0895-4356(94)90129-5
  91. Levey AS, Coresh J, Greene T, et al. Expressing the modification of diet in renal disease study equation for estimating glomerular filtration rate with standardized serum creatinine values. *Clin Chem.* 2007;53(4):766-772. doi:10.1373/clinchem.2006.077180
  92. Earley A, Miskulin D, Lamb EJ, Levey AS, Uhlig K. *Estimating Equations for Glomerular Filtration Rate in the Era of Creatinine Standardization A Systematic Review.*; 2012. [www.annals.org](http://www.annals.org).

93. Murata K, Baumann NA, Saenger AK, Larson TS, Rule AD, Lieske JC. Relative performance of the MDRD and CKD-EPI equations for estimating glomerular filtration rate among patients with varied clinical presentations. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2011;6(8):1963-1972. doi:10.2215/CJN.02300311
94. Masson I, Flamant M, Maillard N, et al. MDRD versus CKD-EPI equation to estimate glomerular filtration rate in kidney transplant recipients. *Transplantation*. 2013;95(10):1211-1217. doi:10.1097/TP.0b013e318288caa6
95. Rodrigo E, Fernández-Fresnedo G, Ruiz JC, et al. Assessment of glomerular filtration rate in transplant recipients with severe renal insufficiency by Nankivell, Modification of Diet in Renal Disease (MDRD), and Cockcroft-Gault equations. In: *Transplantation Proceedings*. Vol 35. Elsevier Inc.; 2003:1671-1672. doi:10.1016/S0041-1345(03)00625-0
96. Chrobak Ł, Dębska-Ślizień A, Rutkowski B. PRACA POGLĄDOWA. *Forum Nefrol*. 2014;2(7):90-96. www.fn.viamedica.pl.
97. Król E, Rutkowski B, Czarniak P, et al. Early detection of chronic kidney disease: Results of the PolNef study. *Am J Nephrol*. 2009;29(3):264-273. doi:10.1159/000158526
98. Matsushita K, Mahmoodi BK, Woodward M, et al. Comparison of risk prediction using the CKD-EPI equation and the MDRD study equation for estimated glomerular filtration rate. *JAMA - J Am Med Assoc*. 2012;307(18):1941-1951. doi:10.1001/jama.2012.3954
99. de Grooth HJ, Geenen IL, Girbes AR, Vincent JL, Parienti JJ, Oudemans-van Straaten HM. SOFA and mortality endpoints in randomized controlled trials: A systematic review and meta-regression analysis. *Crit Care*. 2017;21(1). doi:10.1186/s13054-017-1609-1
100. Seeger C, Higgins C. *Acute Care Testing Handbook : Your Knowledge Source.*; 2014.
101. Fichtner F, Mörer O, Laudi S, Weber-Carstens S, Nothacker M, Kaisers U. Klinische Leitlinie: Beatmungstherapie und Extrakorporalverfahren bei akuter respiratorischer Insuffizienz. *Dtsch Arztebl Int*. 2018;115(50):840-847. doi:10.3238/arztebl.2018.0840
102. Who, Chan M. Haemoglobin concentrations for the diagnosis of anaemia and assessment of severity. *Geneva, Switz World Heal Organ*. 2011:1-6. doi:2011
103. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2016;37(27):2129-2200m. doi:10.1093/eurheartj/ehw128
104. Ryan DH. Guidelines for Obesity Management. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2016;45(3):501-510. doi:10.1016/j.ecl.2016.04.003
105. Schachtner T, Stein M, Reinke P. Sepsis after renal transplantation: Clinical, immunological, and microbiological risk factors. *Transpl Infect Dis*. 2017;19(3). doi:10.1111/tid.12695
106. Hotchkiss RS, Karl IE. *The Pathophysiology and Treatment of Sepsis.*; 2003. www.nejm.org.
107. Cecconi M, Evans L, Levy M, Rhodes A. Sepsis and septic shock. *Lancet*. 2018;392(10141):75-87. doi:10.1016/S0140-6736(18)30696-2
108. Illesy L, Szabo-Pap M, Toth F, et al. Bacterial Infections After Kidney Transplantation: A Single-Center Experience. *Transplant Proc*. 2016;48(7):2540-2543. doi:10.1016/j.transproceed.2016.07.011
109. Syu SH, Lin YW, Lin KH, Lee LM, Hsiao CH, Wen YC. Risk factors for complications and graft failure in kidney transplant patients with sepsis. *Bosn J Basic Med Sci*. 2019;19(3):304-311. doi:10.17305/bjbms.2018.3874
110. Rhee C, Dantes R, Epstein L, et al. Incidence and trends of sepsis in US hospitals using clinical



- vs claims data, 2009-2014. *JAMA - J Am Med Assoc.* 2017;318(13):1241-1249. doi:10.1001/jama.2017.13836
111. Heyns CF. Urinary tract infection associated with conditions causing urinary tract obstruction and stasis, excluding urolithiasis and neuropathic bladder. *World J Urol.* 2012;30(1):77-83. doi:10.1007/s00345-011-0725-9
  112. Hsiao CY, Chen TH, Lee YC, et al. Urolithiasis Is a Risk Factor for Uroseptic Shock and Acute Kidney Injury in Patients With Urinary Tract Infection. *Front Med.* 2019;6. doi:10.3389/fmed.2019.00288
  113. Lu K-L, Hsiao C-Y, Wu C-Y, et al. Delayed Fever and Acute Kidney Injury in Patients with Urinary Tract Infection. *J Clin Med.* 2020;9(11):3486. doi:10.3390/jcm9113486
  114. Memikoğlu KO, Keven K, Şengül Ş, Soypaçacı Z, Ertürk Ş, Erbay B. Urinary Tract Infections Following Renal Transplantation: A Single-Center Experience. *Transplant Proc.* 2007;39(10):3131-3134. doi:10.1016/j.transproceed.2007.10.005
  115. Rodríguez Sánchez MP, Afanador Rubio DC, Luna IM, et al. Impact of Complicated Urinary Tract Infection on Renal Graft Function. *Transplant Proc.* 2020;52(4):1173-1177. doi:10.1016/j.transproceed.2020.01.066
  116. Warzyszyńska K, Zawistowski M, Karpeta E, Dziewa N, Kosieradzki M. How Early Postoperative Urinary Tract Infections Affect Renal Graft Function at 1-Year Follow-up. *Transplant Proc.* 2020;52(8):2403-2408. doi:10.1016/j.transproceed.2020.03.033
  117. Pellé G, Vimont S, Levy PP, et al. Acute pyelonephritis represents a risk factor impairing long-term kidney graft function. *Am J Transplant.* 2007;7(4):899-907. doi:10.1111/j.1600-6143.2006.01700.x
  118. Bodro M, Sanclemente G, Lipperheide I, et al. Impact of antibiotic resistance on the development of recurrent and relapsing symptomatic urinary tract infection in kidney recipients. *Am J Transplant.* 2015;15(4):1021-1027. doi:10.1111/ajt.13075
  119. Srinivasan D, Stoffel JT, Bradley K, Sung RS. Outcomes of kidney transplant recipients with posttransplant genitourinary infectious complications: A single center study. *Exp Clin Transplant.* 2019;17(4):470-477. doi:10.6002/ect.2017.0196
  120. Walker SR, Parsons DA, Coplestons P, Fenton SS GP. The Canadian Organ Replacement Register. *Clin Transpl.* 1996:91-107.
  121. Reindl-Schwaighofer R, Heinzl A, Kainz A, et al. Contribution of non-HLA incompatibility between donor and recipient to kidney allograft survival: genome-wide analysis in a prospective cohort. *Lancet.* 2019;393(10174):910-917. doi:10.1016/S0140-6736(18)32473-5
  122. Leeaphorn N, Pena JRA, Thamcharoen N, Khankin E V., Pavlakis M, Cardarelli F. HLA-DQ mismatching and kidney transplant outcomes. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2018;13(5):763-771. doi:10.2215/CJN.10860917
  123. Journal A. Special Issue: KDIGO Clinical Practice Guideline for the Care of Kidney Transplant Recipients. *Am J Transplant.* 2009;9(Suppl 3):S1-S155. doi:10.1111/j.1600-6143.2009.02834.x
  124. Nagata I, Uchino S, Tokuhira N, et al. Sepsis may not be a risk factor for mortality in patients with acute kidney injury treated with continuous renal replacement therapy. *J Crit Care.* 2015;30(5):998-1002. doi:10.1016/j.jcrc.2015.06.021
  125. Lucia MS HK and TJDC. Development and clinical validity of a novel blood-based molecular biomarker for subclinical acute rejection following kidney transplant. *Am J Transpl.* 2019;19(1):98-109. doi:10.1111/ajt.15011

126. Li M, Dai Y, Lei J, et al. Acute rejection after kidney transplantation promotes graft fibrosis with elevated adenosine level in rat. *PLoS One*. 2017;12(6):1-11. doi:10.1371/journal.pone.0180211
127. Yang CY, Shih CJ, Yang WC, Lin CC. Aggressive immunosuppressant reduction and long-term rejection risk in renal transplant recipients with *Pneumocystis jirovecii* pneumonia. *Exp Clin Transplant*. 2012;10(4):344-349. doi:10.6002/ect.2012.0015
128. Yahav D, Sulimani O, Green H, et al. Immunosuppression reduction in kidney transplant recipients during bacterial infection—A retrospective study. *Clin Transplant*. 2019;33(10). doi:10.1111/ctr.13707
129. Shepshelovich D, Tau N, Green H, et al. Immunosuppression reduction in liver and kidney transplant recipients with suspected bacterial infection: A multinational survey. *Transpl Infect Dis*. 2019;21(5). doi:10.1111/tid.13134
130. Tilouche N, Jaoued O, Ali HBS, Gharbi R, Fekih Hassen M, Elatrous S. Comparison between Continuous and Intermittent Administration of Hydrocortisone during Septic Shock: A Randomized Controlled Clinical Trial. *Shock*. 2019;52(5):481-486. doi:10.1097/SHK.0000000000001316
131. Rochwerg B, Oczkowski SJ, Siemieniuk RAC, et al. Corticosteroids in Sepsis: An Updated Systematic Review and Meta-Analysis. *Crit Care Med*. 2018;46(9):1411-1420. doi:10.1097/CCM.0000000000003262
132. Fang F, Zhang Y, Tang J, et al. Association of Corticosteroid Treatment with Outcomes in Adult Patients with Sepsis: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Intern Med*. 2019;179(2):213-223. doi:10.1001/jamainternmed.2018.5849
133. Zhang S, Chang W, Xie J, Wu Z, Yang Y, Qiu H. The Efficacy, Safety, and Optimal Regimen of Corticosteroids in Sepsis. *Crit Care Explor*. 2020;2(4):e0094. doi:10.1097/cce.0000000000000094
134. Oh M, Patanwala AE, Alkhatib N, Almutairi A, Abraham I, Erstad B. Cost analysis of adjunctive hydrocortisone therapy for septic shock: U.S. payer perspective. *Crit Care Med*. 2020:E906-E911. doi:10.1097/CCM.0000000000004501
135. Durlík M, Przybyłowski ZALECENIA P, Zjednoczeni dla Transplantacji F. *Opracowane Przez: Polskie Towarzystwo Transplantacyjne.*; 2018.
136. Lentine KL, Schnitzler MA, Xiao H, Brennan DC. Long-term safety and efficacy of antithymocyte globulin induction: Use of integrated national registry data to achieve ten-year follow-up of 10-10 Study participants. *Trials*. 2015;16(1). doi:10.1186/s13063-015-0891-y
137. Brennan DC, Daller JA, Lake KD, Cibrik D, Castillo D Del. *Rabbit Antithymocyte Globulin versus Basiliximab in Renal Transplantation*. Vol 355.; 2006. www.nejm.org.
138. Alevizakos M, Nasioudis D, Mylonakis E. Urinary tract infections caused by ESBL-producing Enterobacteriaceae in renal transplant recipients: A systematic review and meta-analysis. *Transpl Infect Dis*. 2017;19(6). doi:10.1111/tid.12759
139. Abo Basha J, Kiel M, Görlich D, et al. Phenotypic and Genotypic Characterization of *Escherichia coli* Causing Urinary Tract Infections in Kidney-Transplanted Patients. *J Clin Med*. 2019;8(7):988. doi:10.3390/jcm8070988
140. Korayem GB, Zangeneh TT, Matthias KR. Recurrence of urinary tract infections and development of urinary-specific antibiogram for kidney transplant recipients. *J Glob Antimicrob Resist*. 2018;12:119-123. doi:10.1016/j.jgar.2017.08.009
141. Behzad D, Hakimeh A, Hossein R, Khaledi A. A middle east systematic review and meta-

- analysis of bacterial urinary tract infection among renal transplant recipients; Causative microorganisms. *Microb Pathog*. 2020;148. doi:10.1016/j.micpath.2020.104458
142. Rostkowska OM, Kuthan R, Burbán A, et al. Analysis of susceptibility to selected antibiotics in klebsiella pneumoniae, escherichia coli, enterococcus faecalis and enterococcus faecium causing urinary tract infections in kidney transplant recipients over 8 years: Single-center study. *Antibiotics*. 2020;9(6). doi:10.3390/antibiotics9060284
  143. Tandogdu Z, Koves B, Cai T, et al. Condition-specific surveillance in health care-associated urinary tract infections as a strategy to improve empirical antibiotic treatment: an epidemiological modelling study. *World J Urol*. 2020;38(1):27-34. doi:10.1007/s00345-019-02963-9
  144. Ferrandiz I, Congy-Jolivet N, Del Bello A, et al. Impact of Early Blood Transfusion After Kidney Transplantation on the Incidence of Donor-Specific Anti-HLA Antibodies. *Am J Transplant*. 2016;16(9):2661-2669. doi:10.1111/ajt.13795
  145. Origüen J, Fernández-Ruiz M, López-Medrano F, et al. Progressive increase of resistance in Enterobacteriaceae urinary isolates from kidney transplant recipients over the past decade: narrowing of the therapeutic options. *Transpl Infect Dis*. 2016;18(4):575-584. doi:10.1111/tid.12547
  146. Al Midani A, Elands S, Collier S, Harber M, Shendi AM. Impact of Urinary Tract Infections in Kidney Transplant Recipients: A 4-Year Single-Center Experience. *Transplant Proc*. 2018;50(10):3351-3355. doi:10.1016/j.transproceed.2018.08.022
  147. Kiros T, Asrat D, Ayenew Z, Tsige E. Bacterial urinary tract infection among adult renal transplant recipients at St. Paul's hospital millennium medical college, Addis Ababa, Ethiopia. *BMC Nephrol*. 2019;20(1). doi:10.1186/s12882-019-1485-9
  148. Pinheiro HS, Mituiassu AM, Carminatti M, Braga AM, Bastos MG. Urinary Tract Infection Caused by Extended-Spectrum Beta-Lactamase-Producing Bacteria in Kidney Transplant Patients. *Transplant Proc*. 2010;42(2):486-487. doi:10.1016/j.transproceed.2010.02.002
  149. Moreno A, Cervera C, Gavaldá J, et al. Bloodstream infections among transplant recipients: Results of a nationwide surveillance in Spain. *Am J Transplant*. 2007;7(11):2579-2586. doi:10.1111/j.1600-6143.2007.01964.x
  150. Bodro M, Sabé N, Tubau F, et al. Risk factors and outcomes of bacteremia caused by drug-resistant ESKAPE pathogens in solid-organ transplant recipients. *Transplantation*. 2013;96(9):843-849. doi:10.1097/TP.0b013e3182a049fd
  151. *ANTIMICROBIAL RESISTANCE Global Report on Surveillance*.
  152. Hryniewicz W, Ozorowski T. *Terapii i Profilaktyki Antybiotykowej Zakażeń w Szpitalu Rekomendacje Diagnostyki, Terapii i Profilaktyki Antybiotykowej Zakażeń w Szpitalu Material Przeznaczony Dla Komitetów Terapeutycznych*.; 2015.
  153. Korth J, Kukalla J, Rath PM, et al. Increased resistance of gram-negative urinary pathogens after kidney transplantation. *BMC Nephrol*. 2017;18(1). doi:10.1186/s12882-017-0580-z
  154. Ecdc. *SURVEILLANCE REPORT. Surveillance of Antimicrobial Resistance in Europe 2018*.; 2018. www.ecdc.europa.eu.
  155. Schneeberger C, Holleman F, Geerlings SE. Febrile urinary tract infections: Pyelonephritis and urosepsis. *Curr Opin Infect Dis*. 2016;29(1):80-85. doi:10.1097/QCO.0000000000000227
  156. Wagenlehner FM, Umeh O, Steenbergen J, Yuan G, Darouiche RO. Ceftolozane-tazobactam compared with levofloxacin in the treatment of complicated urinary-tract infections, including pyelonephritis: A randomised, double-blind, phase 3 trial (ASPECT-cUTI). *Lancet*.

- 2015;385(9981):1949-1956. doi:10.1016/S0140-6736(14)62220-0
157. Rudd KE, Johnson SC, Agesa KM, et al. Global, regional, and national sepsis incidence and mortality, 1990–2017: analysis for the Global Burden of Disease Study. *Lancet*. 2020;395(10219):200-211. doi:10.1016/S0140-6736(19)32989-7
  158. Veroux M, Giuffrida G, Corona D, et al. Infective Complications in Renal Allograft Recipients: Epidemiology and Outcome. *Transplant Proc*. 2008;40(6):1873-1876. doi:10.1016/j.transproceed.2008.05.065
  159. Alangaden GJ, Thyagarajan R, Gruber SA, et al. Infectious complications after kidney transplantation: Current epidemiology and associated risk factors. *Clin Transplant*. 2006;20(4):401-409. doi:10.1111/j.1399-0012.2006.00519.x
  160. Pourmand G, Salem S, Mehraei A, Taherimahmoudi M, Ebrahimi R, Pourmand MR. Infectious complications after kidney transplantation: A single-center experience. *Transpl Infect Dis*. 2007;9(4):302-309. doi:10.1111/j.1399-3062.2007.00229.x
  161. Fest J, Ruiter R, Ikram MA, Voortman T, Van Eijck CHJ, Stricker BH. Reference values for white blood-cell-based inflammatory markers in the Rotterdam Study: A population-based prospective cohort study. *Sci Rep*. 2018;8(1). doi:10.1038/s41598-018-28646-w
  162. Huguet E, Maccallini G, Pardini P, et al. Reference Values for Neutrophil to Lymphocyte Ratio (NLR), a Biomarker of Cardiovascular Risk, According to Age and Sex in a Latin American Population. *Curr Probl Cardiol*. 2019. doi:10.1016/j.cpcardiol.2019.04.002
  163. Moosazadeh M, Maleki I, Alizadeh-Navaei R, et al. Normal values of neutrophil-to-lymphocyte ratio, lymphocyte-to-monocyte ratio and platelet-to-lymphocyte ratio among Iranian population: Results of Tabari cohort. *Casp J Intern Med*. 2019;10(3):320-325. doi:10.22088/cjim.10.3.320
  164. Forget P, Khalifa C, Defour JP, Latinne D, Van Pel MC, De Kock M. What is the normal value of the neutrophil-to-lymphocyte ratio? *BMC Res Notes*. 2017;10(1):1-4. doi:10.1186/s13104-016-2335-5
  165. Rehman FU, Khan A, Aziz A, Iqbal M, Mahmood S bin zafar, Ali N. Neutrophils to Lymphocyte Ratio: Earliest and Efficacious Markers of Sepsis. *Cureus*. October 2020. doi:10.7759/cureus.10851
  166. Qin B, Ma N, Tang Q, et al. Neutrophil to lymphocyte ratio (NLR) and platelet to lymphocyte ratio (PLR) were useful markers in assessment of inflammatory response and disease activity in SLE patients. *Mod Rheumatol*. 2016;26(3):372-376. doi:10.3109/14397595.2015.1091136
  167. Ni J, Wang H, Li Y, Shu Y, Liu Y. Neutrophil to lymphocyte ratio (NLR) as a prognostic marker for in-hospital mortality of patients with sepsis A secondary analysis based on a single-center, retrospective, cohort study. 2019. doi:10.5061/dryad.k1jj600
  168. Fan LL, Wang YJ, Nan CJ, Chen YH, Su HX. Neutrophil-lymphocyte ratio is associated with all-cause mortality among critically ill patients with acute kidney injury. *Clin Chim Acta*. 2019;490:207-213. doi:10.1016/j.cca.2018.09.014
  169. Li W, Ai X, Ni Y, Ye Z, Liang Z. The Association between the Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio and Mortality in Patients with Acute Respiratory Distress Syndrome: A Retrospective Cohort Study. *Shock*. 2019;51(2):161-167. doi:10.1097/SHK.0000000000001136
  170. Zhang Y, Wu W, Dong L, Yang C, Fan P, Wu H. Neutrophil to lymphocyte ratio predicts persistent organ failure and in-hospital mortality in an Asian Chinese population of acute pancreatitis. *Med (United States)*. 2016;95(37). doi:10.1097/MD.0000000000004746
  171. Shao M, Wang S, Parameswaran PK. Hypoalbuminemia: a risk factor for acute kidney injury

- development and progression to chronic kidney disease in critically ill patients. *Int Urol Nephrol.* 2017;49(2):295-302. doi:10.1007/s11255-016-1453-2
172. Ronco C, Bellomo R, Kellum JA. Acute kidney injury. *Lancet.* 2019;394(10212):1949-1964. doi:10.1016/S0140-6736(19)32563-2
173. Alscher MD, Erley C, Kuhlmann MK. Nosokomiales akutes Nierenversagen. *Dtsch Arztebl Int.* 2019;116(9):149-158. doi:10.3238/arztebl.2019.0149
174. Camargo-Salamanca A, Garcia-Lopez A, Patino-Jaramillo N, Giron-Luque F. Acute Kidney Injury in Hospitalized Kidney Transplant Recipients. *Transplant Proc.* 2020;52(10):3209-3213. doi:10.1016/j.transproceed.2019.12.046
175. Saherwala AA, Stutzman SE, Osman M, et al. Correlation of Noninvasive Blood Pressure and Invasive Intra-arterial Blood Pressure in Patients Treated with Vasoactive Medications in a Neurocritical Care Unit. *Neurocrit Care.* 2018;28(3):265-272. doi:10.1007/s12028-018-0521-0
176. Picone DS, Schultz MG, Otahal P, et al. Accuracy of Cuff-Measured Blood Pressure: Systematic Reviews and Meta-Analyses. *J Am Coll Cardiol.* 2017;70(5):572-586. doi:10.1016/j.jacc.2017.05.064
177. Patel A, Laffan MA, Waheed U, Brett SJ. Randomised trials of human albumin for adults with sepsis: Systematic review and meta-analysis with trial sequential analysis of all-cause mortality. *BMJ.* 2014;349(July):1-28. doi:10.1136/bmj.g4561
178. Roberts I, Blackhall K, Alderson P, Bunn F, Schierhout G. Human albumin solution for resuscitation and volume expansion in critically ill patients. *Cochrane database Syst Rev.* 2011;11(11). doi:10.1002/14651858.CD001208.pub4
179. Vincent JL, Russell JA, Jacob M, et al. Erratum to: Albumin administration in the acutely ill: What is new and where next? [Crit Care, 18, (2014), 231]. *Crit Care.* 2014;18(6):1-10. doi:10.1186/s13054-014-0630-x
180. Ferrer R, Mateu X, Maseda E, et al. Non-oncotic properties of albumin. A multidisciplinary vision about the implications for critically ill patients. *Expert Rev Clin Pharmacol.* 2018;11(2):125-137. doi:10.1080/17512433.2018.1412827
181. Zsila F. Subdomain IB is the third major drug binding region of human serum albumin: Toward the three-sites model. *Mol Pharm.* 2013;10(5):1668-1682. doi:10.1021/mp400027q
182. Dockal M, Carter DC, Rüker F. The three recombinant domains of human serum albumin. Structural characterization and ligand binding properties. *J Biol Chem.* 1999;274(41):29303-29310. doi:10.1074/jbc.274.41.29303
183. Espinar MJ, Miranda IM, Costa-De-Oliveira S, Rocha R, Rodrigues AG, Pina-Vaz C. Urinary tract infections in kidney transplant patients due to Escherichia coli and Klebsiella pneumoniae-producing extended-spectrum  $\beta$ -lactamases: Risk factors and molecular epidemiology. *PLoS One.* 2015;10(8). doi:10.1371/journal.pone.0134737
184. Gozdowska J, Czerwińska M, Chabros, et al. Urinary Tract Infections in Kidney Transplant Recipients Hospitalized at a Transplantation and Nephrology Ward: 1-Year Follow-up. *Transplant Proc.* 2016;48(5):1580-1589. doi:10.1016/j.transproceed.2016.01.061
185. Mukherjee D, Sharma S, Nair RK, Datt B, Arora D, Rao A. *Urinary Tract Infection in Renal Transplant Recipients at a Tertiary Care Center in India.* Vol 29.; 2018. <http://www.sjkdt.org>.
186. Mannon RB. Delayed graft function: The AKI of kidney transplantation. *Nephron.* 2018;140(2):94-98. doi:10.1159/000491558
187. Molnar AO, van Walraven C, Fergusson D, Garg AX, Knoll G. Derivation of a predictive model for graft loss following acute kidney injury in kidney transplant recipients. *Can J Kidney*



## 12.SUPPLEMENT

### 12.1. Ocena zgodności wartości eGFR wyliczanych przy pomocy wzoru MDRD i CKD- EPI

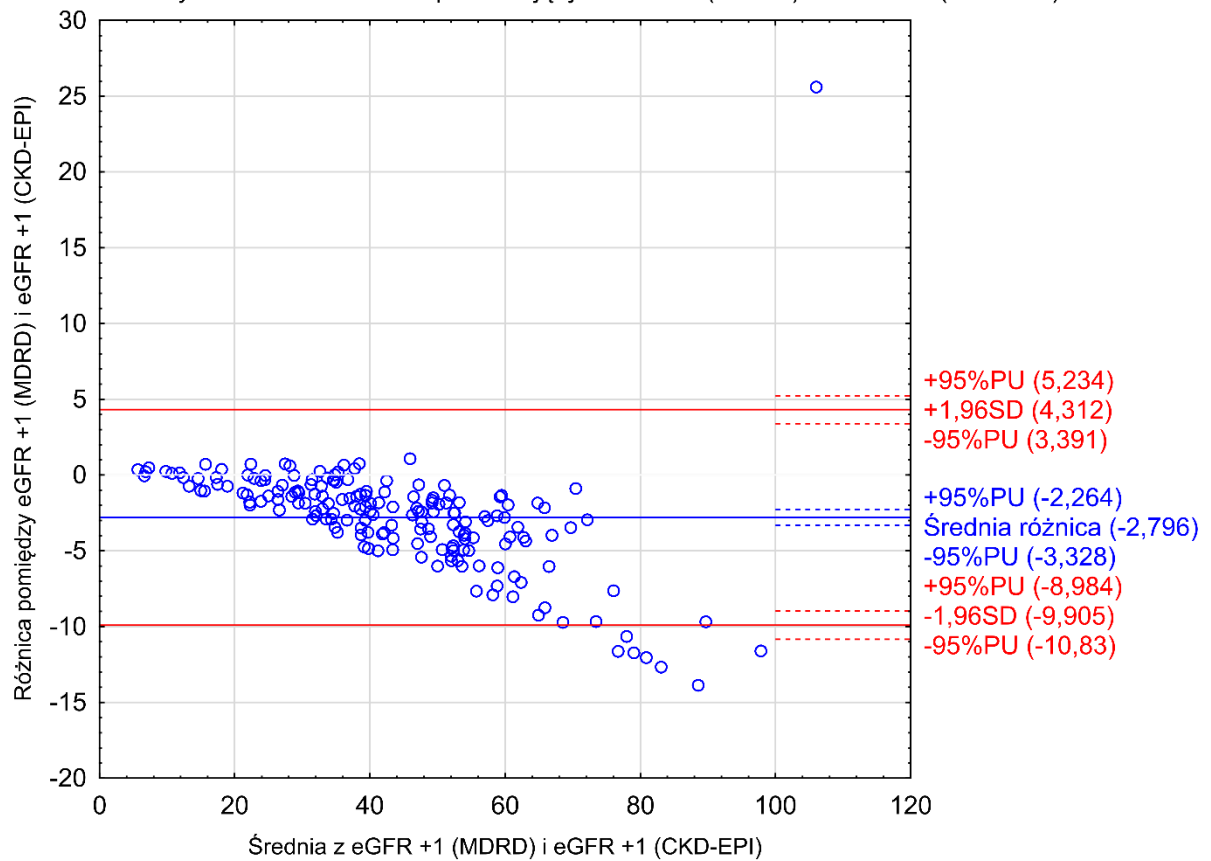
Celem oceny zgodności pomiędzy obydwoma metodami przeprowadzono analizę Bland-Altman'a. Wartości eGFR w całej populacji wyliczane z a pomocą wzoru MDRD i CKD-EPI porównano w każdym z momentów w badaniu w którym oceniano funkcję przeszczepu. Tabela poniżej przedstawia średnią różnic z obu metod, 95% przedział ufności dla średniej różnic i odchylenie standardowe dla tej średniej.

Analiza Bland-Altman'a, porównująca wartości eGFR wyliczane z wzorów: MDRD vs CKD-EPI			
Punkt pomiaru eGFR w czasie	Średnia różnica z obu metod * [ml/min/1,73 m <sup>2</sup> ]	95% CI* [ml/min/1,73 m <sup>2</sup> ]	SD Średniej różnicy
eGFR - 12 miesięcy	3,76	3,37 - 4,14	3,04
eGFR - 3 miesięcy	3,71	3,35 - 4,06	3,01
eGFR +1 miesięcy	2,80	2,26 - 3,33	3,63
eGFR +3 miesięcy	3,34	2,98 - 3,70	3,06
eGFR +6 miesięcy	3,32	2,96 - 3,68	3,05
eGFR +12 miesięcy	3,31	2,95 - 3,67	3,03

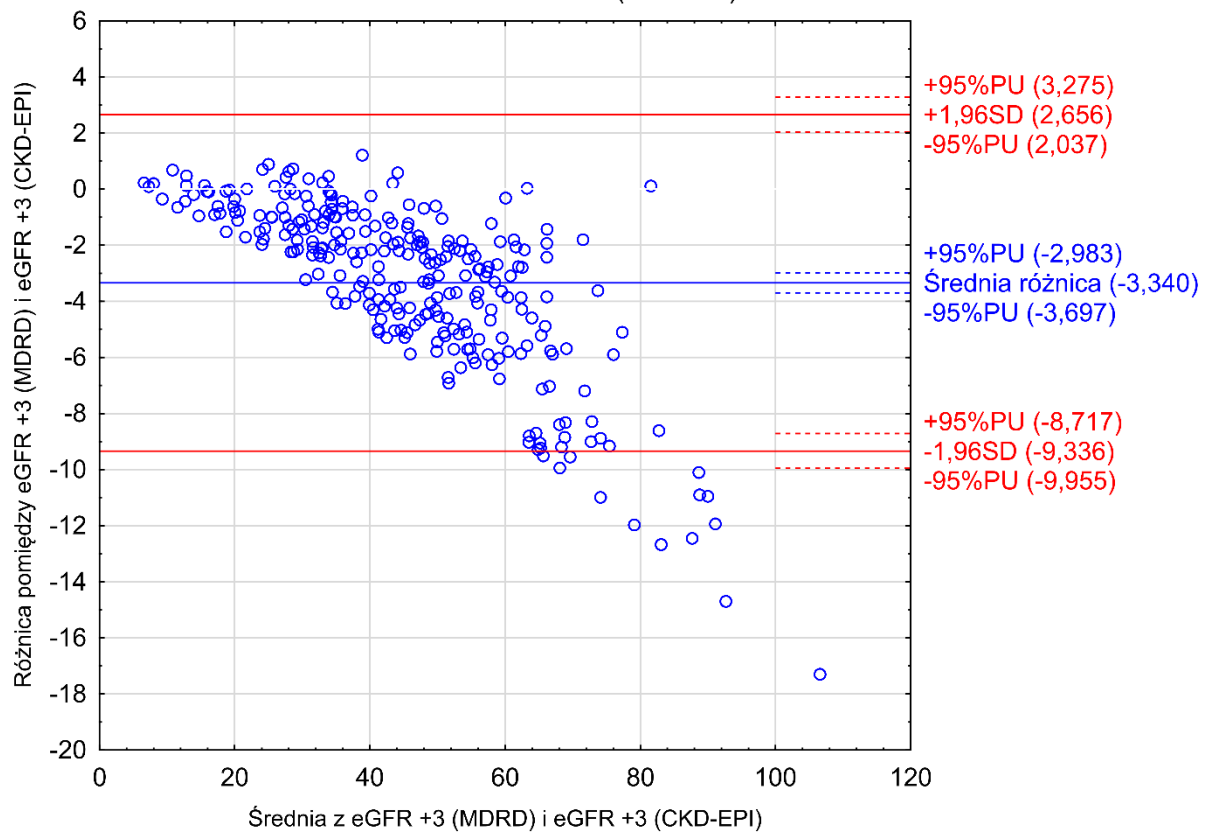
\* Dla przejrzystości danych podano wartości bezwzględne - wszystkie dane w tabeli mają oryginalnie wartość ujemną.

Wykresy Średniej Różnic Tukey'a ukazały bardzo dobrą zgodność pomiędzy obydwoma metodami w zakresie średniej obu wartości na poziomie <60-70 ml/min/m<sup>2</sup>. Powyżej tych wartości wzór MDRD generował istotnie mniejsze wartości eGFR od wzoru CKD-EPI. Obserwacja ta zgodna jest z danymi literaturowymi, mówiącymi że wzór MDRD niedoszacowuje eGFR w zakresie 60-90 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>.

Wykres Blanda-Altmana porównujący eGFR +1 (MDRD) z eGFR +1 (CKD-EPI)

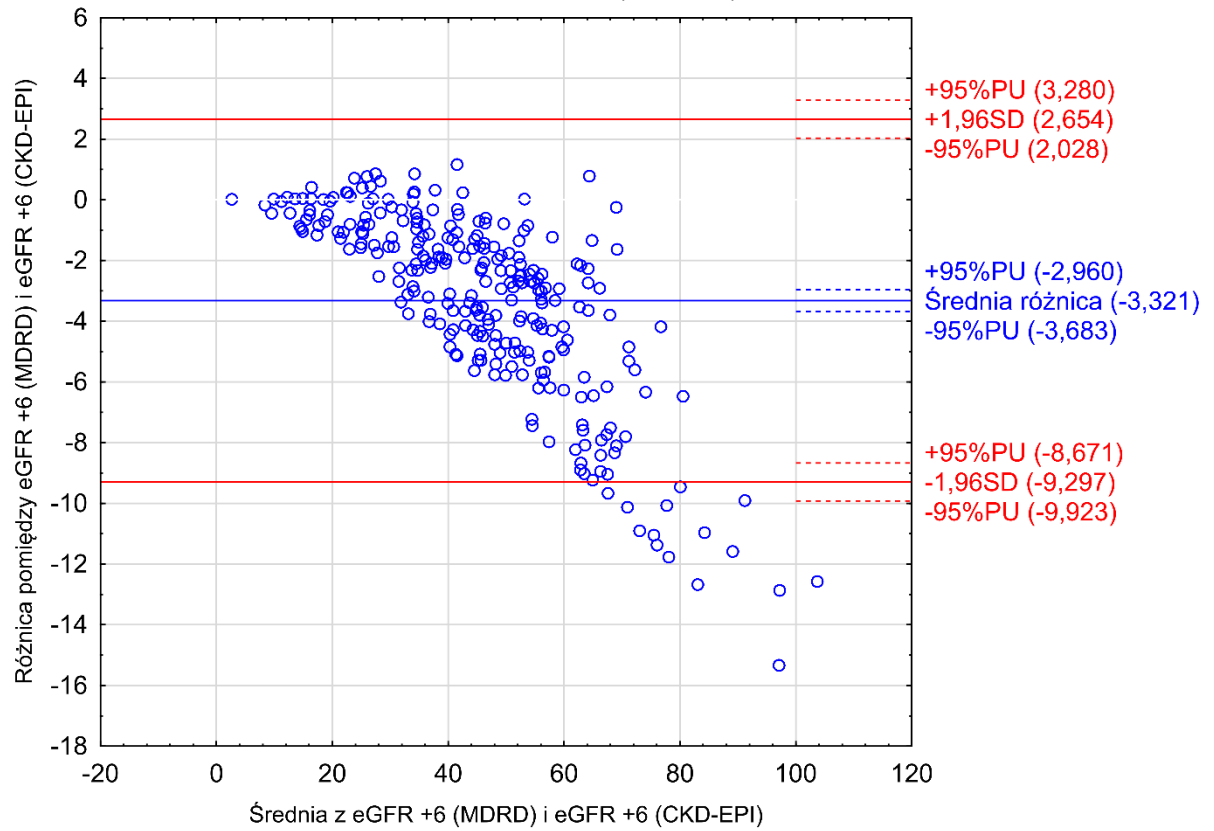


Wykres Blanda-Altmana porównujący eGFR +3 (MDRD) z eGFR +3 (CKD-EPI)

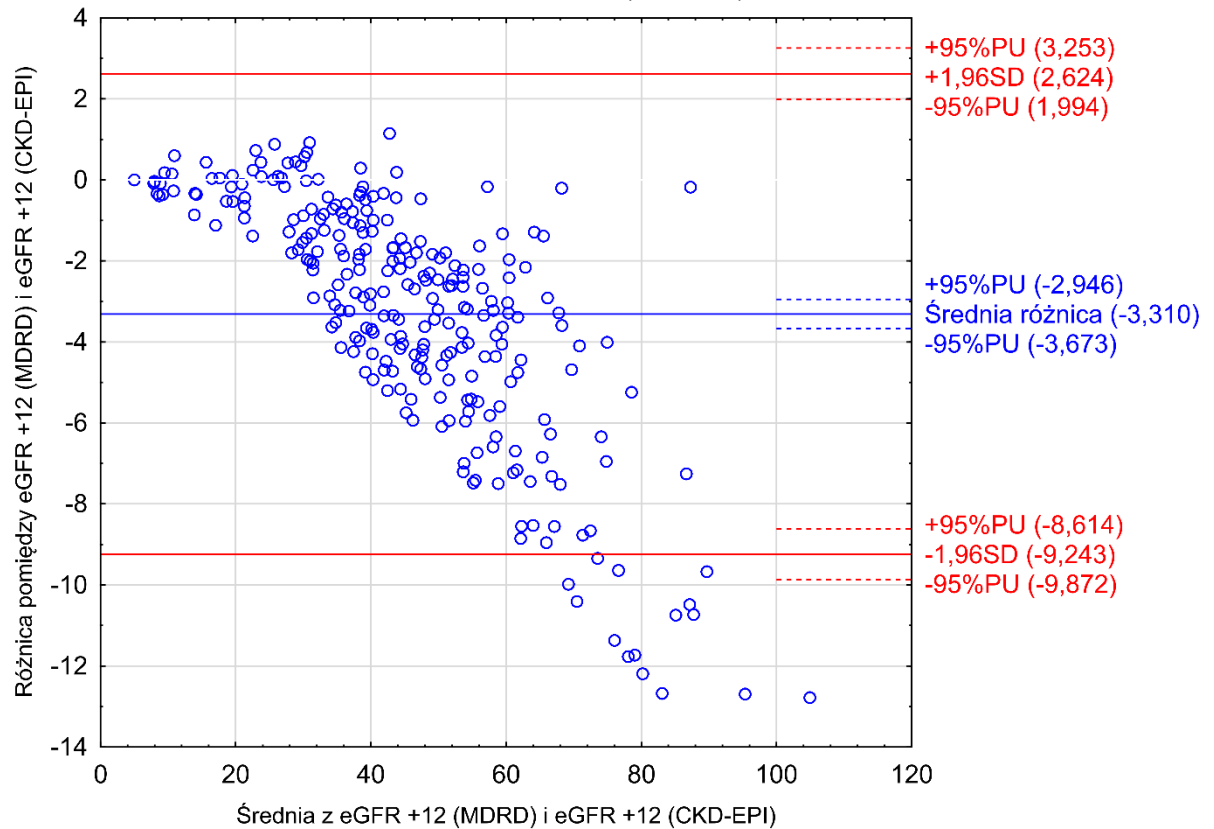




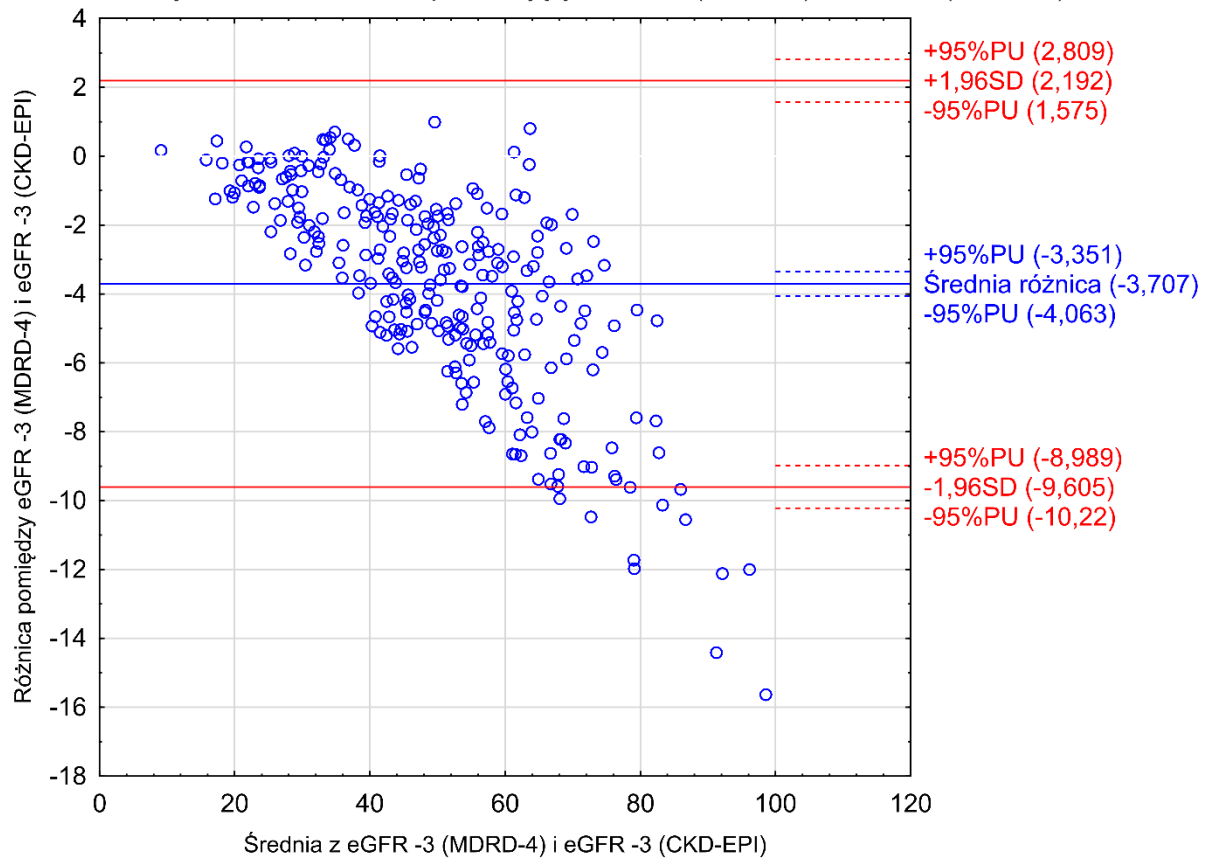
Wykres Blanda-Altmana porównujący eGFR +6 (MDRD) z eGFR +6 (CKD-EPI)



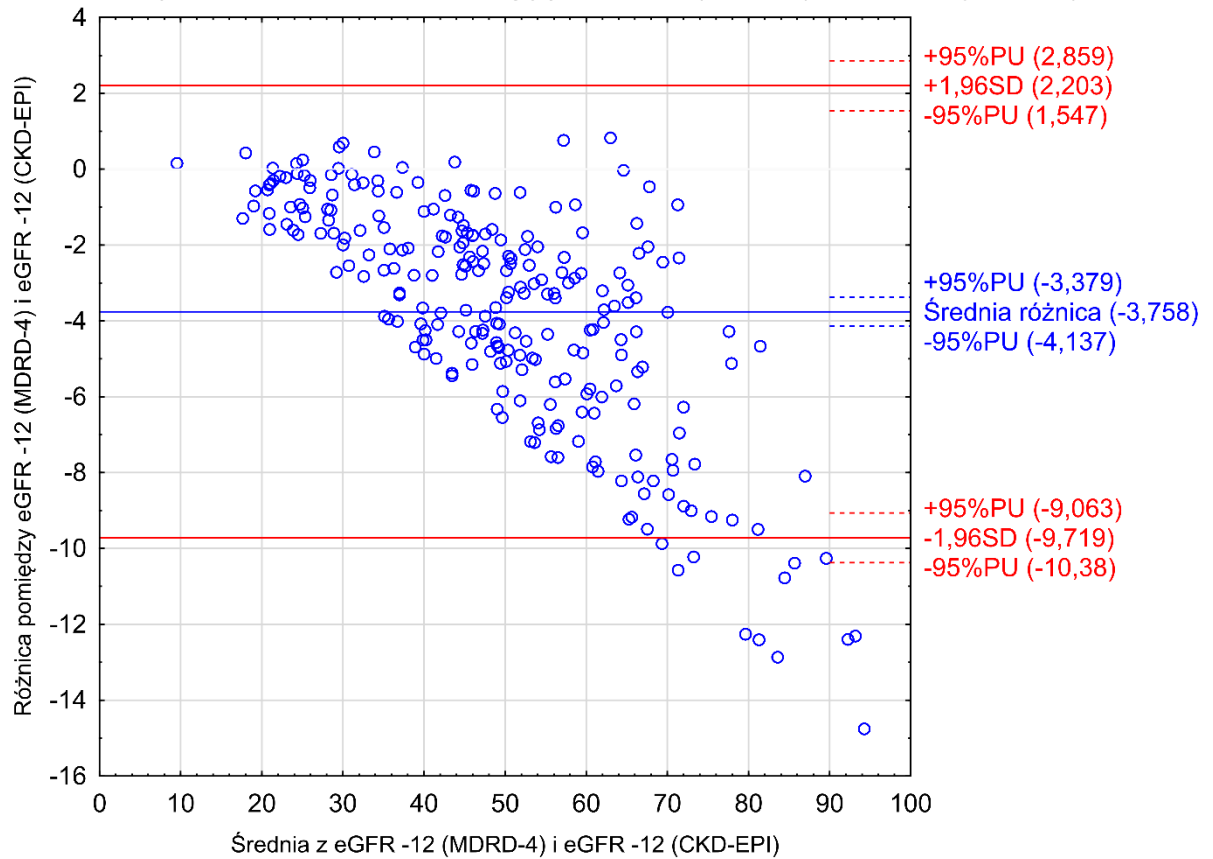
Wykres Blanda-Altmana porównujący eGFR +12 (MDRD) z eGFR +12 (CKD-EPI)



Wykres Blanda-Altmana porównujący eGFR -3 (MDRD-4) z eGFR -3 (CKD-EPI)



Wykres Blanda-Altmana porównujący eGFR -12 (MDRD-4) z eGFR -12 (CKD-EPI)



**12.2. Zakres normalnych wartości oznaczeń laboratoryjnych, odpowiednich dla laboratorium szpitalnego realizującego zlecenia z Kliniki**

<b>Parametr - pełna nazwa</b>	<b>Skrót</b>	<b>Jednostka</b>	<b>Zakres normy wg. laboratorium</b>
Hemoglobina	Hb	g/dL	12 - 16
Krwinki czerwone we krwi obwodowej	RBC	10 <sup>6</sup> /μL	4 - 5
Średnia objętość erycyty	MCV	fl	80 - 97
Średnia zawartość hemoglobiny w erycyocie	MCH	pg	26 - 34
Białe krwinki we krwi obwodowej	WBC	10 <sup>3</sup> / μL	4 - 10
Neutrofile we krwi obwodowej	-	10 <sup>3</sup> / μL	2,5 - 6
Monocyty we krwi obwodowej	-	10 <sup>3</sup> / μL	0,2 - 0,9
Limfocyty we krwi obwodowej	-	10 <sup>3</sup> / μL	1,5 - 3,5
Płytki krwi we krwi obwodowej	PLT	10 <sup>3</sup> / μL	140 - 440
Sód w osoczu krwi	-	mmol/ L	136 - 146
Potasu w osoczu krwi	-	mmol/ L	3,5 - 51
Albumina	-	g/dL	3,5 - 5,2
Białko całkowite	-	g/dL	6,6 - 8,3
Białko C-reaktywne	CRP	mg/L	0 - 5
Prokalcytonina	PCT	ng/mL	0 - 0,05
Kreatynina	-	mg/dl	0,7 - 1,1
Mocznik	-	mg/dl	17 - 43
Kwas moczowy	-	mg/dl	
Alaninowa aminotransferaza	ALAT	IU/l	0 - 35
Asparaginowa aminotransferaza	ASPAT	IU/l	0 - 31
Bilirubina całkowita	-	mg/dl	0,7 - 1,2
Fosfataza alkaliczna	ALP	IU/l	7 - 60
Gamma glutamylotransferaza	GGTP	IU/l	0 - 38
Glukoza	-	mg/dl	70 - 99

### 12.3. Dodatkowe dane epidemiologiczne

Rodzaje zakażeń:	2014	2015	2016	2017	2018	2019	Suma z lat 2014-2019	Szacowany średni odsetek wszystkich hospitalizacji [średnia, 95% CI]
<b>ZUM [n, %]</b>	108 (71%)	132 (63,5%)	118 (59,3%)	116 (62,7%)	114 (72,2%)	127 (74,7%)	715 (66,7%)	67,2% 95% CI: 62,3% - 72,2%
<b>Infekcja dolnych dróg oddechowych [n, %]</b>	23 (15,1%)	37 (24,3%)	32 (16,1%)	24 (13%)	18 (11,4%)	17 (10%)	151 (14,1%)	13,9% 95% CI: 11,5% - 16,3%
<b>Infekcja górnych dróg oddechowych [n, %]</b>	8 (5,3%)	17 (8,2%)	25 (12,6%)	29 (15,7%)	13 (8,2%)	11 (6,5%)	103 (9,6%)	9,4% 95% CI: 6,2% - 12,6%
<b>Zapalenie skóry i tkanek miękkich [n, %]</b>	5 (3,3%)	7 (3,4%)	12 (6%)	10 (5,4%)	0 (0%)	3 (1,8%)	37 (3,5%)	3,5% 95% CI: 1,5% - 5,1%
<b>Infekcyjne zapalenie wsierdzia [n, %]</b>	1 (0,7%)	0 (0%)	3 (3%)	0 (0%)	5 (3,2%)	1 (0,6%)	10 (0,9%)	1% 95% CI: 0,02% - 2%
<b><i>Clostridium Difficile</i> [n, %]</b>	3 (2%)	5 (2,4%)	3 (3%)	0 (0%)	2 (1,3%)	6 (3,5%)	19 (1,8%)	1,8% 95% CI: 0,8% - 2,7%
<b>Ostry proces lub ropień wewnątrzbrzusznego [n, %]</b>	2 (1,3%)	9 (4,3%)	1 (0,5%)	2 (1,1%)	4 (2,5%)	2 (1,2%)	20 (1,9%)	1,8% 95% CI: 0,7% - 2,9%
<b>Inne [n, %]</b>	2 (1,3%)	1 (0,5%)	5 (2,5%)	4 (2,2%)	2 (1,3%)	3 (1,8%)	17 (1,6%)	1,6% 95% CI: 1% - 2,2%
<b>Razem:</b>	152	208	199	185	158	170	1072	

Tabela przedstawiająca ilość poszczególnych zakażeń rozpoznanych w populacji biorców przeszczepu nerki hospitalizowanych w Klinice Nefrologii i Medycyny Transplantacyjnej w latach 2014-2019.

## 12.4. Porównanie wartości AUC dla krzywych ROC w dyskryminacji US i ZUM

W górnej części tabeli podane zostały wartości p dla porównania pola pod krzywą dwóch parametrów. Dolna część tabeli przedstawia z kolei różnicę AUC pomiędzy krzywymi uzyskiwanymi dla dwóch parametrów.

<i>dAUC</i> \ wartość-p	PCT [ng/mL]	CRP [mg/L]	Kreatynina* [mg/dL]	Mocznik* [mg/dL]	Bilirubina [mg/dL]	PLT* [*10 <sup>3</sup> /ul]	NLR	PLR	MLR	dNLR
PCT [ng/mL]	-	0,9476	0,0046	0,0778	<0,0001	<0,0001	<b>0,0885</b>	<b>&lt;0,0001</b>	<b>0,0108</b>	<b>0,0211</b>
CRP [mg/L]	0,046	-	0,0372	0,1624	<0,0001	<0,0001	<b>0,1651</b>	<b>&lt;0,0001</b>	<b>0,0082</b>	<b>0,0628</b>
Kreatynina* [mg/dL]	0,139	0,093	-	0,0533	0,022	0,0239	0,3037	0,0982	0,9200	0,5961
Mocznik* [mg/dL]	0,108	0,062	-0,031	-	0,0028	0,0051	0,7189	0,0203	0,4584	0,8908
Bilirubina [mg/dL]	0,263	0,217	0,124	0,155	-	0,7785	0,0002	0,3908	0,0183	0,0018
PLT* [*10 <sup>3</sup> /ul]	0,257	0,211	0,118	0,149	-0,006	-	0,0006	0,6013	0,0278	0,0041
NLR	0,080	0,0080	-0,059	-0,028	-0,183	-0,177	-	0,0007	0,0743	0,0649
PLR	0,210	0,164	0,071	0,102	-0,053	-0,047	0,130	-	0,0601	0,0070
MLR	0,132	0,086	-0,007	0,024	-0,131	-0,125	0,052	-0,078	-	0,4176
dNLR	0,102	0,056	-0,037	-0,006	-0,161	-0,155	0,022	-0,108	-0,030	-

Tabela 22 - Krzyżowe porównanie wartości AUC wyliczonych dla krzywych ROC których wartości przedstawiono w Tabeli 21

\*wartości rejestrowane przy przyjęciu lub w momencie postawienia rozpoznania.