

Akutt nyresvikt hos intensivpasienter

Sammendrag

Bakgrunn. Akutt nyresvikt er vanlig hos intensivpasienter og er forbundet med høy dødelighet. Vi presenterer her en oversikt over aktuell kunnskap om håndteringen av pasienter med akutt nyresvikt i en moderne intensivavdeling.

Materiale og metode. Artikkelen er basert på litteraturstudier (Medline, Cochrane, UpToDate), egen forskning og erfaring fra generell og hjertekirurgisk intensivmedisin.

Resultater. Forekomsten av akutt nyresvikt hos intensivpasienter er 5–20 %, med en sykehusdødelighet på 30–60 %. Årsaken er som regel multifaktoriell; inflammasjon (kirurgi, sepsis), hypovolemi og toksisk legemiddelpåvirkning er vanlige utløsende årsaker. Det finnes ingen dokumentert effektiv medikamentell behandling, men tidlig innsettning av nyreerstattende behandling med hemodialyse eller hemofiltrasjon bedrer sannsynligvis overlevelsen.

Fortolkning. Dødeligheten ved akutt nyresvikt er høy selv med moderne intensivmedisinsk behandling, og forebyggende tiltak er derfor svært viktig. Hemodialyse og hemofiltrasjon bør innsettes tidlig ved manifest nyresvikt og bør derfor kunne tilbys i alle intensivavdelinger.

Jon Henrik Laake

jon.henrik.laake@rikshospitalet.no

Jan Fredrik Bugge

Anestesi- og intensivklinikk

Oslo universitetssykehus, Rikshospitalet

0027 Oslo

Intensivpasienter er karakterisert ved akutt truende eller manifest funksjonssvikt i livsviktige organsystemer. Akutt nyresvikt opptrer hyppig i intensivsammenheng, alene eller som én av manifestasjonene ved flerorgansvikt, og medfører betydelig sykkelighet og dødelighet. Senere års forskning har vært rettet mot epidemiologi, forebygging, biomarkører for tidlig deteksjon og klassifisering, ny teknologi samt tidspunkt for – og dosering av – nyreerstattende terapi. Konsensus om definisjoner og terminologi er et viktig skritt fremover for denne forskningen.

Materiale og metode

Denne artikkelen er basert på forfatterens erfaring med intensivpasienter med akutt nyresvikt i generelle og hjertekirurgiske intensivavdelinger, egen forskning og ikke-systematiske litteratursøk i databasene PubMed, Cochrane og UpToDate (1). Referanselisten er ikke uttømmende. Det er publisert flere utmerkede oversiktsartikler om akutt nyresvikt de senere år (2, 3).

Klassifikasjon og epidemiologi

Akutt nyresvikt er karakterisert ved raskt fallende glomerulær filtrasjonshastighet (GFR) (fig 1). Biokjemisk gir dette seg utslag i økte nivåer av kreatinin og urinstoff. Urinproduksjonen kan være normal (ikke-oligurisk nyresvikt), opphevet (anuri) eller nedsatt (oliguri). Ulike definisjoner av funksjonsnedsettelse og manglende konsensus om hvordan denne skal graderes, har skapt usikkerhet om forekomst av og morbiditet ved akutt nyresvikt. I 2004 ble den såkalte RIFLE-klassifikasjonen introdusert for å skille mellom ulike grader av funksjonsnedsettelse (4). En modifisert utgave av denne ble presentert av nefrologiske og intensivmedisinske organisasjoner i 2007 (5) (tab 1). Basert på RIFLE-klassifikasjonen ble insidensen av akutt nyresvikt (acute kidney injury) i Storbritannia nylig beregnet til drøyt 2 000 tilfeller per en million innbyggere per år. Langt de fleste av disse pasientene ble ikke behandlet i intensivavdelinger, og bare rundt 10 % fikk nyreerstattende behandling i form av dialyse eller hemofiltrasjon. Syke-

husdødelighet og seksmånedersdødelighet var hhv. 30 % og 60 % (6). Tilsvarende fant Bagshaw og medarbeidere at 36 % av pasienter innlagt i australske intensivavdelinger oppfylte kriteriene for akutt nyresvikt, mens 6,3 % fylte kriteriene for akutt nyresvikt (7). Dødeligheten for begge grupper var rundt 30 %. I en internasjonal tverrsnittsstudie fant man at akutt nyresvikt forekom hos 5–20 % av pasienter innlagt i intensivavdelinger, med en assosiert sykehusdødelighet på 50–100 %. Alder, annen akutt organsvikt, grunnlidelse (særlig malign hematologisk sykdom) og utløsende årsaker (sepsis, kardiogent sjokk og hepatorenalt syndrom) ble funnet å være viktige uavhengige faktorer assosiert med økt dødelighet (8). De fleste som overlever, gjenvinner nyrefunksjonen helt eller delvis (6).

Årsaker, patologi og patofysiologi

Akutt nyresvikt inndeles også etter prerenale, intrarenale og postrenale utløsende årsaker. Hos intensivpasienter er årsaken som regel sammensatt (sirkulasjonssvikt, hypovolemi, økt intraabdominalt trykk, inflammatoriske mediatorsubstanser, toksiske legemidler m.m.), og nyresvikt er da gjerne én av komponentene ved flerorgansvikt (fig 1).

Tradisjonelt har akutt tubulær nekrose vært ansett som det histopatologiske substratet ved akutt nyresvikt hos intensivpasienter med flerorgansvikt. Nyere studier dokumenterer imidlertid at de histopatologiske endringene i nyrer fra slike pasienter er beskjedne og at funn forenlig med klassisk akutt tubulær nekrose bare finnes hos et mindretall (9, 10). De anatomiske forhold med motstrømsutveksling i vasa recta gir

Hovedbudskap

- Akutt nyresvikt hos intensivpasienter er assosiert med høy dødelighet
- Akutt nyresvikt kan til en viss grad forebygges ved å unngå toksiske legemidler, med adekvat væsketerapi og tidlig optimalisering av hemodynamikk
- Diuretika og andre legemidler bedrer ikke nyrefunksjonen
- De aller fleste pasienter som overlever, gjenvinner nyrefunksjonen
- Nyreerstattende terapi med hemodialyse eller hemofiltrasjon bør finnes i alle intensivavdelinger

svært lav oksygentensjon i nyremargen, og flere områder av tubulussystemet balanserer på grensen av hypoksi i normalsituasjonen. Spesielt utsatt er S3-segmentet i proksimale tubulus og tykke oppadstigende bein av Henles sløyfe (fig 1). I sistnevnte foregår energikrevende Na^+ -reabsorpsjon, og balansen mellom energitilbud (oksygenforsyning) og arbeidsbelastning er nøye regulert av en tubuloglomerulær tilbakekoblingsmekanisme via macula densa i det juxtaglomerulære apparatet (11). Det gir mulighet for å tilpasse oksygenforbruket til tilbudet ved å redusere filtrasjon og reabsorpsjon i samsvar med aktuell blodforsyning, og det har vært spekulert i at funksjonsnedsettelsen ved akutt nyresvikt i mange tilfeller er en adaptiv, beskyttende respons som en konsekvens av hypoperfusjon og cellulær energimangel (12). Dette er også en mulig forklaring på hvorfor funksjonen gjenvinnes hos de fleste pasientene som overlever. Akutt tubulær nekrose er i utgangspunktet også en reversibel prosess, og tubulusepitellet har en svært god regenerasjonsevne, slik at mange av disse pasientene også gjenvinner nyrefunksjonen.

Hos intensivpasienter med akutt nyresvikt er diagnostisk utredning med urinmikroskopi av begrenset verdi (13). Derimot kan det ved oliguri og kreatininstigning være hensiktsmessig også å måle elektrolytter, kreatinin og urinstoff i urin. Fraksjonen av utskilt Na kan beregnes etter formelen:

$$\text{FE}_{\text{Na}} = [(\text{Na}_{\text{urin}} \times \text{kreatinin}_{\text{plasma}}) / (\text{Na}_{\text{plasma}} \times \text{kreatinin}_{\text{urin}})]$$

Dersom verdien er $< 1\%$, tilsier dette at årsaken er prerenal (f.eks. vasokonstriksjon ved sjokk), med bibehold av tubulusfunksjon (tilsvarende for $\text{FE}_{\text{urea}} < 35\%$) (14). Behandling med slyngediuretika øker FE_{Na} og reduserer den diagnostiske verdien i denne sammenheng.

Forebygging og behandling

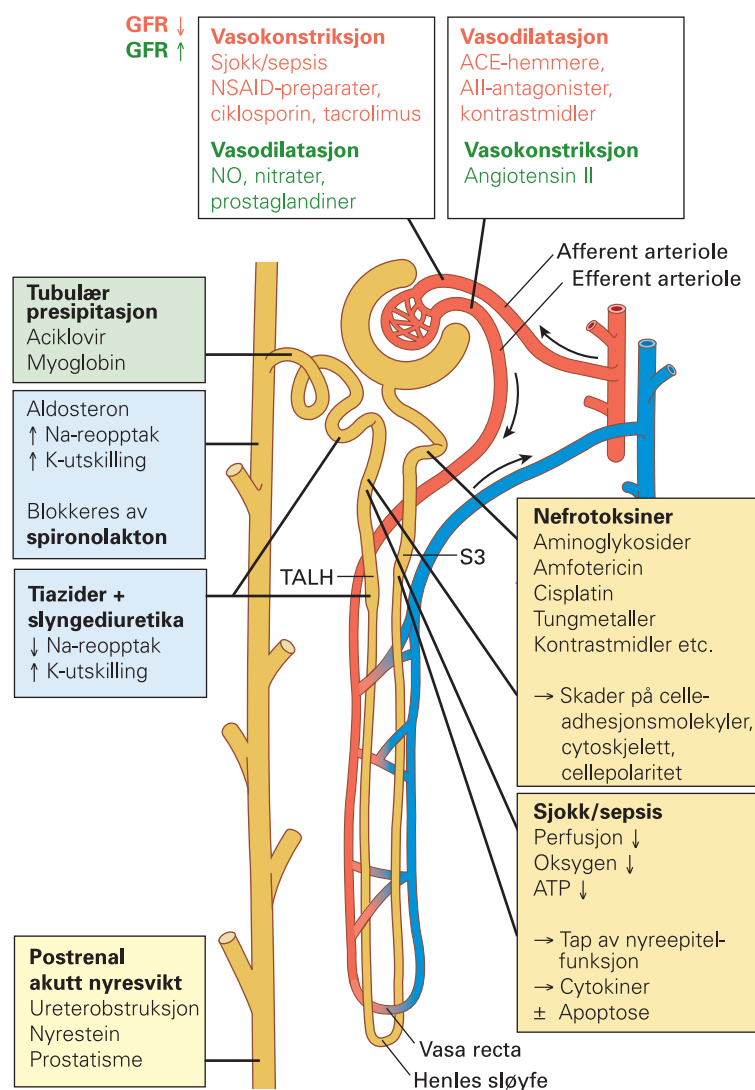
Den høye dødeligheten ved akutt nyresvikt gjør forebyggende tiltak svært viktige. Høy alder, overvekt, kronisk nyresvikt, karsykdom, leversykdom og kronisk obstruktiv lungesykdom (kols) kjennetegner pasienter med økt risiko for å utvikle akutt nyresvikt i forløpet av store kirurgiske inngrep (2, 3, 15). Hypovolemi skal unngås hos alle kritisk syke pasienter. Det er imidlertid dokumentert at kolloide væskeløsninger med stivelse øker risikoen for utvikling av nyresvikt hos pasienter med sepsis (16, 17). En slik sammenheng er ikke funnet for krystalloider, gelatin- og albuminløsninger. En rekke legemidler er nyretoksiske i vanlige doser og bør unngås hos pasienter med kompromittert sirkulasjon og fare for hypoperfusjon av nyrene (f.eks. kardiogent sjokk, høyrisikokirurgi, sepsis). Dette gjelder bl.a. angiotensin-konvertasehemmere (ACE-hemmere), ikke-steroid antiinflammatoriske legemidler, aminoglykosider, enkelte cytostatika og røntgenkontrastmidler (fig 1). Det er til en

viss grad dokumentert at målrettet optimalisering av sirkulasjonen med væske, erytrocytter og inotrope legemidler kan forebygge nyresvikt hos kirurgiske pasienter og hos pasienter med sepsis (18–20). Post hoc-subgruppeanalyser og metaanalyser har også sannsynliggjort at streng blodsukkerkontroll forebygger utvikling av nyresvikt i blandede intensivpopulasjoner (21, 22).

Ingen legemidler er dokumentert å bedre funksjonen ved etablert akutt nyresvikt. Slyngediuretika kan bedre væskebalansen hos pasienter med lett nedsatt nyrefunksjon og som ikke trenger nyreerstattende terapi, men de er ototoksiske og har ingen, eller kanskje negativ, effekt på nyrefunksjonen (23–25). For væsketerapi ved etablert akutt nyresvikt er dokumentasjonen overraskende sparsom, men det ser ut til at væsketilførsel utover normovolemi er uheldig (26).

Væskeretensjon, livstruende hyperkalemi

og metabolske forstyrrelser (acidose, hyperosmolalitet) er viktige indikasjoner for nyreerstattende terapi. Flere studier har gitt holdepunkter for at tidlig oppstart (før kreatinin $> 300 \mu\text{mol/l}$ og/eller urea $> 30 \text{ mmol/l}$) av nyreerstattende behandling reduserer mortalitet og morbiditet (27–29). En sekundæranalyse av den internasjonale tverrsnittsundersøkelsen som omtales over, styrker vår oppfatning om at tidlig innsettelse av nyreerstattende terapi medfører kortere behandlingsvarighet og lavere mortalitet hos pasienter som innlegges i intensivavdelinger med akutt organsvikt (8, 30). Denne undersøkelsen gir imidlertid også grunn til å reflektere over om tradisjonelle biokjemiske «terskelverdier» hører hjemme i en klinisk beslutningsprosess. Det var ingen entydig sammenheng mellom nivået av eller endring i «nyremarkører», igangsetting av nyreerstattende terapi, behandlingsvarighet og -resultat.



Figur 1 Sjematisk fremstilling av et nefron med illustrasjon av virkeområder for diverse reguleringsmekanismer, medikamenter og toksiner. Relativ hypoksi i ytre medulla predisponerer for iskemisk skade av S3-segmentet i proksimale tubulus og tykke oppadstigende bein av Henles sløyfe (TALH). GFR = glomerulær filtrasjonshastighet

Tabell 1 Modifisert RIFLE-klassifikasjon, som definerer ulike grader av funksjonsnedsettelse, ved akutt nyresvikt (4, 5)

	Laboratoriekriterier	Diuresekriterier
Risiko (R isk)	s-kreatinin 150–200 % eller ≥ 26,4 µmol/l over utgangsverdi	Diurese < 0,5 ml/kg/t > 6 timer
Skade (I njury)	s-kreatinin 200–300 % av utgangsverdi	Diurese < 0,5 ml/kg/t > 12 timer
Svikt (F ailure)	s-kreatinin > 300 % eller 44 µmol/l over utgangsverdi eller s-kreatinin > 354 µmol/l	Diurese < 0,3 ml/kg/t > 24 timer eller anuri > 12 timer
Tap av nyrefunksjon (L oss) ¹	Persisterende komplett tap av nyrefunksjon > fire uker etter debut	
Endestadium (E nd-stage) ¹	Endestadium nyresvikt (> 3 måneder)	

¹ Tap av nyrefunksjon (loss) og endestadium nyresvikt (end-stage) er tatt ut av den modifiserte klassifikasjonen og rubriseres nå i stedet under «behandlingsresultat»

Nyreerstattende terapi ved akutt nyresvikt innebærer i praksis intermitterende hemodialyse eller kontinuerlig hemofiltrasjon. Peritonealdialyse spiller en beskeden rolle i voksen intensivmedisin, men brukes fortsatt i pediatrik intensivmedisin (31). Vi har en pragmatisk holdning til valg av behandlingsform. Pasienter som er hemodynamisk ustabile og som er immobilisert i en intensivavdeling, behandles gjerne med kontinuerlig hemofiltrasjon, mens sirkulatorisk stabile pasienter som mobiliseres, behandles med intermitterende hemodialyse. Ingen av metodene er dokumentert å være overlegne mht. dødelighet (32). Inntil nylig har det vært ansett som godt dokumentert at høyintensitetsbehandling (daglig hemodialyse og høyvolum hemofiltrasjon) gir bedre overlevelse og raskere restitusjon av nyrefunksjonen enn behandling med «konvensjonell» intensitet (til sammen 685 pasienter) (33, 34). En nylig gjennomført multisenterstudie røkker imidlertid ved dette synet. Palevsky og medarbeidere fant ingen forskjell i sekstidagersdødelighet hos 1 124 pasienter med akutt nyresvikt etter randomisering til daglig hemodialyse og høyvolum hemodiafiltrasjon (30 ml/kg/t) eller hemodialyse hver annen dag og «konvensjonell» hemodiafiltrasjon (20 ml/kg/t) (35). Nok en studie (RENAL) som sammenlikner høyvolum hemofiltrasjon med «konvensjonell» hemofiltrasjon hos 1 500 pasienter er nylig avsluttet, men resultatene er fortsatt ikke publisert (36).

Nedsatt nyrefunksjon har konsekvenser for omsetningen av en rekke legemidler (37). Doseringen tar da gjerne hensyn til kreatininclearance som er et estimat for GFR. Kreatininclearance utregnes etter formelen:

$$Cl_{\text{kreat}} \text{ (ml/min)} = \frac{[\text{kreatinin}_{\text{urin}} \times (\text{døgn-diurese (ml)}/1440 \text{ min})]}{[\text{kreatinin}_{\text{plasma}}]}$$

Denne formelen overestimerer glomerulær filtrasjonshastighet ved lav filtrasjon og høy

serumkreatinin pga. kreatininutskilling i nyretubuli, men er likevel et nyttig hjelpemiddel ved dosering av legemidler til pasienter med akutt nyresvikt. Medikamenter som normalt utskilles i nyrene, vil også i større eller mindre grad elimineres via nyreerstattende terapi. Det finnes metoder for å beregne denne eliminasjonen (15), men som en tommelfingerregel kan kontinuerlig hemofiltrasjon betraktes som en glomerulær filtrasjonshastighet på 10–50 ml/min avhengig av intensitet. Underdosering, spesielt av antibiotika, kan være livstruende, og det er i denne sammenhengen viktig å være klar over at medikamenter med lav protein- og/eller vevsbinding kan få et betydelig økt distribusjonsvolum hos intensivpasienter med nyresvikt. For legemidler med et smalt terapeutisk spektrum er det nødvendig å måle plasmakonsentrasjoner (38).

Perspektiver og konklusjon

Flere markører for tidlig påvisning av nyreskade og nedsatt nyrefunksjon er i ferd med å bli etablert. Dette gjelder både markører i urin (f.eks. nyreskademolekyl-1 (kidney injury molecule-1), N-acetyl-beta-D-glukosaminidase, nøytrofil gelatinaseassosiert lipokalin, interleukin-18, ulike tubulære enzymer), og i plasma (cystatin C) (39, 40). Slike markører forventes både å gi bedre differensialdiagnostikk og å muliggjøre tidlig identifikasjon av pasienter med høy risiko for å utvikle akutt nyresvikt, slik at forebygging kan iverksettes og eventuelle nefrotoksiske medikamenter seponeres så tidlig som mulig (41). Ved akutt nyresvikt bør nyreerstattende behandling igangsettes tidlig. Sykehus med intensivavdelinger bør derfor disponere utstyr for slik behandling. Nye dialyse- og hemofiltrasjonsmetoder er under utvikling, bl.a. filtre med selektiv adsorpsjon av inflammatoriske mediatorsubstanser, ulik porøstørrelse m.m.

Takk til Hilde Norum for nyttige kommentarer.

Oppgitte interessekonflikter: Ingen

Litteratur

- UpToDate. www.uptodate.com [10.8.2008].
- Lameire N, Van Biesen W, Vanholder R. Acute renal failure. Lancet 2005; 365: 417–30.
- Hilton R. Acute renal failure. BMJ 2006; 333: 786–90.
- Bellomo R, Ronco C, Kellum JA et al. Acute renal failure – definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group. Crit Care 2004; 8: 204–12.
- Mehta RL, Kellum JA, Shah SV et al. Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. Crit Care 2007; 11: 31.
- Ali T, Khan I, Simpson W et al. Incidence and outcomes in acute kidney injury: a comprehensive population-based study. J Am Soc Nephrol 2007; 18: 1292–8.
- Bagshaw SM, George C, Dinu I et al. A multicentre evaluation of the RIFLE criteria for early acute kidney injury in critically ill patients. Nephrol Dial Transplant 2008; 23: 1203–10.
- Uchino S, Kellum JA, Bellomo R et al. Acute renal failure in critically ill patients: a multinational, multicenter study. JAMA 2005; 294: 813–8.
- Langenberg C, Bagshaw SM, May CN et al. The histopathology of septic acute kidney injury: a systematic review. Crit Care 2008; 12: R38.
- Hotchkiss RS, Karl IE. The pathophysiology and treatment of sepsis. N Engl J Med 2003; 348: 138–50.
- O'Connor PM. Renal oxygen delivery: matching delivery to metabolic demand. Clin Exp Pharmacol Physiol 2006; 33: 961–7.
- Abraham E, Singer M. Mechanisms of sepsis-induced organ dysfunction. Crit Care Med 2007; 35: 2408–16.
- Bagshaw SM, Langenberg C, Wan L et al. A systematic review of urinary findings in experimental septic acute renal failure. Crit Care Med 2007; 35: 1592–8.
- Schrier RW, Wang W, Poole B et al. Acute renal failure: definitions, diagnosis, pathogenesis, and therapy. J Clin Invest 2004; 114: 5–14.
- Khetarpal S, Tremper KK, Englesbe MJ et al. Predictors of postoperative acute renal failure after noncardiac surgery in patients with previously normal renal function. Anesthesiology 2007; 107: 892–902.
- Schortgen F, Lacherade JC, Bruneel F et al. Effects of hydroxyethylstarch and gelatin on renal function in severe sepsis: a multicentre randomised study. Lancet 2001; 357: 911–6.
- Brunkhorst FM, Engel C, Bloos F et al. Intensive insulin therapy and pentastarch resuscitation in severe sepsis. N Engl J Med 2008; 358: 125–39.
- Wilson J, Woods I, Fawcett J et al. Reducing the risk of major elective surgery: randomised controlled trial of preoperative optimisation of oxygen delivery. BMJ 1999; 318: 1099–103.
- Donati A, Loggi S, Preiser JC et al. Goal-directed intraoperative therapy reduces morbidity and length of hospital stay in high-risk surgical patients. Chest 2007; 132: 1817–24.
- Rivers E, Nguyen B, Havstad S et al. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. N Engl J Med 2001; 345: 1368–77.
- Schetz M, Vanhorebeek I, Wouters PJ et al. Tight blood glucose control is renoprotective in critically ill patients. J Am Soc Nephrol 2008; 19: 571–8.
- Thomas G, Rojas MC, Epstein SK et al. Insulin therapy and acute kidney injury in critically ill patients: a systematic review. Nephrol Dial Transplant 2007; 22: 2849–55.
- Zacharias M, Gilmore IC, Herbison GP et al. Interventions for protecting renal function in the perioperative period. Cochrane Database Syst Rev 2005; nr. 4: CD003590.
- Ho KM, Sheridan DJ. Meta-analysis of frusemide to prevent or treat acute renal failure. BMJ 2006; 333: 420.
- Mehta RL, Pascual MT, Soroko S et al. Diuretics, mortality, and nonrecovery of renal function in acute renal failure. JAMA 2002; 288: 2547–53.

>>>

26. Bagshaw SM, Bellomo R. Fluid resuscitation and the septic kidney. *Curr Opin Crit Care* 2006; 12: 527–30.
27. Seabra VF, Balk EM, Liangos O et al. Timing of renal replacement therapy initiation in acute renal failure: a meta-analysis. *Am J Kidney Dis* 2008; 52: 272–84.
28. Payen D, de Pont AC, Sakr Y et al. A positive fluid balance is associated with a worse outcome in patients with acute renal failure. *Crit Care* 2008; 12: R74.
29. Palevsky PM. Clinical review: timing and dose of continuous renal replacement therapy in acute kidney injury. *Crit Care* 2007; 11: 232.
30. Bagshaw SM, Uchino S, Bellomo R et al. Timing of renal replacement therapy and clinical outcomes in critically ill patients with severe acute kidney injury. *J Crit Care* 2009; 24: 129–40.
31. Walters S, Porter C, Brophy PD. Dialysis and pediatric acute kidney injury: choice of renal support modality. *Pediatr Nephrol* 2009; 24: 37–48.
32. Vinsonneau C, Camus C, Combes A et al. Continuous venovenous haemodiafiltration versus intermittent haemodialysis for acute renal failure in patients with multiple-organ dysfunction syndrome: a multicentre randomised trial. *Lancet* 2006; 368: 379–85.
33. Schiff H, Lang SM, Fischer R. Daily hemodialysis and the outcome of acute renal failure. *N Engl J Med* 2002; 346: 305–10.
34. Ronco C, Bellomo R, Homel P et al. Effects of different doses in continuous veno-venous haemofiltration on outcomes of acute renal failure: a prospective randomised trial. *Lancet* 2000; 356: 26–30.
35. Palevsky PM, Zhang JH, O'Connor TZ et al. Intensity of renal support in critically ill patients with acute kidney injury. *N Engl J Med* 2008; 359: 7–20.
36. Group ACT. Augmented vs. normal renal replacement therapy in severe acute renal failure (ARF). <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00221013> [16.4.2009].
37. Drug prescribing in renal failure. www.kdp-baptist.louisville.edu/renalbook/ [10.8.2008].
38. Bugge JF. Pharmacokinetics and drug dosing adjustments during continuous venovenous hemofiltration or hemodiafiltration in critically ill patients. *Acta Anaesthesiol Scand* 2001; 45: 929–34.
39. Waikar SS, Bonventre JV. Biomarkers for the diagnosis of acute kidney injury. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2007; 16: 557–64.
40. Coca SG, Parikh CR. Urinary biomarkers for acute kidney injury: perspectives on translation. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008; 3: 481–90.
41. Vaidya VS, Waikar SS, Ferguson MA et al. Urinary biomarkers for sensitive and specific detection of acute kidney injury in humans. *Clin Transl Sci* 2008; 1: 200–8.

Manuskriptet ble mottatt 17.4.2008 og godkjent 16.4.2009. Medisinsk redaktør Are Brean.