

# Ingen evidens for nyreprotektiv effekt af loopdiuretika til oliguriske patienter

Charlotte Runge Sørensen<sup>1</sup>, Jens Kristian Madsen<sup>2</sup>, Frank Schmidt<sup>3</sup> & Erik Sloth<sup>1</sup>

Udvikling af *acute kidney injury* (AKI) er hos patienter i intensivt regi associeret med øget morbiditet og mortalitet [1]. AKI defineres ud fra kriterier, som bygger på en inddeling efter sværhedsgrad (*risk, injury, failure*) og klinisk udkomme (*loss, end-stage kidney disease*), de såkaldte RIFLE-kriterier, ud fra stigning i P-kreatininkoncentration/fald i glomerulær filtrationshastighed (GFR) og/eller reduktion i urinproduktionen over tid [2, 3].

Nonoligurisk akut nyreinsufficiens har en bedre prognose end oligurisk akut nyreinsufficiens, som oftere kræver behandling i form af dialyse [4]. I bestræbelse på at konvertere en oligurisk tilstand til en nonoligurisk anvendes ofte højdosering loopdiuretika [5]. Eftersom loopdiuretika har ringe effekt ved lav GFR, og akut nyreinsufficiens per se ikke er en terapeutisk indikation [6, 7], kan en sådan behandlingsstrategi diskuteres. For nuværende forefindes der ingen accepterede kliniske retningslinjer eller rekommandationer for anvendelse af loopdiuretika hos intensivpatienter, fraset tilstande med stort væskeoverskud eller ved indikation for forceret diurese [8]. Alligevel benyttes behandlingen mere eller mindre rutinemæssigt på mange intensivafdelinger i et forsøg på at opretholde en diurese på over 1 ml/kg/time. Såfremt patienten ikke har et intravaskulært væskeoverskud, kan konsekvensen af en sådan praksis teoretisk set være uønskede, store diureser med potentiel kredsløbsinstabilitet til følge.

Formålet med denne artikel er at belyse evidensen for administration af loopdiuretika ved oliguri hos intensivpatienter med speciel fokus på en mulig nyreprotektiv effekt.

## PATOFYSIOLOGI OG PROGNOSE

Påvirkning af nyrefunktionen opdeles traditionelt efter prærenal, renal eller postrenal årsag (Figur 1). Prærenal nyreinsufficiens, der er udløst af simpel dehydrering eller hypovolæmi, behandles med væskeindgift. Såfremt der ved relevant monitorering er konstateret lavt kardialt minutvolumen, suppleres der med inotropika for at bedre den systemiske perfusion. Ligeledes suppleres der med pressorstoffer ved vedvarende hypotension efter væskeindgift, når dette skyldes lav perifer vaskulær modstand. I denne sammenhæng er relevant monitorering vigtig for at

undgå pressorstofmaskeret hypovolæmi, som kan udløse eller forværre AKI. Postrenalt betinget nyreinsufficiens kan erkendes ultrasonisk og aflastes med et velplaceret blærekateter eller nefrostomi. Prognosen vil her afhænge af den tilgrundliggende årsag og varighed af nyreinsufficiens. Årsagen til AKI hos patienter i intensivt regi er multifaktorel, herunder ofte iskæmisk eller toksisk. Tilstanden kan udvikles efter længerevarende prærenal nyreinsufficiens som følge af hypovolæmi eller kredsløbsshock. Patoanatomisk vil der foreligge akut tubulointerstitiel nefropati («shocknyre»), som i princippet kræver verificering ved nyrebiopsi. Dette indgreb foretages dog kun sjældent hos intensivpatienter. For AKI gælder det, at der ikke findes specifik behandling ud over korrektion af udløsende årsager og understøttende terapi. Tilstanden persisterer ofte dage til uger, før nyrefunktionen genetableres [9].

## LOOPDIURETIKA

Loopdiuretika hæmmer  $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{Cl}^-$ -kotransportsystemet for reabsorption af natrium i den ascendende del af Henles slynge. Desuden hæmmes reabsorption af salt og vand i de proksimale tubuli, hvorved nyrenes koncentreringsevne nedsættes. Virkningen udøves på den lumenale side af nyretubuli, hvorfor effekten er afhængig af nyrefunktionen og eliminationen af loopdiuretika. Virkningen af loopdiuretika er omvendt korreleret til nyrefunktionen, hvorfor dosis eksempelvis ofte skal fordobles ved halveret kreatinin-clearance, for at man kan opnå samme effekt. Under forudsætning af en vis di-

## STATUSARTIKEL

- 1) Anæstesi/intensiv Afdeling I, Aarhus Universitetshospital, Skejby
- 2) Nyremedicinsk Afdeling C, Aarhus Universitetshospital, Skejby
- 3) Urinvejskirurgisk Afdeling K, Aarhus Universitetshospital, Skejby



## FAKTABOKS

Loopdiuretika har ringe effekt ved lav glomerulær filtrationshastighed.

Loopdiuretika er indiceret til reduktion af volumenoverskud.

Loopdiuretika øger urinproduktionen, men evidensen for gavnlig effekt på nyrefunktionen mangler.

Der er intet belæg for opretholdelse af diureser over 1 ml/kg/time ved brug af loopdiuretika.

Lave natlige timedureser er normalt fysiologisk forekommende.

Anvendelse af loopdiuretika hos intensivpatienter kan i praksis medføre uønskede store diureser med uhensigtsmæssig kredsløbsinstabilitet til følge.

urese kan højdosis loopdiuretika anvendes til patienter med kronisk uræmi. Loopdiuretika øger ikke GFR [6, 7].

#### Nyreprotektive virkninger af loopdiuretika

Teoretisk set kan loopdiuretika virke iskæmibeskyttende på nyrenes tubulusceller, idet metabolismen i disse celler nedsættes med reduceret iltforbrug til følge [10]. Eksperimentelle studier med hundemodell har vist protektiv effekt af noradrenalininduceret nyreiskæmi [11] og begrænsning af den potentielle iskæmiske skade af de mest sårbare segmenter i rottenyrer ved nedsættelse af iltforbruget [12].

#### Mulige skadelige virkninger af loopdiuretika på nyrene

Furosemid formodes at fremme aggregationen af Tamm-Horsfalls protein i lumen af tubulus, hvilket kan forårsage intratubulær obstruktion med nyre-

funktionsnedsættelse til følge [13]. Endvidere reducerer loopdiuretika det effektive cirkulerende volumen enten via prostaglandinmedieret venøs dilatation eller gennem øget urinproduktion, hvilket kan medføre reduceret blodgennemstrømning i nyrene og dermed fald i GFR [10].

#### DØGNVARIATION I URINPRODUKTIONEN HOS RASKE

I et studie fra 2002 blev urodynamiske og vandladningsfysiologiske forhold hos unge raske mænd undersøgt; herunder blev også urinproduktionen beskrevet i forhold til variationer gennem døgnet og varieret væskeindtag. Urinproduktionen blev målt henholdsvis via hjemmemålinger og under kontrollerede monitoreringsforhold under indlæggelse. Ved et normalt væskeindtag på 30 ml/kg/dag var der en gennemsnitlig urinproduktion på 1,14 ml/kg/time. Målinger om natten viste et væsentligt fald i urinproduktionen til 0,39 ml/kg/time i gruppen, der havde normalt væskeindtag. Der fandtes også et væsentligt fald i den natlige urinproduktion til 0,73 ml/kg/time i gruppen, der havde et væske-load på 60 ml/kg/dag [14].

#### KLINISKE STUDIER

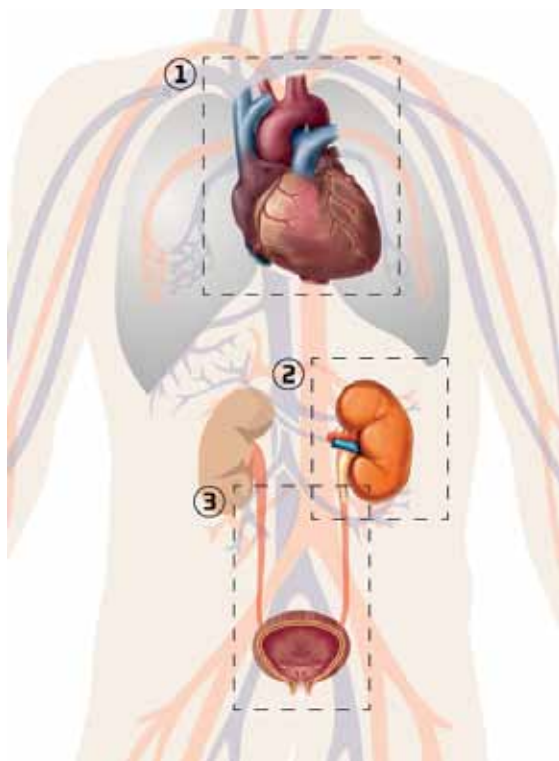
I et kohortestudie, der blev publiceret i 2002, blev anvendelsen af loopdiuretika under indlæggelse registreret hos 552 intensivpatienter med nyresvigt. Inden for en uge var 71% af patienterne i diuretisk behandling. Justeret for relevante kovariater var brugen af diuretika ved akut nyreinsufficiens associeret med signifikant øget mortalitet og manglende genetablering af nyrefunktionen [4].

I et prospektivt multicenterstudie, der blev publiceret i 2004, indgik 1.743 kritisk syge patienter. Patienterne opfyldte prædefinerede kriterier for akut nyreinsufficiens eller havde behov for dialyse ved indlæggelsen på en intensivafdeling. Der var ingen signifikant forskel i mortalitetsrisiko mellem patienter, der fik hhv. ikke fik diuretisk behandling, og der kunne ikke påvises nogen fordele ved diuretisk behandling [15].

I en metaanalyse, der blev publiceret i 2006, med i alt 849 patienter fra ni randomiserede kontrollerede studier konkluderede man, at furosemid ikke var effektiv i forebyggelse eller behandling af akut nyreinsufficiens [5]. Tilsvarende fandt man i en anden metaanalyse, der blev publiceret i 2007 og omfattede fem randomiserede kontrollerede studier med i alt 555 patienter, at behandling med loopdiuretika ikke havde indflydelse på mortaliteten eller evnen til at genvinde nyrefunktionen efter akut nyreinsufficiens. Loopdiuretika var dog associeret med hurtigere fald i serumkreatininkoncentrationen og øget urinproduktion [16].

FIGUR 1

**1.** Den prærenale nyreinsufficiens, der oftest er forårsaget af simpel dehydrering eller kredsløbssjok og som regel korrigeres umiddelbart med volumensubstitution. Såfremt hjertets minutvolumen trods volumensubstitution er lav, suppleres med inotropika. Behandling med diuretika forværrer tilstanden. **2.** Akut nyreskade er ofte udløst af toksisk eller iskæmisk årsag eventuelt efter længerevarende prærenal nyreinsufficiens. Nyrefunktionen genetableres som regel efter korrektion af den udløsende årsag. Ved anvendelse af diuretika forværres de prærenale forhold og dermed den renale tilstand. **3.** Den postrenale nyreinsufficiens, som forårsages af en afløbshindring et sted i de fraførende urinveje. Tilstanden afhjælpes initialt ved et velplaceret kateter. Anvendelse af diuretika har ingen effekt og vil forværre den renale tilstand.



Flere undersøgelser tyder på, at en konvertering af en oligurisk akut nyreinsufficiens til nonoligurisk nyresvigt ved anvendelse af loopdiuretika formentlig mere afspejler en prognostisk information om en mildere grad af nyreinsufficiens end et egentligt behandlingsrespons [4, 17].

## DISKUSSION

Der findes ikke evidens for at anvende loopdiuretika til opretholdelse af diureser over 1 ml/kg/time hos intensivpatienter, medmindre patienten har et intravaskulært væskeoverskud eller en tilstand, hvor forceret diurese er indiceret. Det har været anført, at nyrenes koncentreringssevne er nedsat hos kritisk syge patienter, og at en højere urinproduktion er påkrævet for at hindre azotæmi [18]. Ved anvendelse af loopdiuretika i denne sammenhæng kan nyrenes koncentreringssevne dog nedsættes yderligere, ligesom loopdiuretika i sig selv ikke påvirker udskillelsen af kroppens affaldsstoffer. Urinproduktionen hos raske personer varierer gennem døgnet med natlige diureser under 1 ml/kg/time også efter indgift af væske-load [14]. Det er nærliggende at antage, at en vis form for døgnvariation også gør sig gældende hos intensivpatienter til trods for mulig indvirkning af sedativa. Det høje monitoreringsniveau på intensivafdelinger giver mulighed for hurtig intervention ved parametre, der tyder på forværring i patientens tilstand, men kan også tænkes at medføre en ageren på normalt forekommende fysiologiske variable, såsom døgnvariationer i urinproduktionen. Loopdiuretika administreres ikke sjældent ved observation af bare én timediuurese under 1 ml/kg med risiko for efterfølgende overdreven diurese og heraf følgende uhensigtsmæssige kredsløbsvirkninger, såsom kredsløbskollaps og/eller rytmeforstyrrelser hos en i forvejen kritisk syg patient. Vi foreslår at forlænge registreringen af eksempelvis natlige diureser eller acceptere lavere timediuureser om natten og en mere restriktiv holdning til anvendelsen af loopdiuretika generelt.

I flere kliniske studier har man påvist, at loopdiuretika også hos en intensivpatient øger urinproduktionen, men evidensen for en gavnlig effekt på nyrefunktionen mangler [1, 5, 10, 15, 16]. Selvom en del af disse studier bærer præg af enten at være 3-4 årtier gamle eller at have inkluderet små populationer og mangle statistisk signifikans, indikerer de samlede resultater altovervejende en skadelig effekt ved anvendelse af loopdiuretika til akut nyreinsufficiente patienter. Selv om man i to studier, der er udført med dyremodeller, og i andre eksperimentelle teoretiske overvejelser har foreslået en iskæmibeskyttende effekt af loopdiuretika på nyrene på cellulært niveau

[10-13], har resultaterne af en række studier med mennesker ikke understøttet en nyreprotektiv effekt af lægemidlerne.

Administration af loopdiuretika bør, indtil der foreligger bedre evidens, begrænses til reduktion af volumenoverskud hos intensivpatienter under hensyntagen til de hæmodynamiske forhold. Oliguri behandles initialt med optimering af den systemiske og renale perfusion, revertering af underliggende årsager til eventuel nyreskade samt korrektion af hypovolæmi og elektrolytabnormaliteter [7, 10]. Anvendelse af loopdiuretika i denne sammenhæng kan forekomme ufyσιologisk.

## PERSPEKTIVER

Man har i adskillige små randomiserede kontrollerede studier evalueret brugen af loopdiuretika i forhold til at forebygge eller behandle akut nyreinsufficiens. Det er dog fortsat uvist, hvad loopdiuretikas effekt per se er på det kliniske udfald. Større randomiserede kontrollerede studier med intensivpatienter til belysning af forholdet mellem anvendelsen af loopdiuretika og nyrefunktionen er endnu ikke publiceret. SPARK-studiet er en sådan fase II-undersøgelse, der blev initieret i 2010 med sigte på dette forhold hos patienter med AKI ud fra RIFLE-kriterierne [19].

## KONKLUSION

Der er ikke evidens for at opretholde diureser over 1 ml/kg/time ved brug af loopdiuretika eller nyreprotektiv effekt af loopdiuretika hos oliguriske intensivpatienter. Flere forhold peger derimod på en skadelig effekt, især en risiko for kredsløbsinstabilitet ved anvendelsen hos i forvejen kritisk syge patienter.

**KORRESPONDANCE:** Erik Sloth, Anæstesi/intensiv Afdeling I, Aarhus Universitets-hospital, Skejby, Brendstrupgårdsvej 100, 8200 Aarhus N. E-mail: sloth@dadnet.dk

**ANTAGET:** 1. februar 2012

**FØRST PÅ NETTET:** 12. marts 2012

**INTERESSEKONFLIKTER:** ingen

## LITTERATUR

1. Venkataraman R. Can we prevent acute kidney injury? *Crit Care Med* 2008;36:166-71.
2. Larsson A, Rubertsson S. *Intensiv medicin*. København: Fadh's Forlag, 2008:349-51.
3. Hoste EA, 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 Med* 2006;10:R73.
4. Metha RL, Pascual MT, Soroko S et al. Diuretics, mortality, and nonrecovery of renal function in acute renal failure. *JAMA* 2002;288:2547-53.
5. Ho KM, Sheridan DJ. Meta-analysis of frusemide to prevent or treat acute renal failure. *BMJ* 2006;333:420.
6. Birkeland SA. Diuretika. [www.ouh.dk/dwn17658](http://www.ouh.dk/dwn17658) (13. maj 2010).
7. Furosemid. [www.produktresume.dk](http://www.produktresume.dk) (10. sept 2010).
8. Bagshaw SM, Bellomo R, Kellum JA. Oliguria, volume overload, and loop diuretics. *Crit Care Med* 2008;36:172-8.
9. Lorenzen I, Bendixen G, Hansen NE, red. *Medicinsk kompendium*. Nyt Nordisk Forlag, København, 2009:1956-64.
10. Karajala V, Mansour W, Kellum JA. Diuretics in acute kidney injury. *Minerva Anesthesiol* 2009;75:251-7.
11. De Torrente A, Miller PD, Cronin RE et al. Effects of furosemide and acetylcholine in norepinephrine-induced acute renal failure. *Am J Physiol* 1978;235:131-6.

12. Brezis M, Agmon Y, Epstein FH. Determinants of intrarenal oxygenation 1. Effects of diuretics. *Am J Physiol* 1994;267:1059-62.
13. Lameire N, Vanholder R, Biesen WV. Loop diuretics for patients with acute renal failure: helpful or harmful? *JAMA*. 2002;288:2599-601.
14. Schmidt F. Aspects of normal voiding in young men [ph.d.-afhandl.]. Aarhus: Aarhus Universitet, 2002.
15. Uchino S, Doig GS, Bellomo R et al. Diuretics and mortality in acute renal failure. *Crit Care Med* 2004;32:1669-77.
16. Bagshaw SM, Delaney A, Haase M et al. Loop diuretics in the management of acute renal failure: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care Resusc* 2007;9:60-8.
17. Schetz M. Should we use diuretics in acute renal failure? *Best Pract Res* 2004;18:75-89.
18. Engquist A, Brandstrup B. *Rationel væske-, elektrolytbehandling og ernæring*. København: Munksgaard Danmark, 2004:66-7.
19. Bagshaw SM, Gibney RT, McAlister FA et al. The Spark Study: a phase II randomized blinded controlled trial of the effect of furosemide in critically ill patients with early acute kidney injury. *Trials* 2010;11:50.

# Transkateter-aortaklapimplantation hos patienter med svær aortaklapstenose

Julie Bjerre Thygesen, Poay Huan Loh, Olaf Franzen & Lars Søndergaard

## STATUSARTIKEL

Afdeling B, Kardiologisk Afdeling, Rigshospitalet

*Cribier et al* udførte i 2002 den første humane transkateter-aortaklapimplantation (*transcatheter aortic valve implantation* (TAVI)) med en klapprotese, som byggede på danske *Henning Rud Andersens* pionerarbejde i 1989 med implantation af en klapprotese i en grisemodel [1]. Kun et fåtal troede på daværende tidspunkt, at TAVI ti år senere mange steder i verden ville være en del af standardbehandlingsmulighederne for aortaklapstenose (AS).

AS er den hyppigste hjerteklapsygdom i Europa. Prævalensen er stigende med øget alder; 75% af befolkningen i aldersgruppen 75-85 år har en vis grad

af kalkifikation af deres aortaklap, og > 10% har betydende AS [2].

AS kan forårsage symptomer som dyspnø, angina pectoris, synkope, arytmie og hjertesvigt. Aortaklapudskiftning anbefales til både symptomatiske og asymptomatiske patienter afhængigt af ledsagende fund.

Omkring en tredjedel af patienterne med symptomatisk og svær AS får ikke kirurgisk aortaklapudskiftning (*surgical aortic valve replacement* (SAVR)) på grund af høj operationsrisiko [3]. En del af disse patienter kan tilbydes TAVI, der igennem de seneste år har udviklet sig til at blive en etableret behandling med både symptomatiske og prognostiske fordele.

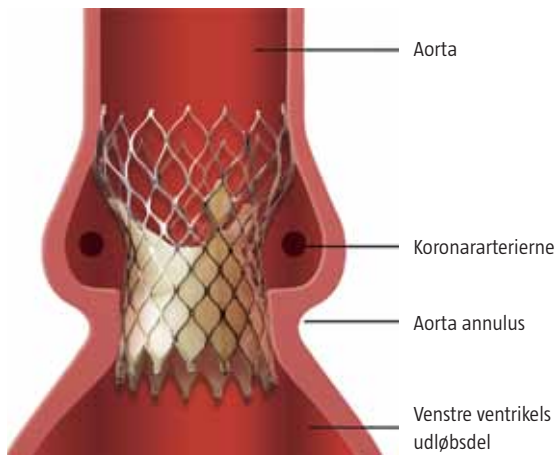
Patienterne er oftest ældre og har betydende komorbiditet. Det er derfor vigtigt at vurdere, om den enkelte patient vil få gavn af TAVI, og om de tekniske krav til TAVI-proceduren, f.eks. størrelse af klapannulus, adgangskar etc., er opfyldt. Patientselektionen til TAVI foregår derfor tværfagligt og sker på baggrund af patienternes risikoprofil og anatomiske egnethed.

Der er blevet udført over 50.000 klapimplantationer på verdensplan, og behandlingsraten stiger hastigt. Således forudses det, at der inden for de næste ti år globalt vil være 100.000 patienter, som årligt får udført TAVI.

I Danmark bliver TAVI udført på Rigshospitalet, Odense Universitetshospital og Aarhus Universitetshospital. På opgørelsestidspunktet var ca. 700 patienter blevet behandlet i Danmark.

 FIGUR 1

CoreValve-klapprotesen i aorta. Reproduceret med tilladelse fra Medtronic Inc., Minneapolis, USA.



## PROCEDURE

TAVI foretages enten i generel anæstesi eller i lokal-