

## VIDENSKAB OG PRAKSIS | STATUSARTIKEL

imidlertid ofte ikke være muligt i fuldt omfang at eliminere CO<sub>2</sub>, hvorfor hyperkapni til en vis grad må og kan accepteres. Ventilation ud fra disse principper omtales derfor også undertiden som *permissive hypercapnia*. Hyperkapni kan dog volde problemer for patienter med truende eller manifesteret forhøjelse af det intrakraniale tryk.

Der er herudover ikke evidens for, at en bestemt type respirator, ventilationsmodus eller indstilling i øvrigt skulle være bedre end andre, om end meget tyder på, at respiratorindstillinger, som muliggør spontan vejrtrækning, indebærer en fordel.

**Andre overvejelser ved respiratorbehandling af lungevigt**

Det har vist sig, at både patienter med AEKOL og patienter med ALI/ARDS ofte tåler respiratorbehandling under et minimum af sedation, hvilket i øvrigt bidrager til at afkorte behandlingsvarigheden og mindsker risikoen for såvel psykiske som fysiske bivirkninger og komplikationer. Analgetisk behandling er dog påkrævet, idet en oralt eller nasalt anlagt trakealtube, særligt i forbindelse med manipulation eller sugning, udgør et kraftigt smertestimulus. Trakeostomi tåles sædvanligvis bedre, hvilket er en af årsagerne til, at trakeotomi stadig oftere foretages tidligt i et forløb.

Det er vigtigt at holde sig for øje, at respiratorbehandling både ved AEKOL og ved ALI/ARDS udelukkende er adjuverende supportiv. Hovedhjørnestenen i behandlingen af disse tilstande består i en indsats over for de tilgrundliggende årsager. Er ALI/ARDS f.eks. forårsaget af sepsis, vil antibiotisk behandling og evt. yderligere sanering af det infektiøse focus således være essentiel. Uden en sådan samtidig kausal behandling tjener respiratorbehandling intet formål, ud over at udgøre en risiko for patienten.

**Konklusion**

Der findes ingen studier, hvori det dokumenteres, at den ene

respiratorindstilling er den anden overlegen ved akut lungevigt, uanset om dette er forårsaget af AEKOL eller ALI/ARDS. Der er imidlertid evidens for, at aktiv ventilationsunderstøttende behandling ved AEKOL så vidt muligt bør foregå noninvasivt, f.eks. gennem en maske. Bliver trakeal intubation nødvendig, bør der anvendes lang eksspirationstid, så dynamisk hyperinflation af lungevævet undgås. Endelig er det ved ALI/ARDS veldokumenteret, at respiratorbehandling med lave tidalvolumina og lave inspirationstryk bedrer prognosen.

Korrespondance: Anders Larsson, Anæsthesisektor Nordjylland, Aalborg Sygehus Syd, DK-9100 Aalborg. E-mail: an.larsson@nja.dk

Antaget: 10. oktober 2006

Interessekonflikter: Ingen angivet

**Litteratur**

1. Aubier M, Murciano D, Milic-Elili J et al. Effects of the administration of O<sub>2</sub> on ventilation in patients with chronic obstructive pulmonary disease during acute respiratory failure. *Am Rev Respir Dis* 1980;122:747-54.
2. Stoller JK. Acute exacerbations of chronic obstructive lung disease. *N Engl J Med* 2002;346:988-94.
3. Peigang Y, Marini JJ. Ventilation of patients with asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Curr Opin Crit Care* 2002;8:70-6.
4. Ram FS, Picot J, Lightowler J et al. Non-invasive positive ventilation for treatment of respiratory failure due to exacerbations of chronic obstructive lung disease. *Cochrane Database Syst rev* 2004;1:CD004104.
5. Lorraine BW, Mattay MA. The acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2002;342:1334-9.
6. Snyder J, Froese AB. The open lung approach: concept and application. I: Snyder J, red. *Oxygen transport in the critical ill*. Chicago: Yearbook Medical Publishers inc., 1987:374-95.
7. Nielsen J, Østergaard M, Kjærgaard J et al. Lung recruitment maneuver depresses central hemodynamics in patients following cardiac surgery. *Intensive Care Med* 2005;31:1189-94.
8. Griffiths MJD, Evans TW. Inhaled nitric oxide therapy in adults. *N Engl J Med* 2005;353:2683-95.
9. Slutsky AS, Tremblay LN. Multiple system organ failure: is mechanical ventilation a contributing factor? *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157:1721-5.
10. Acute Respiratory Distress Syndrome Network (ARDSNet). Ventilation with lower tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2000;342:1301-8.

## Akut nyresvigt hos den kritisk syge patient

Professor Palle Toft & overlæge Torben Gillsaa

Odense Universitetshospital,  
Anæstesiologisk-intensiv Afdeling V, og  
Fredericia og Kolding Sygehuse, Anæstesiologisk Afdeling

Akut nyresvigt (ARF) opstår hos 10-23% af de patienter, der er indlagt på en intensiv afdeling. Incidensen af patienter med ARF er stigende, sandsynligvis pga. en ældre patientpopulation med flere konkurrerende lidelser og større antal af or-

gansvigt. 70% af patienterne med ARF må behandles med blodrensende terapi i form af dialyse og/eller hæmofiltration.

**Definition af akut nyresvigt**

ARF diagnosticeres typisk ved stigende plasmakreatinin og karbamid samt faldende urinproduktion over adskillige dage. Plasmakarbamid er ikke nogen god parameter for nyrefunktion, idet plasmakarbamid influeres af nitrogenindtagelse og ændringer i proteinmetabolismen. Plasmakreatinin er en mere pålidelig markør for nyrefunktionen end plasmakarbamid. Plasmakreatinin kan dog være normal selv ved en

## VIDENSKAB OG PRAKSIS | STATUSARTIKEL

betydelig nyrefunktionsnedsættelse. Den bedst anvendelige parameter for nyrefunktionen i klinisk praksis er kreatinin-clearance. Der arbejdes på at udvikle en tidlig markør for begyndende nyresvigt. Indtil videre er disse markører dog ikke blevet implementeret i daglig praksis.

Der er ikke nogen universelt accepteret definition af ARF. *Bellomo et al* [1] gennemgik 28 artikler, der omhandlede ARF, og fandt 28 forskellige definitioner. De foreslog, at man skulle inddele ARF i tre stadier, afhængigt af den stigende plasma-kreatinin og faldende urinproduktion samt behovet for blodrensende behandling. Deres vigtigste budskab var dog, at man forsøgte at opnå international konsensus om en definition af ARF. (Man har tidligere i vid udstrækning brugt betegnelsen akut tubulointerstitiel nefropati eller nekrose (ATIN/ATN) for det akutte nyresvigt, hvor der ikke var en klar præ- eller postrenal årsag. Da det oftest er umuligt at skelne mellem præ- og intrarenale årsager, da ATIN er en patoanatomisk diagnose, og da der yderst sjældent foretages nyrebiopsi hos denne patientgruppe, bør disse betegnelser forlades til fordel for den bredere kliniske diagnose ARF.)

### Ætiologi

Den udløsende årsag til ARF er multifaktoriel i form af hypovolæmi, hypotension, septiske mediatorer, rhabdomyolyse og brug af nefrotoksiske medikamenter. Af nefrotoksiske medikamenter, som spiller en rolle i udviklingen af ARF, kan nævnes aminoglykosider, røntgenkontrastmedia, angiotensinkonverterende enzymhæmmere og nonsteroid antiinflammatoriske analgetika. De væsentligste risikofaktorer for udviklingen af ARF er dog hypotension, hypovolæmi og septisk shock.

Mekanismen til udvikling af ARF inkluderer vaskulære såvel som tubulære faktorer. Tab af nyrens autoregulation, øget renal vasokonstriktion og tubulær dysfunktion spiller en rolle. Tillige er der evidens for, at inflammation har betydning for patogenesen og udviklingen af ARF. Således har caspaseinhibitorer og IL-18-antistoffer dyreeksperimentelt vist sig at have protektiv effekt mod udvikling af ARF [2].

### Incidens

ARF opstår som anført hos 10-23% af patienterne indlagt på intensiv afdeling, afhængigt af patientpopulationen. Graden af sepsis hos patienterne spiller dog også en væsentlig rolle. Således har man observeret en frekvens af ARF på 19% hos patienter med moderat sepsis, 23% hos patienter med alvorlig sepsis og 51% hos patienter med septisk shock og positive bloddyrkninger [3].

### Profylaktisk behandling af akut nyresvigt

Da de initiale stadier af ARF er præget af renal vasokonstriktion, har man søgt at behandle med vasodilaterende stoffer i form af kalciumkanalblokkere og natriuretisk peptid, dog uden effekt. Antistoffer mod tumornekrosefaktor (TNF) $\alpha$  ved sepsis har heller ikke bedret den renale overlevelse, og be-

handling med stamceller er endnu på et eksperimentelt stadium. *Loop*-diuretika har en oxygenbesparende effekt i nyretubuli og burde derfor i teorien kunne reducere incidensen af ARF. Der er dog ingen evidens for, at furosemid hindrer udviklingen af ARF. Tværtimod tyder enkelte undersøgelser på, at furosemid kan forværre nyrefunktionen ved forskellige ætiologier til ARF, sandsynligvis fordi diuretika kan fremkalde eller forværre hypovolæmi.

Derimod synes tidlig målrettet behandling med intravenøs væske at have en profylaktisk effekt, idet udviklingen af ARF i de tidligste stadier, hvor tilstanden er præget af renal vasokonstriktion, sandsynligvis er reversibel. Historisk set er incidensen af ARF hos krigstraumepatienter faldet fra en ud af 200 under Koreakrigen til en ud af 600 under Vietnamkrigen. Når man korrigerer for graden af tilskadekomst, er den eneste forskel den hastighed, hvorved patienterne blev resusciteret med intravenøs væske [2]. For nylig viste *Rivers et al* [4], at tidlig, målrettet behandling med intravenøs væske og om nødvendigt pressorstoffer hos patienter med svær sepsis signifikant reducerede antal organsvigt og bedre overlevelsen.

Senest har *van den Berghe et al* [5] fundet en reduceret frekvens af dialysekrævende ARF ved stram blodsukkerregulering hos kritisk syge patienter.

### Mortaliteten ved akut nyresvigt

Skønt profylaktisk behandling med tidlig målrettet væsketerapi og stram blodsukkerregulation signifikant har kunnet reducere frekvensen af ARF, har man ikke tilsvarende kunnet reducere mortaliteten, når først det akutte nyresvigt var opstået. Mortaliteten ved ARF hos kritisk syge patienter varierer mellem 50% og 70%. Det manglende signifikante fald i mortalitet forklares ved stigende alder og øget komorbiditet hos de patienter, som behandles for ARF. I de fleste undersøgelser kan man dog spore en tendens til faldende mortalitet. Således påviste *Kelly et al* i en metaanalyse [6], at mortaliteten for 1992 blandt kritisk syge patienter med ARF var 74,3% sammenlignet med 62,8% for perioden 1992-1998.

Det er vigtigt, at den enkelte intensivafdeling, som behandler kritisk syge patienter med ARF, registrerer og evaluerer sine resultater. Vi observerede således en mortalitet hos denne patientgruppe på to store danske universitetsintensivafdelinger på hhv. 56% og 52,6%.

### Nyreprognosen ved akut nyresvigt

For at bevare optimismen ved behandling af kritisk syge patienter med ARF, den høje mortalitet taget i betragtning, er det vigtigt, at man gør sig klart, at ARF er potentielt reversibelt. Såfremt man behandler nyrene hos patienter med ARF skånsomt, vil 90-95% af de patienter, som overlever, genvinde deres nyrefunktion i løbet af få uger. Ved ARF har nyren som anført forbigående mistet sin autoregulation, og der er tendens til renal vasokonstriktion. Derfor er nyren ved ARF specielt følsom over for episoder med hypotension, som kan

## VIDENSKAB OG PRAKSIS | STATUSARTIKEL

fremkalde fornyet iskæmisk skade og forlænget varighed af ARF. På den enkelte intensivafdeling, hvor man behandler ARF, bør man derfor monitorere, hvor mange af patienterne der genvinder nyrefunktionen.

### Akut nyresvigt som selvstændig risikofaktor

Efter introduktion af kontinuerlig renal substitutionsterapi (CRRT) på danske intensivafdelinger (**Figur 1**) kan man behandle kritisk syge patienter med ARF, uden at kredsløbet bliver ustabil. Patienterne dør således ikke mere under eller pga. den blodrensende behandling, men af ekstrarenale årsager, typisk kardiopulmonale komplikationer. I flere undersøgelser har man samstemmende vist, at ARF er en selvstændig risikofaktor for død på intensivafdelinger. *Metnitz et al* [7] observerede, at mortaliteten hos de patienter, som fik ARF, var 62,8% sammenlignet med 5,6% hos de kritisk syge patienter, som bevarede deres nyrefunktion. Selv om data blev justeret for komorbiditet, var mortaliteten fortsat signifikant øget hos patienter, som fik ARF. Som forklaring har man i flere dyrekperimentelle undersøgelser observeret, at ARF i modsætning til kronisk nyresvigt påvirker immunsystemet med effekt på ekstrarenale organer. *Kelly et al* [8] kunne f.eks. påvise, at ARF inducerede forhøjede koncentrationer af de proinflammatoriske cytokiner i hjertet med nedsat kontraktilitet bedømt ved ekkokardiografi og leukocytaktivering i hjerte, lever og lunger.

### Blodrensende behandling af akut nyresvigt

CRRT ved ARF blev første gang beskrevet i 1977 i form af kontinuerlig arteriovenøs hæmofiltration. Ved indsættelse af



Figur 1. Intensivafdelinger i Danmark, hvor der udføres kontinuerlig renal substitutionsterapi.

en blodpumpe kunne man undgå at indføre dialysekatetre i arterierne, og blodrensning ved ren venovenøs hæmofiltration (CVVH) var standardmetoden indtil begyndelsen af 1990'erne. På dette tidspunkt blev der udviklet apparatur, der kunne kombinere filtration med diffusionsprincippet (dialyse), også benævnt hæmodiafiltration (CVVHDF). Ved diffusion fjernes kun små molekyler, mens der ved filtration fjernes både små og middelstore molekyler.

CRRT påvirker ikke kredsløbet hos den ustabile, kritisk syge patient i samme grad som konventionel, intermitterende hæmodialyse og burde derfor i teorien resultere i bedre overlevelse og hurtigere genvinding af nyrefunktionen, idet gentagne iskæmiske skader på nyrene undgås. Ved CRRT udskilles cytokiner ved filtration i ultrafiltratet, ligesom cytokiner fjernes fra blodbanen ved adsorption til filteret. Da cytokinproduktionen hos den sepsiske patient imidlertid er høj, er det ved CRRT ikke muligt vedvarende at sænke cytokinspejlet i blodet. En reduktion i cytokinspejlet observeres kun i timerne lige efter filterskift. Tolv timer efter filterskift er cytokinværdierne i blodet på samme niveau som før filterskift, formentlig pga. mætning af filteret [9].

Man har ikke kunnet påvise gavnlige effekter af CRRT hos kritisk syge patienter, inden de har fået nyresvigt, men CRRT bør sandsynligvis institueres hurtigt, når først ARF er indtrådt af hensyn til homøostasen. Meget tyder på, at intensiteten af den blodrensende terapi har gavnlige effekter på overlevelsen. Således har man ved daglig hæmodialyse frem for dialyse hver anden dag, som endnu praktiseres mange steder, kunnet nedsætte mortaliteten og bedre nyreoverlevelsen signifikant hos intensive patienter. Ligeledes er det i en undersøgelse af *Ronco et al* [10] vist, at såfremt filtrationsmængden ved CRRT øges til 35 ml/kg/time opnås der en signifikant bedre overlevelse end med lavere filtrationsmængder. *Ronco et al* anvendte i studiet CVVH, der er bedst egnet til fjernelse af middelstore molekyler, inkl. eventuelle cytokiner. *Roncos* studie var dog ikke noget »sepsisstudie«, idet kun 11-14% af hans patienter havde sepsis. På basis af *Ronco et al's* undersøgelse er det praksis mange steder i det kontinentale Europa at anvende CVVH med et filtrationsflow på mindst 35 ml/kg/time.

Når patienten begynder at genvinde sin nyrefunktion er det vigtigt, at vedkommende er intravaskulært normohydreret. Ved begyndende egendiuresis kan der pauseres med CRRT, og diuresen kan stimuleres med moderate doser furosemid, ikke for at bedre kreatinin-clearance, men for at øge urinvolumen. Under CRRT-pause og begyndende nyrestitution vil plasmakreatinin gradvist stige, indtil fornyet ligevægt er indstillet mellem kreatinin-clearance, kreatininproduktion og fordelingsvolumen.

Korrespondance: *Palle Toft*, Anæstesiologisk-Intensiv Afdeling V. Odense Universitetshospital, DK-5000 Odense C. E-mail: [palle.toft@ouh.fyns-amt.dk](mailto:palle.toft@ouh.fyns-amt.dk)

Antaget: 22. august 2006

Interessekonflikter: Ingen angivet

## VIDENSKAB OG PRAKSIS | STATUSARTIKEL

## Litteratur

- Bellomo R, Kellum J, Ronco C. Acute renal failure: time for consensus. *Intensive Care Med* 2001;27:1685-88.
- Schrier R W, Wang W, Poole B et al. Acute renal failure: definitions, diagnosis, pathogenesis, and therapy. *J Clin Invest* 2004;114:5-14.
- Rangel-Frausto MS, Pittet D, Costigan M et al. The natural history of the systemic inflammatory response syndrome (SIRS): a prospective study. *JAMA* 1995;273:117-23.
- 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.
- Van den Berghe G, Wouters P, Weekers F et al. Intensive insulin therapy in critically ill patients. *N Engl J Med* 2001;345:1359-67.
- Kellum J A, Angus D C, Johnson J P et al. Continuous versus intermittent renal replacement therapy: a meta-analysis. *Intensive Care Med* 2002;28:29-37.
- Metnitz PG, Krenn CG, Steltzer H et al. Effect of acute renal failure requiring renal replacement therapy on outcome in critically ill patients. *Crit Care Med* 2002;30:2051-8.
- Kelly KJ. Distant effects of experimental renal ischemia/reperfusion injury. *J Am Soc Nephrol* 2003;14:1549-58.
- De Vriese AS, Colardyn FA, Philippé JJ et al. Cytokine removal during continuous hemofiltration in septic patients. *J Am Soc Nephrol* 1999;10:846-53.
- Ronco C, Bellomo R, Homel P et al. Effects of different doses in continuous venovenous haemofiltration on outcomes of acute renal failure: a prospective randomised trial. *Lancet* 2000;356:26-30.

## Endokrinologi hos kritisk syge

Læge Jakob Gjedsted, overlæge Kim M. Larsen &  
1. reservelæge Troels Krarup Hansen

Århus Universitetshospital, Århus Sygehus, Intensiv Afsnit ITA,  
Immunoendocrine Research Unit,  
Medicinsk Forskningslaboratorium og Medicinsk Afdeling M

Endokrin og metabolisk adaptation til akut livstruende sygdom (kritisk sygdom) har gennem evolutionen været en af de vigtigste faktorer for arternes overlevelse. Udviklingen inden for intensiv terapi har medført, at endnu flere patienter overlever den akutte fase af kritisk sygdom. Derfor er det blevet åbenbart, at den endokrine balance ikke er den samme, når den akutte fase går over og bliver kronisk. Mortaliteten hos patienter, som har behov for intensiv terapi mere end 2-3 døgn er fortsat høj (ca. 20%), og tilstanden er bl.a. karakteriseret ved et eller flere organsvigt samt vedvarende tab af muskeltvæv og knoglemasse på trods af sufficient ernæring. Paradoksalt nok synes disse patienter at være ude af stand til at mobilisere fedtvæv som hos de fleste, også intensivpatienter, er det eneste reelle energidepot af betydende omfang [1].

Man har i forskningen påvist, at kritisk sygdom medfører ændringer i stort set alle hormonakser og tillige i hormonbindingsproteiner og intracellulære signalveje. Indtil for nylig har der ikke været nogle større studier, hvori man har kunnet vise bedring i overlevelse hos intensivpatienter ved behandling med hormoner, i flere tilfælde tværtimod. I denne statusartikel vil den aktuelle viden og perspektiver for fremtidig behandling på intensivafdelinger blive gennemgået kort.

### Hormonelle ændringer hos kritisk syge

Teleologisk har man traditionelt opfattet det primære hormonelle respons som værende hensigtsmæssigt og medførende øget tilgængelighed af glukose fra lever og nyrer, aminosyrer

fra muskler og fedt fra fedtvæv. Metabolitterne bruges bl.a. i bekæmpelsen af infektion (immunrespons) og til opheling af vævsskade. Omdrejningspunktet for adaptationen er nedsat følsomhed for insulin, såkaldt insulinresistens. Graden af insulinresistens korrelerer med graden af kritisk sygdom [2].

Insulinresistens kan inddeles i perifer og central. Af insulins perifere effekter er det de glukosemetaboliske, der er mest kendt. Omkring 80% af den insulinstimulerede glukoseoptagelse foregår normalt i tværstribet skeletmuskulatur, men insulin har effekter i stort set alle væv. Insulins effekter på cellulært niveau er mange, og de metaboliske synes kun at være en del af dem [3].

De centrale effekter er i lever og nyrer og regulerer omsætning af fedt, aminosyrer og glukose. Lever og nyrer fungerer bl.a. som endogene glukoseleverandører. Ved central insulinresistens ses en igangværende glukoneogenese på trods af hyperglykæmi og hyperinsulinæmi. Insulinresistens hos kritisk syge har været kendt længe og har været betragtet som en markør for kritisk sygdom. Stadig mere peger dog på, at insulinresistens spiller en central patofysiologisk rolle hos mange patienter på intensivafdelinger [1].

Insulinresistensen medieres bl.a. gennem et bifasisk hormonelt respons [4]. En akut aktivering af den såkaldte neuroendokrine akse med hypotalamisk aktivering af specielt den anteriore hypofyse giver stigning i koncentrationer og øget biologisk aktivitet af væksthormon (GH) og kortisol. Insulinresistensen påvirkes også af immunsystemet (bl.a. af cytokiner), og samspillet mellem de endokrine systemer og immunsystemet har tiltrukket sig tiltagende opmærksomhed [1]. Glukosemetabolismen ændres fundamentalt. Den insulinstimulerede glukoseoptagelse nedreguleres, og den samlede glukoseomsætning stiger, overvejende på grund af øget forbrug i væv med insulinafhængig optagelse.

Da glukosedepoterne er begrænsede, vil der hos intensivpatienter de novo fremstilles glukose ved glukoneogenese i