

LITTERATUR

1. Lindstrom AB, Strynar MJ, Libelo EL. Polyfluorinated compounds: past, present, and future. *Environ Sci Technol* 2011;45:7954-61.
2. Dietert RR. Role of developmental immunotoxicity and immune dysfunction in chronic disease and cancer. *Reproduct Toxicol* 2011;31:319-26.
3. Heilmann C. Environmental toxicants and susceptibility to infection. I: Dietert RR, Luebke RW, red. *Immunotoxicity, immune dysfunction, and chronic disease*. New York: Springer, 2012:389-98.
4. DeWitt JC, Peden-Adams MM, Keller JM et al. Immunotoxicity of perfluorinated compounds: recent developments. *Toxicol Pathol* 2012;40:300-11.
5. Calafat AM, Kuklenyik Z, Reidy JA et al. Serum concentrations of 11 polyfluoroalkyl compounds in the U.S. population: data from the national health and nutrition examination survey (NHANES). *Environ Sci Technol* 2007;41:2237-42.
6. Keil DE, Mehlmann T, Butterworth L et al. Gestational exposure to perfluorooctane sulfonate suppresses immune function in B6C3F1 mice. *Toxicol Sci* 2008;103:77-85.
7. Peden-Adams MM, Keller JM, Eudaly JG et al. Suppression of humoral immunity in mice following exposure to perfluorooctane sulfonate. *Toxicol Sci* 2008;104:144-54.
8. Weihe P, Steuerwald U, Taheri S et al. The Human Health programme in the Faroe Islands 1985-2001 I: Deutch B, Hansen JC, red. *AMAP Greenland and the Faroe Islands 1997-2001*. København: Miljøministeriet, 2002.
9. Heilmann C, Grandjean P, Weihe P et al. Reduced antibody responses to vaccinations in children exposed to polychlorinated biphenyls. *PLoS Med* 2006;3:e311.
10. Heilmann C, Budtz-Jørgensen E, Nielsen F et al. Serum concentrations of antibodies against vaccine toxoids in children exposed perinatally to immunotoxicants. *Environ Health Perspect* 2010;118:1434-8.
11. Grandjean P, Andersen EW, Budtz-Jørgensen E et al. Serum vaccine antibody concentrations in children exposed to perfluorinated compounds. *JAMA* 2012;307:391-7.
12. Becker K, Seiwert M, Casteleyn L et al. A systematic approach for designing a HBM pilot study for Europe. *Int J Hyg Environ Health* 7. aug 2013 (epub ahead of print)
13. Kato K, Wong LY, Jia LT et al. Trends in exposure to polyfluoroalkyl chemicals in the U.S. population: 1999-2008. *Environ Sci Technol* 2011;45:8037-45.
14. Grandjean P, Budtz-Jørgensen E. Immunotoxicity of perfluorinated alkylates: calculation of benchmark doses based on serum concentrations in children. *Environ Health* 2013;12:35.

Rabdomyolyse

Joakim Cordtz

Rabdomyolyse (RM) er samlebetegnelse for tilstande med henfald af skeletmuskulatur uanset ætiologi. Tilstanden karakteriseres ved frigivelse af myoglobin og andre intracellulære bestanddele fra muskelcellerne til kroppens ekstracellulære kompartment. De vigtigste komplikationer i forbindelse med svær RM er elektrolyt- og syre-base-forstyrrelser og svigt af kredsløbs- og nyrefunktionen (*acute renal failure* (ARF)). Behandlingen er primært rettet mod at undgå eller dæmpe disse systemiske følgevirkninger.

Sigtet med denne statusartikel er at gennemgå de patofysiologiske mekanismer, der ligger til grund for spektret af følgevirkninger ved RM, herunder primært ARF. Principper for behandling og kontroverser i den forbindelse vil blive diskuteret.

FOREKOMST OG DEFINITIONER

Uagtet at der i litteraturen er enighed om den patofysiologi, begrebet RM dækker over, findes der ingen standardiserede diagnostiske kriterier [1]. I litteraturen er forhøjet kreatinkinase (CK)-koncentration i plasma det hyppigst anvendte kriterium, om end fastsættelsen af den kritiske koncentration varierer [2-4]. En skæringsværdi på fem gange den øvre referenceværdi (ca. 1.000 IE/l) er blevet foreslået [5]. Halveringstiden for myoglobin i plasma er væsentlig kor-

tere og mere varierende end halveringstiden for CK, hvorfor myoglobinkoncentrationen ikke egner sig som diagnostisk markør [6].

I et større observationsstudium med patienter i statinbehandling og matchede kontrolpersoner fandtes en rå incidensrate af RM – defineret som CK > 10 × øvre referenceværdi – på ca. 0,2 pr. 1.000 personår i begge grupper [4]. Hos patienter med svære traumer angives incidensen at være op til 85% [2, 7].

Den rapporterede incidens af ARF ved manifest RM spænder fra 4,7% til 94%, hvilket formentlig kan tilskrives forskelle i definitionerne af såvel RM som ARF [1].

ÆTIOLOGI OG PATOFYSIOLOGI

Principielt kan enhver skadelig påvirkning af skeletmuskulaturen føre til RM (**Tabel 1**). På cellulært niveau kan ødelæggelsen af muskelcellerne tænkes at være forårsaget af direkte skader på sarkolemma som en følge af mekaniske eller toksiske påvirkninger eller ved deplektion af intracellulær adenosintrifosfat; den præcise skademekanisme er dog i mange tilfælde ukendt, for eksempel ved RM, der er induceret af farmaka og toksiner. Uanset mekanismen er resultatet en ukontrolleret calciumflux i intracellulær rummet, hvilket gennem en kaskade af enzymaktivering med-



KLINISK
PRAKSIS

STATUSARTIKEL

Anæstesiologisk
Afdeling,
Roskilde Sygehus

Ugeskr Læger
2014;176:V11130695

TABEL 1

Almindelige årsager til rabdomyolyse. Fortegnelsen er ikke udtømmende.

<i>Sarkolemmal skade</i>
Knusningslæsioner
<i>Adenosintrifosfatdepletion</i>
Langvarig afklemning af muskelogger (bevidstløshed, fastklemning)
Kompartmentsyndrom
Arteriel trombose/emboli
Ekstremt muskelarbejde (idrætsudøvelse, kramper)
Genetiske sygdomme (forstyrrelser i glukose-lipid-metabolismen, mitokondriesygdomme)
<i>Ukendt virkningsmekanisme</i>
Farmaka og toksiner (statiner, alkohol, heroin, kokain, slangegifte)
Infektioner (influenzavirus, coxsackievirus, <i>Streptococcus pyogenes</i> , <i>Staphylococcus aureus</i>)

fører nedbrydning af cellen og frigivelse af intracellulære bestanddele til ekstracellulær kompartiment [8]. Af særlig patofysiologisk betydning er frigivelsen af kalium, fosfat, organiske syrer og myoglobin [6, 8].

SYSTEMISKE FØLGEVIRKNINGER

Elektrolyt- og syre-base-forstyrrelser

Effluxen af cellulært indhold fører til en række forskydninger i ekstracellulærfasens elektrolytsammensætning, af hvilke de alvorligste er hyperkaliæmi, hyperfosfatæmi og acidose. Hyperfosfatæmi kan videre via udfældning af calcium-fosfat-krystaller i vævene medføre svær hypokalkæmi. Det skal bemærkes, at calciumindgift i denne situation uden forudgående nedbringelse af fosfatkoncentrationen blot vil føre til yderligere udfældninger; korrektion af acidosen kan forværre en bestående hypokalkæmi gennem forskydning af ligevægtspunktet for bindingen mellem calcium og albumin.

Kredsløbssvigt

Kredsløbssvigt ses især ved omfattende, traumatisk RM fremkaldt af knusningslæsioner (*crush syndrome*). Allerede i *Bywaters & Bealls* første kasuistikker om traumatisk RM [9] beskrives patienterne gennemgående som præshockerede eller shockerede ved den kliniske undersøgelse. I litteraturen angives årsagen til shocktilstanden gerne at være hypovolæmi som følge af blødning og ekstravasation af plasma til det beskadigede muskellvæv [8, 10], muligvis i kombination med frigivelse af vasodilatoriske substanser sammesteds fra [11].

Nyresvigt

ARF er formentlig den vigtigste og vanskeligst traktable komplikation i forbindelse med RM med signifikant øget morbiditet og mortalitet til følge [12].

Grundet RM's akutte forløb stammer den tilgængelige viden om patogenesen for nyrefunktionspåvirkningen primært fra dyreforsøg, suppleret med kliniske observationer. Traditionelt har man opstillet følgende tre hypotetiske årsagsmekanismer: 1) obstruktion af nyretubuli grundet udfældning af myoglobin og henfaldne tubulusceller, 2) en nefrotoksisk effekt af den frie myoglobin, der filtreres over glomerulusmembranen og 3) nedsat renal perfusion pga. kredsløbssvigt og renal vasokonstriktion.

Ad 1. Det er påvist i rotteforsøg, at en infusion af myoglobin i sig selv er tilstrækkelig til at fremkalde nyresvigt [13], men den præcise mekanisme er ukendt. Tubulære udstøbninger af myoglobin/Tamm-Horsfalls proteinkomplekser og cellulært *debris* kan iagttages mikroskopisk, og en simpel mekanisk forklaring er, at der sker en obstruktion af lumina og derved en nedsættelse af det tubulære flow og den glomerulære filtrationsrate. Trykmålinger proksimalt for udfældningerne har dog vist nedsat tubulært tryk, hvilket tyder på, at udstøbningerne er resultat af snarere end årsag til nedsat tubulær gennemstrømning [14].

Ad 2. En direkte nefrotoksisk effekt af det filtrerede myoglobin indikeres af, at der i dyreforsøg er fundet sammenhæng mellem forekomsten af myoglobinudfældninger i nyretubuli og graden af tubuluscellelenekrose [15]; også elektronmikroskopisk kan henfald af tubulusceller korreleres til cellulært optag af myoglobin [16]. I andre dyremodeller er sammenhængen dog ikke blevet genfundet [17, 18].

Usikkerhederne vedrørende myoglobinmolekylets ætiologiske betydning for udviklingen af ARF forstærkes af, at man ikke entydigt har kunnet påvise den mekanisme, hvorigennem nefrotoksiciteten skulle udspille sig [15, 18-21], ligesom dyreeksperimentelle forsøg med at variere graden af tubulær myoglobinudfældning ved ændringer i urinens pH har givet modstridende resultater [13, 15, 17, 22].

Myoglobinets rolle som kausalt agens har således ikke med sikkerhed kunnet defineres i dyreforsøg.

Ad 3. I dyreforsøg er det blevet bekræftet, at hydreringsgraden spiller en væsentlig rolle for sværhedsgraden af myoglobininduceret nyreskade [14, 16, 17]. Bemærkelsesværdigt nok gør dette sig gældende, uanset om myoglobinæmien er fremkaldt ved hjælp af destruktion af muskellvæv i forsøgsdyret eller direkte injektion af myoglobin, hvorfor mekanismer, der ikke direkte kan henføres til ekstravasation til beskadiget muskellvæv, må gøre sig gældende – eksempelvis renal vasokonstriktion. Indgift af tumornekrosefaktor α -antiserum før induktion af RM hos rotter beskytter mod udvikling af ARF; dette kunne tyde på,

at et systemisk inflammatorisk respons – som ved sepsisinduceret ARF – er involveret i patogenesen [23].

BEHANDLING

Behandlingen af RM retter sig, ud over korrektion af en evt. udløsende eller vedligeholdende årsag (seponering af myotoksiske medikamina og spaltning af muskelloger med forhøjet intrakompartimentalt tryk), primært mod forebyggelse og korrektion af de ovennævnte systemiske følgevirkninger.

Elektrolyt- og syre-base-forstyrrelser og kredsløbssjok behandles efter vanlige principper. Forebyggelse af ARF vil blive diskuteret i det følgende.

Ofte rekommanderes aggressiv væskeindgift til korrektion af hypovolæmi samt – for at minimere myoglobinudfældningen i tubuli – bikarbonat til alkalisering af urinen og diuretika for at øge det tubulære flow [24]. Der foreligger så vidt vides ingen randomiserede eller blot prospektive kliniske studier af behandlingstiltag ved RM; vurderingen af de gængse tiltag hviler derfor på retrospektive opgørelser.

I et nyligt publiceret systematisk review har man opsummeret resultaterne af hidtil publicerede arbejder vedrørende forebyggelse af RM-udløst ARF [1]. Alle tilgængelige data peger entydigt på, at tidlig væskeindgift nedsætter forekomsten af ARF. Derimod har man ikke i nogen af de tre undersøgelser, der er inkluderet i den pågældende del af reviewet, fundet nogen gevinst ved supplerende behandling med bikarbonat og mannitol frem for væskeindgift alene [2, 25, 26].

Kun i én af de tre opgørelser er der inkluderet tilstrækkelig mange patienter til, at resultatet med en vis rimelighed kan anses for generaliserbart. Den omfatter 382 traumepatienter fra et enkelt center. Patienterne fik under indlæggelse på en intensivafdeling konstateret CK > 5.000 IU/l. Protokolleret bikarbonat-mannitol-indgift blev institueret efter den behandlende læges skøn. I alt 154 patienter fik bikarbonat/mannitol, og 228 fik det ikke. Oplysninger om volumenterapi fremgår ikke. Der var ingen forskel på forekomsten af ARF, dialysebehov eller mortalitet grupperne imellem [2].

Det skal bemærkes, at der ikke er publiceret studier om brug af loopdiuretika ved RM. Mange forfattere anbefaler mannitol frem for loopdiuretika i denne sammenhæng pga. en række teoretiske fordele [24].

Foreliggende data taler altså for, at tidlig, aggressiv volumenindgift med henblik på genoprettelse af euvolæmi nedsætter risikoen for ARF ved RM, hvorimod en gavnlige effekt af bikarbonat og diuretika endnu ikke er blevet påvist. Det får stå hen, hvorvidt det skyldes manglen på studier af tilstrækkelig kvali-

tet, eller om tiltagene ganske enkelt er uvirksomme – som tidligere omtalt har man ikke kunnet præcisere den patogenetiske betydning af tubulær myoglobinudfældning i dyremodeller.

Risikoen for at aggrave hypovolæmien med ukritisk diuretikabehandling uden forudgående, sufficent volumenterapi er ligeledes værd at have i mente, når de ovennævnte behandlingstiltag skal evalueres.

Dialysebehandling ved rbdomyolyse

Hæmodialyse er indiceret i tilfælde af alvorlige elektrolytforstyrrelser (særlig hyperkaliæmi), acidose og/eller progredierende uræmi. Ud over disse symptomatiske indikationer har det været foreslået at anvende konvektive dialyseteknikker for at fjerne cirkulerende myoglobin i renoprotektivt øjemed [27].

Det er veldokumenteret, at myoglobin kan fjernes fra plasma ved hjælp af hæmofiltration (HF) eller hæmodiafiltration (HDF) [27, 28]. De kliniske implikationer heraf er dog usikre; dels foregår den naturlige elimination af myoglobin primært ekstrarenalt [29], dels er myoglobins patogenetiske betydning langt fra klarlagt. En accelereret elimination af myoglobin fra plasma længe efter det primære insult har således ikke nødvendigvis nogen indvirkning på risikoen for ARF.

Der foreligger ingen studier af, om behandling med HF eller HDF ved RM nedsætter forekomsten af ARF, og behandling af denne art må indtil videre anses for udelukkende at være tentativ.



Rbdomyolyse er samlebetegnelse for tilstande med henfald af skeletmuskulatur uanset ætiologi.



FAKTABOKS

Rabdomyolyse er samlebetegnelsen for tilstande med henfald af skeletmuskulatur.

Tilstandens farlighed skyldes de systemiske følgevirkninger: elektrolyt- og syre-base-forstyrrelser, kredsløbssvigt og nyresvigt (ARF).

Behandlingen retter sig mod korrektion af udløsende/vedligeholdende årsager og mod afbødning af de systemiske følgevirkninger.

Hurtig, aggressiv væskeindgift er dokumenteret effektiv til forebyggelse af ARF. Manifest ARF behandles med dialyse.

Der foreligger ingen dokumentation for effekt af alkalisering af urinen, forcering af diuresen med diuretika eller udfiltrering af myoglobin med konvektive dialyseteknikker.

KONKLUSION

RM forekommer – afhængig af definitionen – med en incidens i størrelsesordenen 1/1.000-10.000 personår og er en hyppig komplikation i forbindelse med større traumer. Tilstandens farlighed skyldes ikke skaderne på det henfaldende væv i sig selv, men derimod de systemiske følgevirkninger. Fraset korrektion af forhold, der kan forårsage fortsat tilgrudning af muskelvæv, er behandlingen primært understøttende og sigter på at forebygge og korrigere forstyrrelser i elektrolyt- og syre-base-balancen og funktionen af kredsløb og nyre.

Til forebyggelse af ARF må det anses for veldokumenteret, at hurtig genoprettelse af et sufficient cirkulerende volumen er essentiel. Væskeindgift startes tidligst muligt, ved knusningslæsioner allerede på eller under transporten fra skadestedet. Alkalisering af urinen og forcering af diuresen med diuretika hviler på teoretiske overvejelser og inkongruente resultater fra dyreforsøg, og en terapeutisk effekt har ikke kunnet påvises i de få kliniske opgørelser, der er publiceret. Indikationerne for dialysebehandling er manifest nyresvigt eller alvorlige og intraktable elektrolyt- og syre-base-forstyrrelser; der foreligger ingen evidens for, at udfiltrering af myoglobin med konvektive dialyseteknikker er gavnlige.

KORRESPONDANCE: Joakim Cordtz, Anæstesiologisk Afdeling, Roskilde Sygehus, Køgevej 7-13, 4000 Roskilde. E-mail: joic@regionsjaelland.dk

ANTAGET: 15. januar 2014

PUBLICERET PÅ UGESKRIFTET.DK: 31. marts 2014

INTERESSEKONFLIKTER: Forfatterens ICMJE-formular er tilgængelig sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk

TAKSIGELSER: Tak til Benedikte Halle for nyttige kommentarer under udfærdigelsen af manuskriptet.

LITTERATUR

- Scharman EJ, Troutman WG. Prevention of kidney injury following rhabdomyolysis: a systematic review. *Ann Pharmacother* 2013;47:90-105.
- Brown CVR, Rhee P, Chan L et al. Preventing renal failure in patients with rhabdomyolysis: do bicarbonate and mannitol make a difference? *J Trauma* 2004; 56:1191-6.
- Chen CY, Lin Y-R, Zhao L-L et al. Clinical factors in predicting acute renal failure caused by rhabdomyolysis in the ED. *Am J Emerg Med* 2013;31:1062-6.
- Nichols GA, Koro CE. Does statin therapy initiation increase the risk for myopathy? *Clin Ther* 2007;29:1761-70.
- Cervellin G, Comelli I, Lippi G. Rhabdomyolysis: historical background, clinical, diagnostic and therapeutic features. *Clin Chem Lab Med* 2010;48:749-56.
- Vanholder R, Sever MS, Ereik E et al. Rhabdomyolysis. *J Am Soc Nephrol* 2000; 11:1553-61.
- Huerta-Alardín AL, Varon J, Marik PE. Bench-to-bedside review: rhabdomyolysis – an overview for clinicians. *Crit Care* 2005;9:158-69.
- Bosch X, Poch E, Grau JM. Rhabdomyolysis and acute kidney injury. *N Engl J Med* 2009;361:62-72.
- Bywaters EG, Beall D. Crush injuries with impairment of renal function. *BMJ* 1941;1:427-32.
- Shapiro ML, Baldea A, Luchette FA. Rhabdomyolysis in the intensive care unit. *J Intensive Care Med* 2012;27:335-42.
- Better OS, Abassi ZA. Early fluid resuscitation in patients with rhabdomyolysis. *Nat Rev Nephrol* 2011;7:416-22.
- Mikkelsen TS, Toff P. Prognostic value, kinetics and effect of CVVHDF on serum of the myoglobin and creatine kinase in critically ill patients with rhabdomyolysis. *Acta Anaesthesiol Scand* 2005;49:859-64.
- Zager RA, Gamelin LM. Pathogenetic mechanisms in experimental hemoglobinuric acute renal failure. *Am J Physiol* 1989;256:F446-455.
- Oken DE, Arce ML, Wilson DR. Glycerol-induced hemoglobinuric acute renal failure in the rat. I. Micropuncture study of the development of oliguria. *J Clin Invest* 1966;45:724-35.
- Zager RA. Studies of mechanisms and protective maneuvers in myoglobinuric acute renal injury. *Lab Invest J Tech Methods Pathol* 1989;60:619-29.
- Menefee MG, Mueller CB, Miller TB et al. Experimental studies in acute renal failure. II. Fine structure changes in tubules associated with renal failure induced by globin. *J Exp Med* 1964;120:1139-50.
- Heyman SN, Greenbaum R, Shina A et al. Myoglobinuric acute renal failure in the rat: a role for acidosis? *Exp Nephrol* 1997;5:210-6.
- Zager RA, Foerder C, Bredl C. The influence of mannitol on myoglobinuric acute renal failure: functional, biochemical, and morphological assessments. *J Am Soc Nephrol* 1991;2:848-55.
- Moore KP, Holt SG, Patel RP et al. A causative role for redox cycling of myoglobin and its inhibition by alkalization in the pathogenesis and treatment of rhabdomyolysis-induced renal failure. *J Biol Chem* 1998;273:31731-7.
- Shah SV, Walker PD. Evidence suggesting a role for hydroxyl radical in glycerol-induced acute renal failure. *Am J Physiol* 1988;255:F438-43.
- Zager RA. Combined mannitol and deferoxamine therapy for myoglobinuric renal injury and oxidant tubular stress. *J Clin Invest* 1992;90:711-9.
- Bywaters EG. 50 years on: the crush syndrome. *BMJ* 1990;301:1412-5.
- Shulman LM, Yuhas Y, Frolkis I et al. Glycerol induced ARF in rats is mediated by tumor necrosis factor-alpha. *Kidney Int* 1993;43:1397-401.
- Storgaard M, Rasmussen K, Ebskov B. Traumatisk rabdomyolyse. *Ugeskr Læger* 1998;160:987-90.
- Homsí E, Barreiro MF, Orlando JM et al. Prophylaxis of acute renal failure in patients with rhabdomyolysis. *Ren Fail* 1997;19:283-8.
- Charra B, Hachimi A, Benslama A et al. Does fluid resuscitation prevent acute renal failure in toxic rhabdomyolysis? *Ann Fr Anesthésie Réanimation* 2008; 27:456-7.
- Bellomo R, Daskalakis M, Parkin G et al. Myoglobin clearance during acute continuous hemodiafiltration. *Intensive Care Med* 1991;17:509.
- Premru V, Kovač J, Buturović-Ponikvar J. High cut-off membrane hemodiafiltration in myoglobinuric acute renal failure: a case series. *Ther Apher Dial* 2011; 15:287-91.
- Lappalainen H, Tiula E, Uotila L et al. Elimination kinetics of myoglobin and creatine kinase in rhabdomyolysis: implications for follow-up. *Crit Care Med* 2002;30:2212-5.