

## Legemidler i praksis

# Nyreskader og nyresvikt utløst av legemidler

Legemiddelutløste nyreskader overses ofte. De er hyppigste årsak til akutt nyresvikt ervervet utenfor sykehus. Akutt nyresvikt er assosiert med betydelig dødelighet. Kronisk nyresvikt kan også oppstå ved bruk av enkelte typer medikamenter over tid. Det er viktig å være klar over risikoen og forebygge skadene når det er mulig. Det finnes ingen spesifikk behandling.

Se også kunnskapssprøve på [www.tidsskriftet.no/quiz](http://www.tidsskriftet.no/quiz)

### Anders Hartmann

[anders.hartmann@rikshospitalet.no](mailto:anders.hartmann@rikshospitalet.no)

### Karsten Midtvedt Bartłomiej Witczak

Nyreseksjonen  
Medisinsk avdeling  
Rikshospitalet  
0027 Oslo

Vi vil i denne artikkelen gjennomgå de viktigste typer nyreskade som kan oppstå ved bruk av legemidler. Skade på nyren som kan registreres med bildediagnostikk eller markører i urin (for eksempel albumin) er etter nyere klassifikasjon å betrakte som nyresykdom. Nyrefunksjonen kan være normal eller nedsatt.

Det finnes tre hovedmanifestasjoner av legemiddelutløst nyreskade. Viktigst er akutt nyresvikt. Bruk av enkelte typer legemidler kan påvirke intrarenal hemodynamikk og medføre fall i nyrefunksjonen. Akutt nyresvikt kan også ses ved medikamentelt utløst allergisk interstitiell nefritt. Akutte nyreskader forårsaket av legemidler blir i de fleste tilfeller oversett fordi de vanligvis ikke gir kliniske symptomer, men de kan unntaksvis medføre alvorlig dialysetrengende nyresvikt. En annen type skade er kronisk nyresvikt, som utvikles ved bruk av nyretoksiske medikamenter gjennom måneder og år. Den tredje og mye sjeldnere form for legemiddelutløst nyreskade er nefrotisk syndrom.

### Akutt nyresvikt

Angiotensikonvertasehemmere (ACE-hemmere), angiotensin II-blokkere og ikke-steroid antiinflammatoriske midler (NSAID) er i utstrakt bruk i allmennpraksis og kan gi akutt nyresvikt hos disponerte individer. Selv om dette er sjeldent, er det den hyppigste årsak til akutt nyresvikt ervervet utenfor sykehus (1). Prinsipielt er nyresvikten hemodynamisk betinget. Primært utvikles en prerenal nyresvikt, som i alvorlige tilfeller medfører akutt tubulær nekrose. Normalt gjenvinnes nyrefunksjonen etter noen uker, men varig nyresvikt forekommer. Tilstanden har stor klinisk betydning fordi akutt nyresvikt er forbundet med betydelig mortalitet.

Nyrens sirkulasjon og glomerulusfiltrasjonsrate opprettholdes normalt ved en balanse mellom vasokonstriktive og vasodilaterende mekanismer i nyresirkulasjonen. Ved truet sirkulasjon i nyren, som for eksempel ved blodtrykksfall, uttalt arteriosklerose i nyrekar, sympatikusstimulering eller dehydrering, vil kompensatoriske vasoaktive mekanismer aktiveres og bidra til å opprettholde renal sirkulasjon og glomerulusfiltrasjonsraten. Angiotensin II er en viktig regulator av glomerulusfiltrasjonsraten ved isemi og har en særlig kraftig effekt på efferente arterioler. Det bidrar til å opprettholde glomerulusfiltrasjonsraten i en krisesituasjon. Blokade av angiotensin II-effekten gir motsatt effekt. En annen viktig regulator er vasodilaterende prostaglandiner. Redusert syntese av disse med et NSAID-preparat i en krisesituasjon gir vasokonstriksjon og fall i både renal blodgjennomstrømning og glomerulusfiltrasjonsrate. Fordi ACE-hemmere og angiotensin II-blokkere virker på en annen reguleringsmekanisme enn NSAID-preparater, kan samtidig bruk av disse legemidlene ha en forsterket negativ innvirkning.

Det er viktig å forebygge denne tilstanden fordi det ikke finnes spesifikk behandling. Risikofaktorer er høy alder, utbredt arteriosklerose, dehydrering, bruk av diuretika og hjertesvikt (1, 2). Særlig utsatt er pasienter med bilateral nyrearteriestenose. Hos risiko-pasienter bør NSAID-preparater unngås hvis mulig, og ACE-hemmere eller angiotensin II-blokkere startes i lav dose og helst etter reduksjon eller seponering av diuretika. Kombinasjon NSAID-preparat og ACE-hemmer eller angiotensin II-blokker bør unngås hvis mulig, unntatt hos unge og ellers friske pasienter. Nyere NSAID-preparater, de såkalte COX-2-hemmerne, er også

viktige for regulering av nyrens hemodynamikk, og bruk av disse medfører prinsipielt ingen forskjell fra bruk av tradisjonelle NSAID-preparater (3).

Hvis nyresvikt oppstår ved bruk av ovennevnte midler, bør man gjøre diagnostikk med tanke på renovaskulær sykdom. Ofte vil angiografi bli utført for å utelukke slik sykdom, som da kan være bilateral. En lett økning i plasma-kreatininnivået ved bruk av ACE-hemmere og angiotensin II-blokkere er hyppig og må aksepteres når midlene brukes for å beskytte mot progrediering av kronisk nyresykdom eller hjertesvikt. Ved en økning i plasma-kreatininnivået på mer enn 20–30 % må man derimot i alminnelighet redusere dosen eller seponere disse medikamentene.

### Røntgenkontrastmidler

Bruk av røntgenkontrastmidler med jod for angiografi, CT-undersøkelse og urografi er svært utbredt. Røntgenkontrasten filtreres fritt ut i nyrene og konsentreres 100 ganger gjennom tubulussystemet. Dette gir gode, kontrastrike bilder av nyreparenkym og avløpssystem. Akutt toksisk skade på nyrene kan imidlertid oppstå (4).

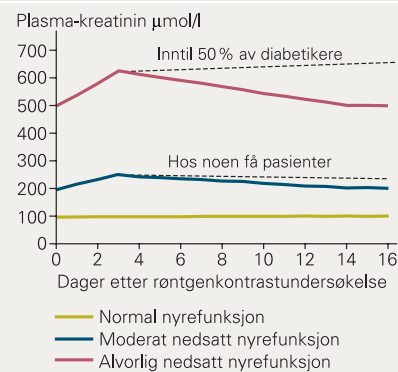
Nyere kontrastmidler er isoosmolare og ikke-ioniske, men nefrotoksisiteten er ikke eliminert (5). Årsakene til nyreskaden er flere. Kontrastvæsken er tubulotoksisk og gir også en obstruktiv komponent med utfelling av sylindere. Det er også en betydelig intrarenal vasokonstriksjon, hvor endotelin synes å være medvirkende faktor. Disponerende faktorer for skadeutvikling er først og fremst nedsatt nyrefunksjon, diabetes og høy alder (4, 5). Hos unge, friske mennesker registreres i praksis ingen nyreskade. Selv om skaden i de fleste tilfeller er reversibel, utvikles



### Hovedbudskap

- Legemiddelutløste nyreskader blir sjelden erkjent
- Legemidler er hyppigste årsak til akutt nyresvikt utenfor sykehus og er forbundet med høy dødelighet
- Bruk av flere nefrotoksiske legemidler øker risikoen for nyreskade
- Kronisk nyresvikt med behov for kronisk dialyse eller nyretransplantasjon forekommer

**Figur 1**



Kurvene viser det typiske forløpet av plasma-kreatininnivå etter bruk av røntgenkontrastmiddel hos pasienter med normal (gull), moderat (blå) og alvorlig nedsatt nyrefunksjon (rød). Hos pasienter med normal nyrefunksjon ses ingen kreatininstigning. Kun få av pasientene med moderat nyresvikt (utgangskreatininnivå 200 µmol/l) får ytterligere fall i nyrefunksjon. Inntil 50 % av pasienter med diabetes og alvorlig nyresvikt får en forverret kronisk nyresvikt. Risikoen for pasienter uten diabetes er mindre

noen grad av akutt nyresvikt hos opptil 50 % av pasientene med diabetes og plasma-kreatininnivå over 500 µmol/l (5). Vanligvis ses maksimal kreatininstigning etter 2–3 dager, og nyrefunksjonen normaliseres etter et par uker. Hos høyrisikopasienter er det ikke uvanlig med permanente skader med varig reduksjon av nyrefunksjonen (fig 1).

Røntgenkontrastskade kan forebygges ved å gi intravenøs infusjon med 1 000 ml 0,9 % saltvann før og under kontrastundersøkelsen (4). Det er feil å utelate dette hos risikopasienter. Det er mulig å forbehandle med acetylcystein kan ha forebyggende effekt (4), og ved flere avdelinger i Norge er dette med i retningslinjene. Bruk av nyere røntgenkontrastmidler (iodixanol) synes å kunne redusere risikoen for nyresvikt (5). Det er også viktig å vurdere alternativ diagnostikk hos risikopasienter. Man kan i en del tilfeller redusere kontrastmengden i samråd med radiologen.

**Akutt interstitiell nefritt**

Akutt interstitiell nefritt er en sjelden nyresykdom som vanligvis skyldes legemiddelbruk. Alle typer medikamenter kan være aktuelle, men antibiotika, paracetamol, NSAID-preparater og fenazon er de vanligste (6). Sykdommen debuterer fra dager til et par uker etter legemiddelinntak. Klinisk finnes proteinuri og/eller hematuri, og hos en tredel debuterer sykdommen som en akutt dialysetrengende nyresvikt. Medikamentutløst nefritt er assosiert med en generell hypersensitivitetsreaksjon med mobilisering av eosinofile granulocytter og produksjon av immunglobulin IgE. Det vil oftest finnes

andre tegn på allergisk reaksjon, f.eks. i form av eksantem, og dette, sammen med påvisning av eosinofili, vil være av diagnostisk verdi. Diagnosen stilles i mange tilfeller først ved nyrebiopsi. Man finner da interstitiell infiltrasjon med overveiende eosinofile granulocytter og mononukleære celler. Granulomdannning kan ses.

Behandling av akutt interstitiell nefritt er å seponere legemidlet. Det er vanlig å gi steroidbehandling, noe som synes å forkorte forløpet og har god symptomatisk effekt. De fleste går i full remisjon i løpet av noen uker, men overgang til kroniske former forekommer.

**Kronisk nyresvikt**

Aminoglykosider brukes ved alvorlige infeksjoner og inngår ofte i behandling av sepsis med ukjent mikrobe. Medikamentene er meget effektive, men kan være nefrotoksiske (15–20 % av tilfellene). Medikamentene elimineres fra kroppen ved glomerulær filtrasjon, og doseringen er derfor avhengig av nyrefunksjonen og styres etter konsentrasjonsmåling i plasma. Aminoglykosid som blir filtrert i glomeruli, resorberes delvis i tubuli, og høye konsentrasjoner inne i tubulocellene medvirker trolig til skaden. Det er viktig med kortest mulig behandlingstid og plasmaverdier bør normaliseres før ny dose tas (7).

Amfotericin B er et meget nefrotoksiske middel som brukes ved invasiv soppinfeksjon (8). I praksis får alle pasienter en økning i plasma-kreatininnivå, men vanligvis normaliseres dette etter avsluttet behandling. Det typiske bildet er tubulær skade med hypokalemi og hypomagnesemi. Behandlingen er symptomatisk, og reduksjon i dose kan være tilstrekkelig slik at behandling kan gjennomføres. Liposomalt amfotericin B er mindre nefrotoksiske, men betydelig dyrere.

Litium har positive effekter ved bipolare sinnslidelser og har vært brukt i årtier til dette formål. Stoffet har imidlertid uheldige effekter på nyrene. Funksjonell og reversibel svikt i urinkonsentrasjonsevnen er vanlig (9). Dette skyldes en blokkerende effekt på anti-diuretisk hormon (ADH) i samlerørene. Ved lang tids bruk kan man få kronisk interstitiell nefropati med fibrose og etter hvert nedsatt nyrefunksjon. Terminal nyresvikt utvikles sjelden (9). Nyreskade forebygges best ved å gi lavest effektive dose med lave plasmakonsentrasjoner og kortest mulig behandlingstid. Ved avtakende nyrefunksjon bør medikamentet erstattes med alternative midler.

Ciklosporin er et immunsuppressivt middel som brukes på stadig flere indikasjoner. Det er standardbehandling ved organtransplantasjon og brukes dessuten ved steroidresistent nefrotisk syndrom, vaskulitt, uveitt, psoriasis, atopisk dermatitt og revmatoid artritt. Doseringen justeres etter konsentrasjonsbestemmelser i fullblod. Fordi behandling kan gi nedsatt nyrefunksjon, må denne

kontrolleres regelmessig. Hvis plasma-kreatininnivået stiger mer enn 20–30 %, bør dosen reduseres og seponering vurderes til fordel for annen behandling.

Ciklosporin gir generell vasokonstriksjon også i nyrene, noe som kan forklare en tidlig økning i plasmakreatinin (10). På lang sikt kan man få irreversible skader med interstitiell fibrose og karforandringer.

**Nefrotisk syndrom**

Nefrotisk syndrom er en sjelden tilstand, som trolig skyldes en affeksjon av silfunksjonen i nyrenestene. Det er beskrevet først og fremst ved bruk av NSAID-preparater og forekommer ofte sammen med tegn på interstitiell nefritt (11). Prognosen er god, og ved seponering av medikamentet vil tilstanden nesten alltid gå i remisjon.

**Litteratur**

1. Baraldi A, Ballestri M, Rapana R et al. Acute renal failure of medical type in an elderly population. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13 (suppl 7): 25–9.
2. Witczak BJ, Åsberg A, Hartmann A. Akutt dialysetrengende nyresvikt ved Rikshospitalet i 1998. *Tidsskr Nor Lægeforen* 2001; 121: 1216–9.
3. Os I. COX-2 inhibitors and their effects on kidney and blood pressure. *Tidsskr Nor Lægeforen* 2003; 123: 1339–41.
4. Thomsen HS, Morcos SK. Contrast media and the kidney: European Society of Urogenital Radiology (ESUR) guidelines. *Br J Radiol* 2003; 76: 513–8.
5. Aspelin P, Aubry P, Fransson SG et al. Nephrotoxicity in high-risk patients study of iso-osmolar and low-osmolar non-ionic contrast media study investigators. Nephrotoxic effects in high-risk patients undergoing angiography. *N Engl J Med* 2003; 348: 491–9.
6. Droz D, Kleinknecht D. Acute interstitial nephritis. I: Davison AMI, Cameron JS, Grunfeld JP et al, red. *Oxford textbook of clinical nephrology*. Oxford: Oxford University Press, 1998.
7. Beauchamp D, Labrecque G. Aminoglycoside nephrotoxicity: do time and frequency of administration matter? *Curr Opin Crit Care* 2001; 7: 401–8.
8. Costa S, Nucci M. Can we decrease amphotericin nephrotoxicity? *Curr Opin Crit Care* 2001; 7: 379–83.
9. Presne C, Fakhouri F, Noel LH et al. Lithium-induced nephropathy: rate of progression and prognostic factors. *Kidney Int* 2003; 64: 585–92.
10. Ojo AO, Held PJ, Port FK et al. Chronic renal failure after transplantation of a nonrenal organ. *N Engl J Med* 2003; 349: 931–40.
11. Alper AB jr., Meleg-Smith S, Krane KN. Nephrotic syndrome and interstitial nephritis associated with celecoxib. *Am J Kidney Dis* 2002; 40: 1086–90.