

Relasjon mellom endringer i konsentrasjon av myoglobin og kreatin kinase i serum hos pasienter med behandlingskrevende traumatisk, iskemisk og postoperativ rhabdomyolyse

Frøydis N. Fjeldheim

Prosjektoppgave i grunnstudiet i medisin

UNIVERSITETET I OSLO

Det medisinske fakultet

Oslo 09.03.07

Abstract

Rhabdomyolysis, the disintegration of striated muscle, results in the leakage of muscle constituents into the extracellular space, with subsequent reabsorption into the circulation. It ranges from asymptomatic illness to a life-threatening condition associated with acute renal failure (ARF).

Creatine kinase (CK) and myoglobin (Mb) are both markers of muscular damage in rhabdomyolysis. Whereas Mb is considered the principal compound causing tubular damage, the serum-CK level is presently guiding therapeutic interventions. In association with myocardial infarction, Mb has been found to disappear from the blood faster than CK. Considering its etiological role this suggests that serum-Mb levels, rather than that of CK, should be used to guide prophylaxis and therapy in patients with rhabdomyolysis and ARF. There is no clear agreement about whether any laboratory measures provide prognostic information indicating the development of ARF.

Removal of myoglobin by hemofiltration has been recommended, but its effects on ARF in rhabdomyolysis remain to be proven, and the elimination kinetics of myoglobin is poorly understood.

The conclusions of existing studies must be viewed with caution because of the large variations in study design and selection bias and the small number of subjects studied. There is a need for further studies that compare the values of myoglobin and CK in blood of this group of patients. This review of the literature aims to summarise current understanding of relation changes in concentration of myoglobin and kreatine kinase blood samples from of patients requiring treatment for traumatic, ischemic or postoperative rhabdomyolysis.

Bakgrunn

Rhabdomyolyse er betegnelsen på et klinisk syndrom med et bredt spekter av symptomer og biokjemiske funn. Akutt nedbryting av muskulatur resulterer i at muskelfibrenes komponenter frigjøres i ekstracellulært rom, og resorberes til sirkulasjonen. En av disse komponentene er myoglobin, som spesielt kombinert med hypovolemi, renal hypoperfusjon og aciduri har en potensiell nyretoksisk effekt. Sannsynligvis er denne betinget i en kombinasjon av cytotokisisk effekt av hemindusert produksjon av frie radikaler, lipidperoxidase og tubulær obstruksjon på grunn av utfelling av myoglobinkrystaller og sylinderformasjon (1). Tubulær nekrose (2) og akutt nyresvikt (ARF) kan oppstå som konsekvens av dette, og regnes som en av de alvorligste komplikasjonene ved rhabdomyolyse. Tilstanden er assosiert med økt mortalitet, fra 14-22% hos pasienter uten nyreaffeksjon, til 52-59%, hos pasienter med nyresvikt (3, 4).

Som profylakse mot, og i behandlingen av rhabdomyolyseindusert ARF benyttes aggressiv væskebehandling kombinert med forsert alkalisk diurese (FAD) for å unngå oksidativ skade og utfelling av myoglobin i tubuli (5, 6). Uten at effekt på utvikling av nyresvikt er sikkert bevist (7) anbefales og benyttes også filtrasjon av myoglobin ved hjelp av forskjellige hemofiltrasjonsmodaliteter (8). Usikkerheten er knyttet til vår begrensede kunnskap om myoglobinetts eliminasjonskinetikk, betydningen av renal i forhold til ekstrarenal eliminasjon, og hvordan dette påvirkes av terapeutisk intervensjon.

Enklere og rimeligere analyse gjør at Kreatin kinase (CK) i serum brukes som en surrogatmarkør for myoglobin for å styre terapeutiske intervensjoner, og vurdere faren for utvikling av nyresvikt. Det er kjent fra hjerteinfarktdiagnostikken at myoglobin stiger betydelig tidligere, og synker hurtigere enn CK (9). Etiologien tatt i betraktning er dette et argument for at S-Myoglobin bør erstatte eller benyttes i tillegg til S-CK som prognostisk verktøy, og til å styre terapeutiske intervensjoner ved rhabdomyolyse (10).

Objektivet

Få studier med begrenset omfang har sammenliknet effekten av de anvendte behandlingsmodalitetene og av de to markørenes kinetikk. Hensikten med denne

gjennomgangen av litteraturen er å belyse disse problemene videre, beskrive hva vi vet til nå, og dokumentasjonen denne kunnskapen er basert på. Den er å regne som et forstudium for en prospektiv tosentertstudie ved Ullevål- og Aker universitetssykehus som skal se på nettopp relasjon mellom endringer i konsentrasjon av myoglobin og kreatin kinase i serum hos pasienter med behandlingkrevende traumatisk, iskemisk og postoperativ rhabdomyolyse.

Datakilder

Artikkelsøk i databasene PubMed og Medline (nøkkelord: Renal failure - rhabdomyolysis - creatine kinase) etter artikler publisert på engelsk og begrenset til mennesker, samt en gjennomgang av artikkelbibliografiene. Råmaterialet besto av 310 artikler fra søket i Medline, og 47 fra Pubmed. Til sammen 49 av disse ble vurdert som relevante. Av de 16 mest sentrale kildene var 2 reviews (11, 12), 2 var basert på modeller (13, 14), 5 var helt (4, 15-18) og en delvis retrospektiv (3), mens 6 var prospektive (8, 10, 19-22). De prospektive studiene ga ikke et fullgodt grunnlag for fullstendig analyse av de to markørenes kinetikk, blant annet var tre av dem basert på et meget sparsomt antall inkluderte pasienter.

Definisjon

Rhabdomyolyse, akutt nedbrytning av tverrstripet muskulatur (23), defineres som skade på skjelettmuskelceller som resulterer i lekkasje av cellulære komponenter til ekstracellulært rom (11, 12, 24). Når komponentene resorberes til sirkulasjonen øker deres konsentrasjon i blodet, og de da kan potensielt påvirke organer fjernt fra skadet muskulatur. Tilstanden kan oppstå både som et resultat av mekanisk muskelskade, og som følge av endret forhold mellom produksjon og konsum av energi i muskulatur (25, 26). Utviklingen av muskelcellenekrose starter med at plasmamembranens permeabilitet øker (26). En kaskade utløses som fører til lekkasje av ekstracellulært kalsium til det intracellulære rom, kalsiumoverskuddet forårsaker en patologisk interaksjon mellom aktin og myosin som ender i muskeldestruksjon og fibernekrose (27).

I følge Huerta-Alardin et al. er de første referansene til tilstanden å finne i Det gamle testamentets 3. Mosebok (7), men den klassiske beskrivelsen av det kliniske bildet ble gjort av Bywaters og Beall(28) i London under andre verdenskrig (11, 26).

Diagnostiske kriterier for rhabdomyolyse

Litteraturen skisserer ingen enhetlige diagnostiske kriterier for rhabdomyolyse, sannsynligvis pga mangfoldet av kliniske manifestasjoner (26). Stort sett baseres diagnosen på en økning av skjelletmuskelenzymer generelt, og S-CK spesielt, i tillegg til forhøyede verdier av myoglobin i serum og urin. CK er per i dag den mest brukte markøren for muskelskade (4, 7). Graden av forhøyet S-CK angis å være proporsjonal med muskelskaden (29). Kravet til hvor høye verdiene må være for at det foreligger rhabdomyolyse er vilkårlig, men bør minst tilsvare en 5-dobbelt økning (23, 26). Normalt nivå for S-CK er 45-260U/l, og CK>5000 U/l regnes av mange som sikkert tegn på alvorlig muskelskade (7). Det stilles oftest krav til hvor stor andel som kan utgjøres av det kardiale isoenzymet. Nyttens av myoglobinuri i diagnostikken av rhabdomyolyse kan være for usikker (11), myoglobinuri forekommer ikke uten rhabdomyolyse, men rhabdomyolyse resulterer ikke nødvendigvis i myoglobinuri (7, 26)

Årsaker til rhabdomyolyse

Årsakene til rhabdomyolyse er mange, og stort sett lette å identifisere (7), mange av dem er assosiert med livets skyggesider som alkohol- og stoffmisbruk, krig, ulykker og lignende (26). Det er vanlig å dele årsakene i to kategorier: De som forårsakes av direkte fysisk traume som knusningsskader, kompresjon og overdreven eller langvarig trening /anstrengelse (30), og de som forårsakes av ikke-fysiske faktorer som iskemi, medikamenttoksisitet, kramper og alvorlige infeksjoner (3, 4, 7, 11, 12, 25, 27). De vanligste årsakene hos pasienter på en intensivavdeling er direkte traume mot muskulatur etter knusningsskader *eller* vaskulær obstruksjon (4, 12), men også alkohol- og rusmisbruk er vanlig etiologiske faktorer (4, 23). Immobiliserte pasienter (25) som blir liggende i uendret stilling på hardt underlag, som rusmisbrukere og slagpasienter, er en utsatt gruppe.

Kliniske manifestasjoner

Rhabdomyolyse er en nokså vanlig tilstand (11, 24, 25) som spenner fra asymptomatisk sykdom til et livstruende klinisk og biokjemisk syndrom (7, 27). Sauret et al. angir at det rapporteres 26000 tilfeller i USA årlig (27), og Holt et al. at 1/1000 innlagte pasienter har forhøyede CK-verdier (12).

Det finnes mange og varierende symptomer på rhabdomyolyse, og det snakkes om en klassisk triade av symptomer med smerter, kraftreduksjon og pigmenturi, men fordi kun 10 % av pasientene har slike symptomer (7) er det vanlig, og mer fruktbart å klassifisere de kliniske manifestasjonene som muskulære/lokale tegn, generelle manifestasjoner og komplikasjoner (7, 11, 26, 27). De muskulære/lokale tegnene inkluderer smerter og ømhet, hevelse og redusert kraft, hyppigst rammes muskulaturen på baksiden av leggene ved trykkskader og tibialismuskulatur ved compartmentsyndrom, og nedre del av ryggen hos pasienter som blir liggende i uendret stilling. Bare i underkant av halvparten av pasientene presenterer slike symptomer (23). De generelle manifestasjonene er fremtredende ved fulminant rhabdomyolyse (26), blant disse regnes foruten feber, takykardi, magesmerter, kvalme og oppkast, også encefalopati med redusert bevissthet, agitasjon og konfusjon samt hypoksi og respiratorisk acidose forårsaket av henholdsvis høyt nivå av urea og redusert cerebral metabolisme og inadekvat ventilasjon. Fordi dette er en relativt kompleks tilstand med et sammensatt symptombilde må det stilles spørsmålsteget ved om dette er symptomer som står i et direkte årsaksforhold til muskelskaden, eller om det er snakk om symptomassosiasjon.

Komplikasjonene ved rhabdomyolyse er et resultat av at andre organsystemer involveres, flere av dem er livstruende. Blant disse bør nevnes hyperkalemi, hypokalsemi, hjertearytmier og hjertestans, kompartmentsyndrom, hepatisk dysfunksjon, diseminert intravaskulær koagulasjon (DIC) og akutt nyresvikt (ARF). DIC og ARF regnes som sene komplikasjoner, og oppstår etter 12-72 timer (7, 27).

Akutt nyresvikt ved rhabdomyolyse

ARF er en fryktet komplikasjon uansett rhabdomyolysens etiologi og muligheten for utvikling av denne tilstanden bør alltid vurderes hos disse pasientene (11). Den er assosiert med høy morbiditet og mortalitet (50-59% (3, 4)), og regnes som den viktigste og hyppigst rapporterte av komplikasjonene (3, 20, 27, 31): ARF har en insidens på 8-20 % ved rhabdomyolyse (8, 16, 18, 26). Særlig er rhabdomyolyse assosiert med ARF observert i kritisk syke pasienter innlagt ved intensivavdelinger (16), og det angis at rhabdomyolyse er årsaken til fra 2 til 8 % (12, 25, 26) og helt opp til 15 % (2, 11) av tilfellene av ARF i slike avdelinger.

Myocytnekrose og mekanismer ved akutt nyresvikt

Patofysiologien ved rhabdomyolyseindusert ARF er omdiskutert, men det antas at myoglobin spiller den viktigste rollen. Til tross for at den er kompleks og multifaktoriell, synes nyere studier (7, 12, 13) å konkludere med at det i all hovedsak er snakk om nefrotoksiske effekter av hem og myoglobin, og at det er visse avgjørende forutsetninger for denne toksisiteten. Uten renal vasokonstriksjon med redusert GFR som følge av hypovolemi og frigivningen av vasoaktive kininer fra muskulaturen, og uten aciduri, gir hem og myoglobin minimal tubulær skade. Gitt slike forhold kan renal dysfunksjon forårsakes av følgende mekanismer:

- Tubulær obstruksjon som følge av presipitasjon av protein- og urinsyrekrystaller, og av myoglobins sylindervermasjon i tubuli. Myoglobin konsentreres normalt i tubuli, og presipiteres lett bundet til Tamm-Horsfall protein, en binding som skjer mest effektivt ved aciduri (7, 12).
- Direkte nyretoksisk effekt av myoglobin og hem ved produksjon av frie radikaler og lipidperoksidasjon. Hele nyret rammes, men tubulære celler er spesielt utsatte. Frigjøring av jern fra hemkomponenten katalyseres av hemoksygenase (HO), og er her en nøkkelkomponent i dannelsen av frie radikaler (12).

Definisjoner av akutt nyresvikt

Inntil nylig har et 30-talls definisjoner av akutt nyresvikt (ARF) vært i bruk, et manglende felles referansepunkt har skapt forvirring og gjort sammenlikninger vanskelige. Nylig ble det publisert en definisjon og et klassifiseringssystem basert på relativt bred konsensus, denne har fått betegnelsen RIFLE (**R**isk, **I**njury, **F**ailure, **L**oss of kidney function, **E**nd stage kidney disease) (32): Her klassifiseres pasienter i 3 kategorier (R, I, F) i henhold til graden av renal dysfunksjon basert på GFR og diurese (UO). Graden av renal dysfunksjon er høyest for kategori F, nyresviktkategorien. De spesifikke kriteriene for denne er:

- i. 3 x økning i S-kreatinin
- ii. 75% reduksjon av GFR *eller* S-kreatinin > 4mg/dl, *eller* akutt stigning > 0.5mg/dl. Omregnet til UUS verdier tilsvarer dette S-kreatinin > 0.35 $\mu\text{mol/l}$, *eller* akutt stigning > 0.044 $\mu\text{mol/l}$.

iii. Oliguri: UO < 0.3ml/kg/t i 24t eller anuri i 12t

Ytterligere 2 kategorier basert på skadens varighet defineres også, *sustained loss* (L) ved persisterende ARF > 4 uker og *End-stage kidney disease* (E) ved varighet > 3 måneder.

I litteraturen som omhandler ARF ved rhabdomyolyse finnes kun et fåtall av studier som oppgir hvilken definisjon av ARF de benytter seg av. I én sentral studie av effektene ved CVVHDF-behandling (3) angis at pasientene i ansees å ha utviklet alvorlig nyresvikt dersom de har stigende kreatinin og oliguri (<400ml pr døgn), tiltross for væskeerstatning, og har behov for behandling med CVVHDF.

Mortalitet og morbiditet

At ARF er en alvorlig komplikasjon hos rhabdomyolysepasienter reflekteres i flere studier som foretar sammenlikninger av pasientgrupper som utvikler ARF med grupper som ikke utvikler ARF. Mortaliteten er betydelig høyere i ARF gruppene. Mikkelsen og Toft (3) finner at mortaliteten er henholdsvis 52 % og 14 %, Veenstra et al. finner korresponderende verdier på 51 % og 17 % (17), mens tallene er noe høyere i en studie av de Meijer et al. 59 % og 22 % (4). Det bør nevnes at mens pasientene i studien til Mikkelsen og Toft (3) hadde en median CK på 25, 500 U/l, alle pasienter hadde en CK over 5000 U/l og 50 % av dem utviklet ARF, hadde pasientene i studien til de Meijer et al. (4) en mean CK-verdi på 38,000 U/l, og hele 65 % utviklet ARF. De førstnevnte studiene er basert på et større tallmateriale, henholdsvis 47 og 93 pasienter, mot de Meijer et al.s 26. I slike sammenlikninger ligger det alltid et forbehold: Sannsynligheten for at grunntilstanden hos pasientene som utvikler ARF er av alvorligere karakter enn hos de som ikke utvikler ARF er tilstede, og kan i seg selv være årsaken til at mortaliteten er høyere hos denne gruppen. Lite oppmerksomhet er viet morbiditet i studiene av rhabdomyolyse og nyresvikt, og pga den store variasjonen i symptombylde, tilleggstilstander og selve rhabdomyolysens etiologi kan nok dette være vanskelig. Etter nyresvikt av denne typen gjenvinner ”de aller fleste” overlevende pasienter normal nyrefunksjon innenfor en tidsramme på 2 til 3 måneder (3, 12, 20).

Behandling av akutt nyresvikt ved rhabdomyolyse

Når det foreligger kliniske og biokjemiske indikatorer for rhabdomyolyse, og nivåene av S-CK når en grenseverdi - ved UUS er denne 10,000U/l - startes vanligvis aggressiv væskebehandling kombinert med forsert alkalisk diurese (FAD), dvs administrasjon av store mengder intravenøs væske og diuretika med samtidig alkalisering av urin (8). Tidlig volumekspansjon er antakelig viktigst for å forhindre utviklingen av ARF (12), alkaliseringen forhindrer myoglobinutfelling i tubuli, lipidperoksidasjon og renal vasokonstriksjon, og er derfor også et anbefalt terapeutisk verktøy (5, 6, 12). Fordi myoglobinkompleksets løselighet er større ved alkalisk pH, samtidig som frigjøring av jern vanskeligere finner sted, er målsetningen å holde pH i urinen > 7.0 (10, 12). Filtrasjon av myoglobin vha forskjellige hemofiltrasjonsmodaliteter anbefales også (8), uten at effekt på utvikling av nyresvikt er sikkert bevist (7). CVVHDF er standard modalitet ved nyreerstattende terapi ved rhabdomyolyse og ARF hos intensivpasienter fordi det svarer best til de kliniske behovene hos pasienter som har multiorgansvikt (21), særlig er det bedre egnet enn hemodialyse hos pasienter med ustabil sirkulasjon. På bakgrunn av sin osmotiske- og svake antioksidanteffekt er også mannitol foreslått å ha en plass i behandlingen. Det er imidlertid lite klinisk bevis for den positive effekten av dette, det mangler randomiserte, kontrollerte studier som viser at et tillegg av mannitol gir bedre resultater enn man oppnår med væskeekspansjon alene (7). Holt og Moore (12) fastholder derfor at mannitol pr i dag kun har plass i behandlingen når den rettes spesifikt mot å redusere compartmenttrykk.

Myoglobin

Myoglobin er et oksygenbindende proteinpigment som inneholder en hemgruppe, og som er viktig for muskulaturens oksygentilgang og kontraksjonsmulighet (26). Det har en molekylærvekt på 17,800 Da. Vi vet lite om normal eliminasjon av myoglobin fra blodet, både renale og ekstrarenale mekanismer er viktige, men det er fortsatt usikkert hvilken innbyrdes betydning disse to eliminasjonsveiene har (10). Både det reticuloendoteliale system og renale tubuli er tradisjonelt antydnet som hovedveien for myoglobineliminasjon (10, 19, 33) En liten, konstant andel (0.01-5%) av det filtrerte proteinet utskilles, signifikante konsentrasjoner finnes ikke i urinen før renal tubulær kapasitet overskrides. Dette antas å skje ved plasmakonsentrasjoner mellom 3 og 15mg/l (11), men det finnes ingen henvisninger i litteraturen til et maksimalt

kapasitetsnivå, eller hvorvidt det finnes noen reservekapasitet av betydning. I normale tilstander er det lite myoglobin å spore i serum og urin. Referanseverdien i serum er vanligvis $< 100\mu\text{g/l}$ og for myoglobin i urin er den $<10 \mu\text{g/l}$ (11), ved Ullevål Universitetssykehus er referanseverdiene i serum $15\text{-}80 \mu\text{g/l}$ for menn og $5\text{-}65 \mu\text{g/l}$ for kvinner.

CK og myoglobin er begge aksepterte som markører for muskelskade ved rhabdomyolyse. Det er etter hvert utbredt enighet om at myoglobin er den viktigste, men ikke den eneste, etiologiske faktoren ved tubulær skade. Mens det er myoglobinet som gir den tubulære skaden, har man i daglig klinikk brukt serum CK som en surrogat markør for myoglobinnivå da analyse av CK har vært enklere og rimeligere å utføre enn myoglobinanalyser. De terapeutiske intervensjoner ved behandling av pasienter med rhabdomyolyse og fare for utvikling av akutt nyresvikt har derfor tradisjonelt vært styrt av CK nivået i blodet.

Måling av myoglobin i urin og plasma har til nå hatt begrenset plass i klinikken. Forståelsen har vært at slike målinger kun er relevante for å confirmere andre prøver, dvs bekrefte diagnosen rhabdomyolyse. Målingene har vært lite benyttet i klinikken fordi de er oppfattet som dyre laboratoriske tester der tolkningen av resultatene er vanskelig på grunn av uforutsigbar eliminasjon av myoglobin, og en antatt dårlig korrelasjonen mellom myoglobin i urin og myoglobinemi (4, 23, 24, 31). Problemet med konklusjoner som denne er at de er basert på ytterst få, og relativt gamle, studier av myoglobinet kinetikk og eliminasjon, og at ingen av dem har sammenliknet den prediktive verdiene av myoglobinnivå med den til CK nivå. Videre har ytterst få av studiene et prospektivt design.

Hjerteinfarkt er iskemisk skade av hjertemuskulatur. Etter at myoglobinkonsentrasjonen i blodet har blitt et element i hjerteinfarkt diagnostikken, har man funnet at myoglobin hos infarktpasienter både stiger og elimineres raskere enn CK (3, 9, 10). CK antas å stige innen 12 timer fra skadetidspunktet, nå maksimalkonsentrasjon på 1-3 dager og falle 3-5 dager etter skadens opphør. Halveringstiden til CK er 1.5 dager, og CK-nivået i serum forblir forhøyet lenger enn myoglobinnivået. Estimert halveringstid for myoglobin er 2-3 timer, og normale nivåer kan således nås i løpet av 6-8 timer etter at lekkasjen stanser (7, 26). Dette, samt myoglobinet etiologiske rolle, indikerer at S-

Myoglobin bør erstatte, eller benyttes i tillegg til, S-CK som markør for styring av terapeutisk intervensjon ved rhabdomyolyse (10). I denne sammenheng er det også relevant at det til tross for en korrelasjon mellom muskelskade, stigende S-CK-verdier og utvikling av ARF ikke er etablert et nivå av S-CK som sikkert indikerer utvikling av ARF (3).

Sportsmedisin og rhabdomyolyse

Alle muskelskademarkører stiger ved kraftige fysiske anstrengelser både av eksplosiv (22) og langvarig (30) karakter og kan føre til rhabdomyolyse. I sportsmedisinen er det kjent at det særlig er utrente individer som er mest sårbare (26), og at hard trening under varme, fuktige forhold kan gi alvorlig rhabdomyolyse (7). Det oppfattes også innenfor denne disiplinen som et diagnostisk problem at CK benyttes for å bedømme alvorlighetsgraden av muskelskade og en utøvers behov for sykehusinnleggelse for å forhindre utvikling av ARF, når det ikke eksisterer noen standard CK grenseverdi. Muskelskade hos friske individer forårsaket av både hard eksplosiv og langvarig trening kan føre til kraftige økninger i både CK- og myoglobinverdier, uten å påvirke nyrefunksjon. Clarkson et al. (22) undersøkte effekten av trening hos 203 personer, og fant at 111 hadde CK verdier > 2,000 U/l og 51 hadde > 10,000 U/l 4 dager etter treningen, nivåer som av mange benyttes til å diagnostisere behandlingstrengende rhabdomyolyse.

Terapiens innvirkning på serumverdien av myoglobin:

- hva forteller dette om myoglobinetts eliminasjonskinetikk?

Det er vist i enkelte studier at myoglobin elimineres ved ulike former for blodrensende behandlingsmodaliteter som benyttes i behandling av nyresvikt (3, 8, 14, 15, 20, 21). På grunn av myoglobinetts molekylærvækt og dårlige proteinbindende kapasitet er det konvektive rensesesteknikker med permeable membraner som er best egnet (20). Generelt er det funnet at myoglobin elimineres ved alle ultrafiltrasjonsmodalitetene, men ikke særlig godt ved dialyse (3, 8). Studiene er få og vanskelig sammenliknbare. Amyot et al. (15) har publisert en enkeltkasuistikk hvor kontinuerlig venovenøs hemofiltrasjon (CVVH) er benyttet som nyreerstattende terapi, i tillegg er en av studiene en dyremodell (14), en basert på materiale fra bare 3 pasienter (21), kun en er kontrollert/prospektiv (20), og den eneste studien som benytter CVVHDF er i all

hovedsak retrospektiv. Konklusjonene er sprikende hva gjelder effekten av en slik terapeutisk eliminasjon av myoglobin ved rhabdomyolytisk ARF, hva dette sier om myoglobin som prognostisk verktøy for ARF utvikling, og hvilke følger det har for valg av behandlingsmodalitet. Det avgjørende i så henseende vil være hvor stor innvirkning den terapeutiske eliminasjonen har på det totale nivået av myoglobin i serum, ikke alle studiene har undersøkt dette.

Det er postulert at lav myoglobin clearance hos pasienter med rhabdomyolyse er assosiert med høy risiko for utvikling av ARF (34), at tidlig oppstart av ultrafiltrerende behandling kan forhindre ARF (35) og at eliminasjon av myoglobin har en protektiv terapeutisk rolle (36). Det finnes ingen studier der hemofiltrasjon er benyttet profylaktisk som kan støtte teorien om at tidlig intervensjon av en slik karakter kan forhindre utvikling av ARF. Kun en av studiene (8) vurdert her konkluderer med at forløpet av ARF forårsaket av rhabdomyolyse kan forkortes av terapeutisk eliminasjon av myoglobin, dette er også den eneste studien der det ikke er benyttet en kontrollgruppe med pasienter som ikke har utviklet nyresvikt. Andre (3, 19, 20) har derimot vist at til tross for at myoglobin ble fjernet fra sirkulasjonen ved behandling førte ikke dette til raskere reduksjonen av myoglobin i serum hos pasienter med ARF. Serumverdien av myoglobin falt uavhengig av nyrefunksjon og terapeutisk manipulasjon. Det finnes få studier som sammenlikner ulike behandlingsmodaliteter i stort nok omfang til å kunne trekke sikre slutninger. Kun en studie (3), først og fremst bygget på retrospektive data, har benyttet kontinuerlig venovenøs hemodiafiltrasjon (CVVHDF), som i dag er standard modalitet ved nyreerstattende terapi ved rhabdomyolyse hos intensivpasienter. Det er derfor fortsatt høyst usikkert om slike behandlingsmodaliteter har noen innvirkning på forløpet av rhabdomyolyse utover den behandlingseffekten de har ved uremi, og valg av behandlingsmodalitet bør heller styres ut fra effekten på ARF enn av hensyn til eliminasjonen av myoglobin (3). På bakgrunn av dette konkluderes det i to av studiene (3, 19) med at ekstrarenale faktorer er høyst relevante i eliminasjonen av myoglobin fra sirkulasjonen hos slike pasienter. Teorien om ekstrarenal eliminasjon støttes også av en nyere, prospektiv studie (10) der 13 pasienter behandles med FAD, også her falt serum myoglobin raskt til tross for dårlig myoglobin clearance, og ble altså ikke påvirket av GFR.

Mikkelsen og Toft (3) fant, i likhet med Wakabayashi et al. (19) at myoglobin elimineres eksponentielt, mens Shigemoto et al. (20) demonstrerte et lineært fall i serumverdien. Sammenlikningen vanskeliggjøres av at studiene viser sprikende S-CK, og at Mikkelsen og Toft (3) og Wakabayashi et al. (19) i motsetning til Shigemoto et al. (20) brukte myoglobinverdier i sine inklusjonskriterier.

CK og myoglobin som prognostiske verktøy for utvikling av ARF

Eldre studier (11, 18, 31) som ser på prediktive faktorer i forhold til ARF ved rhabdomyolyse er for det meste retrospektive og har ikke målt eller vurdert myoglobin. Bare et fåtall studier har målt eliminasjonskinetikken til myoglobin i grupper behandlet for ARF, og tre studier er særlig relevante. Wakabayashi et al. (19) gjorde i 1993 en randomisert/kontrollert studie av 26 pasienter med rhabdomyolyse og serum myoglobin over 500nmol. Hensikt var å vurdere myoglobins eliminasjonskinetikk, og om den ble påvirket av terapeutisk intervensjon. Halvparten av pasientene i denne studien utviklet nyresvikt og ble behandlet med hemofiltrasjon og/eller hemodialyse. Studien til Lappalainen et al. (10) fra 2002 er prospektivt og har som formål å sammenlikne CK- og myoglobinkinetikk. 13 pasienter med rhabdomyolyse og CK>5000 nmol/l som behandles med FAD er inkludert. Studien bygger på et forholdsvis lite tallmateriale og bare 2 av pasientene utvikler ARF. Mikkelsen og Tofts (3) studie fra 2004 sammenlikner også kinetikken til de to markørene for muskelskade, og som den eneste av studiene benyttes her CVVHDF som behandlingsmodalitet, 42 pasienter med rhabdomyolyse og plasma-myoglobin >5000 µg er inkludert og av dem utviklet 21 ARF.

Resultatene fra to av studiene (3, 10) fant samsvarende eliminasjonskinetikk. Utover en eksponentiell eliminasjonskurve fant de at økningen og eliminasjonen av myoglobin og CK avvek fra hverandre ved innleggelse, og at plasma myoglobin nådde sin høyeste verdi mer enn et halvt døgn (0.66 ± 0.06 dager, $P < 0.05$) før CK. Myoglobin hadde en halveringstid på 16.8 ± 6 timer sammenliknet med CKs som var på 25.5 ± 6 timer. Myoglobin når altså maksimalkonsentrasjon betydelig tidligere enn CK og har raskere eliminasjonskinetikk. Myoglobinverdiene ble vurdert som signifikant høyere i gruppen som utviklet ARF enn i gruppen som ikke utviklet ARF, mens verdiene for CK ikke

viste samme signifikante forskjell til tross for en trend. Til sammenlikning fant Wakabayashi (19) et al. en moderat tregere eliminasjonskinetikk.

Mikkelsen og Toft (3) konkluderer med at myoglobin er et bedre, mer sensitivt og spesifikt prognostisk verktøy enn CK i diagnosen av ARF ved Rhabdomyolyse, men at det har et relativt stort interindividuell spenn. Wakabayashi et al (19) og Lappalainen et al. (10) indikerer at risikoen for utviklingen av ARF er betraktelig forøket når serum myoglobin overskrider 450-500nmol/l, men at det er sannsynlig at risikoen øker også ved lavere nivåer.

De studiene vi har tilgjengelig per i dag viser en semikvantitativ assosiasjon mellom CK og Myoglobin og forekomsten av ARF. Hos Mikkelsen og Toft (3) var CK-verdier over 100,000U/l og myoglobinverdier over 61,000 µg/l assosiert med ARF i 100 % av tilfellene, mens de Meijer et al. (4) observerte ARF hos alle pasienter med CK-verdier over 70,000U/l. De Meijer et al. (4) vurderer S-CK som gunstig i overvåkingen av behandling, men at det har begrenset verdi som prognostisk verktøy for ARF til tross for at høye verdier samvarierer med utviklingen av ARF. Beetham et al. (11) hevder i motsetning til dette at CK er representativ for muskelskade, men disse er begge blant studiene som ikke rutinemessig har målt myoglobin i serum, og har derfor begrenset verdi i vurdering av de to opp mot hverandre. Shigemoto et al. (20) angir at både CK og myoglobin kan brukes til å forutsi utvikling og alvorlighetsgrad av ARF på bakgrunn av at myoglobin ikke påvirkes av GFR eller terapeutisk intervensjon, men foretar ingen sammenlikning av kinetikken og gjør ingen vurdering av hvilken markør som er best egnet.

Konklusjoner

Rhabdomyolyse, og ARF som følge av rhabdomyolyse, fortsetter å være et klinisk problem. Det er få tilgjengelige behandlingsalternativer, den profylaktiske effekten av disse er dårlig dokumentert, vi har begrenset kjennskap til mekanismene, og det er stor usikkerhet knyttet til hvilke monitoreringsparametre som er gunstigst. Det finnes få studier som sammenlikner ulike behandlingsmodaliteter i stort nok omfang til å kunne trekke sikre slutninger, konklusjonene i gjeldende studier må sammenliknes med forsiktighet pga vide eller manglende definisjoner av ARF, store variasjoner i

studiedesign, få gode prospektive studier, et begrenset antall inkluderte pasienter, og varierende terapeutiske tiltak. Det er et behov for studier som sammenlikner CK- og myoglobinverdiene i serum hos pasienter som behandles med FAD eller CVVHDF i et stort nok omfang til å kunne finne evt. korrelasjoner mellom verdiene som styrer valg av terapi, og å påvise eventuelle forskjeller mellom de to behandlingsprinsippene. Dette fordi det vil kunne få følger for valg av monitoreringsparameter samt valg av behandling og behandlingstid for denne typen pasienter.

Prosjektet vårt

Generelt

Fordi dette temaet er lite belyst, og delvis dårlig dokumentert område satte en gruppe av oss i 2005 i gang arbeidet med en to-senterstudie. Prosjektet ledes av overlege dr. med. Helge Opdahl ved Intensivavdelingen ved UUS, og blant prosjektmedarbeiderne er overlege dr. med Torsten Eken ved Aker US, overlege dr. med. Petter Urdal ved Klinisk kjemisk avdeling UUS, overlege dr. med. Kari Løhne ved Sentrallaboratoriet ved Aker US, samt undertegnede medisinstudent. Prosjektets tittel er den samme som denne oppgavens: ”Relasjon mellom endringer i konsentrasjon av myoglobin og kreatin kinase i serum hos pasienter med behandlingskrevende traumatisk, iskemisk og postoperativ rhabdomyolyse.” Søknaden til Regional etisk komité, og søknad om opprettelse av forskningsbiobank ble sendt januar 2006, og prosjektet ble først godkjent medio desember 2006. Arbeidet med selve prosjektutførelsen står nå på trappene. Studiens resultater vil bli søkt publisert i et referee-basert internasjonalt tidsskrift.

Hensikt og studiedesign

Hensikten med prosjekt er å sammenlikne CK- og myoglobinverdiene i serum hos pasienter som behandles med FAD eller CVVHDF i et stort nok omfang til å kunne finne korrelasjoner mellom verdiene som styrer valg av terapi, og å påvise eventuelle forskjeller mellom de to behandlingsprinsippene. Dette fordi det vil kunne få følger for valg av monitoreringsparameter samt valg av behandling og behandlingstid for denne typen pasienter.

Prosjektet vil inkludere 30 pasienter med behandlingskrevende traumatisk, iskemisk eller postoperativ rhabdomyolyse som er innlagt ved intensivavdelingene ved Ullevål

og Aker universitetssykehus. Pasienter med S-CK > 8000 IU/l fordeles på følgende grupper à 10:

1. Pasienter som behandles med FAD, men ikke utvikler nyresvikt.
2. Pasienter som behandles med FAD, men som likevel utvikler nyresvikt.
3. Pasienter med nyresvikt som behandles med hemodiafiltrasjon (CVVHDF)

Når aktuelle pasienter har nådd vårt definerte cut-off point på S-CK >8000 IU/l, eller har en S-CK verdi som stiger med mer enn 3000 IU/l i løpet av 6 timer, vil det bli tatt parallelle prøver av S-CK, S-Myoglobin og myoglobin i urin hver 6. time. Det vil også bli samlet døgnurin til beregning av kreatinin clearance for å vurdere graden av eventuell nyresvikt. Videre vil vi se på effekter av andre rutinemessig utførte analyser og fysiologiske registreringer.

Planlagte statistiske analyser

Vi vil beskrive korrelasjon mellom konsentrasjoner og konsentrasjonsendringer for S-CK og S-Myoglobin, inklusive tidsforløp. Spredningskarakteristika vil vurderes ved ikke-parametriske metoder. Vi vil benytte ekstern statistisk ekspertise for å sikre korrekt anvendelse av metoder og modeller.

Etisk vurdering

Prosjektet vil bli gjennomført i henhold til Helsinkideklarasjonen, og er godkjent av regional etisk komité. Hos enkelte pasienter kan det være umulig å innhente samtykke fra pasient/informere pårørende på det tidspunkt inklusjon i studien vil være aktuell. Da det ikke dreier seg om terapeutiske intervensjoner, men kun om ekstra analyse av blod- og urinprøver, ser vi dette som etisk uproblematisk. Fra prøvemateriale vil det bli fremskaffet informasjon som vil kunne gi ny og nyttig kunnskap rundt den aktuelle tilstand og effekten av behandlingen.

Referanser

- [1] Holt S, Moore K. Pathogenesis of renal failure in rhabdomyolysis: the role of myoglobin. *Experimental nephrology*. 2000; **8**: 72-6.
- [2] Zager RA. Rhabdomyolysis and myohemoglobinuric acute renal failure. *Kidney international*. 1996; **49**: 314-26.
- [3] Mikkelsen TS, Toft P. Prognostic value, kinetics and effect of CVVHDF on serum of the myoglobin and creatine kinase in critically ill patients with rhabdomyolysis. *Acta anaesthesiologica Scandinavica*. 2005; **49**: 859-64.
- [4] de Meijer AR, Fikkers BG, de Keijzer MH, van Engelen BG, Drenth JP. Serum creatine kinase as predictor of clinical course in rhabdomyolysis: a 5-year intensive care survey. *Intensive care medicine*. 2003; **29**: 1121-5.
- [5] 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. *The Journal of biological chemistry*. 1998; **273**: 31731-7.
- [6] Zager RA, Burkhart KM. Differential effects of glutathione and cysteine on Fe²⁺, Fe³⁺, H₂O₂ and myoglobin-induced proximal tubular cell attack. *Kidney international*. 1998; **53**: 1661-72.
- [7] Huerta-Alardin AL, Varon J, Marik PE. Bench-to-bedside review: Rhabdomyolysis -- an overview for clinicians. *Critical care (London, England)*. 2005; **9**: 158-69.
- [8] Winterberg B, Ramme K, Tenschert W, *et al*. Hemofiltration in myoglobinuric acute renal failure. *The International journal of artificial organs*. 1990; **13**: 113-6.
- [9] Stork TV, Wu AH, Muller-Bardorff M, *et al*. Diagnostic and prognostic role of myoglobin in patients with suspected acute coronary syndrome. North-Wurtemberg Infarction Study (NOWIS) Group. *The American journal of cardiology*. 2000; **86**: 1371-4, A5.
- [10] Lappalainen H, Tiula E, Uotila L, Manttari M. Elimination kinetics of myoglobin and creatine kinase in rhabdomyolysis: implications for follow-up. *Critical care medicine*. 2002; **30**: 2212-5.
- [11] Beetham R. Biochemical investigation of suspected rhabdomyolysis. *Annals of clinical biochemistry*. 2000; **37 (Pt 5)**: 581-7.
- [12] Holt SG, Moore KP. Pathogenesis and treatment of renal dysfunction in rhabdomyolysis. *Intensive care medicine*. 2001; **27**: 803-11.
- [13] Zager RA, Burkhart K. Myoglobin toxicity in proximal human kidney cells: roles of Fe, Ca²⁺, H₂O₂, and terminal mitochondrial electron transport. *Kidney international*. 1997; **51**: 728-38.

- [14] Nicolau D, Feng YS, Wu AH, Bernstein SP, Nightingale CH. Myoglobin clearance during continuous veno-venous hemofiltration with or without dialysis. *The International journal of artificial organs*. 1998; **21**: 205-9.
- [15] Amyot SL, Leblanc M, Thibeault Y, Geadah D, Cardinal J. Myoglobin clearance and removal during continuous venovenous hemofiltration. *Intensive care medicine*. 1999; **25**: 1169-72.
- [16] Splendiani G, Mazzarella V, Cipriani S, Pollicita S, Rodio F, Casciani CU. Dialytic treatment of rhabdomyolysis-induced acute renal failure: our experience. *Renal failure*. 2001; **23**: 183-91.
- [17] Veenstra J, Smit WM, Krediet RT, Arisz L. Relationship between elevated creatine phosphokinase and the clinical spectrum of rhabdomyolysis. *Nephrol Dial Transplant*. 1994; **9**: 637-41.
- [18] Ward MM. Factors predictive of acute renal failure in rhabdomyolysis. *Archives of internal medicine*. 1988; **148**: 1553-7.
- [19] Wakabayashi Y, Kikuno T, Ohwada T, Kikawada R. Rapid fall in blood myoglobin in massive rhabdomyolysis and acute renal failure. *Intensive care medicine*. 1994; **20**: 109-12.
- [20] Shigemoto T, Rinka H, Matsuo Y, *et al*. Blood purification for crush syndrome. *Renal failure*. 1997; **19**: 711-9.
- [21] Bellomo R, Daskalakis M, Parkin G, Boyce N. Myoglobin clearance during acute continuous hemodiafiltration. *Intensive care medicine*. 1991; **17**: 509.
- [22] Clarkson PM, Eichner ER. Exertional rhabdomyolysis: does elevated blood creatine kinase foretell renal failure? *Current sports medicine reports*. 2006; **5**: 57-60.
- [23] Gabow PA, Kaehny WD, Kelleher SP. The spectrum of rhabdomyolysis. *Medicine*. 1982; **61**: 141-52.
- [24] Knochel JP. Mechanisms of rhabdomyolysis. *Current opinion in rheumatology*. 1993; **5**: 725-31.
- [25] Polderman KH. Acute renal failure and rhabdomyolysis. *The International journal of artificial organs*. 2004; **27**: 1030-3.
- [26] Poels PJ, Gabreels FJ. Rhabdomyolysis: a review of the literature. *Clinical neurology and neurosurgery*. 1993; **95**: 175-92.
- [27] Sauret JM, Marinides G, Wang GK. Rhabdomyolysis. *American family physician*. 2002; **65**: 907-12.
- [28] Bywaters EG, Beall D. Crush injuries with impairment of renal function. 1941. *J Am Soc Nephrol*. 1998; **9**: 322-32.

- [29] Oda J, Tanaka H, Yoshioka T, *et al.* Analysis of 372 patients with Crush syndrome caused by the Hanshin-Awaji earthquake. *The Journal of trauma.* 1997; **42**: 470-5; discussion 75-6.
- [30] Schiff HB, MacSearraigh ET, Kallmeyer JC. Myoglobinuria, rhabdomyolysis and marathon running. *The Quarterly journal of medicine.* 1978; **47**: 463-72.
- [31] David WS. Myoglobinuria. *Neurologic clinics.* 2000; **18**: 215-43.
- [32] Bellomo R, Kellum JA, Ronco C. Defining and classifying acute renal failure: from advocacy to consensus and validation of the RIFLE criteria. *Intensive care medicine.* 2007; **33**: 409-13.
- [33] Hallgren R, Karlsson FA, Roxin LE, Venge P. Myoglobin turnover--influence of renal and extrarenal factors. *The Journal of laboratory and clinical medicine.* 1978; **91**: 246-54.
- [34] Wu AH, Laios I, Green S, *et al.* Immunoassays for serum and urine myoglobin: myoglobin clearance assessed as a risk factor for acute renal failure. *Clinical chemistry.* 1994; **40**: 796-802.
- [35] Better OS, Stein JH. Early management of shock and prophylaxis of acute renal failure in traumatic rhabdomyolysis. *The New England journal of medicine.* 1990; **322**: 825-9.
- [36] Berns JS, Cohen RM, Rudnick MR. Removal of myoglobin by CAVH-D in traumatic rhabdomyolysis. *American journal of nephrology.* 1991; **11**: 73.