
Legemiddelassosiert akutt nyreskade hos kritisk syke pasienter

KLINISK OVERSIKT

HENRIK ANDREAS TORP

henrik.andreas.torp@ous-hf.no

Akuttklinikken

Oslo universitetssykehus, Rikshospitalet

og

Institutt for klinisk medisin

Universitetet i Oslo

Forfatterbidrag: litteratursøk, utforming, utarbeiding og revisjon av manuskriptet samt godkjenning av innsendte versjon.

Henrik Andreas Torp er spesialist i anesthesiologi og i klinisk farmakologi, overlege og stipendiat.

Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

JON HENRIK LAAKE

Akuttklinikken

Oslo universitetssykehus, Rikshospitalet

Forfatterbidrag: idé, litteratursøk, utforming og revisjon av manuskriptet samt godkjenning av innsendte versjon.

Jon Henrik Laake er dr.med., spesialist i anesthesiologi og overlege.

Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir følgende interessekonflikter:

Han har mottatt forskningsstøtte fra Helse Sør-Øst.

Svikt i flere organsystemer og polyfarmasi gjør kritisk syke intensivpasienter spesielt utsatt for legemiddelassosiert akutt nyreskade. Et bredt spektrum av ulike patofysiologiske mekanismer ligger bak denne typen nyreskade. Vi vil her belyse risikoprofilene til ofte anvendte legemidler i intensivmedisinsk behandling og redegjøre kort for forebyggende strategier og behandling. Fordi mange av

legemidlene også benyttes i pasientbehandling utenfor intensivavdelingene, er tematikken aktuell for leger både i og utenfor sykehus.

Etter at temaet akutt nyresvikt hos intensivpasienter sist ble behandlet i Tidsskriftet (1), har ny forskning og oppdaterte diagnostiske kriterier og definisjoner gitt grunnlag for ny kunnskapsformidling. Innføringen av begrepet *akutt nyreskade* gjenspeiler at det i dag er større bevissthet om at selv en mindre reduksjon i nyrefunksjon øker sykdomsbyrden og dødeligheten hos kritisk syke (2). Akutt nyreskade defineres ved raskt økende s-kreatininverdier og/eller lav diurese (ramme 1). Definisjonen ble utarbeidet av den internasjonale organisasjonen Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO), som i 2012 publiserte evidensbaserte retningslinjer for håndtering av akutt nyreskade (3). Retningslinjene er for tiden under revisjon.

Ramme 1 Definisjonen av akutt nyreskade ifølge Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) (3).

- En økning i s-kreatinin $\geq 26,5 \mu\text{mol/L}$ innen 48 timer, eller
 - en økning i s-kreatinin $\geq 1,5$ ganger utgangsverdien innen 7 dager, eller
 - diurese $< 0,5 \text{ mL/kg/time}$ i 6 timer
-

I nyere oversiktsartikler anslår man at akutt nyreskade forekommer hos 20–30 % av sykehuspasienter (4) og hos 30–60 % av kritisk syke intensivpasienter (5). I tillegg til økt dødelighet er tilstanden assosiert med forlenget sykehusopphold og utvikling av kronisk nyresykdom (6). Særlig er korrelasjonen mellom ARDS (akutt lungesviktsyndrom) og akutt nyreskade verdt å merke seg. ARDS er en vanlig årsak til innleggelse i intensivavdelinger, og akutt nyreskade synes å øke dødeligheten i denne gruppen (7). Én studie antyder at sepsis (41 %), hypovolemi (34 %) og legemiddelbruk (14 %) er de tre vanligste årsaksfaktorene ved akutt nyreskade hos intensivpasienter (8). I en internasjonal multisenterstudie av sykehuspasienter ble vankomycin, ikke-steroid antiinflammatoriske midler (NSAID) og piperacillin/tazobaktam hyppigst identifisert som medvirkende til legemiddelassosiert akutt nyreskade (9). Vi kjenner ikke til tilsvarende studier fra Norge. Fordi mange av de aktuelle legemidlene i denne sammenhengen er antimikrobielle midler, vil nasjonale og lokale praksisregimer for antimikrobiell behandling ha betydning for resultatene i slike epidemiologiske studier, og funnene er ikke alltid generaliserbare.

Vår gjennomgang tar utgangspunkt i kritisk syke voksne intensivpasienter, men retrospektive studier av sykehuspasienter i sin alminnelighet har vist at akutt nyreskade er en ofte oversett diagnose som er assosiert med betydelig sykkelighet og dødelighet også utenfor intensivavdelingene (10). Det er derfor av stor betydning at alle sykehusleger er oppmerksomme på tilstanden og på risikoen bruk av de ulike legemidlene medfører. Leger i allmennpraksis vil også ha nytte av å kjenne til risikoen knyttet til legemidlene som benyttes av deres pasienter.

Oversikten er basert på egne kliniske erfaringer fra pasientbehandling ved Rikshospitalets intensivavdelinger og på litteratur publisert hovedsakelig i løpet av de fem siste årene.

Mekanismer og aktuelle legemidler

Kunnskap om egenskapene til legemidler som kan føre til nedsatt nyrefunksjon hos kritisk syke kan gi økt forståelse for hvorfor bruken av disse bør være godt begrunnet og begrenses til det strengt nødvendige. Her redegjør vi for legemidlenes farmakologi og med hvilke mekanismer de kan bidra til akutt nyreskade. Mange legemidler kan påvirke nyrefunksjonen via flere samtidige mekanismer, og ofte er ikke årsaken til legemidlenes nefrotoksiske potensial fullstendig klarlagt. Vår oversikt er derfor ikke uttømmende.

Før vi går inn på de ulike mekanismene er det nødvendig å påpeke at legemidler sjelden alene er årsak til akutt nyreskade. Som oftest påvirkes nyrefunksjonen primært av hypotensjon, hypovolemi, hypoksemi og annen patofysiologi hos kritisk syke, men legemidler kan medvirke til eller forverre akutt nyreskade. Man må derfor være klar over legemidlenes mekanismer for å kunne forebygge dette.

Endret intraglomerulær hemodynamikk

Hos intensivpasienter er perfusjonen av nyrene ofte redusert, blant annet i forbindelse med hypotensjon og hypovolemi som svekker den glomerulære filtrasjonen.

Legemidler som påvirker kantonus i arteriolene til og fra glomeruli kan derfor forverre nyrefunksjonen ytterligere.

NSAID-preparater hemmer syntesen av prostaglandiner som virker vasodilaterende i den afferente arteriolen. Resultatet er nedsatt blodstrøm til glomeruli. Dette gjelder også for selektive COX-2-hemmere. Angiotensinkonverterende enzym-hemmere (ACE-hemmere) reduserer vasokonstriksjon i den efferente arteriolen og senker dermed trykket i glomeruli. Konsekvensen er i begge tilfeller nedsatt glomerulær filtrasjon. Vasokonstriksjon forårsaket av immunsuppressive kalsineurinhemmere (takrolimus med flere) som gis til organtransplanterte pasienter, kan gi nedsatt nyregjennomblødning og påfølgende redusert glomerulær filtrasjon. Mekanismene er blant annet aktivering av renin-angiotensin-aldosteron-systemet og hemming av syntesen av nitrogenmonoksid (NO) [\(11\)](#).

Tubulær cytotoxisitet

Tubuliceller eksponeres i høy grad for legemidler og legemiddelmetabolitter som utskilles via nyrene ved glomerulær filtrasjon og tubulær ekskresjon. Celleskade i tubuli oppstår når cytotoksiske legemidler akkumuleres i tubuliceller og forårsaker oksidativt stress og skader på organeller og DNA som fører til celledød [\(12\)](#).

Platinabaserte cytostatika som cisplatin tas opp i proksimale tubuliceller via den basolaterale membranen. Ved høy eksponering, høyt opptak eller redusert utskillelse til tubuli vil cisplatin gjøre skade intracellulært og indusere celledød. Antibiotika av typen aminoglykosider (eksempelvis gentamicin) tas opp via den apikale cellemembranen i

proksimale tubuliceller og forstyrrer funksjonen hos lysosomer og mitokondrier. Vankomycin, et antibiotikum av typen glykopeptider, er også nefrotoksisk blant annet ved at det induserer oksidativt stress, inflammasjon og mitokondrieskade i proksimale tubuliceller. Andre nefrotoksiske antiinfektiva som iblant administreres til kritisk syke pasienter, er amfotericin B og foskarnet, som kan skade tubuli i tillegg til å kunne skade nyrene via andre mekanismer. Tubulær cytotoxisitet er også en viktig faktor i nefrotoksisiteten til jodbaserte røntgenkontrastmidler [\(13\)](#).

Tubulointerstitiell nefritt og krystallnefropati

Ved tubulointerstitiell nefritt ser man ved histologisk undersøkelse interstitiell infiltrasjon av leukocytter i tubulointerstitiet. Disse forårsaker inflammasjon i vevet og nedsatt nyrefunksjon. Legemidler er den vanligste årsaken til tilstanden, men diagnosen er vanskelig å stille uten nyrebiopsi. Nedsatt nyrefunksjon og samtidig behandling med et av legemidlene som kan føre til tilstanden, bør gi mistanke [\(14\)](#).

Legemidler med særskilt risiko for dette er enkelte antibiotika (ciprofloksacin, vankomycin og piperacillin/tazobaktam), NSAID-preparater og protonpumpehemmere. Økningen i s-kreatinin ved bruk av piperacillin/tazobaktam behøver imidlertid ikke å reflektere reell nyresvikt, men kan skyldes hemmet tubulær sekresjon av kreatinin (pseudotoksitet) [\(15\)](#).

Utfelling av krystaller i urinen kan oppstå dersom konsentrasjonen av enkelte legemidler i urin blir så høy at løsningen blir overmettet og det felles ut tungtløselige salter. Dette vil i mange tilfeller også være avhengig av urinens pH og mengde produsert urin. Krystallutfelling gir tubulær obstruksjon og inflammasjon [\(16\)](#). Slike legemidler omfatter blant annet antiinfektiva, som aciklovir, ciprofloksacin, levofloksacin og sulfametoksazol, samt metotreksat.

Rabdomyolyse og trombotisk mikroangiopati

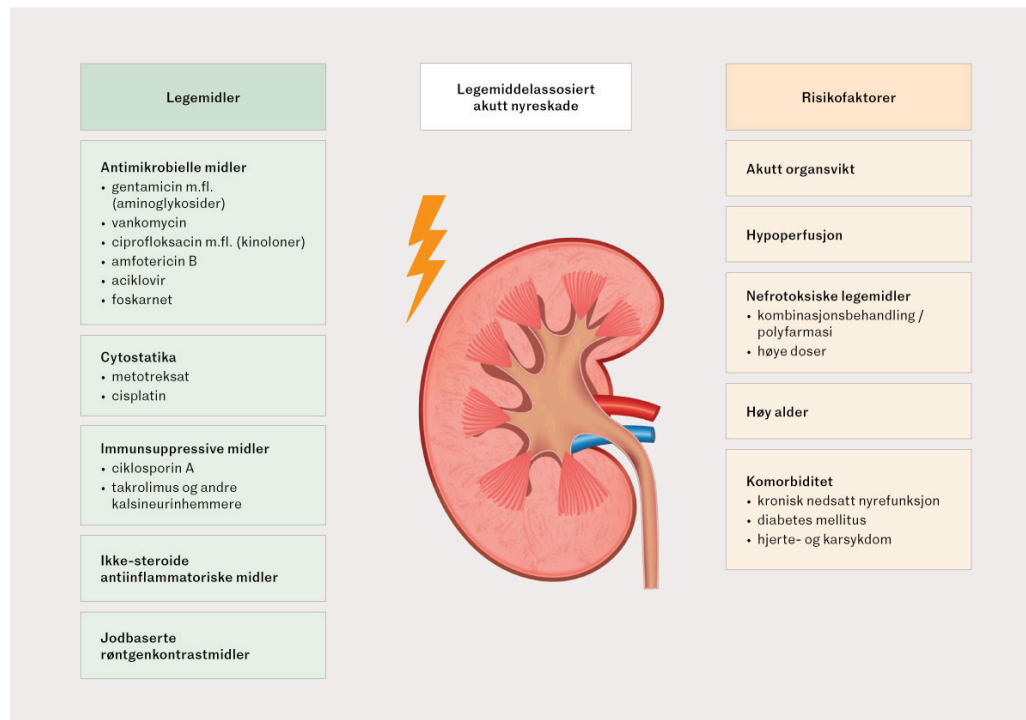
Akutt nyreskade kan forårsakes av legemidler som gir rabdomyolyse, for eksempel statiner, eller legemidler som gir trombotisk mikroangiopati. En rekke legemidler mistenkes for å kunne gi trombotisk mikroangiopati. Blant disse er klopidoogrel, antibiotika (sulfametoksazol, rifampicin og fluorokinoloner), kalsineurinhemmere (takrolimus med flere) og ciklosporin A [\(17\)](#).

Vaskulær endotelvekstfaktor (VEGF) spiller en viktig rolle for å vedlikeholde strukturene i glomerulus og opprettholde normal filtrasjon. Blokkering av signalveier som involverer vaskulær endotelvekstfaktor, er en viktig strategi for mange onkologiske legemidler som hemmer angiogenese og dermed vekst av kreftsvulster. Noen legemidler er antistoffer som binder vekstfaktoren (for eksempel bevacizumab), mens andre er av typen tyrosinkinasehemmere som hemmer VEGF-reseptorene (for eksempel sunitinib og sorafenib). Disse legemidlene kan virke nefrotoksiske ved å forstyrre den glomerulære funksjonen og forårsake trombotisk mikroangiopati [\(18\)](#).

Også andre tyrosinkinasehemmere er kjent for å kunne gi nedsatt nyrefunksjon på grunn av trombotisk mikroangiopati, men også via andre mekanismer som akutt tubulær nekrose og forstyrrelser av tubulifunksjoner (19). I en tid hvor flere og flere kreftpasienter tilbys behandling med nye legemidler av denne typen, ser man også oftere bruk av dem hos intensivpasienter enn før.

Risiko, forebygging og behandling

Figur 1 viser sentrale risikofaktorer for legemiddelassosiert akutt nyreskade hos intensivpasienter samt de viktigste legemiddelgruppene vi må være oppmerksomme på (10). Mange av disse risikofaktorene er det mulig å redusere eller eliminere.



Figur 1 Viktige risikofaktorer for legemiddelassosiert akutt nyreskade og noen aktuelle legemiddelgrupper som kan føre til dette. Illustrasjon: Rita Gamlem Kristiansen / Houston911

Kritisk sykdom påvirker farmakokinetikken til mange legemidler (20). Risikoen for at nyrene eksponeres for høye konsentrasjoner av nefrotoksiske legemidler kan derfor øke. Polyfarmasi er vanlig hos intensivpasienter, og samtidig bruk av flere legemidler med nefrotoksisk potensial øker risikoen for nyreskade. Glomerulær filtrasjonshastighet reduseres ved økende alder, og både eldre pasienter og pasienter med allerede nedsatt nyrefunksjon har derfor økt risiko for akutt nyreskade ved kritisk sykdom. Komorbiditet som diabetes mellitus, hypertensjon og annen hjerte- og karsykdom er også risikofaktorer.

Flere strategier kan redusere risikoen for legemiddelassosiert akutt nyreskade. Der det er mulig, bør nefrotoksiske legemidler unngås til fordel for mindre skadelige alternativer, særlig hos pasienter med risikofaktorer. Når slik behandling likevel er nødvendig, bør doseringen tilpasses nyrefunksjonen, og man bør unngå å behandle med flere risikolegemidler samtidig. Det er viktig å tilstrebe adekvat sirkulerende blodvolum og blodtrykk for å sikre perfusjon av nyrene og for å redusere risikoen for krystallutfelling. Man må også unngå infusjon med høy hastighet.

Justering av pH i urin kan også være nødvendig med tanke på å unngå krystallutfelling. For flere av legemidlene som omtales her, kan serumkonsentrasjonsmålinger benyttes for å optimalisere behandlingen og unngå toksiske nivåer. I tabell 1 oppsummeres generelle og spesielle råd om tiltak for forebygging av legemiddelassosiert nyreskade.

Tabell 1

Råd om tiltak for å forebygge legemiddelassosiert nyreskade. RAAS = renin-angiotensin-aldosteron-systemet, NSAID = ikke-steroide antiinflammatoriske midler.

Generelle	Spesielle
Unngå hypoksemi, hypovolemi og hypotensjon	Særlig bør trippelkombinasjonen RAAS-hemmere, diuretika og NSAID-preparater unngås
Monitorer nyrefunksjonen (diurese, biokjemi)	Ciprofloksacin: Unngå pH > 8 i urin
Bruk andre, mindre nyretoksiske legemidler dersom mulig	Sulfametoksazol: Unngå pH < 7 i urin
Unngå kombinasjoner av nyretoksiske legemidler	Aciklovir: Unngå bolusinjeksjoner og raske infusjoner
Bruk laveste effektive dose	Amfotericin B: Bruk liposomale formuleringer
Tilpass dosen til nyrefunksjonen	Metotreksat: Alkaliniser urinen (pH > 7)
Følg hydreringsregimer (aktuelt ved bl.a. cisplatin, foskarnet og jodbaserte røntgenkontrastmidler)	
Mål serumkonsentrasjoner (aktuelt ved bl.a. aminoglykosider og vankomycin)	

I intensivavdelinger overvåkes nyrefunksjonen kontinuerlig med diuresemåling og ved monitorering av nyrefunksjonsmarkører (kreatinin, urinstoff og cystatin C) i plasma. Elektrolyttkonsentrasjoner og syre-base-status følges nøye. Klinisk vurdering av pasientenes volumstatus, væskebalanse og mål for adekvat diurese er sentralt for å identifisere nyreskade og fatte beslutninger om behandling. Generelt vil de første tiltakene ved legemiddelassosiert nyreskade være å seponere det utløsende legemidlet og å stabilisere pasienten med henblikk på respirasjon og hemodynamikk. Ved behov iverksettes nyreerstattende behandling med hemofiltrasjon eller dialyse. I 2023 ble det gitt slik behandling ved 5 % av alle intensivopphold i Norge (21). Akutt nyreskade som fører til behov for nyreerstattende behandling, er assosiert med høy dødelighet og innebærer forlengede intensivopphold og økte kostnader. Spesifikke behandlingstiltak vil kunne være aktuelt ved enkelte tilstander, som for eksempel kortikosteroider ved tubulointerstitiell nefritt og plasmaferese ved trombotisk mikroangiopati.

Oppsummering

Håndtering av nefrotoksiske legemidler hos kritisk syke forutsetter forståelse av mekanismer, risikoprofiler og betydningen av diagnostikk og forebyggende tiltak. Bevisst legemiddelvalg, dosetilpasning og systematisk og målrettet overvåking kan redusere risikoen for nyreskade, særlig hos pasienter med multiorgansvikt.

Artikkelen er fagfellevurdert.

LITTERATUR

1. Laake JH, Bugge JF. Akutt nyresvikt hos intensivpasienter. Tidsskr Nor Legeforen 2010; 130: 158–61. [PubMed][CrossRef]
2. Ronco C, Bellomo R, Kellum JA. Acute kidney injury. Lancet 2019; 394: 1949–64. [PubMed][CrossRef]
3. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Acute Kidney Injury Work Group.. KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. Kidney Int Suppl 2012; 2: 1–138.
4. Kellum JA, Romagnani P, Ashuntantang G et al. Acute kidney injury. Nat Rev Dis Primers 2021; 7: 52. [PubMed][CrossRef]
5. Pickkers P, Darmon M, Hoste E et al. Acute kidney injury in the critically ill: an updated review on pathophysiology and management. Intensive Care Med 2021; 47: 835–50. [PubMed][CrossRef]
6. Birkelo BC, Pannu N, Siew ED. Overview of diagnostic criteria and epidemiology of acute kidney injury and acute kidney disease in the critically ill patient. Clin J Am Soc Nephrol 2022; 17: 717–35. [PubMed][CrossRef]
7. Charkviani M, Truong HH, Nikravangolsefid N et al. Temporal relationship and clinical outcomes of acute kidney injury following acute respiratory distress syndrome: a systematic review and meta-analysis. Crit Care Explor 2024; 6: e1054. [PubMed][CrossRef]
8. Hoste EA, Bagshaw SM, Bellomo R et al. Epidemiology of acute kidney injury in critically ill patients: the multinational AKI-EPI study. Intensive Care Med 2015; 41: 1411–23. [PubMed][CrossRef]
9. Yousif ZK, Koola JD, Macedo E et al. Clinical characteristics and outcomes of drug-induced acute kidney injury cases. Kidney Int Rep 2023; 8: 2333–44. [PubMed][CrossRef]
10. Khadzhynov D, Schmidt D, Hardt J et al. The incidence of acute kidney injury and associated hospital mortality: a retrospective cohort study of over 100 000 patients at Berlin's Charité Hospital. Dtsch Arztebl Int 2019; 116: 397–404. [PubMed]

11. Hořková L, Málek I, Kopkan L et al. Pathophysiological mechanisms of calcineurin inhibitor-induced nephrotoxicity and arterial hypertension. *Physiol Res* 2017; 66: 167–80. [PubMed][CrossRef]
12. Perazella MA. Drug-induced acute kidney injury: diverse mechanisms of tubular injury. *Curr Opin Crit Care* 2019; 25: 550–7. [PubMed][CrossRef]
13. Pistolesi V, Regolisti G, Morabito S et al. Contrast medium induced acute kidney injury: a narrative review. *J Nephrol* 2018; 31: 797–812. [PubMed][CrossRef]
14. Perazella MA, Rosner MH. Drug-induced acute kidney injury. *Clin J Am Soc Nephrol* 2022; 17: 1220–33. [PubMed][CrossRef]
15. Alosaimy S, Rybak MJ, Sakoulas G. Understanding vancomycin nephrotoxicity augmented by β -lactams: a synthesis of endosymbiosis, proximal renal tubule mitochondrial metabolism, and β -lactam chemistry. *Lancet Infect Dis* 2024; 24: e179–88. [PubMed][CrossRef]
16. Perazella MA, Herlitz LC. The crystalline nephropathies. *Kidney Int Rep* 2021; 6: 2942–57. [PubMed][CrossRef]
17. Mazzierli T, Allegretta F, Maffini E et al. Drug-induced thrombotic microangiopathy: An updated review of causative drugs, pathophysiology, and management. *Front Pharmacol* 2023; 13: 1088031. [PubMed][CrossRef]
18. Estrada CC, Maldonado A, Mallipattu SK. Therapeutic inhibition of VEGF signaling and associated nephrotoxicities. *J Am Soc Nephrol* 2019; 30: 187–200. [PubMed][CrossRef]
19. Hulin A, Gelé T, Fenioux C et al. Pharmacology of tyrosine kinase inhibitors: implications for patients with kidney diseases. *Clin J Am Soc Nephrol* 2024; 19: 927–38. [PubMed][CrossRef]
20. Roberts DJ, Hall RI. Drug absorption, distribution, metabolism and excretion considerations in critically ill adults. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2013; 9: 1067–84. [PubMed][CrossRef]
21. Sjursæther EA, Vatnan A, Helland KF et al. Norsk intensiv- og pandemiregister. Årsrapport for 2023 med plan for forbedringstiltak. <https://www.helse-bergen.no/4a53e5/siteassets/seksjon/intensivregister/documents/arsrapporter/arsrapporter-nipar/nipar-arsrapport-2023.pdf> Lest 1.12.2025.

Publisert: 17. desember 2025. Tidsskr Nor Legeforen. DOI: 10.4045/tidsskr.25.0410

Mottatt 20.6.2025, første revisjon innsendt 14.10.2025, godkjent 1.12.2025.

Publisert under åpen tilgang CC BY-ND. Lastet ned fra tidsskriftet.no 14. juli 2026.