

 SØRLANDET SYKEHUS		Klinikknivå Arendal			Retningslinje
Rabdomyolyse: utløsende årsaker og behandling · INT SSA					Side 1 av 4
Dokumentplassering: II.SOA.AIO.SSA.2.1-26		Godkjent dato: 25.02.2025	Revideres innen: 25.02.2027	Sist endret: 26.02.2025	Versjon: 5.07

BAKGRUNN:

Rabdomyolyse er skade / nekrose av tverrstripet muskulatur som gir lekkasje av intracellulært muskelinnhold til sirkulasjonen. Nivået av S-CK-total (kreatin kinase) brukes vanligvis som indikator på alvorlighetsgrad og ved svært høye verdier kan tilstanden være livstruende med elektrolytt forstyrrelser, akutt nyresvikt og DIC. Subklinisk enzymstigning er vanlig ved skader, og det er **liten risiko** for akutt nyresvikt når **CK-tot < 5000 U/l**. Imidlertid ses ofte en betydelig stigning de første dagene etter skaden og man må derfor følge CK-total minst hver 12. time til toppverdi er sannsynlig for at nyreprotektiv behandling ikke skal blir forsinket. Dessuten er det ikke CK men myoglobin nivået i plasma som avgjør faren for nyresvikt, derfor vil indikasjon på **myoglobinuri med rødlig-gråbrun farge på urin** og vurdering av **Urin-stix** med klart utslag på heme/blod, mens Urin-micro ikke viser erythrocytter være nyttig for diagnose og behandlingstid. (DD: Hemolyttisk transfusjonsreaksjon)

Mekanismer for muskelcelle-destruksjon

- Direkte skade på cellemembraner - Knusning, rivning, høyvoltage skade, forgiftning, oppløsning
- Muskelcelle hypoksi/S-Fosfat ↓↓ → ATP ↓ - Compartment syndrom, Sjokk, vaskulær okklusjon, Vevskompresjon, Refeeding, Medikamenter, toxiner
- Elektrolyttforstyrrelser (Na/K-ATPase svikt) - Oppkast, diarree, eksessiv diurese (S-K ↓)
Vann-intoksikasjon (S-Na ↓)

Årsaker

TRAUMATISKE / VEVSKOMPRESJONER / HYPOPERFUSJON

- Multiple traumer, "Crush" o.a. - Trafikkulykker, Klemskade, Bygning kollapser, Høyvoltage skade
- Coma / Immobilisering - Intox, Eldre som blir liggende etter hoftebrudd / apopleksi, Lang operasjonstid uten endring av leie (Kar- og ortopedisk kir.)
- Perfusjonssvikt - Karokklusjon, Emboli, Sjokk-tilstander, Cocain, Hypotermi
- Akutt compartment syndrom spes. i underex.

IKKE-TRAUMATISKE

Aktivitetsrelatert – ved normal muskel

- Ekstrem muskelaktivitet - Maraton løp, Delirium tremens, Grand mal / Status epilepticus, Psykotisk agitasjon, Amfetamin overdose, Kamp mot motstand.
- Overoppheting - Hetslag, Tungt arbeid ved varme og høy luftfuktighet spes. ved: S-K < 2,5 mmol/l → Vasodil. i muskel ↓ → varmetap/energitilf. ↓
- Malignt neuroleptica syndrom - Feber, Rigiditet: eks.: Haldol (CNS dopamin reseptor blokkade)
- Serotonin syndrom - Agitasjon, svette, feber, Rigiditet: SSRI (Ciprallex) CNS-mediert

Aktivitetsrelatert – ved muskelsykdommer

- Metabolske arvelige myopater - Enzymmangel: glycolyse, glycogenolyse, lipidmetab. → ATP ↓
- Malign hypertermi - Rigiditet, feber: Suxamethon, inhalasjonsanestesi

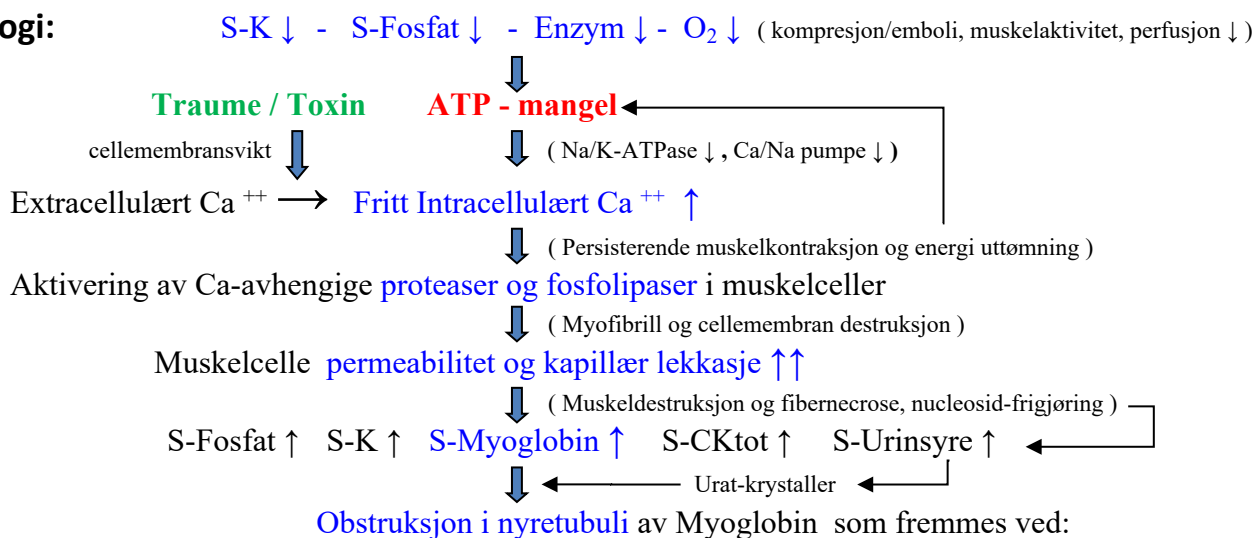
Ikke aktivitetsrelatert

- Medikamenter og toxiner - Alkohol, Statiner, Cyclosporin, Cocain, Lakris (eksessiv → S-K ↓)
Vasopressin, Huggormbitt, Soppforgiftning
- Infeksjoner - Legionella, Sepsis (toxin, feber), Akutt virale (influensa oa.), Toxisk sjokk syndrom (exotoxin)
- Væske/elektrolyttforstyrrelser - S-K ↓ (store diureticadoser), S-Fosfat ↓, Hyperemesis, Refeeding
Diabetes ketoacidose / Hyperglycemisk hyperosmolært syndrom
- Endokrinopater - Tyroid storm, Pheochromocytom, binyrebarksvikt
- Andre - Inflamatoriske myopater

Utarbeidet av: V Skogstrøm	Fagansvarlig: V Dokka	Verifisert av: []	Godkjent av: Tone Kristin Hansen	Dok.nr: D20218
-------------------------------	--------------------------	----------------------	-------------------------------------	-------------------

SØRLANDET SYKEHUS		Rabdomyolyse: utløsende årsaker og behandling · INT SSA			Side: 2 Av: 4
Dokumentplassering: II.SOA.AIO.SSA.2.1-26	Utarbeidet av: V Skogstrøm	Fagansvarlig: V Dokka	Godkjent dato: 25.02.2025	Godkjent av: Tone Kristin Hansen	Revisjon: 5.07

Patofysiologi:



- **Høy S-Myoglobin** - Myoglobin filtreres lett ut i glomeruli (MW: 17 800)
- **Hypovolemi og vaskulære mediatorer**
 - Renal vasokonstriksjon → tubulær ATP ↓ → tubulusskade
 - Lav glomerulærfiltrasjon øker tubulære nedslag av cylindre og øker hemetoxisiteten (fra myoglobin) på tubuluscellene.
- **Aciduri**
 - Øker dannelsen av cylindre (myoglobin-protein komplekser)
 - Øker hemeproteinets toksisk effekt på proximale tubuli.
 - Øker utfellingen av urat-krystaller i distale tubuli.

Kliniske manifestasjoner:

Muskelsmerte	- Varierer sterkt. Oftest legger og lumbalt/setet: Ømhet og svullenhet Over 50 % har ingen muskelsmerte/svakhet.
Urin med rødlig-brun farge	- Kan variere fra rosa – mørk gråbrun (skyldes myoglobin) - "Tea-colored" når U-myoglobin > 1000 mg/l
Feber, tachycardi, kvalme	- Varierer betydelig med årsak

Lab. prøver:

S-CK total ↑	- Konfirmerer diagnosen. Stiger innen 12 timer og når ofte topp etter 1 - 3 dager. Avtar så neste 3 – 5 dager (Halveringstid CK = 1,5 dager) Myoglobin har kort T _½ = 2-3 timer og S-Myoglobin kan være lavt lenge før S-CK-total nivået er falt. Max. CK-nivå angir faren for nyresvikt.
S-Kreatinin ↑ S-K ↑ S-Fosfat ↑	- Som resultat av frigjøring av kreatinin fra muskel. OBS etabl. nyresvikt. - Så lenge der pågår celledskade. Kan maskere årsak til rhabdomyolysen. Livstruende hyperkalemi kan gi behov for akutt dialyse.
S-Ca ↓ (OBS forverrer S-K ↑↑)	- Ca-innflux initialt i ischemisk, skadet muskel. Vil senere kunne stige til høye verdier når nyrefunksjonen restitueres og muskel depoter frigjøres.
S-Myoglobin ↑ (Ref: 0 - 0,09 mg/l) U-Stix : ≥ +++ Heme/blod	- Rask og uforutsigbar metabolisme. Lav sensitivitet for diagnostisering. - Reagenset reagerer også svært godt (svært sensitiv) på myoglobin i urin: (+)=0,3 – 2,5 (++)=2,5-6,0 (+++)= > 6,0 > 300 mg/l = rødbrun urin
U-Micro: U-FE Na: < 1 % U-FE Ur: < 10 %	- Lite/ingen (< 5 /mm ³) erythrocytter, kornede sylindre, urinsyre krystaller - Pre-renalt preg (i starten) som følge av preglomerulær vasokonstriksjon og tubulær okklusjon (i motsetning til tubulær nekrose)

 SØRLANDET SYKEHUS		Rabdomyolyse: utløsende årsaker og behandling · INT SSA			Side: 3 Av: 4
Dokumentplassering: II.SOA.AIO.SSA.2.1-26	Utarbeidet av: V Skogstrøm	Fagansvarlig: V Dokka	Godkjent dato: 25.02.2025	Godkjent av: Tone Kristin Hansen	Revisjon: 5.07

HANDLING:

Hvor aggressiv behandlingen skal være avhenger av verdien av S-CK total. Det er liten fare for nyresvikt ved S-CK-total < 5000 U/l, men man ser ofte stigning etter få timer slik at gjentatte verdier må gjøres. Tidlig sikring av god diurese (TD > 100 ml/t) vil alltid være gunstig. **Til grunnliggende årsak skal utredes og behandles.** Ved S-CK tot > 5000 – 10000 U/l (spes. ved tydelig stigende verdier) anbefales følgende:

Strategi for å hindre / stanse utvikling av akutt tubulær nyresvikt

- **Aggressiv væskeresusitering**
 - Er svært viktig og må startes så tidlig som mulig:
 - Åpenbar hypovolemi korrigeres med **tilstrekkelig Ringer / Plasmalyte**. Crush-skader kan ha svært store væskebehov pga. sequestrering i skadede områder (10 – 12 liter /24 t).
 - Selv om store væskevolum kan øke tendensen til compartment syndrom er det viktig å **normalisere hemodynamikken** for å unngå renal hypoperfusjon og oppnå god timediurese.
- **Timediurese (TD) 200 – 300 ml/t** ønskes så lenge det er tydelig **myoglobinuri** (U-Blod : ≥ +++)
- **Furosemid** og andre loop-diuretica vil kunne øke urin flow i tubuli og derved hindre dannelse av obstruerende proteinkomplekser og nedsette toksiske effekter ved fortynning. Furosemid kan også benyttes til å konvertere fra anurisk/oligurisk til non-oligurisk nyresvikt.
- **Alkalisering av urin (U-pH ≥ 7)** er ikke vist å ha klinisk betydning før **S-CK tot > 30 000 U/l**. Alkalisering med **bikarbonat** kan forverre hypocalcemi symptomer og senke ionisert S-Ca⁺⁺. Systemisk alkalisering og økning av S-Ca⁺⁺ kan imidlertid være gunstig ved problematisk S-K ↑. **Acetazolamide** (Diamox), en karboanhydrasehemmer, nedsetter H⁺-ioner for aktivtransport til renale tubuli og øker derved utskillelsen av HCO₃⁻ → Alkalkisk urin, utskillelse av vann, Na, K. Systemisk skapes imidlertid en hypercloræmisk acidose. Diamox kan derfor brukes sammen med bikarbonat for å unngå problematisk systemisk alkalisering (B-pH ≥ 7,55, BE ↑) pga bikarbonat. (Ved salisylatforgiftning er acetazolamid kontraindisert da det kan øke toksisk effekt på hjernen)
- **Mannitol** gir osmotisk diurese med lignende effekter som furosemid, men medfører en betydelig volumbelastning med hyperosmolaritet ved oliguri og **anbefales ikke benyttet**.

PRAKTISK FORSLAG FOR HÅNTERING:

1. **Se etter utløsende årsak:** Ved tegn på ødematøs og hard konsistens av muskulatur. Vurder fasciotomi.
2. **Gi Plasmalyte 2000 ml første time** dersom ikke tegn på overhydrering / stuvningsvikt.
3. **Mer væske** vurderes ved utilfredstillende hemodynamikk (evt. vasoaktive medikamenter).
4. **Dersom TD > 200 ml :**
 - **Start Ringer/Glucose 5% (50/50) 300 ml/t** (evt. NaCl 0,45%-Gluc 2,5%, 300 ml/t gir 2-3 g/kg glucose/døgn)
 - Reguler infusjonshastighet videre til TD = 200 - 300 ml.
 - **Furosemid lavdose infusjon** kan vurderes ved overhydreringsproblem.

Dersom TD < 200 ml :

- **Start Ringer/Glucose 5% (50/50) 500 ml/t** dersom ikke overhydrert og gi
- **Furosemid 20 mg iv.**
- **CVK eller LiDCO monitorering** vurderes hvis hemodynamisk uavklart.

Neste time:

Dersom TD > 200 ml : Reguler infusjonshastighet videre for TD = 200 - 300 ml.

Dersom TD < 200 ml og pas. **velfylt** med god hemodynamikk (eks.: MAP ≥ 70 mmHg)

- **Start Furosemid-infusjon 40 mg/t** og monitorer for god hemodynamikk.
- **Senk væsketilførsel til Ringer/Glucose 5% (50/50) 50 - 100 ml/t** etter volumstatus.

Når TD = 200 – 300 ml : **Ringer/Glucose 5% (50/50) økes (≈ 300 ml/t)** for å oppretholde volumstatus. **Furosemid senkes** for å balansere mot TD = 200 - 300 ml.

 SØRLANDET SYKEHUS		Rabdomyolyse: utløsende årsaker og behandling · INT SSA			Side: 4 Av: 4
Dokumentplassering: II.SOA.AIO.SSA.2.1-26	Utarbeidet av: V Skogstrøm	Fagansvarlig: V Dokka	Godkjent dato: 25.02.2025	Godkjent av: Tone Kristin Hansen	Revisjon: 5.07

5. **Korrigerer elektrolytt forstyrrelser:** S-K ↑ Beh: inhal Ventolin 10 mg. Glucose/insulin. Forsert diurese S-Ca⁺⁺↓ korrigeres kun ved symptomer eller alvorlig S-K ↑↑. Dette for å unngå hypercalsemi i recovery fasen (30%)
6. **Ved S-CK total > 30 000 alkaliseres urinen:**
 - a. **NaHCO₃ 4,2% (= 500 mmol/l) 200-300 ml bolus** gis over 15 - 20 mim
 - b. **Acetazolamid 500 mg x 2 iv.** gis samtidig hvis BE > 0
 - c. **U-pH måles hver 4. time** og holdes ≥ 7 .
 - d. **B-HCO₃ < 28 eller U-pH < 7 :** Gi infusjon **NaHCO₃ 4,2%: 10-30 ml/t**
7. **Ved klart fallende CK-total og Normal urinfarge med U-stix Blod < +++ (opphør av myoglobinuri)**
Kan forsering og alkalisering av urinen avsluttes når utløsende årsak er reversert.
TD ≈ 100 ml/t oppretholdes.
8. **Dialyse (HD eller CRRT)** fjerner dårlig myoglobin fra serum pga. proteinets størrelse (17 kD), konfigurasjon og ladning, men dialyse kan være nødvendig for å korrigere **alvorlig hyperkalemi**, etablert **væskeoverskudd** og **uremisk acidose**.
En svensk pilotstudie viste imidlertid at CRRT med vanlig AN69-membran (Oxiris ST150) sammen med høy ultrafiltrasjonsrate (45-55 ml/kg/t) ga en myoglobin-clearance på 20 ml/min. Dersom konservativ behandling ikke fører frem i løpet av få timer kan man derfor forsøke tidlig oppstart av CRRT med citrat og gi blodflow på 200-300 ml/min, altså doble flowinnstillinger ut fra standard skjema. Obs! Høyt citrat-tilbud og fare for opphopning.
Ved høy S-K > 7-8 mmol/l brukes heparin og kaliumfrie dialysevæsker (Hemasol B0) og PBP-flow 2000-3000 ml/t) Dialyseflow økning ut over 1000 ml/t gir ikke økt myoglobin-clearance. (Sten Borgstrøm, Hasselbacken symposium 2013)
Et spesial Hi-Cutoff-filter: Septex® til CRRT har vist noe økt clearance i case reports. Ikke tilgjengelig ved SSA

Dersom høydose furosemid ikke reverserer oliguri etter 24 timers behandling avsluttes furosemid. **Plasmapherese** for fjerning av myoglobin fra serum er ikke vist å ha effekt og bør kun vurderes ved livstruende toksiske problemer. Det er case reports der 1,5 x blodvolumet er skiftet i 5 påfølgende dager i tillegg til dialyse.

REFERANSER:

1. Chavez LO et al. Beyond muscle destruction: a systematic review of rhabdomyolysis for clinical practice. Crit Care 2016 vol. 20 (1) p. 135 doi:10.1186/s13054-016-1314-5
2. Long B et al. An evidence-based narrative review of the emergency department evaluation and management of rhabdomyolysis. Am J Emerg Med 2019 Jan 02 Epub ahead of print doi:10.1016/j.ajem.2018.12.061

Kryssreferanser

Eksterne referanser