



UiT

NORGES  
ARKTISKE  
UNIVERSITET

Helsevitenskapelige fakultet

# Akutt nyreskade hos nyfødte innlagt på

## Nyfødt Intensiv UNN Tromsø

*Et 6,5-års materiale*

---

**Marte Skogedal Fløysand**

*Masteroppgave i medisin (MED-3950), mai 2019*

*Veileder: Claus Klingenberg*



## Forord

Dette er en studentoppgave som leveres som en del av medisinstudiet ved UiT Norges arktiske universitet. Dette er en retrospektiv studie som har som formål å belyse forekomst av og risikofaktorer for akutt nyreskade (Acute Kidney Injury – AKI) blant nyfødte innlagt på Nyfødt Intensiv ved UNN.

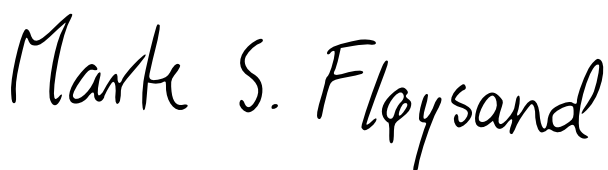
Jeg har tidligere arbeidet som barnepleievikar ved Barsel og Føden, både ved UNN og ved Stavanger Universitetssykehus. Her har jeg møtt stort sett friske nyfødte, men innimellom hatt møter med mødre til syke nyfødte eller nyfødte som under oppholdet fikk behov for intensiv behandling. Jeg synes nyfødtmedisin er et spennende felt, og ønsket å lære mer om det gjennom å skrive en oppgave innenfor feltet.

Høsten 2017 kontaktet jeg Claus Klingenberg, som foreslo AKI-temaet. Prosjektplanen ble ferdigstilt høsten 2017. Datainnsamling ble startet sommeren 2018 og ferdigstilt ila høsten. Dette etter at Claus hadde sortert ut de aktuelle pasientene fra data tilsendt fra Medisinsk Biokjemi UNN, samt laget et skjema med variabler i SPSS. Våren 2019 har blitt brukt på å ferdigstille oppgaven.

Takk til veileder Claus Klingenberg for å ha gjort datainnsamlingen så enkel som mulig og gode tilbakemeldinger underveis.

Når anledningen byr seg ønsker jeg også å takke kjæresten min Kristoffer som har lest korrektur og gitt tilbakemeldinger, og min gode venninne Åshild som har holdt meg med selskap på lesesalen våren 2019.

Bergen, 01.06.19



Marte S. Fløysand

# Innholdsfortegnelse

<b>Forord</b> .....	<b>I</b>
<b>Sammendrag</b> .....	<b>III</b>
<b>Begrepsforklaringer og forkortelser</b> .....	<b>IV</b>
<b>1 Innledning</b> .....	<b>1</b>
1.1 Neonatal nyrefysiologi.....	1
1.2 Insidens .....	2
1.3 Årsaker og risikofaktorer .....	2
1.4 Diagnostikk .....	3
1.5 Behandling .....	4
1.6 Utfall og prognose .....	6
<b>2 Formål</b> .....	<b>6</b>
<b>3 Materiale og metode</b> .....	<b>7</b>
3.1 Studiedesign og setting: .....	7
3.2 Definisjon av AKI og non-AKI: .....	7
3.3 Identifikasjon av aktuelle pasienter: .....	7
3.4 Datavariabler registrert: .....	7
3.5 Statistikk .....	8
3.6 Etikk/godkjenninger.....	8
<b>4 Resultat</b> .....	<b>9</b>
4.1 Fødselsvekt, gestasjonsalder og perinatal asfyksi.....	9
4.2 Hoveddiagnoser .....	10
4.3 Kreatininmålinger, diuresemål og ultralyd (diagnostikk).....	10
4.4 Acidose, ødemer og elektrolyttforstyrrelser (symptomer).....	11
4.5 Behandling .....	11
4.6 Utskrivningsstatus, oppfølging og kronisk nyresvikt .....	11
<b>5 Diskusjon</b> .....	<b>12</b>
<b>6 Konklusjon</b> .....	<b>17</b>
<b>Referanseliste</b> .....	<b>18</b>
<b>Figurer og tabeller</b> .....	<b>20</b>
<b>Vedlegg</b> .....	<b>29</b>
Vedlegg 1 – gradeskjema 1 .....	29
Vedlegg 2 – gradeskjema 2 .....	30
Vedlegg 3 – gradeskjema 3 .....	31
Vedlegg 4 – gradeskjema 4 .....	32
Vedlegg 5 – gradeskjema 5 .....	33
Vedlegg 6 – Godkjenning fra Personvernombudet.....	34

## Sammendrag

**Bakgrunn:** Akutt nyreskade (AKI) hos nyfødte bidrar til økt mortalitet og morbiditet blant nyfødte innlagt på Nyfødt Intensiv. På grunn av ulike kriterier for å måle AKI, varierer den rapporterte insidensen i denne befolkningsgruppen. Det er flere trekk med nyfødtes nyrefysiologi som gjør dem utsatt for akutt nyreskade, blant annet hemodynamiske forandringer ved fødsel, lav glomerulær filtrasjon (GFR), umoden tubulusfunksjon og varighet av nefrogenesen. Predisponerende faktorer kan gi økt risiko for å utvikle AKI, slik som perinatal asfyksi, sepsis, prematuritet, medfødte hjertefeil og nefrotoksiske legemidler. Formålet med denne oppgaven er å undersøke forekomst av AKI ved Nyfødt Intensiv ved Universitetssykehuset Nord-Norge, samt kartlegge risikofaktorer, behandling og utfall.

**Metode:** Pasienter med kreatininnivåer over 44  $\mu\text{mol/L}$  har blitt hentet ut fra registeret til Medisinsk Biokjemisk avdeling på UNN, og ved hjelp av NPR-nummer har opplysninger om pasientene blitt hentet ut fra journalsystemet DIPS og opplysningene blitt registrert etter løpenummer i SPSS. Statistiske analyser, Kji-kvadrat og Fisher exact og Mann Withney U-test, for å undersøke assosiasjon mellom gruppene har blitt utført ved hjelp av SPSS.

**Resultater:** Totalt 180 pasienter fra laboratoriets data hadde to eller flere målinger over  $\mu\text{mol/L}$ . Av disse var det 34 som oppfylte diagnosekriteriene for AKI ved å ha kreatininstigning på  $>25 \mu\text{mol/L}$ . Det var økt forekomst av AKI blant premature  $< 28$  uker, de med hypotermibehandlet asfyksi og det var i snitt en lavere Apgar-score i denne gruppen. Acidose, hyperkalemi, hyponatremi og ødemer ble hyppigere registrert i AKI-gruppen, og denne gruppen hadde også oftere behov for diuretika-behandling og Na-korreksjon.

**Konklusjon:** Jeg fant en lavere forekomst av AKI ved UNN enn det som er rapportert i andre studier på lignende populasjon. Risikofaktorer assosiert med AKI er prematuritet  $<28$  uker og hypotermibehandlet asfyksi, samt hyponatremi, hyperkalemi, acidose og ødem. Langtidskonsekvenser av AKI i nyfødtperioden bør følges videre.

## Begrepsforklaringer og forkortelser

ACE	Angiotensin converting enzyme
AKI	Acute kidney injury, akutt nyreskade
Anuri	Ingen urinproduksjon
Apgar-score	Scoringsverktøy for å vurdere den nyfødtes tilstand etter fødsel, 0-10 poeng
AWAKEN	Assessment of Worldwide Acute Kidney injury Epidemiology in Neonates
FV	Fødselsvekt
GFR	Glomerulær filtrasjonsrate
GA	Gestasjonsalder
KDIGO	Kidney Diseases: Improving Global Outcomes
NSAIDs	Ikke-steroid antiinflammatoriske midler
Oliguri	Redusert urinproduksjon
Prematur	Nyfødte født før gestasjonsuke 37
RRT	Renal replacement therapy, nyreerstattende behandling
SGA	Small for gestational age, liten for svangerskapsalder
UNN	Universitetssykehuset Nord-Norge

# 1 Innledning

Akutt nyreskade (AKI), tidligere kalt akutt nyresvikt, er definert som en akutt reduksjon i nyrefunksjon som medfører opphopning av nitrogenholdige avfallsstoffer samt forstyrrelser i væske-, elektrolytt- og syre-basebalanse (1).

## 1.1 Neonatal nyrefysiologi

Det er flere trekk med nyfødtes nyrefysiologi som gjør at nyfødte barn er spesielt utsatt for AKI, blant annet hemodynamiske forandringer ved fødsel, lav glomerulær filtrasjon (GFR), umoden tubulusfunksjon og varighet av nefrogenesen. Nyrenes dannelse og utvikling starter i 5. gestasjonsuke og avsluttes i uke 34-36 (2). Etter dette skjer det ingen nydannelse av nefroner, men etter fødsel forsetter modningen av nyrene gjennom økning i permeabilitet, filtrasjonsoverflate og omfordeling av blodstrøm. Den nyfødtes nyre er den første måneden under store endringer og er derfor sårbar for hemodynamiske endringer (3).

Ved fødsel mottar nyrene 2-4 % av hjertets minuttvolum (HMV), sammenlignet med 20- 25% av hjertets minuttvolum hos voksne. Dette øker til rundt 6% av HMV etter 24 timer og 10 % etter første leveuke (1). Disse endringene skyldes økt renal perfusjonstrykk, økt systemisk blodtrykk og redusert nyrevaskulær motstand hvor prostaglandin og angiotensin II spiller en stor rolle.

GFR er lav rett etter fødselen. Forandringer som skjer i nyrenes blodgjennomstrømning bidrar til økt blodstrøm i nyrene, noe som videre fører til en økning i GFR de første leveukene (1). Det angis at terminfødte har GFR verdier rundt 10-20 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> de første levedøgn og stigende til 30-40 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> ved 2 ukers alder. Hos premature nyfødte er GFR både lavere og har en mer langsom økning enn hos nyfødte født til termin. Normalt nivå av GFR nås først ved 2 års alder.

Nyrenes konsentreringsevne utvikles også raskt i løpet av de første leveuker, men er ikke fullt utviklet før ved 12-18 måneders alder (1). Hos premature nyfødte er tubulærfunksjon langt mer umoden og de har nedsatt evne til å konsentrere urin samt og reabsorbere elektrolytter og proteiner.

## 1.2 Insidens

På grunn av ulike kriterier for å måle AKI, er insidensen varierende. Resultat fra publiserte studier viser en sprikende insidens mellom 3-71 % blant nyfødte innlagt på nyfødt intensivavdelinger (4). Høyere forekomst observeres hos subgrupper slik som premature, med lav fødselsvekt, nyfødte som gjennomgår hjertekirurgi, hadde asfyksi eller alvorlig infeksjon/sepsis (5). En stor multinasjonal studie, AWAKEN-studien (n = 2162), viser en insidens på 30% av syke nyfødte innlagt ved nivå III-IV nyfødt intensivavdelinger utvikler AKI (4).

## 1.3 Årsaker og risikofaktorer

Årsakene til AKI deles inn i prerenal, renal og postrenal årsak. Prerenal AKI skyldes utilstrekkelig blodstrøm til nyrene, og er den vanligste årsaken hos nyfødte (1). Det skyldes vanligvis hypovolemi eller reduksjon av effektiv sirkulasjon. Renal AKI skyldes skade på parenkymet i nyren. Dette kan enten være på grunn av vedvarende nedsatt blodstrøm, men kan også være forårsaket av for eksempel nefrotoksiske medikamenter (3). Postrenal AKI skyldes obstruksjon av urinstrømmen. Årsakene til postrenal AKI er normalt på grunn av anatomisk blæreobstruksjon eller bilaterale anomalier i nyrebekkenet eller ureteres.

Predisponerende faktorer kan manifestere seg som ulike kliniske tilstander som perinatal asfyksi, sepsis, prematuritet, medfødte hjertefeil, terapeutiske intervensjoner og visse nefrotoksiske legemidler (se tabell 1). Adekvat behandling av assosierte risikofaktorer og reduksjon i bruk av nefrotoksiske legemidler reduserer risikoen for AKI blant syke nyfødte (6). Det er derfor viktig å fokusere på disse risikofaktorene.

Perinatal asfyksi fører til redusert blodstrøm av vitale organer og gir økt risiko for AKI (6). Nyrene til nyfødte er sensitive for oksygenmangel, og redusert nyrefunksjon kan oppstå innen 24 timer etter iskemi, mens vedvarende redusert blodgjennomstrøm til nyrene kan føre til irreversibel kortikal nekrose. En av de mest vanlige komplikasjonene til perinatal asfyksi er redusert nyrefunksjon, og utvikling av AKI hos denne gruppen pasienter er assosiert med økt mortalitet og morbiditet (7).

Sepsis fører til hypotensjon på grunn av systemisk inflammasjon som igjen kan gi påvirkning på renal blodstrøm (8). I tillegg har man sett at AKI kan forekomme hos pasienter med sepsis

til tross for opprettholdelse av BT og renal blodstrøm, som kan tyde på direkte ødeleggelse av nyrene på grunn av effekter på mikrosirkulasjonen forårsaket av sepsis (1).

Nefrotoksiske legemidler kan påvirke nyrefunksjonen til den nyfødte, enten i fosterlivet gjennom mors legemiddelbruk eller ved administrering postnatalt (3). I fosterlivet kan det føre til påvirkning av nefrondannelse og modning, og gi økt risiko for utvikling av akutt nyreskade (9). NSAIDs, aciclovir, aminoglykosider og ACE-hemmere er eksempler på nefrotoksiske legemidler som blir brukt hos syke nyfødte, men også medikamenter som man brukes av mødre i svangerskapet. Ekstra uheldig er det ved bruk av flere nefrotoksiske legemidler samtidig. Blant nyfødte med persisterende ductus arteriosus som får gentamicin, vil NSAIDs behandling øke risikoen for AKI med rundt 6% (10). Aminoglykosidet gentamicin er førstevalg ved behandling av neonatal sepsis for dekning av Gram-negative bakterier (9). Aminoglykosider kan skade celler i proksimale tubulus, gi en ikke-oligurisk AKI og kan føre til elektrolyttforstyrrelser på grunn av dens effekt på tubulussystemet. NSAIDs hemmer prostaglandindannelsen, og motvirker derfor prostaglandinens effekt på dilatasjon av nyrens afferente arteriole. Hos nyfødte er denne mekanismen for opprettholdelse av GFR svært viktig i det vasokonstriktive miljøet som følger like etter fødsel (9).

Det er sett at prematuritet er en uavhengig risikofaktor for utvikling av akutt nyreskade grunnet ufullstendig nefrogenese og lavt nefronantall (6). Det er også diskutert om dette gjør premature mer utsatt for å utvikle kronisk nyresykdom senere i livet enn terminfødte.

#### 1.4 Diagnostikk

Diagnosen AKI baserer seg på en økende serumkreatinin og/eller en reduksjon i urinproduksjon. Det er forskjellige klassifikasjoner på AKI hos nyfødte. Neonatal AKI klassifikasjon fra Kidney Disease, Improving Global Outcomes (KDIGO) har blitt vurdert som tilfredsstillende for å fange opp tilfeller som avviker fra normalen (11). Enkelte studier hevder at serumkreatinin bør minimum stige til over 44  $\mu\text{mol/L}$ , samt oppfylle KDIGO-kriteriene, for å kalle det neonatal AKI (1). KDIGO-kriteriene er oppsummert i tabell 2.

Det er flere problemer med å basere diagnosen på kreatininverdier. Serumkreatinin hos nyfødte representerer maternalt kreatinin etter fødsel, og vil reflektere mors GFR i minst 72 timer (12).



Hos noen nyfødte, spesielt premature, vil man se en stigning i kreatinin i løpet av de første levedøgn. Dette skyldes tubulær tilbakestrøm av kreatinin over umodne tubulusceller.

Hos friske nyfødte vil kreatininnivået synke gradvis over de første ukene og stabilisere seg. Én enkelt måling av kreatinin er ikke noe presist mål på nyrefunksjon (GFR) i de første leveukene, men ved å følge målinger over tid kan man få verdifull informasjon. Et manglende fall eller gradvis økende kreatininverdier ( $> 25 \mu\text{mol/l/d}$ ) kan tyde på nyreskade med avtagende GFR.

Ved AKI hos nyfødte vil det vanligvis ta 48-72 timer før serumkreatinin stiger, i tillegg mener man at nyrefunksjonen må falle med 25-50% før kreatininen stiger (13). Dette kan bidra til en forsinkelse i diagnostisering ved bruk av kreatinin.

Urinproduksjonen kan være ikke-oligurisk, anurisk eller oligurisk ved AKI. Nyfødte har høyere totalt vanninnhold enn voksne. Spesielt hos premature nyfødte kan det totale kroppsvannet være så høyt som 80% av kroppsvekten (14). Denne forskjellen i kroppens vanninnhold, sammen med den umodne tubulære funksjonen, er grunnen til at nyfødte har høyere diurese enn andre aldersgrupper (15). Diurese er likevel viktig å monitorere, da væskeretensjon sammen med oligurisk AKI hos nyfødte har vist seg å være en uavhengig risikofaktor for svært dårlig prognose (14). Oliguri kan også skyldes dårlig væskeinntak eller upassende ADH-sekresjon hos syke nyfødte (3).

Til tross for begrensinger med å bruke kreatinin som markør for nyreskade hos nyfødte, er det dette som brukes i klinisk praksis. Det er uansett gode holdepunkter for at små endringer i serumkreatinin er assosiert med dårligere prognose (13).

## 1.5 Behandling

Målet ved behandling av akutt nyreskade hos nyfødte er å opprettholde homeostase inntil nyrefunksjon gjenopprettes, og dette gjøres ved å korrigere acidose, væske- og elektrolyttforstyrrelser og gi adekvat ernæring (14). Den underliggende årsaken til AKI hos en nyfødt bør bestemme behandlingsstrategi for hvordan gjenopprette nyrefunksjon, prerenale faktorer som hypovolemi, hypotensjon og hypoksemi bør raskt korrigeres (16). Postrenal obstruksjonen må oppheves. Ved renal årsak er det viktigste å unngå videre komplikasjoner gjennom korreksjon av acidose, væske- og elektrolyttbalanse. Bruk av nefrotoksiske legemidler

bør begrenses til det minimale og alternativer bør brukes dersom den nyfødte har høy risiko for å utvikle akutt nyreskade (14).

Nøye overvåking av væskebalansen er viktig, da nyfødte har et stort væsketap, spesielt premature, og uerstattet væsketap kan bidra til AKI (13). Målet med væskebehandling hos syke nyfødte er å gi nødvendig hydrering, ernæring, medisiner og blodprodukter, samtidig som man skal unngå dehydrering eller væskeretensjon.

Ved hypotensjon hos nyfødte er dopamin hyppig brukt som pressor, og dopamin har også effekt på blodgjennomstrømmingen til nyrene ved stimulering av D1-, D2- og D4-reseptorer i lav dose (14). Dopamin har ikke vist å ha innvirkning på overlevelse, men vist å gi forbigående bedring i urinproduksjonen og serumkreatinin.

Noen av elektrolyttforstyrrelsene som kan oppstå ved AKI er hyponatremi, hyperkalemi, hyperfosfatemi og hypokalsemi (14). Hyponatremi oppstår på grunn av overskudd av fritt vann. Tilførsel av  $\text{Na}^+$  bør unngås så langt det lar seg gjøre, væskerestriksjon og diuretika skal prøves først. Hyperkalemi er potensielt livstruende tilstand, og behandles stort sett med ionebyttestrategier som insulin- eller bikarbonatinfusjon eller evt tilskudd dersom det skulle være behov.

Selv om de fleste tilfellene av AKI hos nyfødte er non-oligurisk, vil noen nyfødte utvikle oligurisk/anurisk AKI med påfølgende væskeretensjon (13). Et behandlingsalternativ da er loop-diuretika, for eksempel furosemid, med samtidig væskerestriksjon. Diuretika har ikke vist og bedre prognosen for AKI, men ved overbelastning av væske med oliguri/anuri er det et rimelig terapeutisk alternativ i fravær av nyreerstattende behandling (RRT).

RRT, som hemodialyse og peritoneal dialyse, blir brukt svært sjelden på grunn av høy komplikasjonsrate og tekniske utfordringer som skyldes størrelse på kar og bukhule. Det kan være nødvendig dersom konservative tiltak ikke er tilstrekkelig for å behandle komplikasjonene til AKI (13). Det finnes ikke felles retningslinjer for slik behandling for denne pasientgruppen, men væskeretensjon uten effekt av diuretika er en av de vanligste indikasjonene på RRT, i tillegg til forstyrrelser i elektrolyttbalanse og metabolske forstyrrelser (14).

## 1.6 Utfall og prognose

Akutt nyreskade hos nyfødte er assosiert med høyere dødelighet og lengre sykehusopphold. AWAKEN-studien viser en fire ganger økt risiko for død dersom en nyfødt får AKI etter justering for komorbiditet og andre konfunderende faktorer (4). Utfallet av akutt nyreskade vil avhenge av underliggende årsak og alvorlighetsgrad av organskade (16). Nyfødte som utvikler ikke-oligurisk nyreskade har bedre overlevelse enn dem som utvikler oligurisk nyreskade.

Dyrestudier har vist at iskemisk nyreskade fører til multiorgandysfunksjon som involverer hjerte, lunge, lever, tarm og hjerne gjennom inflammatoriske mekanismer (17). Sarkar et al. gjennomførte en studie på nyfødte med asfyksi som ble hypotermibehandlet, og fant at unormale MR funn var mer hyppigere hos dem med AKI enn hos dem uten (17). Noe som kan tyde på en systemisk mekanisme ved nyreskade som kan påvirke andre organer, og som igjen kan være årsaken til lengre sykehusopphold og økt mortalitet.

Det er få studier som har sett på langtidsprognosen etter akutt nyreskade hos nyfødte, men enkelte studier har vist at premature med én eller flere AKI-episoder har økt risiko for utvikling av kronisk nyresvikt (9). En prospektiv kohortstudie viste økt risiko (RR 4.5 (1.2-17.1),  $p = 0.01$ ) for renal dysfunksjon hos premature som har hatt en eller flere episoder med AKI sammenlignet med dem uten AKI, 3-5 år etter innleggelsen på en nyfødt intensivavdeling (18).

## 2 Formål

Formålet med oppgaven er å vurdere forekomsten på AKI hos nyfødte barn innlagt Nyfødt Intensiv UNN i perioden januar 2012 til juni 2018, samt kartlegge risikofaktorer for AKI, hvilken behandling som ble gitt og utfall.

## 3 Materiale og metode

### 3.1 Studiedesign og setting:

Oppgaven er en retrospektiv studie av nyfødte innlagt på Nyfødt Intensiv ved UNN og som hadde to kreatininmålinger over 44  $\mu\text{mol/L}$ , i perioden 01.01.12-26.06.18.

### 3.2 Definisjon av AKI og non-AKI i denne oppgaven:

- AKI: Påvist kreatinin  $> 44 \mu\text{mol/L}$  i en prøve og en stigning  $> 25 \mu\text{mol/L}$  i en eller flere senere prøver tatt
- Non-AKI: Påvist kreatinin  $> 44 \mu\text{mol/L}$  i to prøver, men ikke en kreatinstigning  $> 25 \mu\text{mol/L}$  mellom to prøver.

### 3.3 Identifikasjon av aktuelle pasienter:

Fra Medisinsk Biokjemisk avdeling på UNN fikk vi tilsendt en Excel-fil med norsk pasientregister-nummer (NPR-nummer) på alle nyfødte barn som i studieperioden hadde fått tatt minst én -1 serumkreatinin analyse. Fra denne filen valgte vi ut de barna som hadde to kreatininverdier  $> 44 \mu\text{mol/L}$ , og disse ble gitt et løpenummer. Data fra disse pasientene (identifisert med NPR nummer) ble innhentet fra elektronisk pasientjournal, Distribuert Informasjons og Pasientdatasystem i sykehus (DIPS), og registrert i Statistical Package for the Social Sciences (SPSS), anonymisert og organisert etter tildelt løpenummer.

### 3.4 Datavariabler registrert:

Fødselsvekt, gestasjonsalder, Apgar-score ved 1 min, 5 min og 10 min. Barna ble delt inn i syv hoveddiagnostiske kategorier etter hva som var opplyst som hoveddiagnose i epikrisen: prematur  $< 28$  uker, prematur 28-31 uker, prematur 32-26 uker, asfyksi uten hypotermibehandling, asfyksi med hypotermibehandling, sepsis eller annen diagnose. Bidiagnoser ble også skrevet ned, samt om pasientene fikk diagnosen SGA og om diagnosen nyresvikt er blitt beskrevet i epikrise.

Antall kreatininmålinger og indikasjon for rekvirering av prøven, ble registrert. Første, andre og siste kreatininmåling ble oppgitt i prøvens verdi og tidspunkt den ble tatt etter fødsel (i timer). I tillegg ble det registrert om pasienten hadde hatt en kreatininstigning på  $> 25 \mu\text{mol/L}$  fra en prøve tatt tidligere.

Opplysninger om status rundt høyeste kreatininmåling ble registrert blant annet acidose ( $\text{pH} < 7,20$  eller  $\text{BE} < -8 \text{ mmol/L}$ ), hyperkalemi ( $\text{K} > 6,5 \text{ mmol/L}$ ), hyponatremi ( $\text{Na} < 130 \text{ mmol/L}$ ), ødemer, gitt gentamicin 24-48 timer før og om diurese ble monitorert. Informasjon om behandling av hyperkalemi med insulin eller betaagonist, og behandling av hyponatremi med væskerestriksjon, natriumtilførsel eller diuretika ble notert ned, eller om barna ble behandlet med diuretika på grunn av ødemer/væskeretensjon eller om det var gjennomført dialyse ved UNN eller ved et annet sykehus.

Det ble oppført data på om ultralyd av nyrer og urinveier ble gjort og eventuelt om det var funn. Det ble registrert om pasienten ble skrevet ut i live eller død, om det ble påvist nyre/urinveismisdannelser, påvist kronisk nyresvikt eller om det ble gjort noe oppfølging med hensyn til nyrefunksjonen til barna etter utskrivelse.

### 3.5 Statistikk

Statistiske data ble analysert ved hjelp av SPSS IBM for Mac versjon 25. Normalfordeling for de kontinuerlige variablene ble testet ved hjelp av Shapiro Wilk-test. Da ingen av dataene var normalfordelte ble kontinuerlige data presentert med median og interkvartilbredde (IKR). Mann Whitney U (non-parametrisk) test brukt til sammenligning av "AKI"-gruppen og "non-AKI"-gruppen for de kontinuerlige variablene. Kategoriske variabler ble oppgitt i antall og prosent. Kjikvadrat test (for store grupper) og Fisher exact test (for små grupper) ble brukt for å sammenligne kategoriske variabler. En p-verdi med mindre enn 0.05 ble vurdert som statistisk signifikant.

### 3.6 Etikk/godkjenninger

Før jeg startet med datainnsamling ble det søkt til Personvernombudet (PVO) om tillatelse til å hente ut retrospektive opplysninger fra pasientenes journal. PVO har godkjent dette med hjemmel i Forskrift om behandling av personopplysninger § 7-12, og finner at behandlingen av

personopplysningene vil være regulert av § 6 i Helseregisterloven og hjemlet etter Helsepersonelloven § 26 (se vedlegg 7).

## 4 Resultat

I studieperioden på 78 måneder (0.01.12-26.06.18) var det 1623 innleggelser av nyfødte under 2 måneders alder på seksjonen UNN. Fra Med Biokjemi UNN fikk vi tilsendt en liste med totalt 1568 kreatininmålinger tatt på 432 nyfødte fra denne studieperioden (omtrent 20 prøver per måned). Vi identifiserte 294 nyfødte innlagt på Nyfødt Intensiv i samme perioden som hadde én kreatininverdi  $> 44 \mu\text{mol/L}$ . Av disse hadde 180 (61%) to eller flere kreatininverdier  $> 44 \mu\text{mol/L}$ .

På de 114 nyfødte som kun hadde tatt én kreatininprøve med verdi  $> 44 \mu\text{mol/L}$  kunne man ikke følge kreatininutviklingen, og ble følgelig ikke tatt med videre i oppgaven. Disse hadde en median (IKR) kreatininverdi på 71 (57-80)  $\mu\text{mol/L}$ .

I epikrisene hadde 11 nyfødte barn blitt registrert med diagnosen akutt nyreskade, nyresvikt eller lignende. Vi fant at 34 nyfødte barn hadde en stigning i kreatinin på  $\geq 25 \mu\text{mol/L}$  fra en utgangsverdi  $> 44 \mu\text{mol/L}$ . Disse oppfylte dermed våre diagnosekriterier for AKI. Alle med registrert diagnose AKI i epikrisen hadde en kreatininstigning på  $\geq 25 \mu\text{mol/L}$ . Av de 34 som oppfylte diagnosekriteriene var det på bakgrunn av KDIGO-definisjonen, 27 nyfødte som hadde stadium 1 AKI, 3 nyfødte med stadium 2 og 4 med stadium 3.

De nyfødte med kreatininstigning  $\geq 25 \mu\text{mol/L}$  blir heretter omtalt som "AKI"-gruppen (n=34) og de uten denne kreatininstigningen blir omtalt som "non-AKI"-gruppen (n= 146).

### 4.1 Fødselsvekt, gestasjonsalder og perinatal asfyksi

Fødselsvekt varierte fra 317 til 5022 gram. Gjennomsnittsvekt (SD) ved fødsel var 2197 (1325) gram og median (IKR) var 1955 (897-3373) gram. Gestasjonsalder varierte fra 23 til 43 uker, det manglet tall på gestasjonsalder hos to av de nyfødte. Gjennomsnitt gestasjonsalder (SD) var 32,7 (6,3) uker og median (IKR) var 32,5 (27-39) uker. I utvalget var det 42 av 180 som ble

rapportert til å være SGA. Det var ingen statistisk signifikant forskjell mellom ”AKI”-gruppen (n=34) og ”non-AKI”-gruppen (n=146) gruppene med tanke på SGA, FV og GA (tabell 3).

I utvalget kan man se en assosiasjon mellom lav Apgar-score og AKI. Apgar-score varierte mellom ”AKI”- og ”non-AKI”-gruppen, og median Apgar-score i ”AKI”-gruppen var 2 poeng lavere ved 5 min og 1 poeng lavere ved 10 min (tabell 3). At lav Apgar-score kan påvirke kreatininstigning underbygges også av at det var statistisk signifikant forskjell på dem som hadde Apgar-score etter definisjonene for moderat og alvorlig asfyksi ved 5 min i ”AKI”- og ”non-AKI”-gruppen, hvor det var høyere andel med moderat eller alvorlig asfyksi i ”AKI”-gruppen.

## 4.2 Hoveddiagnoser

I utvalget var det flest nyfødte som hadde prematuritet < 28 uker som hoveddiagnose, deretter kom annen innleggelsesårsak, prematuritet i uke 28-31, ikke hypotermibehandlet asfyksi, hypotermibehandlet asfyksi, prematur uke 32-36 og færrest i utvalget hadde sepsis som hoveddiagnose. Det var få forskjeller mellom ”AKI”-gruppen og ”non-AKI”-gruppen når det gjaldt fordeling i de ulike hoveddiagnosene, bortsett fra at det var en høyere andel av barn med hypotermibehandlet asfyksi og premature < 28 uker i ”AKI”-gruppen. Prosentvis fordeling av hoveddiagnoser er vist i figur 2 og oppsummert i tabell 3.

## 4.3 Kreatininmålinger, diuresemål og ultralyd (diagnostikk)

Det ble tatt flere kreatininmålinger, målt en høyere maksverdi for kreatinin og høyeste kreatininmåling ble målt senere etter fødsel i ”AKI”-gruppen sammenlignet med ”non-AKI”-gruppen (tabell 4). Maksverdi for kreatinin ble i gjennomsnitt (SD) tatt 71 (145) timer etter fødsel og median (IKR) 32 (17-63) timer etter fødsel.

Diurese ble oftere monitorert og ultralyd av nyre og urinveier ble hyppigere utført hos ”AKI”-gruppen sammenlignet med ”non-AKI”-gruppen (tabell 4). Det var totalt funnet fem nyfødte barn som fikk påvist misdannelser i nyre og urinveier ved hjelp av ultralyd, ingen signifikant forskjell mellom de to gruppene.

#### 4.4 Acidose, ødemer og elektrolyttforstyrrelser (symptomer)

Acidose og hyponatremi forekom oftere blant pasientene i utvalget enn hyperkalemi, og ødemer beskrevet i nesten 40% av utvalget (tabell 5). Det var statistisk signifikant forskjell hyppigheten av elektrolyttforstyrrelser, acidose og ødemer mellom gruppene, hvor større andel av dem i ”AKI”-gruppen også hadde acidose, hyperkalemi, hyponatremi og ødemer, sammenlignet med ”non-AKI”-gruppen.

#### 4.5 Behandling

Hyponatremi måtte oftere korrigeres hos ”AKI”-gruppen enn ”non-AKI”-gruppen, mens det var ingen signifikant forskjell mellom gruppene når det gjaldt korreksjon av hyperkalemi. Det ble gitt mer diuretika til dem med AKI enn til dem uten AKI. Kun én av pasientene fikk dialyse på UNN, og ingen fikk dialyse ved andre sykehus i Norge.

Nesten halvparten av pasientene i utvalget hadde fått gentamicin (nefrotoksiske legemiddel) 24-48 t før maks kreatinin (tabell 6). Det var ikke signifikant forskjell i bruk av gentamicin i ”AKI”-gruppen vs. ”non-AKI”-gruppen.

#### 4.6 Utskrivningsstatus, oppfølging og kronisk nyresvikt

Det var 17 nyfødte (9,4 %) som døde under oppholdet, mens 163 (90,6 %) ble skrevet ut i live (tabell 7). Ingen signifikant forskjell i dødelighet i ”AKI”-gruppen eller ”non-AKI”-gruppen. Av dem som døde var 12 premature < 28 uker, tre hypotermibehandlet asfyksi, én ikke hypotermibehandlet asfyksi og én hadde annen hoveddiagnose. Av hoveddiagnosene var prematuritet < 28 uker statistisk signifikant assosiert med dødelighet. Høyere andel av dem som døde var også acidotisk, hadde hyperkalemi, hyponatremi eller ødemer.

Svært få pasienter i utvalget fikk nyreoppfølging i etterkant av innleggelsen, totalt i underkant av 4% av utvalget. Nyre eller urinveismisdannelser ble påvist hos fem pasienter og kun én fikk påvist kronisk nyresvikt (tabell 7).



## 5 Diskusjon

Hovedmålet med oppgaven var å kartlegge forekomsten av AKI blant nyfødte innlagt på Nyfødt Intensiv ved UNN. I dette utvalget ble KDIGO-kriteriene brukt for å definere AKI (tabell 2), og 34 nyfødte oppfylte da diagnosekriteriene for akutt nyreskade. Det var høyest forekomst av AKI blant premature < 28 uker og hypotermibehandlet asfyksi, og AKI-pasientene hadde lavere Apgar-score ved 5 og 10 min, og flere med AKI med acidose, hyponatremi, hyperkalemi og ødemer enn en kontrollgruppe på 146 barn som kun hadde lett forhøyet kreatinin, men ikke per definisjon AKI (non-AKI gruppen). De nyfødte med AKI fikk også oftere diuretika. Det var ikke forskjell mellom gruppene når det gjaldt dødelighet i dette utvalget.

Insidensen av AKI i utvalget utgjør 2,1% av totalt innlagte på Nyfødt Intensivavdelingen ved UNN i perioden (2012-2018), noe som viser en lavere insidens enn funn i andre studier hvor det rapporteres om en insidens fra 3-71% på nyfødt intensivavdelinger. Jetton et al. har i en stor multinasjonal og multisenter retrospektiv studie kommet fram til en insidens på omtrent 30 % (4). I deres utvalg (n=2162) har de kun sett på nyfødte innlagt ved nivå III og IV intensivavdelinger, som da omfatter de aller sykeste nyfødte barna, i tillegg har de ekskludert rundt halvparten av innlagte i perioden. Andre studier har ekskludert mindre syke nyfødte barn i utvalget ved for eksempel og bruke CRIB-II-score (kilde). Nyfødt Intensiv ved UNN har hatt 1623 innleggelser i studieperioden, 432 av disse har fått målt kreatinin. Nyfødt intensivavdelingen ved UNN er en mangfoldig avdeling, og kreatininmålinger blir utført rutinemessig på premature, de med asfyksi og på indikasjon ved redusert diurese eller elektrolyttforstyrrelser. Andre studier som ser på enkelte risikogrupper, slik som nyfødte med asfyksi, premature eller hjerteopererte, finner enda høyere insidens innad i disse subgruppene (5).

Inklusjonskriteriene i denne oppgaven var at pasientene skulle ha minst to kreatininmålinger over 44  $\mu\text{mol/L}$ , og dem som kun hadde én måling ble ekskludert. Andre studier som har sett på forekomst av AKI ved nyfødt intensivavdelinger, har hatt flere eksklusjonskriterier. For eksempel har andre studier ekskludert dem med målinger gjort før 48 eller 72 timers alder (8, 19). Dersom disse skulle blitt ekskludert i denne oppgavens data, ville det blitt et mer beskjedent utvalg. Det kan man se på grunn av median maksverdi av kreatinin er på 32 for hele utvalget (n=180) og 76 for dem med AKI. Bakgrunnen for denne type ekskludering er for å unngå og inkludere pasienter med kreatininprøver som reflekterer mors nyrefunksjon. KDIGO-kriteriene

tar heller ikke høyde for lett stigning eller manglende fall de første levedøgnene, som også kan være et tegn på redusert nyrefunksjon (11). Da svært mange av kreatininmålingene i dette utvalget er gjort før 72 timer etter fødsel, kan det være tilfeller av AKI, med lett kreatininstigning eller manglende fall, som ikke er blitt registrert. I tillegg var det flere nyfødte som hadde en kreatininstigning over 25  $\mu\text{mol/L}$  de første tre levedøgnene.

Kreatinin som markør på nyreskade alene har sine begrensninger spesielt hos nyfødte, som nevnt påvirkningen av mors kreatininverdi de første døgnene, men også daglige endringer i GFR, tubulær reabsorpsjon, forsinket reaksjon på redusert nyrefunksjon og endringer etter volumsstatus (20). Insidensen av AKI varierer også med antall målinger av kreatinin, jo flere målinger utført, desto flere tilfeller av AKI blir identifisert (19). Det kan være årsaken til at man finner høyere insidenstall i prospektive studier enn retrospektive studier. I denne oppgaven er det forskjell på antall kreatininmålinger tatt mellom AKI-gruppen og non-AKI gruppen. Dette er mer sannsynlig på grunn av økt monitorering ved mistanke om AKI eller etter bekreftet diagnose enn at de har fått diagnosen på grunn av økt antall målinger. Men det kan være at man hadde fanget opp flere AKI-tilfeller ved bredere monitorering.

I dette utvalget har vi ikke tatt hensyn til nyfødte som oppfyller oliguri-kriteriene for AKI alene (tabell 2). Dette kan bidra til funn av en lav insidens i utvalget. Shalaby et al. har i sin prospektive kohort funnet 3 av 120 med AKI som oppfyller oliguri-kriteriene alene, mens 99 oppfyller kreatininkriteriene alene og 18 oppfyller begge (19). Det vil si at 17,5 % i deres utvalg har en oligurisk AKI, men kun 5% av utvalget ville ikke bli fanget opp dersom man lot være å måle diurese. AWAKEN-studien påstår at dersom man ikke tar hensyn til oliguri ville insidensen blitt redusert med rundt en tredjedel i deres utvalg (4). I denne oppgaven har det kun blitt registrert om diurese ble monitorert eller ikke, og det kan derfor hende at noen tilfeller av oligurisk AKI ikke har blitt tatt med i "AKI"-gruppen. Diurese ble oftere monitorert i "AKI" gruppen vs. "non-AKI"-gruppen. Det kan jo tenkes at det er på grunn av en god del av de nyfødte har redusert timediurese og derfor er det nødvendig og monitorere, eller at det monitoreres på grunn av AKI er diagnostisert basert på kreatininmålinger og man følger derfor diurese.

Risikofaktorer assosiert med AKI inkluderer perinatale risikofaktorer, sepsis og nefrotoksiske medisiner. Perinatale risikofaktorer assosiert med utvikling av AKI inkluderer lav Apgar-score, behov for endotrakal intubering og lav navlestrengs-pH. I dette utvalget hadde nyfødte med

AKI høyere sannsynlighet for å vise tegn til stress ved fødsel, ved at de hadde lavere Apgar-score ved 5 og 10 min og høyere insidens AKI i gruppen med asfyksi med behov for hypotermibehandling. Dette samsvarer med funn i andre studier, hvor flere peker på en assosiasjon mellom perinatal asfyksi og AKI (8, 21, 22). Kirkley et al. finner i sitt utvalg fra AWAKEN-databasen at nyfødte med AKI og neonatal encefalopati hadde lavere Apgar score, behov for mer avansert resuscitasjon, hyppigere komplikasjoner i form av misfarget fostervann eller skulderdystoni og hadde oftere væskeretensjon (22). I tillegg viste denne studien at nyfødte med AKI hadde lavere kroppstemperatur som enten kunne skyldes at de oftere fikk hypotermibehandling eller at hypotermi i seg selv er en risiko for alvorlighetsgrad av sykdom hos nyfødte. Dersom sistnevnte hadde det vært interessant om hypotermibehandling i seg selv er en risiko for AKI. I vårt utvalg ser man ikke en assosiasjon mellom ikke-hypotermibehandlede og AKI.

Utvalget i min oppgave ble delt inn i syv hoveddiagnoser, hvor premature < 28 uker og asfyksi som fikk hypotermibehandling var de som var sterkest assosiert med AKI. Hos de andre prematur-gruppene, sepsis og annen diagnose fant man ikke noe forskjell mellom forekomst i "AKI"-gruppen og "non-AKI"-gruppen. Alle de nevnte diagnosene kan ha blitt registrert på flere pasienter under bidiagnoser, uten at det ble oppført som hoveddiagnose, og dette kan bidra til underregistrering av for eksempel sepsispasienten. I tillegg er det mange multisyke nyfødte barn, som kan ha flere enn en diagnose som årsak til at de utvikler AKI. Det er heller ikke registrert hva som kommer først av diagnose og akutt nyresvikt, noe som i hovedsak er aktuelt ved eventuell sepsis siden perinatale hendelser uansett debuterer før utvikling av AKI slik som asfyksi og prematuritet. Risikofaktorer for AKI utviklet etter første leveuke, såkalt sen-AKI, er blant annet sepsis(23).

Det er altså høyere forekomst av AKI hos premature < 28 uker. Premature er en utfordrende gruppe med hensyn til monitorering av nyreskade ved hjelp av kreatinin. Det skyldes tubulær tilbakestrøm av kreatinin på grunn av umoden tubulusfunksjon. Dette sammen med at mange av prøvene var tatt i perioden hvor kreatinin reflekterer mors GFR, kan ha bidratt til høyere forekomst av AKI i denne gruppen da disse har i gjennomsnitt høyest kreatinin ved tredje levedøgn (24).

Vi fant en relativt høy mortalitetsrate blant nyfødte med AKI (14,7%), men det var ingen signifikant forskjell mellom gruppen med AKI (14,7 %) og uten AKI (8,2 %). AWAKEN-

studien rapporterte om mortalitet på 10% blant nyfødte med AKI (4), Shalaby et al. fant en dødelighet på 28,3% (19) og Elmas et al. så høy som 61,9% (6). Sistnevnte så på AKI hos premature mellom 28-34 uker. På grunn av at oligurisk AKI er kjent for å ha svært dårlig prognose, kan det være at dersom det er noen uregistrerte oligurisk AKI-tilfeller hadde blitt med i utvalget, ville det vært en styrket assosiasjon mellom AKI og dødelighet. Dette underbygges av at man i oppgaven finner at acidose, elektrolyttforstyrrelser og ødemer er assosiert med mortalitet. Selewski et al. Viser at nyfødte med AKI har større sannsynlighet for væskeretensjon hele den første leveuken, enn de uten AKI (25). Men væskeretensjon finnes også blant nyfødte uten AKI, og det alene har negativ innvirkning på utfallet.

I epikrisene til de nyfødte var det kun 11 stykker som fikk diagnosen AKI. Jeg fant imidlertid at det oftere ble monitorert diurese, tatt ultralyd av nyre/urinveier og tatt flere kreatininmålinger hos nyfødte med AKI. Det er derfor mer trolig at så få fikk diagnosen sin på epikrisen skyldes en underrapportering snarere enn en underdiagnostisering av akutt nyreskade. Cleper et al fant også en underrapportering og underdiagnostisering av AKI ved en nyfødt intensiv avdeling i Israel, spesielt blant premature (8). Dette kan tenkes at skyldes at man har med behandling av alvorlig syke nyfødte med langvarige opphold på intensivavdelingen med flere diagnoser og andre fokusområder enn nyrefunksjonen, spesielt ved utskrivelse. I tillegg mangler det en konsensus på diagnose og på hvordan nyfødte med en eller flere gjennomgått AKI-episoder skal følges opp med hensyn til nyrefunksjon etter utskrivelse. Av pasientene fra UNN var syv som ble fulgt opp etter utskrivelse ved UNN. For å unngå underrapportering, som man ser i dette utvalget, kunne eventuelt AKI defineres bedre som diagnosekode for nyfødte. Det er imidlertid problematisk at de nåværende diagnosekriteriene fra KDIGO baseres på empirisk definisjon og bedre markører enn kreatinin/diurese bør utvikles. Per i dag er ICD-10 diagnosekoden P96.0 Medfødt nyresvikt ikke nærmere definert, men ut ifra angivelsen om at den er medfødt kan den være vanskelig å benytte for ervervede hendelser. For ICD-10 diagnosekoden N17 Akutt nyresvikt er det heller ingen etablerte kriterier i Norge for hvordan den skal benyttes i nyfødtperioden.

En styrke ved prosjektoppgaven er at utvalget klart definert og systematisk gjennomgått, noe som reduserer risikoen for usystematisk bias. Det er likevel flere begrensninger med oppgaven da data er samlet retrospektiv med et relativt liten gruppestørrelser, og man kan kun etablere assosiasjoner og ikke årsakssammenheng. En retrospektiv studiemodell kan føre til at man ikke fanger opp alle tilfellene av AKI i perioden da man er avhengig av data som allerede er samlet

inn. Det kan være mangelfulle opplysninger i journalen, den kan inneholde feil eller dataene kan ha blitt feiltolket eller oversett ved journalgjennomgang. Kontroll-gruppen blir også noe kunstig da den består av nyfødte barn plukket ut på grunn av lett forhøyet kreatinin, men hadde ikke per definisjon AKI. Det var kun serumkreatinin-kriteriene som ble brukt for å definere AKI, og dette kan ha ført til at man har utelukket noen tilfeller og kontroll-gruppen vil da inneholde syke og assosiasjonene som her har blitt fremstilt må tolkes med forsiktighet.

## 6 Konklusjon

Insidensen av AKI blant nyfødte innlagt på Nyfødt Intensiv UNN i over 78 måneder var i min retrospektive studie 2,1 %. Dette er noe lavere enn hva andre studier har vist. I mitt utvalget er risikofaktorer assosiert med AKI prematuritet, lav Apgar-score/perinatal asfyksi, acidose, ødemer og elektrolyttforstyrrelser. De nyfødte med AKI ble oftere behandlet med diuretika og Na<sup>+</sup> korreksjon enn dem uten AKI.

Resultatene indikerer et behov for økt grad av standardisering av diagnosekriteriene, både på grunn av en underrapportering i journalene, men også på grunn av manglende samsvar med andre studier med hensyn til insidens. Videre hadde det vært interessant å se på langtidskonsekvenser av AKI, samt kartlegge forekomst av AKI ved nyfødt intensivavdelinger ved andre norske sykehus.

## Referanseliste

1. Selewski DT, Charlton JR, Jetton JG, Guillet R, Mhanna MJ, Askenazi DJ, et al. Neonatal Acute Kidney Injury. *Pediatrics*. 2015;136(2):e463.
2. Boubred F, Grandvuillemin I, Simeoni U. Pathophysiology of fetal and neonatal kidneys. In: Buonocore G, editor. *Neonatology: A Practical Approach to Neonatal Diseases* 2012. p. 1018-26.
3. Guignard JP, Ali US. Acute and Chronic Renal Failure in the Newborn Infant. *Neonatology: A Practical Approach to Neonatal Diseases* 2012. p. 1027-39.
4. Jetton JG, Boohaker LJ, Sethi SK, Wazir S, Rohatgi S, Soranno DE, et al. Incidence and outcomes of neonatal acute kidney injury (AWAKEN): a multicentre, multinational, observational cohort study. *The Lancet Child & Adolescent Health*. 2017;1(3):184-94.
5. Giovanni O, Angelica D, Paola N, Maria Elisabetta T, Danila M, Vassilios F. Acute kidney injury in neonatal age. *Journal of Pediatric and Neonatal Individualized Medicine*. 2014;3(2):e030246-e.
6. Elmas AT, Tabel Y, Ozdemir R. Risk factors and mortality rate in premature babies with acute kidney injury. *J Clin Lab Anal*. 2018;32(7):e22441.
7. Raina A, Pandita A, Harish R, Yachha M, Jamwal A. Treating perinatal asphyxia with theophylline at birth helps to reduce the severity of renal dysfunction in term neonates. *Acta Paediatr*. 2016;105(10):e448-51.
8. Cleper R, Shavit I, Blumenthal D, Reisman L, Pomeranz G, Haham A, et al. Neonatal acute kidney injury: recording rate, course, and outcome: one center experience. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2018:1-7.
9. Hanna MH, Askenazi DJ, Selewski DT. Drug-induced acute kidney injury in neonates. *Curr Opin Pediatr*. 2016;28(2):180-7.
10. Constance JE, Reith D, Ward RM, Balch A, Stockmann C, Korgenski EK, et al. Risk of nonsteroidal anti-inflammatory drug-associated renal dysfunction among neonates diagnosed with patent ductus arteriosus and treated with gentamicin. *Journal Of Perinatology*. 2017;37:1093.
11. Selewski D, Cornell T, Heung M, Troost J, Ehrmann B, Lombel R, et al. Validation of the KDIGO acute kidney injury criteria in a pediatric critical care population. *Intensive Care Medicine*. 2014;40(10):1481-8.
12. Filler CG, Guerrero-Kanan CR, Alvarez-Elías CA. Assessment of glomerular filtration rate in the neonate: is creatinine the best tool? *Current Opinion in Pediatrics*. 2016;28(2):173-9.
13. Nada A, Bonachea EM, Askenazi DJ. Acute kidney injury in the fetus and neonate. *Seminars in Fetal and Neonatal Medicine*. 2017;22(2):90-7.
14. Pandey V, Kumar D, Vijayaraghavan P, Chaturvedi T, Raina R. Non-dialytic management of acute kidney injury in newborns. *J Renal Inj Prev*. 2017;6(1):1-11.
15. Libório AB, Branco KMPC, Torres de Melo Bezerra C. Acute kidney injury in neonates: from urine output to new biomarkers. *BioMed research international*. 2014;2014:601568-.
16. Chua AN, Sarwal MM. Acute Renal Failure Management in the Neonate. *NeoReviews*. 2005;6(8):e369-e76.
17. Sarkar S, Askenazi DJ, Jordan BK, Bhagat I, Bapuraj JR, Dechert RE, et al. Relationship between acute kidney injury and brain MRI findings in asphyxiated newborns after therapeutic hypothermia. *Pediatric research*. 2014;75(3):431-5.
18. Harer MW, Pope CF, Conaway MR, Charlton JR. Follow-up of Acute kidney injury in Neonates during Childhood Years (FANCY): a prospective cohort study. *Pediatr Nephrol*. 2017;32(6):1067-76.

19. Shalaby MA, Sawan ZA, Nawawi E, Alsaedi S, Al-Wassia H, Kari JA. Incidence, risk factors, and outcome of neonatal acute kidney injury: a prospective cohort study. *Pediatr Nephrol.* 2018;33(9):1617-24.
20. Mehta RL, Kellum JA, Shah SV, Molitoris BA, Ronco C, Warnock DG, et al. Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. *Crit Care.* 2007;11(2):R31.
21. Alaro D, Bashir A, Musoke R, Wanaiana L. Prevalence and outcomes of acute kidney injury in term neonates with perinatal asphyxia. *African health sciences.* 2014;14(3):682-8.
22. Kirkley MJ, Boohaker L, Griffin R, Soranno DE, Gien J, Askenazi D, et al. Acute kidney injury in neonatal encephalopathy: an evaluation of the AWAKEN database. *Pediatr Nephrol.* 2019;34(1):169-76.
23. Charlton JR, Boohaker L, Askenazi D, Brophy PD, Fuloria M, Gien J, et al. Late onset neonatal acute kidney injury: results from the AWAKEN Study. *Pediatric research.* 2019;85(3):339-48.
24. Bateman DA, Thomas W, Parravicini E, Polesana E, Locatelli C, Lorenz JM. Serum creatinine concentration in very-low-birth-weight infants from birth to 34-36 wk postmenstrual age. *Pediatric research.* 2015;77(5):696-702.
25. Selewski DT, Akcan-Arikan A, Bonachea EM, Gist KM, Goldstein SL, Hanna M, et al. The impact of fluid balance on outcomes in critically ill near-term/term neonates: a report from the AWAKEN study group. *Pediatric research.* 2019;85(1):79-85.
26. *Metodebok i nyfødttmedisin.* Klingenberg C, editor. Tromsø: Universitetssykehuset Nord-Norge; 2017.



## Figurer og tabeller

**Tabell 1:** Årsaker og predisponerende faktorer til akutt nyreskade hos nyfødte.

Prerenal (85%)	Renal/parenkymal (11%)	Postrenal/obstruktiv (4%)
<b>Hypotensjon/hypovolemi/renal hypoperfusjon ved bl.a.:</b>	<b>Mulige årsaker:</b>	<b>Mulige årsaker:</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Asfyksi</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Progresjon av prerenal svikt</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Urethraklaffer</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sepsis/septisk sjokk</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Nefrotoksiske medikamenter (indometacin, aminoglykosid, pancuronium, etc.)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Blæreparese/paralyse ved asfyksi eller mye morfin</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Blødningstap</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Nyrevenetrombose (bilat.)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Alvorlig vesikoureteral refluks</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hjertesvikt</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Nyrearterietrombose (bilat.)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Utvendig kompresjon</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dehydrering</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Asfyksi med hypoksi (Akutt tubulær nekrose- ATN)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Bilat. stenoser i overgang nyrebekken-ureter eller ureter-blære</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• NEC</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• DIC</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Megacystis-megaureter</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Alvorlig RDS</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Medfødte misdannelser</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Nevrogen blære</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Etter kirurgi</li> </ul>		

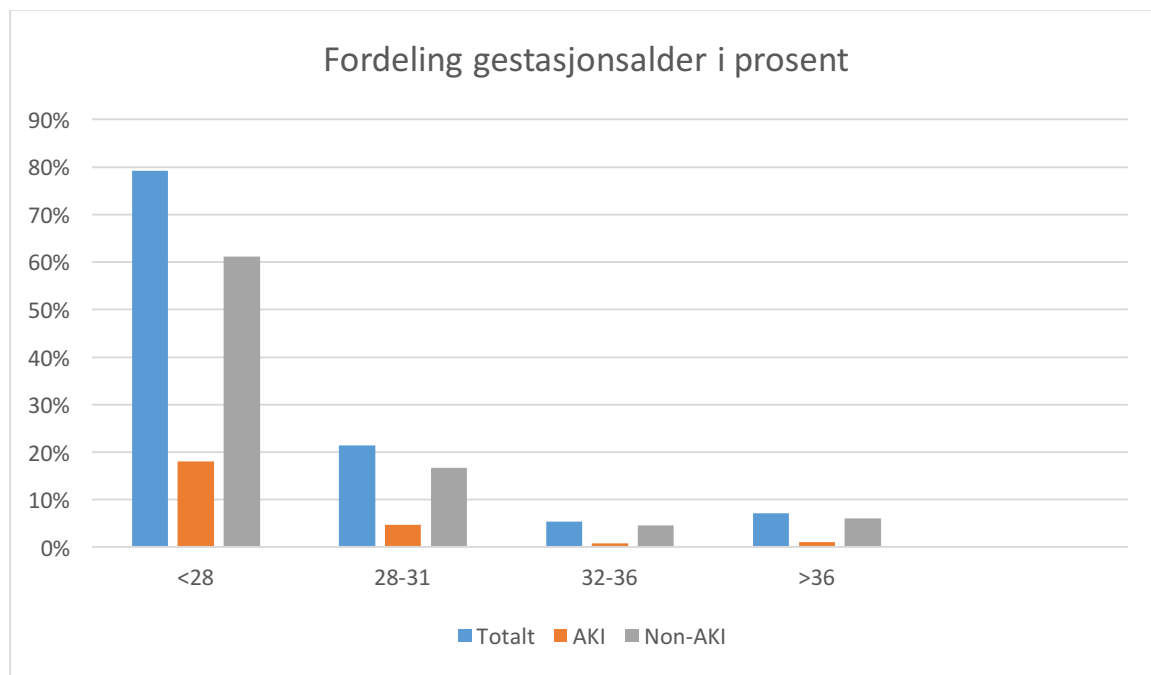
Hentet fra "Metodebok i nyfødttmedisin" (26)

**Tabell 2:** KDIGO-kriteriene for akutt nyreskade hos nyfødte

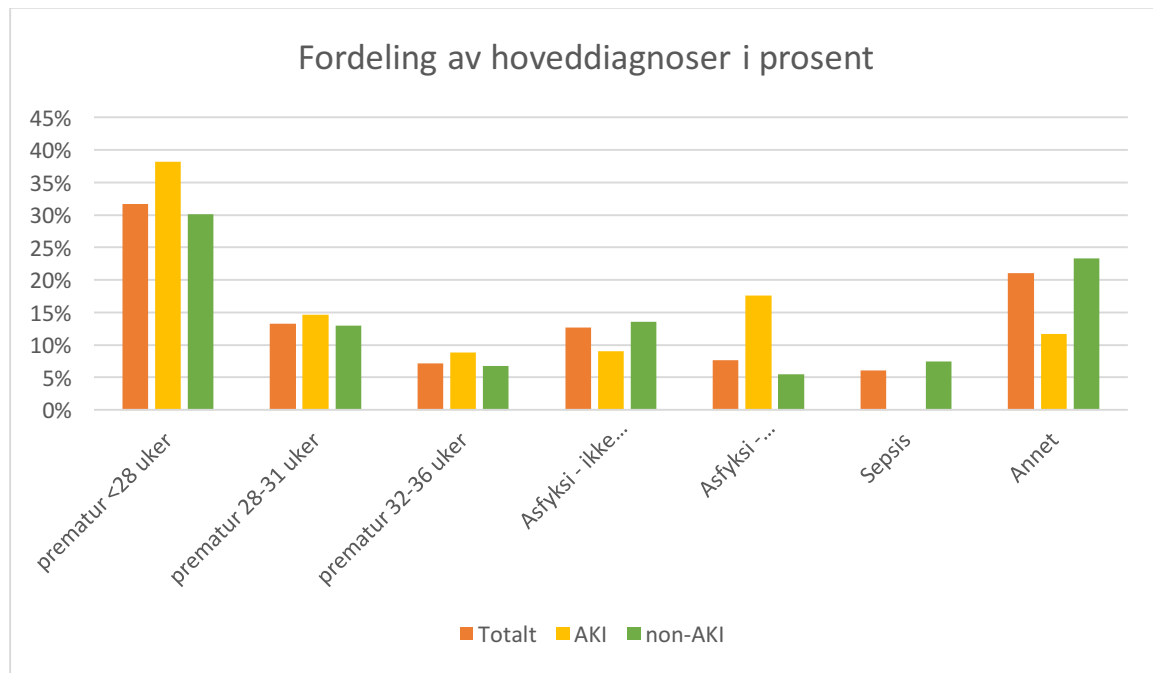
Stadium	Serum kreatinin	Diurese
0	Ingen endring eller økning < 25 µmol/L	≥ 0,5 ml/kg/t
1	Økning ≥ 25 µmol/L innen 48 timer <u>eller</u> Økning ≥ 1,5-1,9 x referanse/utgangsverdi innen 7 dager	< 0,5 ml/kg/t over 6 til 12 timer
2	Økning ≥ 2,0-2,9 x referanse/utgangsverdi	< 0,5 ml/kg/t i mer enn 12 timer
3	Økning ≥ 3 x referanse/utgangsverdi <u>eller</u> ≥ 221 µmol/L	< 0,3 ml/kg/t i mer enn 24 timer <u>eller</u> anuri i mer enn 12 timer

Selewski et al. (11)

**Figur 1:** Andel barn med AKI og non-AKI i forhold til totalt antall barn innlagt i studieperioden i forskjellige gestasjonsalder-grupper.



**Figur 2:** Hoveddiagnoser og fordeling i prosent av studiepopulasjonen: totalt, i AKI-gruppen og i non-AKI-gruppen.



**Tabell 3:** Fordeling og sammenligning av fødselsvekt, gestasjonsalder, SGA, perinatal asfyksi og hoveddiagnose blant ”AKI” vs. ”non-AKI”. \* p <0.05.

		<b>AKI</b> (n = 34)	<b>Non-AKI</b> (n=146)	<b>Total</b> (n=180)	<b>p-verdi</b>
<b>Fødselsvekt i gram median (IKR)</b>		1579 (745-3105)	2257 (944-3514)	1955 (897-3373)	0.117
<b>Gestasjonsalder i uker median (IKR)</b>		30 (25-38)	35 (27-39)	32,5 (27-39)	0.063
<b>SGA n (%)</b>		8 (23,5)	34 (23,3)	42 (23,3)	0.976
<b>1 min Apgar median (IKR)</b>		4 (1,5-5)	4 (2-7)	4 (2-7)	0.069
<b>5 min Apgar median (IKR)</b>		5 (3-7)	7 (5-8)	6 (4-8)	0.015*
<b>10 min Apgar median (IKR)</b>		7 (5-9)	8 (7-9)	8 (6-9)	0.016*
<b>Apgar &lt; 7 v/5min n (%)</b>		23 (67,7)	67 (45,9)	90 (50,0)	0.020*
<b>Apgar &lt; 3 v/5 min n (%)</b>		9 (26,5)	6 (41,1)	15 (8,3)	0.040*
<b>Apgar &lt; 7 v/10 min n (%)</b>		16 (47,1)	33 (22,6)	49 (27,2)	0.005*
<b>Apgar &lt; 3 v/ 10 min n (%)</b>		0 (0,0)	3 (2,1)	3 (1,7)	0.526
<b>Hoveddiagnose n (%)</b>	<b>Prematur &lt; 28 uker</b>	13 (38,2)	44 (30,1)	57 (31,7)	0.315
	<b>Prematur 28-31 uker</b>	5 (14,7)	19 (13,0)	24 (13,3)	0.782
	<b>Prematur 32-36 uker</b>	3 (8,8)	10 (6,9)	13 (7,2)	0.714
	<b>Asfyksi – ikke hypotermibehandlet</b>	3 (8,8)	20 (13,7)	23 (12,8)	0.576
	<b>Asfyksi - hypotermibehandlet</b>	6 (17,7)	8 (5,5)	14 (7,8)	0.028*
	<b>Sepsis</b>	0 (0,0)	11 (7,5)	11 (6,1)	0.128
	<b>Annen</b>	4 (11,8)	34 (23,3)	38 (21,1)	0.138

**Tabell 4:** Sammenligning av antall kreatininmålinger, høyeste kreatininmåling og når høyeste kreatininverdi ble målt i ”AKI”- og ”non-AKI”-gruppen. \* p<0.05.

		<b>AKI</b> (n=34)	<b>Non-AKI</b> (n=146)	<b>Total</b> (n=180)	<b>p-verdi</b>
<b>Antall kreatininmålinger tatt median (IKR)</b>		10 (4-14)	3 (2-6)	4 (2-8)	0.000*
<b>Maks kreatinin i µmol/L median (IKR)</b>		108,5 (97-131)	86 (76-98)	90 (78-106)	0.000*
<b>Tidspunkt maks kreatinin ble tatt i timer etter fødsel median (IKR)</b>		76 (33-146)	29 (15-50)	32 (17-63)	0.000*
<b>Monitort diurese n (%)</b>		31 (91,2)	102 (69,9)	133 (73,9)	0.011*
<b>Ultralyd nyrer n (%)</b>	<b>Påvist misdannelser</b>	2 (5,8)	3 (2,1)	5 (2,8)	0.239
	<b>Normal ultralyd</b>	12 (35,3)	14 (9,6)	26 (14,4)	0.000*
	<b>Totalt antall utførte UL</b>	14 (41,2)	17 (11,6)	31 (17,2)	0.000*

**Tabell 5:** Sammenligning av symptomer blant ”AKI” vs. ”non-AKI”, \* p-verdi < 0.05

	<b>AKI</b> (n=34)	<b>Non-AKI</b> (n=146)	<b>Totalt</b> (n= 180)	<b>P-verdi</b>
<b>Acidose v/maks kreatinin n (%)</b>	20 (58,8)	55 (37,7)	75 (41,7)	0,024*
<b>K&gt;6.5 v/ maks kreatinin n (%)</b>	8 (23,5)	14 (9,6)	22 (12,2)	0,039*
<b>Na &lt; 130 v/ maks kreatinin n (%)</b>	16 (47,1)	34 (23,3)	50 (37,8)	0,005*
<b>Ødemer beskrevet n (%)</b>	20 (58,8)	41 (28,1)	61 (33,9)	0,001*

**Tabell 6:** Behandling gitt, sammenlignet AKI vs. non-AKI gruppene. \*p < 0,05.

	<b>AKI</b> (n=34)	<b>Non-AKI</b> (n=146)	<b>Totalt</b> (n=180)	<b>P-verdi</b>
<b>Gentamicin n (%)</b>	19 (55,9)	66 (45,5)	85 (47,5)	0.276
<b>Diuretika n (%)</b>	17 (50,0)	30 (20,5)	57 (26,1)	0.000*
<b>Kalium-korreksjon n (%)</b>	4 (11,8)	5 (3,4)	9 (5,0)	0.067
<b>Na-korreksjon n (%)</b>	16 (45,1)	23 (15,8)	39 (21,7)	0.000*
<b>PD v/ UNN n (%)</b>	1 (2,9)	0 (0,0)	1 (0,6)	0.189



**Tabell 7:** Sammenlignet utfall og oppfølging blant ”AKI” vs. ”non-AKI”

	<b>AKI</b> (n=34)	<b>Non-AKI</b> (n=146)	<b>Totalt</b> (n=180)	<b>P-verdi</b>
<b>Død n (%)</b>	5 (14,7)	12 (8,2)	17 (9,4)	0.324
<b>Nyreoppfølging etter utskrivelse n (%)</b>	3 (8,8)	4 (2,7)	7 (3,9)	0.125
<b>Påvist nyre/urinveismisdannelser n (%)</b>	2 (5,9)	3 (2,1)	5 (2,8)	0.239
<b>Påvist kronisk nyresvikt n (%)</b>	1 (2,9)	0 (0,0)	1 (0,6)	0.189

# Vedlegg

## Vedlegg 1 – gradeskjema 1

Referanse:		Design: Kasus-kontroll-s	
Jetton JG, Boohaker LJ, Sethi SK, Wazir S, Rohatgi S, Soranno DE, et al. Incidence and outcomes of neonatal acute kidney injury (AWAKEN): a multicentre, multinational, observational cohort study. The Lancet Child & Adolescent Health. 2017;1(3):184-94.		Dokumentasjonsnivå	IIb
		GRADE	B
Formål	Materiale og metode	Resultater	Diskusjon/kommentarer
Beskrive epidemiologi av neonatal AKI, validere definisjonen av neonatal AKI, identifisere primære risikofaktorer for neonatal AKI, og undersøke bidraget fra væskebehandling til AKI-episoder og kortsiktige utfall, og økt sykdomslengde.	Nyfødte innlagt ved 24 nivå 2-4 NICUs i USA, Canada, Australia og India fra 1.januar 2014 til 31.mars 2014, ble inkludert i studien. Inklusjonskriterier var at den nyfødte skulle ha fått iv-væske i minst 48 timer. Eksklusjonskriterier var alder over 14 dager ved innleggelse, medfødt hjertefeil som krevde kirurgi innen første leveuke, dødelig kromosomavvik (inkludert trisomi 13, 18 og anencephaly) og død innen 48 timer. Totalt 4273 var screenet og 2189 ble inkludert i studien. Alle s-kreatininmålinger for studieperioden ble registrert hos alle deltagerne. Ellers ble dataene delt inn i fem komponenter	2162/4273 ble inkludert i studien. 2111/4273 ble ekskludert pga en eller flere eksklusjonskriterier. I tillegg ble 140 nyfødte fjernet pga manglende data til å bestemme en s-kreatinin eller diurese definisjon av AKI. 140 nyfødte ble fjernet på grunn av mangel på tilstrekkelige data for å bestemme enten en SCr- eller en UOP-AKI-status  <u>Insidens av AKI</u> Det var 605/2022 (29.9%) som hadde AKI etter s-kreatinin eller diuresekriteriene. <ul style="list-style-type: none"> <li>• 281 i stadium 1</li> <li>• 143 i stadium 2</li> <li>• 181 stadium 3</li> </ul> AKI i de ulike GA-gruppene var: 47,9% i GA >21 til <29 uker, 18,3 % i >28 til <36 uker og 36,7% i >35 uker.  <u>Årsaker til innleggelse</u> Prematur GA<35 uker: 52,1% Respirasjonssvikt: 46,1% Sepsis: 50,2%  <u>Utfall</u> Selv etter justering for potensielle konfundere, hadde nyfødte med AKI høyere mortalitet sammenlignet med dem uten (59/605 vs. 20/1417: p<0.001; justert OR=4,6 (95% CI =2,5-8,3) p<0.0001) og lengre sykehusopphold (justerte parametre estimerte 8,8 dager (95% CI: 6,1-11,5); p<0.0001).	<b>Sjekkliste:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Var kasus-kontrollgruppene rekruttert fra sammenliknbare befolkningsgrupper? JA</li> <li>• Er gruppene sammenliknbare i forhold til viktige bakgrunnsfaktorer? JA</li> <li>• Er kasusgruppens tilstand tilstrekkelig beskrevet/diagnosen validert? JA</li> <li>• Er kontrollgruppen fri for den aktuelle tilstanden/sykdommer? Usikkert</li> <li>• Har forfatterne tatt hensyn til viktige konfunderende faktorer i design/analyse? JA</li> <li>• Er eksponering for fare/skade/tiltak målt og gradert likt i gruppene?</li> <li>• Var den som målte eksposisjon blindet mht hvem som var kasus/kontroll? NEI</li> <li>• Var responsraten tilstrekkelig i begge grupper? JA</li> </ul> <b>Hva diskuterer forfatterne som.</b> <b>Styrke:</b> Største studien utført på AKI hos nyfødte. Multisenter. Samarbeid mellom neonatologer, nefrolog pediater og epidemiologeksperter. Analyse som justerer for potensielle konfundere. <b>Svakhet:</b> Retrospektive design vil trolig resultere i fravær av data for mange spedbarn, og dermed også AKI-tilfeller. Har prøv å justere for dette med å ta med pasientene med manglende data i beste/verste-senario for å vise at disse dataene ikke endrer signifikansen i resultatene. Definisjonen av AKI er fremdeles empirisk. Potensielle konfundere kan være oversett. Ikke kontrollert eller vurdert aspekt ved ulike helseinstitusjoner eller årstid, som kan gi variasjon i behandling, mortalitet og lengde på sykehusopphold. <b>Viser forfatterne til annen litteratur som styrker/svekker resultatene? JA</b> <b>Har resultatene plausible biologiske forklaringer? JA</b>
Konklusjon	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Grunnleggende demografiske opplysninger om mor, fødselen og barnet som alder, paritet, svangerskapskomplikasjoner, fødested, fødemåte, GA, FV, lengde og hodeomkrets, temperatur appar-score osv.</li> <li>• Daglig informasjon første uke om barnet; vekt, bt, HR, væskeinntak, væsketap, diurese, nefrotoksiske medisiner og labparametre.</li> <li>• Ukentlig informasjon fra første dag i uken, samme date som daglig første uken.</li> <li>• Utskrivningsdata: vekstparametre, medisiner ved utskrivelse, nyrediagnoser, RRT</li> <li>• Data om forlenget innleggelse over &gt;120 dager: årsak, høyeste og siste kreatinin.</li> </ul>		
Land	Australia, Canada, India og USA		
År data innsamling	2014		

## Vedlegg 2 – gradeskjema 2

<b>Referanse:</b> Shalaby MA, Sawan ZA, Nawawi E, Alsaedi S, Al-Wassia H, Kari JA. Incidence, risk factors, and outcome of neonatal acute kidney injury: a prospective cohort study. <i>Pediatr Nephrol.</i> 2018;33(9):1617-24.		<b>Design: Kohortstudie???</b>	
		Dokumentasjonsnivå	III
		GRADE	C
Formål	Materiale og metode	Resultater	Diskusjon/kommentarer
Studere insidens og utfall av neonatal AKI i et enkelt Saudi Arabisk senter, nivå 2/3 NICU (nyfødt intensiv).	Nyfødte innlagt på nyfødt intensiv, ble rekruttert til studien over en 12-måneders periode mellom januar 2015 og desember 2015. Nyfødte med manglende data, dem som døde innen 48 levetimer eller hadde medfødte nyre/urinveismisdannelser ble ekskludert fra studien.	330 pasienter ble screenet og av disse ble 116 ekskludert, totalt 214 inkludert i studien. Insidensen av AKI var 120/214 (56%). AKI-gruppen hadde signifikant lavere GA og FV enn ikke-AKI gruppen. Nyfødte med AKI uttrykte flere tegn på stress under fødsel, gjennom signifikant lavere apgar-score ved 1 og 5 min og høyere insidens av perinatal asfyksi. Insidens av sepsis og eksponering til nefrotoksiske legemidler var signifikant høyere blant nyfødte med AKI enn blant dem uten AKI.	<b>Sjekkliste:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Var gruppene sammenliknbare i forhold til viktige bakgrunnsfaktorer? <b>Ja</b></li> <li>• Er gruppene rekruttert fra samme populasjon/befolkningsgruppe? <b>Ja</b></li> <li>• Var de eksponerte individene representative for en definert befolkningsgruppe/populasjon? <b>Ja</b></li> <li>• Var studien prospektiv? <b>Ja</b></li> <li>• Ble eksposisjon og utfall målt likt og pålitelig i de to gruppene? <b>Ja</b></li> <li>• Ble mange nok personer i kohorten fulgt opp?</li> <li>• Er det utført frafallsanalyser?</li> <li>• Var oppfølgingstiden lang nok til å påvise positive og/eller negative utfall? <b>Ja</b></li> <li>• Er det tatt hensyn til viktige konfunderende faktorer i design/gjennomføring? <b>Ja</b></li> <li>• Er den som vurderte resultatene (endepunktene) blindet gruppetilhørighet? <b>Nei</b></li> </ul> <b>Hva diskuterer forfatterne som.</b> <b>Styrke:</b> Prospektiv, grundig datainnsamling <b>Svakhet:</b> Enkelt-senter studie, og funn trenger ikke å være representativt for andre nyfødt intensivavdelinger. Kreatinin er en dårlig markør for AKI hos nyfødte, derfor kan den sanne insidensen av AKI muligens være høyere enn rapportert. <b>Viser forfatterne til annen litteratur som styrker/svekker resultatene? Ja</b> <b>Har resultatene plausible biologiske forklaringer? Ja</b>
<b>Konklusjon</b>	Demografiske data ble samlet inn for alle de nyfødte, samt informasjon om baseline kreatinin og maksimum kreatinin, lengde av sykehusinnleggelse og mortalitet. Potensielle risikofaktorer ble evaluert og barna med GA <32 ble scoret etter CRIB II. Følgende ble registrert: Apgar score ved 1 og 5 min, perinatal depresjon, intraventrikulær blødning, PDA, sepsis, NEC og eksponering for nefrotoksiske medikamenter.	En riskanalyse (justert for GA, perinatal asfyksi, eksponering for nefrotoksiske legemidler og sepsis) viste at GA (RR, 4.8; 95% CI, 3-9) og perinatal asfyksi (RR 10; 95% CI, 2-46) var signifikant assosiert med risikoen for AKI.	
AKI hos mer enn halvparten av alle NICU innleggelsene. Nyfødte med AKI hadde lavere fødselsvekt, gestasjonsalder og var sykere ved fødsel. Derfor er tett monitorering av nyrefunksjon hos disse barna nødvendig både under og etter sykehusoppholdet.	Pasientene ble delt inn i AKI vs. ikke AKI grupper etter KDIGO-kriteriene.	Den totale mortalitetsraten var 34/120 (28,3%) blant nyfødte med AKI og 7% (7/94) blant dem uten AKI (p<0.001). Nyfødte med AKI hadde signifikant lengre antall liggedøgn (gjennomsnitt differanse på 14 dager, 95% CI, 5,5-23 dager). Median (IKR) liggedøgn var 13,5 (8-31) dager for ikke-AKI gruppen og 27 (14-45) dager for AKI gruppen.	
<b>Land</b>	Statistisk analyse ble gjennomført ved hjelp av IBM SPSS for Windows, versjon 20.	Etter justering for GA, AKI var signifikant assosiert med mortalitet (RR 5.4; 95% CI, 2-14). Liggedøgn var assosiert med GA, men ikke med AKI-insidensen.	
Saudi Arabia			
<b>År data innsamling</b>			
2015			

### Vedlegg 3 – gradeskjema 3

Referanse:		Design: Kasus-kontroll-s	
Cleper R, Shavit I, Blumenthal D, Reisman L, Pomeranz G, Haham A, et al. Neonatal acute kidney injury: recording rate, course, and outcome: one center experience. J Matern Fetal Neonatal Med. 2018:1-7		Dokumentasjonsnivå	III
		GRADE	C
Formål	Materiale og metode	Resultater	Diskusjon/kommentarer
<p>Vurdere registreringshyppigheten av AKI ved forfatterens nyfødt intensivavdeling, og identifisere kliniske trekk som kan øke bevisstheten på AKI hos helsepersonell ved avdelingen.</p>	<p>Deltakerne er hentet ut fra laboratoriet i Tel Aviv Sourasky Medical Center sine data. Inkludert alle nyfødte med målt kreatininverdi over 88 µmol/L ved over 48 timers alder, og som har minst to kreatininmålinger. Pasienter som hadde kreatininverdi som var i samsvar med deres gestasjonsalder, ble ekskludert fra studien, samt dem som døde innen 48 timer.</p>	<p>76 pasienter ble undersøkt, hvor 16 hadde serum-kreatinin innenfor fysiologisknivå i hht gestasjonsalder og ble ekskludert fra studien. En pasient døde 2. Levedøgn og ble også ekskludert. Totalt 59 ble inkludert i analysen.</p>	<p><b>Sjekkliste:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Var kasus-kontrollgruppene rekruttert fra sammenliknbare befolkningsgrupper? Nei</b></li> <li>• <b>Er gruppene sammenliknbare i forhold til viktige bakgrunnsfaktorer? Nei</b></li> <li>• <b>Er kasusgruppens tilstand tilstrekkelig beskrevet/diagnosen validert? Ja</b></li> <li>• <b>Er kontrollgruppen fri for den aktuelle tilstanden/sykdommer? Nei</b></li> <li>• <b>Har forfatterne tatt hensyn til viktige konfunderende faktorer i design/analyse? Ja</b></li> <li>• <b>Er eksponering for fare/skade/tiltak målt og gradert likt i gruppene? Nei</b></li> <li>• <b>Var den som målte eksposisjon blindet mht hvem som var kasus/kontroll? Nei</b></li> <li>• <b>Var responsraten tilstrekkelig i begge grupper? Nei</b></li> </ul> <p><b>Hva diskuterer forfatterne som.</b></p> <p><b>Styrke:</b> Representative data for dette enkelt-senteret.</p> <p><b>Svakhet:</b> Manglende data på enkelte pasienter, samt manglende data på diurese. Høy rate tvillingsvangerskap pga høy rate IVF-svangerskap i Israel, som igjen øker risikoen for medfødte misdannelser i nyre og urinveier. sammenlignet ikke med en GA-lik kontroll gruppe.</p> <p><b>Viser forfatterne til annen litteratur som styrker/svekker resultatene? Ja</b></p> <p><b>Har resultatene plausible biologiske forklaringer? Ja</b></p>
<b>Konklusjon</b>	<p>Data om mor: DM, HT, svangerskapskomplikasjoner, forløsningsmetode.</p> <p>Data hos barn: 1 og 5 min Apgar-score, fødselsvekt, gestasjonsalder, AGA eller SGA, årsak til NICU innleggelse, lengde på ventileringsstøtte og hvilke type, sepsis, PDA, behov for pressor, IVH, NEC, ROP, RDS, BPD og overlevelse.</p> <p>AKI episoder var registrert etter KDIGO-kriteriene. I tillegg ble det registrert info om antall kreatinin tatt, tidspunkt tatt, siste s-kreatinin, ultralyd funn (hvis gjennomført), AKI registrering i epikrise og om barnet fikk nyreoppfølging.</p>	<p>51 var premature og 8 terminfødte som oppfylte AKI-kriteriene. FV var signifikant lavere blant de premature vs terminfødte, men kun 13 av de premature var SGA. 22 av de premature som fikk AKI var tvillinger, og en av de terminfødte var tvilling. AKI ble rapportert i journalen hos 9/37 premature vs. 5/7 terminfødte.</p> <p>Mortalitet rate var dobbel så høy hos premature vs. terminfødte med AKI. Likevel var rapporteringsraten av AKI hos premature med AKI diagnosen signifikant lavere for premature enn for terminfødte nyfødte. 30 og 57% fikk utført bildediagnostikk under NICU-oppholdet. Som forventet UL av urinveier oftere utført hos nyfødte som hadde registrert AKI diagnose enn hos dem uten.</p> <p>Kun hos premature gruppen så man gjentagende AKI-episoder, hos 18 (35%) premature. Varighet av pustestøtte var signifikant assosiert med gjentagende AKI-episoder. Og sepsis assosiert med mortalitet, for premature (OR 1.25 (95 CI= 1.09-1.43), p&gt;0.001) og for terminfødte OR 4.65 (95% CI=1.26-17.2), p= 0.014</p>	
<b>Land</b>	Terminfødte og premature ble sammenlignet med hensyn på årsak, utfall og rapporteringsrate.		
<b>År data innsamling</b>			
1.januar 2010 til 31.desember 2015			

## Vedlegg 4 – gradeskjema 4

Referanse:		Design: Kasus-kontroll	
Sarkar S, Askenazi DJ, Jordan BK, Bhagat I, Bapuraj JR, Dechert RE, et al. Relationship between acute kidney injury and brain MRI findings in asphyxiated newborns after therapeutic hypothermia. <i>Pediatric research</i> . 2014;75(3):431-5.		Dokumentasjonsnivå	III
		GRADE	C
Formål	Materiale og metode	Resultater	Diskusjon/kommentarer
Målet med studien var å avgjøre om AKI under terapeutisk hypotermi kunne forutsi tilstedeværelsen av påfølgende unormale MR-funn knyttet til hypoksi/iskemi.	Medisinsk registrering av 88 hypotermibehandlede nyfødte som hadde hatt MRcaput ble vurdert. Alle nyfødte hadde s-kreatinin vurdert før nedkjøling; ved 24, 48 og 72 timer gjennom behandlingen; og så på 5. eller 7. levedøgn. KDIGO-kriteriene ble brukt til å klassifisere AKI. MR-bilder ble evaluert av en nevroradiolog som var blindet for pasientens sykehistorikk.  Datainnsamling inkluderte detaljer om prenatale eller intrapartumhendelser, inkludert registrering av mekoniummisfarget fostervann, forløsningsmetode og klinisk identifiserbar intrapartum hendelse (placentaabrudd, navlestrengsfremfall, vasa previa, rupturert livmor, respirasjonssvikt/hjertestans hos mor, vanskelig forløsning med skulderdystosi); laboratorievariabler for å vurdere alvorlighetsgraden av asfyksi, inkludert forekomst av asystoli ved fødselen, behov for brystkompresjon for gjenopplivning, Apgar-score på 0-3 ved 5 minutter, et fortsatt behov for gjenopplivning med endotrakeal eller maskeventilasjon ved 10 minutter etter fødselen og tilstedeværelse av alvorlig acidose definert som pH mindre enn 7,00 eller et underskudd på 16 mmol/l eller mer i en navlestrengsblodprøve eller en arteriell eller venøs blodprøve oppnådd innen 60 minutter fra fødselen; Egenskaper ved tidlig nyfødt kurs, inkludert igangsetting av klinisk anfallsaktivitet før hypotermi, unormal tidlig nevrologisk undersøkelse og det etterfølgende neonatalforløpet, inkludert detaljer om AKI hvis tilstede, behov for dialyse og funn på MR-caput.	MR-caput undersøkelsene var tilgjengelige for analyse hos 88 av 96 kjølte spedbarn. To nyfødte døde før MR kunne tas og de 6 andre fikk gjennomført annen type bildediagnostikk (kranial sonografi eller computertomografi) og ikke MR, disse ble ekskludert. AKI ble funnet hos 34/88 (39%) nyfødte med hhv 15, 7 og 12 som oppfyller KDIGO-kriteriene for grad 1, 2 og 3. Den gjennomsnittlige s-kreatinin var høyere i AKI-gruppen før starten av hypotermibehandlingen og gjennom hele behandlingen.  Unormale funn på MR var hyppigere hos nyfødte med AKI vs. nyfødte uten AKI (OR: 3.2; 95% CI: 1.3-8.2 p= 0.012). Andre variabler assosiert med unormale MR-funn inkluderte behov for brystkompresjoner under recussitering (OR 3.6; 95% CI: 1.5-8.8; p= 0.004), klinisk krampeanfallet (OR 2.5; 95% CI: 1.05-6.1; P = 0.036), og fravær av spontane bevegelser (OR: 2.4; 95% CI: 1.0-6; P = 0.047). Kun AKI og behov for brystkompresjoner ble identifisert som uavhengig assosiert med primær utfallet (unormale MR-funn).	<b>Sjekkliste:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Var kasus-kontrollgruppene rekruttert fra sammenliknbare befolkningsgrupper? Ja</li> <li>• Er gruppene sammenliknbare i forhold til viktige bakgrunnsfaktorer? Ja</li> <li>• Er kasusgruppens tilstand tilstrekkelig beskrevet/diagnosen validert? Ja</li> <li>• Er kontrollgruppen fri for den aktuelle tilstanden/sykdommer? Nei</li> <li>• Har forfatterne tatt hensyn til viktige konfunderende faktorer i design/analyse? Ja</li> <li>• Er eksponering for fare/skade/tiltak målt og gradert likt i gruppene? Ja</li> <li>• Var den som målte eksponisjon blindet mht hvem som var kasus/kontroll? Ja</li> <li>• Var responsraten tilstrekkelig i begge grupper? Ja</li> </ul> <b>Hva diskuterer forfatterne som.</b> <b>Styrke:</b> Funn er konsistent med det som tidligere er rapportert i litteraturen. <b>Svakhet:</b> Lite utvalg, retrospektiv. <b>Viser forfatterne til annen litteratur som styrker/svekker resultatene? ja</b> <b>Har resultatene plausible biologiske forklaringer? ja</b>
Konklusjon	AKI er en uavhengig assosiert faktor for risikoen for tilstedeværelse av hypoksisk-iskemiske lesjoner på MR hos hypotermibehandlede nyfødte. Selv etter kontrollering for konfunderende faktorer, hadde dem med AKI 2.9 ganger høyere odds for unormalt MR funn enn hos dem uten AKI.		
Land	USA		
År data innsamling	2012		

## Vedlegg 5 – gradeskjema 5

Referanse:		Design: Kasus-kontroll-s	
Elmas AT, Tabel Y, Ozdemir R. Risk factors and mortality rate in premature babies with acute kidney injury. J Clin Lab Anal. 2018;32(7):e22441.		Dokumentasjonsnivå	IIb
		GRADE	B
Formål	Materiale og metode	Resultater	Diskusjon/kommentarer
Denne studien skal finne ut av forekomst av AKI hos premature nyfødte (ELBW) og studere prenatale og postnatale risikofaktorer assosiert med AKI i ELBW babyer. Samt hvilke av disse som er forbundet med dødelighet og sykelighet.	114 premature barn med gestasjonsalder mellom 28 og 34, og som var innlagt på nyfødt intensiv avdelingen mellom november-12 og april-13, ble inkludert. Disse ble fulgt prospektivt for AKI utvikling de første 7 postnatale dagene med serum kreatininmålinger hver annen dag. 8 stk ble tatt ut av studien da de ikke hadde tilstrekkelige data på s-kreatinin eller diurese Eksklusjonskriterier: nyre/urinveis misdannelser, kromosomavvik, død <72 timer etter fødsel, mor med nyresvikt.	AKI forekom hos 21 av 105 (20%) premature babyer, og dødeligheten hos disse var 61,9%. Lavere GA, lavere Apgar score på 5 min, lavere sBT og bruk av ionotropisk medisin var uavhengige risikofaktorer for utviklingen av AKI hos premature babyer (p<0.05). Oliguri, preklampsi, resusitasjon ved fødselen, lavere diastolisk bt, PDA, ionotropisk medisin og furosomidbehandling ble assosiert med dødelighet (p<0.05).	<p><b>Sjekkliste:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Var kasus-kontrollgruppene rekruttert fra sammenliknbare befolkningsgrupper? Ja</b></li> <li>• <b>Er gruppene sammenliknbare i forhold til viktige bakgrunnsfaktorer? Ja</b></li> <li>• <b>Er kasusgruppens tilstand tilstrekkelig beskrevet/diagnosen validert? Ja</b></li> <li>• <b>Er kontrollgruppen fri for den aktuelle tilstanden/sykdommer? Ja</b></li> <li>• <b>Har forfatterne tatt hensyn til viktige konfunderende faktorer i design/analyse? Ja</b></li> <li>• <b>Er eksponering for fare/skade/tiltak målt og gradert likt i gruppene? Ja</b></li> <li>• <b>Var den som målte eksposisjon blindet mht hvem som var kasus/kontroll? Nei</b></li> <li>• <b>Var responsraten tilstrekkelig i begge grupper? Ja</b></li> </ul> <p><b>Hva diskuterer forfatterne som.</b></p> <p><b>Styrke:</b> utført multivariate analyse for å bestemme risikofaktorer for AKI, uavhengig av konfunderende faktorer.</p> <p><b>Svakhet:</b> retrospektiv studie basert på informasjon i journaler. Kan ikke følge dem over lengre tid, derfor ikke si noe om langtidsprognoser og dem som utvikler sent AKI. Serum kreatinin ble målt med 48-72 timers intervall, som kan ha gitt høy prevalens. Enkelt senter data, gjør studien mindre generaliserbar.</p> <p><b>Viser forfatterne til annen litteratur som styrker/svekker resultatene? Ja</b></p> <p><b>Har resultatene plausible biologiske forklaringer? Ja</b></p>
Konklusjon	Demografiske og perinatale karakteristika ble rapportert: GA, kjønn, FV, SGA, forløsningsmåte, intubering eller resusitasjon ved fødsel, apgar score etter 1 og 5 min, BT.		
AKI er vanlig blant premature babyer. Lavere GA, lav 5 min apgar, lavt sBT og å få ionotropisk støtte er assosiert med AKI. KDIGO-gradering, lavere sBT, oliguri, preklampsi/eklampsi, stor PDA, ionotropisk støtte og furosemide-behandling er assosiert med høyere mortalitet blant barn med AKI.	Andre data ble også samlet inn: blodgass ved innleggelse, bruk av mekanisk ventilasjon, steroider, surfaktant, CVK, oliguri. Diurese ble målt for 8-timers intervall. Sykdommer registrert: RDS, sepsis, alvorlig asfyksi, pneumothoraks, IVH, VHD, NEC, MAS, hyperbilirubinemi. Behandling: NSAIDS, surfaktant, diuretika, ionotropiner, antibiotika og soppmidler.		
Land	Karakteristika hos mor som alder, gravida og paritet, forløsningsmåte.		
Tyrkia			
År data innsamling	Blodprøver ble tatt 1., 3. Og 7. Levedøgn.		
Nov.2012-apr.2013	KDIGO-kriteriene ble brukt for å definere AKI.		

## Vedlegg 6 – Godkjenning fra Personvernombudet



UNIVERSITETSSYKEHUSET NORD-NORGE  
DAVVI-NOROGGA UNIVERSITEHTABUOHCCVISSU

HELSE



PERSONVERNOBUD

Claus Klingenberg  
Barneavdelingen

Deres ref.:

Vår ref.:  
2018/3850

Saksbehandler/dir.tlf.:  
Kristin Andersen/77626506

Dato:  
29.6.2018

### GODKJENNING AV BEHANDLING AV PERSONOPPLYSNINGER

Det vises til Meldeskjema for forskningsprosjekt, kvalitetsprosjekt og annen aktivitet som medfører behandling av personopplysninger som er melde- eller konsesjonspliktig i henhold til helseregisterloven og personopplysningsloven med forskrifter, mottatt 24.6.2018

Meldingen gjelder prosjektet/registeret:

**Nr. 02102**

**Navn på prosjektet:** Akutt nyreskade hos nyfødte barn innlagt Nyfødt Intensiv UNN i perioden 2012-2017 – et 6-års materiale

Prosjektet er et **student/kvalitetsprosjekt** hvor Universitetssykehuset Nord-Norge HF er behandlingsansvarlig.

**Formål:** «Formålet med prosjektet er å vurdere forekomsten av akutt nyreskade hos nyfødte barn innlagt på Nyfødt Intensiv UNN i perioden 2012-2017, samt se på risikofaktorer for akutt nyreskade, behandling og utfall.»

Personvernombudet (PVO) har vurdert prosjektet, og finner at behandlingen av personopplysningene vil være regulert av § 6 i Helseregisterloven og hjemlet etter Helsepersonelloven § 26.

PVO forutsetter at prosjektet gjennomføres i tråd med de opplysningene som er gitt, samt i henhold til Personopplysningsloven og Helseregisterloven med forskrifter. Videre forutsettes det at data anonymiseres etter prosjektavslutning ved at kodelista slettes.

PVO har på bakgrunn av og tilsendte meldeskjema med vedlegg registrert prosjektet og opprettet et eget område (mappe) på \\hn.helsenord.no\UNN-avdelinger\felles.avd\forskning (O:\) med navn **02102** hvor all data i forbindelse med prosjektet skal lagres.

I tillegg er det opprettet et område på \\hn.helsenord.no\UNN-avdelinger\felles.avd\forskning\key med navn **02102N** hvor nøkkelfil skal oppbevares. Tilgang til dette området er begrenset til kun å omfatte prosjektleder og den som prosjektleder definerer. PVO vil ha tilgang til området.

PVO gjør oppmerksom på at dersom prosjektet endres til annet formål enn det som er nevnt i meldingen, må dette meldes særskilt.

PVO skal ha melding når prosjektet er avsluttet. PVO skal også ha melding dersom data ikke er slettet eller ikke ferdig behandlet innen 3 år.

Med hjemmel i Forskrift om behandling av personopplysninger § 7-12 godkjenner PVO at behandlingen kan iverksettes.

Med vennlig hilsen

UNIVERSITETSSYKEHUSET NORD-NORGE HF

for Personvernombudet  
Kristin Andersen

Kopi: Klinikksjef Per Ivar Kaaresen