



Uit

NORGES
ARKTISKE
UNIVERSITET

Det helsevitenskapelige Fakultet

Behandling med aminoglykosider hos nyfødte og potensiell nyretoksisitet – oppfølging i skolealder

Sondre Woll Jørandli

MED-3950 masteroppgaven/Kull 2015 Tromsø: Profesjonsstudiet i medisin, juni 2020

Veileder: Professor Claus Klingenberg M.D., PhD



Forord

En stor takk til min veileder Claus Klingenberg for å ha introdusert meg til et spennende prosjekt, og for gode faglige diskusjoner og rådgiving underveis. I tillegg har han hjulpet med søknader og godkjenninger slik at jeg fikk mulighet til å jobbe med pasientdata. Jeg vil også takke Dagny Hemmingsen for gode råd underveis i arbeidet, og hjelp med tilgang til pasientdata. Jeg vil også takke min samboer som har lest korrektur på oppgaven.

Kristiansand 21. juni 2020

Sondre Woll Jørandli

Sondre Woll Jørandli

Innholdsfortegnelse

Sammendrag	IV
Forkortelser	V
1 Innledning.....	1
1.1 Aminoglykosider	1
1.1.1 Bivirkninger – ototoksisitet og nyretoksisitet	1
1.1.2 Eksponeringstid.....	2
1.2 Medikamentell nyretoksisitet	2
1.2.1 Introduksjon	2
1.2.2 Kausalitet.....	3
1.2.3 Akutt nyreskade (AKI).....	3
1.2.4 Glomerulær fenotype.....	4
1.2.5 Tubulær fenotype	4
1.2.6 Steinsykdom i urinveiene	4
1.3 Kronisk nyresykdom.....	5
1.3.1 Etiologi og epidemiologi ved CKD.....	5
1.3.2 Bruk av gentamicin og akutt/kronisk nyreskade	5
1.3.3 Diagnostisering av medikamentindusert CKD; biomarkører	7
1.3.4 Referanseverdier for KIM-1, NAG, PKR og AKR	9
1.3.5 Spoturin og biomarkører normalisert for kreatinin	10
2 Formål	11
3 Materiale og metode.....	11
4 Resultater.....	17
5 Diskusjon.....	19
6 Konklusjon	21

7	Referanser.....	22
8	Vedlegg	26
8.1	Tabeller.....	26
8.2	Figurer	32

Sammendrag

Bakgrunn

Gentamicin har en kjent nyretoksisk effekt, og noen studier har funnet at barn behandlet med gentamicin har økt risiko for å utvikle nyreskade. Vi ville undersøke om bruk av aminoglykosider i nyfødtp perioden ga subklinisk tegn på nyresykdom i skolealder, vurdert ved måling av blodtrykk og urin-biomarkører på tubulær og glomerulær skade.

Metode og materiale

Deltakerne i studien var barn som hadde vært innlagt på nyfødttintensiv avdeling, UNN i perioden 2004-2012 og som den gang fikk intravenøs behandling med gentamicin. 222 barn i alderen 5-14 år kom til etterundersøkelse ved UNN for oppfølging av hørsel (separat prosjekt) og tubulær nyrefunksjon (aktuelt prosjekt) i perioden 2017-2018. Vi målte blodtrykk, vekt og høyde. I tillegg leverte alle barna en urinprøve. Vi undersøkte urinen for biomarkørene Kidney injury molecule-1 (KIM-1), N-acetyl- β -d-glucosaminidase/kreatinin ratio (NAG/Cr), protein-kreatinin ratio (PKR) og albumin-kreatinin ratio (AKR). Vi definerte nyrepåvirkning som \geq tre forhøyede urin-biomarkører. Barn med systolisk blodtrykk (SBT) eller diastolisk blodtrykk (DBT) $>$ 95 persentilen for kjønn, alder og høyde ble regnet for å ha økt risiko for å utvikle nyrepåvirkning. Hovedutfallet i studien var å se om høy kumulativ dose av gentamicin eller høyt bunnspeil av gentamicin var signifikant assosiert med forhøyede urin-biomarkører. Jeg brukte *Mann-Whitney U test* til å undersøke forskjeller innad i studie-populasjonen, og *Spearman*-korrelasjonsanalyse til å undersøke sammenhengen mellom ulike variabler.

Resultater

Det var ingen barn som hadde tegn på nyrepåvirkning. Høy kumulativ dose eller høyt bunnspeil av gentamicin var ikke assosiert med forhøyede biomarkører. Alder og gestasjonsalder var negativt assosiert med NAG/Cr ratio.

Konklusjon

Vår studie fant ingen holdepunkter på at behandling med gentamicin som nyfødt gir økt forekomst av subkliniske tegn på nyreskade hos barn i skolealder.

Forkortelser

DIKD:	Drug-induced kidney disease = Legemiddel-indusert nyresykdom
AKI:	Acute kidney injury = Akutt nyreskade
SCr:	Serum-kreatinin
GFR:	Glomerulær filtrasjonsrate
eGFR:	Estimert glomerulær filtrasjonsrate
CKD:	Chronic kidney damage = kronisk nyreskade
KDIGO:	Kidney Disease, Improving Global Outcomes
PKR:	Protein-kreatinin ratio
AKR:	Albumin-kreatinin ratio
SBT:	Systolisk blodtrykk
DBT:	Diastolisk blodtrykk
PSTC:	Predictive safety testing consortium
KIM-1:	Kidney injury molecule-1
NAG:	N-acetyl-beta-D-glucosaminidase
NGAL:	Neutrophil Gelatinase-associated Lipocalin
pRIFLE:	Pediatric Risk, Injury, Failure, Loss, End Stage Renal Disease
ng/ml:	Nanogram/milliliter
Cr:	Kreatinin
U/mmol:	Enheter/millimol kreatinin
Mg/mmol:	Milligram/millimol kreatinin
U/L:	Enheter/liter
REDCap:	Research electronic data capture
IQR:	Interkvartilbredde
KMI:	Kroppsmasseindeks
NAG/Cr ratio:	NAG/kreatinin ratio

1 Innledning

1.1 Aminoglykosider

Aminoglykosider er bredspektret antibiotika som virker bakteriedrepende på spesielt Gram-negative bakterier, men også noen Gram-positive bakterier som f.eks *Staphylococcus aureus*. Aminoglykosidene har en baktericid effekt ved hemming av bakterienes proteinsyntese. Det finnes flere forskjellige aminoglykosider, og i dag er gentamicin og tobramycin mest brukt. Gentamicin brukes blant annet som empirisk behandling sammen med penicillin når en pasient har mistenkt sepsis uten kjent fokus (1). Aminoglykosidene har en konsentrasjonsavhengig effekt på bakteriene. Høyere dose og spesielt høye topp-konsentrasjoner vil ha størst effekt mtp bakteriedrap.

1.1.1 Bivirkninger – ototoksisitet og nyretoksisitet

Overordnet skiller vi legemiddelbivirkninger inn i type A og type B reaksjoner. Type A reaksjoner er doseavhengig og større dose vil øke sannsynligheten for skade. Individuer med nedsatt ekskresjon av legemiddel er spesielt utsatt for å få denne type reaksjon. Type B reaksjoner gir en uforutsigbar reaksjon uavhengig av dose. Medikamentet kan være gitt i henhold til retningslinjene, men på grunn av individuelle faktorer vil pasienten utvikle nyreskade. Risikofaktorer for å utvikle type A og type B reaksjoner er ikke fullstendig kartlagt, men en anslår at genetikk spiller en viktig rolle (2). Bivirkninger ved bruk av aminoglykosider er et godt eksempel på legemiddelbivirkninger type A reaksjon (2).

Som nevnt vil høye aminoglykosid-doser ha best effekt, men denne effekten må veies opp mot de potensielle ototoksiske og nyretoksiske bivirkningene. I ørene og nyrene får vi en akkumulering av legemidlet, og aminoglykosider kan skade cellene. I det indre øret virker aminoglykosider toksisk på de ytre hårcellene, og resultatet kan være nedsatt hørsel (3). I nyrene blir aminoglykosidene filtrert fritt over glomeruli og deretter reabsorbert i proksimale tubuli. Man anslår at opptil 5 % av administrert dose akkumuleres i epitelcellene i proksimale tubuli. I epitelcellene virker medikamentet inn på lysosomene, endoplasmatisk retikulum og golgiapparatet. Dette fører til hemming av proteinsyntesen og dannelsen av oksygenradikaler, og kan ved høye nok konsentrasjoner resultere i apoptose av tubuliceller (1).

1.1.2 Eksponeringstid

I tillegg til bivirkningstype har eksponeringstid stor innvirkning på om et individ utvikler skade som følge av behandling. Ulike medikamenter vil påvirke brukeren på ulike måter, og man vil se forskjeller i når nyreskade inntreffer. For eksempel vil aminoglykosider kunne gi en type A reaksjon etter relativt kort tid, og litium vil bruke lengre tid før vi ser tilsvarende reaksjon (2). Det er viktig å kartlegge hvilket doseringsregime som gir minst bivirkninger, samtidig som det effektivt tar livet av bakteriene. For aminoglykosider har flere studier funnet at dosering en gang daglig er minst like effektivt og trygt som andre administreringsregimer der man gir aminoglykosider flere ganger i døgnet, samtidig som det er billigere og enklere å administrere (4, 5).

1.2 Medikamentell nyretoksisitet

1.2.1 Introduksjon

I dag finnes det begrenset mengde epidemiologiske studier som omhandler medikament-indusert nyresykdom (drug-induced kidney disease=DIKD). Årsaken har vært en manglende konsensus på hvilke kriterier man skal bruke for å definere DIKD, og det har gjort det vanskelig å sammenligne forskningsresultater med hverandre (1). I 2015 publiserte Mehta et al. (2) en artikkel hvor de prøvde å etablere en standard for definering av DIKD. De presenterte 4 forskjellige fenotyper som resultat av nyretoksiske medikamenter:

- Akutt nyreskade (AKI)
- Glomerulær tilstand
- Steinsykdom i urinveiene
- Tubulær dysfunksjon

For at leger skal gjenkjenne pasienter som får DIKD, har Mehta et al. laget primære og sekundære kriterier til de ulike tilstandene. Disse kriteriene er oversatt og forenklet i tabell 1. AKI kjennetegnes av signifikant endring i serum-kreatinin (SCr), proteinuri eller hematuri er tegn på glomerulær fenotype, elektrolyttforstyrrelse tyder på tubulær fenotype, og krystaller ved urinmikroskopi kan være tegn på steinsykdom (2).

1.2.2 Kausalitet

Når et individ utvikler nyreskade i etterkant av behandling med nyretoksiske medikamenter kan det være vanskelig å beregne hvor mye av skadene som skyldes medikamentene. Akutte former for DIKD vil være vanskelig å fange opp på grunn av kort varighet av tilstanden, men hvis de først oppdages vil det være lettere å knytte dem til et bestemt legemiddel. Akutte former for DIKD inntreffer relativt hurtig etter inntak av nyretoksiske medikamenter. Kortere tid mellom inntak av nyretoksisk medikament og nyreskade, gjør sannsynligheten for at nyreskaden er forårsaket av andre årsaker mindre. Det motsatte er tilfelle for kroniske former for DIKD, hvor det kan være mange årsaker til at skaden oppstår, og det da vil være vanskelig å vite hvilke faktorer som har hatt størst innvirkning. For å vurdere kausaliteten til et medikament har Metha et al. (2) foreslått at noen punkter må være oppfylt.

- Medikamentet må være gitt minimum 24 timer før skaden inntreffer.
- Det må foreligge tilstrekkelig forskning som viser at medikamentet er nyretoksisk.
- Det må foreligge fullstendige elektroniske journaler med sykehistorie, biomarkører, risikofaktorer, andre sykdommer og medikamentliste for å vurdere om det er andre nyretoksiske faktorer som spiller inn.
- Medikamentet og observert fenotype bør være basert på primær- og sekundærkriteriene (2).

1.2.3 Akutt nyreskade (AKI)

Akutt nyreskade (Acute kidney injury-AKI) er en heterogen tilstand med plutselig tap av nyrefunksjon som resulterer i reduksjon i glomerulær filtrasjonsrate (GFR), retensjon av karbamid og andre nitrogenholdige avfallsstoffer, og fører til en dysregulering av kroppens væske- og elektrolyttbalanse (6). Primærkriteriene til AKI er knyttet opp mot SCr. SCr må være $> 2x$ referanseverdien etter inntak av nyretoksisk medikament, eller reduseres med $> 50\%$ innen 2 uker fra dosereduksjon eller seponering før man kaller det DIKD (2). Det finnes mange undergrupper av AKI, og sekundærkriteriene til Metha et al. kan brukes for å differensiere de ulike formene. Det kan være vanskelig å beregne kausaliteten til nyretoksisk medikament ved AKI. Nyrebiopsi kan hjelpe oss til å skille mellom de ulike årsakene, men gjøres sjelden (2).

1.2.4 Glomerulær fenotype

Glomerulær fenotype er en sjelden form for DIKD. Signifikant proteinuri (> 1 g/døgn), økt protein-kreatinin ratio (PKR) eller albumin-kreatinin ratio (AKR) vil vekke mistanke om skade på glomeruli. Det samme vil hematuri med > 50 røde blodceller per synsfelt ved urinmikroskopi. Ved glomerulære skader er det utfordrende å vite om skaden er forårsaket av et nyretoksisk medikament, eller om pasienten har en underliggende sykdom. Biopsi innen 4 uker etter avsluttet behandling kan noen ganger hjelpe til med å besvare hvilken glomerulær tilstand som foreligger (2).

1.2.5 Tubulær fenotype

Denne formen for DIKD er forårsaket av medikamenter som fraktes gjennom tubulære transporterproteiner. Det er vanligvis en type A reaksjon med opphopning av legemiddelet som danner denne fenotypen. I tillegg til håndtering av legemidler er de tubulære transporterproteinene viktige i reabsorpsjon og sekresjon av elektrolytter. Det er bakgrunnen for at fenotypen karakteriseres av elektrolyttforstyrrelse, og at primærkriterier er basert på dette. Det er ikke bare DIKD som forårsaker elektrolyttforstyrrelser, og det kan være svært vanskelig å skille legemiddelindusert tubulusskade fra andre årsaker. Sarkoidose og toksinmediert tubulær skade kan gi et lignende bilde. Metha et al. har foreslått å bruke sekundærkriteriene for å skille mellom de ulike årsakene til tubulær fenotype (2).

1.2.6 Steinsykdom i urinveiene

Utvikling av legemiddelindusert steinsykdom avhenger av legemiddelets løselighet og konsentrasjon i urinen. Når urinen blir mettet med et legemiddel vil noe av det løselige legemiddelet felle ut, og ved store nok mengder kan det dannes steiner i urinen. Disse steinene kan være asymptomatiske, men de kan også være obstruktive og føre til sekundær nyreskade. 10-15 % av befolkningen utvikler nyrestein i løpet av livet (7, 8), og en utfordring vil være å skille legemiddel-stein fra en ikke-legemiddel-stein. Analyse av nyresteinen vil kunne bekrefte de ulike bestanddelene av steinen, og gi oss svar på hvorfor nyresteinen oppstod (2).

1.3 Kronisk nyresykdom

Kronisk nyresykdom (Chronic kidney disease-CKD) er en tilstand med irreversibel nyreskade og/eller reduksjon av nyrens funksjon som er assosiert med progressiv tap av funksjon over tid (9). CKD er definert som en nyreskade som varer over 3 måneder uavhengig av årsak til nyreskaden. Det vil si at både AKI, glomerulære tilstander, tubulære tilstander og steinsykdom kan føre til CKD hvis tilstanden varer lenge nok (9-11). Kidney Disease, Improving Global Outcome (KDIGO) er en uavhengig organisasjon som forsøker å etablere globale retningslinjer for behandling av ulike former for nyresykdom (12). For barn over to år definerer KDIGO CKD hvis barnet oppfyller ett av kriteriene (13):

- $GFR < 60 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ i mer enn tre måneder.
- $GFR > 60 \text{ mL/min/1,73 m}^2$, men tegn på strukturell skade eller andre markører på nyreskade slik som albuminuri og proteinuri i mer enn tre måneder.

1.3.1 Etiologi og epidemiologi ved CKD

En viktig risikofaktor for å utvikle nyresykdom er allerede nedsatt nyrefunksjon. Når nyrene når et bestemt nivå av restfunksjon, vil kroppen sette i gang en kaskade av hendelser som ytterligere vil føre til skade på nyrene. Patogenesen innebærer at resterende glomeruli blir hypertrofisk for å kompensere for tapt nyrevev, og blodtrykket inne i nefronene vil øke. Dette vil på sikt føre til plakkdannelse i glomeruli, og tap av funksjonelt nyrevev (14). Proteinuri kan være et resultat av nyresykdom, men er også en risikofaktor for utvikling av sykdom. Hos en frisk person vil proksimale tubuli reabsorbere tilnærmet alt filtrert albumin, og en taper bare noen milligram til urinen. Ved proteinuri vil det skje en opphopning av protein i proksimale tubuli som vil aktivere ulike inflammasjonsfaktorer. Inflammasjonsfaktorene vil aktivere det medfødte immunforsvaret og resultatet er tap av funksjonelt nyrevev (15).

1.3.2 Bruk av gentamicin og akutt/kronisk nyreskade

I 2016 publiserte Rao et al. en oversiktsartikkel som undersøkte om gentamicin-behandling en gang daglig var mer nyretoksisk sammenlignet med gentamicin-behandling flere ganger daglig (16). Studie-populasjonen var nyfødte barn som ble behandlet for sepsis eller mistenkt sepsis. Man undersøkte data fra 11 randomiserte studier, og barna ble delt inn i grupper basert på doseringsregime. Ingen av studiene fant barn med tegn på AKI, og det var ingen forskjell

mellom barna som mottok gentamicin-behandling en gang daglig, sammenlignet med barna som mottok gentamicin-behandling flere ganger daglig (16). Samtidig har andre studier observert en assosiasjon mellom bruk av aminoglykosider og utvikling av AKI. I 2011 publiserte Zappitelli et al. en retrospektiv kohortstudie som undersøkte forekomsten av AKI hos barn behandlet med aminoglykosider. Studie-populasjonen var barn som lå på ikke-intensivavdelinger. Studien fant at barn som var behandlet med aminoglykosider ≥ 5 dager i løpet av et år hadde en svært høy insidens av AKI. Opptil 1/3 av de eksponerte barna utviklet AKI. Tidligere behandling med aminoglykosider og lengre behandling med aminoglykosider var uavhengige risikofaktorer for å utvikle AKI (17). I 2015 publiserte Ibrahim et al. en studie som undersøkte om lavdose aminoglykosidbehandling øker risikoen for AKI. Studien sammenlignet barn som hadde fått kombinasjonsbehandling med ampicillin og gentamicin mot enterokokk-bakteriemi, mot en gruppe som hadde fått monoterapi ampicillin mot enterokokk-bakteriemi. Gruppen som hadde mottatt kombinasjonsbehandling hadde dobbelt så høy risiko for å utvikle AKI sammenlignet med gruppen som fikk ampicillin som monoterapi (18).

Studiene tyder på at bruk av aminoglykosider gir en økt risiko for å utvikle AKI hos barn, men det er gjennomført færre studier som har undersøkt om aminoglykosider gir økt risiko for CKD hos barn. I 2003 publiserte Abitbol et al. en prospektiv kohortstudie som undersøkte forekomsten av CKD hos 20 barn født med ekstremt lav fødselsvekt ($< 1000\text{g}$). Alle barna ble eksponert for nyretoksiske medikamenter, og 18/20 mottok gentamicin i nyfødtp perioden. I nyfødtp perioden hadde alle barna tegn på nyreskade i form av forhøyet SCr, og 9 av disse barna utviklet tegn på CKD (19). I 2014 publiserte Menon et al. en retrospektiv kohortstudie som undersøkte om utviklingen av AKI etter aminoglykosidbehandling tidligere i livet, var en risikofaktor for utvikling av kronisk nyresykdom etter 6 måneder. De fant at gruppen med tidligere AKI hadde signifikant lavere estimert glomerulær filtrasjonsrate (eGFR), og høyere prevalens av proteinuri og hypertensjon sammenlignet med kontrollgruppen. 33,7 % av barna med tidligere AKI hadde \geq ett tegn på CKD, og bare 8,8 % av barna uten AKI hadde \geq ett tegn på CKD etter 6 måneder. Studiene viser en assosiasjon mellom AKI og CKD, men de kunne ikke gjøre rede for kausaliteten (10). I 2012 publiserte Mammen et al. en prospektiv kohortstudie som undersøkte forekomsten av CKD hos nyrefriske barn som hadde overlevd AKI. Studien definerte CKD som $\text{eGFR} < 60 \text{ mL}/\text{min}/1,73\text{m}^2$, $\text{AKR} > 3,4 \text{ mg}/\text{mmol}$ eller

PKR > 30 mg/mmol. I tillegg ble barn med eGFR 60-90 mL/min/1,73 m², hypertensjon (systolisk blodtrykk (SBT) eller diastolisk blodtrykk (DBT) > 95 persentilen for kjønn, alder og høyde) eller hyperfiltrasjon (≥ 150 mL/min/1,73 m²) regnet for å ha økt risiko for å utvikle CKD. Det var 126 barn mellom 1 til 17 år som deltok i studien. Totalt fikk 58 barn AKI som følge av behandling med nyretoksiske medikamenter, og 6 barn (10,3 %) utviklet CKD. Det var ingen signifikant forskjell i aminoglykosidbehandling mellom gruppen barn som hadde tegn på CKD (n=6) sammenlignet med dem uten (n=52). Denne studien fant at 10 % av barna med AKI utviklet CKD ett til tre år etter hendelsen, og at 47 % var i risikogruppen for å utvikle CKD (20). Flere studier støtter opp under disse funnene og viser til at AKI øker risikoen for å utvikle CKD over tid (21, 22).

1.3.3 Diagnostisering av medikamentindusert CKD; biomarkører

På sykehus bruker man blant annet SCr, karbamid og AKR til å vurdere nyrestatus på pasientene. Disse markørene har klare begrensninger med tanke på sensitivitet og spesifisitet. Nyrene er effektive til å kvitte seg med kreatinin og karbamid, og det skal være et betydelig tap av nyrefunksjon før disse markørene slår ut (23, 24). En ekstra utfordring med å bruke SCr er at produksjon av kreatinin er veldig forskjellig mellom individer. Syke pasienter med lav muskelmasse trenger et større fall i eGFR før de oppfyller primærkriteriene ved CKD (24). Økt konsentrasjon av karbamid er ikke selektiv for nyreskade. Hvis pasienten befinner seg i katabolsk fase eller inntar store mengder protein, kan det føre til at konsentrasjonen av karbamid øker (24). AKR blir påvirket av både GFR og tubulær reabsorpsjon. I tillegg vil blant annet feber og dehydrering ha en innvirkning, og alle disse faktorene fører til at spesifisiteten til AKR reduseres (1).

I dag mangler det gode biomarkører som kan hjelpe oss å diagnostisere nyreskade på et tidlig stadium. En trenger biomarkører som er sensitive og spesifikke for AKI og DIKD, slik at man kan diagnostisere risikopasientene før irreversible skader har inntruffet. Dette er viktig for å bedre pasientenes prognose, men er også svært viktig for å kunne lage nye trygge medisiner (24). Legemiddelindustrien er også avhengig av å ha sensitive og spesifikke biomarkører som kan gi oss informasjon om legemiddelets bivirkningsprofil (24). Studier viser at aminoglykosid-indusert nyreskade hovedsakelig forårsaker skade i proksimale tubuli, og vi trenger markører som er sensitive og spesifikke for dette området (1, 11). Predictive safety testing consortium (PSTC), en samling av akademikere og industrielle aktører innen

legemiddelproduksjon, har foreslått **7 urin-biomarkører** for klinisk bruk (25): Kidney injury molecule-1 (KIM-1), albumin, total protein, β 2-micro-globulin, cystatin C, clusterin og trefoil factor-3 (1, 25). Av disse er det bare KIM-1 som er spesifikk for proksimale tubuli. Albumin, β 2-micro-globulin, cystatin C og clusterin påvirkes av skade i proksimale tubuli, men kan påvirkes ved skade andre steder i nefronet. Total protein og trefoil-faktor-3 registrer ikke skade på proksimale tubuli (1). I tillegg til KIM-1 finnes det andre markører som er spesifikke for skade på proksimale tubuli, men disse er ikke blitt validert av PSTC.

Jeg vil her omtale nærmere de to urin-biomarkørene jeg har brukt i min oppgave som er «spesifikke» for skade på proksimale tubuli:

- **KIM-1** er et glykoprotein som finnes på cellemembranen til epitelceller i proksimale tubuli. Glykoproteinet består av en unik komponent med 6-cysteine og mucin. Når proksimale tubuli utsettes for skade vil epitelet oppregulere uttrykket av KIM-1, men vil også avgi KIM-1 til urinen (23, 26).
- **N-acetyl-beta-D-glucosaminidase (NAG)** er en annen urin-biomarkør som også er spesifikk for skade på proksimale tubuli, men ikke validert av PSTC. NAG er et enzym som er med på å bryte ned glykoproteiner i lysosomene i cella. Det finnes NAG-enzymet i hele nefronet, men det er i proksimale tubuli at nivået er høyest (27). Når det oppstår skade i epitelcellene i tubuli vil konsentrasjonen av NAG i urin øke (28).

I 2012 publiserte McWilliam et al. en studie som undersøkte om urin-biomarkørene KIM-1, NAG og Neutrophil Gelatinase-associated Lipocalin (NGAL) kunne brukes for å tidlig påvise DIKD hos fortidligfødte barn som mottok antibiotikabehandling. Alle biomarkørene viste en signifikant økning hos barna som utviklet AKI, men KIM-1 var den eneste biomarkøren som også var signifikant assosiert med gentamicin-behandling hos barn med normal SCr-verdi (29). I 2011 publiserte Du et al. en studie som undersøkte blant annet KIM-1 sin evne til å fange opp barn med AKI. AKI ble definert ved å bruke *Pediatric Risk, Injury, Failure, Loss, End Stage Renal Disease* (pRIFLE) kriteriene. Gjennomsnittsalderen i studien var 11 år og 252 barn var med. Studien delte barna inn i tre grupper: Friske barn, barn i risikozonen og barn med AKI. De friske barna hadde en gjennomsnittlig KIM-1 verdi på 0,223 ng/ml, barna i risikozonen 0,253 ng/ml og barna med definert AKI hadde 0,672 ng/ml. Studien fant at KIM-1 var signifikant høyere hos barna med AKI enn barna i risikozonen og de friske barna (30). I

2018 publiserte McWilliam et al. en prospektiv kohortstudie for å undersøke KIM-1, NGAL og SCr verdier hos barn med cystisk fibrose. Barn med cystisk fibrose er mer utsatt for å få bakteriell luftveisinfeksjon, og de har større behov for aminoglykosidbehandling sammenlignet med lungefriske barn. Ingen av barna i studien utviklet AKI, men studien fant at KIM-1 var signifikant assosiert med tidligere gjennomgått aminoglykosidbehandling og KIM-1 verdien økte med stigende kumulative dose (31). KIM-1 økte under aminoglykosidbehandling og man fant KIM-1 verdien forble forhøyet, noe som igjen kan bety at nyrene ikke klarer å reparere seg selv fullt ut. Denne økningen i KIM-1 kan representere nedsatt nyrefunksjon, og det åpner for at KIM-1 kan brukes til å vurdere CKD (31). I 2010 publiserte Huo et al. en oversiktsartikkel som fant at KIM-1 er oppregulert ved inflammasjon og fibrose i nyrene. Dette er tegn på kronisk nyreskade, og de fant at hvis en behandlet rotter med antifibrotisk behandling sank verdien av KIM-1 (32).

1.3.4 Referanseverdier for KIM-1, NAG, PKR og AKR

For å vurdere barn med nyreskade er vi avhengig av å ha referanseintervaller for friske barn på de ulike biomarkørene.

KIM-1: I 2013 publiserte Pennemans et al. en artikkel hvor de forsøkte å etablere referanseintervaller for blant annet KIM-1. De samlet urinprøver fra 338 friske personer med et aldersspenn fra 0-95 år. De fant at for gutter i alderen 0-10 år var KIM-1 < 1,502 ng/ml med 95 % prediksjonsintervall, og gjennomsnittsverdien 0,314 ng/ml. Hos gutter 11-20 år, jenter 0-10 år og jenter 11-20 år var tilsvarende verdier 1,673 ng/ml og 0,369 ng/ml, 1,249 ng/ml og 0,239 ng/ml og 1,399 ng/ml og 0,284 ng/ml (33). I 2015 publiserte Bennett et al. en studie som forsøkte å finne referanseintervallet for blant annet KIM-1 hos 368 friske barn i alderen 3-18 år. De fant at øvre grense for 95 persentilen var 1,240 ng/ml for barna 5-<10 år, 1,141 ng/ml for barna 10-<15 år og 1,876 ng/ml for barna 15-<18 år (34). I 2016 publiserte Cardenas-Gonzalez et al. en studie som definerte referanseverdien til KIM-1 hos 83 meksikanske barn. Det var friske barn i alderen 5-12 år som bodde i et område hvor blant annet arsenikk og fluor i drikkevann var over anbefalte nivå. Studien definerte øvre grense for 95 persentilen som 1,867 ng/ml og gjennomsnittlig KIM-1 som 0,627 ng/ml (35).

NAG: I 1998 publiserte Muller et al. en studie som skulle undersøke om hyperfiltrasjon hos barn med diabetes påvirket nivået NAG i urinen. Studien etablerte referanseverdier hos 105 barn med diabetes, og 111 friske barn. Hos de friske barna var 95 persentilen 0,7 U/mmol Cr. Studien fant en invers korrelasjon mellom NAG (U/Cr ratio) og høy utskillelse av kreatinin (36). I 1999 publiserte Aydinok et al. en studie som undersøkte blant annet forholdet mellom NAG og utskillelse av zink hos barn med thalassemia major (TM). Studien bestod av 40 barn og unge voksne med TM og 20 kontroller. Kontrollgruppen bestod av barn 7-14 år gamle og 95 persentilen for NAG i denne gruppen var 0,82 U/mmol Cr (37).

AKR og PKR: I 2012 kom organisasjonen KIDGO med kliniske retningslinjer på behandling og utredning av CKD (38). I retningslinjene definerer de normal proteinuri hos barn > 2 år som PKR < 20 mg/mmol, og normal albuminuri hos barn > 2 år som AKR < 3 mg/mmol. Tallene er basert på en pediatrik anbefaling som kom ut i 2000 (39).

1.3.5 Spoturin og biomarkører normalisert for kreatinin

Protein i døgnurin regnes som gullstandard for å vurdere proteinuri hos barn, men det er tidkrevende å gjennomføre denne prøven, og feil ved innsamling kan føre til feilaktig estimering av protein i urinen (38). Spoturinprøve er en tilfeldig urinprøve, og sammenlignet med døgnurinmåling er den enklere og mer effektiv å bruke. Studier viser en sterk korrelasjon mellom AKR og PKR målt i spoturinprøve, og mengden albumin og protein målt i døgnurin (40). På grunnlag av dette er måling av AKR og PKR i spoturinprøve førstevalg for å vurdere proteinuri hos barn (38, 40). Bakgrunnen for at man i urin normaliserer protein og albumin for kreatinin, er at studier har vist at urin-kreatinin utskillelse i døgnet er relativt konstant ved stabil GFR (36, 40). Både protein- og kreatinin-konsentrasjonen i urinen vil øke med økende konsentrering av urinen og falle ved fortykning. Men fordi kreatinin-utskillelsen er temmelig konstant over tid, vil man ved å måle forholdet (ratio) mellom protein og kreatinin få et uttrykk for proteinutskillingen over et gitt tidsrom (41). I en rekke studier har også andre urin-biomarkører blitt normalisert for kreatinin (25, 42). Konsentrasjonen av biomarkør er avhengig av urinmengde, og ved å normalisere urin-biomarkøren til kreatinin kan man korrigere for dette (25, 42). Samtidig er det viktig å være klar over svakhetene ved å

normalisere urin-biomarkører for kreatinin, da det kan være forskjeller ut fra alder, kjønn, rase, fysisk aktivitet, diett, muskelmasse og sykdom (25, 42).

2 Formål

Formålet med oppgaven er å undersøke om bruk av aminoglykosider i nyfødtp perioden gir subklinisk tegn på kronisk nyresykdom i skolealder, vurdert ved måling av blodtrykk og urin-biomarkører på tubulær og glomerulær skade.

3 Materiale og metode

Studiedesign og deltakere

Denne studien inngår som et delprosjekt i en studie som primært undersøkte hørselspåvirkning (ototoksisitet) hos skolebarn som i nyfødtp perioden mottok gentamicin-behandling, for mistenkt eller bekreftet infeksjon (43). I min masteroppgave så jeg på urin-biomarkører og blodtrykk med tanke på om det subklinisk tegn på CKD (nefrotoksisitet) hos de samme barna.

Deltakerne i studien var barn som var innlagt på nyfødtpintensiv avdelingen UNN mellom januar 2004 og mai 2012 og som fikk intravenøs behandling med gentamicin. Data fra nyfødtp perioden inkl. serumspeil og forekomsten av feil ved gentamicin-administrering er tidligere publisert (44). 357 av barna fra den originale kohorten ble invitert til være med i denne oppfølgingsstudien i skolealder, og 226 takket ja til å være med. Barna var i en alder fra 5-14 år, og fikk alderstilpasset informasjon om studien. Foreldrene skrev under på skriftlig samtykke til å være med i studien.

Data fra nyfødtp perioden

En rekke variabler ble registrert hos barna da de var innlagt på nyfødtpintensiv avdeling, UNN. Disse variablene inkluderer blant annet kumulativ dose av gentamicin, høyeste målte bunnspeil av gentamicin, gestasjonsalder og fødselsvekt.

Undersøkelse av barna i 5-14 års alder:

Barna som ble med i studien kom til undersøkelse ved UNN mellom september 2017 og september 2018. Data vedr. hørsel er publisert (43).

Datainnsamling relatert til min studie om nefrotoksisitet:

Det ble registrert alder og kjønn på barnet, og en målte blodtrykk, vekt og høyde. I tillegg leverte alle barna en spotprøve med urin. Foreldrene ble spurt om å fylle ut et spørreskjema som handlet om barnet var plaget med urinveisinfeksjoner, kjent nyresykdom hos barnet, nyresykdom i nær familie, og om barnet hadde mottatt intravenøs antibiotika etter nyfødtp perioden.

Måling av blodtrykk

Blodtrykk (BT) ble målt tre ganger, og målingen med laveste systolisk BT (SBT) og diastolisk BT (DBT) ble videre undersøkt. En definerte hypertensjon som > 95 persentilen for kjønn, alder og høyde, og brukte referanseverdier fra *The European Society of Hypertension* (45). Barna ble delt inn i høydepercentiler etter vekstkurver for norske barn (46).

Måling av urinbiomarkører og definering av grenseverdier

KIM-1 verdiene ble målt ved å bruke Quantikine enzymebundet immunoassay (ELISA). Laboratoriet ved UNN fulgte bruksanvisningen til fabrikanten i måleprosessen. En bruker en liten plate med et spesifikt monoklonalt antistoff som binder seg til humant KIM-1 i urin. En tilsetter urin og skyller av stoffene som ikke bindes til platen. Deretter tilsetter man enzymlbundet polyklonal antistoff som binder til humant KIM-1, og skyller igjen av de ubundne stoffene. Til slutt tilsetter man et substrat som bindes til enzymet og som skaper en farge proporsjonal med konsentrasjonen av KIM-1 i løsningen. Konsentrasjonen av KIM-1 ble definert fra referanseverdier for fargeintensitet (kolorimetrisk) som ble dannet ved hjelp av testprøvekonsentrasjoner. Fabrikanten oppgir at nedre grense for sensitivitet er 0,009 ng/ml, men < 0,156 ng/ml var den laveste verdien laboratoriet oppga. For å få definerte tall ble KIM-1-verdiene < 0,156 ng/ml satt til å være 0,15 ng/ml. **Jeg har valgt å definere KIM-1 som forhøyet hvis barn 5-9 år har en verdi > 1,240 ng/ml og barn 10-14 år en verdi > 1,141 ng/ml.** Disse verdiene er definert ut fra studien til Bennett et al. som definerte referanseverdier for den største populasjonen av friske barn (33, 34).

NAG verdiene ble også målt ved å bruke en kolorimetrisk analysemetode. NAG er et lysosomalt enzym som blant annet er med på nedbrytningen av glykoproteiner. Denne egenskapen brukes til å vurdere konsentrasjonen av NAG i urinen. Man tilsetter diazyme reagens til urinen, NAG hydrolyserer 2-methoxy-4-(2'-nitrovinyl)-phenyl 2-acetamido-2-deoxy- β -D-glucopyranoside til 2-methoxy-4-(2'-nitrovinyl)-phenol produkt. En tilsetter alkalisk buffer til produktet og en kan da registrere en farge ved å bruke lys med en bølgelengde på 505 nm (47). Laboratoriet ved UNN fulgte bruksanvisningen til fabrikanten i måleprosessen, og fabrikanten oppgir at nedre grense for sensitivitet er 1,64 U/L (47), men den laveste verdien laboratoriet oppga var < 1,7 U/L. For å få definerte tall ble NAG-verdiene < 1,7 U/L, satt til å være 1,6 U/L. NAG verdien ble relatert til mengden utskilt kreatinin i urin. Det finnes ingen definert øvre normalverdi for NAG, og det er forsket lite på normalområdene til friske barn. **Jeg har valgt å definere NAG/kreatinin ratio som forhøyet hvis > 0,7 U/mmol.** Denne verdien er definert ut fra studien til Muller et al. som definerte referanseverdier for den største populasjonen av friske barn (36, 37).

PKR og AKR ble målt som vanlig rutineundersøkelse på laboratoriet ved UNN. Det finnes ingen øvre grense for PKR eller AKR, men AKR < 3 mg/mmol som nedre grense og PKR kan ikke beregnes hvis mengden protein < 0,1 g/L urin. For å få definerte tall ble AKR-verdiene som laboratoriet oppga til å være < 3 mg/mmol satt til å være 2 mg/mmol. PKR-verdiene hvor laboratoriet oppga proteinkonsentrasjonen til å være < 0,1 gram per liter urin ble også satt til å være 2 mg/mmol. Jeg har valgt å definere forhøyet PKR og AKR etter KDIGO's kliniske retningslinjer fra 2012 (38). **Da er PKR \geq 20 mg/mmol og AKR \geq 3,0 mg/mmol regnet som forhøyede verdier (38).**

I denne studien normaliserte vi protein, albumin og NAG for urin-kreatinin. PKR og AKR er førstevalg ved undersøkelse av proteinuri og albuminuri hos barn (38). Årsaken til at jeg normaliserte NAG for urin-kreatinin, var at det var vanskelig å finne gode studier som definerte referanseverdier for NAG oppgitt i U/L. Hos KIM-1 fant jeg gode studier som definerte referanseverdier for KIM-1 oppgitt i ng/ml, og jeg så det dermed ikke nødvendig og normalisere KIM-1 for urin-kreatinin.

Definisjon av påvirkning av nyrefunksjon:

Jeg valgte å definere at barn med \geq tre urin-biomarkører over angitt referanseverdi hadde påvirket nyrefunksjon, og at barn med SBT eller DBT $>$ 95 persentilen for kjønn, alder og høyde, var i risikogruppen for å få påvirket nyrefunksjon.

Etikk og godkjenning:

Min studie inngår som nevnt som et delprosjekt i en større studie, AURORA-studien, som så på mulig hørselspåvirkning hos barn som mottok gentamicin-behandling som nyfødte (43). Studien min er godkjent av regional komite for medisinsk og helsefaglig forskningsetikk, region Nord-Norge. Før arbeidet startet ble AURORA-studien registrert på «ClinicalTrials.gov», for å registrere forhåndsklassifisert informasjon om hva studien skulle undersøke. Grunnet mangel på referanseverdier for hørsel hos friske barn ble det innhentet en kontrollgruppe. For biomarkørene på urin brukes etablerte pediatrike referanseverdier, og det ble dermed ikke tatt urinprøver eller blodtrykk av kontrollgruppen.

Dataanalyse og statistikk

Alle kliniske data ble først overført til REDCap, en sikker nettbasert software platform designet til å lagre data til forskningsmateriale (48). Dataene ble analysert ved bruk av IBM SPSS statistical software version 26.

En delte barna inn i forskjellige grupper basert på blant annet kumulativ gentamicin dose, høyeste gentamicin bunnkonsentrasjon og gestasjonsalder.

Urin-biomarkør data var ikke normalfordelt, og data presenteres derfor som median verdier og interkvartilbredde (IQR; interquartile range).

Jeg brukte Mann-Whitney U test for å se om det var forskjell i biomarkører og blodtrykk mellom ulike grupper (ulik gentamicin eksponering etc.). Dersom det var forskjell mellom gruppene, gjennomførte jeg Spearman-korrelasjonsanalyse for å undersøke assosiasjonen mellom variabelen og markøren. P-verdi $<$ 0,05 ble regnet som statistisk signifikant, og deskriptive data ble uttrykt som gjennomsnitt med standarddeviasjon (SD), median (IQR), frekvens og prosentandel etter hva som virket mest hensiktsmessig i hvert tilfelle (tabell 2).

Litteratursøk:

Det ble gjennomført et litteratursøk for å finne informasjon om langtidseffektene av aminoglykosidbehandling hos barn. Jeg søkte i PubMed og søkeordene med resultater er gjengitt nedenfor. Alle abstraktene ble lest gjennom og kun studiene som undersøkte nyretoksiske konsekvenser hos barn ble inkludert. Studier som undersøkte barn med medfødte nyresykdommer eller Wilms tumor ble ekskludert. Grunnet få studier som undersøkte forekomsten av CKD etter behandling med aminoglykosider, inkluderte jeg også studier som undersøkte forekomsten av AKI hos barn behandlet med aminoglykosider. Ved å gjennomgå referanselistene til artiklene som møtte inklusjonskriteriene fikk jeg ytterligere syv artikler. Jeg gjennomførte også et litteratursøk for å finne bakgrunnsinformasjon om biomarkører på nyreskade. Jeg søkte i PubMed og søkeordene med resultater er gjengitt nedenfor. Alle abstraktene ble lest gjennom og kun studiene som definerte referanseverdi hos friske barn med samme benevning som oss ble inkludert. Det vil si at studiene som undersøkte mengden NAG i døgnurin eller hadde benevning NAG/tid/kreatinin ble ekskludert. Ved å gjennomgå referanselistene til artiklene som møtte inklusjonskriteriene til KIM-1 fikk jeg en ny artikkel.

PubMed søkeord

“Child [MESH] OR Adolescent [MESH]) AND aminoglycosides [MESH] AND Renal Insufficiency, Chronic [MESH]” – 41 artikler hvor 1 møtte inklusjonskriterier.

“Child [MESH] OR Adolescent [MESH]) AND nephrotoxic AND aminoglycosides” Filters: published in the last 5 years – 24 artikler hvor 3 nye artikler møtte inklusjonskriterier.

“Reference Values [Mesh] AND Child [Mesh] AND Adolescent [Mesh] AND Kidney injury molecule-1” – 3 artikler hvor en møtte inklusjonskriterier.

“Reference value AND Kidney injury molecule-1 AND children” – 11 artikler hvor en ny artikkel møtte inklusjonskriterier.

“Reference Values [Mesh]) AND Children AND N-acetyl-β-d-glucosaminidase” – 37 artikler hvor to studier møtte inklusjonskriterier.

“Reference Values [Mesh]) AND N-acetyl-β-d-glucosaminidase AND urine”

Filter: Human studies – 126 artikler hvor en ny artikkel møtte inklusjonskriteriene.

Arbeidsprosessen

Jeg tok kontakt med min veileder høsten 2018 for råd i forbindelse med masteroppgave. Han

var veileder for en doktorgradsoppgave (43), og lurte på om jeg var interessert i å lage en studie basert på urinprøver fra den samme populasjonen. Veilederen min hjalp meg med å finne problemstilling for oppgaven, samt å få tilgang til dataene. Det ble sendt søknad til *Personvernombudet ved UNN* den 07.03.19 om tillatelse til at jeg fikk innsyn i elektronisk pasientjournal (EPJ). Det ble tatt i bruk data fra laboratoriemedisin sine systemer. Vi fikk hjelp av laboratoriemedisin til å lage en excel-fil hvor urinprøvene var registrert på deltakerne. I tillegg fikk jeg en koblingsfil som viste hvilke deltakere som tilhørte de anonymiserte løpenumrene. Prosjektbeskrivelse for oppgaven ble sendt inn våren 2019, og i august 2019 startet jeg med å skrive bakgrunnen til oppgaven. I januar 2020 startet jeg med statistiske analyser av dataene. Arbeidet var ferdig i mai 2020, og oppgaven ble innlevert i juni 2020.

4 Resultater

Av de 357 barna som ble invitert med i studien var det 226 (63 %) som takket ja til å være med. Av disse var det tre barn som ikke avla urinprøve og ett barn hvor foreldrene ikke hadde utfyllt spørreskjemaene. Disse fire barna ble ekskludert fra studien (figur 1). De gjenværende 222 deltakerne fikk urinen undersøkt for de ulike biomarkørene og deskriptive data er gjengitt i tabell 2. Gjennomsnittsalderen til barna var 9,2 år og aldersspennet var 5-14 år, hvor 38,3 % var jenter (85/222) og gjennomsnittlig BMI for hele populasjonen var 18,4 kg/m². Syv barn (3,2 %) hadde familie med kjent nyresykdom, og ett barn (0,5 %) hadde kjent nyresykdom.

For å undersøke om populasjonen i vår oppfølgingsstudie er representativ for den originale kohorten (44) sammenlignet med deskriptive data mellom studiene. Det var ingen forskjell i fødselsvekt, gestasjonsalder, eller kumulativ dose av gentamicin mellom den første kohorten (44) og kohorten undersøkt i denne oppfølgingsstudien (43).

Blodtrykk

Det var ett barn som ikke ønsket å måle BT. Dette barnet ble ekskludert når en gjennomførte analyser av BT, men var ellers inkludert i oppfølgingsstudien (= min oppgave) da barnet hadde levert urinprøve. Det var ett barn som ikke ønsket å måle BT mer enn en gang, og det var tre barn som ikke ønsket å måle blodtrykk mer enn to ganger. Disse barna ble inkludert i oppfølgingsstudien, og en brukte laveste SBT og DBT med i videre undersøkelse.

Urin-biomarkører:

Fordelingen av de ulike urin-biomarkørene er presentert i figur 2 A-E. Hver figur har en rød strek som illustrerer grensen mellom normale og forhøyede verdier.

AKR (Figur 2 A): Median (IQR) AKR var 2 (2-2) mg/mmol. 98,2 % av barna hadde verdier innenfor normalområdet for friske barn.

PKR (Figur 2 B): Median (IQR) PKR var 10 (2-12) mg/mmol. 99,5 % av barna hadde verdier innenfor normalområdet for friske barn.

NAG/Cr ratio (Figur 2 C): Median (IQR) NAG var 0,22 (0,18-0,30) U/mmol. 97,7 % av barna hadde verdier innenfor normalområdet for friske barn.

KIM-1 hos barn 5-9 år (Figur 2 D): Median (IQR) KIM-1 var 0,15 (0,15-0,19) ng/ml. 100 % av barna hadde verdier innenfor normalområde for friske barn.

KIM-1 hos barn 10-14 år (Figur 2 E): Median (IQR) KIM-1 var 0,15 (0,15-0,30) ng/ml. 98% av barna hadde verdier innenfor normalområde for friske barn.

En stor andel av studiepopulasjonen fikk definert en verdi utenfor nedre referansegrense for sensitiviteten til testene. Dette fører til skjevfordeling av dataene, og ingen av urin-biomarkørene var normalfordelt etter *Kolmogorov-Smirnov* og *Shapiro-Wilk* test av normalitet. Histogram for de ulike biomarkørene er illustrert i figur 2 A-E.

I vår studie fant vi 15 barn (6,8 %) som hadde en eller flere forhøyede urin-biomarkører. Av disse hadde fire barn isolert forhøyet AKR, to barn isolert forhøyet PKR, to barn forhøyet AKR og PKR, to barn isolert forhøyet KIM-1 og fem barn isolert forhøyet NAG. Ved gjennomgang av laveste SBT og DBT var det totalt ni barn (4,1 %) som hadde SBT > 95 persentilen for kjønn, alder og høyde. Det var ingen barn som hadde DBT > 95 persentilen for kjønn, alder og høyde. Karakteristika til de totalt 24 barna som hadde forhøyet SBT og/eller urin-biomarkører er gjengitt i tabell 3. Når en sammenligner barna med forhøyede verdier mot barna med normalverdier var det ingen forskjell i gestasjonsalder, alder ved undersøkelse, kumulativ gentamicin-dose eller høyeste bunnspeil av gentamicin. Kjønn var signifikant forskjellig ($p=0,003$) mellom de to gruppene, hvor gruppen med forhøyede markører var 66,7 % (16/24) jenter, og gruppen med normale markører var 34,8 % jenter (69/198) (tabell 4).

Gentamicin og urin-biomarkører:

Barnas kumulative genatmicin-dose ble inndelt i to grupper: De som hadde en kumulativ dose ≤ 30 mg/kg og de som hadde en kumulativ dose ≥ 36 mg/kg. En undersøkte om urin-biomarkørene og BT var forskjellig mellom de to gruppene. Det var ingen statistisk signifikant forskjell i urin-biomarkørene eller blodtrykk mellom de to gruppene. Det var heller ingen statistisk signifikant forskjell i urin-biomarkører eller BT hos barna med høyeste bunnspeil av gentamicin > 1 mg/L sammenlignet med ≤ 1 mg/L.

Alder, gestasjonsalder og biomarkører:

Man undersøkte også om grupper innad i variablene alder og gestasjonsalder var forskjellig med tanke på urin-biomarkører og BT.

PKR og NAG/Cr ratio var signifikant høyere hos barn med gestasjonsalder < 32 uker sammenlignet med barn med gestasjonsalder \geq 32 uker.

Det var en signifikant forskjell i NAG/Cr ratio, SBT og DBT hos barn \leq 9 år sammenlignet med barn > 9 år.

Gestasjonsalder (uker ved fødsel) var negativ korrelert med NAG/Cr ratio (figur 3).

5 Diskusjon

I vår studie fant vi ingen barn som hadde \geq tre forhøyede urin-biomarkører. To barn hadde to forhøyede urin-biomarkører, tretten barn hadde én forhøyet urin-biomarkør og ni barn hadde forhøyet SBT. Høy kumulativ dose av gentamicin og høyt bunnspeil av gentamicin var ikke assosiert med høyere blodtrykk eller urin-biomarkører. Gentamicin har en kjent nyretoksisk virkning, men i vår studie var det ingenting som tydet på at gentamicin forårsaket langsiktige endringer i blodtrykk eller urin-biomarkører etter behandling med gentamicin i nyfødtp perioden.

I vår studie fant vi at økende alder var svakt negativt korrelert med NAG/Cr ratio (figur 4), men alders assosiasjon til NAG/Cr ratio er omdiskutert. Noen studier har funnet en negativ assosiasjon mellom alder og NAG/Cr ratio (33, 49, 50), og de konkluderer med at urin-kreatinin er årsaken til at NAG/Cr ratio reduseres med økende alder. Urin-kreatinin øker hos barn frem mot slutten av tenårene (51), og større utskillelse av kreatinin fører indirekte til at NAG/Cr ratio reduseres. Andre studier har funnet at alder er ikke signifikant assosiert med NAG/Cr ratio (52, 53). I vår studie var alder positiv korrelert med urin-kreatinin, og det kan tenkes at det er en medvirkende årsak til at vi observerte at alder var negativt korrelert med NAG/Cr ratio.

Vi fant at gestasjonsalder var svakt negativ korrelert med NAG/Cr ratio (figur 3), og det finnes andre studier som har kommet frem til samme konklusjon (50, 51). Det vil si at lavere

gestasjonsalder var forbundet med høyere NAG/Cr ratio. Flere studier har vist at fortidligfødte har høyere NAG/Cr ratio sammenlignet med barn født til termin (54, 55). En forklaring på dette kan være at utvikling av nyrene er ferdig rundt gestasjonsalder 35-36 uker. Histologiske studier har vist at barn som er født for tidlig har redusert antall nefroner sammenlignet med barn som er født til termin (56). Det reduserte antallet nefroner er også tett relatert til nyreskade og nedsatt funksjon i tubuli (57), og disse barna har en økt risiko for å utvikle nyreskade på lang sikt (19, 57). Redusert antall nefroner hos fortidligfødte kan være en mulig forklaring på at vi observerte en negativ korrelasjon mellom gestasjonsalder og NAG/Cr ratio i skolealder. Samtidig var PKR, AKR og KIM-1 ikke signifikant korrelert med gestasjonsalder, og det er med å svekke forklaringen på at korrelasjonen mellom gestasjonsalder og NAG/Cr ratio skyldes nyreskade.

En svakhet med studien vår er at en ikke tok urinprøver fra kontrollgruppen. Det viste seg vanskelig å finne etablerte referanseverdier for NAG og KIM-1, og det hadde vært interessant å se om det var en forskjell mellom gruppen som mottok gentamicin-behandling som nyfødt, og kontrollgruppen. På den annen side var det ingen barn som hadde påvirket nyrefunksjon, og en svært liten andel (4,1 %) hadde SBT > 95 persentilen for kjønn, alder og høyde. På bakgrunn av dette kan en anta at det er liten forskjell mellom vår studiepopulasjon og barn som ikke har mottatt gentamicin-behandling i nyfødtperioden.

En annen svakhet med studien er at blodprøver (SCr og eGFR) ikke ble målt da barna kom til undersøkelse i skolealder. Årsaken til dette var at vi fryktet at en større andel av populasjonen ville takke nei til å være med i studien hvis den inkluderte blodprøvetaking. Den vanligste definisjonen av CKD baserer seg på redusert eGFR, og hyperfiltrasjon regnes som en risikofaktor for å utvikle CKD. Siden vi manglet SCr fikk vi ikke mulighet til å undersøke dette i vår studie. Samtidig viser forskning at gentamicin hovedsakelig forårsaker skade i proksimale tubuli (1, 11). Nyremarkørene KIM-1 og NAG vil være gode markører på å avdekke skade på proksimale tubuli, samtidig som PKR og AKR kan avdekke skade på glomeruli (1). En tredje svakhet med studien er at det bare ble gjennomført en-1 urinundersøkelse av barna. Ved rutinemessig testing av barn i skolealder er det opptil 10 % som har proteinuri. Hvis en gjennomfører repeterte urinprøveundersøkelser er det bare 0,1 % av barna som fremdeles har proteinuri (58). Ortostatisk proteinuri og forbigående proteinuri er hyppige årsaker til at barn har protein i urinen (58, 59). I vår studie var det to barn med

forhøyet PKR og AKR, fire barn med isolert forhøyet AKR og to barn med isolert forhøyet PKR. De åtte barna hadde imidlertid kun helt lettgradig forhøyede verdier uten sannsynlig klinisk betydning. Siden man ikke gjennomførte repeterte urinprøveundersøkelser, kan det være at man har overestimert antall barn med forhøyet PKR eller AKR. Det er en mulighet at noen av disse åtte hadde ortostatisk eller forbigående proteinuri, og i så tilfelle ville det vært enda færre barn som ble definert med forhøyet urin-biomarkør.

En fjerde svakhet med studien er at vi målte blodtrykket ved kun en anledning. European Society of Hypertension har definert hypertensjon hos barn som blodtrykk > 95 persentilen for kjønn, alder og høyde, målt ved tre forskjellige anledninger (45). Det er mulig at noen av barna i studien vår hadde et høyt blodtrykk som følge av nervøsitet ved undersøkelsen (white-coat-syndrome), men forekomst av White-Coat-syndrome hos barn er ukjent (45). Det kan også være at noen av barna hadde maskert hypertensjon. Det innebærer at barnet har et normalt blodtrykk når det måles blodtrykk på legekantoret, men har forhøyet blodtrykk hjemme eller på skolen (45). European Society of Hypertension anslår at opptil 10 % av barn og unge har maskert hypertensjon (45). I en populasjon med friske barn ville en forvente at omtrent 5 % av barna hadde SBT eller DBT > 95 persentilen. I vår studie var det bare 4,1 % som hadde SBT > 95 persentilen, og ingen barn hadde DBT > 95 persentilen. Det kan tyde på at barna i vår studie hadde en lav forekomst av forhøyet blodtrykk, noe som taler imot at de tilhører en risikogruppe for å få påvirket nyrefunksjon.

Da det ikke var noen forskjell i den deskriptive dataen mellom vår populasjon og den originale kohorten, trekker vi slutningen at vår studie er representativ for den originale kohorten. Vi mener også at denne studien er representativ for skolebarn som har vært innlagt på nyfødtintensiv avdeling, og har mottatt intravenøs antibiotika.

6 Konklusjon

Vi fant ingen holdepunkter på at behandling med gentamicin som nyfødt gir økt forekomst av subkliniske tegn på nyreskade hos barn i skolealder.

7 Referanser

1. McWilliam SJ, Antoine DJ, Smyth RL, Pirmohamed M. Aminoglycoside-induced nephrotoxicity in children. *Pediatric nephrology (Berlin, Germany)*. 2017;32(11):2015-25.
2. Mehta RL, Awdishu L, Davenport A, Murray PT, Macedo E, Cerda J, et al. Phenotype standardization for drug-induced kidney disease. *Kidney international*. 2015;88(2):226-34.
3. Huizing EH, de Groot JC. Human cochlear pathology in aminoglycoside ototoxicity--a review. *Acta oto-laryngologica Supplementum*. 1987;436:117-25.
4. Contopoulos-Ioannidis DG, Giotis ND, Baliatsa DV, Ioannidis JP. Extended-interval aminoglycoside administration for children: a meta-analysis. *Pediatrics*. 2004;114(1):e111-8.
5. Smyth A, Tan KH, Hyman-Taylor P, Mulheran M, Lewis S, Stableforth D, et al. Once versus three-times daily regimens of tobramycin treatment for pulmonary exacerbations of cystic fibrosis--the TOPIC study: a randomised controlled trial. *Lancet*. 2005;365(9459):573-8.
6. Levey AS, James MT. Acute Kidney Injury. *Ann Intern Med*. 2017;167(9):Itc66-itc80.
7. Frassetto L, Kohlstadt I. Treatment and prevention of kidney stones: an update. *Am Fam Physician*. 2011;84(11):1234-42.
8. Scales CD, Jr., Smith AC, Hanley JM, Saigal CS. Prevalence of kidney stones in the United States. *Eur Urol*. 2012;62(1):160-5.
9. Webster AC, Nagler EV, Morton RL, Masson P. Chronic Kidney Disease. *Lancet*. 2017;389(10075):1238-52.
10. Menon S, Kirkendall ES, Nguyen H, Goldstein SL. Acute kidney injury associated with high nephrotoxic medication exposure leads to chronic kidney disease after 6 months. *The Journal of pediatrics*. 2014;165(3):522-7.e2.
11. Downes KJ, Hayes M, Fitzgerald JC, Pais GM, Liu J, Zane NR, et al. Mechanisms of antimicrobial-induced nephrotoxicity in children. *J Antimicrob Chemother*. 2020;75(1):1-13.
12. Eckardt KU, Kasiske BL. Kidney disease: improving global outcomes. *Nat Rev Nephrol*. 2009;5(11):650-7.
13. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis*. 2002;39(2 Suppl 1):S1-266.
14. Baum M. Overview of chronic kidney disease in children. *Curr Opin Pediatr*. 2010;22(2):158-60.
15. Keane WF. Proteinuria: its clinical importance and role in progressive renal disease. *Am J Kidney Dis*. 2000;35(4 Suppl 1):S97-105.
16. Rao SC, Srinivasjois R, Moon K. One dose per day compared to multiple doses per day of gentamicin for treatment of suspected or proven sepsis in neonates. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;12:Cd005091.
17. Zappitelli M, Moffett BS, Hyder A, Goldstein SL. Acute kidney injury in non-critically ill children treated with aminoglycoside antibiotics in a tertiary healthcare centre: a retrospective cohort study. *Nephrol Dial Transplant*. 2011;26(1):144-50.
18. Ibrahim SL, Zhang L, Brady TM, Hsu AJ, Cosgrove SE, Tamma PD. Low-dose Gentamicin for Uncomplicated Enterococcus faecalis Bacteremia May be Nephrotoxic in Children. *Clin Infect Dis*. 2015;61(7):1119-24.
19. Abitbol CL, Bauer CR, Montane B, Chandar J, Duara S, Zilleruelo G. Long-term follow-up of extremely low birth weight infants with neonatal renal failure. *Pediatric nephrology (Berlin, Germany)*. 2003;18(9):887-93.

20. Mammen C, Al Abbas A, Skippen P, Nadel H, Levine D, Collet JP, et al. Long-term risk of CKD in children surviving episodes of acute kidney injury in the intensive care unit: a prospective cohort study. *Am J Kidney Dis.* 2012;59(4):523-30.
21. Bucaloiu ID, Kirchner HL, Norfolk ER, Hartle JE, 2nd, Perkins RM. Increased risk of death and de novo chronic kidney disease following reversible acute kidney injury. *Kidney international.* 2012;81(5):477-85.
22. Okusa MD, Chertow GM, Portilla D. The nexus of acute kidney injury, chronic kidney disease, and World Kidney Day 2009. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2009;4(3):520-2.
23. Vaidya VS, Ozer JS, Dieterle F, Collings FB, Ramirez V, Troth S, et al. Kidney injury molecule-1 outperforms traditional biomarkers of kidney injury in preclinical biomarker qualification studies. *Nat Biotechnol.* 2010;28(5):478-85.
24. Bonventre JV, Vaidya VS, Schmodder R, Feig P, Dieterle F. Next-generation biomarkers for detecting kidney toxicity. *Nat Biotechnol.* 2010;28(5):436-40.
25. Dieterle F, Sistare F, Goodsaid F, Papaluca M, Ozer JS, Webb CP, et al. Renal biomarker qualification submission: a dialog between the FDA-EMEA and Predictive Safety Testing Consortium. *Nat Biotechnol.* 2010;28(5):455-62.
26. Ichimura T, Bonventre JV, Bailly V, Wei H, Hession CA, Cate RL, et al. Kidney injury molecule-1 (KIM-1), a putative epithelial cell adhesion molecule containing a novel immunoglobulin domain, is up-regulated in renal cells after injury. *J Biol Chem.* 1998;273(7):4135-42.
27. Price RG. The role of NAG (N-acetyl-beta-D-glucosaminidase) in the diagnosis of kidney disease including the monitoring of nephrotoxicity. *Clin Nephrol.* 1992;38 Suppl 1:S14-9.
28. Etherington C, Bosomworth M, Clifton I, Peckham DG, Conway SP. Measurement of urinary N-acetyl-b-D-glucosaminidase in adult patients with cystic fibrosis: before, during and after treatment with intravenous antibiotics. *J Cyst Fibros.* 2007;6(1):67-73.
29. McWilliam SJ, Antoine DJ, Sabbiseti V, Turner MA, Farragher T, Bonventre JV, et al. Mechanism-based urinary biomarkers to identify the potential for aminoglycoside-induced nephrotoxicity in premature neonates: a proof-of-concept study. *PLoS One.* 2012;7(8):e43809.
30. Du Y, Zappitelli M, Mian A, Bennett M, Ma Q, Devarajan P, et al. Urinary biomarkers to detect acute kidney injury in the pediatric emergency center. *Pediatric nephrology (Berlin, Germany).* 2011;26(2):267-74.
31. McWilliam SJ, Antoine DJ, Jorgensen AL, Smyth RL, Pirmohamed M. Urinary Biomarkers of Aminoglycoside-Induced Nephrotoxicity in Cystic Fibrosis: Kidney Injury Molecule-1 and Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin. *Sci Rep.* 2018;8(1):5094.
32. Huo W, Zhang K, Nie Z, Li Q, Jin F. Kidney injury molecule-1 (KIM-1): a novel kidney-specific injury molecule playing potential double-edged functions in kidney injury. *Transplant Rev (Orlando).* 2010;24(3):143-6.
33. Pennemans V, Rigo JM, Faes C, Reynders C, Penders J, Swennen Q. Establishment of reference values for novel urinary biomarkers for renal damage in the healthy population: are age and gender an issue? *Clin Chem Lab Med.* 2013;51(9):1795-802.
34. Bennett MR, Nehus E, Haffner C, Ma Q, Devarajan P. Pediatric reference ranges for acute kidney injury biomarkers. *Pediatric nephrology (Berlin, Germany).* 2015;30(4):677-85.
35. Cardenas-Gonzalez M, Osorio-Yanez C, Gaspar-Ramirez O, Pavkovic M, Ochoa-Martinez A, Lopez-Ventura D, et al. Environmental exposure to arsenic and chromium in children is associated with kidney injury molecule-1. *Environ Res.* 2016;150:653-62.

36. Muller D, Sievers E, Eggert P. Influence of hyperfiltration on the measurement of urinary N-acetyl-beta-D-glucosaminidase. *Pediatric nephrology (Berlin, Germany)*. 1999;13(6):519-23.
37. Aydinok Y, Coker C, Kavakli K, Polat A, Nisli G, Cetiner N, et al. Urinary zinc excretion and zinc status of patients with beta-thalassemia major. *Biol Trace Elem Res*. 1999;70(2):165-72.
38. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney inter, Suppl* 2013; 3: 1–150.
39. Hogg RJ, Portman RJ, Milliner D, Lemley KV, Eddy A, Ingelfinger J. Evaluation and management of proteinuria and nephrotic syndrome in children: recommendations from a pediatric nephrology panel established at the National Kidney Foundation conference on proteinuria, albuminuria, risk, assessment, detection, and elimination (PARADE). *Pediatrics*. 2000;105(6):1242-9.
40. Ginsberg JM, Chang BS, Matarese RA, Garella S. Use of single voided urine samples to estimate quantitative proteinuria. *N Engl J Med*. 1983;309(25):1543-6.
41. Hartmann A, Jenssen T, Midtvedt K, Reisæter AV, Fauchald P, Henriksen T, et al. Protein-kreatinin-ratio – en enkel metode for vurdering av proteinuri i klinisk praksis. *Tidsskr Nor Lægeforen* 2002; 122: 2180-3.
42. Tang KW, Toh QC, Teo BW. Normalisation of urinary biomarkers to creatinine for clinical practice and research--when and why. *Singapore Med J*. 2015;56(1):7-10.
43. Hemmingsen D, Mikalsen C, Hansen AR, Fjalstad JW, Stenklev NC, Klingenberg C. Hearing in Schoolchildren After Neonatal Exposure to a High-Dose Gentamicin Regimen. *Pediatrics*. 2020;145(2).
44. Fjalstad JW, Laukli E, van den Anker JN, Klingenberg C. High-dose gentamicin in newborn infants: is it safe? *Eur J Pediatr*. 2013.
45. Lurbe E, Agabiti-Rosei E, Cruickshank JK, Dominiczak A, Erdine S, Hirth A, et al. 2016 European Society of Hypertension guidelines for the management of high blood pressure in children and adolescents. *J Hypertens*. 2016;34(10):1887-920.
46. Júliusson PB, Roelants M, Eide GE, Moster D, Juul A, Hauspie R, et al. Vekstkurver for norske barn. *Tidsskr Nor Legeforen* 2009; 129: 281-6.
47. Yuen CT, Price RG, Chattagoon L, Richardson AC, Praill PF. Colorimetric assays for N-acetyl-beta-D-glucosaminidase and beta-D-galactosidase in human urine using newly-developed omega-nitrostyryl substrates. *Clin Chim Acta*. 1982;124(2):195-204.
48. Harvey LA. REDCap: web-based software for all types of data storage and collection. *Spinal Cord*. 2018;56(7):625.
49. Olah VA, Csathy L, Varga J, Pocsi I, Price RG, Balla G. Reference ranges for urinary N-acetyl-beta-D-glucosaminidase in healthy children determined with three colorimetric methods. *Ann Clin Biochem*. 1994;31 (Pt 1):87-8.
50. Piqueras AI, Shah V, Hulton SA, Barratt TM, Dillon MJ. Tubular proteinuria in steroid sensitive multi-relapsing nephrotic syndrome. *Clin Nephrol*. 1993;40(1):26-30.
51. Skinner AM, Addison GM, Price DA. Changes in the urinary excretion of creatinine, albumin and N-acetyl-beta-D-glucosaminidase with increasing age and maturity in healthy schoolchildren. *Eur J Pediatr*. 1996;155(7):596-602.
52. Houser MT. The effects of age and urine concentration on lysozyme and N-acetyl-beta-D-glucosaminidase (NAG) content in urine. *Ann Clin Biochem*. 1986;23 (Pt 3):297-302.

53. Hsiao PH, Tsai WS, Tsai WY, Lee JS, Tsau YK, Chen CH. Urinary N-acetyl-beta-D-glucosaminidase activity in children with insulin-dependent diabetes mellitus. *Am J Nephrol*. 1996;16(4):300-3.
54. Langhendries JP, Gillain N, Battisti O, Carlier B, Bertrand JM. Normal values for urinary N-acetyl-beta-glucosaminidase excretion in preterm and term babies. *Arch Dis Child*. 1987;62(5):483-6.
55. Tsukahara H, Hori C, Tsuchida S, Hiraoka M, Sudo M, Haruki S, et al. Urinary N-acetyl-beta-D-glucosaminidase excretion in term and preterm neonates. *J Paediatr Child Health*. 1994;30(6):536-8.
56. Rodriguez MM, Gomez A, Abitbol C, Chandar J, Montane B, Zilleruelo G. Comparative renal histomorphometry: a case study of oligonephropathy of prematurity. *Pediatric nephrology (Berlin, Germany)*. 2005;20(7):945-9.
57. Aisa MC, Cappuccini B, Barbati A, Orlacchio A, Baglioni M, Di Renzo GC. Biochemical parameters of renal impairment/injury and surrogate markers of nephron number in intrauterine growth-restricted and preterm neonates at 30-40 days of postnatal corrected age. *Pediatric nephrology (Berlin, Germany)*. 2016;31(12):2277-87.
58. Leung AK, Wong AH, Barg SS. Proteinuria in Children: Evaluation and Differential Diagnosis. *Am Fam Physician*. 2017;95(4):248-54.
59. Vehaskari VM. Orthostatic proteinuria. *Arch Dis Child*. 1982;57(10):729-30.

8 Vedlegg

8.1 Tabeller

Tabell 1: Primær og sekundærkriterier ved DIKD. Tabellen er oversatt og forenklet fra Metha et al. sin artikkel; *Phenotype standardization for drug-induced kidney disease (2)*.

Fenotype	Akutt nyreskade	Glomerulær tilstand	Steinsykdom i urinveiene	Tubulær dysfunksjon
Kjennetegn	* Akutt tubulær nekrose * Akutt interstitiell nefritt * Osmotisk nefrose	* Hematuri * Proteinuri	* Krystalluri * Nyrestein * Positiv ultralydundersøkelse	* Renal tubulær acidose * Fanconi syndrome * SIADH * Diabetes insipidus * Tap av fosfat.
Primære kriterier	* SCr > 2-2,9 x referanseverdien for SCr. * Hvis et barn har baseline SCr < 0,5 mg/dL, må en doble SCr for å få minst 0,5 mg/dL eller mer. Eller * Nedgang i minimum 50 % av høyeste SCr over 7 dager i forbindelse med endring i medikamentdosering eller seponering.	* Biopsivalidert medikamentindusert glomerulær sykdom (innen 4 uker fra medikamentseponering). Og Proteinuri: * Døgnurin > 1 gram protein eller PKR/AKR > 0,8 eller Urinstix ≥ 2+ for protein eller 100 mg/m ² /dag (barn). Hematuri * > 50 rbc/per synsfelt ved 400x forstørrelse.	* Må være debut av symptomer etterfulgt av medikamenteksponering med ingen tidligere historie på steinsykdom. * Pasienten kan ikke ha medfødte misdannelser eller hereditær steinsykdom. * Hvis det er en ikke-obstruktiv tilstand, må det være krystaller ved urin-mikroskopi og/eller billeddiagnostiske (ultralyd) tegn på nyrestein.	Tubulær hypofosfatemi. Eller glukosuri: * Urinstix med 3+ for glukose i fravær av diabetes. Eller Hyperkloremisk metabolsk acidose og hypokalsemi. Eller Hyperkalemi diabetes insipidus: * Polyuri > 3 L per dag * Hypernatremi > 155 mEq/L ved flere anledninger

Sekundær	* Oligouri	* Ikke bakteriell	* Urin elektrolytter	* Fosfasuri
kriterier	* Ikke-oligouri	lekocytose.	* Nyresteinanalyser	* Hypomagnesemi
	* Mikroskopiske tegn på akutt tubulær nekrose, eosinofile eller proteinuri	* > 50 hbc/per synsfelt ved 400x forstørrelse		* Lavt nivå av urinsyre
	* FeNa > 1 %	* Urinsylindre		* Tubulær proteinuri
	* Negative ultralyd undersøkelse.	* Granulære røde blodceller.		* Diabetes insipidus
	* Positiv galiumundersøkelse for akutt interstietiell nefritt.	* Fravær av andre tilstander som kan forårsake glomerulær nefritt.		
	* Kliniske symptomer på akutt interstitiell nefritt.	* Mikrovaskulær endring i blodet		
		* Identifisering av haptoglobin ved urinutstryk		

SCr = Serum kreatinin, FeNa = fraksjonert ekskresjon av natrium, PKR = Protein-kreatinin ratio, AKR = Albumin-kreatinin ratio, RBC = røde blodceller, HBC = hvite blodceller, SIADH = Syndrome of inappropriate antidiuretic hormone.

Tabell 2: Deskriptive data fra studiepopulasjonen.

Variabler	
Alder (år) [gjennomsnitt (SD)]	9,2 (2,2)
Kjønn [antall (%)]	Gutt 137 (61,7)
	Jente 85 (38,3)
Høyde (cm) [gjennomsnitt (SD)]	138,1 (15,0)
Vekt (kg) [gjennomsnitt (SD)]	36,1 (13,2)
KMI (kg/m ²) [gjennomsnitt (SD)]	18,4 (3,7)
SBT (mmhg) [gjennomsnitt (SD)]	105 (8,5) ^a
DBT (mmhg) [gjennomsnitt (SD)]	58 (7,0) ^a
UVI [antall (%)]	14 (6,3)
Kjent nyresykdom [antall (%)]	1 (0,5)
Familie med kjent nyresykdom [antall (%)]	7 (3,2)
IV. Ab [antall (%)]	32 (14,4)

SD = Standarddeviasjon, KMI = Kroppsmasseindeks, SBT = Systolisk blodtrykk, DBT = Diastolisk blodtrykk, UVI = Plaget med hyppige urinveisinfeksjoner i barneårene, IV. Ab = Motatt intravenøs antibiotika etter nyfødtperioden.

^a Det var ett barn som ikke ville ta blodtrykk. Gjennomsnittlig systolisk og diastolisk blodtrykk ble beregnet på de gjenværende 221 barna.

Tabell 3: Karakteristika for barn med forhøyede markører.

Pasient	Markør	Alder (år)	Kjønn	Høyde (cm)	FV (kg)	GA (uke)	SBT (mmhg)	Kumulativ dose gentamicin (mg/kg)	Bunnspeil gentamicin (mg/L)
1	AKR = 3 mg/mmøl	8	Gutt	133	4,2	40	103	30	≤ 1
2	AKR = 4 mg/mmøl	9	Gutt	135	3,6	39	103	36	> 1
3	AKR = 4 mg/mmøl	9	Jente	134	3,8	39	80	36	> 1
4	AKR = 3 mg/mmøl	10	Gutt	147	2,9	40	114	30	≤ 1
5 ^d	PKR = 20 mg/mmøl	6	Jente	113	1,5	30	-	48	≤ 1
6	PKR = 20 mg/mmøl	9	Jente	135	3,3	38	115	24	≤ 1
7 ^b	AKR = 9 mg/mmøl og PKR = 24 mg/mmøl	9	Jente	130	3,3	39	98	42	≤ 1
8	AKR 8 mg/mmøl og PKR = 20 mg/mmøl	11	Jente	153	4,3	40	112	36	≤ 1
9	KIM-1 = 2,15 ng/ml	11	Jente	151	2,2	35	114	30	≤ 1
10 ^{ab}	KIM-1 = 1,27 ng/ml	12	Jente	152	3,4	40	105	18	> 1
11	NAG = 0,83 U/mmøl	6	Jente	105	2,8	39	102	24	> 1
12	NAG = 0,80 U/mmøl	7	Gutt	123	3,4	39	96	66	≤ 1
13	NAG = 1,05 U/mmøl	7	Jente	120	0,9	26	107	366	≤ 1
14	NAG = 0,84 U/mmøl	11	Gutt	153	4,3	40	116	36	≤ 1

15	NAG = 0,74 U/mmol	11	Jente	161	4,0	39	119	36	≤ 1
16 ^{ab}	SBT = 121 mmhg	7	Gutt	116	3,4	38	121	18	≤ 1
17	SBT = 123 mmhg	7	Gutt	135	2,5	35	123	24	≤ 1
18	SBT = 119 mmhg	7	Jente	123	1,0	28	119	24	> 1
19	SBT = 116 mmhg	7	Jente	123	2,0	35	116	18	≤ 1
20	SBT = 122 mmhg	8	Jente	126	3,5	41	122	24	≤ 1
21	SBT = 120 mmhg	9	Gutt	142	3,9	39	120	36	> 1
22	SBT = 121 mmhg	10	Jente	136	0,9	27	121	108	≤ 1
23 ^c	SBT = 122 mmhg	10	Jente	144	2,6	38	122	42	> 1
24	SBT = 127 mmhg	11	Jente	148	1,8	32	127	24	≤ 1

FV = Fødselsvekt, GA = Gestasjonsalder, SBT = Systolisk blodtrykk, Bunnspeil gentamicin = Høyeste målte bunnspeil av gentamicin,

^a Plaget med hyppige urinveisinfeksjoner i barneårene.

^b Motatt intravenøs antibiotika etter nyfødtprioden,

^c Familie med kjent nyresykdom.

^d Ønsket ikke å gjennomføre blodtrykksundersøkelse.

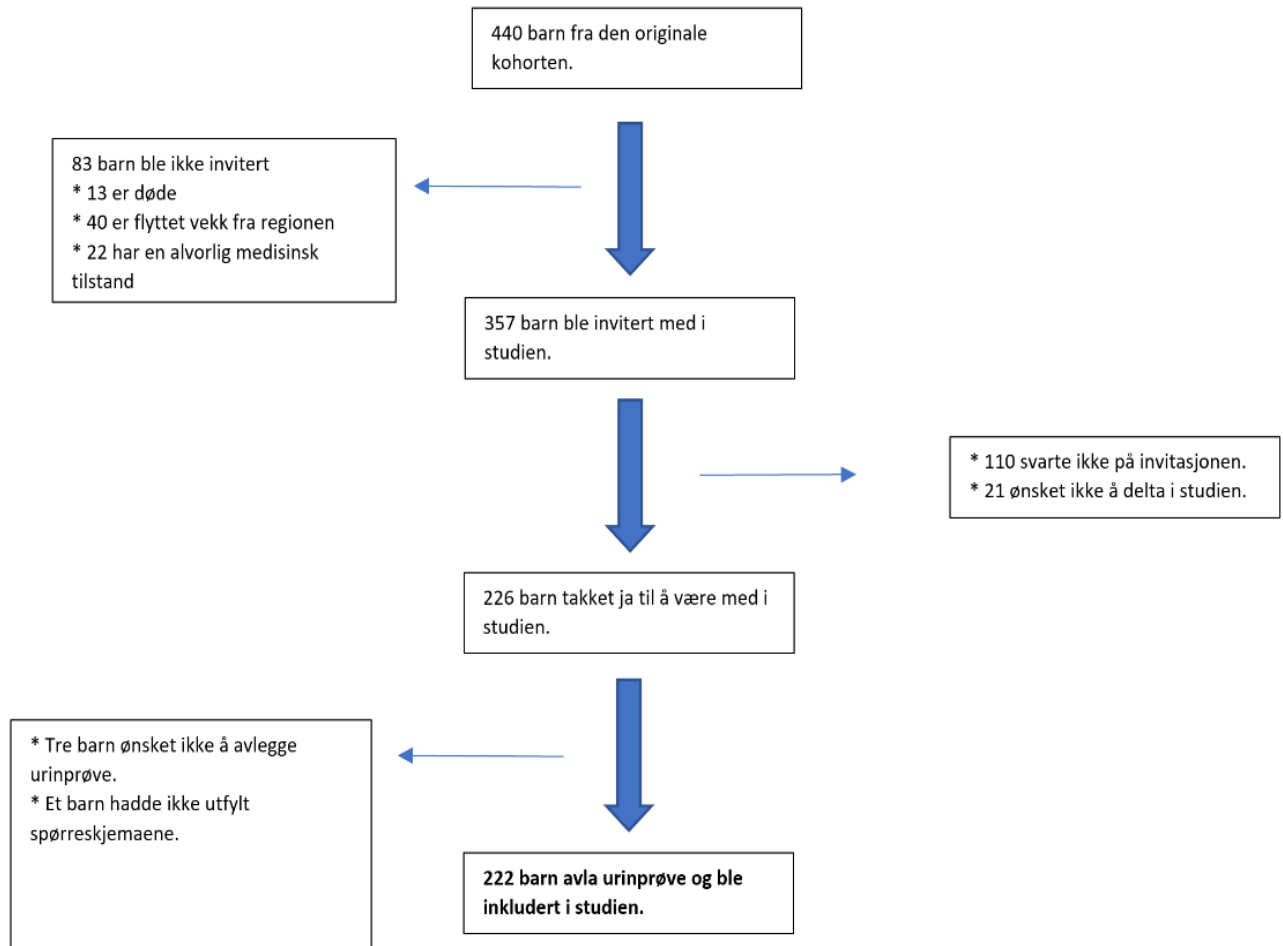
Tabell 4: Sammenligning av barna med normale markører mot barna med forhøyede markører.

Variabler	Forhøyede markører (n=24)	Normale markører (n=198)	P
Kumulativ dose gentamicin (mg/kg)	49,0 (70,1)	38,9 (24,2)	0,622
Bunnspeil gentamicin (mg/L)	1,0 (0,5)	1,1 (0,6)	0,202
Gestasjonsalder (uke)	36,5 (4,5)	36,5 (5,3)	0,204
Alder (år)	9,0 (1,8)	9,2 (2,3)	0,451
Jenter [antall (%)]	16 (66,7)	69 (34,8)	0,003

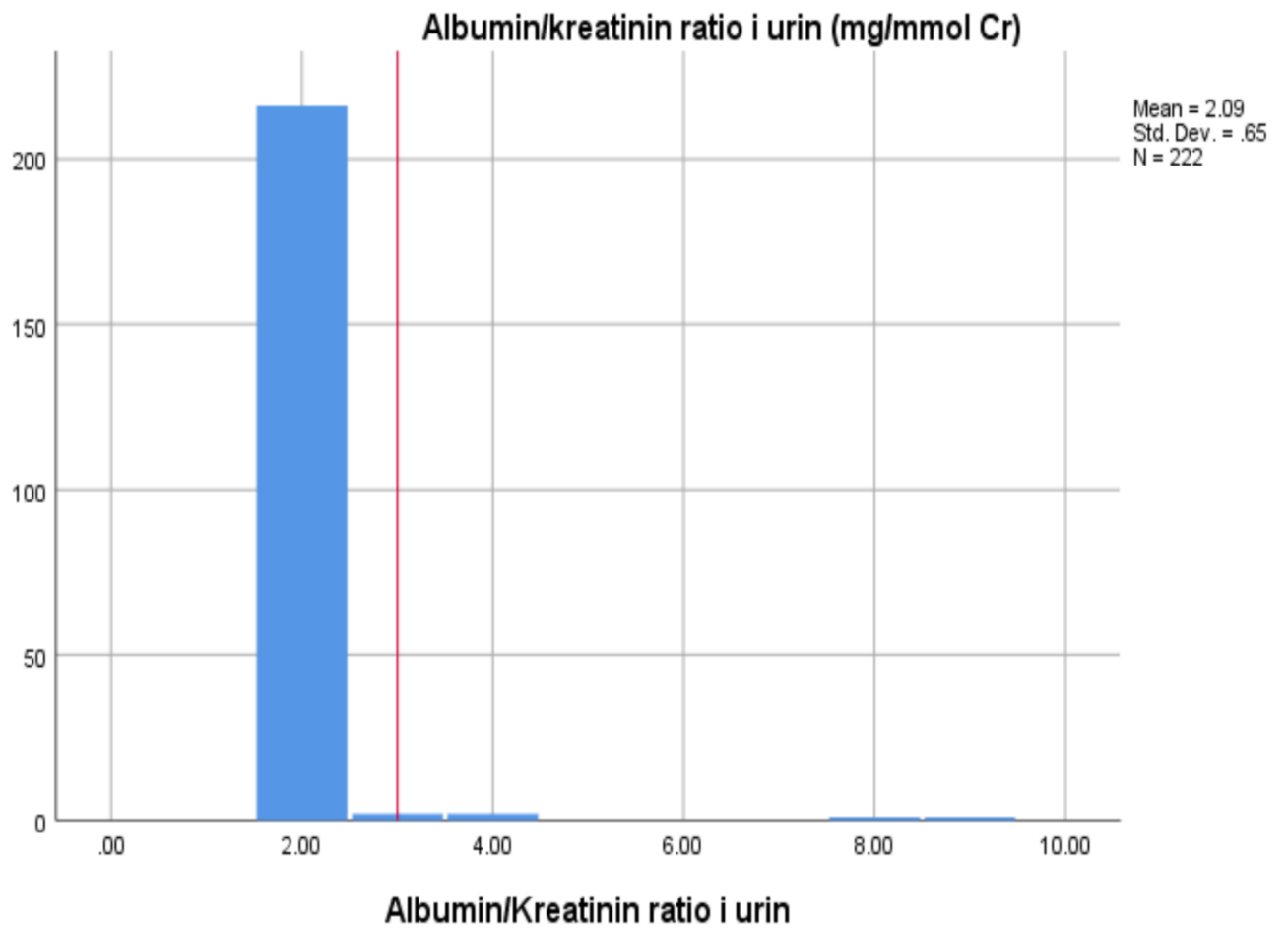
Alle verdier utenom kjønn er gjennomsnitt (standard deviasjon)]

8.2 Figurer

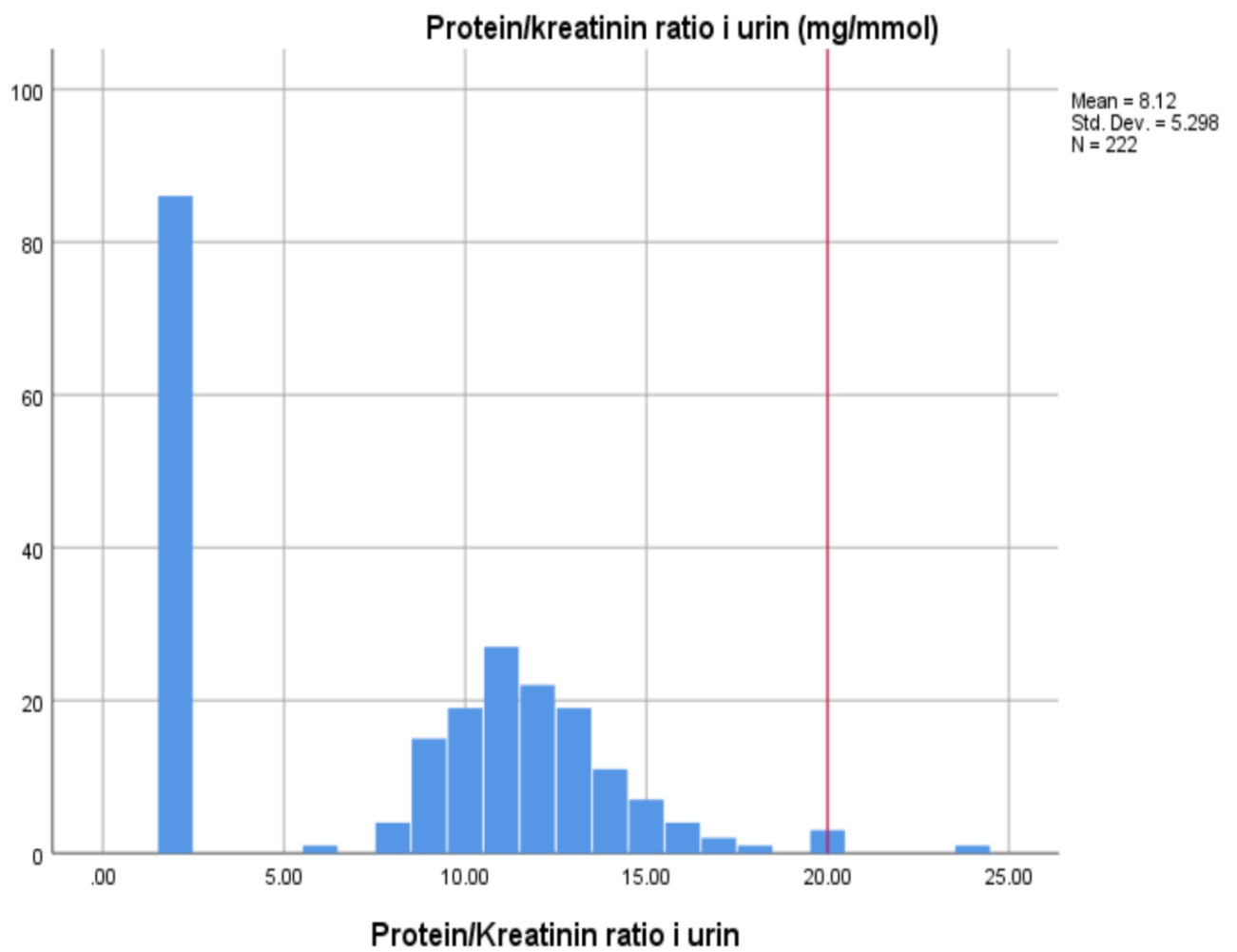
Figur 1: Pasientseleksjon som flytdiagram.



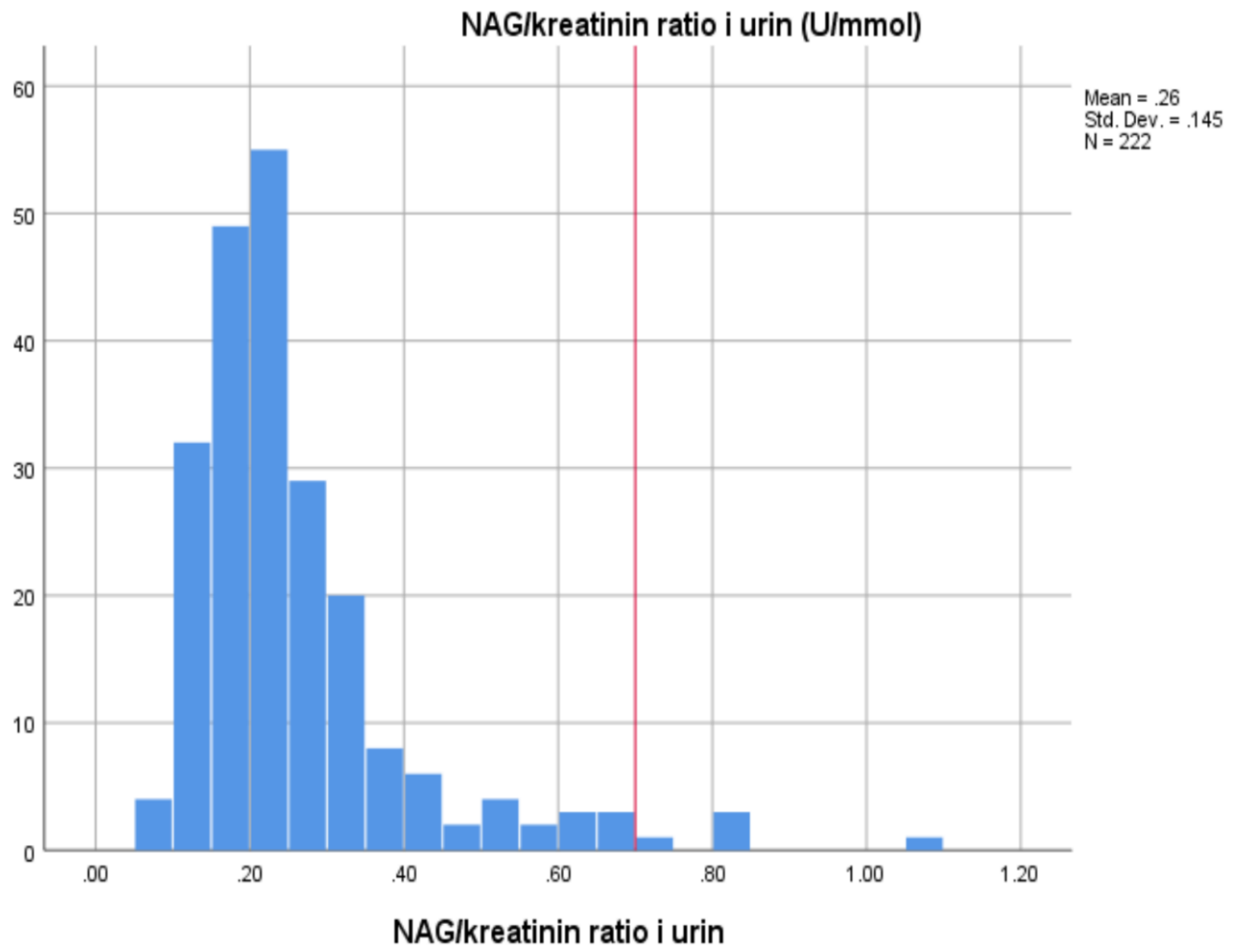
Figur 2 A: Albumin-kreatinin ratio i urin



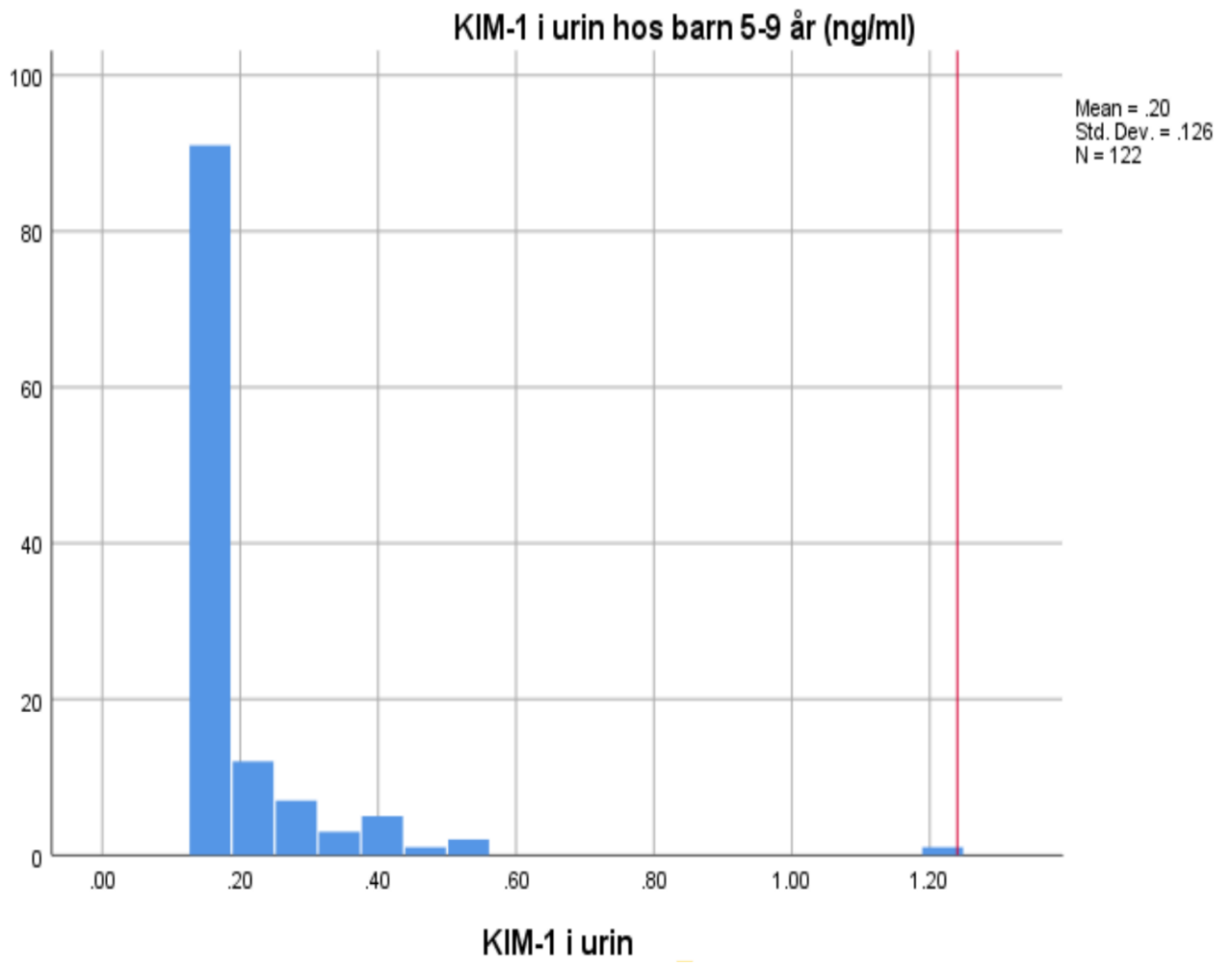
Figur 2 B: Protein-kreatinin ratio i urin.



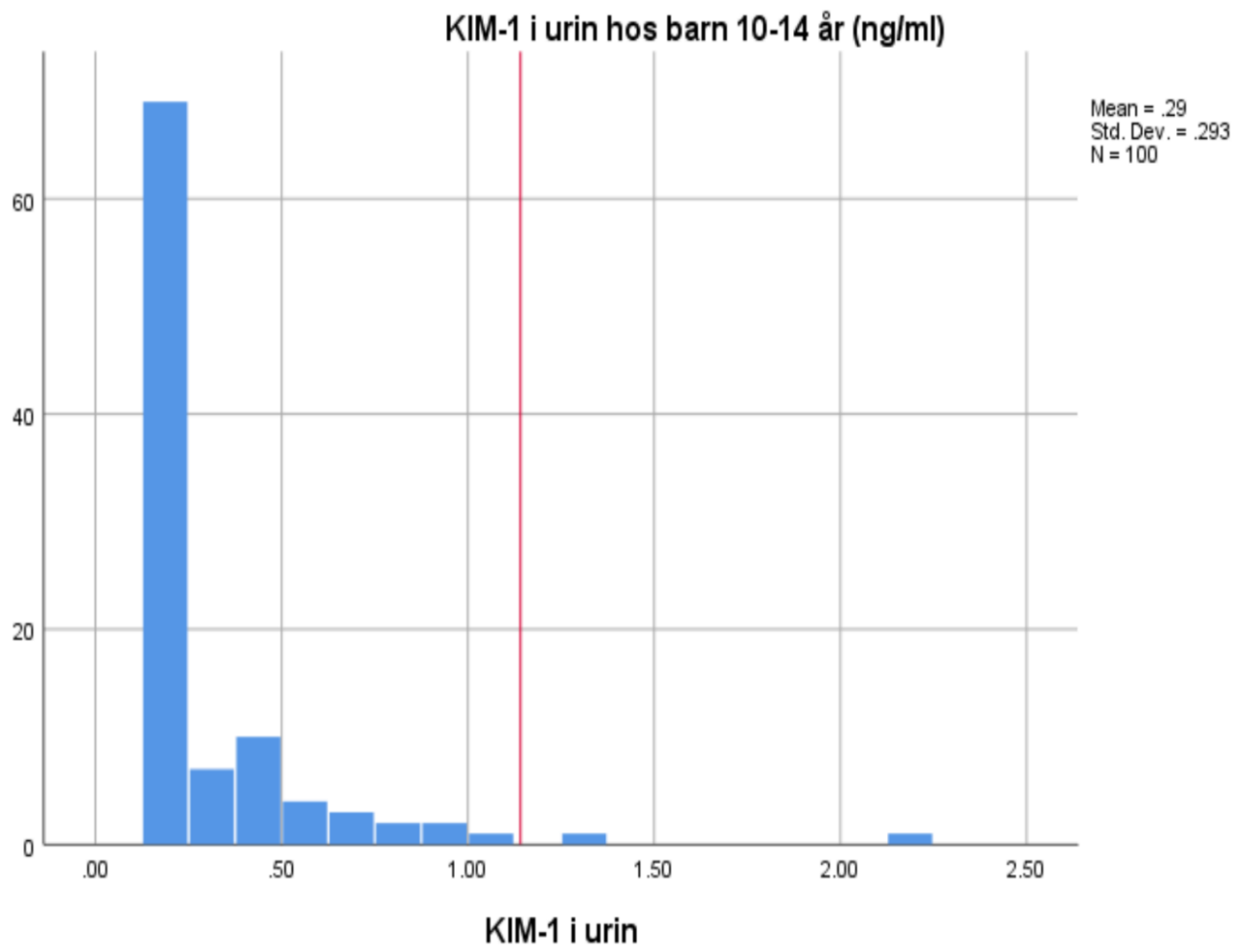
Figur 2 C: NAG/kreatinin ratio i urin.



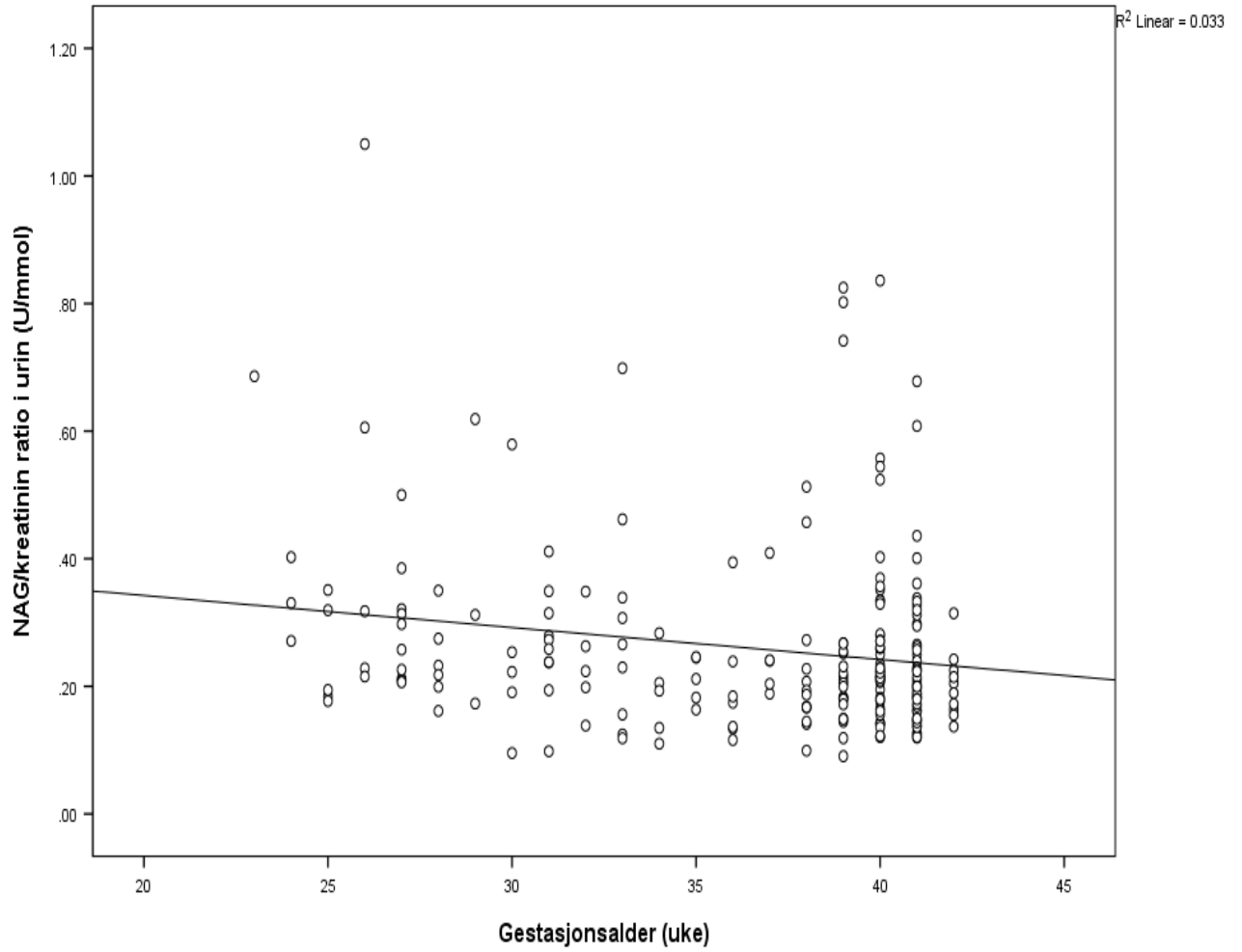
Figur 2 D: KIM-1 i urin (5-9 år).



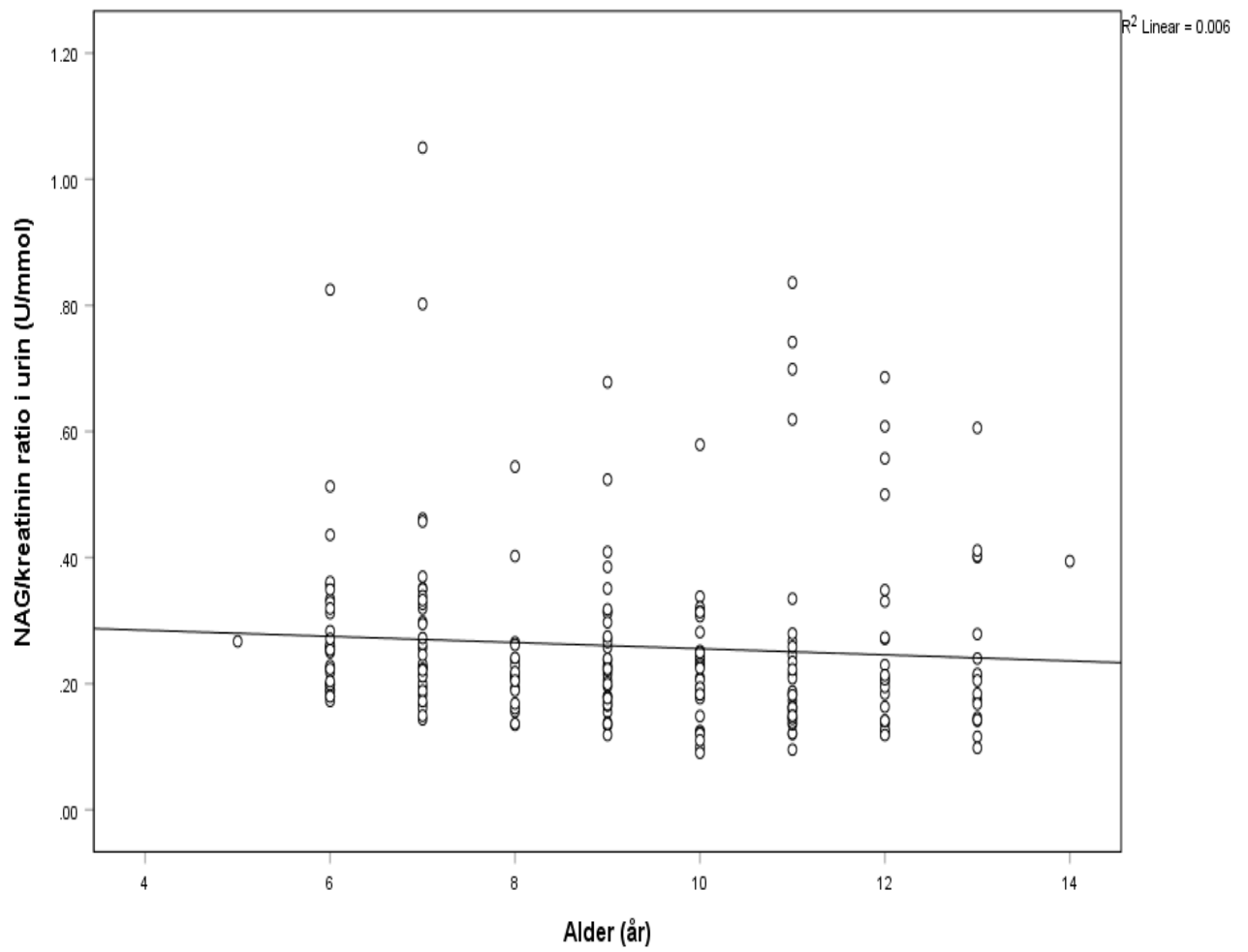
Figur 2 E: KIM-1 i urin (10-14 år).



Figur 3: Korrelasjon mellom gestasjonsalder og NAG/kreatinin ratio i urin.



Figur 4: Korrelasjon mellom alder og NAG/kreatinin ratio i urin.



Referanse: Menon S, Kirkendall ES, Nguyen H, Goldstein SL. Acute kidney injury associated with high nephrotoxic medication exposure leads to chronic kidney disease after 6 months. The Journal of pediatrics. 2014;165(3):522-7.e2.			Studiedesign: Kohortestudie
			Grade - kvalitet Moderat
Formål	Materiale og metode	Resultater	Diskusjon/kommentarer/sjekkliste
Undersøke utvikling av kronisk nyresykdom (CKD) hos barn, 6 måneder etter behandling med høydose nefrotoksiske medikamenter.	Retrospektiv kohortestudie. 100 barn som utviklet tegn på akutt nyreskade ble inkludert i studien. Barna ble behandlet med høydose nefrotoksiske medikament på ikke-intensiv avdelinger. Studien ekskluderte nyfødte og barn innlagt på nyfødtintensiv avdeling. De ekskluderte også barn med kjent CKD, urinveisinfeksjon eller som hadde gjennomgått nyretransplantasjon. 80 av barna ble undersøkt etter 6 måneder, og barna ble sammenlignet med en kontrollgruppe på 57 barn. Kontrollgruppen bestod av barn i samme aldersgruppe og som var eksponert for de samme medikamentene, men som ikke hadde utviklet AKI. Studien brukte pRIFLE-kriteriene for å definere AKI. CKD ble definert som å ha forhøyede markører for nyreskade eller abnormal nyrefunksjon.	26 (33,7 %) av barna med tidligere AKI hadde ≥ 1 tegn på CKD, og 28 barn (36,3 %) var i risikogruppen for å utvikle CKD. I kontrollgruppen var det bare 5 barn (8,8 %) som hadde ≥ 1 tegn på CKD. Barna med tidligere AKI hadde 3,84 ganger høyere risiko for å utvikle ≥ 1 tegn på CKD med et 95 % konfidensintervall 1,57-9,40 ($p < 0,05$).	<ul style="list-style-type: none"> Formålet klart formulert? Ja Er gruppene rekruttert fra samme populasjon/befolkningsgruppe? Ja Var gruppene sammenliknbare i forhold til viktige bakgrunnsfaktorer? Ja Var de eksponerte individene representative for en definert befolkningsgruppe/populasjon? Ja Ble eksposisjon og utfall målt likt og pålitelig (validert) i de to gruppene? Ja Er den som vurderte resultatene (endepunkt- ene) blindet for gruppetilhørighet? Nei Var studien prospektiv? Nei Ble mange nok personer i kohorten fulgt opp? Ja (Attrition bias/follow-up-bias) Er det utført frafallsanalyser? Nei Var oppfølgingstiden lang nok til å påvise positive og/eller negative utfall? Ja Kan resultatene overføres til den generelle befolkningen? Nei, men det kan overføres til samme populasjon av barn som er innlagt på sykehus, og som gjennomgår høydose nefrotoksiske behandling. Annen litteratur som styrker/svekker resultatene? Det finnes annen litteratur som også har sett at AKI gir økt risiko for å utvikle CKD. Hva betyr resultatene for endring av praksis? Resultatene bør skape større fokus på å følge opp barn med tegn på AKI. <p>Hva diskuterer forfatterne som:</p> <p>Styrker * Veldig mange av de 100 første barna som utviklet AKI ble med i oppfølgingsstudien (77 %).</p> <p>Svakheter</p> <ul style="list-style-type: none"> Mindre enn halvparten av studien fikk målt blodtrykk, protein/kreatinin ratio og vurdert serum kreatinin opp mot cystatin C. Kan ha ført til en ukorrekt estimering av CKD. Kan ikke gjøre rede for kausaliteten i studien. Barna som ble definert med AKI kan ha hatt udiagnostisert CKD som har blitt feiltolket som nyoppdaget AKI. Hypertensjon ble definert ut i fra om barna ble behandlet med antihypertensive medikamenter. Det kan ha ført til at de har oppdaget barn med ubehandlet hypertensjon. De kan ha overestimert proteinuri ved å inkludere barn med ortostatisk proteinuri.
Konklusjon	Etter 6 måneder hadde 70 % av barna med tidligere AKI tegn på redusert nyrefunksjon i form av hypertensjon, hyperfiltrasjon, redusert eGFR eller proteinuri.		
Land	USA		
År data innsamling	For å sammenligne karakteristika mellom barna med AKI og barna uten ble det gjennomført t-test og kjikvadrattest.		
	Juni 2011 – Juni 2012		

Referanse: Zappitelli M, Moffett BS, Hyder A, Goldstein SL. Acute kidney injury in non-critically ill children treated with aminoglycoside antibiotics in a tertiary healthcare centre: a retrospective cohort study. <i>Nephrol Dial Transplant.</i> 2011;26(1):144-50.			Studiedesign: Kohortestudie
			Grade - kvalitet Moderat
Formål	Materiale og metode	Resultater	Diskusjon/kommentarer/sjekkliste
1: Finne insidensen av AKI hos ikke kritisk syke barn som mottar aminoglykosid (AG)-behandling. 2: Finne risikofaktorer for å utvikle AG-assosiert AKI. 3: Effekten AG-assosiert AKI har på sykehusopphold og kostnader. 4: Finne ut det er forskjell i utfall hvis barna er definert etter AKIN- eller pRIFLE-kriterier for AKI.	<p>Retrospektiv kohortstudie.</p> <p>Alle barn som var innlagt på ikke-intensiv avdelinger og som mottok behandling med gentamicin, tobramycin eller amikacin for > 4 dager ble identifisert. Eksklusjonskriterer var hvis barna hadde en primær diagnose med nyresykdom eller urogenital tilstand.</p> <p>Serum kreatinin (SCr) og AG konsentrasjoner ble målt ved behandlingsstart og 72 timer etter initiering. Grunnverdi av SCr var definert som laveste GFR 3 måneder før initering av behandling. Hvis det ikke fantes en grunnverdi av SCr, definerte studien at barna hadde GFR = 120 mL/min/1.73 m².</p> <p>AKI ble definert både etter AKIN og pRIFLE-kriteriene.</p> <p>Statistiske metoder</p> <p>Backward stepwise logistisk regressjon ble brukt til å identifisere uavhengige risikofaktorer. Studien brukte også multipel lineær regresjonsanalyse for å undersøke AKI som en risikofaktor for sykehusopphold og kostnad.</p>	<p>184/557 (33,0 %, 95 % CI 29,1-37,1 %) barn ble diagnostisert med AKI etter pRIFLE-kriteriene og 109/557 (19,6 %, 95 % CI 16,3-22,9 %) barn ble diagnostisert med AKI etter AKIN-kriteriene.</p> <p>Afro-amerikansk opphav, lengre behandlingsvarighet, høyere grunnverdi av eGFR, behandling med AG i forrige måned, vært på sykehus lengre før initering av AG og innlagt på hematologisk/onkologisk-avdeling var alle risikofaktorer for å utvikle AG-assosiert AKI. Barn innlagt på medisinske</p> <p>Tilstedeværelse av AKI uavhengig av hvilke kriteriere en hadde brukt var assosiert med lengre sykehusopphold og høyere kostnad.</p> <p>AKIN-kriteriene var sterkere assosiert med utfall.</p>	<ul style="list-style-type: none"> Formålet klart formulert? Ja Er gruppene rekruttert fra samme populasjon/befolkningsgruppe? Ja Var gruppene sammenliknbare i forhold til viktige bakgrunnsfaktorer? Ja Var de eksponerte individene representative for en definert befolkningsgruppe/populasjon? Ja. Ble eksposisjon og utfall målt likt og pålitelig (validert) i de to gruppene? Ja. Er den som vurderte resultatene (endepunkt- ene) blindet for gruppetilhørighet? Nei. Var studien prospektiv? Nei. Var oppfølgingstiden lang nok til å påvise positive og/eller negative utfall? Ja Kan resultatene overføres til den generelle befolkningen? Kan brukes til en viss grad hos barn innlagt på ikke-intensiv avdelinger på barnesykehus som mottar aminoglykosidbehandling. Annen litteratur som styrker/svekker resultatene? Det er andre studier som har funnet at aminoglykosidbehandling gir økt insidens av AKI hos barn. Hva betyr resultatene for endring av praksis? Økt oppmerksomhet rundt AKI utvikling hos barn som mottar aminoglykosid-behandling. <p>Hva diskuterer forfatterne som:</p> <p>Svakheter:</p> <ul style="list-style-type: none"> * De brukte SCr verdier som var tatt som vanlige rutineprøver, og fikk ikke muligheten til å måle nøyaktig SCr utvikling. * De antok at pasienter som manglet SCr verdier, ikke utviklet AKI. Dette kan ha ført til at de har underestimert antall barn med AKI. * De målte ikke urinprøver hos barna, og det kan ha ført til underestimering av antall barn med AKI eller risiko for AKI. * De evaluerte ikke andre nefrotoksiske medikamenter som mulig konfunderende faktorer. Kan ha ført til overestimering av AG sin effekt på utvikling av AKI. * De hadde ikke med en kontrollgruppe av barn som ikke mottok aminoglykosider. Kan ha ført til overestimering av AG sin effekt på utvikling av AKI. * 40 % av pasientene hadde en ukjent grunnverdi av SCr som kan ha påvirket diagnostiseringen av AKI.
Konklusjon			
AKI er mer vanlig og assosiert med dårligere utfall hos ikke kritisk syke barn behandlet med AG, sammenlignet med dem som ikke er behandlet med AG.			
Land			
USA			
År data innsamling			
Januar 2005 – desember 2005			

Referanse: Du Y, Zappitelli M, Mian A, Bennett M, Ma Q, Devarajan P, et al. Urinary biomarkers to detect acute kidney injury in the pediatric emergency center. Pediatric nephrology (Berlin, Germany). 2011;26(2):267-74.			Studiedesign: Kohortestudie
			Grade - kvalitet Høy
Formål	Materiale og metode	Resultater	Diskusjon/kommentarer/sjekkliste
<p>1: Teste AKI-biomarkørers evne til å fange opp AKI og vurdere alvorlighetsgraden av AKI.</p> <p>2: Se om AKI-biomarkørene har samme presisjon hos personer med ukjent grunnverdi av SCr sammenlignet med personer med kjent grunnverdi av SCr.</p>	<p>Prospektiv kohortstudie.</p> <p>Pasientene ble invitert til studien hvis behandleren bestilte SCr og urinprøve som en del av utredningen. Pasienter ble ekskludert hvis de hadde CKD, undergikk dialyse eller hadde fått transplantert en nyre. 252 pasienter var med i studien og gjennomsnittlig alder var 11,4 (SD= 4,8) år.</p> <p>Studien definerte AKI ved hjelp av pRIFLE-kriteriene.</p> <p>Studien undersøkte biomarkørene NGAL, IL-18, KIM-1, beta-2 microglobulin og osteopontin.</p> <p>Statistiske metoder:</p> <p>Studien brukte Mann-Whitney U test for å sammenligne 2 grupper med hverandre, og Kruskal-Wallis test for å sammenligne flere grupper med hverandre. Kategoriske variabler ble undersøkt ved å bruke kjikvadrattest og <u>proposjoner</u> ble undersøkt ved z-test. Studien undersøkte også sensitivitet, spesifisitet og definerte AUC for de ulike biomarkørene.</p>	<p>18 barn hadde AKI definert av pRIFLE, hvor 12 barn hadde pRIFLE-R og 6 barn hadde pRIFLE-I. NGAL og beta-2 microglobulin var signifikant høyere i barn med AKI, sammenlignet med barn uten AKI. <u>Seperate</u> analyser av urin-biomarkørene hos pRIFLE-I pasientene sammenlignet med en kombinert gruppe av pRIFLE-R pasienter og pasienter uten AKI viste at NGAL, KIM-1 og beta-2 microglobulin var signifikant høyere hos barn med pRIFLE-I.</p> <p>I tillegg hadde de tre biomarkørene god AUC for å predikere pRIFLE-I:</p> <p>* NGAL AUC = 0,83 (95 % CI 0,61-1,00)</p> <p>* KIM-1 AUC = 0,77 (95 % CI 0,58-0,96)</p> <p>* Beta-2 microglobulin AUC = 0,78 (95 % CI 0,49-1,00)</p> <p>Studien observerte ingen forskjell i presisjon hos personer med ukjent grunnverdi av SCr sammenlignet med personer med kjent grunnverdi.</p>	<ul style="list-style-type: none"> Formålet klart formulert? Ja Er gruppene rekruttert fra samme populasjon/befolkningsgruppe? Ja Var gruppene sammenliknbare i forhold til viktige bakgrunnsfaktorer? Ja Var de eksponerte individene representative for en definert befolkningsgruppe/populasjon? Ja Ble eksposisjon og utfall målt likt og pålitelig (validert) i de to gruppene? Ja Er den som vurderte resultatene (endepunkt- ene) blindet for gruppetilhørighet? Nei Var studien prospektiv? Ja Er det utført frafallsanalyser? Nei Var oppfølgingstiden lang nok til å påvise positive og/eller negative utfall? Ja Kan resultatene overføres til den generelle befolkningen? Den kan overføres til nyrefriske barn i skolealder hvor behandler bestiller SCr og urinprøve som en del av utredningen. Annen litteratur som styrker/svekker resultatene? Det finnes andre studier som viser at disse biomarkørene kan fange opp nyreskade. Hva betyr resultatene for endring av praksis? Lite. Vi har ikke kommet dit at disse biomarkørene brukes i klinisk praksis for å vurdere nyreskade. <p>Hva diskuterer forfatterne som:</p> <p>Svakheter:</p> <p>* De hadde ingen kjent grunnverdi av SCr i ¾ barn, og da måtte de gjøre noen antagelser av <u>creatinine-clearance</u>. Noen av barna med AKI, kan ha vært friske.</p> <p>* De rekrutterte bare barn i vanlig arbeidstid <u>man-fre</u>, og vet ikke om det er en større andel barn som kommer inn på kveldstid eller i helgene.</p> <p>* De målte ikke daglig SCr etter barna var innlagt, og det kan ha ført til at de underestimerte antall barn med AKI.</p> <p>* Siden de observerte ingen barn med alvorlig AKI kunne de ikke bruke urin-biomarkørene til å vurdere alvorlighetsgrad av AKI.</p>
Konklusjon			
NGAL, KIM-1 og beta-2 microglobulin viste alle en god evne til å fange opp pasienter med AKI, sammenlignet med pasienter med økt risiko for AKI og friske pasienter.			
Land			
USA			
År data innsamling			
Januar 2009 – april 2009			

Referanse: Aydinok Y, Coker C, Kavakli K, Polat A, Nisli G, Cetiner N, et al. <u>Urinary zinc excretion and zinc status of patients with beta-thalassemia major.</u> <u>Biol Trace Elem Res.</u> 1999;70(2):165-72.			Studiedesign: Kasus-kontroll	
			Grade - kvalitet	Lav
Formål	Materiale og metode	Resultater	Diskusjon/kommentarer/sjekkliste	
1: Undersøke Zink-nivået hos pasienter med <u>thalassemia major</u> (TM). 2: Undersøke zink-utskillelse i urin og forholdet til <u>desferrioxamine</u> (DFO) infusjoner hos TM pasienter. 3: Forholdet mellom zink-utskillelse og nyredysfunksjon hos pasienter med TM.	40 transfusjonsavhengige TM pasienter ble inkludert i studien. De var mellom 6-24 år. EN kontrollgruppe på 20 friske barn i alderen 7-14 år ble tatt med i studien for å etablere normale referanseverdier. Inklusjon og eksklusjonskriterier er ikke oppgitt. Det ble målt serumprøver, døgnavurinprøve og spoturinprøver hos barna med <u>thalassemia major</u> , og kontrollgruppen. Døgnavurin ble målt hver dag i ukene hvor DFO ble gitt, og hver annen dag i ukene hvor DFO ikke ble gitt. Serumprøvene ble tatt før transfusjon med røde blodceller hos pasientene med TM. <p>Statistiske metoder Studien brukte t-test, <u>Wilcox signed-rank</u> test, Mann-Whitney U test, og Pearson korrelasjonstest for å undersøke forskjeller i dataene.</p>	Pasientene med TM hadde en plasmakonsentrasjon på 10,6 µmol/L (SD = 2,4) i ukene de ikke fikk transfusjon med DFO, og 14,5 µmol/L (SD = 5,7) i ukene de fikk DFO transfusjon. Kontrollgruppen hadde en plasmakonsentrasjon på 15,3 µmol/L (SD = 3,8). Plasmakonsentrasjonen til zink var signifikant lavere i ukene der barna ikke fikk DFO transfusjon. Absolutt NAG-verdier og NA normalisert for <u> kreatinin </u> var signifikant høyere hos pasienter med TM sammenlignet med kontroller.	<ul style="list-style-type: none"> • Er formålet klart formulert? Ja • Er kasus-kontroll design egnet for formålet? Ja • Er kasus rekruttert på en «god» måte? (Alle i en tidspriode/grader av sykd.) Usikker, det er ikke oppgitt inklusjonskriterier eller eksklusjonskriter på barna med TM. Det er ikke oppgitt hvordan rekrutterte 20 kontroller. • <u>Diagnosen</u> validert? • Er kontrollene rekrutterte på en «god» måte? Usikkert. • Kan det utelukkes at <u>kontrollgr.</u> fri for aktuelle sykdom? Usikkert. • Var kasus-kontrollgruppene hentet fra sammenlignbare befolkningsgrupper? Usikkert. • <u>Non-responders</u>/neker å delta – frafalls analyser? Forskjeller kasus/kontroll-gruppe?* Det er ikke gjort frafallsanalyser, og studien har ikke kommentert lost to follow up. • Er gruppene sammenlignbare i forhold til viktige bakgrunnsfaktorer? Usikkert. • Er <u>main exposure</u> validert? Ja • Er gruppene «behandlet» likt – kan påvirke «<u>exposure</u>»? Usikkert • Var den som målte eksponering/samlet inn data blinda mht hvem som var kasus/kontroll? Nei • Kan resultatene overføres til praksis? Nei 	
Konklusjon				
Pasienter med TM har høyere plasmakonsentrasjonsverdier av zink sammenlignet med friske kontroller.				
Land				
Tyrkia				
År data innsamling				
Ikke oppgitt.				

Referanse: Mammen C, Al Abbas A, Skippen P, Nadel H, Levine D, Collet JP, et al. Long-term risk of CKD in children surviving episodes of acute kidney injury in the intensive care unit: a prospective cohort study. Am J Kidney Dis. 2012;59(4):523-30.		Studiedesign: Kohortestudie	
		Grade - kvalitet	moderat
Formål	Materiale og metode	Resultater	Diskusjon/kommentarer/sjekkliste
<p>1: Undersøke insidensen av CKD hos barn 1-3 år etter de fikk AKI ved en pediatrik intensivavdeling.</p> <p>2: Identifisere hvor mange barn som hadde forhøyet risiko for å utvikle CKD.</p> <p>3: Sammenligne innleggelsesårsak mellom barna som hadde CKD mot barna som ikke hadde CKD.</p>	<p>Prospektiv kohortestudie.</p> <p>Studien fant barn ved hjelp av en elektronisk database, og 126 barn som utviklet AKI takket ja til å være med i oppfølgingsstudien. Eksklusjonskriterier for barna var nåværende CKD, nyretransplantasjon, langtidsbehandling med dialyse, tidligere historikk med AKI, alder > 18 år, AKI forårsaket av primær nyresykdom.</p> <p>12 pasienter var < 2 år ved undersøkelse i oppfølgingsstudien, men ingen barn var < 1 år.</p>	<p>Totalt utviklet 13/126 (10,3 %, 95 % CI, 6,1-16,9 %) barn CKD 1-3 år etter AKI-diagnosen. I tillegg var det 59/126 barn (46,8 %, 95 % CI, 38,3 %-55,5 %) som hadde økt risiko for å utvikle CKD definert som GFR 60-90 ml/min/1.73 m², persisterende hypertensjon og/eller hyperfiltrasjon (GFR > 150 ml/min/1.73 m²).</p> <p>Det var ingen forskjell i innleggelsesårsak mellom barna som hadde CKD sammenlignet med barna som ikke hadde CKD.</p> <p>Studien fant en signifikant forskjell i antallet barn som hadde behov for dialyse mellom barna som hadde CKD og de som ikke hadde CKD.</p>	<ul style="list-style-type: none"> Formålet klart formulert? Ja Er gruppene rekruttert fra samme populasjon/befolkningsgruppe? Ja Var gruppene sammenliknbare i forhold til viktige bakgrunnsfaktorer? Ja Var de eksponerte individene representative for en definert befolkningsgruppe/populasjon? Ja Ble eksposisjon og utfall målt likt og pålitelig (validert) i de to gruppene? Ja Er den som vurderte resultatene (endepunkt- ene) blindet for gruppetilhørighet? Nei Var studien prospektiv? Ja Ble mange nok personer i kohorten fulgt opp? Det er stor grad av follow-up bias. Bare 42 % av pasientene som utviklet AKI ble med i oppfølgingsstudien. Er det utført frafallsanalyser? Ja Var oppfølgingstiden lang nok til å påvise positive og/eller negative utfall? Ja Kan resultatene overføres til den generelle befolkningen? Nei, men de kan overføres til barn som utvikler AKI på pediatrik intensivavdelinger. Annen litteratur som styrker/svekker resultatene? Det finnes annen litteratur som også har sett at AKI gir økt risiko for å utvikle CKD. Hva betyr resultatene for endring av praksis? Resultatene bør skape større fokus på langtidsoppfølging av nyrefunksjon hos barn som har utviklet AKI. <p>Hva diskuterer forfatterne som:</p> <p>Styrker:</p> <ul style="list-style-type: none"> En styrke var bruk av nukleær DTPA skanning (mGFR) for å estimere en mer nøyaktig GFR hos noen av pasientene (n=49). Denne metoden avdekket 11 tilfeller med hyperfiltrasjon som eGFR ikke avdekket. <p>Svakheter:</p> <ul style="list-style-type: none"> Bare 42 % av pasientene som ble invitert til studien takket ja til å være med. (Det var ingen forskjell i baseline ICU karakteristika) 77 av pasientene fikk ikke vurdert GFR ved bruk av nukleær DTPA skanning. Det kan ha ført til at studien har underestimert antall barn med CKD og med økt risiko for å utvikle CKD. 31 pasienter fikk ikke målt blodtrykket og det være at noen av disse barna hadde ubehandlet hypertensjon.
<p>Konklusjon</p> <p>10 % av barna med AKI utviklet CKD 1-3 år etter AKI-diagnosen, og 46,8 % hadde økt risiko for å utvikle CKD. Alle barn som utvikler AKI ved pediatrik intensivavdelinger burde følges opp med tanke på utvikling av CKD.</p>	<p>AKI ble definert etter AKIN-kriteriene, og CKD ble definert som forhøyede markører på nyreskade eller abnormal nyrefunksjon. Proteinuri og mikroalbuminuri var markører på nyreskade, og GFR <60 mL/min/1.73 m² var tegn på abnormal nyrefunksjon. Studien definerte hypertensjon og hyperfiltrasjon som tegn på økt risiko for utvikling av CKD.</p>		
<p>Land</p> <p>Canada</p>	<p>De samlet inn urinprøver og serumprøver på alle barna. Hvis urinprøvene var positive for protein, ble det foretatt nye urinprøver.</p>		
<p>År data innsamling</p> <p>Fra Januar 2006 til desember 2008 registrerte de barn som overlevde AKI.</p> <p>Fra Januar 2009 til juni 2010 gjennomførte de en nyreundersøkelse av barna som ble med i studien.</p>	<p>Statistiske metoder</p> <p>For å sammenligne karakteristika mellom barna med CKD og barna uten, ble det brukt t-test, kjikvadrattest og Mann-whitney test.</p>		