

niske og parakliniske variable fra patientinklusion og opfølgning. Værdien af vores resultater ville være større, hvis der havde været flere kliniske kontroller og blodprøvekontroller i observationsperioden. En anden oplagt studiebegrænsning er materialets beskedne størrelse, der bidrager til statistisk usikkerhed. Hertil kommer, at patienterne ikke er specifikt udredt for anæmi og heller ikke for eventuel fortyndingsanæmi, og vi kan derfor ikke sige noget om årsagen til denne anæmi. GFR er et bedre mål for nyrefunktionen end kreatinin er, især hos ældre patienter, men den kunne kun beregnes for få patienter.

Konklusion

I denne undersøgelse blev det vist – med forbehold for materialets størrelse og for at der var tale om en retrospektiv opgørelse – at anæmi forekommer hos 25-35% af CHF-patienterne, og at anæmi kan relateres til nedsat nyrefunktion, nedsat livskvalitet og funktionsniveau samt synes at forværre prognosen quo ad vitam. Vi mener derfor, at der bør sættes mere fokus på målingen af Hb og nyrefunktion hos CHF-patienter, og at en eventuel anæmi bør udredes og om muligt behandles evt. med EPO og jern givet intravenøst afhængigt af, hvad den til grundliggende årsag er. I nærværende undersøgelse kunne vises, at anæmi og nedsat nyrefunktion ikke kun forekommer hos CHF-patienter i NYHA-klasse III og IV, som vist i andre undersøgelser, og det er derfor ikke kun hos de svært syge, at opmærksomheden skal øges.

Korrespondance: *Katrine Egelykke*, Guldbergsvej 9, 1. sal, DK-5000 Odense C.
E-mail: katrine@egelykke.dk

Antaget: 15. september 2005
Interessekonflikter: Ingen angivet

Litteratur

1. Wexler D, Silverberg D, Sheps D et al. The importance of correction of anemia with erythropoietin and intravenous iron in severe resistant congestive heart failure. *Eur J Heart Fail* 2003;5(suppl. 2/2):225-30.
2. Coats AJS. The pathophysiological basis of anemia in chronic heart failure. *Eur J Heart Fail* 2003;5(suppl. 2/2):213-6.
3. Silverberg D, Wexler D, Blum M et al. Effects of treatment with epoetin beta on outcomes in patients with anemia and chronic heart failure. *Kidney Blood Press Res* 2004;15:41-7.
4. Katz SD, Mancini D, Androne AS et al. Treatment of anemia in patients with chronic heart failure. *Eur J Heart Fail* 2003;5(suppl. 2/2):221-4.
5. Androne AS, Katz SD, Lund L et al. Hemodilution is common in patients with advanced heart failure. *Circulation* 2003;107:226-9.
6. Felker GM, Adams KF, Gattis WA et al. Anemia as a risk factor and therapeutic target in heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2004;44:959-66.
7. Sharma R, Francis DP, Pitt B et al. Haemoglobin predicts survival in patients with chronic heart failure: a substudy of the Elite II trial. *Eur Heart J* 2004; 25:1021-8.
8. Meer P, Voors AA, Lipsic E et al. Prognostic value of plasma erythropoietin on mortality in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2004;44: 63-7.
9. Anand I, McMurray JJV, Withmore J et al. Anemia and its relationship to clinical outcome in heart failure. *Circulation* 2004;110:149-54.
10. Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *nephron* 1976;16:31-41.
11. Videbæk LM, Villadsen HD, Mikkelsen KV et al. Diagnostic and therapeutic consequences of an open access echocardiography service in heart failure clinic. Abstrakt fra "The Heart Failure Update" Oslo, Norge 8.-11. juni, 2002.
12. Silverberg D, Wexler D, Blum M et al. Erythropoietin should be part of congestive heart failure management. *Kidney Int Suppl* 2003;87:40-7.
13. Anker SD, Steinborn W. Definition, type, frequency and prognostic impact of anemia in chronic heart failure. *Eur J Heart Fail* 2003;5(suppl. 2/2):217-20.
14. Locatelli F, Pozzoni P, Vecchio LD et al. Effect of anemia on left ventricular hypertrophy in end-stage renal disease. *Eur J Heart Fail* 2003;5(suppl. 2/2):207-12.

Det kardiorenale anæmisyndrom, hvad er det?

Med fokus på kronisk hjertesvigt

Læge Helle Petersen, læge Katrine Egelykke Jensen & professor Torben H. Hagfelt

Odense Universitetshospital, Kardiologisk Afdeling B.

Det kardiorenale anæmisyndrom omfatter tre sygdomsenheder: kronisk hjertesvigt (CHF), kronisk nyreinsufficiens (CKI) og anæmi, der tilsammen udgør en ond cirkel, hvor hver enkelt sygdomsenhed kan være årsag til eller konsekvens af de øvrige [1] (Figur 1).

Først og fremmest *Silverberg*, men i de senere år også andre

[1-4] har beskæftiget sig med det kardiorenale anæmisyndrom, specielt sammenhængen mellem CHF, anæmi og muligheden for behandling med erythropoietin (EPO). I øjeblikket er der relativt beskedne erfaringer med EPO-behandling, men større multicenterundersøgelser er på vej.

Da forekomsten af CHF er stadig stigende – ikke mindst hos ældre, behandlingsmulighederne bedret og hjertesvigt-klinikker etableret i øget antal, har vi fundet det af interesse at give en status over mulige sammenhænge og mulighed for behandling, der måske kan forbedre prognosen for hjertesvigt-patienter med det kardiorenale anæmisyndrom. At prognosen er dårlig for patienter med anæmi, CKI eller CHF

Forkortelser

CHF	Kronisk hjertesvigt
CKI	Kronisk nyreinsufficiens
EPO	Erythropoietin
NYHA	New York Heart Association
Hb	Hæmoglobin
ACE	Angiotensin converting enzyme

isoleret eller i forskellige kombinationer, fremgår af **Figur 2**. I nærværende artikel vil vi hovedsageligt fokusere på anæmi og CKI hos patienter med CHF.

Anæmi og CKI hos patienter med CHF, hvordan udvikles tilstanden og hvordan behandles den?

Udvikling af anæmi

Anæmi er hyppigt forekommende i en population med kronisk hjertesvigt. Prævalensen varierer fra 9,9% til 61% i forskellige studier. En varierende prævalens skyldes hovedsageligt, at grænsen for anæmi er forskellig, og at det varierer, om der er taget hensyn til køn. Anæmiske patienter med kronisk hjertesvigt er karakteriseret ved høj alder, kvindeligt køn, fremskredent CHF (New York Heart Association (NYHA) klasse 3-4), lav uddrivningsfraktion, hyppige indlæggelser, diabetes mellitus, nyreinsufficiens, hypertension og brug af diuretika [5].

Ud over fælles karakteristika ser det ud til, at anæmi ved samtidigt CHF er en uafhængig prædikator for en dårlig prognose; man har i flere studier har fundet denne sammenhæng [2, 5]. I et observationsstudie [6] undersøgte man prævalensen af anæmi hos 12.065 patienter med nydiagnosticeret hjertesvigt. Man fandt, at i alt 17% havde anæmi, og at disse patienter havde en øget risiko for at dø (*hazard ratio* 1,36-1,50). I en subpopulation af de yngste og mest raske patienter (n = 654) fandt man en endnu stærkere sammenhæng mellem anæmi og død (odds-ratio 2,4). Ud fra de studier, der foreligger, ser det umiddelbart ud til, at der er en sammenhæng mellem hjertesvigt, anæmi og dårligt udkomme. Men man skal dog holde sig for øje, at der for det meste er tale om retrospektive studier, og at data derfor skal tolkes med forsigtighed [2].

Anæmi ved CHF klassificeres oftest som typen »anæmi ved kronisk sygdom«. Desværre accepteres denne tilstand ofte som en uundgåelig konsekvens af fremskreden CHF med evt. komplicerende CKI – hvorfor nærmere udredning og behandling ofte undlades. Selv når anæmi forekommer som eneste abnorme laboratoriefund hos patienter med kun lette hjertesvigtssymptomer, er dødeligheden øget (**Figur 2**). Anæmi er en patologisk tilstand, der i alle tilfælde bør udredes og behandles efter de foreliggende muligheder (se nedenfor). Det er ydermere en klinisk erfaring, at patienter med fremskredent CHF og anæmi reagerer dårligere på den medicinske hjertesvigtbehandling.

Mekanismerne ved anæmi hos patienter med CHF er beskrevet i dette nummer af Ugeskriftet. I det følgende redegøres der derfor kun summarisk for mulige årsager til anæmi [7].

I. Nedsat produktion og funktion af EPO

Årsager: nyreskade på iskæmisk basis, øget cytokinaktivitet og nedsat følsomhed for EPO i knoglemarven.

II. Jernmangelanæmi

Årsager: lavt indtag og øget udskillelse af jern, øget risiko for gastrointestinal blødning (bl.a. ved acetylsalicylsyrebehandling af patienter med iskæmisk hjertesygdom).

III. Hæmodilution

Årsager: øget vand- og saltretention pga. neurohormonal aktivitet (renin-angiotensin-aldosteron-systemet).

Udvikling af CKI

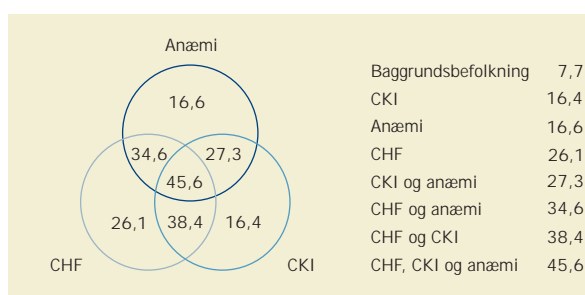
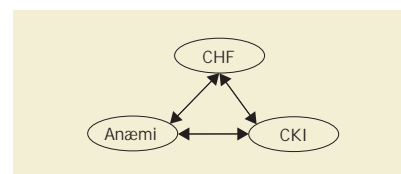
Specielt hos patienter med fremskredent CHF kan nedsættelse af den renale blodgennemstrømning, sekundært til faldende minutvolumen, medføre nedsat nyrefunktion (faldende glomerulær filtrationsrate). Årsagerne er multifaktorielle og involverer såvel systemiske som lokale vasokonstriktoriske mekanismer.

Den kroniske vasokonstriktion medvirker til nedsættelse af nyrefunktionen pga. utilstrækkelig ilttilførsel og dermed tab af funktionelt nyrevæv. Den glomerulære filtrationsrate kan falde med ca. 1 ml/min/måned [1] hos ikkeadækvat behandlede patienter med CHF.

Behandling af anæmi ved kronisk hjertesvigt

Der har indtil videre kun været få og talmæssigt beskedne

Figur 1. Det kardio-renale anæmisyndrom. CKI = kronisk nyreinsufficiens, CHF = kronisk hjerteinsufficiens.



Figur 2. Relation mellem CHF, CKI og anæmi – to-årsmortalitet (%) [1]. CKI = kronisk nyreinsufficiens, CHF = kronisk hjerteinsufficiens.

studier vedr. behandling af kronisk anæmi hos patienter med CHF og nedsat nyrefunktion, og specielt foreligger der ikke studier, hvori man har undersøgt langtidseffekten af EPO-behandling af anæmiske hjertesvigtspatienter.

De fleste studier er udført af *Silverberg et al.*, der har behandlet patienter med EPO og intravenøst (i.v.) givet jern. Målet var i disse studier at øge patienternes hæmoglobin (hb) til en værdi >12 g/dl (7,2 mmol/l). Resultaterne var overvejende positive. I et studie viste *Silverberg et al* [8], at patienter, der blev behandlet med EPO og i.v. givet jern, fik signifikant forøget hb. I studiet, der omfattede 32 hjertesvigtspatienter med moderat til svært hjertesvigt (16 modtog behandling, 16 var kontrolpersoner), fandt man en stigning i hb fra gennemsnitlig 10,3 g/dl til 12,9 g/dl i den behandlede gruppe mod et fald i hb fra 10,9 g/dl til 10,8 g/dl i den ubehandlede gruppe ($p < 0,0001$) [8]. Disse fund stemmer overens med fund i andre lignende studier [1, 9]. Ud over en signifikant stigning i hb fandt *Silverberg et al* en forbedring af den gennemsnitlige NYHA-klasse fra $3,8 \pm 0,4$ til $2,2 \pm 0,7$ i den behandlede gruppe mod $3,5 \pm 0,7$ før til $3,9 \pm 0,3$ efter i den ubehandlede gruppe ($p < 0,0001$). Desuden påvistes en forbedring i venstre ventrikels uddrivningsfraktion hos de behandlede (5,5%'s forbedring) og en forværring hos de ubehandlede (5,4%'s forværring). Endelig var forbruget af furosemid og behovet for hospitalsindlæggelser lavere i den behandlede gruppe end i kontrolgruppen, ligesom nyrefunktionen i den behandlede gruppe blev forbedret (vurderet ud fra serum-kreatinin) mens den blev forværret i kontrolgruppen [8].

I et randomiseret enkeltblindet forsøg fandt *Mancine et al* [9] i overensstemmelse med ovenstående, at behandling med EPO gav en signifikant stigning i hb fra $11,0 \pm 0,6$ g/dl til $14,3 \pm 1,2$ g/dl ($p < 0,0001$), og seksminuttersgangdistancen øgedes fra 1.187 ± 279 fod til 1.328 ± 254 fod ($p < 0,05$). (Der fandtes ingen tilsvarende signifikante ændringer i den placebo-behandlede gruppe). Desuden fandt man, at livskvaliteten vurderet ved *Minnesota living with heart failure questionnaire* steg i den behandlede gruppe (fald i score fra 46 til 37, $p < 0,04$), mens den faldt (dvs. scoren steg (fra 56 til 66)) i placebogruppen [9].

Samtidig tilstedeværelse af de tre sygdomsenheder: kronisk hjertesvigt (CHF), kronisk nyreinsufficiens (CKI) og anæmi betegnes det kardiorenale anæmisyndrom. Forekomsten af patienter med kronisk hjertesvigt er stigende, og det må derfor også forventes, at andelen af patienter med komplikationer i form af anæmi og/eller nedsat nyrefunktion ligeledes stiger. Behandlingsmulighederne for disse patienter er endnu ikke klarlagt, men foreløbige resultater efter behandling med erythropoietin, intravenøst givet jern og optimal hjertesvigtbehandling giver grundlag for nogen optimisme.

Risici ved behandling af anæmi med EPO er: øget tendens til tromboser, trombocyt- og endotelaktivering og hypertension [2]. Selv om disse behandlingsresultater giver grundlag for en vis optimisme, er flere forhold vedrørende behandling af »kronisk anæmi« hos patienter med CHF dog fortsat uafklarede, bl.a. behandlingsmål og -varighed, og endnu ved vi ikke, om behandlingen bedrer overlevelsen. De hidtil gennemførte anæmibehandlinger ved CHF har koncentreret sig om patienter i NYHA klasse 3-4.

Behandling af patienter med kronisk hjertesvigt og samtidig kronisk nyreinsufficiens

Det er velkendt, at patienter med kronisk hjertesvigt (systolisk dysfunktion) behandlet med *angiotensin converting enzyme* (ACE)-hæmmere, angiotensin-receptor-blokkere, β -blokkere og spironolacton har en øget overlevelse. I flere studier har svært nedsat nyrefunktion været et eksklusionskriterium. Således var The Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study [7] et af de relativt få studier, hvori man inkluderede kroniske hjertesvigtspatienter med dårlig nyrefunktion. Studiets resultater viste, at både patienter med værdier over og patienter med værdier under medianen for serum-kreatinin-værdien ved indgangen i studiet ($123 \mu\text{mol/l}$) havde en øget overlevelse under ACE-hæmmerbehandling. Patienter, der havde en stigning på mere end 30% i serum-kreatinin efter påbegyndelse af ACE-hæmmerbehandling, forbigående eller vedvarende, havde samme gavn af ACE-hæmmerbehandling som patienter, der ikke steg i serum-kreatinin.

Vedrørende β -blokkere er der ingen af de store undersøgelser, der har haft en subpopulation med nedsat nyrefunktion. I et observationsstudie [10] fandt man dog, at brug af β -blokkere efter et myokardieinfarkt øgede overlevelsen både hos patienter med serum-kreatinin over og under $175 \mu\text{mol/l}$. I modsætning til ved behandling med ACE-hæmmere, er der mindre fysiologisk rationale for, at nyrefunktionen påvirker den kliniske effekt af β -blokkere.

I The Randomized Aldactone Evaluation Study fandt man, at spironolacton reducerede mortaliteten med 30% hos patienter med svært hjertesvigt. Dette gjaldt både for patienter med serum-kreatinin over og under $106 \mu\text{mol/l}$. Patienter med dårlig nyrefunktion får dog hyppigere svær hyperkaliæmi. Patienter med svær nyrefunktionsnedsættelse (glomerulær filtrationsrate <30 ml/min/ $1,73$ m²) bør derfor kun behandles med spironolacton, når særlige forhold taler herfor [10].

Konklusion og perspektiv

Hypigheden af det kardiorenale anæmisyndrom er ukendt, men ud fra kliniske erfaringer er det i tiltagen. Resultaterne af hidtidige undersøgelser giver grundlag for nogen optimisme med hensyn til, hvad tidlig opsporing og relevant behandling kan give af gevinst for patienter med det kardiorenale anæmisyndrom, hvad enten hjertesvigt, kronisk nyreinsufficiens og/eller anæmi er det tidligst observerede fund.

VIDENSKAB OG PRAKSIS | ORIGINAL MEDDELELSE

Egentlige retningslinjer foreligger endnu ikke, men *Silverberg et al* [1, 4, 8] anbefaler med den nuværende viden behandling med EPO og jern, foruden optimal behandling af kronisk hjertesvigt- og kronisk nyreinsufficienstilstanden i øvrigt.

Forfatterne af denne artikel finder, at tiden er inde til, at betydningen af anæmi ved samtidig CHF og/eller CKI anerkendes, og at relevante supplerende undersøgelser iværksættes, ligesom behandlingsmulighederne efterfølgende vurderes. EPO-behandling har indtil dato stort set været forbeholdt nefrologer til behandling af udvalgte patienter med fremskreden CKI og svær anæmi. Med den forventelige udvikling vil stadig flere patienter med CHF, nyrsvigt og anæmi meget vel kunne blive kandidater til EPO-behandling og måske endvidere mere intensiv nefrologisk behandling. Prisen for EPO-behandling synes godt at kunne tåle sammenligning med andre nye kardiologiske behandlingsprocedurer, den forventede behandlingsgevinst taget i betragtning.

Korrespondance: *Helle Petersen*, Oluf Baggers Gade 21, st., DK-5000 Odense C.
E-mail: tinka2@wanadoo.dk

Antaget: 15. september 2005

Interessekonflikter: Ingen angivet

Litteratur

1. Silverberg DS, Wexler D, Blum M et al. The cardio-renal anaemia syndrome: does it exist? *Nephrol Dial Transplant* 2003;18(suppl 8):viii7-viii12.
2. Felker GM, Adams KF, Gattis WA et al. Anemia as a risk factor and therapeutic target in heart failure. *J Am Coll Card* 2004;44:959-66.
3. Katz SD, Mancini D, Androne AS. Treatment of anemia in patients with chronic heart failure. *J Card Fail* 2004;10(suppl 1).
4. Silverberg DS, Iaina A, Wexler D. The pathological consequences of anemia. *Clin Lab Haem* 2001;23:1-6.
5. Komajda M. Prevalence of anemia in patients with chronic heart failure and their clinical characteristics. *J Card Fail* 2004;10(suppl 1).
6. Ezekowitz JA, McAlister FA, Armstrong PW. Anemia is common in heart failure and is associated with poor outcomes. *Circulation* 2003;107:223-5.
7. Okonko DO, Anker SD. Anemia in chronic heart failure: Pathogenetic mechanisms. *J Card Fail* 2004;10(suppl 1).
8. Silverberg DS, Wexler D, Sheps D et al. The effect of correction of mild anemia in severe, resistant congestive heart failure using subcutaneous erythropoietin and intravenous iron: a randomized controlled study. *J Am Coll Cardiol* 2001;37:1775-80.
9. Mancini DM, Katz SD, Lang CC et al. Effect of erythropoietin on exercise capacity in patients with moderate to severe chronic heart failure. *Circulation* 2003;107:294-9.
10. Shlipak MG. Pharmacotherapy for heart failure in patients with renal insufficiency. *Ann Intern Med* 2003;138:917-24.

Vaginaltopansamling efter hysterektomi

Hyppighed og klinisk betydning

Reservelæge Rubab Agha Krogh &
overlæge Kjeld Leisgård Rasmussen

Herning Sygehus, Sygehusene i Ringkøbing Amt,
Gynækologisk-obstetrisk Afdeling

Resume

Baggrund: Vaginaltopansamlinger er hyppige efter hysterektomi, men de efterlader ofte klinikerne i tvivl om, hvorvidt tilstanden skal behandles eller ej. Undersøgelsen blev derfor foretaget for at afdække hyppigheden af ultralydpåviselige vaginaltopansamlinger 1-3 døgn efter hysterektomi og for at belyse disses relation til komplikationer i efterforløbet.

Materiale og metoder: Treogfyre kvinder, som havde fået foretaget vaginal hysterektomi, og 60 kvinder, som havde fået foretaget abdominal hysterektomi, blev vaginalskannet 24-72 timer efter indgrebet. Yderligere undersøgelse og behandling blev udelukkende foretaget ud fra kvindens kliniske tilstand. Efter 6-8 uger blev kvinderne kontaktede telefonisk angående efterforløbet, ligesom journalen blev gennemgået. Relevante oplysninger blev indhentet hos egen læge om nødvendigt.

Resultater: Samlet havde 38% over vaginaltoppen en ansamling, der målte >2 cm, uden forskelle mellem vaginalt og abdominalt

opererede. Kvinder med vaginaltopansamling blev i efterforløbet signifikant hyppigere set ambulante på grund af smerter, men der var i gruppen ikke flere, som blev genindlagt, eller som blev antibiotikabehandlet. Mindst fire kvinder uden ansamling umiddelbart postoperativt havde fået en sådan ansamling senere i forløbet.

Konklusion: Mindst en tredjedel af alle hysterektomerede kvinder får en vaginaltopansamling, og disse kvinder ses hyppigere på grund af smerter. Herudover synes vaginaltopansamlinger ikke at bidrage til morbiditeten. Ansamlinger kan opstå også efter udskrivelsen. Det kan ikke anbefales at vaginalskanne hysterektomerede kvinder rutinemæssigt i den nære postoperative periode.

En velafgrænset ansamling (i den engelske litteratur benyttes udtrykkene *haematoma*, *bematoma* og *fluid collection* i flæng. Da man principielt ikke kender naturen af væskebræmmen over vaginaltoppen, har vi valgt at benytte ordet ansamling) over vaginaltoppen efter hysterektomi er hyppigt forekommende, men litteraturen herom er både sparsom og uensartet [1-9]. Den kliniske betydning af disse ansamlinger er således usikker, og når de findes tilfældigt, har klinikerne ofte svært ved at