

studier med i alt 11.092 patienter, og her kunne man heller ikke finde nogen reduceret mortalitet, men reduceret AMI og revaskularisation under behandling med LMH (et NNT på henholdsvis 125 og 50) uden nogen signifikant øget blødningsrisiko.

I Cochranerapporterne finder man således stort set de samme resultater som de tidligere metaanalyser. Sammenblandingen af UFH og LMH i rapporten med placebobehandling i kontrolgruppen virker forvirrende, og et af de største studier er udeladt.

LMH er således fortsat hovedmidlet ved AKS, men blødningskomplikationerne i de nyere studier (SYNERGY og OASIS 5) har bevirket, at enoxaparin og de øvrige LMH i de europæiske behandlingsrekommandationer er reduceret til klasse IIa, men stofferne har fortsat i USA klasse Ia. Denne forskel diskuteres nu [10].

KONKLUSION

Såvel UFH som LMH er effektive i behandling op til en uge ved UAP og NSTEMI, men LMH har en række farmakologiske fordele og anvendes derfor mest. Der er ingen mortalitetsreduktion, men færre AMI ved anvendelse af stofferne, og ved LMH fandtes desuden færre revaskulariseringer og mindre risiko for trombocytopeni. Blødningsrisikoen er øget under behandlingen, men dette er dog ikke fundet at være signifikant i de foreliggende studier.

Langtidsbehandlingen (op til tre måneder) har ikke vist effekt, men i FRISC II-studiet med dalteparin fandtes en reduktion i AMI eller død ved behandling i

op til 45 dage hos patienter, som blev revaskulariseret. Efter en revaskulariserende behandling har der ikke kunnet påvises effekt af LMH.

En række nyere og mere specifikke antikoagulantia vil formentlig over de næste 3-5 år afløse heparin, som har været i klinisk brug i op mod 90 år.

KORRESPONDANCE: Steen Elkjær Husted, Medicinsk-kardiologisk Afdeling, Århus Sygehus, 8000 Århus C. E-mail: steehust@rm.dk

ANTAGET: 29. oktober 2009

FØRST PÅ NETTET: 16. august 2010

INTERESSEKONFLIKTER: Ingen

LITTERATUR

1. De Caterina R, Husted S, Wallentin L et al. Anticoagulants in heart disease: current status and perspectives. *Eur Heart J* 2007;28:880-913.
2. Murphy SA, Gibson CM, Morrow DA et al. Efficacy and safety of the low-molecular weight heparin enoxaparin compared with unfractionated heparin across the acute coronary syndrome spectrum: a meta-analysis. *Eur Heart J* 2007;28:2077-86.
3. Théroux P, Waters D, Qiu S et al. Aspirin versus heparin to prevent myocardial infarction during the acute phase of unstable angina. *Circulation* 1993;88:2045-8.
4. Magee KD, Campbell SG, Moher D et al. Heparin versus placebo for acute coronary syndromes. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;(2):CD003462.
5. Eikelboom JW, Anand SS, Malmberg K et al. Unfractionated heparin and low-molecular-weight heparin in acute coronary syndrome without ST elevation: a meta-analysis. *Lancet* 2000;355:1936-42.
6. Lindahl B, Venge P, Wallentin L. Troponin T identifies patients with unstable coronary artery disease who benefit from long-term antithrombotic protection. *J Am Coll Cardiol* 1997;29:43-8.
7. Husted SE, Wallentin L, Lagerqvist B et al. Benefits of extended treatment with dalteparin in patients with unstable coronary artery disease eligible for revascularization. *Eur Heart J* 2002 23:1213-8.
8. Katsouras C, Michalis LK, Papamichael N et al. Enoxaparin versus tinzaparin in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: results of the enoxaparin versus tinzaparin (EVET) trial at 6 months. *Am Heart J* 2005;150:385-91.
9. Magee KD, Sevcik W, Moher D et al. Low molecular weight heparins versus unfractionated heparin for acute coronary syndromes. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;(1):CD002132.
10. Eikelboom J, Guyatt G, Hirsh J. Guidelines for anticoagulant use in acute coronary syndromes. *Lancet* 2008;371:1559-61.

Beskeden risiko for fosfatnefropati ved colonudrensning

Palle Nordblad Schmidt¹ & Jakob W. Hendel¹

Oralt indgivet natriumfosfat (NaP)-opløsning har længe været det foretrukne middel til udrensning forud for koloskopi. Resultater fra mange studier har vist, at NaP bedre tolereres af patienterne og giver en udrensning, der er lige så god som højvolumen-polyætylenglykol (PEG)-opløsninger [1]. Flere meddelelser om hypovolæmi og forstyrrelser i elektrolytbalancen efter NaP-udrensning, specielt hypokalcaemi og hyperfosfatæmi, fik i 2002 *United States Food and Drug Administration* (FDA) og *Health Canada* til at udsende advarsler herom [2-4]. I en canadisk oversigtsartikel gennemgik man sikkerhedsprofilen for oral NaP-udrensning og konkluderede, at NaP kan

anvendes af de fleste raske voksne, men at NaP er forbundet med flere bivirkninger end PEG, især hos patienter som dårligt tåler dehydrering eller stigning i serum (S)-fosfat [5].

Man har i de senere år beskrevet adskillige tilfælde af svær nyreinsufficiens, der er opstået efter NaP-udrensning, og et selvstændigt sygdomsbillede, der betegnes akut fosfatnefropati, er blevet defineret. Denne artikel beskriver tilstanden og baggrunden for dens opståen.

NEFROKALCINOSE OG AKUT FOSFATNEFROPATI

Nefrokalcinose er en kronisk tubulointerstiel

STATUSARTIKEL

1) Hvidovre Hospital, Gastroenheden, Medicinsk Sektion, og
2) Herlev Hospital, Gastroenheden

nyresygdom, der er karakteriseret ved parenkymatøse udfældninger af calciumfosfat, tubulær atrofi, interstitiel fibrose og langsomt progredierende nyreinsufficiens. Tilstanden ses sekundært til kronisk hyperkalcæmi som følge af bl.a. hyperparatyroidisme, knoglemetastaser, sarkoidose og vitamin D-forgiftning.

I 2003 beskrev *Desmeules et al* det første tilfælde af biopsiverificeret nefrokalcinose opstået efter fosfatudrensning og foreslog begrebet akut fosfatnefropati [6]. I 2004 publicerede *Markowitz et al* fem tilfælde af akut nyresvigt og nefrokalcinose, der var opstået efter fosfatudrensning (Figur 1), og i 2005 – ved gennemgang af et stort amerikansk biopsimateriale – blev yderligere 16 tilfælde beskrevet [7, 8]. Flere kasuistiske meddelelser har bragt det samlede antal publicerede tilfælde af akut fosfatnefropati efter colonudrensning op på mere end 50, hvoraf mindst 37 har fået udført nyrebiopsi [9]. Udrensningen med NaP er i de fleste tilfælde foregået peroralt, men fatal hyperfosfatæmi er dokumenteret også efter rektal indgift alene.

Efter indtagelse af 2 × 45 ml NaP-opløsning (der indeholder i alt 11,5 g fosfor, hvilket er mere end ti gange det normale daglige indtag i vores del af verden) ses selv hos raske forsøgspersoner og patienter med normal S-kreatinin en fordobling af S-fosfatkoncentrationen fra 3-4 mg/dl (1,0-1,3 mmol/l) til 6-8 mg/dl (1,9-2,7 mmol/l) [10]. Dette skyldes, at næsten halvdelen af den indtagne mængde fosfat absorberes fra tarmen [11]. Den efterfølgende udskillelse via nyrerne medfører en fire til otte fold øgning i urinfosfatkoncentrationen, hvorved calciumfosfatproduktet i mange tilfælde når et niveau, hvor spontan udfældning kan forekomme [10].

To forskellige sygdomsbilleder med nyreinsufficiens er beskrevet efter NaP-udrensning: Et akut billede, der er præget af kraftsløshed, konfusion, kramper og/eller vaskulært kollaps inden for få timer efter udrensningen, og et mere snigende og ofte asymptomatisk billede, der opstår dage til måneder efter udrensningen. Ved det akutte sygdomsbillede ses hyperfosfatæmi, hypokalcæmi og prærenal uræmi.

Tilstanden kræver akut væske- og elektrolytterapi, evt. hæmodialyse, og prognosen varierer fra normalisering af nyrefunktionen til kronisk nyrefunktionsnedsættelse, evt. død. Ved det snigende sygdomsbillede ses ofte normale S-værdier af fosfat og calcium. Ingen af disse patienter får normal nyrefunktion igen, og i nogle tilfælde udvikler patienterne terminal nyreinsufficiens.

INCIDENSEN AF AKUT FOSFATNEFROPATI EFTER NATRIUMFOSFATUDRENSNING

Incidensen af akut fosfatnefropati efter NaP-udrensning er ukendt. Der er siden 2007 publiceret seks retrospektive studier (fem kohortestudier og et *case-control*-studie) samt et prospektivt studie, i hvilke nyrefunktionen bedømt ved S-kreatinin og/eller estimeret glomerulær filtration-rate (GFR) blev målt før og efter colonudrensning. Resultaterne af de syv studier blev gennemgået i en nylig metaanalyse [12]. Herudover er der publiceret et prospektivt studie, i hvilket patienter med normal nyrefunktion blev randomiseret til udrensning med enten NaP eller PEG, og nyrefunktionen blev vurderet før og efter udrensning ved estimeret GFR [13]. Incidensen af nyrefunktionspåvirkning efter colonudrensning er i studierne angivet til 1-5%. I metaanalysen konkluderede man, at det pga. heterogenitet ikke var muligt at udtale sig sikkert om en eventuel sammenhæng mellem NaP-udrensning og nyrefunktionsnedsættelse.

I det eneste prospektive arbejde fandtes der ingen forskel i forekomsten af nyrefunktionsnedsættelse ved henholdsvis NaP- og PEG-udrensning. Selv om forekomsten af fosfatnefropati formentlig er underreporteret, idet rutinemæssig kontrol af nyrefunktionen før og efter koloskopi ikke tidligere har fundet sted, synes nyreinsufficiens som følge af NaP-udrensning at være sjælden, når antallet af rapporterede tilfælde sammenlignes med antallet af NaP-doser, som er blevet udskrevet på verdensplan igennem årene. Der er ikke publiceret studier, hvor nyrefunktionen er blevet undersøgt efter gentagne NaP-udrensninger.

UNITED STATES FOOD AND DRUG ADMINISTRATION ANBEFALER SÆRLIGE FORHOLDSREGLER

Visse risikofaktorer synes at disponere til udvikling af fosfatnefropati. Således har arteriel hypertension og diabetes mellitus været hyppigt forekommende hos de afficerede individer. Mange patienter har været i behandling med angiotensinreceptor-antagonister (ARA), angiotensinconverterende enzym (ACE)-hæmmere og diuretika. Hovedparten har været ældre kvinder.

Den 11. december 2008 udsendte FDA en særlig



FORKORTELSER

ACE = angiotensinconverterende enzym
 ARA = angiotensinreceptorantagonister
 FDA = United States Food and Drug Administration
 GFR = glomerulær filtrations-rate
 NaP = natriumfosfat
 PEG = polyætylenglykol
 S = serum

advarsel om risikoen for akut fosfatnefropati ved colonudrensning med NaP-holdige laksativer [14]. Heri krævede FDA, at man specialmærkede alle markedsførte NaP-præparater, og at producenterne initierede nye kliniske forsøg for yderligere at evaluere risikoen for nyreskade. I forbindelse med den udsendte advarsel beskrev FDA en række forholdsregler, som bør iagttages, når man anvender NaP:

- 1) Giv patienterne grundig vejledning om, hvordan de skal foretage udrensningen, og fortæl hvilke symptomer, de skal være opmærksomme på for at minimere risikoen for akut nyreskade.
- 2) Instruer patienterne i nødvendigheden af at drikke tilstrækkelige mængder klar væske før, under og efter udrensningen.
- 3) Overskrid ikke den maksimalt anbefalede NaP-dosis (2×45 ml).
- 4) Undgå samtidig anvendelse af andre fosfatholdige laksativer.
- 5) Anvend ikke NaP til børn under 18 år.
- 6) Anvend kun NaP med forsigtighed til patienter, der er ældre end 55 år.
- 7) Anvend kun NaP med forsigtighed til patienter, som kan være dehydrerede, har kendt nyresygdom, er obstiperede eller har akut colitis.
- 8) Anvend kun NaP med forsigtighed til patienter, som er i behandling med diuretika, ACE-hæmmere, ARA samt muligvis nonsteroidale anti-inflammatoriske præparater.
- 9) Patienter, som er i øget risiko for at udvikle akut fosfatnefropati (se punkterne 6-8 ovenfor), bør have målt S-koncentrationen af natrium, kalium, fosfat, calcium, kreatinin og karbamid samt evt. have bestemt GFR før og efter udrensningen.
- 10) Overvej at indlægge de patienter til intravenøs væsketerapi, som ikke skønnes at være i stand til at indtage tilstrækkelige mængder væske hjemme i forbindelse med udrensningen.

Hverken FDA eller andre sundhedsmyndigheder har udtalt sig om, hvordan patienter med behov for gentagne koloskopier bør håndteres. Det gælder f.eks. patienter med kolorektale polypper, arvelig ikkepolyposeret kolorektal cancer og inflammatoriske tarmlidelser.

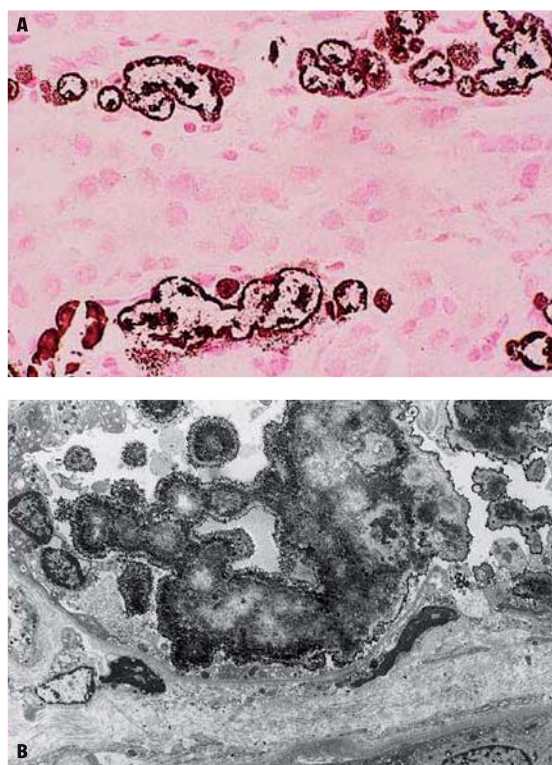
Den teoretiske risiko for at subkliniske renale fosfatudfældninger hos disse patienter med tiden resulterer i blivende nyrefunktionsnedsættelse bør have in mente, når yngre personer sættes i næsten livslang kontrol.

NATRIUMFOSFAT VERSUS POLYÆTYLENGLYKOL

Et argument for at anvende NaP i stedet for PEG har

FIGUR 1

Histologiske fund ved akut fosfatnefropati. A. Brunlige aflejringer af calciumfosfat (von Kossa-farvning; forstørrelse $\times 400$). B. Elektronmikroskopi viser elektrontætte krystaller og beskadigelse af det tubulære epitel (forstørrelse $\times 2.000$). Kilde: [7]. Gengivet med tilladelse fra Elsevier samt professor *Glen S. Markowitz*, Department of Pathology, Columbia University Medical Center, New York, USA.



været en bedre tolerabilitet og kompliance pga. det mindre volumen, patienten skulle indtage. I nogle studier har man også fundet, at udrensningskvaliteten var bedre efter NaP-udrensning, men en systematisk gennemgang af 24 randomiserede forsøg med i alt 4.091 patienter, i hvilke NaP sammenlignedes med PEG, viste, at der ikke var forskel på udrensningseffekten af de to præparater [15].

I nyere studier har man endvidere dokumenteret, at tolerabilitet og compliance ved PEG-udrensning kan øges ved at anvende mindre volumen og delt dosering, så halvdelen af dosis indtages dagen før og den anden halvdel på selve undersøgelsesdagen [15-17].

FORSLAG TIL RETNINGSLINJER FOR COLONUDRENSNING

Vi foreslår følgende retningslinjer ved colonudrensning forud for koloskopi:

- 1) Overhold altid punkterne 1-6 i FDA-forholdsreglerne ovenfor.



FAKTABOKS

Akut fosfatnefropati er en sjælden, men alvorlig bivirkning til colonudrensning med natriumfosfat (NaP).

Ved udrensning med NaP bør nyrefunktion og elektrolytstatus kontrolleres før og efter udrensningen, og intravenøs væskesubstitution bør overvejes i forbindelse med udrensningen.

Risikoen for fosfatnefropati er øget ved:

- Høj alder
- Bestående nyresygdom
- Nedsat intravaskulært volumen
- Samtidig behandling med diuretika, angiotensinconverterende enzym-hæmmere, angiotensinreceptor-antagonister samt muligvis nonsteroid antiinflammatoriske stoffer.

I disse tilfælde bør et alternativt udrensningsmiddel anvendes, f.eks. polyætylenglykol.

For at maksimere udrensningskvaliteten og tolerabiliteten anbefales delt administration, så den halve dosis gives dagen før og resten på selve undersøgelsesdagen.

- 2) Anvend ikke NaP til patienter, som er i særlig risiko for at udvikle fosfatnefropati, dvs. de patienter, der er nævnt under punkterne 7-9 ovenfor. Anvend i disse tilfælde et alternativt laksativ, f.eks. PEG.
- 3) Overvej også at anvende et PEG-baseret udrensningsmiddel til patienter, som forventes at skulle koloskoperes gentagne gange (ved polypkontrol etc.).

KONKLUSION

På vegne af Endoskopigruppen under de Sundhedsfaglige Råd i Medicinsk Gastroenterologi og Kirurgi i Region Hovedstaden vil vi opfordre alle hospitalsafdelinger og praktiserende speciallæger til at udvise forsigtighed ved anvendelse af NaP til colonudrensning. Det kan ske ved at følge de foreslåede retningslinjer.

KORRESPONDANCE: *Palle Nordblad Schmidt*, Endoskopiafsnit 332, Gastroenheden, Hvidovre Hospital, 2650 Hvidovre. E-mail: pns@dadlnet.dk

ANTAGET: 22. marts 2010

FØRST PÅ NETTET: 23. august 2010

INTERESSEKONFLIKTER: Ingen

LITTERATUR

1. Hsu CW, Imperiale TF. Meta analysis and cost comparison of polyethylene glykol lavage versus sodium phosphate for colonoscopy preparation. *Gastrointest Endosc* 1998;48:276-82.
2. Fine A, Patterson J. Severe hyperphosphatemia following phosphate administration for bowel preparation in patients with renal failure: two cases and a review of the literature. *Am J Kidney Dis* 1997;29:103-5.
3. U.S. Food and Drug Administration. Science background: safety of sodium phosphates oral solution. Washington DC: Food and Drug Administration, Center for Drug evaluation and research, 2002.
4. Maher M, MacDonald L. Oral Sodium phosphates solutions: electrolyte disturbances. *Can Adv React News* 2002;12:3-4.
5. Hookey LC, Depew WT, Vanner S. The safety profile of oral sodium phosphate for colonic cleansing before colonoscopy in adults. *Gastrointest Endosc* 2002;56:895-902.

6. Desmeules S, Bergeron MJ, Isenring P. Acute phosphate nephropathy and renal failure. *N Engl J Med* 2003;349:1006-7.
7. Markowitz GS, Nasr SH, Klein P et al. Renal failure and acute nephrocalcinosis following oral sodium phosphate bowel cleansing. *Hum Pathol* 2004;35:675-84.
8. Markowitz GS, Stokes MB, Radhakrishnan J et al. Acute phosphate nephropathy following oral sodium phosphate bowel purgative: An underrecognized cause of chronic renal failure. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:3389-96.
9. Markowitz GS, Perazella MA. Acute phosphate nephropathy. *Kidney Int* 2009;76:1027-34.
10. Lieberman DA, Ghormley J, Flora K. Effect of oral sodium phosphate colon preparation on serum electrolytes in patients with normal serum creatinine. *Gastrointest Endosc* 1996;43:467-9.
11. Viralkumar P, Emmett M, Santa Ana CA et al. Pathogenesis of nephrocalcinosis after sodium phosphate catharsis to prepare for colonoscopy: intestinal phosphate absorption and its effect on urine mineral and electrolyte excretion. *Hum Pathol* 2007;38:193-4.
12. Brunelli S. Association between oral sodium phosphate bowel preparations and kidney injury: A systematic review and meta-analysis. *Am J Kidney Dis* 2009;53:448-56.
13. Korsten MA, Spungen AM, Rosman AR et al. A prospective assessment of renal impairment after preparation for colonoscopy: oral sodium phosphate appears to be safe in well-hydrated subjects with normal renal status. *Dig Dis Sci* 2009, 16. oktober (Epub ahead of print).
14. U.S. Food and Drug Administration. Drug information: Oral sodium phosphate (OSP) products for bowel cleansing (marketed as Visicol and OsmoPrep, and oral sodium phosphate products available without a prescription). FDA Alert 12/11/2008. (<http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm126084.htm>) (16. juni 2010)
15. Belsey J, Epstein O, Heresbach D. Systematic review: oral bowel preparation for colonoscopy. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;25:373-84.
16. Chiu H-M, Lin J-T, Wang H-P et al. The impact of colon preparation timing on colonoscopic detection of colorectal neoplasms – a prospective endoscopist-blinded randomized trial. *Am J Gastroenterol* 2006;101:2719-25.
17. Ell C, Fischbach W, Bronisch HJ et al. Randomized trial of low-volume PEG solutions versus standard PEG + electrolytes for bowel cleansing before colonoscopy. *Am J Gastroenterol* 2008;103:883-93.