

**Rekombinant humant erythropoietin sin effekt på det
kardiovaskulære system ved kronisk nyresvikt: En litteraturstudie**

Av

101963 og 102013

Innlevering: 28. april 2017

VF202 – Bacheloroppgave

Fysisk aktivitet og ernæring – Kull 2014

Antall ord: 10 415

Høyskolen Kristiania – Institutt for helsefag

”Denne oppgaven er gjennomført som en del av utdannelsen ved Høyskolen Kristiania. Høyskolen Kristiania er ikke ansvarlig for oppgavens metoder, resultater, konklusjoner eller anbefalinger”.

Forord

Proessen har både vært utfordrende og tidkrevende, men absolutt lærerik. Det er blitt jobbet jevnt med oppgaven gjennom hele perioden, som har vist seg å være gunstig for å komme i mål til fristen. For å kunne oppnå det beste resultatet har det gjennom en prosjektplan og et definert mål blitt erfart at dette har vært gunstig, og ikke minst viktig for å utarbeide en stor oppgave. Det har vært perioder med litt frustrasjon, men i all hovedsak har det vært interessant og spennende å jobbe med oppgaven, alt fra litteratursøk til diskusjon.

Vi ønsker å takke venner og familie for gjennomlesning og støtte, og ikke minst vår kollokviegruppe som har vært til ekstrem stor hjelp på veien. Avslutningsvis ønsker vi å takke Per Morten Fredriksen for god veiledning med gode og konkrete tilbakemeldinger gjennom hele prosessen.

Takk for all hjelp og støtte!

Sammendrag

Bakgrunn: Kronisk nyresvikt er sluttstadiet til dårlig regulert hypertensjon og diabetes. Denne tilstanden innebærer en betydelig reduksjon av nyrenes evne til å filtrere bort avfallsstoffer og dermed rense blodet, men også en rekke andre alvorlige symptomer som nedsatt væskebalanse og nedsatt hormonproduksjon. Hormonproduksjonen innebærer blant annet produksjon av erythropoietin som stimulerer til produksjon av røde blodlegemer. Anemi (blodmangel) blir en konsekvens av den nedsatte stimulien, som vil føre til nedsatt arbeidskapasitet og økt risiko for kardiovaskulære hendelser. Kronisk nyresviktpasienter med grad 3-4 blir behandlet med rekombinant humant erythropoietin (rHuEPO) for korrigerende av anemi, og for å redusere kardiovaskulære hendelser.

Problemstilling: «Hvilken effekt har rekombinant humant erythropoietin på det kardiovaskulære system ved kronisk nyresvikt?»

Metode: Det benyttes kvantitativ tilnærming i form av en litteraturstudie som metode. Innhenting av resultater i denne litteraturstudien gjennomføres ved et systematisk søk.

Resultater: Cochrane oversikten hadde ingen klar evidens for at behandling med rHuEPO hos kronisk nyresviktpasienter var gunstig eller ugunstig på det kardiovaskulære system. Meta-analysen viser at kronisk nyresviktpasienter med høye hemoglobinkonsentrasjoner ved rHuEPO-behandling, som i tillegg har hjertesvikt og anemi, setter pasientene i en økt risiko for kardiovaskulære utfall og død. 4 av 4 RCT-studier viser at anemi korreksjon med rHuEPO-behandling hos pasienter med kronisk nyresvikt, gir økt risiko for kardiovaskulære hendelser eller død. Hypertensjon, diabetes og anemi viste i RCT studiene å være primære årsaker til nyresvikt, og gjorde det vanskelig å studere effekten av erythropoietinbehandling. Retrospektive studiene viser at kronisk nyresviktpasienter som mottok rHuEPO-behandling, sammenliknet med de som ikke mottok rHuEPO-behandling, hadde en høyere risiko for kardiovaskulære hendelser og død.

Konklusjon: Forskningen i denne oppgaven er mangelfull, og det er behov for flere RCT studier for å se effekten av erythropoietinbehandling på det kardiovaskulære system hos kronisk nyresviktpasienter grad 3 - 5. Behandling med rHuEPO viser at den øker de kardiovaskulære hendelsene i kronisk nyresviktpasienter grunnet komorbiditeten i denne pasientgruppen.

Innholdsfortegnelse

1.0 INNLEDNING.....	6
1.1 BAKGRUNN.....	6
1.2 PROBLEMSTILLING	7
1.2.1 Avgrensninger.....	7
1.2.2 Begrepsavklaring.....	7
2.0 TEORI.....	8
2.1 NYRENES ANATOMI.....	8
2.1.1 Nyrenes funksjoner	9
2.1.2 Erytropoietin produksjonen i nyrene	10
2.1.3 Glomerulusfunksjonen og filtrasjonshastighet.....	10
2.2 DE KARDIOVASKULÆRE FAKTORER	11
2.2.1 Blodets sammensetning.....	11
2.3 ETIOLOGIEN TIL KRONISK NYRESVIKT	12
2.3.1 Glomerulonefritt	12
2.3.2 Diabetes mellitus	12
2.3.3 Høyt blodtrykk	12
2.3.4 Gradering av kronisk nyresvikt.....	13
2.3.5 Diagnostisering	13
2.4 PATOGENESEN AV KRONISK NYRESVIKT	14
2.5 DEN MEDIKAMENTELLE BEHANDLINGEN	14
3.0 METODE	16
3.1 LITTERATURSTUDIE	16
3.1.2 Forskningsetikk og etiske overveielser	16
3.2 LITTERATURSØK.....	16
3.2.1 Inklusjon- og eksklusjonskriterier.....	17
4.0 RESULTATER.....	17
4.1 VALGTE ARTIKLER I COCHRANE REVIEWS	19
4.2 VALGTE ARTIKLER I PUBMED.....	21
4.2.1 Studie 1	21
4.2.2 Studie 2	22

4.2.3 Studie 3	23
4.2.4 Studie 4	24
4.3 ARTIKLER HENTET FRA CINAHL.....	26
4.3.1 Studie 5	26
4.3.2 Studie 6	26
4.3.3 Studie 7	28
5.0 DISKUSJON	29
5.1 OPPSUMMERING AV RESULTAT	29
5.2 COCHRANE REVIEWS	30
5.3 META-ANALYSE	31
5.4 RCT-STUDIENE.....	32
5.4.1 Hemoglobin og kardiovaskulær risiko.....	32
5.4.2 Erytropoiese-stimulerende medikamenter	33
5.4.3 Kardiovaskulære utfall	34
5.4.4 Glomerulusfiltrasjon og blodtrykk.....	35
5.5 DEN METODEKRITISKE VURDERING	35
5.6 DEN KILDEKRITISKE VURDERINGEN.....	36
5.7 VEIEN VIDERE	38
6.0 KONKLUSJON.....	38

1.0 Innledning

Hensikten til rekombinant humant erythropoietin (rHuEPO) er å korrigere anemi og bedre livskvaliteten hos pasienter med kronisk nyresvikt (1). Likevel er komplikasjoner fra hjerte-karsystemet hovedårsak til sykkelighet og dødelighet hos denne pasientgruppen, og denne prevalensen er økende (2). Ettersom kronisk nyresvikt ikke er en sykdom, men sluttstadiet ved ulike alvorlige nyresykdommer, vil de viktigste årsakene til økning i antall personer med kronisk nyresvikt være den økende prevalensen for diabetes type 2 og hypertensjon. Livsstilsfaktorer er derfor av vesentlig betydning for forekomsten av kronisk nyresvikt på samme måte som for diabetes type 2 og hypertensjon (3). Gode metoder for å behandle kronisk nyresvikt er derfor viktig, både for å bedre livskvaliteten, men også i et samfunnsøkonomisk perspektiv. Hele 9-11 % av den voksne befolkningen i Norge har en kronisk nyresvikt, og tilstanden erkjennes i økende grad som et folkehelseproblem (4).

SSB anslår at i år 2050 vil antall eldre ha doblet seg over 80 år (5). Insidensraten for kronisk nyresvikt er stigende, primært fordi samfunnet får flere eldre, men også de sykdommene som fører til kronisk nyresvikt ofte er sykdommer som rammer eldre. Økende forekomst av overvekt og inaktivitet i befolkningen har bidratt til at antall pasienter med diabetes mellitus har blitt tredoblet de siste 30 årene (6). Over 200 000 personer i Norge har en kjent diabetes, av disse har ca. 28 000 diabetes type 1. Undersøkelser viser at mange går rundt med diabetes type 2 uten selv å være klar over det. Det totale tallet av personer med diabetes type 2 kan være så stort som 350.000 (7). Dette har ført til en betydelig økning av pasienter i risikogruppen for å utvikle kronisk nyresvikt. Tidlig intervensjon med rHuEPO kan være viktig for å redusere sykkelighet og dødelighet hos pasienter med kronisk nyresvikt (8).

1.1 Bakgrunn

Kronisk nyresvikt også kalt uremi, innebærer en betydelig reduksjon av nyrenes evne til å filtrere bort avfallsstoffer og dermed rense blodet (9). I tillegg gir tilstanden en rekke alvorlige symptomer som blant annet nedsatt væskebalanse og nedsatt hormonproduksjon. Den manglende hormonproduksjonen innebærer blant annet redusert produksjon av erythropoietin, som stimulerer til produksjon av røde blodlegemer. Blodmangel (anemi) blir en konsekvens av denne nedsatte stimulien som vil føre til nedsatt arbeidskapasitet og økt risiko for kardiovaskulære hendelser.

På bakgrunn av den økende prevalensen i kronisk nyresvikt i Norge, og den effekten rekombinant humant erythropoietin har på det kardiovaskulære system, er det ønskelig å se på forskningen som i dag er på dette feltet (2). Hva sier den kunnskapsbaserte forskningen om mulighetene for å forskyve noe av innsatsen fra dialyse og transplantasjon i retning av forebygging og tidligere intervensjon hos denne pasientgruppen?

1.2 Problemstilling

Problemstillingen ble valgt på bakgrunn av interesse for medikamentet, og dermed har denne oppgaven følgende problemstilling:

«Hvilken effekt har rekombinant humant erythropoietin på det kardiovaskulære system ved kronisk nyresvikt?»

1.2.1 Avgrensninger

Oppgaven er avgrenset til kun å omhandle pasienter med kronisk nyresvikt. Dette er i hovedsak fordi pasienter med kronisk nyresvikt får komplikasjoner, deriblant anemi (10). Blodet vil inneholde for få blodlegemer, og er avhengig av anemikorreksjon som innebærer injeksjon av et erythropoiese-stimulerende medikament (ESA) (11). I oppgavens problemstilling er det avgrenset til en spesiell gruppe, dette valget ble basert på oppgavens ord- og tidsbegrensning.

1.2.2 Begrepsavklaring

Tabell 1: Viser begrepsavklaring

Anemi	Blodmangel – for få erythrocytter som sirkulerer i kroppen (12)
ACE-hemmere	Behandler høyt blodtrykk og hjertesvikt (13)
ARB	Behandler høyt blodtrykk (14)
Arteria renalis	Nyrearterien (15)
Atrialt natriuretisk peptid (ANP)	Hormon som øker nyrenes salt- og væskeutskillelse (16)
Bowmans kapsel	Kuleformet kapsel som danner begynnelse av en nyrekanal (17)
Brain natriuretisk peptid	Hormon som skilles ut hvis hjertets utsettes for økt strekk(18)

(BNP)	
EPO	Erythropoietin – hormon som produseres i nyrene (19)
ESA	Erythropoietin stimulerende midler (20)
Erytrocytter	Røde blodceller (21)
Glomerulus	Kapillærnøste (22)
Hb	Hemoglobin (23)
Henles sløyfe	Rette delen av nyretubuli – går opp og ned i nyremargen (24)
Hypoksi	Generell oksygenmangel (25)
Juxtaglomerulære apparat	Glatte muskelceller (15)
Nefroner	Mikroskopiske enheter i nyrene (26)
Podocytt	Cellene i kapillærnøste (22)
Renin	Regulerer væskebalansen og blodtrykk (27)
rHuEPO	Rekombinant humant erythropoietin – fremstilt EPO (28)
Tubulussystemet	Rørsystem (15)

2.0 Teori

For å forstå kronisk nyresvikt er kunnskapsgrunnlaget til både fysiologien og anatomien helt essensiell. Derfor vil denne oppgaven først gjøre rede for nyrenes funksjon, oppgaver og normale struktur. Deretter vil nåværende litteratur for sykdomskarakteristika hos kronisk nyresviktpasienter bli gjort rede for.

2.1 Nyrenes anatomi

Nyrene er to bønneformede organer som sitter rett under ribbeina, en på hver side av ryggraden. De har en lengde på ca. 11 cm og veier ca. 150 g (15,29). Strukturelt er nyrene bygget opp av en ytre nyrebark (cortex renalis) og en indre nyremarg (medulla renalis) (30, s.452) Nyrebekkenet er omgitt av den indre margen, og er nyrenes urinoppsamler, som leder urinen til blæren gjennom urinlederen (31). Den indre margen inneholder nyrenes filtrasjonsapparat, som består av små mikroskopiske samlør.

Filtrasjonsapparatet til nyrene inneholder rundt 2 millioner urinproduserende enheter (nefroner) (30, s. 453). Hvert nefron består av kapillærnøste (glomerulus) og et rørsystem (tubulussytemet),

som til sammen utgjør nyrelegemene (corpuscula renalia). Nyrelegemene har et tverrsnitt på 0,2 mm og består av en tilførende arteriole og en fraførende arteriole som er omgitt av Bowmans kapsel. Ytre del av kapselen dekker kapillærnett, mens den indre delen kler selve kapillæroverflaten. Cellene i kapillærnett (podocytter) har store spalter mellom seg, som gjør at vann og små molekulære elementer kan passere, mens proteiner og blodceller normalt ikke slipper igjennom. Den andre delen av nyrelegemene, tubulusapparatet deles inn i proximale tubulus, Henles sløyfe og distale tubulus (30, s. 454). Røret er omgitt av mikrovilli i celleoverflaten, som i stor grad bidrar til økt reabsorpsjonsevne. Omtrent 65% av vannet og natriumionene i primærurinen tas opp igjen i blodet i den første delen av tubulusapparatet. Denne reabsorpsjonen er godt regulert i nyrene, og dersom nyrene får redusert reabsorpsjonsevne ved for eksempel sykdom vil nyrene skille ut det proteinspaltende enzymet renin. Disse enzymene sitter i det juxtaglomerulære apparat, og øker blodtrykket i den tilførende arteriole, for videre å opprettholde filtrasjonstrykket i nyrene dersom blodtrykket i kroppen skulle synke.

2.1.1 Nyrenes funksjoner

En av nyrenes viktigste oppgaver er å opprettholde en stabil likevekt i kroppens indre miljø (homeostasen) (30, s. 470). Dette omhandler flere livsviktige funksjoner, hvor den viktigste funksjonen er fjerning av avfallsprodukter og kontrollere væskebalansen i blodet. Nyrenes optimale blodforsyning er betjent gjennom kroppens hovedpulsåre (aorta), hvor den grener ut i nyrearterien (arteria renalis) (30, s. 454). Opp mot 20 – 25% av kroppens blodvolum filtreres gjennom arteria renalis per minutt, som vil si ca. 1 – 1,5 liter blod per minutt i hvile. På denne måten blir avfallsstoffene effektivt skilt ut, og dermed reduseres risikoen for sykdomsutvikling.

For at nyrene til en hver tid skal opprettholde likevekten i kroppens indre miljø, er nyrenes ca. 3 millioner glomeruli helt avhengig av filtrasjonstrykket og den høye blodgjennomstrømmingen (30, s. 456). Ved hjelp av filtrasjonstrykket, som normalt ligger rundt 35 – 40 mmHg, presses vann og små molekulære stoffer gjennom kapillærene i Bowman kapsel. Proteinmolekylene og blodlegemene forblir med dette i kapillærlumen, men ved sykdom i nyrene kan blod og/eller proteiner sees ved en urinprøve. Dersom dette filtrasjonstrykket endres ved sykdom, vil det også skje endringer i det ekstracellulære væskevolumet som vil føre til sirkulatoriske forstyrrelser (32). Det arterielle blodtrykket er derfor avhengig av at dette holdes stabilt. Ved hjelp av reguleringsmekanismer for natrium, er det plasmavolumet som reguleres i første omgang.

Nyrenes evne til å skille ut enzymet renin fra juxtaglomerulærcellene, utligner den osmotiske differansen og reduserer risikoen for ødemer og økt blodtrykk, hos friske individer.

2.1.2. Erytropoietin produksjonen i nyrene

Erytropoietin er et vannløselig glykoprotein hormon bestående av 165 aminosyrer, og produseres hovedsakelig i peritubulære nyremarg (30, s. 453,33). Erytropoietin produseres av en gruppe spesialiserte celler, REPOS celler (Epo-producing and oxygen-sensing cells), som er sensitive for oksygenmetningsgraden i nyrenes blodgjennomstrømning. Ved lav metningsgrad hos individer med en optimal nyrefunksjon, vil disse cellene respondere med å produsere erytropoietin. Når nyrefunksjonen svekkes reduseres produksjonen av erytropoietin, noe som fører til anemi.

Ved anemi økes kroppens produksjon av erythrocytter (røde blodceller), som kalles erytropoiesen. Produksjonen av de røde blodceller finner sted i benmargens flate knokler (34). Erytropoiesen stimuleres av generell oksygenmangel (hypoksi), men oksygenmangelen stimulerer ikke direkte dannelsen av erythrocytter. Det endokrine hormonet erytropoietin stimulerer de røde blodcellene som inngår i den myelogene cellerekke. Prosessen starter med stamcellen hemocytoblast, hvor den første cellen i erytropoiesen kalles proerytroblast (35, s.580). Denne differensieres først til basofil erytroblast, deretter polykromatisk erytroblast, ortokromatisk erytroblast, retikulocyt og til sist en moden erythrocytt (34).

2.1.3 Glomerulusfunksjonen og filtrasjonshastighet

Glomerulusfilteret er fellesbetegnelsen på nyrefiltrasjonen som finner sted gjennom de tre lagene, endotelcellelaget i glomeruluskapillærene, basallaminaen og epitelcellelaget i Bowmans kapsel (30, s. 456). Dette filteret fungerer som en sil, og væskemengden som filtreres i nyrene per minutt har betegnelsen den glomerulære filtrasjonshastighet (GFR) (30, s. 457). Ved hjelp av dette filteret skjer det en kontinuerlig filtrasjon av blodet gjennom nyrene. Hos en voksen person filtreres det normalt ca. 180 liter væske per døgn. Gjennomblødningen er svært hensiktsmessig for den effektive rensingen av blodet. Reguleringen av filtrasjonstrykket gjennom glomerulus blir påvirket av flere faktorer. De kreftene som bremser filtrasjonen er ikke underlagt fysiologisk regulering, som det proteinosmotiske trykket i glomeruluskapillærene og det hydrostatiske trykket i Bowmansrom. Det hydrostatiske trykket i glomeruluskapillærene (blodtrykket) og nyrenes blodgjennomstrømning er krefter som fremmer filtrasjonen og disse kan reguleres. Hovedpoenget er at filtrasjonen kan reguleres, men ved sykdom i nyrene vil ikke denne

reguleringsmekanismen fungere optimalt.

2.2 De kardiovaskulære faktorer

Kardiorenal syndrom er fellesbetegnelsen på sykdom i nyrene og det kardiovaskulære system (36). Funksjonsnedsettelse grunnet sykdom i det ene systemet vil øke risikoen for sykdom i det andre. Denne kaskadereaksjonen med sviktende funksjon i begge organsystemer vil føre til økt sykkelighet og forverret prognose som resultat. Med dette som bakgrunn vil denne oppgaven først kort omtale blodets betydning på det kardiovaskulære system, og deretter etiologien til kronisk nyresvikt.

2.2.1 Blodets sammensetning

Blodmløpet blir betegnet som det viktigste transportsystemet for alle kroppens organer og celler (37). Transporten omfatter blant annet gassene CO_2 , O_2 , energikilder og byggesteiner for kroppens celler og vev, samt avfallsstoffer som urinstoff (urea) (30, s. 316,37). Hos en voksen person på ca. 70 kg vil dette transportsystemet ha et blodvolum på ca. 5 liter, og et celleantall som er like stort som antall celler i hele kroppen, og angis enten per liter eller per μl ($1\mu\text{l} = 0,000\ 001$ liter) blod. Hos friske voksne individer er det normalt ca. 5 millioner per μl (30, s. 317). Det betyr at ca. 25000 milliarder røde blodceller utgjør dette transportsystemet.

Erytrocytter inneholder ikke organeller som cellekjerner, mitokondrier eller andre celleorganer, men er fylt opp med det oksygenbindende molekylet hemoglobin (Hb) (30,s. 317,37).

Hemoglobin fungerer som transportør av oksygen på to ulike måter, fysisk løst i blodet, som utgjør ca.1,5%, og bundet til hemoglobin, som utgjør ca. 98,5%. Et hemoglobinmolekyl består av fire hemgrupper, som hver inneholder et jernatom (30). Hemoglobinmolekylets oppbygning er avgjørende for hvor mye oksygen som blir bundet til de erytrocytter.

Hb-nivået for menn er normalt 13,5 - 16,5 g/dl og 11,5 - 15,0 g/dl hos kvinner (38). Menn har noe høyere Hb-verdier, fordi testosteronet øker produksjonen av Hb. Hb er synonymt med det som kalles blodprosent. Når blodprosenten skal måles, er det hemoglobin som blir målt. Denne tallverdien oppgis med enhet g/dl. Blodprosenten reduseres ved at det skjer en nedbrytningsprosess av Hb. Ved denne prosessen frigjøres jern som blir overført til beinmargen. Jernet blir så brukt i reproduksjon av Hb, som igjen er med på produksjonen av røde blodceller.

2.3 Etiologien til kronisk nyresvikt

2.3.1 Glomerulonefritt

Ved kronisk glomerulonefritt opptrer det flere betennelsesforandringer i begge nyrene hos disse pasientene (38). Betennelsen skjer i nyrelegemene, og skyldes antigen/antistoffkomplekser som sirkulerer i blodet og blir fanget opp i selve glomerulusnøstet. Dette fører til skade på kapillærslyngenes basalmembran, og vil gi en lekkasje av proteiner og blod i urinen. Denne sykdomsutviklingen er synlig ved urinprøver.

2.3.2 Diabetes mellitus

Hemoglobin A1c (HbA1c) er en blodprøve som gjennomføres ved diagnostikk og behandlingskontroll ved diabetes mellitus (39). Denne blodprøven måler den andelen Hb som er bundet seg til sukker i blodet. En rekke feilkilder kan gi feil prøvesvar, og dårlig regulert diabetes spiller en viktig rolle for utvikling av kronisk nyresvikt, men også varigheten av diabetes øker nyreskaden. Lave HbA1c sees blant annet ved økt syntese av erytrocytter (40). Høye nivåer av HbA1c sees ved redusert syntese av erytrocytter. Tilstedeværelse av karbamylert Hb ved nedsatt nyrefunksjon kan gi falskt lav verdi. Forhøyede nivåer av karbamylerte proteiner kan ha metabolske effekter, som involvering i aterosklerose, da de kan blokkere eller stimulere kjemiske reaksjoner, og dermed bidra til skade på nyrenes filtrasjons barriere.

En av de viktigste senkomplikasjonene til diabetes mellitus type 1 og 2, er skade på nyrenes filtrasjons barriere som kalles diabetes nefropati (41, s. 88). Patologisk er det først synlig med en arteriosklerose, med en påfølgende fortykkelse av basalmembranen i glomeruli. Etterhvert utvikles en sklerose i glomeruli, som igjen fører til tap av nefroner.

2.3.3 Høyt blodtrykk

Verdens helseorganisasjon (WHO) definerer hypertensjon som blodtrykksverdier over 160/95 mmHg i hvile (30). Høyt blodtrykk regnes ikke som en sykdom, men som en risikofaktor for utvikling av blant annet nyreskader. Over 90% av alle årsakene til hypertensjon er ukjent.

Hypertensjon vil medvirke til økt intraglomerulært trykk, som vil bidra til glomerulusskade (41, s. 65).

2.3.4 Gradering av kronisk nyresvikt

De fleste laboratorier leverer en estimert glomerulær filtrasjonsrate (eGFR) som er beregnet ved MDRD-formelen og tar utgangspunkt i pasientens serumkreatinin, kjønn og alder (42,43).

Nyrefunksjonsmålingen er standardisert og implementert i USA og Europa. Det er 5 stadier av kronisk nyresvikt som baserer seg på beregnet glomerulær filtrasjonshastighet (GFR) (44, s. 164). Glomerulær filtrasjonshastighet er definert som mengde blod som renses for avfallsstoffer per minutt, og måles i antall milliliter pr. minutt pr. 1,73 m² kroppsoverflate (3). For å stille diagnosen kronisk nyresvikt når eGFR er i dette området, kreves det tegn til strukturell nyreskade i tillegg. Kalkuleringsmodellen beregner en normalisert GFR som er meget anvendelig med tanke på vurdering av graden av nyresvikt og risikoen for kardiovaskulære hendelser (41, s. 35).

Grad 1 har normal nyrefunksjon (GFR > 90 ml/min) og påvist skade, grad 2 er definert som GFR 60 – 89 ml/min med nyreskade med lett nedsatt nyrefunksjon (43). Ved grad 3 er GFR 30 – 59 ml/min, hvor det er moderat nedsatt nyrefunksjon. Anemi av renal årsak utvikler seg når GFR er mindre enn 30 – 40 ml/min hos personer uten diabetes, og under 45 ml/min hos personer med diabetes (41). Grad 4 er GFR 15 – 29 ml/min og har en alvorlig nedsatt nyrefunksjon. Grad 5 er GFR < 15ml/min og diagnostiseres med terminal nyresvikt. Disse pasientene har behov for dialyse, en mekanisk rensing av blodet.

2.3.5 Diagnostisering

Pasienter med kronisk nyresvikt oppdages ofte ved rutinekontroll av blodprøve hos fastlege (9). Kronisk nyresvikt diagnostiseres ved måling av høye kreatininverdier i blodet, og med bakgrunn av dette kan nyrefunksjonen beregnes. Kreatininkonsentrasjonen i serum eller plasma har inntil nylig vært den viktigste markøren for nyrefunksjonen, og øker når nyrene svikter. Kreatinin er et nedbrytningsprodukt av kreatinfosfat, som finnes i skjelettmuskulatur. Clearance av kreatinin er et tilnærmet mål for glomerulusfiltrasjonen, fordi kreatinin produseres i konstante mengder fra muskler, fordeles i kroppens væsker og filtreres fritt i nyrenes glomeruli (41, s. 35). Ved at kreatininproduksjonen er proporsjonal til muskelmassen, vil serumkreatinin være avhengig av musklemassestørrelsen og glomerulær filtrasjonsrate (GFR). Serumkreatinin vil da være et godt mål på nyrefunksjonen (45).

Ved den nedsatte nyrefunksjonen utvikler pasientene anemi, og WHO definerer anemi som Hb-nivå <12 g/dl hos kvinner og <13 g/dl hos menn (46). Ved kronisk nyresvikt øker konsentrasjon

av inflammasjons cytokiner (Interleukin-6, Tumor Necrosis Factor (TNF) som hemmer responsen til erythropoetin. Dette medfører at kroppen ikke klarer å mobilisere og bruke jern effektivt. Beinmargen blir da ikke stimulert til å produsere erythrocytter, som vil føre til et lavt Hb-nivå (30, s. 322).

Hemoglobin og antallet erythrocytter er to variabler som har høy samvariasjon til hematokrit, og blir ofte analysert sammen (47). Hematokrit er den prosentvise andelen som de røde blodcellenes volum utgjør av hele blodvolumet (30, s. 322). Gjennomsnittlig normalverdi for kvinner er 42, og for menn 47. Hematokritverdien er med på å avdekke sykdommer, der antall røde blodceller er redusert, men den har også en betydning for vurdering av væskebalansen. Nedsatt hematokritverdier er tegn på anemi.

2.4 Patogenesen av kronisk nyresvikt

Det er flere hemodynamiske faktorer som fører til morfologiske forandringer i nyrene ved kronisk nyresvikt (34). Forandringene ved glomerulonefritt kan føre til økt produksjon av renin, noe som gir hypertensjon. Det høye blodtrykket skader nefronene i glomeruli som fører til tilstanden hypertensiv nefrosklerose. Årsaksforholdene til nefrosklerose er ikke helt entydige, men hypertensjon og perifer vaskulær sykdom er sterkt relatert til sykdomsutviklingen. Blodtrykket holdes stabilt ved en rekke funksjoner, og hos friske individer med en normal nyrefunksjon vil nyrene ha en viktig oppgave ved å sørge for et stabilt ekstracellulært væskevolum ved hjelp av glomerulusfunksjonen. Med en fallende GFR vil pasienten etter hvert utvikle anemi, og øke risikoen for kardiovaskulære sykdommer (48). Når oksygentilførselen er proporsjonal med blodets hemoglobininnhold, hemoglobinet oksygenmetning og blodforsyningen til vevene, vil svikt i disse elementene føre til hypoksi. Ved lav oksygenmetning vil anemi utløse adaptive kardiovaskulære mekanismer for å opprettholde vevets oksygentilførsel, som videre kan føre kardiovaskulære utfall som venstre ventrikkel hypertrofi, dilatasjon og myokardiskemi (49).

2.5 Den medikamentelle behandlingen

Behandling av kronisk nyresvikt i et tidlig stadium har med hensikt å forsinke progresjonen, gjenopprette likevekten i kroppen, og forhindre systemiske komplikasjoner (41, s. 163). To franske forskere rapporterte for hundre år siden at små mengder plasma fra anemiske kaniner injisert i normale dyr forårsaket en økning i antall erythrocytter (50). Etter flere undersøkelser ble

forskerne mer overbevist om at denne erytrocyttstimulerende aktiviteten ble forårsaket av et enkelt protein i blodplasma. Det finnes per i dag ulike varianter av dette medikamentet på markedet, både langtidsvirkende og korttidsvirkende. Rekombinant humant erythropoietin ble først godkjent for bruk for pasienter med kronisk nyresvikt og delvis anemi korreksjon, og for å redusere behovet for blodoverføringer og bedre livskvaliteten (11).

Medikamentgruppen har også fått navnet erythropoiese-stimulerende medikamenter (ESA) (11).

De ulike korttidsvirkende ESA som har vært brukt til behandling av renal anemi er :

- Epoetin alfa
- Epoetin beta
- Epoetin delta
- Epoetin omega
- Epoetin theta

Epoetin alfa biosimilars (European Medicines Agency [EMA] eller (U.S. Food & Drug Administration (US FDA) godkjent) (11). Korttidsvirkende ESA har en halveringstid på ca. 6-8 timer når det er gitt intravenøst og en halveringstid på ca. 19-24 timer når det er gitt subkutant. Alle korttidsvirkende ESA er noe mer effektive ved subkutant administrasjon fremfor intravenøst administrasjon. De langtidsvirkende ESA som brukes til behandling av renal anemi er:

- Darbepoetin alfa
- Continuous erythropoietin receptor activator (CERA)

Langtidsvirkende ESA gir bedre farmakokinetiske og farmakodynamiske egenskaper (11). Kombinasjonen av betydelig økt halveringstid og lavere bindingsaffinitet for EPO-reseptoren forklarer hvorfor langtidsvirkende ESA stimulerer erythropoiese for lengre perioder. Langtidsvirkende ESA opprettholder et effektivt Hb-nivå ved forlenget dose intervaller. Halveringstiden ved bruk av ESA kan føre til betydelig økning i Hb-nivåene på grunn av en langvarig stimulering av erythropoiese. For kronisk nyresviktpasienter som behandles med langtidsvirkende ESA vil lavere startdoser kunne benyttes, samt færre dosejusteringer enn hos pasienter som behandles med kortvirkende ESA.

Det optimale målnivået for anemikorreksjon er fortsatt kontroversielt i forhold til å redusere risikoen for å utvikle kardiovaskulære sykdommer og forbedring av prognosen i denne pasientgruppen (51). Betydningen av anemikorreksjon i startfasene av kronisk nyresvikt har blitt vektlagt gjennom flere studier og har blitt gjennomført for å bestemme de hensiktsmessige målnivåene for Hb ved korrigerende av anemi.

3.0 Metode

3.1 Litteraturstudie

For å få oversikt over hvilken effekt rHuEPO har på det kardiovaskulære systemet hos pasienter med kronisk nyresvikt, blir det utført en litteraturstudie. Kunnskapen i litteraturstudien bygges på eksisterende litteratur der relevant data for problemstillingen blir valgt, for videre å bearbeide, presentere og diskutere funn (52). Dette innebærer systematiske søk, at granskingen er kritisk og sammenliknet med flere kilder av litteraturen, innenfor det valgte tema.

3.1.2 Forskningsetikk og etiske overveielser

Når de etiske aspektene ved litteraturstudien blir vurdert, vil ikke de etiske retningslinjene stå overfor de samme utfordringene som ved en studie basert på forskningsdeltakelse (53). Det er likevel retningslinjer som må følges. Det vil ikke bli gjengitt informasjon uten kildehenvisning, og plagiering av andres verk skal unngås. Informasjon skal ikke misbrukes eller forvrenges. Resultatene presenteres objektivt, og skal ikke tilpasses og manipuleres etter eget behov. Meningene til forfatteren skal ikke vrís på, men behandles med respekt og forsiktighet.

3.2 Litteratursøk

Litteratursøkene vil bli utført i databasene Pubmed, Cochrane Reviews og Cinahl i perioden 16 til 24 januar 2017. Dette er databaser som er velkjent og inneholder medisinske artikler som er relevant for oppgaven. I tillegg er de anbefalt av biblioteket på Høgskolen Kristiania. For å få en oversikt over litteraturen som finnes om temaet, blir det først utført et generelt søk hvor det blir benyttet enkeltord. Deretter blir søkeordene satt i kombinasjoner. Da vil resultatet bli mer spisset og relevant. Søkeordene som blir benyttet inkluderer kronisk nyresvikt og erythropoietin. I tillegg blir følgende nøkkelord benyttet; drug therapy, placebo, effect og effectiveness, rHuEPO. Videre vil søkeordene bli satt sammen på ulike måter for et spisset og relevant resultat.

3.2.1 Inklusjon- og eksklusjonskriterier

Følgende kriterier er satt:

Tabell 2. Viser inklusjonskriterier ved søk og innhenting av artikler

Inklusjonskriterier
Kvinner og menn i alderen over 19 år
Studier som er publisert fra år 2005 til 2016
Artikler som omhandler tema pasienter med kronisk nyresvikt under behandling med EPO
Artiklene må være randomiserte kontrollerte studier (RCT), kohort eller kasus-kontroll
Publisert i nasjonale og/eller internasjonale tidsskrift som er anerkjente eller fagfellevurdert
Norsk eller engelsk språk

4.0 Resultater

Dette kapittelet tar for seg resultatene av de åtte utvalgt artiklene. De vil bli presentert hver for seg som et sammendrag. Benyttelsen av valgte søkeord førte til en rekke funn av artikler, som resulterte til totalt 1079 treff. Hvorav 309 kom fra Pubmed, 1 fra Cochrane Library og 769 fra Ceinahl. Dette vises i tabell 3, 4 og 5 i kapittel 4.

I første omgang blir titlene gjennomgått og vurdert i forhold til gitte inklusjons- og eksklusjonskriterier, dette gav totalt 21 relevante artikler. Videre ble abstraktene gjennomgått for inkludering eller ekskludering. På dette stadiet var det 18 artikler som møtte kriteriene og gikk videre til gjennomlesning, totalt ble det valgt åtte studier. Valgte artikler dannet grunnlaget for å belyse problemstillingen.

Artiklene som ble inkludert i denne oppgaven har vært publisert i internasjonale, anerkjente tidsskrifter, noe som er med på å øke validiteten til artikkelen. Impact factor (IF), betyr på norsk innflytelsesfaktor, som måler gjennomsnittlig sitering av de artiklene som er publisert hos vitenskapelige tidsskrifter (54). Med denne innflytelsesfaktoren ble artikler med en IF på 1 eller 2

inkludert i oppgaven.

Tabell 3. Søkeresultat i Cochrane Reviews

Søkeord	Totale søkeresultater	Relevante funn
Chronic kidney failure, erythropoietin	8	1

Tabell 4. Søkeresultat i PubMed

Søkeord	Totale søkeresultater	Relevante funn
Chronic kidney failure, drug therapy	7	2
Chronic kidney failure, cardiovascular system	4	-
Erythropoietin, epoetin alfa, cardiovascular system	4	-
Erythropoietin, epoetin, epoetin alfa	24	1
Cardiovascular system, drug therapy	90	-
Chronic kidney failure, blood, drug therapy, erythropoietin, epoetin alfa	22	1
Chronic kidney failure, erythropoietin, epoetin alfa	130	5
Cardiovascular system, epoetin alfa, humans, erythropoietin	28	3

Tabell 5. Søkeresultat i Cinahl (Ebsco)

Søkeord	Totale søkeresultater	Relevante funn
Chronic kidney failure, erythropoietin, effects (AND)	195	3
Chronic kidney failure, erythropoietin, placebo, effects, effectiveness (AND)	1	1
Chronic kidney disease (AND) erythropoietin (OR) drug therapy (AND) physiological effects	371	2
Chronic kidney disease, erythropoietin, drug therapy (AND)	144	3
Chronic kidney disease, drug therapy, erythropoietin (AND)	58	1

4.1 Valgte artikler i Cochrane Reviews

Forfatter: Cody JD, Hodson EM.

Tittel: Recombinant human erythropoietin versus placebo or no treatment for the anaemia of chronic kidney disease in people not requiring dialysis (55)

Publisert: Juni 2015

Mål: Hensikten med denne studien var å studere effekten av rekombinant humant erythropoietin behandling hos kronisk nyresviktpasienter som ikke mottok dialyse. Cochrane-utvalget ønsket å se om det var evidens for rHuEPO-behandling reduserte risikoen for dialysebehandling, men også om rHuEPO-behandling: 1) korrigerer hemoglobin/hematokrit; 2) forbedring av livskvalitet; 3) ikke er assosiert med økt forekomst av bivirkninger som økt hypertensjon og blodpropp, som vil føre til flere komplikasjoner fra hjerte-karsystemet.

Metode: 19 studier (993 deltakere) ble inkludert (2001; 12 studier, 2005; 3 studier, 2016; 4 studier). Kun RCT og kvasi-RCT som sammenliknet rHuEPO-behandling i pre-dialysepasienter med renal anemi var inkludert i denne oversikten. Cochrane-utvalget beregnet en relativ risiko (RR) for kategoriske variabler, og en gjennomsnittsdifferanse for kontinuerlige data. Cochrane utvalget utarbeidet også en overenskomst der alle sammenligninger innbefattet av ugunstige hendelser som negative symptomer eller død. Cochrane-utvalget beregnet RR på mindre enn 1 favoriserte eksperimentell behandling, mens RR på større enn 1 favoriserte kontrollbehandling. Et 95% konfidensintervall ble utledet for alle sammenligninger. Videre ble alle de inkluderte studiene vurdert for systemiske feil.

Resultater: Risikoen for bias ble revurdert i 13 av de inkluderte studiene. Syv studier rapporterte gjennomsnittresultatene og standardavvik på GFR. Rapporteringen av dataene gjorde det mulig å inkludere de i en meta-analyse. Åtte studier målte serumkreatinin ved slutten av studieperioden på en måte som kunne inngå i en meta-analyse, men resultatene viste ingen signifikant forskjell mellom gruppene. Kun én studie rapporterte endring i baseline serumkreatinin i en form som kunne legges inn i en meta-analyse. Selv om dette viste en signifikant større økning i kreatinin ved slutten av studien med deltakerne som fikk rHuEPO-behandling (1 studie, 83 deltakere): MD (Mean difference) 114,92 $\mu\text{mol/l}$, 95% KI 37,83 til 192,01), de andre inkluderte studiene rapporterte data som ikke var i samsvar med dette funnet. En annen studie rapporterte gjennomsnittlig endring i serumkreatinin uten standardavvik og fant ingen signifikant forskjell mellom deltakerne, behandlet med rHuEPO og placebogruppen ($p > 0,05$).

Fire av de inkluderte studiene i denne oversiktsartikkelen rapporterte hemoglobin ved slutten av studien. Erythropoietin behandlingen økte signifikant hemoglobinet, sammenlignet med placebo eller ingen behandling (4 studier, 237 deltakere): MD 1,90 g/dl, 95% KI 1,47 til 2,34; I2 =30%). Clyne 1992 målte systoliske blodtrykket ved slutten av studien. Dette estimatet favoriserte rHuEPO-behandling, men resultatet var ikke signifikant (1.11: MD -11.00 mm Hg, 95% KI -25,95 til 3,95). Måling av det diastoliske blodtrykk ved slutten av studien, viste et lavere diastolisk blodtrykk i de som fikk rHuEPO-behandling, men forskjellen var ikke signifikant (1.12: MD -5,00, 95% KI -12,39 til 2,39). En annen av de inkluderte studiene, registrert gjennomsnittlig arteriell blodtrykk og viste ingen signifikant forskjell mellom gruppene. Kleinman 1989 målt endringer i systolisk blodtrykk, men rapporterte ingen standardavvik som

gjorde dataene umulig å inkluderes i en meta-analyse. En analyse av Teehan 1991 viste ingen signifikant forskjell enten i det systolisk eller diastolisk blodtrykket ved slutten av studien. Denne studien rapporterte også ingen klinisk signifikant endring i noen av behandlingsgruppene. Roth 1994 rapporterte endringen i det systoliske blodtrykket i løpet av studien, men ingen signifikant forskjell mellom gruppen som fikk rHuEPO-behandling og kontrollgruppen ($p = 0,67$).

Syv studier rapporterte hematokritnivåer på slutten av studieperioden på en måte som kunne inngå i en meta-analyse. Erythropoietin behandlingen forbedret hematokritverdien sammenlignet med placebo eller ingen behandling (7 studier, 145 deltakere): MD 9,85%, 95% KI 8,35 til 11,34; $I^2 = 20\%$). Ytterligere tre studier målt hematokritnivåer, men resultatene av disse kunne ikke brukes i meta-analysen. Kleinman 1989 presenterte data uten standardavvik og viste ved slutten av undersøkelsen en hematokrit på 35,8% for de som ble behandlet med rHuEPO, sammenlignet med 28,3% for placebogruppen ($p = 0,004$).

Konklusjon: Denne oversiktsartikkelen har ingen klar evidens for at rHuEPO-behandling enten har en gunstig eller ugunstig effekt på progresjon av kronisk nyresvikt eller for eventuelt oppstart av dialyse. Cochrane utvalget var ikke i stand til å vurdere effektene av rHuEPO-behandling på forsinkelse eller bivirkninger, som kunne føre til kardiovaskulære utfall hos kronisk nyresviktpasienter.

4.2 Valgte artikler i PubMed.

4.2.1 Studie 1

Forfatter: Makoto Akaishi, Michiaki Hiroe, Yoshiyuki Hada, Makoto Suzuki, Yoshiharu Tsubakihara, Tadao Akizawa

Tittel: Effect of anemia correction on the modestly high hemoglobin level in patients with chronic kidney disease on left ventricular hypertrophy (56).

Publisert: Journal of Cardiology 2013

Metode: Dette er en randomisert kontrollert studie (RCT) med fokus på behandling ved hjelp av erythropoiese-stimulerende midler (ESA) for å se utviklingen på venstre ventrikel hypertrofi. Studien inkluderte 79 medisinske sentre og ble gjennomført mellom november 2005 til april 2007. Studien inkluderte pasienter med kronisk nyresvikt som ikke fikk dialyse, hvis Hb-nivåene var lavere enn 10,0 g/dl, og hvis serumkreatinin nivåene var ≥ 2.0 mg/dl og $< 6,0$ mg/dl eller

kreatininclearance nivåer ≤ 30.0 ml/min. De inkluderte pasientene ble randomisert til to behandlingsgrupper: høye Hb gruppe, der darbepoetin alfa ble administrert for å oppnå et Hb-nivå på ≥ 11.0 g/dl og ≤ 13.0 g/dl eller lav Hb-gruppe, med Epoetin som ble administrert for å nå et Hb-nivå av ≥ 9.0 g/dl og ≤ 11.0 g/dl. Måling av hjertefunksjonen ble gjennomført ved ekkokardiografi, analyse av Brain natriuretisk peptid (BNP) og Atrialt natriuretisk peptid (ANP) ved baseline og endepunkt. De ekskluderte pasienter med hjerte relaterte sykdommer og de som avsluttet studien tidligere enn 16 uker.

Resultat: 322 pasienter ble valgt ut til å være med i studien (161 i den høye Hb-gruppen og 161 i lave Hb-gruppen). 116 pasienter ble ekskludert på grunn av hjerte relaterte sykdommer eller for tidlig avsluttet studie. 206 pasienter ble inkludert og randomisert til hver sin gruppe. Den høye Hb-gruppen oppnådde målområdet for Hb-nivå ($12,1 \pm 1,1$ g/dl, på 32 uker, $N = 111$), dette var signifikant høyere ($p < 0,001$) enn den lave Hb-gruppen ($N = 95$). Selv om blodtrykket og renal funksjonsendring var lik mellom gruppene. Venstre ventrikkel diastolisk dimensjon var signifikant bare gått ned i den høye Hb-gruppen ($p < 0,001$), og endringen i venstre ventrikkel masse indeks hadde en sterk positiv korrelasjon, og signifikant med de oppnådde Hb-nivåene ($r = 0,147$, $p = 0,032$). Høyere Hb-nivåer var forbundet med større reduksjon i venstre ventrikkel masse indeks og venstre ventrikkel hypertrofi. De lave Hb-nivåene var forbundet med større økning i human arteriell- eller hjerte natriuretisk polypeptid-nivåer.

Konklusjon: Anemi korreksjon ved erytropoiese-stimulerende medikamenter hos pasienter med kronisk nyresvikt, som ikke er i dialyse behandling, vil en moderat økning av Hb-nivåene bedre hjertefunksjonen.

4.2.2 Studie 2

Forfatter: Marc A. Pfeffer, M.D., Ph.D., Emmanuel A. Burdmann, M.D., Ph.D., Chao-Yin Chen, Ph.D., Mark E. Cooper, M.D., Dick de Zeeuw, M.D., Ph.D., Kai-Uwe Eckardt, M.D., Jan M. Feyzi, M.S., Peter Ivanovich, M.D., Reshma Kewalramani, M.D., Andrew S. Levey, M.D., Eldrin F. Lewis, M.D., M.P.H., Janet B. McGill, M.D., John J.V. McMurray, M.D., Patrick Parfrey, M.D., Hans-Henrik Parving, M.D., Giuseppe Remuzzi, M.D., Ajay K. Singh, M.D., Scott D. Solomon, M.D

Tittel: A Trial of Darbepoetin Alfa in Type 2 Diabetes and Chronic Kidney Disease (57).

Publisert: The New England Journal of medicine. 2009 November

Metode: Studien er en randomisert, dobbeltblind, placebokontrollert studie utført ved 623 steder i 24 land. Påmelding skjedde fra 25 august 2004 til 4 desember 2007. Studien omfatter 4038 pasienter med diabetes, kronisk nyresvikt, og anemi. Studien randomiserte 2012 pasienter til darbepoetin alfa for å oppnå et Hb-nivå på ca. 13 g/dl og 2026 pasienter til placebo. Darbepoetin alfa og placebo ble levert i identiske ferdigfylte sprøyter på 12 forskjellige styrker. De primære endepunktene var kardiovaskulære hendelser, terminal kronisk nyresvikt og død.

Resultat: 632 pasientene som fikk darbepoetin alfa og 602 pasienter tildelt placebo fikk kardiovaskulære utfall (risiko ratio for darbepoetin alfa sammenliknet med placebo, 1,05; 95% konfidensintervall [KI], 0,94 til 1,17; $p = 0,41$). Død eller terminal kronisk nyresvikt forekom hos 652 pasienter tildelt darbepoetin alfa og 618 pasienter i placebogrupper (risiko ratio, 1,06; 95% KI, 0,95 til 1,19; $p = 0,29$). Hjerneslag forekom hos 101 pasienter tildelt darbepoetin alfa og 53 pasienter som var i placebogrupper (risiko ratio, 1,92; 95% KI, 1,38 til 2,68; $p < 0,001$). Blodoverføringen ble gitt til 297 pasienter tildelt darbepoetin alfa og 496 pasienter som var i placebogrupper ($p < 0,001$).

Konklusjon: Bruken av darbepoetin alfa hos pasienter med diabetes, kronisk nyresvikt, og moderat anemi som ikke var under dialyse behandling, reduserte ikke risikoen for et av de to primære endepunktene, kardiovaskulære hendelser eller død. Darbepoetin alfa behandlingen var forbundet med en økt risiko for hjerneslag.

4.2.3 Studie 3

Forfatter: Scott D. Solomon, M.D., Hajime Uno, Ph.D., Eldrin F. Lewis, M.D., M.P.H., Kai-Uwe Eckardt, M.D., Julie Lin, M.D., M.P.H., Emmanuel A. Burdmann, M.D., Ph.D., Dick de Zeeuw, M.D., Ph.D., Peter Ivanovich, M.D., Andrew S. Levey, M.D., Patrick Parfrey, M.D., Giuseppe Remuzzi, M.D., Ajay K. Singh, M.D., Robert Toto, M.D., Fannie Huang, M.S., Jerome Rossert, M.D., Ph.D., John J.V. McMurray, M.D., and Marc A. Pfeffer, M.D

Tittel: Erythropoietic Response and Outcomes in Kidney Disease and Type 2 Diabetes (58).

Publisert: The New England journal of medicine. September 2010.

Metode: En randomisert dobbelblindet, placebo studie utført i 623 lokasjoner i 24 land fra august 2004 til mars 2009. De inkluderte pasienter til studien som hadde diabetes type 2 og kronisk nyresvikt (definert med glomeruli filtrasjonen på 20 til 60 ml/min per 1,73 m² kroppsoverflaten) og anemi (definert med et Hb-nivå på ≤ 11.0 g/dl) og pasienter som ikke hadde gjennomgått dialyse. 4038 pasienter ble randomisert til darbepoetin alfa og en placebogruppe (2012 i darbepoetin alfa gruppen og 2026 i placebogruppen). De ekskluderte pasienter som ikke mottok de to første dosene av darbepoetin alfa eller placebo (60 i darbepoetin alfa-gruppen og 63 i placebogruppen), de som hadde en primær hendelse (12 og 25), og de som hadde en endring i Hb-nivået ved slutten av uke 4, som ikke var kjent (68 og 49). Dette utgjorde 1872 pasienter i darbepoetin alfa gruppen og 1889 i placebogruppen.

Resultat: Pasienter som responderte dårlig på darbepoetin alfa første gang, hadde et lavere gjennomsnittlig hemoglobinnivå på 12 uker og i løpet av oppfølgingen, enn hos pasienter med bedre Hb-respons (en endring i hemoglobinnivå i området fra 2 til 15% eller mer) ($p < 0,001$ for begge sammenligninger), til tross for at de fikk høye doser darbepoetin alfa (median dose, 232 mikrogram sammenliknet med 167 mikrogram, $p < 0,001$). Pasienter med dårlig respons, sammenlignet med de med en bedre respons, hadde høyere forekomst av det sammensatte hjerte- og endepunktet (risiko ratio, 1,31; 95% konfidensintervall [KI] 1,09 til 1,59) eller død (risiko ratio, 1,41; 95% KI, 1,12 til 1,78).

Konklusjon: Pasienter som hadde en dårlig hematopose respons ved oppstart av darbepoetin alfa var forbundet med økt risiko for kardiovaskulær sykdom og død når dosene ble økt for å oppnå funksjonelt Hb-nivå. Selv om disse mekanismene for denne forskjellen i virkning ikke er kjent, mener forfatterne at disse funnene økte bekymringen for de aktuelle målgruppene. Denne bekymringen ble baserte på forskjell i doseringskrav for behandling av anemi hos pasienter med kronisk nyresvikt.

4.2.4 Studie 4

Forfatter: Jérôme Rossert, Cristiana Gassmann-Mayer, Dieter Frei, William McClellan

Tittel: Prevalence and predictors of epoetin hyporesponsiveness in chronic kidney disease patients (59).

Publisert: Nephrol Dial Transplant, Mars 2007

Metoder: Studiedesignet på denne studien var en randomisert kontrollert studie, utført som en post hoc evaluering for doseringskrav av epoetin alfa hos kronisk nyresviktpasienter med anemi. Hensikten til studien var å identifisere en underfølsomhet av erythropoiese-stimulerende medikament. Studien ble gjennomført på grunnlag av en annen studie « Effect of early correction of anemia on the progression of chronic kidney disease» (60). Pasientene ble randomisert til enten høy (13-15 g/dl) eller lavt (11-12 g/dl) hemoglobin målgruppe. Fullførte deretter en fire måneder stabiliseringsfase for hemoglobin med fullverdig epoetin dosering. Forholdet mellom demografi, sykdomskarakteristika og laboratoriemålinger med epoetin dosering ble evaluert ved hjelp av Pearsons korrelasjons modell og ANCOVA.

Resultater: Totalt 108 pasienter ble behandlet for høyt Hb-nivå. Etter stabiliseringsfasen og vedlikeholdsfasen av hemoglobinnivåene ble 93 pasienter testet. 79 (85%) pasienter ble epoetin alfa responsive og 14 (15%) ble epoetin alfa hyporesponsiv. (Maksimal dosering > 100 IU/kg/uke i løpet av stabilisering). Sykdomskarakteristika varierte mellom responsive og hyporesponsive pasienter. En høyere andel av hyporesponsive pasientene var menn (71 sammenliknet med 58%) og rapportert diabetes som den primære årsak til nyresvikt. En samvariasjonsanalyse (ANCOVA) viste at 52% av observert variabilitet i epoetin alfa dosering ved fullført stabiliseringsfase kan være en risiko for at diabetes er den primære årsaken til nyresvikt. Bare responsive pasienter (28%) rapportert glomerulonefritt som den primære årsaken til nyresvikt. Bruk av ACE-hemmere og / eller ARB under studien ble assosiert med epoetin alfa hyporespons. Epoetin alfa hyporespons var hyppigere hos pasienter som brukte ACE-hemmere og / eller ARB i løpet av studien sammenliknet med pasienter som ikke bruker disse legemidlene. Uidentifiserte pasientkarakteristika står for en ytterligere 16% av doserings varians.

Konklusjoner: Alder, høyere KMI, anemi, hypertensjon og diabetes er i denne studien vist å være den primære årsaken til nyresvikt. Disse faktorene er assosiert med økt epoetin alfa krav ved normaliseringen av Hb-nivåene i pasienter med kronisk nyresvikt som hadde anemi. Forfatterne konkluderer også med at det er nødvendig med flere studier for å identifisere hvilke andre variabler som kan påvirke økt epoetin alfa krav ved normaliseringen av Hb.

4.3 Artikler hentet fra CINAHL

4.3.1 Studie 5.

Forfatter: Arintaya Phrommintikul, Steven Joseph Haas, Maros Elsik, Henry Krum

Tittel: Mortality and target haemoglobin concentrations in anaemic patients with chronic kidney disease treated with erythropoietin: a meta-analysis (61).

Publisert: The Lancet, Mars 2007

Metode: Dette er en meta-analyse av randomiserte kontrollerte studier (RCT) som ble identifisert i medisinske databaser. Studiene ble vurdert for kvalitet og validitet. Analysen vurderte effekten av ulike hemoglobinkonsentrasjoner hos pasienter med anemi som var forårsaket av kronisk nyresvikt. Pasientene ble randomisert til behandling med rHuEPO. Artikler som ble inkludert i analysen måtte ha minst 100 pasienter og en minimum oppfølging på 12 uker.

Resultat: Det ble analysert ni RCT studier som inkluderte 5143 pasienter. Det var en signifikant høyere risiko for totale dødelighet (risk ratio: 1·17, 95% KI 1·01–1·35; p=0·031), og arteriovenøse risiko til trombose (risk ratio: 1·34, 1·16–1·54; p=0·0001) i gruppen med høye Hb-nivåer, enn i den gruppen med lavere Hb-nivåer. Det var en signifikant høyere risiko for dårlig kontrollert blodtrykk (risk ratio: 1·27, 1·08–1·50; p=0·004) i gruppen med høye Hb-nivåer, enn i den gruppen med lave Hb-nivåer (1·31, 0·97–1·78; p=0·075). Forekomsten av hjerteinfarkt var lik hos begge gruppene.

Konklusjon: Ved å måle de høye hemoglobinkonsentrasjonene ved behandling av pasienter med hjertesvik i tillegg til anemi, forårsaket av kronisk nyresvikt med rHuEPO, setter pasientene i en økt risiko for død. De gjeldende retningslinjene inkluderte ikke en øvre grense for hemoglobinkonsentrasjonen, men forfatterne mener en slik øvre grense burde vurderes i fremtidige anbefalinger.

4.3.2 Studie 6.

Forfatter: Andres Serrano, Jie Huang, Cybele Ghossein, Laura Nishi, Anupama Gangavathi, Vijayachitra Madhan, Paramesh Ramadugu, Shubhada N. Ahya, James Paparello, Neenoo Khosla, William Schlueter, Daniel Battle.

Tittel: Stabilization of Glomerular Filtration Rate in Advanced Chronic Kidney Disease: A Two-Year Follow-up of a Cohort of Chronic Kidney Disease Patients Stages 4 and 5 (62)

Publisert: The National Kidney Foundation, 2007

Metode: I denne studien ble det brukt kohort som metode. 82 pasienter med avansert kronisk nyresvikt som har vært sendt til Northwestern CKD (kronisk nyresvikt) clinic for anemi korrigering danner grunnlaget for studien. Følgende parametre var inkludert i databasene: alder, kjønn, etnisitet, vekt, blodtrykk, kronisk nyresvikt, liste av blodtrykkssenkende medikamenter, Hb, hematokrit, blod urea nitrogen og serumkreatinin. Det ble benyttet en kji-kvadrat test for å sammenligne binære tiltak. Det ble også benyttet en paret t-test for å se på sammenligninger mellom kontinuerlig tiltak ved oppstart av oppfølging. For å modellere sammenhengen mellom risikoen for et primært utfall og potensielle risikofaktorer (alder, kjønn, etnisitet, høyt blodtrykk, diabetes, GFR og Hb) ble det brukt en Cox-modell. Oppstart for subkutan injisering av rHuEPO ble definert som 0, og fulgt hver 3. måned. Dataregistreringen ble gjort blindet, så navnene til deltakerne ikke kunne identifiseres før analysering.

Resultat: Av de 82 pasientene som var med i studien, var 51% lyshudet, 40% mørkhudet, og de resterende 9% representerte andre etniske grupper (latinamerikanere og asiater). 57% var kvinner og 43% menn. 40% av pasientene hadde diabetes og 80% hadde hypertensjon. 28 av pasientene (34%) var enten på angiotensin-omdannede enzymer (ACE) hemmer eller angiotensin-reseptorblokkere. 57 pasienter var på stadium 4 (GFR $21,7 \pm 0,7$ ml/min/1,73 m²) og 25 pasienter (30%) var på stadium 5 (GFR $12,1 \pm 0,7$ ml/min/1,73 m²). Dette viser til en gjennomsnittlig Hb $10,0 \pm 5$ g / dl. Gjennomsnittlig blodtrykk var på 142 ± 4 mm Hg systolisk og 76 ± 6 mm Hg diastolisk.

Etter en 6 måneders oppfølging økte Hb fra $10,0 \pm 5$ g/dl til $11,3 \pm 1,3$ g/dl, og totalt 35 pasienter utviklet følgende primær utfall: dialyse, nyretransplantasjon og død. I løpet av det første året var det 12 pasienter i dialyse, 1 pasient fikk nyretransplantasjon og 1 pasient døde. Mot slutten av det første året økte Hb fra $10,0 \pm 5$ g/dl til $11,7 \pm 1,3$ g/dl. I løpet av det andre året med oppfølging var det 15 pasienter i dialyse og 6 pasienter døde. De resterende 47 pasientene som ikke utviklet primære resultater over to år, hadde en GFR som ble uendret ($20,8 \pm 5,3$ ml/min/1.73 m² ved baseline og $19,5 \pm 9,1$ ml/min/1.73 m² at 24 måneder, $p = 0,16$). Hb-nivået økte fra $10,0 \pm 5$ g/dl til $11,8 \pm 1,3$ g / dl ($p = 0,001$). Ved slutt av studien var 38 pasienter i stadium 4 og ni pasienter var i stadium 5. Det var liten grad av endring i GFR hos stadium 4 (fra $22,8 \pm 3,7$ ml/min/1,73 m² til $21,6 \pm 8,8$ ml/min/1,73 m², $p = 0,29$) og stadium 5 (fra $12,4 \pm 1,7$ ml/min/1,73 m² til $10,6$

$\pm 3,3$ ml/min/1,73 m², p =0,15)

Konklusjon: I denne kohort studien ble det registrert primære utfall hos 16% og 34% av pasientene ved slutten av første og andre år med oppfølging. For 57% av pasienten ble det ikke utviklet noen primære utfall og nivået av GFR ble for øvrig uendret. Forfatterne konkluderer dette med at GFR hos flertallet av pasienter med kronisk nyresvikt kan være stabil i to år. Forøvrig forblir dialyse en kontroversiell sak, grunnet manglende RCT studier på pasienter med avansert kronisk nyresvikt for å vurdere graden av progresjon.

4.3.3 Studie 7

Forfatter: Cynthia A. Jackevicicus, Cindy Shutieng Fan and Alberta Warner

Tittel: Clinical Outcomes of Erythropoietin Use in Heart Failure with Patients With Anemia of Chronic Kidney Disease (63)

Publisert: Journal of Cardiac Failure, 2014

Metode: Denne studien var en retrospektiv kohortstudie med bruk av administrative og kliniske data fra Veterans Affairs Greater Los Angeles Healthcare System. Utvalgt populasjon var pasienter med kardiorenal anemi syndrom (CRAS). Disse ble testet fra 1. januar 2003 til 31. desember 2006. Pasienten måtte oppfylle følgende kriterier for å delta i undersøkelsen: 1) primær og sekundær diagnose av hjertesvikt eller kardiomyopati basert på diagnoser ved sykehusinnleggelser eller polikliniske besøk, 2) videre utvikling av kronisk nyresvikt, og 3) en diagnose med anemi.

Pasientene ble ekskludert dersom det forekom død før utskrivning fra sykehus, hjertetransplantasjon, anemi forårsaket av akutt blodtap fra ulykke eller øvre gastrointestinal blødning, dokumentert overfølsomhetsreaksjon overfor rHuEPO, eller ingen registrering av deres kliniske status. Intervensjonsgruppen (n=213) var de pasientene som ble foreskrevet rHuEPO etter å ha blitt diagnostisert med kardiorenal anemi syndrom. Kontrollgruppen (n=1845) inkluderte de som ikke fikk rHuEPO etter å ha blitt diagnostisert med kardiorenal anemi syndrom. De primære utfallene var akutt koronarsykdom, hjertesvikt og slag. Det sekundære utfallet var total dødelighet. Karakteristikken av utvalget ble beskrevet med bruk av \pm standardavvik (SD) som passer for kontinuerlig data. Baseline differansen mellom rHuEPO og

ikke-rHuEPO gruppene ble sammenlignet ved bruk av en t-test for kontinuerlig data og kji-kvadrat test for kategorisk data.

Resultat: Det var totalt 2058 pasienter med kardiorenal anemi syndrom som ble utvalgt til studien. 213 av pasienten fikk rHuEPO og de resterende 1845 pasientene fikk ikke rHuEPO. Det ble funnet signifikante forskjeller mellom gruppene for utgangsverdier av nyrefunksjonen, som tilskrives en mer avansert sykdomsgrad i den rHuEPO-behandlede gruppen. Baseline for hemoglobin var lavere hos den rHuEPO-behandlede gruppen. Komorbiditeten var relativt lik hos begge gruppene, men hypertensjon og malginitet var høyere hos den rHuEPO-behandelnde gruppen. Bruken av blodtrykkssenkende medikamenter (aspirin, ARB, apresolin) og jerntilskudd var ofte brukt hos rHuEPO gruppen. Det ble funnet signifikante forskjeller dødeligheten, hvor den var høyere hos rHuEPO gruppen enn ikke-rHuEPO gruppen (33,8% og 19,7%). Det ble oftere dokumentert akutt koronarsyndrom og sykehusinnleggelser i rHuEPO gruppen, som skyldtes en økende trend i hjertesvikt og slag. Forekomsten av kardiovaskulære hendelser og død var numerisk høyere i rHuEPO-gruppen, men det var ikke signifikante forskjeller .

Konklusjon: Studien viser tydelig at pasienter med kardiorenal anemi syndrom som mottok rHuEPO-behandling, sammenliknet med de som ikke mottok rHuEPO-behandling, hadde en høyere risiko for kardiovaskulære hendelser og død. Mulig konklusjon for denne økte risikoen hos rHuEPO gruppen kan være at den inneholdt sykere pasienter med dårligere nyrefunksjon. Det bør dermed være en klinisk vurdering om rHuEPO-behandling hos pasienter med kardiorenal anemi syndrom opplever økt risiko.

5.0 Diskusjon

For å kartlegge hvilken effekt rHuEPO har på det kardiovaskulære systemet hos pasienter med kronisk nyresvikt, ble det undersøkt sammenhenger mellom primær sykdom, GFR og kronisk nyresvikt.

5.1 Oppsummering av resultat

Cochrane oversikten viste ingen klar evidens på rHuEPO-behandlingen hos kronisk nyresviktpasienter hadde noe effekt på det kardiovaskulære system. Meta-analysen viser at høye hemoglobinkonsentrasjoner ved rHuEPO-behandling av pasienter med hjertesvikt i tillegg til anemi, forårsaket av kronisk nyresvikt, setter pasientene i en økt risiko for kardiovaskulære utfall

og død. 4 av 4 RCT-studier viser at anemi korreksjon med ESA hos pasienter med kronisk nyresvikt, reduserte ikke risikoen for et av de to primære endepunktene, kardiovaskulære hendelser eller død. Hypertensjon, diabetes og anemi viste i RCT studiene å være primære årsaker til nyresvikt, og gjorde det vanskelig å studere effekten av rHuEPO-behandling. 2 av 2 retrospektive studier viser at pasientene som mottok rHuEPO-behandling, sammenliknet med de som ikke mottok rHuEPO-behandling, hadde en høyere risiko for kardiovaskulære hendelser og død.

5.2 Cochrane Reviews

Hensikten til Cochrane oversikten var å studere effekten av rHuEPO-behandling hos kronisk nyresviktpasienter som ikke var i dialysebehandling (55). 19 RCT studier ble inkludert, og innhenting ble gjennomført fra 2001 til 2016. Det hevdes fra forfatterens side at denne oversiktsartikkelen ikke inneholder noe klar evidens for at rHuEPO-behandling har en gunstig eller ugunstig effekt på det kardiovaskulære system hos pasienter med kronisk nyresvikt.

På den ene siden rapporterte flere studier i Cochrane oversikten at det var signifikante fordeler ved bruk av ESA for å redusere risikoen for kardiovaskulære hendelser. På den andre siden hevder forfatterne at det ikke er overbevisende evidens for at reversering eller forsinkelse av progresjon på venstre ventrikel hypertrofi har en innvirkning på de kardiovaskulære utfallene som fører til død. Disse utsagnene gjør det vanskelig å prediktere om rHuEPO-behandling hos kronisk nyresviktpasienter har en positiv effekt på det kardiovaskulære systemet.

Denne oversikten viste ingen resultater for venstre ventrikel hypertrofi, selv om det kan være en selvstendig prediktor for dødelighet i pasienter med kronisk nyresvikt som blir behandlet med rHuEPO. Objektivt sett er dette en svakhet for denne oversiktsartikkelen.

Det var kun fire studier som rapporterte at ESA økte hemoglobinet signifikant ved slutten av studien, men på en måte som ikke kunne inkluderes i en meta-analyse. I denne oversikten blir det heller ikke gjort rede for Hb-nivåer ved korrigerende av anemi hos kronisk nyresvikt pasienter. Som følge av økt risiko for kardiovaskulære hendelser i denne pasientgruppen, vil en således omtalen om Hb-nivået være en viktig faktor for at artikkelen kan gjøres reproducerbar, og dermed kan dette tolkes som en svakhet.

Kun syv av de inkluderte studiene viste gjennomsnittresultater og standardavvik på utviklingen av GFR etter rHuEPO-behandling, som gjorde det mulig å inkludere de i en meta-analyse. Dette fremmer spørsmål om reliabiliteten til de andre inkluderte studiene, hvorvidt rHuEPO-behandling hadde en gunstig eller ugunstig effekt hos kronisknyresviktpasienter.

Majoriteten av de inkluderte artiklene i denne oversikten gjorde ikke rede for blodtryksmålinger fra start til slutt under deres studieperiode. Dette kan sees som en svakhet, og gjør det vanskelig å ta absolutte beslutninger om sykdomsutviklingen og effekten av rHuEPO-behandling hos den enkelte pasient.

Rapporteringen av serumkreatinin hos deltakerne som mottok rHuEPO varierer i stor grad i de inkluderte studiene. På den ene siden rapporterte en studie signifikant økning i kreatinin ved slutten av studien, noe som kan tyde på at pasientene fikk en forverring i nyrefunksjonen. På den andre siden rapporterte en annen studie gjennomsnittlig endring i serumkreatinin, men uten standardavvik. Her var det ingen signifikant forskjell mellom deltakerne, verken i intervensjonsgruppen eller i placebogruppen. Når serumkreatinin er et mål på nyrefunksjonen, vil en økning i kreatinin være betegnende for redusert nyrefunksjon (45). Dette bør dokumenteres mer presist, og dermed gjør det vanskelig å konkludere om rHuEPO-behandlingen vil redusere nyrefunksjonen og derav gi økt risiko for kardiovaskulære hendelser.

5.3 Meta-analyse

Forfatterne av denne Meta-analysen hevder det er en økt risiko for kardiovaskulære hendelser og død hos pasienter med kronisk nyresvikt som mottar erythropoietinbehandling (61). I tillegg hevder de denne pasientgruppen har en økt risiko for dårlig kontrollert hypertensjon, som videre kan gi økt risiko for død. På den ene siden viser analysen en signifikant økning i risiko for kardiovaskulære utfall og død når hemoglobinkonsentrasjonen var målt til 12,0 – 16,0 g/dl etter rHuEPO-behandling. På den andre siden blir denne hemoglobinkonsentrasjonen ansett for å være innenfor det fysiologiske normale området for friske individer (38). Ved sensitivitetsanalysene viste studiene at de som startet med lave Hb-nivåer hadde redusert risiko for kardiovaskulære hendelser og død. Dette ble sett opp mot de studiene som hadde pasienter med høyere Hb-nivåer ved start. Ettersom pasienter med kronisk nyresvikt har primærsykdom som hypertensjon eller diabetes, vil det være rimelig å hevde at forhøyede hemoglobinkonsentrasjoner ved rHuEPO-behandling kan føre til økt kardiovaskulære utfall for disse pasientene. Analysen viste også en

høyere risiko for arteriovenøs trombose og dødelighet i målgruppen med høyere hemoglobinkonsentrasjon, sett opp mot målgruppen med lavere hemoglobinkonsentrasjon, etter rHuEPO-behandling (61). Målgruppen med høyere hemoglobinkonsentrasjoner hadde en signifikant høyere risiko for et dårlig kontrollert blodtrykk enn målgruppen med lavere hemoglobinkonsentrasjoner. En svakhet ved denne teorien er at mekanismene som ligger til grunn for den økte risikoen for dødelighet ikke kommer frem i analysen, om den relateres til økt tromboseutvikling eller forhøyet blodtrykk ved rHuEPO-behandling. Dette gjør det vanskelig å konkludere med om det er primærsykdommen som øker dødeligheten eller om det er rHuEPO-behandling som øker risikoen hos denne pasientgruppen.

5.4 RCT-studiene

På lik linje som Cochrane undersøkelsen, inneholder de seks enkeltstudiene i denne oppgaven ingen klar evidens for at korrigerende av anemi med ESA, hos pasienter med kronisk nyresvikt kan redusere risikoen for kardiovaskulære hendelser. Det kan hevdes at normalisering av Hb-nivåene hos pasienter med kronisk nyresvikt, ikke nødvendigvis er fordelaktig, men snarere være skadelig. Denne teorien bygger på resultatene fra de enkelte studiene som diskuteres under dette avsnittet.

5.4.1 Hemoglobin og kardiovaskulær risiko

Eksisterende teori viser at anemi kan utløse kardiovaskulære mekanismer, som venstre ventrikkel hypertrofi (49). På den ene siden viste resultatene i studien til Akaishi et al., at anemikorreksjon ved rHuEPO-behandling hos kronisk nyresviktpasienter, til et Hb-nivå på mellom 11,0 til 13,0 g/dl viste signifikant reduksjon i venstre ventrikkel hypertrofi. Anemikorreksjon til et Hb-nivå på mellom 9,0 til 11,0 g/dl, var ikke signifikant. Ved et korrigert Hb-nivå mellom 11,0 til 13,0 g/dl, var det også mindre produksjon av neurohumoral faktorer. På den andre siden konkluderte Solomon et al. i sin studie at kronisk nyresviktpasienter som korrigerende Hb-nivået ved rHuEPO-behandling, til dagens anbefalte nivå (<12,5g/dl), hadde høyere risiko for kardiovaskulære hendelser (38). Derfor kan dette fremme spørsmål om korrigerende av hemoglobin som en selvstendig faktor ved rHuEPO-behandling, kan redusere eventuell økt risiko for kardiovaskulære utfall hos denne pasientgruppen.

5.4.2 Erytropoiese-stimulerende medikamenter

Det er flere varianter av erytropoiese-stimulerende medikamenter (ESA) på markedet (11). Disse har en dose-repons kurve med ulik halveringstid. Pasienter med kronisk nyresvikt vil ha en individuell nytteverdi av et enkelt medikament, men doseringsmengde og intervall vil påvirke utfallet i denne pasientgruppen.

Akaishi et al. hevder de ikke kan se den klare effekten på det kardiovaskulære system, ut i fra de målingene de gjorde med darbepoietin alfa og epoetin-behandlingen på pasienter med kronisk nyresvikt, fordi denne pasientgruppen har et forskjellig utgangspunkt (56). De hevder videre at bruk av to medikamenter med samme hensikt kan gi en begrensning for de observerte verdiene. Dette underbygges av Solomon et al. som mener det er vanskelig å generalisere effekten av rHuEPO-behandling på det kardiovaskulære systemet, siden de studerte pasienter med både kronisk nyresvikt og diabetes (58).

Det kan være rimelig å hevde at studier som inneholder en homogen populasjon, med kun et intervensjons medikament kunne fått et annet resultat ved måling av effekt på pasienter med kronisk nyresvikt. Pfeffer et al. bygger oppunder denne teorien og hevder ingen enkelt studie kan predikere rHuEPO-behandling til kronisk nyresviktpasienter som i tillegg har andre sykdommer, uten at det medfører kardiovaskulære hendelser i en intervensjonsperiode (57). Det er mulig at andre doseringsstrategier kan være mer hensiktsmessig for å redusere risikoen for kardiovaskulære hendelser.

Rossert et al. rapporterte at korrigerings av anemi til et normalisert Hb-mål var nødvendig i kun 15% av de pasientene som deltok i studien (38,59). De hevder at et høyere ESA krav ble assosiert med høy alder, høy KMI, anemi, hypertensjon og diabetes som de primære årsakene til nyresvikt. Deres resultater viste at flere ukjente variabler bidro til 24% av variasjonen i ESA dosering, og konkluderer med at andre studier er nødvendig for å identifisere signifikante forklaringsfaktorer som kan redusere kardiovaskulære hendelser hos kronisk nyresvikt pasienter.

Det er flere faktorer som kan bidra til å øke doseringskravet til rHuEPO-behandling, slik som økt protein karbamylering (64). Litteraturen viser at karbamylerte proteiner kan få et endret utseende og forandres til molekyler som er skadelige og kan framkalle sykdom i det kardiovaskulære system. Det vises også til denne oppgavens teoridel der det blir beskrevet hvordan pasienter med

kronisk nyresvikt og diabetes er i faresonen å få forhøyede verdier av karbamylerte proteiner. Disse faktorene ble ikke undersøkt i studien til Rossert et al., og det kan være rimelig å hevde at disse faktorene fører til en rekke feilkilder, feil rHuEPO-behandling, og dermed økt risiko for kardiovaskulære hendelser hos pasienter med kronisk nyresvikt som har diabetes. (59,64)

5.4.3 Kardiovaskulære utfall

Akaishi et al. viser i sin studie at pasienter som startet intervensjonsperioden med høy baseline i venstre ventrikkel masse indeks hadde signifikant reduksjon i venstre ventrikkel masse indeks etter intervensjonsperioden med rHuEPO-behandling (56). Dette kan tyde på at anemikorreksjon vil være mer effektivt for å redusere kardiovaskulære hendelser hos kronisk nyresviktpasienter med en redusert hjertefunksjon. Samtidig viste studien også en sammenheng mellom forverring av nyrefunksjonen og økning i venstre ventrikkel masse indeks hos pasienter med en lavere baseline i venstre ventrikkel masse indeks. Her kan det være rimelig å hevde at rHuEPO-behandling til pasienter som ikke har en nedsatt hjertefunksjon før intervensjonsperioden, får en forverret tilstand etter behandling.

Pfeffer et al. hevder ut ifra sine resultater at bruk av darbepoetin alfa hos pasienter med diabetes, kronisk nyresvikt, og moderat anemi, ikke reduserte risikoen for et av de to primære sammensatte utfall (kardiovaskulær hendelse eller død), og er forbundet med økt risiko for hjerneslag (57). Det kan hevdes at små variasjoner i baseline hos den enkelte pasient har en innvirkning på utfallene i disse studiene. Resultatene fra disse artiklene er motstridende, og gjør det vanskelig å vurdere de opp mot hverandre.

I tillegg til dette viser Jackevicicus et al. i sine resultater at kronisk nyresviktpasienter med kardiorenal syndrom, som mottok rHuEPO-behandling, hadde en høyere risiko for hjertesvikt, samt en økning i hjerneslag (63). Ettersom dette var en retrospektiv studie, er det rimelig å hevde at det kan være vanskelig med 100% oppfølging av pasientene, og at flere konfigurierende faktorer kan ha bidratt til de kardiovaskulære utfallene hos de pasientene som ble behandlet med rHuEPO. Som følge av disse resultatene i denne type studiedesign er det vanskelig å konkludere med effekten av rHuEPO-behandling hos pasienter som allerede har en kardiorenal sykdom.

5.4.4 Glomerulusfiltrasjon og blodtrykk

Kronisk nyresvikt er en uavhengig risikofaktor for kardiovaskulær sykdom, og risikoen for kardiovaskulære hendelser øker når glomerulusfiltrasjonen (GFR) reduseres (65). Litteraturen sier at hypertensjon er en av de viktigste risikofaktorene til utvikling av kronisk nyresvikt (66). Pasienter med diagnosen hypertensjon er med all sannsynlighet avhengig av blodtrykkssenkende medikamenter, som kan være forstyrrende faktorer ved rHuEPO-behandling.

Det kan være rimelig å hevde at fremgangsmåten i noen av de enkeltstudiene som diskuteres under dette avsnittet, har svakheter som gjør studiene vanskelig å generalisere til en populasjon når de ikke omtaler GFR og blodtrykk på en mer presis måte. Studien til Solomon et al. hadde ingen data på GFR eller blodtrykk ved studieslutt, som objektivt sett kan tolkes som en svakhet (58). Akaishi et al. rapporterte ingen forskjell mellom gruppene i baseline for eGFR, og heller ingen forskjell når det gjaldt høyt blodtrykk (56). Resultatene viste signifikant forskjell i eGFR, og dermed økt risiko for kardiovaskulære utfall, men det foreligger ingen data på blodtrykk ved studieslutt. Dette kan sees som en svakhet og gjør studiene vanskelig å reprodusere. Som det også kommer frem i resultatene til Pfeffer et. al. rapporterte de at pasienter som mottok rHuEPO hadde et høyere blodtrykk enn placebogruppen (57). Denne studien belyser ikke hvilken utvikling pasientene hadde i GFR.

Dersom det er stort spenn i alvorlighetsgraden av symptomer hos den enkelte pasienten uten å bli dokumentert mer presist, vil det vanskeliggjøre reproduserbarheten. I studie til Jackevicic et al. ble ikke blodtrykket strengt kontrollert (63). Det var heller ingen signifikante forskjeller mellom gruppene med hensyn til blodtrykk eller proteinuri. Bare 34% av pasientene i studien mottok blodtrykkssenkende medikamenter. De rapporterte at pasienter med avansert kronisk nyresvikt viste en forbedring i nyrefunksjonen, både når det gjaldt lav dødelighet og stabilisering av GFR. Med tanke på at alle disse variablene er upresist presentert, kan dette føre til feilkilder, som følge av at pasienter med kronisk nyresvikt og hypertensjon mottar blodtrykksregulerende medikamenter og rHuEPO-behandling.

5.5 Den metodekritiske vurdering

Vurdering av kvaliteten på forskning som har blitt utført er en viktig del av forskningsprosessen, og ulike studier vil ofte ha metodiske styrker og svakheter (67). Korrekt fremgangsmåte, objektivitet og troverdighet har blitt vurdert gjennom hele arbeidsprosessen for denne oppgaven.

For å gjøre oppgaven troverdig og reproduserbar, er det blitt benyttet mye tid slik at fremgangsmåte og metode er beskrevet grundig.

Det har blitt diskutert om denne oppgaven kunne valgt en annen metode, ettersom en litteraturstudie bygges på eksisterende litteratur, og egen vinkling opp mot problemstillingen ikke er mulig. For å kunne vise det teoretiske perspektivet til denne oppgavens formål, ble det valgt litteraturstudie som metode. For det første ville det ikke vært mulig å utføre egen intervensjon, da prosessen måtte involvert etisk komité, som kunne tatt opp til flere måneder. For det andre ville dette også bidratt til store kostnader for prosjektet. Derfor ville ikke en intervensjonsstudie vært passende for denne oppgaven, og det ville blitt vanskelig å belyse problemstillingen.

Denne oppgaven har benyttet både enkeltstudier og systematiske oversiktsartikler for å belyse problemstillingen. Ettersom de systematiske oversiktsartiklene samler og analyserer flere forskningsrapporter, betegnes dette som sekundærkilder. De er basert på primærkilder, hvor de er blitt referert og diskutert. Utfordringen ved benyttelse av sekundærkilder er at primærkilden allerede har blitt fortolket, noe som kan gi økt risiko for at informasjon blir feiltolket og forvrengt. Derfor har denne oppgaven også valgt enkeltstudier som kan være med på å belyse problemstillingen mer i detalj.

Det ble analysert åtte artikler, hvorav én var meta-analyse, én Cochrane Reviews, én kase-kontroll, én kohort og fire RCT studier. Om valgte artikler er et representativt utvalg er et spørsmål som kan stilles. På den ene siden setter eksklusjonskriteriene for denne oppgaven begrensninger på det systematiske søket, og det kan være rimelig å hevde at videre forskning bør inkludere flere studier. På den andre siden ville det blitt utfordrende å belyse problemstillingen uten disse kriteriene, fordi flertallet av forskningsartiklene som finnes innen feltet involverer sluttstadiet av kronisk nyresvikt og dialyse.

En svakhet med denne litteraturstudien kan være omfanget og tiden til rådighet. Derfor er hensikten med denne oppgaven å få en økt kunnskap om hvilken effekt rHuEPO-behandling har på det kardiovaskulære systemet hos kronisk nyresviktpasienter som ikke er i dialysebehandling.

5.6 Den kildekritiske vurderingen

I lys av problemstilling og valgt populasjon har denne oppgaven lagt stor vekt på den kildekritiske vurderingen, og dermed vurdert troverdigheten av innhentet informasjon. Hver og

en av de valgte artiklene bidrar til å belyse problemstillingen på ulike måter, som har blitt diskutert og vurdert opp mot oppgavens formål. For å kvalitetssikre de inkluderte artiklene ble det stilt krav om at de var publisert i vitenskapelige tidsskrifter, og har i tillegg blitt presentert med god impact factor, noe som bidrar til høy kvalitet på artiklene (54). Dette gjenspeiler Dalland's "kildehierarki", som tilsier at monografier og vitenskapelige tidsskrifter skal trone øverst (67).

Cochrane oversikten hadde 19 RCT studier inkludert, noe som gjør det vanskelig å trekke gyldige slutninger mot denne oppgavens formål (55). For det første benyttet studiene i Cochrane oversikten ikke samme rapporteringsmetoder, som gjør det utfordrende å generalisere resultatene. For det andre var nøyaktigheten fra resultatene lav, som kan vurderes med lav validitet.

Meta-analysen inkluderte ni RCT studier, hvor dataene ble vurdert for kvalitet og validitet (61). Dette ble utført av to forskere, og en tredje forsker utførte en formell dataanalyse blindet. Validiteten i Meta-analysen som inkluderte 5143 pasienter vurderes som god grunnet et høyt antall deltagere. Inklusjonskriteriene for denne analysen satt også krav om minst 100 pasienter i hver av de inkluderte artiklene, og en minimums oppfølging på 12 uker. Dermed vil resultatene fra denne Meta-analysen sannsynlig kunne generaliseres.

Studiene til Jackevicicus et al. og Serrano et al., som begge er retrospektive studier, men har forskjellige utvalgsstørrelser gjør de vanskelig å sammenlikne (62,63). For det første har Jackevicicus et al. 213 pasienter i intervensjonsgruppen og 1845 i kontrollgruppen, noe som kan være et resultat av seleksjonsbias. Det ble funnet signifikante forskjeller i utgangsverdiene i nyrefunksjonen mellom gruppene, hvilket gjør det vanskelig å vurdere reliabiliteten til studien. For det andre har studien til Serrano et al. kun 82 pasienter, men ingen kontrollgruppe. Dette er en svakhet ved studien, og kan vurderes med en lav validitet. Dette innebærer at validiteten og reliabiliteten til disse studiene er vanskelig å vurdere som gode.

Studien til Solomon et al., Pfeffer et al., Akaishi et al., og Rossert et al. er RCT studier, og har ulike utvalgsstørrelser, hvor de to sistnevnte har et betydelig mindre utvalg (56–59). I Rossert et al. studien inkluderes det kun 93 pasienter, hvor det ikke ble funnet noen signifikante forskjeller, men kun en økt risiko for kardiovaskulære hendelser og død. Med det vil resultatet av denne studien vurderes med lav validitet (59). Akaishi et al. inkluderer totalt 206 pasienter, som for det

første er et lavt antall inkluderte testpersoner og er en svakhet ved studien (56). For det andre ble denne studien utført ved 79 medisinske sentre, noe som kan føre til observasjonsbias. Derfor vil validiteten og reliabiliteten i disse studiene vurderes som svake.

Utvalgsstørrelsen til Solomon et al. og Pfeffer et al. er identiske med 4038 inkluderte pasienter, hvorav 2012 fikk intervensjon og 2026 fikk placebo (57,58). På den ene siden ble studiene utført på 623 lokasjoner i 24 land, noe som kan føre til observasjonsbias, men på den andre siden ble det funnet en økt risiko for kardiovaskulære hendelser eller død som endepunkt i begge studiene. Som følge av dette kan disse studiene vurderes som valide og reliable.

Ettersom de valgte artiklene for denne oppgaven er oversatt til norsk, vil dette kunne i seg selv bidra til en feilkilde. Grunnet vitenskapelig avansert språk, kan oversettelsen frembringe feiltolkninger eller tap av viktige momenter.

5.7 Veien videre

I denne litteraturstudien er det blitt benyttet studier med ulike metoder for å belyse problemstillingen. For videre forskning kunne det vært interessant å utføre en RCT studie med kronisk nyresviktpasienter grad 2 – 3, og et utvalg som besto av en homogen pasientgruppe. Det hadde også vært interessant med et kortidsvirkende ESA som intervensjonsmedikament, for å se mulig positiv behandlingseffekt, samt redusere kardiovaskulære utfall av alvorlig grad hos denne pasientgruppen.

6.0 Konklusjon

De inkluderte studiene i denne oppgaven konkluderer med at rHuEPO-behandling ikke har en positiv effekt på det kardiovaskulære system, men en økt risiko for kardiovaskulære hendelser hos pasienter med kronisk nyresvikt. Kompleksiteten til denne pasientgruppen kan påvirke utfallene. Dette vises ved økt doseringskrav av ESA gjennom intervensjonsperioden for målrettet hemoglobinnivå innenfor de anbefalte målene, som gir en økt risiko for kardiovaskulære hendelser.

Oppgavens kunnskapsgrunnlag rundt bruken av rHuEPO ved korrigerende av anemi hos kronisk nyresviktpasienter er ikke tilstrekkelig. Dette fremkommer også i de inkluderte forskningsresultatene som viser at ESA doseringen er varierende og kan føre til fatale utfall. Det

er også utfordrende å kombinere de forskjellige resultatene til de inkluderte studiene hvor alvorlighetsgraden av kronisk nyresvikt hos de inkluderte pasientene er vekslende, studienes varighet er ulik, og er utviklet med ulik hensikt. Dermed konkluderes det med at studiene denne oppgaven bygger på ikke er sterke nok. Til videre forskning er det behov for RCT-studier med lengere intervensjonsperioder, kontroll av intervensjonsvariabelen, og mer valide målemetoder av alvorlighetsgrad av kronisk nyresvikt.

Referanseliste

1. Erythropoietin. I: Wikipedia [Internett]. 2016 [sitert 26. april 2017]. Tilgjengelig på: <https://no.wikipedia.org/w/index.php?title=Erythropoietin&oldid=16621021>
2. Kronisk nyresvikt - NHI.no [Internett]. [sitert 27. mars 2017]. Tilgjengelig på: <https://nhi.no/sykdommer/nyrerurinveier/kronisk-nyresykdom/kronisk-nyresvikt/?page=1>
3. Handlingsplan for forebygging og behandling av kronisk nyresykdom 2011–2015 [Internett]. Helsedirektoratet.no. [sitert 27. mars 2017]. Tilgjengelig på: <https://helsedirektoratet.no/publikasjoner/handlingsplan-for-forebygging-og-behandling-av-kronisk-nyresykdom-20112015>
4. Fagspesifikk innledning - nyresykdommer [Internett]. [sitert 20. mars 2017]. Tilgjengelig på: <https://helsedirektoratet.no/retningslinjer/nyresykdommer/seksjon?Tittel=fagspesifikk-innledning-nyresykdommer-3208>
5. folkfram3-dodelighet-levealder.indd - 194976 [Internett]. [sitert 20. mars 2017]. Tilgjengelig på: https://www.ssb.no/befolkning/artikler-og-publikasjoner/_attachment/194976?_ts=1483a29e810
6. Diabetes i Norge - Folkehelse rapporten 2014 - FHI [Internett]. [sitert 4. juni 2016]. Tilgjengelig på: http://www.fhi.no/eway/default.aspx?pid=239&trg=Content_7242&Main_6157=7239:0:25,8904&MainContent_7239=7242:0:25,8906&Content_7242=7244:110410::0:7243:1:::0:0
7. Diabetes type 2 - Diabetesforbundet [Internett]. [sitert 20. mars 2017]. Tilgjengelig på: <http://diabetes.no/om-diabetes/diabetes-type-2/>
8. Obesity, Smoking, and Physical Inactivity as Risk Factors for CKD: Are Men More Vulnerable? - American Journal of Kidney Diseases [Internett]. [sitert 20. mars 2017]. Tilgjengelig på: [http://www.ajkd.org/article/S0272-6386\(05\)01894-9/abstract](http://www.ajkd.org/article/S0272-6386(05)01894-9/abstract)

9. Kronisk nyresvikt [Internett]. Helse Bergen. [sitert 20. mars 2017]. Tilgjengelig på:
<https://helse-bergen.no/behandlinger/kronisk-nyresvikt>

10. Kronisk nyresykdom - helsenorge.no [Internett]. [sitert 20. mars 2017]. Tilgjengelig på:
<https://helsenorge.no/sykdom/nyrer-og-urinveier/nyresykdom-kronisk>

11. Muirhead N, Bargman J, Burgess E, Jindal KK, Levin A, Nolin L, mfl. Evidence-based recommendations for the clinical use of recombinant human erythropoietin. Am J Kidney Dis. 1. august 1995;26(2):S1–24.

12. Wisløff F. anemi. I: Store medisinske leksikon [Internett]. 2017 [sitert 25. april 2017]. Tilgjengelig på: <http://sml.snl.no/anemi>

13. ACE-hemmere - NHI.no [Internett]. [sitert 25. april 2017]. Tilgjengelig på:
<https://nhi.no/sykdommer/hjertekar/lakemedel/ace-hemmere/>

14. Uthayaran G, Ali AM. Angiotensin II-reseptorblokkere. I: Store medisinske leksikon [Internett]. 2017 [sitert 25. april 2017]. Tilgjengelig på: http://sml.snl.no/Angiotensin_II-reseptorblokkere

15. Holck P. nyre. I: Store medisinske leksikon [Internett]. 2017 [sitert 26. mars 2017]. Tilgjengelig på: <http://sml.snl.no/nyre>

16. Halse J. ANF. I: Store medisinske leksikon [Internett]. 2014 [sitert 25. april 2017]. Tilgjengelig på: <http://sml.snl.no/ANF>

17. Holck P. Bowmans kapsel. I: Store medisinske leksikon [Internett]. 2015 [sitert 25. april 2017]. Tilgjengelig på: http://sml.snl.no/Bowmans_kapsel

18. Natriuretiske hjertepeptider som markører for hjertesykdom | Tidsskrift for Den norske legeforening [Internett]. [sitert 25. april 2017]. Tilgjengelig på:
<http://tidsskriftet.no/2002/11/diagnostikk-og-behandling/natriuretiske-hjertepeptider-som->

markorer-hjertesykdom

19. Halse J. erythropoietin. I: Store medisinske leksikon [Internett]. 2014 [sitert 17. januar 2017]. Tilgjengelig på: <http://sml.snl.no/erythropoietin>
20. Erythropoiesis-stimulating agent. I: Wikipedia [Internett]. 2017 [sitert 25. april 2017]. Tilgjengelig på: https://en.wikipedia.org/w/index.php?title=Erythropoiesis-stimulating_agent&oldid=776892938
21. erytrocytter. I: Store medisinske leksikon [Internett]. 2016 [sitert 20. mars 2017]. Tilgjengelig på: <http://sml.snl.no/erytrocytter>
22. Holck P. glomerulus. I: Store medisinske leksikon [Internett]. 2015 [sitert 25. april 2017]. Tilgjengelig på: <http://sml.snl.no/glomerulus>
23. Evensen SA. hemoglobin. I: Store medisinske leksikon [Internett]. 2016 [sitert 3. april 2017]. Tilgjengelig på: <http://sml.snl.no/hemoglobin>
24. Henles sløyfe. I: Store medisinske leksikon [Internett]. 2015 [sitert 25. april 2017]. Tilgjengelig på: http://sml.snl.no/Henles_sl%C3%B8yfe
25. Opdahl H. hypoksi. I: Store medisinske leksikon [Internett]. 2014 [sitert 25. april 2017]. Tilgjengelig på: <http://sml.snl.no/hypoksi>
26. nefron – Store medisinske leksikon [Internett]. Store norske leksikon. [sitert 25. april 2017]. Tilgjengelig på: <https://sml.snl.no/.search?utf8=%E2%9C%93&query=nefron>
27. Berg JP. renin. I: Store medisinske leksikon [Internett]. 2015 [sitert 25. april 2017]. Tilgjengelig på: <http://sml.snl.no/renin>
28. Use of Recombinant Human Erythropoietin Outside the Setting of Uremia | Blood Journal [Internett]. [sitert 25. april 2017]. Tilgjengelig på: <http://www.bloodjournal.org/content/89/12/4248?sso-checked=true>

29. Helsebiblioteket.no R. Nyresykdom – kronisk [Internett]. Helsebiblioteket.no. [sitert 20. mars 2017]. Tilgjengelig på: <http://www.helsebiblioteket.no/pasientinformasjon/nyrer-og-urinveier/kronisk-nyresykdom>
30. Sand O, Sjaastad ØV, Haug E, Bjålie JG. Menneskekroppen. I: Menneskekroppen. 2 utgave. Gyldendal Norsk Forlag AS; s. 317.
31. Tvetter K. nyrebekken. I: Store medisinske leksikon [Internett]. 2014 [sitert 27. mars 2017]. Tilgjengelig på: <http://sml.snl.no/nyrebekken>
32. Nyrene - NHI.no - Norsk Helseinformatikk [Internett]. [sitert 17. januar 2017]. Tilgjengelig på: <http://nhi.no/forside/kroppen-var/organer/nyrene-34865.html>
33. Molecular Biology of Erythropoietin [Internett]. [sitert 27. mars 2017]. Tilgjengelig på: <http://www.hixonparvo.info/EpoReview.pdf>
34. Morfologisk atlas - blodutsryk_morfologisk_atlas.pdf [Internett]. [sitert 27. mars 2017]. Tilgjengelig på: http://www.uio.no/studier/emner/medisin/med/MEDSEM3/h14/timeplan/blodkurs/blodutsryk_morfologisk_atlas.pdf
35. Kumar V, Abbas AK, Aster JC. Pathologic basis of disease. 9. utgave.
36. Ronco C, Haapio M, House AA, Anavekar N, Bellomo R. Cardiorenal Syndrome. J Am Coll Cardiol. 4. november 2008;52(19):1527–39.
37. Hauge A. blodomløpet. I: Store medisinske leksikon [Internett]. 2014 [sitert 23. februar 2017]. Tilgjengelig på: <http://sml.snl.no/blodoml%C3%B8pet>
38. Hemoglobin, hva er det - NHI.no [Internett]. [sitert 27. mars 2017]. Tilgjengelig på: <https://nhi.no/familie/graviditet/symptomsjekker/svangerskap-og-fodselsydommer/undersokelser/hemoglobin-hva-er-det/#heading-2>

39. HbA1c [Internett]. [sitert 25. april 2017]. Tilgjengelig på:
<https://diabetes.no/leksikon/h/hba1c/>
40. HbA1c i blod [Internett]. [sitert 25. april 2017]. Tilgjengelig på:
<http://st.prod.fpl.nhn.no/fag/temasider/analyseoversikt/hba1c-i-blod>
41. Hartmann A, Jenssen T, Julsrud J, Strøm EH. Nyremedisin - en praktisk veileder. 3. utgave. Gyldendal Norsk Forlag AS;
42. Estimert GFR (eGFR) [Internett]. NEL - Nevrologiske prosedyrer. [sitert 20. mars 2017]. Tilgjengelig på: <http://nevro.legehandboka.no/handboken/nel/prover-og-svar/klinisk-kjemi/blodprover/estimert-gfr-egfr/>
43. Stadieinndeling og måling av nyrefunksjon ved kronisk nyresykdom [Internett]. Tidsskrift for Den norske legeförening. [sitert 20. mars 2017]. Tilgjengelig på:
<http://tidsskriftet.no/2006/04/oversiktsartikkel/stadieinndeling-og-maling-av-nyrefunksjon-ved-kronisk-nyresykdom>
44. Næss O. Sykdomslære og patologisk anatomi. 5. utgave. Høvik: Forlaget Vtt & Viten AS; 2006.
45. Kreatinin [Internett]. NEL - Nevrologiske prosedyrer. [sitert 20. mars 2017]. Tilgjengelig på: <http://nevro.legehandboka.no/handboken/nel/prover-og-svar/klinisk-kjemi/blodprover/kreatinin/>
46. Ezekowitz JA, McAlister FA, Armstrong PW. Anemia is common in heart failure and is associated with poor outcomes: insights from a cohort of 12 065 patients with new-onset heart failure. *Circulation*. 21. januar 2003;107(2):223–5.
47. Hematokrit (Hct) [Internett]. NEL - Nevrologiske prosedyrer. [sitert 25. april 2017]. Tilgjengelig på: <http://nevro.legehandboka.no/handboken/nel/prover-og-svar/klinisk-kjemi/blodprover/hematokrit-hct/>

48. Elling TI, Shutterstock HH og JGF. Høyt blodtrykk [Internett]. LHL. [sitert 20. mars 2017]. Tilgjengelig på: <https://www.lhl.no/hjertesykdom/hoyt-blodtrykk/>
49. Trends in anemia at initiation of dialysis in the United States [Internett]. [sitert 27. mars 2017]. Tilgjengelig på: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S008525381548069X>
50. The Story of Erythropoietin [Internett]. [sitert 20. mars 2017]. Tilgjengelig på: <http://www.hematology.org/About/History/50-Years/1532.aspx>
51. Levin A, Djurdjev O, Thompson C, Barrett B, Ethier J, Carlisle E, mfl. Canadian Randomized Trial of Hemoglobin Maintenance to Prevent or Delay Left Ventricular Mass Growth in Patients With CKD. *Am J Kidney Dis.* 1. november 2005;46(5):799–811.
52. Systematisk oversikt | Kunnskapsbasert praksis [Internett]. [sitert 15. mars 2017]. Tilgjengelig på: <http://kunnskapsbasertpraksis.no/kritisk-vurdering/systematisk-oversikt/>
53. 2014 TAKSS oppdatert: 10 oktober. Regionale komiteer for medisinsk og helsefaglig forskningsetikk (REK) [Internett]. Etikkom. [sitert 25. januar 2017]. Tilgjengelig på: <http://www.etikkom.no/FBIB/Praktisk/Forskningsetiske-enheter/Regionale-komiteer-for-medisinsk-og-helsefaglig-forskningsetikk/>
54. Impact factor. I: Wikipedia [Internett]. 2015 [sitert 15. mars 2017]. Tilgjengelig på: https://no.wikipedia.org/w/index.php?title=Impact_factor&oldid=15146813
55. Cody JD, Hodson EM. Recombinant human erythropoietin versus placebo or no treatment for the anaemia of chronic kidney disease in people not requiring dialysis. *Cochrane Database Syst Rev.* 20. januar 2016;(1):CD003266.
56. Akaishi M, Hiroe M, Hada Y, Suzuki M, Tsubakihara Y, Akizawa T, mfl. Effect of anemia correction on left ventricular hypertrophy in patients with modestly high hemoglobin level and chronic kidney disease. *J Cardiol.* oktober 2013;62(4):249–56.

57. Pfeffer MA, Burdmann EA, Chen C-Y, Cooper ME, de Zeeuw D, Eckardt K-U, mfl. A Trial of Darbepoetin Alfa in Type 2 Diabetes and Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med*. 19. november 2009;361(21):2019–32.
58. Solomon SD, Uno H, Lewis EF, Eckardt K-U, Lin J, Burdmann EA, mfl. Erythropoietic response and outcomes in kidney disease and type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 16. september 2010;363(12):1146–55.
59. Rossert J, Gassmann-Mayer C, Frei D, McClellan W. Prevalence and predictors of epoetin hyporesponsiveness in chronic kidney disease patients. *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc*. mars 2007;22(3):794–800.
60. Effect of Early Correction of Anemia on the Progression of CKD [Internett]. ResearchGate. [siteret 26. april 2017]. Tilgjengelig på:
https://www.researchgate.net/publication/7148811_Effect_of_Early_Correction_of_Anemia_on_the_Progression_of_CKD
61. Phrommintikul A, Haas SJ, Elsik M, Krum H. Mortality and target haemoglobin concentrations in anaemic patients with chronic kidney disease treated with erythropoietin: a meta-analysis. *Lancet Lond Engl*. 3. februar 2007;369(9559):381–8.
62. Serrano A, Huang J, Ghossein C, Nishi L, Gangavathi A, Madhan V, mfl. Stabilization of glomerular filtration rate in advanced chronic kidney disease: a two-year follow-up of a cohort of chronic kidney disease patients stages 4 and 5. *Adv Chronic Kidney Dis*. januar 2007;14(1):105–12.
63. Jackevicius CA, Fan CS, Warner A. Clinical outcomes of erythropoietin use in heart failure patients with anemia of chronic kidney disease. *J Card Fail*. mai 2014;20(5):327–33.
64. Mun K-C, Golper TA. Impaired Biological Activity of Erythropoietin by Cyanate Carbamylation. *Blood Purif*. 2000;18(1):13–7.

65. Kardiorenalt syndrom – viktige aspekter for indremedisinere | Indremedisineren [Internett]. [sitert 26. april 2017]. Tilgjengelig på:
<https://indremedisineren.no/2014/06/kardiorenalt-syndrom-viktige-aspekter-for-indremedisinere/>

66. Lloyd. Nyrene del 4 – nyresykdom [Internett]. Frisk og Funksjonell. [sitert 26. april 2017]. Tilgjengelig på: <http://www.friskogfunksjonell.no/nyre-4/>

67. Dalland O. Metode og oppgaveskriving. Gyldendal Norsk Forlag AS;