

Balanserad infusionslösning eller isoton koksaltlösning?

KNAPPAST EVIDENS FÖR ATT DET ENA ÄR BÄTTRE ÄN DET ANDRA – VALET ÄR EN UTMANING I DEN KLINISKA VARDAGEN

Olika former av isotona kristalloida infusionsvätskor (saltlösningar) har varit grunden för intravenös vätskebehandling ända sedan 1800-talet. Sådana lösningar används dagligen på akutmottagningar, vårdavdelningar, intensivvårdsavdelningar och operationssalar.

Den mest använda isotona kristalloida lösningen i världen är koksaltlösning (9 mg/l eller 0,9 procent). Lösningen är isosmolär men varken »normal« eller »fysiologisk«. Den innehåller 154 mmol natrium och 154 mmol klorid i steril vatten.

Att lösningen kallas »normal« anses ha sin grund i den holländske kemisten Jacob Hamburgers studier från 1883 där han fastslog att blodet hos de flesta varmblodiga djur, inklusive människan, är isotont med 0,9 procent koksaltlösning och inte 0,6 procent, som man tidigare konstaterat gällde för grodhjärtan [1]. Hamburger är dock kanske mest känd för upptäckten av kloridkiftet, som säger att acidosis gör att albumin och fosfat vandrar från röda blodceller till serum medan klorid vandrar från serum till celler.

Inte helt buffrade eller balanserade

Kloridkoncentrationen i fysiologiska koksaltlösningar är således väsentligt högre än i plasma. Den höga kloridhalten kan orsaka hyperkloremisk acidosis och ge inflammatoriska reaktioner i njuren, vilket i sin tur kan ge upphov till skador [2]. I stället används ofta balanserade lösningar såsom Ringer-laktat, Ringer-acetat och Plas-



Christer Svensén, professor, överläkare, studierektor, institutionen för klinisk undervisning och utbildning, Karolinska institutet; sektionen för anestesioch intensivvård, Södersjukhuset, Stockholm
● christer.svensen@ki.se

malyte, där kloridhalten bättre återspeglar halten i plasma (94–111 mmol/l).

Ingen av de balanserade lösningarna är dock helt buffrade eller balanserade. Dessutom är de lätt hypotona och kan ge metabolt alkalos. I tillägg kan även acetatjonen i Ringer-acetat ge stora doser biverkningar såsom hypotension [3].

De balanserade kristalloida lösningarna har ofta givits i kombination med kolloida infusionsvätskor (molekylvikt >30 kDa) för att spara vätska, eftersom kristalloida lösningar till stor del distribueras till det interstitiella rummet.

De kolloida infusionsvätskorna har dock på senare tid blivit ifrågasatta, framför allt för kritiskt sjuka och patienter med sepsis. I de få studier av kvalitet som gjorts har albumin visat sig vara associerat med ökad mortalitet vid traumatisk hjärnskada och hydroxietylsterkelse (HES) med ökad förekomst av akut njurskada [4, 5].

Förespråkare för kolloida infusionsvätskor har dock kritiserat HES-studierna för felaktig design, och många – både forskare och kliniker – vill se bättre studier. Efter det att EU-kommissionen på nytt inhämtat rekommendationer från det europeiska läkemedelsverket (EMA) [6] står rekommendationen från EMA fast; HES rekommenderas att dras in.

Utan stora randomiserade studier

Det är besvärande att peroperativ vätskebehandling under mycket lång tid skett efter enbart fysiologiska principer och inte baserat på stora randomiserade studier. Inga av de intravenösa vätskor som används i dag har genomgått regulatoriska läkemedelsprövningar när det gäller säkerhet och effektivitet.

Två jämförande studier har presenterats

I marsnumret 2018 av New England Journal of Medicine presenteras två intressanta artiklar om jämförelse mellan balanserade kristalloida infusionsvätskor och koksaltlösning, åtföljda av en ledare [7].

Man har tidigare gjort försök med kluster-randomisering utan föregående styrkeberäkning, där man inte har kunnat påvisa några skillnader mellan dessa lösningar [8]. I observationsstudier har man dock ansett balanserade lösningar vara mer fördelaktiga [2].

De föreliggande studierna innefattar två pragmatiska, randomiserade, oblindade, kontrollerade multipla studier från ett centrum i USA [9, 10]. Man har jämfört effekterna av balanserade lösningar och fysiologisk koksaltlösning, framför allt med avseende på biverkan på njuren.

Patienter som bedömdes som icke-kritiskt sjuka och som skickades från akutmottagning till vårdavdelning fick antingen koksaltlösning eller Ringer-laktat/Plasmalyte (Saline against lactated Ringer's or Plasma-Lyte in the emergency department, SALT-ED). Valet av kristalloid infusionsvätska baserades på aktuell kalendermånad.

I den andra studien randomiserades kritiskt sjuka patienter som skickades från akutmottagning, vårdavdelning eller ope-

»Varje kliniker måste ställa sig frågan hur patienten man har framför sig kan dra nytta av vätsketerapi i varje specifik situation.«

ration till IVA till antingen koksaltlösning eller balanserade lösningar (Isotonic solutions and major adverse renal events trial, SMART).

Alla fick modesta mängder infusionsvätska

I SALT-ED-studien, som omfattade 13 347 patienter, var det primära utfallet antalet sjukhusfria dagar vid dag 28. Man tittade dessutom på biverkningar och skador på

HUVUDBUDSKAP

- Balanserade infusionslösningar jämförs med isoton koksaltlösning med avseende på biverkningar, framför allt på njure.
- Två amerikanska randomiserade singelcentrumstudier visar att det sannolikt ger fördelar att ge balanserade lösningar till intensivvårdspatienter.



Foto: Shutterstock/IBL

I två nyliga randomiserade studier från USA jämfördes balanserade kristalloida infusionsvätskor med koksaltlösning. Resultaten ger dock inget direkt stöd i den kliniska vardagen för val av infusionsvätska.

njuren (kreatininstegring) som sekundära utfallsmått.

I SMART-studien, som omfattade 15 802 patienter, tittade man primärt på ett sammansatt utfallsmått innefattande död av någon orsak, dialys eller bestående ned-sättning av njurfunktion vid 30 dagar (definierat av förändringar i serumkreatininivåer).

Patienterna i båda studierna fick modesta mängder (SALT-ED ca 1,5 l och SMART 2-2,5 l) av balanserad kristalloid infusionsvätska (huvudsakligen Ringer-laktat, i liten utsträckning Plasmalyte) eller koksaltlösning.

I båda studierna visade resultaten att de patienter som hade fått balanserade lösningar hade signifikant lägre koncentrationer av serumkreatinin och klo-

rid och högre koncentrationer av bikarbonat. I SALT-ED-studien gick det inte att påvisa skillnader i sjukhusfria dagar. I SMART-studien var balanserade infusionslösningar associerade med signifikant lägre dödlighet av någon orsak, dialys eller bestående grad av njurfunktionsnedsättning i det sammansatta utfallet, huvudsakligen som en funktion av reducerad njurskada vid dag 30.

God följsamhet en av studiernas styrkor

Det bör dock påpekas att de båda studierna var singelcentrumstudier. Studiepopulationerna definierades också beroende på vilket sjukhus patienterna kom till, vilket alltså var avgörande för randomiseringen, och kalendermånad, vilket bestämde valet av kristalloid infusionsvätska.

Att använda sänkta serumkoncentrationer som surrogatutfall för organpåverkan kan också innebära risker för felaktig tolkning av de biologiska effekterna. Vidare kan användandet av sammansatta utfall i sig innebära risker för tolkningen. Sammansatta effektmått används för att påvisa skillnader som annars kan vara svåra att upptäcka i studier.

Det sammansatta utfallet i dessa studier där död, dialys och dubbling av serumkreatinin behandlas som ekvivalenta utfall är suboptimalt. Studiernas styrkor ligger i stället i föregående styrkeberäkning, stort antal inkluderade patienter och god följsamhet till studieprotokollen.

Frågor om säkerhet och effektivitet

I Sverige används koksaltlösning knappast som underhålls- eller resusciteringsvätska. Fysiologisk koksaltlösning används huvudsakligen vid tillstånd där metabol alkalos föreligger, t ex kräkningar, vid blodtransfusion och vid blandning av läkemedel.

Är det dock möjligt att baserat på föreliggande studier säga huruvida balanserade lösningar är att föredra framför koksaltlösning? Evidens föreligger knappast för att säga det ena eller det andra. Ingen av lösningarna är »fysiologisk«, och frågor

kvarstår kring deras säkerhet och effektivitet.

Varje kliniker måste ställa sig frågan hur patienten man har framför sig kan dra nytta av vätsketerapi i varje specifik situation. Att kunna tolka resultat från stora pragmatiska studier och kombinera tolkningen med personliga överväganden för varje enskild patient är en av de stora utmaningarna i klinikerns vardag. ○

● Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.

Citera som: *Läkartidningen*. 2018;115:E7UD

REFERENSER

- Hamburger H. A discourse on permeability in physiology and pathology. *Lancet*. 1921;198:1039-45.
- Shaw AD, Bagshaw SM, Goldstein SL, et al. Major complications, mortality, and resource utilization after open abdominal surgery: 0.9% saline compared to Plasma-Lyte. *Ann Surg*. 2012;255(5):821-9.
- Neavyn MJ, Boyer EW, Bird SB, et al. Sodium acetate as a replacement for sodium bicarbonate in medical toxicology: a review. *J Med Toxicol*. 2013;9(3):250-4.
- SAFE Study Investigators; Australian and New Zealand Intensive Care Society Clinical Trials Group; Australian Red Cross Blood Service; George Institute for International Health; Myburgh J, Cooper DJ, Finfer S, et al. Saline or albumin for fluid resuscitation in patients with traumatic brain injury. *N Engl J Med*. 2007;357(9):874-84.
- Myburgh JA, Finfer S, Bellomo R, et al; CHEST Investigators; Australian and New Zealand Intensive Care Society Clinical Trials Group. Hydroxyethyl starch or saline for fluid resuscitation in intensive care. *N Engl J Med*. 2012;367(20):1901-11.
- Läkemedelsverket. HES utreds ytterligare innan slutgiltigt beslut av Europeiska kommissionen [pressmeddelande]. 19 apr 2018. <https://lakemedelsverket.se/Alla-nyheter/NYHETER---2018/HES-utreds-ytterligare-innan-slugtligt-beslut-av-Europeiska-kommissionen/>
- Myburgh J. Patient-centered outcomes and resuscitation fluids. *N Engl J Med*. 2018;378(9):862-3.
- Young P, Bailey M, Beasley R, et al; SPLIT Investigators; ANZICS CTG. Effect of a buffered crystalloid solution vs saline on acute kidney injury among patients in the intensive care unit: the SPLIT randomized clinical trial. *JAMA*. 2015;314(16):1701-10.
- Self WH, Semler MW, Wanderer JP, et al; SALT-ED Investigators. Balanced crystalloids versus saline in noncritically ill adults. *N Engl J Med*. 2018;378(9):819-28.
- Semler MW, Self WH, Wanderer JP, et al; SMART Investigators; Pragmatic Critical Care Research Group. Balanced crystalloids versus saline in critically ill adults. *N Engl J Med*. 2018;378(9):829-39.