Linnéuniversitetet
Kalmar Växjö

Fakulteten för hälso- och livsvetenskap

Examensarbete

Rolofylline vid akut hjärtsvikt
en litteraturstudie om effekt och säkerhet

Namn: Hadel Falyoun
Handledare: Ran Friedman
Examinator: Kristina Nilsson-Ekdahl
Termin: VH25
Ämne: Farmaci
Nivå: Grundnivå
Kurskod: 2FA03E

Rolofylline vid akut hjärtsvikten litteraturstudie om effekt och säkerhet

- En litteraturstudie –

Hadel Falyoun

Examensarbete i Farmaci 15hp

Filosofie Kandidatexamen

Farmaceutprogrammet 180hp

Linnéuniversitetet, Kalmar

Handledare: Ran Friedman Institutionen för Kemi och Linnéuniversitetet, SE- 391 82 Kalmar

Examinator: Kristina Nilsson-Ekdahl Institutionen för Kemi och Linnéuniversitetet, SE- 391 82 Kalmar

Sammanfattning

Introduktion: Akut hjärtsvikt (AHF) involverar snabb försämring av pumpfunktionen med kongestion, dyspné och hög risk för återinläggning och dödlighet. Njurfunktionsnedsättning är vanligt; diuretikaresistens komplicerar vätskereducering. Mot denna bakgrund utvärderades rolofyllin, en selektiv adenosin-A1-receptorantagonist, för att förbättra natriures och diures. **Syfte:** Att kritiskt granska de kliniska effekt- och säkerhetsdata—främst från PROTECT-studien—som utgjorde grunden för beslutet att dra tillbaka rolofylline från marknaden i september 2009, med särskilt fokus på att förstå den uteblivna kliniska effekten och förekomsten av allvarliga biverkningar.
Metoder: En systematisk PubMed-sökning genomfördes i september 2025. Av cirka 1 660 träffar återstod 18 publikationer efter filtrering. Fem randomiserade kliniska studier inkluderades: tre Fas II-studier som utvärderade rolofyllins hemodynamiska och renala effekter, den stora Fas III-studien PROTECT, samt en kompletterande analys med fokus på neurologisk säkerhetsutfall och prognos efter utskrivning. **Resultat:** Rolofyllin ökade urinvolymen tidigt och minskade därmed behovet av intravenös furosemid ; kreatinin förbättrades vid medelhöga doser, men ett tecken på ökad risk för allvarliga biverkningar uppträdde vid den högsta dosen.I den stora PROTECT-studien sågs ingen förbättring av ihållande nedsatt njurfunktion eller sammansatta kliniska utfall jämfört med placebo, trots något större viktminskning; anfall var vanligare. Hemodynamiskt observerades lägre fyllnadstryck och ett något högre hjärtindex utan varaktiga symtomatiska eller renala fördelar. Risken efter utskrivning kvarstod hög, där nivåerna av urea, natrium och albumin visade signifikanta samband med dessa utfall.
Slutsats: Rolofyllin ger kortvariga ökningar av diures men förbättrar varken njurfunktion eller viktiga kliniska utfall såsom mortalitet, återinläggning och andra allvarliga kardiovaskulära händelser, den ökade risken för neurologiska biverkningar i form av anfall kvarstår. Med tanke på Rolofyllins ringa kliniska nytta och kvarstående säkerhetsrisk, bör fokus framåt ligga på utvecklingen av individanpassade avvätskningsstrategier och riskstratifiering.

Nyckelord :Akut hjärtsvikt; rolofylline; adenosin A1-receptor; diures; njurfunktion; riskbedömningsoch stratifieringsstrategier..

ABSTRACT

Introduction: Acute heart failure (AHF) involves a rapid decline in cardiac pump function, leading to congestion, dyspnea, and a high risk of readmission and mortality. Renal impairment is common, and diuretic resistance complicates fluid removal. Against this background, rolofylline — a selective adenosine A1 receptor antagonist — was evaluated for its potential to improve natriuresis and diuresis.

Aim: To critically assess the clinical efficacy and safety data—primarily from the PROTECT trial—that formed the basis for the decision to withdraw rolofylline from the market in September 2009, with a focus on understanding the lack of clinical benefit and the emergence of serious adverse events.

Methods: A systematic PubMed search was conducted in September 2025. Of approximately 1,660 records, 18 publications remained after filtering. Five randomized clinical studies were included: three Phase II trials evaluating the hemodynamic and renal effects of rolofylline, the large Phase III PROTECT trial, and a complementary secondary analysis focusing on neurological safety outcomes and post-discharge prognosis.

Results: Rolofylline increased urine output early and thereby reduced the need for intravenous furosemide. Creatinine improved at intermediate doses, but signs of increased risk for serious adverse events appeared at the highest dose. In the large PROTECT trial, no improvement was observed in sustained renal impairment or composite clinical outcomes compared with placebo, despite slightly greater weight loss; seizures were more frequent. Hemodynamically, lower filling pressures and a slightly higher cardiac index were noted, but without lasting symptomatic or renal benefits. Post-discharge risk remained high, with urea, sodium, and albumin levels showing significant associations with these outcomes.

Conclusion: Rolofylline produces short-term increases in diuresis but does not improve renal function or hard clinical outcomes. The increased risk of neurological adverse events, particularly seizures, persists. Given the limited clinical benefit and remaining safety concerns, future focus should be directed toward developing individualized decongestion strategies and risk stratification.

FÖRKORTNINGAR

Förkortning	Betydelse
A1	Adenosin A1-receptor (subtyp)
A2B	Adenosin A2B-receptor
A3	Adenosin A3-receptor
ADHF	Akut dekompenserad hjärtsvikt
AF	Förmaksflimmer (Atrial Fibrillation)
AHF	Akut hjärtsvikt (Acute Heart Failure)
AI	Artificiell intelligens
BNP	B-typ natriuretisk peptid
BUN	Blodureakväve (Blood Urea Nitrogen)
CAD	Kranskärlssjukdom (Coronary Artery Disease)
CARRESS-HF	Studie om ultrafiltration vid cardiorenalt syndrom
CrCl	Kreatininclearance
CRP	C-reaktivt protein
CVVH	Kontinuerlig veno-venös hemofiltration
eGFR	Estimerad glomerulär filtrationshastighet (Estimated GFR)
EKG	Elektrokardiogram
GFR	Glomerulär filtrationshastighet
HR	Hazardkvot (Hazard Ratio)
HT	Hypertoni (kroniskt förhöjt blodtryck)
IV	Intravenös

JACC	Journal of the American College of Cardiology
KI	Konfidensintervall
KIM-1	Kidney Injury Molecule-1 (tubulär skademarkör)
KW-3902	Rolofylline (studiekod)
LVAD	Vänsterkammarassisterande pump (Left Ventricular Assist Device)
mean PAP	Medelartärtryck i lungkretsloppet (mean pulmonary artery pressure)
NGAL	Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin (tidig biomarkör för akut njurskada)
NT-proBNP	N-terminal pro-B-typ natriuretisk peptid
OR	Oddskvot (Odds Ratio)
PCWP	Pulmonellt kapillärkiltryck (wedge-tryck)
PDE-III	Fosfodiesteras typ III
PROTECT	Multicenterstudie av rolofylline vid akut hjärtsvikt
RAAS	Renin-angiotensin-aldosteron-systemet
RCT	Randomiserad kontrollerad studie
RD	Riskdifferens
S3	Tredje hjärttonen
SCr	Serumkreatinin

WRF	Worsening renal function (försämrad njurfunktion)

Rolofylline vid akut hjärtsvikt
en litteraturstudie om effekt och säkerhet

Innehåll

INTRODUKTION _____ **- 1 -**
Epidemiologi och sjukdomsbörda _____ *- 1 -*
Kardiovaskulär–renal interaktion _____ *- 2 -*
Kliniska manifestationer och diagnostiska verktyg _____ *- 4 -*
Nuvarande behandlingsstrategier och deras begränsningar _____ *- 5 -*
Molekylär struktur och farmakologisk selektivitet hos rolofylline _ *- 7 -*

SYFTE _____ **- 8 -**

MATERIAL OCH METOD _____ **- 9 -**

RESULTAT _____ **- 10 -**
Studie 1. _____ *- 10 -*
Syfte _____ - 10 -
Material _____ - 10 -
Resultat _____ - 11 -
Studie 2. _____ *- 13 -*
Syfte _____ - 13 -
Material _____ - 13 -
Resultat _____ - 14 -
Slutsats _____ - 15 -
Studie 3 _____ *- 16 -*
Syfte _____ - 16 -
Metod _____ - 16 -
Resultat _____ - 17 -
Slutsats _____ - 18 -
Studie 4 _____ *- 19 -*
Syfte _____ - 19 -
Metod _____ - 19 -

Resultat - 19 -
Slutsats - 20 -
Studie 5 *- 20 -*
Syfte - 21 -
Metod - 21 -
Resultat - 21 -
Slutsats - 22 -
DISKUSSION - 22 -
TACK - 24 -
REFERENSER - 25 -

INTRODUKTION

Akut hjärtsvikt (AHF) utgör ett signifikant kliniskt tillstånd med hög mortalitet och morbiditet inom hjärtsjukvården. Vid abrupt reduktion av hjärtats pumpfunktion induceras snabbt en försämrad systemisk cirkulation, vilket kan leda till hemodynamisk obalans. Detta kan leda till dyspné, utveckling av perifera ödem Som följd sjunker blodtrycket markant (hypotoni), vilket kan leda till nedsatt vävnadsperfusion och organsvikt.Akut inläggning är en vanlig konsekvens, särskilt för äldre patienter [1,2]. Trots behandlingsframsteg är risken för återinläggning och tidig mortalitet fortsatt signifikant. Denna observation indikerar behovet av optimerade initiala behandlingsstrategier. Faktorer som höga blodfetter, förändringar i apolipoproteiner samt tecken på inflammation som C-reaktivt protein (CRP) bidrar till ökad risk för hjärt–kärlsjukdom och utveckling av myokardiell svikt [3].

Vid akut hjärtsvikt utgör nedsatt njurfunktion ett signifikant kliniskt problem. Även små reduktioner i njurarnas filtrationsförmåga (GFR) är starkt associerade med suboptimal diures, ett tillstånd som innebär att de vätskedrivande medicinerna (diuretika) inte fungerar tillräckligt effektivt för att driva ut överskottsvätska, vilket i sin tur bidrar till förlängd sjukhusvistelse och en ogynnsam prognos.. Detta manifesteras ofta i ett suboptimalt svar på diuretika, vilket kräver högre doser. Doseringsökningen kan i sin tur störa elektrolytbalansen och försämra njurfunktionen [4].

Epidemiologi och sjukdomsbörda

Hjärtsvikt är en vanlig kardiovaskulär åkomma som dock har en relativt låg prevalens i den vuxna populationen: man uppskattar att cirka 1–2% av vuxna lever med diagnosen. Sjukdomsbördan ökar dock dramatiskt med stigande ålder; prevalensen efter 70 års ålder är signifikant högre, då mer än var tionde person i denna åldersgrupp drabbas [1].

Även om prevalensen i hela den vuxna befolkningen uppskattas till cirka 2%, stiger den markant med stigande ålder. Bland individer över 50 år ligger prevalensen på omkring 4%, och stiger till närmare 10% för dem över 70 år. Enligt Ruiz-García et al. (2023) observerades ingen betydande skillnad i prevalensen av hjärtsvikt mellan män och kvinnor [5].

Vid långt gången hjärtsvikt, där vänster kammares pumpförmåga är gravt nedsatt, är de farmakologiska behandlingsalternativen begränsade. I dessa fall kan mekaniska cirkulationsstöd, såsom en vänsterkammarassistansanordning (LVAD, Left Ventricular Assist Device), utgöra en livräddande intervention. Klinisk erfarenhet indikerar att en betydande andel av dessa patienter uppnår en ettårig överlevnad med hjälp av pumpstödet [1].

Akut hjärtsvikt kvarstår som en av de vanligaste orsakerna till akut sjukhusinläggning. Trots betydande framsteg inom kardiologisk vård, råder det fortfarande oklarhet kring vilken behandlingsstrategi som ger bäst långsiktigt resultat [4,5]. Aktuella kliniska riktlinjer framhäver svårigheten med att etablera en optimal och evidensbaserad strategi för att förbättra prognosen för denna patientgrupp [1].

Hjärtsvikt uppträder ofta i kombination med flera komorbiditeter, särskilt bland den äldre populationen. Vanliga samtidiga tillstånd inkluderar förmaksflimmer (AF, Atrial Fibrillation), hypertoni (HT, Hypertension), samt nedsatt njurfunktion, vilket bedöms utifrån estimerad glomerulär filtrationshastighet (eGFR, estimated GFR). Dessutom är kranskärlssjukdom (CAD, Coronary Artery Disease) en frekvent förekommande samsjuklighet [5].

Njurfunktionens roll är avgörande för att bestämma svårighetsgraden av hjärtsvikt. När hjärtat och njurarna påverkar varandra negativt – ett tillstånd som kallas kardiorenalt syndrom – kan svikt i det ena organet försämra funktionen i det andra genom minskad perfusion och vätskeretention. Detta samspel gör det svårare att justera doserna av vätskedrivande läkemedel (diuretika) och minskar därmed säkerhetsmarginalen i behandlingen [4,5].

Kardiovaskulär–renal interaktion

Det kardiovaskulär–renala samspelet utgör ett komplext system där blodflöde, hormonella faktorer och njurtubulär funktion gemensamt reglerar homeostas. Vid akut hjärtsvikt leder minskad njurgenomblödning, i kombination med ökat venöst tryck, till försämrad filtrationsförmåga (GFR) samt reducerad kapacitet för natrium- och vätskeutsöndring. Den ökade vätskeretentionen initierar en negativ feedback-mekanism, en självförstärkande process där den stigande vätskevolymen successivt ökar hjärtats

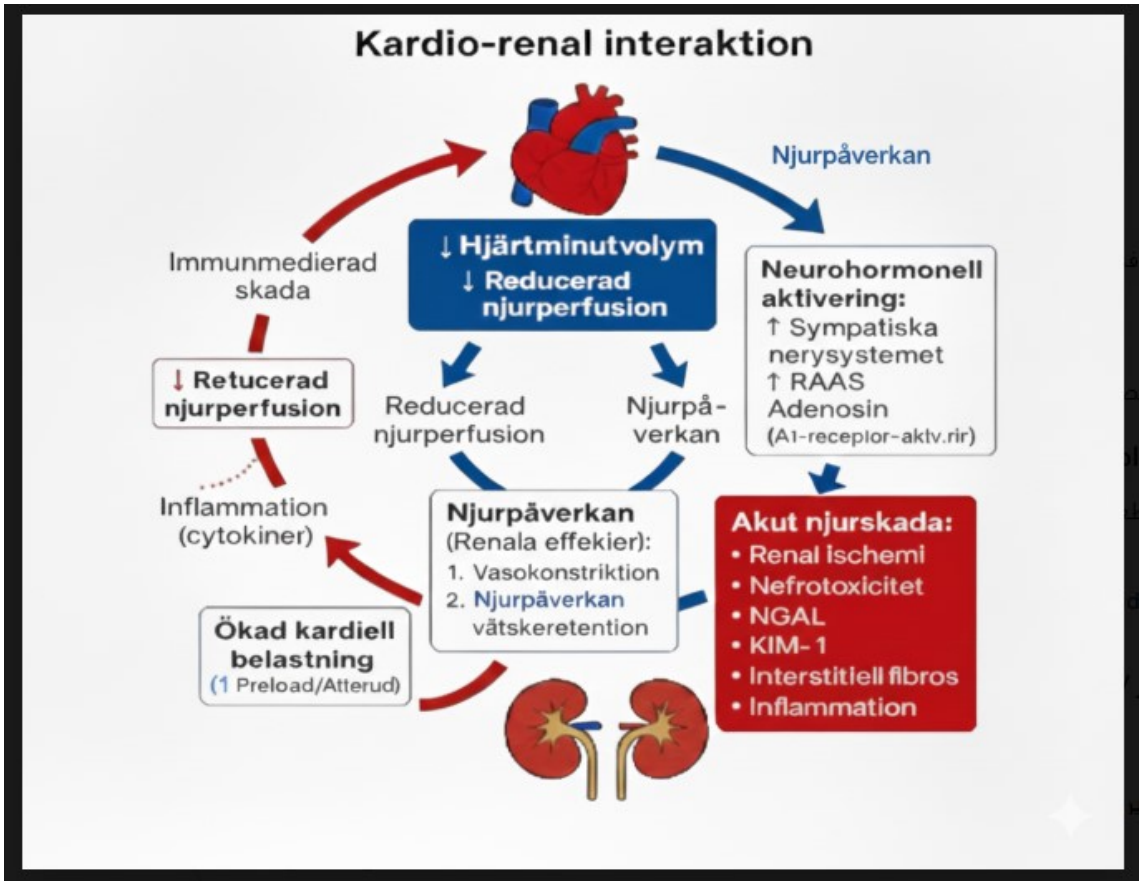
volymbelastning. Denna ökade belastning reducerar det renala blodflödet och förvärrar därmed den redan nedsatta njurfunktionen [4].

Aktivering av neurohormonella system—framför allt det sympatiska nervsystemet och renin–angiotensin–aldosteron-systemet (RAAS)—är drivande för vasokonstriktion och natriumretention. Adenosin aktiverar A1-receptorer i proximala njurtubuli, vilket resulterar i ökat natriumupptag. Detta innebär att adenosin signalerar till tubulicellerna att hålla kvar mer natrium i kroppen. Under normala förhållanden är detta en skyddande mekanism som hjälper till att bevara blodvolym och upprätthålla blodtrycket. Vid reducerad njurgenomblödning blir mekanismen dock ogynnsam, eftersom njurarna fortsätter att återuppta natrium trots att utsöndring skulle vara nödvändig vid hjärtsvikt.

Kliniska studier med A1-receptorantagonister (t.ex. SLV320 och rolofylline) har visat positiva hemodynamiska och renala effekter hos patienter med hjärtsvikt [6]. Baserat på dessa insikter pågår utvecklingen av läkemedel som specifikt riktar sig mot tubulära processer, som ett alternativ till eskalering av diuretikadoser [4,7].

Figuren nedan ger en tydlig översikt över hur hjärta och njurar påverkar varandra vid akut hjärtsvikt. När hjärtats pumpförmåga minskar sjunker blodflödet till njurarna, vilket leder till en aktivering av kompensatoriska system som RAAS och det sympatiska nervsystemet. Dessa system försöker stabilisera cirkulationen men orsakar samtidigt vasokonstriktion samt natrium- och vätskeretention. Detta ökar den kardiella belastningen och förvärrar hjärtsvikten ytterligare.

Figuren belyser även den centrala betydelsen av den inflammatoriska processen i utvecklingen av akut njurskada. Vid tidig njurpåverkan stiger biomarkörer som NGAL (Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin) och KIM-1 (Kidney Injury Molecule-1) snabbare än traditionella laboratorieprover. Dessa markörer ger därför en tidigare och mer känslig indikation på tubulär skada. Sammantaget illustrerar figuren hur hemodynamiska, neurohormonella och inflammatoriska mekanismer tillsammans driver den negativa kardio-renala spiralen.



***Figur 1**. Schematisk illustration av den kardiorenala interaktionen vid akut hjärtsvikt. Figuren visar hur en minskad hjärtminutvolym leder till reducerad njurperfusion, vilket aktiverar neurohormonella system samt inflammatoriska mekanismer. Detta initierar en ond cirkel med vätskeretention, ökad kardial belastning och ytterligare försämring av både njur- och hjärtfunktionen. Figuren läses med början i hjärtat (minskad hjärtminutvolym) och följer därefter pilarna i cirkelriktning: nedsatt njurperfusion → renala effekter → neurohormonell aktivering → ökad belastning på hjärtat. Illustrationen är författarens egen bearbetning baserad på Ajibowo et al. (2023) [7].*

Kliniska manifestationer och diagnostiska verktyg

De kliniska manifestationerna vid akut hjärtsvikt omfattar dyspné, som ofta förvärras vid ansträngning (ansträngningsdyspné) eller i liggande position (ortopné). Paroxysmal nattlig dyspné är ett vanligt fynd. En snabb viktökning till följd av vätskeretention är typisk, liksom perifert ödem i underben och anklar. Vid klinisk undersökning av patienten kan tecken på överbelastning påvisas. Lungrassel (krepitationer) är ett vanligt fynd som uppfattas som små, bubblande ljud vid auskultation. Detta orsakas av vätskeansamling i alveolerna till följd av ökat tryck i lungkretsloppet. Halsvenstas visar däremot att trycket i kroppens vener är förhöjt och är ett tecken på venös överbelastning, vilket framträder som tydligt utspända halsvener vid inspektion. Ett tredje hjärtljud S3 kan också höras och tyder på att hjärtat fylls under förhöjt tryck och hörs som ett extra hjärtljud i tidig diastole.

Kombinationen av hypotension och kalla extremiteter indikerar generellt nedsatt systemisk cirkulation.

Diagnostiken vid akut hjärtsvikt baseras på en multimodal strategi. Blodprov för analys av natriuretiska peptider, såsom B-typ natriuretisk peptid (BNP) och N-terminal proBNP (NT-proBNP), tillhandahåller viktig information om både diagnos och prognos [8]. Elektrokardiografi (EKG) används för att identifiera arytmier eller tecken på myokardischemi, medan ekokardiografi möjliggör bedömning av hjärtats ejektionsfraktion, fyllnadstryck och eventuell klaffpatologi. Bilddiagnostik av thorax, med hjälp av röntgen eller ultraljud, används för att verifiera förekomst av lungödem eller pleurautgjutning. Under sjukhusvistelsen är riskstratifiering av central betydelse, där en syntes av kliniska fynd, biomarkörer och initial behandlingsrespons vägleder beslut om vårdnivå och fortsatt uppföljning [1,9].

Nuvarande behandlingsstrategier och deras begränsningar

Målsättningen vid akut hjärtsvikt är att snabbt lindra symtom, uppnå adekvat volymsreduktion samt stabilisera patientens hemodynamik. Initialt utgör loopdiuretika—den mest potenta klassen av vätskedrivande läkemedel som verkar genom att hämma natrium- och kloridreabsorption i den tjocka uppåtstigande delen av Henles slynga, vilket leder till kraftig diures—(exempelvis furosemid eller bumetanid), primärt administrerade intravenöst, hörnstenen i den farmakologiska behandlingen enligt svenska kliniska riktlinjer. Effektiviteten är dock heterogen eftersom patienter kan ha varierande absorptionsgrad, njurfunktion och hemodynamisk profil.

Vid otillräcklig diuretisk respons, eller utveckling av behandlingsresistens, eskaleras den terapeutiska strategin. Flera diuretiska strategier kan användas vid akut hjärtsvikt för att hantera volymöverbelastning, vilket sammanfattas i Tabell 1. Detta kan innefatta kontinuerlig intravenös infusion av loopdiuretika för att upprätthålla stabil plasmakoncentration, eller tillägg av tiaziddiuretika—en kompletterande grupp diuretika som blockerar natrium- och kloridupptag i distala tubuli och därmed förstärker effekten av loopdiuretika genom sekventiell nefronblockad—(exempelvis hydroklortiazid eller metolazon) för att rikta in sig på olika segment av njurtubuli. I svårbehandlade fall kan vätskeeliminering genom ultrafiltration (t.ex. kontinuerlig veno-venös hemofiltration, CVVH)—en kontinuerlig extracorporeal metod där blodet passerar genom ett

semipermeabelt filter för att avlägsna överskottsvätska och toxiner långsamt och hemodynamiskt skonsamt—övervägas vid behandlingsresistent volymöverbelastning eller nedsatt njurfunktion. Denna intensifierade titrering av diuretika och mekanisk vätskeeliminering är ofta nödvändig för att minska volymöverbelastningen, men innebär samtidigt risk för elektrolytrubbningar, hypovolemi och i vissa fall akut försämring av njurfunktionen. [4, 9, 10, 11].

Tabell 1. *Vätskedrivande strategier vid akut hjärtsvikt [4, 10, 11].*

Strategi / Klass	Mekanism	Verkningsställe	Roll i behandlingen
Loopdiuretika	Hämmar reabsorption av Na+ och Cl- i Henles slynga (mest potent).	Henles slynga	Primär behandling: Snabb volymsreduktion.
Tiaziddiuretika	Blockerar Na+/Cl- transport i distala tubuli.	Distala tubuli	Sekundär behandling: Används vid resistens (sekventiell blockad).
CVVH	Kontinuerlig extracorporeal ultrafiltration av blod.	Extrakorporealt (utanför kroppen)	Räddningsterapi vid behandlingsresistent hjärtsvikt.

Trots dessa insatser har de nuvarande standardbehandlingarna ofta begränsad förmåga att positivt påverka hårda kliniska utfall, såsom återinläggningsfrekvens och mortalitet. Denna brist på långsiktig effekt tillskrivs bland annat den stora biologiska variationen mellan patienter samt den renala belastningen som diuretika orsakar.

Mot bakgrund av den begränsade prognostiska nyttan och de kardio-renala biverkningarna av konventionell diuretikabehandling har intresset därför ökat markant för alternativa behandlingsvägar. Dessa nya farmakologiska strategier, såsom selektiva A1-receptorantagonister (t.ex. rolofylline), syftar till att främja natrium- och vätskeutsöndring genom njurtubulära mekanismer utan att samtidigt belasta cirkulationen eller förvärra njurfunktionen, varigenom det terapeutiska fönstret kan utvidgas [4, 7, 9, 10, 11, 12].

Molekylär struktur och farmakologisk selektivitet hos rolofylline

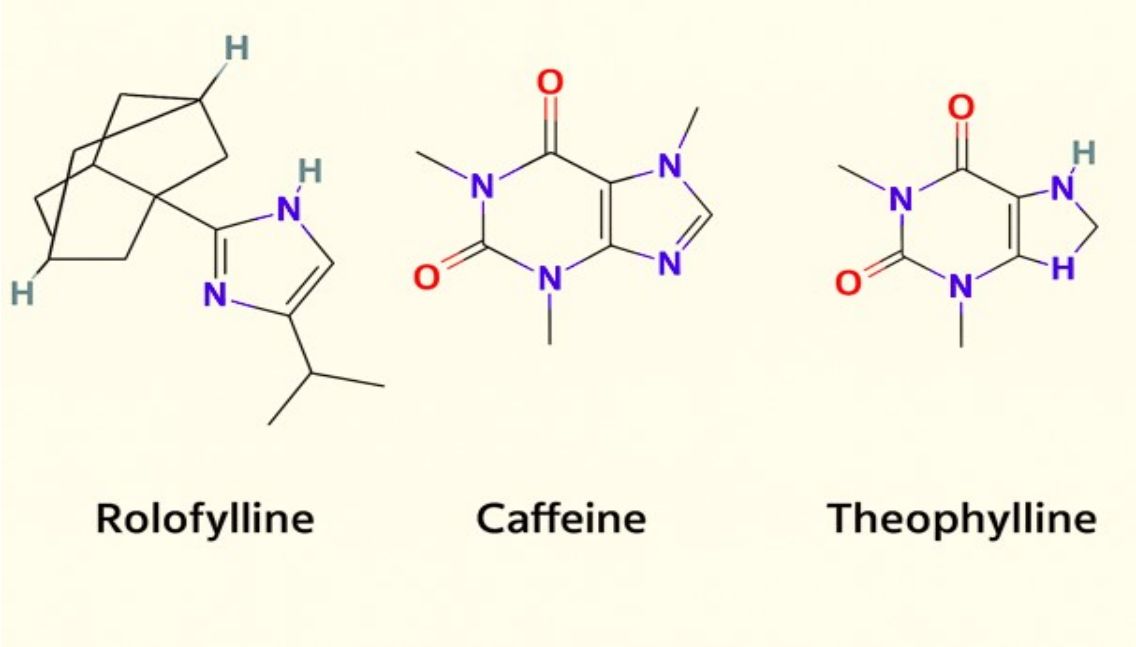
Rolofylline är ett xantinderivat med en purinring (xantinskelett) som grundstruktur och är strukturellt besläktad med koffein och teofyllin. Dessa tre substanser delar samma basstruktur men skiljer sig genom sina sidokedjor, vilket avgör deras receptorbindning och enzymhämmande egenskaper. Figur **2** visar deras kemiska strukturer sida vid sida för att tydliggöra dessa skillnader [13,14, 15].

Koffein och teofyllin verkar ospecifikt på flera adenosinreceptorer, inklusive adenosin A1-receptorn (A1), adenosin A2A-receptorn (A2A), adenosin A2B-receptorn (A2B) och adenosin A3-receptorn (A3), och hämmar dessutom fosfodiesteras typ III (PDE-III).). Hämning av PDE-III ökar intracellulär cAMP, vilket visserligen kan förbättra kontraktiliteten men samtidigt ökar risken för arytmier och vasodilatation – effekter som är oönskade vid akut hjärtsvikt.

Rolofylline är däremot utvecklad för selektiv blockad av A1-receptorn utan att påverka PDE-III. Denna selektivitet motverkar adenosinets natriumretinerande effekt i proximala njurtubuli och främjar därmed natriures och diures utan att försämra cirkulationen eller orsaka rytmstörningar. Rolofylline är ett purinderivat med strukturell likhet med xantiner som koffein och teofyllin, men saknar en faktisk xantinring. Denna strukturella skillnad bidrar till dess selektiva blockad av A1-receptorn.

Rolofylline är utvecklad för selektiv blockad av A_1-receptorn utan att påverka PDE-III. Denna strukturella skillnad bidrar till dess selektivitet. Purinbasen/xantinringen motsvarar de två hopslagna ringarna (en sexledad och en femledad ring) i varje molekylstruktur. Detta bicykliska heterocykliska system utgör den centrala grundstommen i purinderivat.

Koffein och teofyllin är typiska xantinderivat. Xantin kännetecknas av två karbonylgrupper (C=O) vid positionerna C-2 och C-6, vilket gör xantinmotivet tydligt hos båda föreningarna. Rolofylline uppvisar större strukturell diversitet för att öka selektiviteten mot A_1-receptorn, men dess grundstomme härstammar ändå från purinbasen. Dessa strukturella skillnader blir mest tydliga när purinbasen i rolofylline jämförs med de klassiska xantinderivaten koffein och teofyllin. För att visualisera detta presenteras de tre molekylära strukturerna i Figur 2.



Figur 2. *Molekylära strukturer av rolofylline, koffein och teofyllin. De tre substanserna uppvisar en gemensam purinbaserad grundstruktur, medan specifika skillnader i sidokedjorna bidrar till deras skilda farmakologiska egenskaper. Figuren illustrerar dessa strukturella likheter och variationer på molekylär nivå. Strukturerna har inhämtats från PubChem, som tillhandahålls av National Center for Biotechnology Information (NCBI). Referenserna [13], [14] och [15] hänvisar specifikt till databasposterna för de molekylära strukturerna för rolofylline, koffein och teofyllin.*

SYFTE

Syftet med denna litteraturstudie var att genom en kritisk granskning analysera de kliniska effekt- och säkerhetsdata—framför allt från PROTECT-studien och dess delpublikationer—som låg till grund för beslutet att dra tillbaka rolofylline från marknaden i september 2009. Studien fokuserade särskilt på de dokumenterade fynden om utebliven klinisk effekt samt förekomsten av allvarliga biverkningar hos patienter med akut hjärtsvikt.

Frågeställning: Vilka kliniska och nefrologiska resultat framkom i de större studierna, särskilt PROTECT-studien, och hur förklarade dessa fynd rolofyllines uteblivna effekt och de allvarliga biverkningar som bidrog till indragningen?

MATERIAL OCH METOD

Arbetet initierades genom en systematisk litteraturöversikt i databasen PubMed. Sökningen genomfördes på engelska och utformades genom en stegvis förfinad strategi där söktermerna successivt gick från breda kliniska begrepp till mer specifika farmakologiska termer. Den inledande sökningen använde generella termer såsom ”acute heart failure” och ”renal impairment” för att skapa en överblick över forskningsläget, vilket resulterade i ett stort antal träffar (1660 publikationer).

För att avgränsa materialet lades därefter mer specifika mekanistiska termer till, exempelvis ”adenosine A1-receptor antagonist”, i syfte att fokusera på relevanta läkemedel riktade mot adenosinsignalering. I det sista steget inkluderades substansen ”Rolofylline” explicit, vilket ytterligare reducerade sökningen till artiklar som direkt behandlade dess kliniska utveckling. Den initiala sökningen, begränsad till perioden 2000–2024 för att omfatta läkemedlets hela utvecklings- och indragningsförlopp, kombinerad med formella databasfilter för kliniska prövningar (Clinical Trials), resulterade slutligen i 18 publikationer som uppfyllde kriterierna för vidare granskning.

Med utgångspunkt i dessa 18 artiklar genomfördes en noggrann manuell abstraktgranskning utifrån fördefinierade exklusionskriterier. Studier som saknade primär, patientbaserad evidens – såsom in vitro-studier (enkla laboratoriestudier på isolerade celler utan kliniska patientdata) och prekliniska djurmodeller – exkluderades. Dessa studietyper visade endast grundläggande mekanismer och kunde därför inte användas för att bedöma klinisk effekt eller säkerhet hos mänskliga patienter. Följaktligen uteslöts även översiktsartiklar och publikationer som inte primärt behandlade rolofylline, då de saknade originaldata relevanta för studiens syfte. Denna filtrering resulterade i ett slutligt urval av fem kliniska studier som uppfyllde samtliga inklusionskriterier.

Urvalet följde en vetenskapligt logisk progression. De två första studierna var Fas II-prövningar med mindre patientgrupper, där preliminär dosering och tidiga

hemodynamiska samt renala effektsignaler identifierades. Därefter inkluderades den stora Fas III-studien PROTECT, som utgjorde den centrala och konfirmerande prövningen med ett större och mer representativt patientunderlag. Utöver denna huvudstudie inkluderades även två analyser baserade på PROTECT-materialet, vilka fokuserade på centrala säkerhetsutfall såsom påverkan på njurfunktion och förekomsten av neurologiska biverkningar. Denna samlade strategi gjorde det möjligt att bedöma rolofyllines kliniska profil både avseende effekt och säkerhet samt förstå de resultat som till slut ledde till att utvecklingen av substansen avbröts.

För att säkerställa hög språklig och grammatisk kvalitet användes AI-verktyget ChatGPT som ett stöd för språkgranskning och korrektur.

RESULTAT

Studie 1.

Haemodynamic effects of rolofylline in the treatment of patients with heart failure and impaired renal function. (Metra et al., Eur J Heart Fail 2010) [16].

Syfte

Studiens syfte var att utvärdera rolofyllins akuta hemodynamiska och renala effekter hos patienter med hjärtsvikt och nedsatt njurfunktion. Forskarna undersökte specifikt om läkemedlet kunde förbättra hjärtats pumpfunktion och minska fyllnadstrycket utan att kompromettera njurfunktionen.

Material

Totalt deltog 59 patienter med hjärtsvikt och måttligt nedsatt njurfunktion. Studien utfördes vid 14 internationella centrum i Tjeckien, Tyskland, Italien, Israel, Polen, Serbien och USA. Totalt inkluderades 59 patienter med akut hjärtsvikt och samtidig njurfunktionsnedsättning (kreatininclearance 20–80 mL/min). Medelåldern var 64–66 år, och majoriteten av deltagarna var män (cirka 83%). De flesta hade NYHA klass III–IV

symtom och uttalad hemodynamisk påverkan vid baslinjen. Deltagarna uppvisade liknande baslinjekarakteristika, vilket innebär att eventuella skillnader i utfallet i högre grad kan tillskrivas behandlingen snarare än patientvariabler.
Deltagarna randomiserades till två grupper: den ena fick placebo, den andra rolofyllin (30 mg via dropp i fyra timmar). För att följa effekterna använde forskarna kateter när det behövdes, och mätte bland annat cardiac index, trycket inne i hjärtat , det så kallade pulmonella kapillärkiltrycket (pulmonary capillary wedge pressure, PCWP) och pulsen. Blod- och urinprover analyserades också för att monitorera renala effekter. Då detta var en tidig proof-of-concept studie (Fas II), var den invasiva mätmetoden med Swan-Ganz kateter (vid behov) nödvändig för att få direkta och exakta mått på de hemodynamiska förändringarna. Denna metod tillät forskarna att utvärdera rolofyllins direkta verkan på hjärtat genom att mäta centrala variabler såsom cardiac index och PCWP, vilket var avgörande för att förstå medlets verkningsmekanism innan Fas III-studier (som PROTECT) inleddes.

Resultat

I rolofyllingruppen noterades en ökning i cardiac index (hjärtminutvolym normaliserad för kroppsyta) samt en minskning av pulmonellt kapillärkiltryck (pulmonary capillary wedge pressure, PCWP). Det enda statistiskt signifikanta hemodynamiska fyndet var dock minskningen av medelartärtrycket i lungkretsloppet (mean pulmonary artery pressure, mean PAP).Utöver detta observerades en tydlig och statistiskt säkerställd ökning i både diures (urinutsöndring) och natriures, vilket bekräftade rolofyllins förmåga att modulera vätskebalansen via njurtubuli. Kliniskt sett var dessa effekter begränsade, då de inte resulterade i någon kliniskt betydande förbättring av patienternas symtom eller njurfunktion , bedömdes utifrån serumkreatinin och blodureakväve (Blood Urea Nitrogen, BUN).

Tabell 2. *Sammanfattning av centrala hemodynamiska parametrar vid behandling med rolofyllin.[16].*

Utfall	Rolofyllin	Placebo	Kommentar
Cardiac index	↑ (ökning)	± (oförändrat)	Liten ökning, Den observerade ökningen är liten och saknar klinisk relevans, och bedöms därför vara hemodynamiskt obetydlig.
Fyllnadstryck (PCWP)	↓ (minskning)	± (oförändrat)	Liten minskning, ej kliniskt signifikant
Medelartärtryck (Mean PAP)	↓ (minskning)	± (oförändrat)	Signifikant placebo-justerad minskning (det enda signifikanta hemodynamiska fyndet)
Hjärtfrekvens	Oförändrad	Oförändrad	Ingen skillnad
Njurfunktion (kreatinin)	Liknande	Liknande	Ingen signifikant förändring (ej kompromettерad)
Diures (urinvolym)	↑ (ökning)	± (oförändrat)	Tydlig och Statistiskt signifikant ökning, men begränsad klinisk relevans
Natriures	↑ (ökning)	± (oförändrat)	Statistiskt signifikant ökning
Biverkningar: Epileptiska anfall	2 fall (6.9%)	0 fall	Känd neurologisk risk, ledde till stopp av inskrivning
Biverkningar: Stroke	2 fall (6.9%)	0 fall	Numeriskt högre i rolofyllingruppen, ej signifikant.

Notering: I den ursprungliga publikationen rapporterades neurologiska händelser (inklusive kramper och stroke) i rolofyllin-gruppen, var i linje med fynden från den senare PROTECT-studien [17].

Studie 2.

The Effects of KW-3902, an Adenosine A1-Receptor Antagonist, on Diuresis and Renal Function in Patients with Acute Decompensated Heart Failure Renal Impairment and or Diuretic Resistance. (Givertz et al., J Am Coll Cardiol 2007) [18].

Syfte

Att undersöka om en kort intravenös infusion av KW-3902 (rolofylline) gav snabb vätskeavlastning och samtidigt bevarade njurfunktionen hos patienter med akut dekompenserad hjärtsvikt, jämfört med placebo. Primärt utfall var kumulativ urinvolym under de första 6 timmarna. Hypotesen var att rolofylline skulle ge snabb ökad diures och minska risken för akut njurskada.

Material

Designen var en randomiserad, dubbelblind och placebokontrollerad proof-of-concept-studie (fas II) . Population: Det större ADHF-protokollet omfattade 146 patienter med måttligt nedsatt njurfunktion (CrCl 20–80 ml/min). Ytterligare 35 patienter med dokumenterad diuretikaresistens inkluderades i ett separat protokoll.

Studien var en multicenterstudie som genomfördes vid 44 kliniska centra i USA. Deltagarna var i genomsnitt omkring 67 år gamla och majoriteten var män (cirka 65–74%), medan ungefär 31% var kvinnor. De flesta patienterna hade avancerad hjärtsvikt motsvarande NYHA klass III–IV, med en medelvänsterkammarfunktion (LVEF) på 26–37% och cirka hälften hade ischemisk etiologi. Vid baslinjen uppvisade patienterna en nedsatt njurfunktion med en genomsnittlig kreatininclearance runt 48 ml/min, vilket bekräftade graden av renal påverkan i studiepopulationen. **Intervention:** Deltagarna randomiserades till intravenös infusion av rolofylline i doserna 2,5, 15, 30 eller 60 mg, alternativt placebo. Infusionen administrerades under cirka två timmar dagligen, med en maximal behandlingstid på tre dagar.

Primärt utfall: Den kumulativa urinvolymen under de första sex timmarna efter behandling.

Sekundära utfall: Förändringar i serumkreatinin (SCr), andelen patienter med försämrad njurfunktion, den totala kumulativa dosen av furosemid samt säkerhetsprofilen. Furosemid, som utgör standardbehandling vid akut hjärtsvikt, användes som referens för att bedöma den diuretiska effekten av rolofylline Resultaten visade en tydlig dosberoende effekt, där 30 mg gav den största diuretiska nyttan medan 60 mg inte medförde någon ytterligare effekt men ökade risken för biverkningar.

Resultat

Den kumulativa urinvolymen under de första timmarna korrelerade tydligt med dosen, med den maximala diuresen (631 ml) observerad i 30 mg-gruppen, vilket signifikant översteg placebo (374 ml, $p<0.02$) och utgjorde den snabbaste och tydligaste ökningen av urinproduktionen. Serumkreatinin förbättrades i behandlingsgrupperna, behovet av IV-furosemid minskademen 60 mg associerades med ökad risk för allvarliga biverkningar (ett rapporterat dödsfall) och potentiellt skydd för njurfunktionen vid mellanliggande doser (särskilt 30 mg). Resultaten redovisades i Tabell 3 nedan. Den kliniskt relevanta korttids-effekten på diures var övergående och långtidsnytta saknas för närvarande. Den mest kliniskt relevanta effekten noterades i 30 mg-armen ‹där man observerade den största minskningen av IV-furosemid-behovet (223 mg jämfört med 393 mg i placebogruppen) och samtidigt en av de lägsta andelarna patienter med försämrad njurfunktion (7%). Däremot associerades 60 mg-dosen med en potentiell ökad risk för allvarliga biverkningar (ett rapporterat dödsfall, som inte bedömdes vara relaterat till behandlingen utan till en underliggande vaskulär händelse),trots att urinvolymen inte var högre än vid 30 mg. Denna dosberoende effekt, med en optimal avvägning mellan effekt och säkerhet vid 30 mg,utgör en nyckelfaktor i tolkningen av Fas II-data.

Tabell 3. Primära och centrala sekundära resultat (Givertz et al., JACC 2007) [18].

Utfall	Placebo	Rolofylline (2.5 mg)	15 mg	30 mg	60 mg	Kort kommentar (källa)
Urinvolym första 6 h (ml).	374	445	531	631	570	Störst diures vid 30 mg ($p<0.02$). Primärt utfall
Förändring i SCr dag 2 (mg/dL)	+0.04	−0.08	−0.03	−0.06	−0.03	Placebo ökade; 30 mg minskade signifikant ($p\approx0.04$). Sekundärt utfall
Andel med försämrad njurfunktion (%)	19%	7%	3%	7%	17%	Lägre andel vid 15–30 mg än placebo. Sekundärt utfall
Kumulativ IV-furosemid dag 4 (mg)	393	353	256	223	215	Minskad furosemid-behov i rolofylline -grupper. Sekundärt utfall
Tidigt avbrott pga adekvat diures (%)	4%	30%	32%	39%	34%	Fler avbrott pga snabb respons. Sekundärt utfall
Allvarliga biverkningar / dödsfall	några AE	lika	lika	lika	1 dödsfall	Säkerhetsprofil lik placebo; signal vid 60 mg. Sekundärt utfall

Slutsats

Rolofylline uppvisade lovande resultat i Fas II-studier. Trots att den optimala dosen på 30 mg visade både en kraftig diuretisk effekt och en potentiellt skyddande effekt på njurfunktionen, räcker de initiala fynden inte för en omedelbar klinisk rekommendation. Den försämrade effekten vid 60 mg förklarades av en möjlig överblockad av A1-receptorer, vilket kan ha påverkat njurens autoreglering negativt. Detta beror på att A1-receptorer normalt deltar i njurens autoreglering av blodflödet. En överdriven blockad kan störa denna balans och leda till försämrad perfusion, vilket förklarar den negativa effekten vid högre doser. Det är tydligt att rolofylline i mellandoser var ett lovande

aquareticum. Denna effekt bör dock tolkas med försiktighet tills resultaten reproduceras i större studier.

Trots lovande initiala resultat avslutades vidare Fas III-studier på grund av utebliven signifikant klinisk förbättring och rapporterade risk för allvarliga biverkningar. Rekommendationen kvarstod dock att markera rolofylline som en Fas II- kandidat , även efter den negativa utgången av PROTECT-studien , och starkt framhålla behovet av större Fas III-studier för att slutgiltigt bekräfta dess långsiktiga effekt och säkerhetsprofil.

Studie 3

Rolofylline, an Adenosine A1–Receptor Antagonist, in Acute Heart Failure. (Massie et al., N Engl J Med 2010) [19].

Syfte

Studiets primära syfte var att utvärdera rolofyllins effekt (30 mg intravenöst, upp till tre dagar) i Placebo-Controlled Randomized Study of the Efficacy and Safety of Rolofylline in Acute Heart Failure (PROTECT) på patienternas kliniska utfall (definierat av ett ordnat kompositmått) samt att minska risken för persisterande njurpåverkan (persistent renal impairment) hos patienter med akut dekompenserad hjärtsvikt och nedsatt njurfunktion.

Metod

Multicenter, randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad fas III-studie vid 173 centra i USA, Kanada, Brasilien, Argentina, Sydafrika, Indien, Australien, Nya Zeeland, Storbritannien, Tyskland, Italien, Spanien, Frankrike, Polen, Ungern och Tjeckie. (2:1-randomisering). Totalt 2033 patienter inkluderades inom 24 h från inläggning; 1356 randomiserades till rolofylline och 677 till placebo.

Det primära utfallet utgjordes av en ordnad tredelad fördelning. (behandlingsframgång, oförändrat, behandlingsmisslyckande). Sekundära utfall: persisterande njurpåverkan (dag 7 bekräftad dag 14) samt död/återinläggning av kardiovaskulär eller renal orsak inom 60 dagar. Utfallsbedömningen var strikt definierad genom ett ordnat kliniskt kompositmått över dag 1–7. Detta ordinala tillvägagångssätt krävde en tredelad fördelning av

patienterna – behandlingsframgång, oförändrat eller behandlingsmisslyckande. Denna metod valdes för att möjliggöra en mer nyanserad bedömning av patientens kliniska bana än ett enkelt binärt utfall (förbättrad/icke-förbättrad) ‹men ställde samtidigt höga krav på den totala effekten av rolofyllin för att uppnå statistisk signifikans.

Primära och sekundära utfallsvariabler

Den primära utfallsvariabeln var ett ordnat kliniskt kompositmått under dag 1–7 (behandlingsframgång, oförändrat, behandlingsmisslyckande). Kriterier för behandlingsframgång var dyspnéförbättring vid 24 och/eller 48 timmar utan tidig klinisk försämring. Kriterier för behandlingsmisslyckande inkluderade tidig död/återinläggning (≤7 dagar) ‹förvärrad hjärtsvikt som krävde intensifierad behandling eller förvärrad njurfunktion inom 7 dagar. Sekundära utfallsvariabler var: persisterande njurpåverkan (dag 7 bekräftad dag 14) ‹sammansatt död/återinläggning till dag 60 ‹förändringar i vikt/diures samt säkerhet (särskilt neurologiska händelser).

Resultat

I den ordnade tredelade fördelningen (primärt utfall) förbättrade rolofyllin inte signifikant det primära ordnade kompositmåttet (OR 0.92; 95% KI 0.78–1.09; p=0.35). Rolofyllingruppen uppvisade dock en statistiskt signifikant högre andel patienter som uppnådde behandlingsframgång (40.6% mot 36.0%; OR 1.22, p=0.04). Denna tidiga skillnad balanserades av att en större andel patienter i placebogruppen stannade i kategorin "Oförändrat" (44.2% mot 37.5%). Beträffande de renala utfallen noterades ingen signifikant skillnad mellan grupperna gällande vare sig förvärrad njurfunktion (12.7% mot 11.1%; p=0.31) eller risken för persisterande njurpåverkan (15.0% mot 13.7%; OR 1.11, p=0.44). Biverkningsanalysen visade att rolofyllin var associerat med en ökad risk för kramper. De centrala resultaten från studien sammanfattas i Tabell 4nedan.

Tabell 4. *Centrala resultat från studien – översikt av primära och sekundära utfall [19].*

Utfallsvariabel	Rolofyllin	Placebo	Mått	95% KI	p
Primärt utfall – total (ordinalt)	–	–	OR 0.92	0.78–1.09	0.35
Treatment success	551/1356 (40.6%)	244/677 (36.0%)	OR 1.22	1.01–1.47	0.04
No change	509/1356 (37.5%)	299/677 (44.2%)	–	–	–
Treatment failure	296/1356 (21.8%)	134/677 (19.8%)	OR 1.13	0.90–1.42	0.30
Worsening renal function ≤7 d	172/1356 (12.7%)	75/677 (11.1%)	–	–	0.31
Persisterande njurpåverkan	15.0%	13.7%	OR 1.11	0.85–1.46	0.44
Död/återinläggning dag 60	30.7%	31.9%	HR 0.98	0.83–1.17	0.86
Mortalitet dag 180	17.9%	17.4%	HR 1.03	0.82–1.28	0.82
Viktförändring	Tidig minskning noterad	Tidig minskning noterad	–	–	ns
Kramper	0.8%	0	RD 0.8 pp	0.3–1.5	0.02

Anm.: OR = odds-kvot; HR = hazardkvot; RD = riskdifferens; KI = konfidensintervall ; ns = ej statistiskt signifikant (p > 0,05)..

Slutsats

Studien visade att rolofyllin inte förbättrade det primära sammansatta utfallet jämfört med placebo. En viss tidig vätskeavlastning observerades, men utan kliniskt signifikanta effekter på symtom eller njurfunktion. Säkerhetsprofilen ansågs vara likvärdig mellan grupperna, men en tydlig indikation på ökad risk för kramper noterades. Sammantaget talar resultaten emot en bred klinisk användning av rolofyllin vid akut dekompenserad hjärtsvikt hos patienter med samtidig njurfunktionsnedsättning.

Studie 4

Effects of the adenosine A1 receptor antagonist rolofylline on renal function in patients with acute heart failure and renal dysfunction: results from PROTECT. (Voors et al., Eur Heart J 2011) [20].

Syfte

Denna artikel utgör en fördjupad sekundär analys av den stora placebokontrollerade fas III-studien PROTECT [19]. Till skillnad från huvudpublikationen, som fokuserade på det primära sammansatta kliniska utfallet, syftade denna analys [20] specifikt till att undersöka rolofyllins potentiellt skyddande effekt på njurfunktionen och förekomsten av persisterande försämrad njurfunktion (persistent WRF) hos samma patientgrupp.

Metod

. Denna studie utgjorde en fördjupad sekundäranalys av PROTECT och baserades på samma patientpopulation och studiedesign som huvudprövningen. Analysen fokuserade dock uteslutande på njurrelaterade utfall. Njurfunktionen utvärderades genom dagliga mätningar av serumkreatinin dag 2–6 (eller fram till utskrivning), samt vid dag 7 och 14. Persistent WRF definierades som en kreatininökning dag 7 som kvarstod vid dag 14. Förändringar i vikt, urinproduktion och andra renala parametrar analyserades longitudinellt för att bedöma eventuella njurskyddande effekter av rolofylline.

Resultat

Rolofyllin minskade inte förekomsten av persistent WRF jämfört med placebo (≈15 % vs. 13.7 %). Även om en statistiskt signifikant större vätskeavlastning observerades, demonstrerad genom viktminskningen vid dag 4 (−3.0 kg vs. −2.6 kg; p=0.005) ‹kunde denna effektsignal inte översättas till någon kliniskt relevant nytta för njurfunktionen, då varken kreatinin eller eGFR förbättrades. Beträffande säkerhetsprofilen noterades en ökad risk för kramper (0.8 % vs. 0.0 %) samt en numerisk obalans i stroke-utfall. Denna försämrade säkerhetsprofil i kombination med frånvaron av njurprotektiv effekt utgjorde

en kritisk faktor i den slutliga bedömningen av läkemedlet. Detaljerade resultat presenteras i Tabell 5.

Tabell 5. *Sammanfattning av centrala resultat baserad på data rapporterade i Voors et al. (2011) [20].*

Utfall	Rolofyllin	Placebo	Kommentar
Persistent WRF dag 14	≈ 15 %	≈ 13.7 %	Ingen signifikant skillnad
Viktminskning dag 4	−3.0 kg	−2.6 kg	Lite större vätskeförlust (p=0.005)
Förändring i kreatinin/eGFR	Liknande	Liknande	Ingen förbättring
Säkerhet (neurologi)	Signal för kramper/stroke	Lägre förekomst	Obalans till nackdel för rolofyllin

Slutsats

Rolofyllin misslyckades med att förbättra den persisterande njurfunktionen (persistent WRF) eller andra renala parametrar hos patienter med akut hjärtsvikt och nedsatt njurfunktion. Trots att en statistiskt signifikant större viktminskning och en något snabbare vätskeavlastning observerades i rolofyllingruppen, kunde dessa effekter inte översättas till kliniskt relevanta förbättringar i njurfunktion eller patientutfall. Säkerhetsprofilen väckte dessutom oro, särskilt på grund av en ökad förekomst av kramper och stroke-utfall. Sammantaget visade studien att rolofyllin inte erbjöd någon klinisk nytta vid akut dekompenserad hjärtsvikt med samtidig njurfunktionsnedsättning.

Studie 5

The Safety of an Adenosine A1-Receptor Antagonist, Rolofylline, in Patients with Acute Heart Failure and Renal Impairment – Findings from PROTECT. (Teerlink et al., Drug Saf 2012) [17].

Syfte

Denna artikel utgör en fördjupad sekundär säkerhetsanalys av den stora placebokontrollerade fas III-studien PROTECT. Huvudpublikationen fokuserade på det primära sammansatta kliniska utfallet [19]. Syftet med denna analys var att specifikt utvärdera rolofyllins säkerhetsprofil, särskilt gällande neurologiska biverkningar, hos patienter inlagda för akut hjärtsvikt med samtidig nedsatt njurfunktion.

Metod

Detta var en sekundär säkerhetsanalys av PROTECT och använde samma randomiserade fas III-kohort utan några nya interventioner eller mätningar. Fokus låg på att systematiskt utvärdera samtliga rapporterade säkerhetsdata under studiens gång, med särskild tonvikt på neurologiska biverkningar såsom epileptiska anfall och stroke. Alla registrerade biverkningar analyserades med avseende på frekvens, tidsmässigt samband till infusionen och klinisk relevans.

Resultat

I resultatdelen noterades en signifikant obalans i de neurologiska säkerhetsutfallen. Förekomsten av epileptiska anfall var signifikant högre i rolofyllingruppen (0,8 % jämfört med 0,0 % i placebogruppen), vilket utgjorde studiens primära säkerhetsbekymmer. Även stroke observerades oftare (1,6 % mot 0,5 %). Det fanns ingen påvisad direkt tidsmässig koppling mellan dessa allvarliga händelser och infusionstillfället. Det är viktigt att notera att övriga kardiovaskulära och renala säkerhetsparametrar – såsom arytmier, hypotoni och njurfunktion – inte visade någon signifikant skillnad mellan behandlingsgrupperna (se Tabell 6).

Tabell 6. *Centrala säkerhetsutfall för Rolofylline jämfört med placebo [17].*

Biverkan	Rolofylline	Placebo
Epileptiska anfall	0.8 %	0.0 %
Stroke	1.6 %	0.5 %
Försämrad njurfunktion	Liknande	Liknande

Slutsats

Rolofylline visade ingen förbättring av de primära kliniska utfallen vid akut hjärtsvikt, men säkerhetsprofilen påverkades negativt. Framför allt observerades en ökad risk för neurologiska biverkningar, vilket tydligt begränsade substansens kliniska användbarhet. Sammantaget tyder resultaten på att rolofylline inte medför någon nettofördel för denna patientgrupp och att ytterligare forskning kring adenosin-receptorblockad bör bedrivas med försiktighet.

DISKUSSION

När rolofylline jämfördes med andra strategier för att minska vätskeöverbelastning vid akut hjärtsvikt framträdde en viktig insikt: ingen enskild metod erbjuder en universell lösning [19]. Tidiga fas II-studier visade visserligen gynnsamma hemodynamiska och renala effekter, såsom ökad diures och minskat fyllnadstryck [16, 18]. Trots dessa positiva fysiologiska signaler översattes effekterna inte till förbättrade hårda kliniska utfall, såsom överlevnad eller minskad återinläggning, i den avgörande fas III-studien PROTECT [19].

Den uteblivna kliniska nyttan cementerades av säkerhetsanalysen, som visade att rolofylline var associerad med neurologiska biverkningar (såsom krampanfall och stroke). Författarna till analysen drog slutsatsen att frånvaron av signifikant förbättring, i kombination med den ökade risken för allvarliga neurologiska biverkningar, indikerar att rolofylline inte erbjuder någon nettofördel för patientgruppen [17]. Denna brist på klinisk nettofördel, trots den observerade diuretiska effekten, tyder på att rolofylline adresserade en del av problemet men inte helheten. Vidare visade PROTECT-analysen av prognos efter utskrivning att markörer såsom urea, natrium och albumin var starka prediktorer för dålig prognos. Detta understryker att patientens riskprofil har större betydelse än enbart förbättring av diures [20].

Denna slutsats får starkt stöd av andra randomiserade prövningar med liknande syfte att hantera vätskeöverbelastning, såsom *Cardiorenal Rescue Study in Acute Decompensated Heart Failure* (CARRESS-HF), vilken visade att ultrafiltration inte överträffade standardbehandling med diuretika [21]. Dessa observationer tydliggör att behandlingen av akut hjärtsvikt inte kan inskränkas till enbart korrigering av vätskebalansen, utan

kräver ett heltäckande och evidensbaserat behandlingsperspektiv som integrerar systemisk hemodynamik, njurfunktion samt patientens samlade riskprofil. . Valet av strategi bör i stället baseras på individuell riskstratifiering, där kliniskt tillstånd, samsjuklighet och prognostiska biokemiska markörer, såsom BNP/NT-proBNP, troponin och tecken på njurbelastning, vägleder behandlingen, i enlighet med moderna riktlinjer för att minimera negativa utfall [8, 9].

Subgruppsanalyser antydde visserligen möjliga signaler hos patienter med uttalad njurbelastning, men dessa fynd var explorativa och kräver bekräftelse i framtida, selektivt designade studier [19, 20,22]. Denna begränsning är inte unik för rolofylline, utan speglar ett mönster som sedan tidigare har observerats för hela klassen av adenosin A1-receptorantagonister. Trots upprepade signaler om förbättrad diures och renala parametrar har dessa farmakologiska effekter konsekvent visat sig otillräckliga för att generera robusta kliniska förbättringar i större prövningar, vilket tyder på en begränsad terapeutisk marginal för läkemedelsklassen som helhet [23]. Dessa begränsningar harmonierar med den bredare insikten att framtida behandlingsframgång sannolikt kräver mer integrerade och mekanistiskt riktade strategier som kombinerar traditionella terapier med avancerad monitorering, biomarkörstyrd styrning och individualiserad riskbedömning [24]. Denna utveckling speglar också de kliniska utmaningar som kännetecknar avancerad hjärtsvikt, där komplexa hemodynamiska och renala interaktioner ofta försvårar val av optimal terapi och kräver ett multidisciplinärt och individualiserat angreppssätt [25].

Vidare understryker nutida evidens att optimering av vätskehantering bör baseras på en dynamisk och kontinuerlig bedömning av både kongestion och njurfunktion, där diuretika och ultrafiltration används selektivt och riktat för att minimera risken för försämrad renal funktion och klinisk instabilitet [26, 27]. Framtida riktlinjer förväntas i allt högre grad integrera nya strategier för diuretikahantering, där kombinationsterapier, individualiserad dosjustering och mer sofistikerade övervakningsmetoder kan förbättra både symtomlindring och långsiktiga kliniska utfall [28, 29].

Utvecklingen inom artificiell intelligens (AI) och maskininlärning öppnar dessutom nya möjligheter för att identifiera riskprofiler, förutsäga försämring och optimera terapival genom analys av komplexa och högdimensionella dataset. Systematiska översikter visar att AI kan förbättra både diagnostik, prognostik och terapeutisk precision vid hjärtsvikt [30, 31, 32]. Denna tekniska utveckling ligger i linje med framväxten av ett mer

personaliserat vårdparadigm där behandlingens effekt styrs av individuella biomarkörer, genetiska profiler och realtidsdata från hemodynamisk monitorering [33]. Ett sådant personcentrerat angreppssätt förväntas på sikt ersätta traditionella, generaliserade behandlingsmodeller och därmed möjliggöra mer exakt riskstratifiering och förbättrad behandlingsoptimering vid akut hjärtsvikt.

TACK

Jag vill tacka min handledare Ran Friedman för hans stöd, förklaringar och snabba svar på mina mejl under hela arbetets gång. Hans tydlighet och tillgänglighet har gjort samarbetet enkelt och effektivt. Jag vill även tacka alla mina kamrater och andra lärare på universitete

Jag vill även uttrycka min djupa tacksamhet till min mamma, min son, min dotter och min syster för deras kärlek, tålamod och uppoffringar under denna tid, då jag ofta inte kunde vara med dem.
Det senaste halvåret har präglats av stor sorg efter min systers plötsliga bortgång – en händelse som lämnade ett djupt tomrum men också gav mig inspiration att fullfölja detta arbete som ett sätt att hedra henne.
Slutligen vill jag tillägna detta arbete min älskade pappas själ, vars minne och närvaro har följt mig i varje steg.

REFERENSER

1. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JG, Coats AJ, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. Eur Heart J. 2016;37(27):2129–2200. PMID: 27206819. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27206819/
2. Masip J, Peacock WF, Price S, Cullen L, Mueller C, Filippatos G, et al. Acute Heart Failure in the 2021 ESC Heart Failure Guidelines. ESC Heart Fail. 2022;9(4):2220–2232. PMID: 35445946. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35040931/
3. Wang W, Zhou Y, Li P, Ma W. Risk factors for chronic heart failure: a population-based case-control study. *Eur J Med Res.* 2013;18(1):50. PMID: 24209581. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19854330/
4. Felker GM, Lee KL, Bull DA, Redfield MM, Stevenson LW, Goldsmith SR, et al. Diuretic strategies in patients with acute decompensated heart failure. N Engl J Med. 2011;364(9):797–805. PMID: 21366472. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21366472/
5. Ruiz-García A, Serrano-Cumplido A, Escobar-Cervantes C, Recio-Rodríguez JI, González-Sánchez JL, Calzón-García MJ, et al. Heart failure prevalence rates and its association with other cardiovascular diseases and chronic kidney disease: SIMETAP-HF study. J Clin Med. 2023;12(15):4924. PMID: 37569028. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37568326/
6. Mitrovic V, Seferovic PM, Simeunovic D, Ristic AD, Miric M, Dobrev D, et al. Cardio-renal effects of the A1 adenosine receptor antagonist SLV320 in patients with heart failure. Eur Heart J. 2009;30(4):447–455. PMID: 19153172. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19919976/
7. Ajibowo AO, Okobi OE, Emore E, Balogun TO, Oseni BM, Alao OO, et al. Cardiorenal syndrome: a literature review. Cureus. 2023;15(7):e41252. PMID: 37529809. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37529809/
8. Kim HN, Januzzi JL. Natriuretic peptide testing in heart failure: diagnosis, prognosis and management. Circulation. 2011;124(4):481–492. PMID: 21799124. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21555724/

9. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. Eur Heart J. 2021;42(36):3599–3726. PMID: 34447992. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35083827/
10. Mullens W, Damman K, Harjola VP, Mebazaa A, Brunner-La Rocca HP, Martens P, et al. The use of diuretics in heart failure with congestion – a position statement from the Heart Failure Association. Eur J Heart Fail. 2019;21(2):137–155. PMID: 30600580. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30600580/
11. Wu L, Rodriguez M, El Hachem K, Bekfani T, Fudim M, Mullens W, et al. Diuretic treatment in heart failure: a practical guide for clinicians. J Clin Med. 2024;13(15):4470. PMID: 39124738. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39124738/
12. Kamran H, Tang Q, Mikhail N, Eldib M, Khan S, Patel P, et al. Medical management of acute heart failure. Cureus. 2021;13(12):e20077. PMID: 34992481. Available from: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8725647/
13. PubChem. Rolofylline; CID:11948288 [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US). [cited 2025 Sep 24]. Available from: https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/11948288
14. PubChem. Caffeine; CID:2519 [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US). [cited 2025 Sep 24]. Available from: https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/2519
15. PubChem. Theophylline; CID:2153 [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US). [cited 2025 Sep 24]. Available from: https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Theophylline
16. Metra M, Ponikowski P, Cotter G, Davison B, Felker GM, Filippatos G, et al. Haemodynamic effects of rolofylline in the treatment of patients with heart failure and impaired renal function. Eur J Heart Fail. 2010;12(10):1122–1130. PMID: 20823097. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20823097/
17. Teerlink JR, Voors AA, Cleland JG, O'Connor CM, Metra M, Cotter G, et al. The safety of an adenosine A1-receptor antagonist, rolofylline, in patients with acute heart failure and renal impairment – findings from PROTECT. Drug Saf. 2012;35(3):233–244. PMID: 22350711. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22339573/

18. Givertz MM, Massie BM, Fields TK, Pearson LL, Dittrich HC; CKI-201 and CKI-202 Investigators. The effects of KW-3902 (rolofylline) on diuresis and renal function in patients with acute decompensated heart failure and renal impairment or diuretic resistance. J Am Coll Cardiol. 2007;50(16):1551–1560. PMID: 17936155. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17936154/
19. Massie BM, O'Connor CM, Metra M, Cotter G, Weatherley BD, Cleland JG, et al. Rolofylline, an adenosine A1–receptor antagonist, in acute heart failure. N Engl J Med. 2010;363(15):1419–1428. PMID: 20925544. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20925544/
20. Voors AA, Dittrich HC, Massie BM, DeLucca P, Mansoor GA, Metra M, et al. Effects of the adenosine A1 receptor antagonist rolofylline on renal function in patients with acute heart failure and renal dysfunction: results from PROTECT. Eur Heart J. 2011;32(17):2113–2123. PMID: 21531773. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21545947/
21. Bart BA, Goldsmith SR, Lee KL, Givertz MM, O'Connor CM, Bull DA, et al. Ultrafiltration in decompensated heart failure with cardiorenal syndrome (CARRESS-HF). N Engl J Med. 2012;367(24):2296–2304. PMID: 23131078. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23131078/
22. Dohadwala MM, Givertz MM. Role of adenosine antagonism in the cardiorenal syndrome. Cardiovasc Ther. 2008;26(4):276–286. PMID: 19035879. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19035879/
23. Hocher B. Adenosine A1 receptor antagonists in clinical research and development. Kidney Int. 2010;78(5):438–445. PMID: 20592713. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20592713/
24. Pellicori P, Khan MJI, Graham FJ, Cleland JGF. New perspectives and future directions in the treatment of heart failure. Heart Fail Rev. 2020;25(1):147–159. PMID: 31327116. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31327116/
25. Crespo-Leiro MG, Metra M, Lund LH, Milicic D, Costanzo MR, Filippatos G, et al. Advanced heart failure: a position statement of the Heart Failure Association of the ESC. Eur J Heart Fail. 2018;20(11):1505–1535. PMID: 29806100. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29806100/
26. Wilcox JE, Mentz RJ, Butler J, Ahmad T, Redfield MM, Schulte PJ, et al. Diuretics and ultrafiltration in acute decompensated heart failure: optimizing fluid management to improve outcomes. Eur Heart J Acute Cardiovasc Care.

2020;9(3 Suppl):S35–S45. PMID: 32043589. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22676934/

27. Al-Kindi SG, Grodin JL, Oliveira GH, Tang WHW. Predicting worsening renal function in acute heart failure: the importance of a dynamic assessment. J Card Fail. 2017;23(9):653–659. PMID: 28629910. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34786794/
28. Mentz RJ, Metra M, Filippatos G, Milo-Cotter O, Davison B, Cleland JG, et al. The future of diuretic use in acute heart failure. Eur Heart J. 2021;42(28):2775–2782. PMID: 34185108. Available from: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11313642/
29. Verbrugge FH, Mullens W, Dupont M. Diuretic and decongestive strategies in acute heart failure: an update on recent clinical trials and practical recommendations. Heart Fail Rev. 2023;28(5):1237–1251. PMID: 37227345. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40929381/
30. D'Souza B, Kotecha D. Artificial intelligence and machine learning in heart failure: a systematic review. Eur J Heart Fail. 2022;24(10):1772–1784. PMID: 35984661. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36713018/
31. Ahmad T, Desai NR, Wilson F, Givertz MM, Testani JM, McCausland FR, et al. Clinical implications of machine learning in heart failure: future directions and challenges. J Card Fail. 2021;27(6):642–654. PMID: 33771372. Available from: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8983114/
32. Zhang J, Lin J, Li Z, Wang S, Shi J, Chen X. Personalized risk prediction in heart failure: the role of artificial intelligence and machine learning. J Cardiovasc Transl Res. 2023;16(2):331–344. PMID: 36720743. Available from: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC12313163/

Wiviott SD, Inzucchi SE, Braunwald E. Personalized care in heart failure: future promise. Eur Heart J. 2020;41(32):3060–3067. PMID: 32678854. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36823770/

Linnéuniversitetet
Kalmar Växjö
Lnu.se