

# NEFROMEDIA

Vol 5

2013

Nr 6

Nefromedia är en tidskrift om dialys och njursjukvård, utgiven av Fresenius Medical Care Sverige AB. Refererade artiklar är publicerade i erkända internationella medicinska facktidskrifter.



Daglig HD gav ökad dödlighet ♦ Njurar kan doneras efter hjärtstopp ♦ AV-fisteln kan vara bra för hjärtat ♦ EDTA:s njurregister har brister ♦ Terapi vid SLE-nefrit Dold övervätskning ger ökad dödlighet i dialys ♦ Hög höjd påverkar njurarna

# Studie fann att daglig HD gav högre mortalitet än tre dialyser per vecka

Trots att flera miljoner patienter fått kronisk dialys sedan starten för 50 år sedan vet vi ännu inte hur många behandlingar per vecka som ger bäst överlevnad. En registerstudie gav det oväntade resultatet att daglig HD på dialysmottagning gav högre mortalitet än behandling tre gånger per vecka. Stefan Jacobson sammanfattar.

Bland de olika orsaker som föreslagits ligger bakom den höga mortaliteten bland patienter i dialys nämnts otillräcklig dialysdos, övervätskning med hjärtsvikt, hyper- och hypotoni, malnutrition m.m. I tidigare observationsstudier har man funnit att patienter som får HD 2–3 timmar per gång, sex dagar per vecka, har ett ökat clearance för lågmolekylära ämnen, förbättrad volyms-, blodtrycks- och vätskekontroll, mindre risk för vänsterkammahypertrofi, förbättrade fosfatvärden och en ökad livskvalitet jämfört med patienter som får HD tre gånger per vecka.

I syfte att ytterligare försöka belysa de goda effekter daglig HD kan ha på överlevnad jämfört med HD tre gånger per vecka, genomfördes en stor registerstudie i vilken man jämförde 318 patienter med HD sex gånger per vecka på dialysmottagning i Frankrike, USA och Kanada med 575 patienter med HD tre gånger per vecka från samma länder.

## Ingen skillnad vid studiens start

Det var ingen skillnad mellan grupperna vid start av studien avseende ålder, kön, tid med dialys eller förekomst av diabetes eller hjärt-kärlsjukdom. Patienterna följdes under i medeltal 1,5 år, motsvarande 1 382 patientår. Under observationstiden avled 63 av 318 patienter med daglig HD (16 dödsfall per 100 patientår) jämfört med 107 av 575 patienter med konventionell dialys (11 dödsfall per 100 patientår).

I en statistisk multivariat modell var risken för död 1,3 gånger högre vid daglig dialys jämfört med vid konventionell dialys ( $p=0,034$ ). Transplantationsfrekvensen under uppföljningstiden var lika i grupperna. Av de patienter som ordinerats daglig HD på dialysmottagning bytte 97 av 318 patienter behandling till konventionell HD tre gånger per vecka under uppföljningstiden.

## Fyndet var oväntat

Fyndet att patienter med daglig HD på dialysmottagning hade högre risk för mortalitet än patienter som hade HD tre gånger per vecka var oväntat. Jämfört med tidigare studier har denna registerstudie flera fördelar eftersom den grundar sig på ett stort antal patienter från flera olika länder. Dessutom var majoriteten av patienterna med daglig HD konsekutiva, dvs de var inte en selekterad subgrupp av "överlevare". I studien använde man också en statistisk metodik som minimerar risken för effekter av selektion av patienter. Studien har också en rad brister som t ex att det är en registerstudie som inte är randomiserad. I studien fanns inte heller uppgifter om lab-data vid studiens start, blodtrycksnivåer, komorbiditeters svårighetsgrad, socioekonomiska faktorer och restnjurfunktion. Inte heller var typen av kärlaccess känd för samtliga patienter. Den viktigaste begränsningen

är dock att man inte vet varför vissa patienter valdes ut för att få daglig dialys. Om det var de sjukaste patienterna som fick daglig HD som en "sista chans" kan patienter med hög risk ha selekterats för daglig dialys. Så kan ha varit fallet för patienter behandlade i Frankrike. Vad som dessutom är okänt är om patienter som ordinerades HD sex gånger per vecka verkligen fick denna behandling under hela observationstiden.

## Vad kan orsaka negativa effekter?

Vad kan då ha orsakat de negativa effekterna av daglig dialys? Författarna spekulerar i att en mer frekvent exposition för dialysvätska kan ha orsakat en lågradig inflammation och att ett ökat antal dialyser kan påverka hjärtfunktionen negativt. Problemen med kärlaccesser kan öka av frekventa punktioner och medföra att risken för byte till centrala dialyskatetrar ökar med tiden. Daglig HD kan medföra en ökad förlust av vattenlösliga vitaminer samt ökade blodförluster som kan behöva behandlas med högre doser erythropoesstimulerande läkemedel (ESL) och intravenöst järn, som bägge visat sig vara förenat med ökad mortalitet.

När styrkor och svagheter i registerstudien sammanvägts kvarstår observationen att patienter som ordinerades HD sex gånger per vecka på dialysmottagning hade signifikant högre risk för mortalitet jämfört med de patienter som hade konventionell dialys. Det är viktigt att komma ihåg att den randomiserade Frequent Hemodialysis Network Study visade att patienter som får daglig HD på dialysmottagning har signifikant bättre livskvalitet jämfört med de som får konventionell dialys. Denna "mjuka" effektparameter bör vägas in i den sammanfattande bedömningen om vilka patienter som kan ha glädje av mer frekvent dialys.

En randomiserad kontrollerad studie behövs för att vi ska få säkra evidens om den höga risken för mortalitet hos dialyspatienter kan minskas när dialysfrekvensen ökas.

Källa: Suri RS et al. *Kidney Int* 2013; 83: 300–307.



Nefromedia är en tidskrift för information om dialys och njursjukvård, utgiven av Fresenius Medical Care Sverige AB. Refererande artiklar är publicerade i erkända internationella medicinska facktidskrifter. Urvalet av artiklar och referatets utformning har ingen anknytning till Fresenius Medical Care Sveriges kommersiella intressen.

**Ansvarig utgivare:** VD Fredrik Gustafsson  
**Redaktör:** Dr Nils Grefberg  
**Redaktion:** Prof Stefan H Jacobson  
 Leg. sjuksköterska  
 Michael Hartman  
**Adress:** Fresenius Medical Care  
 Sverige AB  
 Box 458  
 S-192 51 Sollentuna  
 08-594 77 600  
**Telefon:** 08-594 77 600  
**Fax:** 08-594 77 620  
**Epost:** sverige@fmc-ag.com  
**Hemsida:** www.fmc-ag.se  
 ISSN-1652-2710 Digital Center AB 2013

# Dold övervätskning en “Major Killer”

Orsakerna till den höga dödligheten vid njursvikt och i dialys är föremål för ständig debatt. Allt fler studier pekar nu på vätskeöverskott som en viktig orsak, både före och efter start av dialys. Franska och tyska experter kallar vätskan för en “Major Killer”.

Den höga dödligheten i hjärt-kärlsjukdom bland patienter med njursvikt, både före och efter start av dialys, dominerar debatten i de njurmedicinska facktidsskrifterna. Ämnet är också ett ständigt återkommande tema på kongresser. Senast på EDTA i Paris 2012 handlade kongressens för- och emot-debatt om vad som är viktigast att avlägsna, salt och vätska eller uremiska toxiner (se Nefromedia vol 5 nr 2 sid 2). På senare tid har allt fler studier fokuserat på överskott av vätska som orsak till hypertoni, hjärt-kärlsjukdom och hög dödlighet.

Även patienter med kronisk njursvikt som inte startat dialys har en kraftigt ökad förekomst av hjärt-kärlsjukdom. En viktig bakomliggande faktor är att njursvikt leder till svårbehandlad hypertoni som skadar hjärta och blodkärl. Det finns studier som visat att god kontroll av blodtrycket är viktigt för att bevara den kvarvarande njurfunktionen. Men vilken roll spelar vätskeöverskott vid svårbehandlad hypertoni hos patienter med måttlig njursvikt?

## Måttlig njursvikt och hypertoni

I en studie från Spanien ingick 50 patienter med måttlig njursvikt och svårbehandlad hypertoni<sup>1</sup>. GFR var i medeltal  $50 \pm 22$  ml/min, åldern var i medeltal 68 år, 68 % var män och 58 % hade diabetes. Antalet blodtryckssänkande preparat var i medeltal 3,8.

Med bioimpedans konstaterades att 30 av de 50 patienterna hade ökad extracellulär vätskevolym. Patienter med diabetes och proteinuri hade ökad risk för att ha överskott av vätska. Med ökad diuretika-behandling kunde vätskeöverskottet minskas med 1,9 l i medeltal vilket resulterade i en signifikant sänkning av det systoliska blodtrycket under den sex månader långa uppföljningstiden. GFR påverkades inte.

Forskarnas slutsats blev att vätskeöverskott är vanligt vid måttlig njursvikt. Det är viktigt att upptäcka eftersom behandlingen då bör inriktas på diuretika.

## Tassin är känt för låg mortalitet

Dialyskliniken i Tassin i Frankrike är sedan decennier känd för att patienterna i HD har en mycket låg mortalitet. Orsaken anses vara ett målmedvetet arbete för att korrigera patienterna vätskeöverskott. Med långa dialyser, saltfattig kost, utsättning av blodtryckssänkande läkemedel och långsam sänkning av vikten med hjälp av UF när man en korrekt torrsvikt, dvs normal vätskebalans.

I en studie publicerad i EDTA:s tidskrift *Nephrology Dialysis Transplantation* jämfördes 50 HD-patienter i Tassin med 158 patienter på en dialysmottagning i Giessen i Tyskland<sup>2</sup>. Med bioimpedans före dialys kunde man bekräfta att flertalet av Tassin-patienterna inte hade något vätskeöverskott. Av patienterna i Giessen hade 123 väsentligen normal vätskebalans mätt med bioimpedans, medan 35 hade tecken till övervätskning. De med och utan övervätskning skilde sig inte åt avseende andra faktorer som påverkar mortaliteten vid dialys.

## Vätskeöverskott gav ökad mortalitet

Uppföljningstiden var 6,5 år och patienterna från Tassin fungerade som referensgrupp. Forskarna fann att patienter i Giessen utan övervätskning hade samma överlevnad som patienterna i Tassin medan de med överskott på vätska hade en signifikant ökad total mortalitet. Det var ingen skillnad i viktuppgång mellan behandlingarna för patienter i Giessen med och utan tecken till överskott på vätska. Forskarna tolkning av detta är att de övervätskade patienterna hade ett kroniskt överskott på vätska.

## “Major Killer”

I sin slutsats framför forskarna ett tydligt budskap: Vätskeöverskott har ett mycket högt prediktivt värde för total dödlighet och verkar vara en “Major Killer” bland patienter i dialys. Patienterna kan ha stor nytta av aktivt arbete mot vätskeöverskott.

Artikeln från Tassin och Giessen kommenteras i en ledare av Dr Bernard

Canaud, en ledande dialyseexpert<sup>3</sup>. Han påpekar att det i dialysens barndom på 1960-talet inte fanns effektiva blodtryckssänkande läkemedel. På den tiden reglerades blodtrycket istället med saltfattig kost, långa dialyser med långsam UF och låg natriumnivå i dialysvätskan. När antalet patienter i dialys ökade under 1970-talet kortades behandlingstiderna av praktiska skäl. Vikten av saltrestriktion glömdes bort och högt blodtryck sänktes med läkemedel i stället för att sträva efter en korrekt torrsvikt.

## Inga effekter av blodtrycksläkemedel

Dr Canaud nämner att det inte finns någon välgjord vetenskaplig studie som visat gynnsamma effekter av blodtryckssänkande läkemedel vid dialys. Däremot har flera undersökningar visat att UF som korrigerar övervätskning leder till positiva effekter, t ex:

- Sänkt blodtryck
- Minskad vänsterkammarmassa
- Minskad mikroinflammation
- Förbättrad överlevnad

En studie av HD-patienter med hypertoni visade tydligt att det var bättre att sänka torrsvikten med UF än att skriva ut blodtryckssänkande läkemedel. Någon prospektiv randomiserad och kontrollerad studie om effekten av effektiv kontroll av övervätskning finns dock inte.

Ledaren avslutas med påpekande att vi nu har tillgång till bioimpedans som på ett enkelt sätt kan ge ett mått på graden av övervätskning.

*Kommentar:* I början av 1990-talet introducerades Kt/V som mått på dialysdosen. Många patienter identifierades med låga värden och fick sin dialysbehandling intensifierad. Förhoppningen är att vi med bioimpedans nu kan identifiera patienter med dolt vätskeöverskott, både predialyspatienter och dialyspatienter, och att deras prognos ska förbättras av ökad diuretika-behandling respektive korrigerad torrsvikt.

*Kallor:* 1. Verdalles U et al. *Nephrol Dial Transplant* 2012; 27: (Suppl 4) iv31–iv35  
2. Chazot C et al. *Nephrol Dial Transplant* 2012; 27: 2404–2410.  
3. Canaud B, Lertdomrongluk P. *Nephrol Dial Transplant* 2012; 27: 2140–2143.

Nils Grefberg

# Kort rapport

## Europa saknar fungerande njurregister

I senaste numret av det europeiska dialys- och transplantations-sällskapet EDTA:s tidskrift *Clinical Kidney Journal* presenteras årsrapporten för dialys och transplantation i Europa. Rapporten är intressant på flera sätt men avslöjar tyvärr att det europeiska samarbetet har stora brister. Dels är de data som presenteras flera år gamla och avser förhållandena 2010, dels saknas uppgifter från nio länder, t ex Bulgarien, Irland, Ungern, Vitryssland och Schweiz. Anmärkningsvärt är att även Tyskland, med 81 miljoner invånare, tillhör listan över länder med "No data available".

Flera länder rapporterar data uppdelade på regionala register, men från både Italien och Spanien är inte alla regioner representerade. Två länder som delvis ligger i Asien, Turkiet och Ryssland, rapporterar till EDTA liksom även Israel. Vissa länder rapporterar data för individuella patienter medan andra redovisar summeringar, t ex av antal patienter, köns- och åldersfördelning och behandlingsformer.

I rapporten ingår sammanlagt 52 databaser från 29 länder som har en total befolkning på 743,7 miljoner. Siffrorna för incidens (start av behandling) avser 2010 och prevalens (patienter i behandling) avser förhållandet 31 december 2010. Data presenteras bl a som antal patienter per miljon invånare (pmp).

Under 2010 påbörjade 9 1798 patienter behandling med dialys eller transplantation vilket ger en incidens på 123 pmp. Högst incidens rapporterades från Turkiet med 252 pmp följt av Portugal och Tjeckien. Sverige rapporterade 121 pmp. Montenegro, Ukraina och Ryssland rapporterade en incidens under 50 pmp.

Låg incidens brukar anses tyda på en dåligt fungerande njursjukvård där inte alla patienter med kronisk njursvikt erbjuds dialys. Men låga tal kan även till viss del förklaras av god förebyggande vård av t ex hypertoni och diabetes, som gör att färre drabbas av kronisk njursvikt. Vad gäller länder som Ryssland och Ukraina tyder de låga siffrorna dock på att inte alla patienter med njursvikt erbjuds dialys. Sannolikt är det äldre

patienter som ibland nekas behandling. Det kan styrkas av att medelåldern vid start av behandling var 48,9 år i Ryssland, att jämföra med t ex Belgiens 69,8 år.

Antalet patienter behandlade med dialys eller transplantation 31 december 2010 var 551 005, vilket ger prevalensen 741 pmp. Sveriges prevalens var 909 pmp. Portugal, Belgien och Spanien rapporterade hög prevalens medan Ryssland och Ukraina hade de lägsta siffrorna.

HD är den helt dominerande formen av dialys. För PD rapporteras hög andel från den spanska regionen Galicien och från Danmark och Sverige medan bl a Ryssland noterar låg användning av PD.

Antalet rapporterade transplantationer under 2010 var 21740 vilket blir 19,2 pmp. I Sverige gjordes 369 ingrepp vilket motsvarar 39 pmp. Den högsta andelen transplantationer noterades i några av de spanska regionerna. Länder med hög andel levande givare var Sverige, Danmark, Nederländerna, Storbritannien och Nordirland.

Det var 19 register i 12 länder som rapporterade individuella patienter. Med data för åren 2001 till 2008 kunde man räkna ut överlevnaden för olika grupper. För patienter i dialys var 5-årsöverlevnaden 38,6%. För transplanterade patienter var 5-årsöverlevnaden 86,6% för de med njure från avliden donator och 94,1% med levande givare.

Trots bristerna i EDTA-rapporten kan man notera vissa mönster. Vården av patienter med kronisk njursvikt tycks fungera bra i stora delar av Europa med undantag för vissa av de östra delarna. Länder från det forna Sovjet, t ex Ryssland och Ukraina, förefaller ha en njursjukvård som liknar den vi hade i Sverige på 1970-talet, med få och unga patienter i dialys och låg andel med diabetes som diagnos. Även andra länder som tidigare tillhörde östblocket, t ex Rumänien och Bulgarien, förefaller ha en sämre njursjukvård än övriga delar av Europa.

Artikeln består till stora delar av tabeller och innehåller få kommentarer. Att länder som Tyskland och Schweiz inte deltar och att data saknas från delar av Italien och Spanien kommenteras inte.

Källa: *Kramer A et al. Clin Kidney J* 2013; 6: 105–115.  
Rapporten finns även tillgänglig på: [www.era-edta-reg.org](http://www.era-edta-reg.org)

## Njurar donerade efter hjärtstopp kan ge goda resultat

Transplantationskirurgin är helt beroende av att organ tas tillvara från avlidna. När verksamheten startade i Sverige för cirka 50 år sedan baserades dödsbegreppet på hjärtat. Patienten ansågs vara i livet så länge hjärtat slog. Tillvägagångssättet vid donation var då att man efter konstaterad hjärndöd förde den blivande donatorn till en operationssal, varefter respiratorn stängdes av. När pulsen inte längre kunde palperas startade uttagsoperationen. Eftersom ingreppet tog viss tid kom njurarna att utsättas för det som kallas varm ischemitid, dvs tiden från det att cirkulationen upphör till dess att njurarna är uttagna och genomspolade med en kall näringslösning.

Sverige införde begreppet hjärndöd 1 januari 1988. Enligt lagen inträffar döden när "hjärnans samtliga funktioner totalt och oåterkalleligen fallit bort". Lagen innebär att en uttagsoperation kan påbörjas med pågående respiratorbehandling och fungerande hjärta. Det gör att varm ischemitid undviks vilket ger bättre kvalitet på de organ som doneras.

Bristen på organ är det största hindret för transplantationskirurgins utveckling. Ett sätt att öka antalet donatorer är att även acceptera patienter som inte avlider under pågående respiratorbehandling på IVA. Organen tas alltså tillvara efter det att hjärtat slutat slå, vilket kallas Non-heart-beating donation eller Donation after Cardiac Death (DCD). Det kan t ex röra sig om en patient med stor hjärnblödning som avlider av ett förväntat hjärtstillestånd. Vid Non-heart-beating donation indelas de avlidna patienterna i sk Maastricht-kategorier:

1. Död vid ankomst till sjukhus
2. HLR utan framgång
3. I väntan på hjärtstillestånd
4. Hjärtstillestånd efter hjärnstamsdöd
5. Hjärtstillestånd, ineliggande patient

Kategori 1, 2 och 5 betecknas som okontrollerad donation och 3 och 4 som kontrollerad donation.

I Storbritannien har man sedan länge accepterat donatorer med cirkulationsstillestånd vilket lett till en betydande ökning av antalet tillvaratagna organ. Mer än en tredjedel av njurarna från avlidna kommer från Non-heart-beating donation.

Det nya förhållningssättet innebär att njurarna utsätts för varm ischemitid, vilket har väckt frågor om huruvida detta leder till försämrad kvalitet på de donerade njurarna och därmed sämre transplantationsresultat. En studie som nyligen publicerades i *The Lancet* ger dock lugnande besked.

Ur det brittiska transplantationsregistret identifierades vuxna patienter som åren 2005 till 2010 genomgått njurtransplantation med njure från avliden donator. Av dessa kom 1768 njurar från kontrollerad Non-heart-beating donation, dvs Maastricht-kategori 3 och 4. Den varma ischemitiden varierade mellan 11 och 17 minuter och var i medeltal 14 minuter. De övriga 4 127 njurarna hade tillvaratagits från donatorer med hjärndöd.

Tre år efter transplantationen fungerade cirka 90 % av njurarna och det var ingen skillnad mellan de som kom från donatorer med hjärtstillestånd jämfört med hjärndöd. Njurar från donator äldre än 60 år gav sämre resultat än njurar från donator yngre än 40 år, men inte heller här var det någon skillnad mellan Non-heart-beating donation och donation efter hjärndöd.

Det kanske viktigaste fyndet gjordes när man studerade effekten av den kalla ischemitiden, dvs tiden från det att njuren kylts till dess att den opererats in i mottagaren. För njurar från donatorer med cirkulationsstillestånd gav kall ischemitid över 24 h sämre resultat än kall ischemitid under 12 h.

De brittiska forskarna drar slutsatsen att njurar som tas tillvara vid kontrollerad Non-heart-beating donation är lämpliga för transplantation, men man bör undvika lång kall ischemitid.

*Kommentar:* Non-heart-beating donation förekommer inte i Sverige idag. Regeringen har dock nyligen tillsatt en donationsutredning som bl a ska se över lagstiftningen, t ex vad avser tillvaratagande av organ efter hjärtstopp. Slutrapporten ska lämnas till regeringen senast 1 januari 2015.

*Källa.* Summers D. et al. *Lancet* 2013; 381: 727–734.

### Mykofenolat eller cyklofosamid vid svår SLE-nefrit?

Den traditionella terapin vid allvarlig SLE-nefrit (WHO klass IV eller V med njursvikt) är behandling med cyklofos-

amid (Sendoxan) antingen intravenöst eller peroralt under cirka 3–6 månader, följt av behandling med azatioprin (Imurel) och kortison under en lång tid, oftast flera år. Under senare år har behandling med mykofenolatmofetil (t ex T Cellcept) använts som ett alternativ till cyklofosamid eftersom den sistnämnda behandlingen ofta har biverkningar i form av förändringar i blodbild, risk för allvarliga infektioner, håravfall och malignitet.

Behandling med mykofenolat har visat sig vara lika effektivt som cyklofosamid när det gäller att inducera remission av den akuta sjukdomsbilden, framförallt hos patienter med en sjukdomsaktivitet som, med ledning av njurfunktion och graden av proteinuri, bedöms vara mild till måttlig. För patienter med allvarlig SLE nefrit och kraftigt påverkad njurfunktion har många förordat fortsatt användning av Sendoxan intravenöst som ett effektivt förstahandsalternativ.

I den randomiserade kontrollerade Aspreva Lupus Management Study (ALMS) som publicerades 2009, ingick 370 patienter som randomiserades till induktionsbehandling med antingen mykofenolat i dosen 2–3 g/dag eller intravenös cyklofosamid 0,5–1 g/m<sup>2</sup> varje månad under sex månader. Studien visade att de två preparaten var lika effektiva för att uppnå remission av akut SLE-nefrit.

Nu har en substudie ur ALMS presenterats i vilken endast patienter med eGFR <30 ml/minut per 1,73 m<sup>2</sup> ingick. Det var 32 patienter som uppfyllde detta kriterium och 20 av dem hade randomiserats till mykofenolat och 12 till cyklofosamid. Behandlingsgrupperna skiljde sig inte åt vid studiens start. Även i denna grupp patienter, med nedsatt njurfunktion och akut SLE-nefrit, var behandlingseffekten med mykofenolat och cyklofosamid densamma. Njurfunktionen förbättrades signifikant snabbare i mykofenolat-gruppen jämfört med dem som fick cyklofosamid.

Även om detta är en subgruppsanalys och patientmaterialet är litet är studien viktig eftersom den är randomiserad i en grupp patienter med svår SLE-sjukdom. En annan kritik är att uppföljningstiden var kort, bara sex månader.

Mycket data talar idag för att mykofenolat kan vara förstahandsbehandling av patienter med SLE nefrit och denna

studie indikerar att så även är fallet för de sjukaste patienterna. Kunskapen om den optimala dosen, behandlingstidens längd och tiden för nedtrappning av mykofenolat är dock fortfarande bristfälligt.

*Källa:* Walsh M et al. *Am J Kidney Dis*, 2013, 61: 710–715.

### Att bo på hög höjd kan vara skadligt för njurarna

Hög höjd definieras som mer än 2 400 m över havets nivå. Av jordens befolkning lever 140 miljoner, cirka 2 %, på hög höjd. Dessa befolkningar är koncentrerade till tre regioner: Himalaya, Etiopiens högländ och Anderna. På hög höjd är halten av syre lägre än normalt vilket innebär att de som bor på denna höjd lever med ständig hypoxi, dvs syrebrist. Detta får konsekvenser för många av kroppens funktioner, inte minst njurarna, vilket har belysts i en översiktsartikel skriven av forskare från Lima i Peru och från ett universitet i USA.

De tre befolkningsgrupperna som lever på hög höjd finns alltså i tre olika delar av världen. De i Etiopien och Himalaya har levt längst tid på hög höjd och man har konstaterat att de utvecklat genetiska förändringar som gjort att de anpassat sig till den låga syrehalten. Trots den höga höjden har de t ex normalt blodvärde och normal syremättnad i blodet. Andra studier har visat att tibetaner tar djupare andetag i vila än de som inte bor på hög höjd.

Andernas befolkning, som har levt mindre än 10 000 år på hög höjd, saknar en del av den genetiska anpassning till låg syretillgång som man funnit hos de som bor i Himalaya och Etiopien. Andernas befolkning har t ex högt Hb, ofta med hematokrit över 75 % (normalvärdet är 40–50 %). Vidare noteras låg syremättnad i blodet.

Många individer som lever på hög höjd utvecklar höghöjdsjuka (Chronic Mountain Disease). Detta tillstånd kännetecknas av högt blodvärde, pulmonell hypertension och hyperviskositet, dvs att blodet är trögflytande. Andra förändringar som orsakas av att bo på hög höjd är förhöjda nivåer av urinsyra, dvs urat. Man tror att produktionen av urat ökar till följd av vävnadshypoxi.

En intressant observation är att de som lever på hög höjd verkar ha minskad

*Fortsättning sid 7*

# Internationell kongress om vaskulär access för dialys hölls i Prag

AV-fisteln är inte skadlig för hjärtat utan har istället så gynnsamma effekter att den bör provas som behandling vid hjärtsvikt. Detta budskap framfördes på VAS 2013 där även en efterundersökning av SHARP-studien presenterades. Den visade att statiner saknar positiva effekter på AV-fistlar. Dr Nils Grefberg rapporterar från mötet i Prag.

The Vascular Access Society (VAS) bildades 1997, med syftet att främja och genomföra forskning om vaskulär access för dialys. Föreningen samarbetar med The Vascular Access Society of the Americas och The Japanese Society for Dialysis Access. VAS är en multidisciplinär förening som vänder sig till bland annat kärlkirurger, nefrologer, dialys-sköterskor och röntgenläkare.

## Historiska aspekter på access

Tillgång till blodbanan är en förutsättning för HD. Varken AV-fistel eller CDK fanns i dialysens barndom när pionjären Willem Kolff startade den första patienten i kronisk dialys 1943. Det var den 29-åriga lärarinnan Janny Schriver, som led av svår kronisk njursvikt till följd av glomerulonefrit. Hon genomgick tolv dialysbehandlingar under en period på sex veckor. Inför varje dialys tillkallades en kirurg som frilade en ven, som bara kunde användas till en behandling. Efter den elfte behandlingen var alla vener förbrukade och man gjorde ett försök med en artär, vilket resulterade i en svår blödning. Eftersom det inte längre fanns några blodkärl att använda upphörde behandlingarna och Janny Schriver avled av uremi.

Under hela 1950-talet gavs HD via frilagda vener som bara kunde användas till en behandling. Dialys gavs därför enbart vid akut njursvikt, i väntan på

att njurarna skulle återta sin normala funktion.

Dialys vid kronisk njursvikt blev möjligt först i början av 1960-talet, sedan Dr Belding Scribner i USA konstruerat den shunt som kom att kallas Scribner-shunt (se bild). Den låg synlig på underarmen och bestod av två tunna slangar av teflon som opererades in i en artär respektive en ven. Mellan behandlingarna var shunt "rundkopplad" med ett U-format mellanstycke. Vid behandlingarna kopplades dialysmaskinens artär- och venslang till shunt. Belding Scribner startade 1962 världens första dialysmottagning för patienter med kronisk njursvikt.

Shuntar för dialys ledde dock till stora problem med t ex blödningar och kärlstenoser. Två läkare i New York, Michael Brescia och James Cimino, hade lyckats ge dialys genom att stasa två perifera vener. Problemet var att venerna hade lågt flöde. Brescia och Cimino vände sig till kirurgen Keith Appel med förslaget att man med en anastomos mellan en artär och en ven skulle öka flödet i venen. AV-fisteln introducerades 1966 men det dröjde innan den blev accepterad.

## Utvecklingen av dialys i världen

VAS 2013 hölls i Prag i april. Mötet samlade 575 deltagare från 55 länder.

Det första föredraget handlade om utvecklingen av dialys i världen. Man beräknar att det nu finns 2,8 miljoner patienter som lever med dialys eller med en transplanterad njure. Den årliga tillväxten beräknas till 6–7 % och sker främst i länder där dialys tidigare varit ovanligt, t ex Indien och Kina. De tre regioner där dialys sedan länge är en etablerad behandling, Europa, USA och Japan, har fortfarande över 50 % av världens dialyspatienter. Här sker dock ingen större tillväxt.

Det är tre faktorer som ligger bakom mycket av ökningen av dialyspatienter i världen; diabetes, hypertoni och stigande ålder. Dessa tre faktorer utgör ett problem för kärlkirurgin eftersom de leder till ateroskleros som försvårar möjligheterna att få en bra AV-fistel.

## Undersökningar av AV-fistlar

De bildundersökningar som är aktuella för AV-fistlar är; ultraljud, flebografi och MR. Ultraljud har många fördelar men kan inte användas för att kartlägga centrala kärl. Vid misstanke om en central stenosis kan flebografi bli aktuellt vilket dock medför att patienten utsätts för röntgenkontrast. Även MR med gadolinium bör undvikas med tanke på risken för den allvarliga biverkningen nefrogen systemisk fibros. Nya MR-metoder är dock under utveckling. Enligt föredrags-hållaren leder preoperativt ultraljud till fler primärt fungerande fistlar och till att fler mögnar så att de går att använda.

Ultraljud med doppler kan identifiera stenoser preoperativt, som sedan kan dilateras under operationen. Värdet av preoperativt ultraljud har dock ifrågasatts. I en engelsk studie som presenterades ingick 97 patienter som remitterats för anläggning av AV-fistel. Hälften randomiserades till att genomgå duplex-ultraljud rutinmässigt och de övriga undersöktes med denna metod bara om det ansågs nödvändigt. Effektmåttet var funktionen i AV-fisteln efter 30 dagar. Forskarna fann inga skillnader mellan grupperna och slutsatsen blev att man inte har någon nytta av duplex-ultraljud om den primära kliniska undersökningen visar goda kärlförhållanden.



Det har gått 50 år sedan Scribner-shunten gjorde kronisk dialysbehandling möjlig.

### När är AV-fisteln mogen för punktion?

Ofta rekommenderas ett intervall på 4–6 veckor från operation till första punktion. Det är viktigt att inse att det inte bara är flödet som ska öka, det tar även tid innan venen arterialiserar, dvs mer liknar en artär, och tål punktionerna.

Den svenske kärkirurgen Ulf Hedin berättade att den dilatation av venen som sker efter fistelanläggningen beror på fysiologiska förändringar som orsakas av det ökade blodflödet. Det krävs alltså ett högt flöde och Dr Hedin nämnde att om artären är dålig och inte ger ett bra flöde, tvekar han inte att använda ett graft. Flödet bör öka med 100 ml per vecka den första tiden efter anläggningen. Om flödet inte ökar kan det t ex finnas vengrenar som behöver ligeras.

### Fungerar AV-fisteln som ACE-hämmare?

En AV-fistel anses vara en belastning för hjärtat eftersom cirka 1 liter blod per minut shuntas från artärsidan till vensidan. Dr McIntyre, nefrolog från England, presenterade en överraskande och kontroversiell teori, nämligen att AV-fisteln tvärt om är gynnsam för hjärtat. Han påpekade att fisteln leder till en minskad perifer resistens och att det centrala ventrycket sjunker. Stora observationsstudier har visat att patienter med AV-fistel har lägre mortalitet än de med CDK och att även risken för hjärt-kärlsjukdom är mindre. Föredragshållaren menade att skillnaden i mortalitet inte bara beror på att CDK leder till ökad infektionsrisk utan att AV-fistelns gynnsamma effekter på hjärtat är en bidragande orsak. Han gick så långt som att föreslå att AV-fisteln bör provas som behandling av hjärtsvikt eller ischemisk hjärtsjukdom.

Detta förslag är kontroversiellt men intressant. Den etablerade behandlingen vid hjärtsvikt är ACE-hämmare, som bland annat leder till minskad perifer resistens. Möjligen skulle man alltså kunna säga att AV-fisteln fysiologiskt fungerar som en ACE-hämmare.

### Systemiska riskfaktorer för trombos

Det finns tre välkända faktorer som predisponerar för trombos i AV-fistlar; diabetes, högre ålder och rökning. Även faktorer som ökad inflammation och lågt s-albumin leder till ökad risk för trombotisering. Faktorer relaterade till dialysbehandlingen kan också påverka risken. En studie har visat att intensiv UF för att snabbt nå korrekt torrsvikt, och som gav upphov till blodtrycksfall,

ledde till fler sjukhusinläggningar för access-problem.

### Ny medicinsk behandling

Ett föredrag handlade om läkemedelsbehandling. Med möjligen ett visst undantag för fiskolja vid AV-fistlar med graft, finns ingen läkemedelsbehandling som visat effekt. Problemet är inte att blodet har en ökad benägenhet att koagulera utan så kallad neointimal hyperplasi, dvs tillväxt av celler i kärlväggen vilket leder till stenoser. Detta försöker man nu lösa med nya läkemedel, t ex Vascugel, som appliceras direkt på anastomosen vid operationen. De nya läkemedlen kan t ex tillföras i en tunn absorberbar duk som läggs runt anastomosen innan operationssåret sluts. Ett annat alternativ som prövas är elastas, under beteckningen PRT 201. Elastas bryter ner kroppens elastin. Via en något oklar mekanism tror man att detta kan minska den neointimala hyperplasien. I en liten klinisk studie badade man anastomosen i PTR 201 under 10 minuter innan operationen avslutades. Man fann att detta gav bättre mognad av AV-fisteln. En större studie av PTR 201 planeras.

### Konstgjorda blodkärl

Det finns två olika typer av konstgjorda humana blodkärl. Det ena är redan i bruk och är patientspecifikt eftersom det består av celler som skördats från patienten och sedan odlats på en cylinder. Även den andra typen odlas fram med hjälp av celler. De avlägsnas därefter så att man får ett rör av kollagen som kan användas ungefär som en graft. Förhoppningen är att kroppen ska reagera mindre mot ett kärl av human vävnad som kollagen än mot ett främmande material, t ex PTFE.

### Statiner har ingen effekt på AV-fisteln

I SHARP-studien från Oxford ingick 9 720 patienter med njursvikt som rando-



Gamla stadens torg i Prag.

miserades till blodfettsänkande behandling med simvastatin i kombination med ezetimib eller placebo. Den ursprungliga studien visade i korthet att patienter med måttlig njursvikt fick en signifikant minskning av hjärt-kärlsjukdom av aktiv behandling. Av patienterna i SHARP hade 2 352 en fungerande AV-fistel vid randomiseringen. Under fyra års uppföljning inträffade 743 access-komplikationer varav 355 i statin-gruppen och 388 i placebo-gruppen. Skillnaden var inte statistiskt signifikant.

Forskarna bakom SHARP gjorde även en metaanalys där man även inkluderade de två övriga stora studierna om effekten av blodfettsänkning vid njursvikt och dialys, nämligen 4D och AURORA. Föredragshållaren var tydlig i sin slutsats: Statiner saknar gynnsamma effekter på AV-fistlar.

*Fortsättning från sid 5*

risk för hjärtinfarkt och sjukdom i hjärtats kranskärl. Den bakomliggande mekanismen tros vara att syrebristen gör att hjärtats kranskärl utvecklar fler förgreningar. Det finns även studier som funnit en lägre frekvens av fetma och diabetes hos de som bor på hög höjd. Orsaken till detta är inte helt känd men dieten tros spela en roll.

De som bor på hög höjd kan drabbas av påverkan på njurarna vilket kallas High-altitude Renal Syndrome (HARS). I syndromet ingår:

- Högt blodvärde
- Högt urat
- Hypertoni
- Mikroalbuminuri

Vid högt Hb sjunker det renala plasmaflödet eftersom blodet i högre utsträckning än normalt består av erythrocyter. Trots det är njurfunktionen ofta normal vilket förklaras av att filtrationsfraktionen, som normalt är cirka 20 %, ökar kraftigt.

Personer bosatta på hög höjd har alltså en ökad förekomst av proteinuri. I en studie fann man ett samband mellan högt blodvärde och äggvita i urinen. En annan undersökning visade att 6 av 27 individer med kronisk höghöjdsjuka hade proteinuri över 1 gram per dygn. Orsaken till att njurarna läcker protein tros vara att njurvävnaden utsätts för kronisk syrebrist.

*Källa: Hurtado A et al. Nephrol Dial Transplant 2012; 27: (Suppl 4) iv11–iv16.*

# HighVolumeHDF From Promise to Proof

*“Because I want my patients to live longer and better”*

HighVolume  
**HDF**

Cardioprotective Haemodialysis **SPOT**



## Ny HighVolumeHDF studie<sup>1</sup> stödjer vår övertygelse

- Signifikant 30 % minskad risk för mortalitet oavsett orsak
- 33 % minskad risk för kardiovaskulär mortalitet
- Signifikant 28 % minskad risk för intradialytiska blodtryckfall
- Signifikant 22 % minskad risk för hospitalisering oavsett orsak

Läs mer på [www.HighVolumeHDF.com](http://www.HighVolumeHDF.com)



**FRESENIUS  
MEDICAL CARE**