

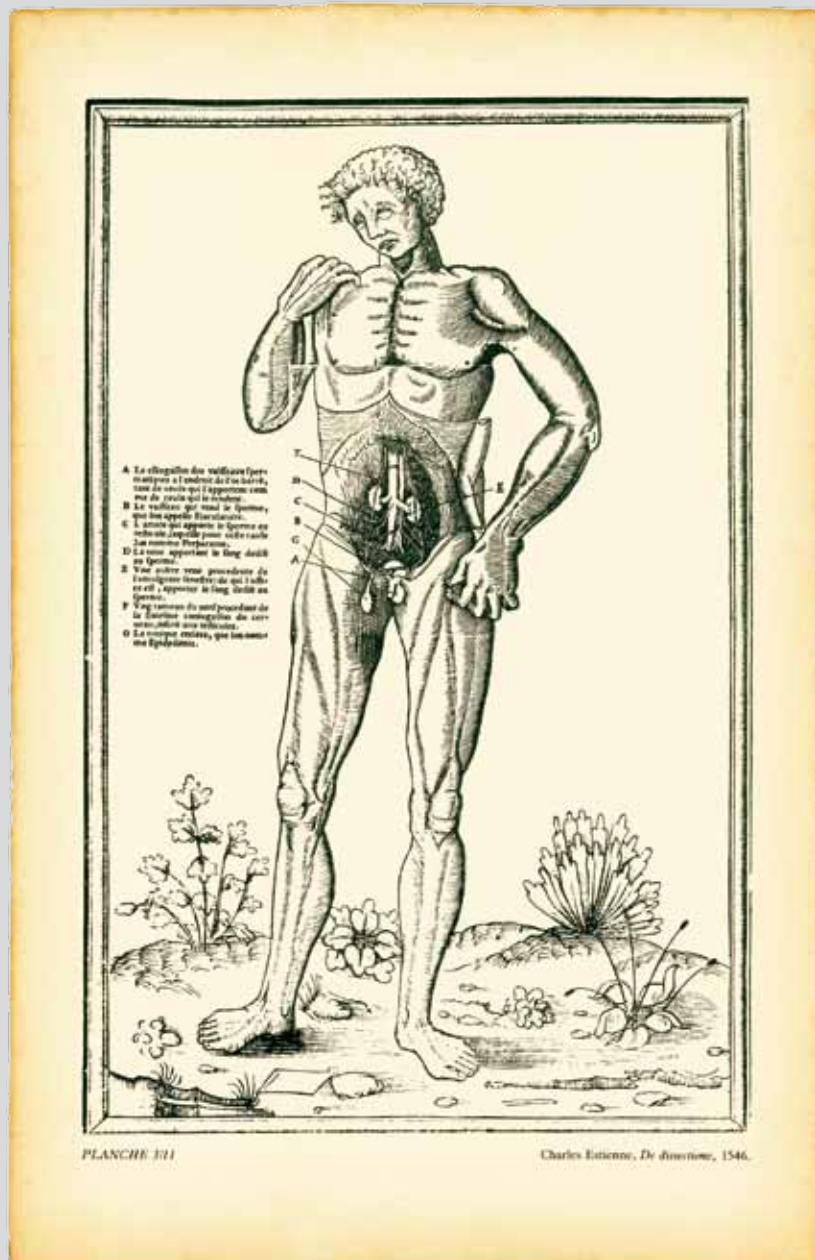
NEFROMEDIA

Vol 6

2015

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.



Intravenöst järn och mortalitet ♦ Dialys eller inte för äldre patienter?
Avhandling om effekter av blodfettsänkare ♦ Vascular Access Society
Dödsfall av njursjukdomar ökar i världen ♦ HD eller PD vid diabetes?

Njursjukdomar orsakar allt större andel av dödsfallen i världen

The Global Burden of Disease Study visar att livslängden globalt sett ökar och att andelen dödsfall av t ex hjärt-kärlsjukdomar och infektioner minskar. Däremot ökar mortaliteten i njursjukdomar, främst de som orsakas av diabetes och hypertoni.

The Global Burden of Disease Study (GBD) är ett projekt inom WHO som kom med sin första rapport 1996. Syftet är att följa utvecklingen av sjuklighet och dödlighet i världen. I rapporterna redovisas total dödlighet och sjukdomsspecifik dödlighet i länder och regioner samt uppdelat efter kön och åldersgrupper. Den senaste rapporten, som är mycket omfattande, har nu publicerats i The Lancet. För att beskriva förändringar som skett jämförs de aktuella siffrorna från 2013 med förhållandet 1990. Jämfört med tidigare år ingår ytterligare ett antal länder i rapporten och det är nu bara Somalia som inte redovisat data till GBD. För Indien saknas aktuella uppgifter om dödsorsaker.

Den förväntade livslängden har ökat

År 1990 hade jorden 5,3 miljarder invånare som nu ökat till 7,2 miljarder, varav nästan 2,7 miljarder bor i Kina och Indien, som är de två folkrikaste länderna. Den förväntade livslängden i världen var 65,3 år 1990 och ökade till 71,5 år 2013. Ökningen av den förväntade livslängden bröts tillfälligt 1994 på grund av hög

global mortalitet till följd av folkmordet i Rwanda och en svår svältkatastrof som drabbade Nordkorea.

Antalet dödsfall per år ökade från 47,5 miljoner till 54,9 miljoner under samma tid. I höginkomstländer minskade dödsfall relaterade till hjärt-kärlsjukdom och cancer. I regioner med låg inkomst minskade dödligheten bland barn till följd av diarrésjukdomar, lunginflammation och neonatala orsaker. AIDS/HIV gav förkortad förväntad livslängd i södra Afrika.

Smittsamma sjukdomar minskar

Smittsamma sjukdomar har minskat som dödsorsak. Antalet dödsfall till följd av icke-smittsamma sjukdomar har ökat totalt men om man tar hänsyn till att jordens befolkning både ökat i antal och blivit äldre har andelen minskat.

Dödsfall till följd av skador har ökat med 10 % sedan 1990 och var 4,8 miljoner 2013. Mellan 1990 och 2013 ökade andelen åldersstandardiserade dödsfall i HIV/AIDS, prostatacancer, förmaksflimmer, diabetes, kronisk njursjukdom och drogmissbruk. För barn under fem års ålder var de vanligaste dödsorsakerna diarrésjukdomar, ofta till följd av rota-virus, lunginflammation, ofta till följd av pneumokocker samt malaria och neonatala orsaker.

Dödsfall i kronisk njursjukdom ökar

Från 1990 till 2013 ökade det totala antalet dödsfall i kronisk njursjukdom per år från 408 600 till 956 200, vilket innebär en åldersstandardiserad ökning med 36,9 %. Mellan 1990 och 2013 var den åldersstandardiserade ökningen av dödligheten i kronisk njursvikt orsakad av diabetes 106 % och för njursvikt till följd av hypertoni var ökningen 29 %. För glomerulonefrit noterades däremot en minskning med 27 %.

Den åldersstandardiserade ökningen för dödlighet orsakad av diabetes var 9 % medan hjärt-kärlsjukdom däremot

minskade med 22 %. Trots att andelen kardiovaskulära dödsfall minskade var dessa sjukdomar orsak till en tredjedel av alla dödsfall i världen. Förklaringen är att en allt större andel av befolkningen uppnår hög ålder och därmed har ökad risk för hjärt-kärlsjukdom.

Ett viktigt syfte för GBD är alltså att följa hur olika allvarliga sjukdomar ökar eller minskar. Under perioden 1990 till 2013 noterades kraftiga minskningar av dödsfall i mässling, meningit, stelkramp, syfilis och kikhosta. De sjukdomar som ökade mest var diabetes, HIV/AIDS, hypertensiv hjärtsjukdom, kronisk njursjukdom, interstitiella lungsjukdomar, pankreascancer samt Alzheimers sjukdom och andra demenssjukdomar.

Kommentar: Kronisk njursvikt orsakar alltså en ökande andel av dödsfallen globalt sett medan hjärt-kärlsjukdom minskar. Att hjärtsjukdomarna minskat kan bero på hälsosammare levnadsvanor, men också på framgångsrik prevention med behandling av diabetes, högt blodtryck och blodfetterubbningsar.

I många låg- och medelinkomstländer har förändrade levnadsvanor med mer stillasittande och ökad konsumtion av ohälsosam mat lett till problem med välfärdssjukdomar såsom övervikt, diabetes och högt blodtryck. Detta är sannolikt en orsak till den globala ökningen av dödsfall i njursvikt till följd av hypertoni och diabetes. I Sverige och övriga välutvecklade länder förhindras eller försenas uppkomsten av svår njursvikt tack vare att hypertoni och/eller diabetes upptäcks och behandlas effektivt med stöd av riktlinjer och uppföljning i kvalitetsregister.

Det internationella njurmedicinska samfundet gör redan stora insatser för att fattigare länder ska få ökad kunskap om hur njursjukdom förebyggs och behandlas. Eftersom dödsfall i kronisk njursvikt ökar bör GBD 2013 fungera som en väckarklocka. Mycket mer måste göras för att öka medvetenheten om att diabetes och hypertoni kan leda till kronisk njursjukdom och en för tidig död.

Källa: GBD 2013. Lancet 2015; 385: 117–173. Nils Grefberg



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 referatens 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
 Eva-Ilena Abel
 Fresenius Medical Care
 Sverige AB
 Box 458
 S-192 51 Sollentuna
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 2015

Avhandling om blodfettsänkare vid diabetes och kronisk njursvikt

Njursvikt och diabetes leder till ökad risk för hjärt-kärlsjukdom och död. I sin avhandling har Tora Almquist, läkare vid Njurmedicinska kliniken på Danderyds sjukhus, visat att blodfettsänkande behandling även påverkar inflammation och koagulation, effekter som kan minska risken för hjärt-kärlsjukdom hos diabetespatienter med kronisk njursvikt.

Diabetes är en av de vanligaste orsakerna till kronisk njursvikt, till stor del beroende på den snabba ökningen av fetma och typ 2-diabetes i världen. Patienter med diabetes eller kronisk njursvikt löper en mycket hög risk att utveckla hjärt-kärlsjukdom, t ex hjärtinfarkt eller stroke, och risken är ännu högre om man har båda tillstånden samtidigt. Kardiovaskulära sjukdomar är den vanligaste dödsorsaken vid kronisk njursvikt och en person med måttlig kronisk njursvikt har dubbelt så hög risk att avlida av hjärt-kärlsjukdom, jämfört med en person med normal njurfunktion.

Komplexa rubbningar i hemostasen vid kronisk njursvikt

Både diabetes och kronisk njursvikt är tillstånd som är associerade med stora störningar i hemostasen, dvs kroppens förmåga att bilda och bryta ned blodproppar, och med hyperreaktiva, "kladiga" trombocyter. Detta ger en ökad benägenhet att aggregera trombocyter samt att koagulera blodet och därmed en ökad risk att bilda blodproppar. Vid kronisk njursvikt har patienterna också ofta en samtidig, paradoxal, ökad risk för blödningar, framför allt vid gravt nedsatt njurfunktion. Denna ökade blödningsbenägenhet har ofta satts i samband med dysfunktionella, dåligt fungerande trombocyter. På senare år har man dock i allt fler studier även funnit hyperreaktiva trombocyter med ökad aktivitet och aggregation vid kronisk njursvikt.

Ökad inflammatorisk aktivitet är mycket vanligt vid både diabetes och kronisk njursvikt, vilket ytterligare bidrar till den störda balansen i hemostasen och till aktivering av trombocyter samt till ökad ateroskleros. Interaktioner mellan trombocyter och vita blodkroppar utgör en viktig länk mellan inflammation och koagulation. Kunskaperna om de komplexa rubbningarna av hemosta-

sen vid kronisk njursvikt är emellertid otillräckliga och de behöver studeras betydligt mer.

Statiner minskar risken för hjärt-kärlsjukdom

Blodfettssänkande behandling med statiner (t ex T Simvastatin) minskar risken för hjärt-kärlsjuklighet både vid diabetes och vid kronisk njursvikt. Statinerna hämmar HMG-CoA, ett enzym som deltar i kolesterolsyntesen i levern, med minskad kolesterolproduktion som följd.

Statiner har också visat sig ha effekter som inte enbart kan förklaras av blodfettssänkningen, t ex att minska inflammatorisk aktivitet och minska benägenheten för blodkoagulation. Dessa effekter kan, tillsammans med själva kolesterolsänkningen, spela en viktig roll för statinernas skyddande effekter.

Ezetimib (T Ezetrol) är en annan typ av blodfettssänkande läkemedel som verkar genom att hämma upptaget av kolesterol från maten. Vid kombinationsbehandling med en statin och ezetimib uppnår man en kraftigare kolesterolsänkning än med enbart en statin.

Studera blodfettssänkande behandling

Avhandlingen har titeln: Effects of lipid-lowering treatment on platelet function and hemostatic mechanisms in diabetic patients: influence of chronic kidney disease and inflammatory parameters. Syftet med avhandlingen var att närmare undersöka effekten av blodfettssänkande behandling med statin-preparatet simvastatin, enbart eller i kombination med ezetimib, hos diabetespatienter med eller utan samtidig kronisk njursvikt.

Vi ville studera hur trombocyter och andra faktorer i hemostasen samt inflammatorisk aktivitet påverkas av statinbehandling. Vi ville också studera om



Tora Almquist

ytterligare kolesterolsänkning genom tillägg av ezetimib till simvastatin påverkar dessa parametrar och därmed också risken för trombos. I denna avhandling har vi också studerat om nedsatt njurfunktion har prognostisk betydelse hos patienter med kärlkramp.

I delstudie I utvärderade vi den prognostiska betydelsen av nedsatt njurfunktion, mätt som estimerat kreatinin-clearance (eCrCl), hos 808 patienter med stabil angina pectoris i en så kallad post hoc analys (efter-analys) av den prospektiva, randomiserade APSIS-studien (The Angina Prognosis Study in Stockholm). I APSIS jämfördes behandling med läkemedlen metoprolol (t ex T Seloken) och verapamil (t ex T Isoptin) avseende risk för hjärtinfarkt och död i hjärt-kärlsjukdom hos patienter med stabil angina pectoris. Uppföljningstiden var 40 månader i genomsnitt.

Vi fann att patienter, framför allt kvinnor, med stabil angina ofta har måttligt nedsatt njurfunktion med eCrCl lägre än 60 ml/min. Vi fann också att nedsatt njurfunktion har en oberoende prognostisk betydelse för risken att drabbas av hjärtinfarkt eller kardiovaskulär död hos patienter med kärlkramp. Detta betyder i korthet att ju sämre njurfunktionen är desto större är risken att drabbas. Patienter med eCrCl lägre än 60 ml/min hade i denna studie dubbelt så hög risk att avlida av hjärt-kärlsjukdom jämfört med patienter med normal njurfunktion.

Fortsättning sid 7

Kort rapport

Samband mellan hög dos intravenöst järn och ökad mortalitet

Av de läkemedel som ofta används vid dialys har intravenöst järn tilldragit sig mycket intresse eftersom man sedan länge noterat ett samband mellan höga doser och ökad dödlighet, främst i infektioner. En ny undersökning bekräftar sambandet mellan hög dos intravenöst järn och ökad mortalitet.

I en studie från DOPPS ingick 32 435 vuxna patienter som behandlades med HD i tolv länder, däribland Sverige. Åldern var i medeltal 63 år och patienterna hade behandlats med dialys i flera år. Vid studiens start registrerades dosen intravenöst järn under fyra månader varefter den genomsnittliga dosen per månad räknades ut. Dosen intravenöst järn fördelade sig procentuellt mellan patienterna på följande sätt:

- Inget järn: 32 %
- 1–99 mg/månad: 10 %
- 100–199 mg/månad: 19 %
- 200–299 mg/månad: 17 %
- 300–399 mg/månad: 6 %
- Över 400 mg/månad: 15 %

Bland de patienter som behandlades med intravenöst järn var dosen i medeltal 252 mg per månad och den vanligaste dosen var 200 mg per månad.

Patienterna följdes under i genomsnitt 1,7 år och under denna tid inträffade 6 225 dödsfall varav 35 % orsakades av hjärt-kärlsjukdom och 17 % av infektioner. Forskarna använde avancerade statistiska metoder som bland annat tog hänsyn till andra faktorer som kunde påverka mortaliteten. Dosen 100–199 mg/månad användes som referensnivå. Man fann att patienter utan behandling med intravenöst järn och de med dosen 0–99 och 200–299 mg/månad hade samma risk att avlida som patienterna i referensgruppen. Jämfört med referensgruppen hade däremot patienter med dosen 300–399 mg/månad 13 % högre mortalitet och de med en dos över 400 mg/månad hade 18 % högre dödlighet. Skillnaderna var statistiskt signifikanta. När dosen järn relaterades till kroppsvikten fann man 26 % ökad total mortalitet vid en dos över 6 mg per kilo kroppsvikt och månad jämfört med 1–2 mg per kilo och månad.

Risken för inläggning på sjukhus var ökad för patienter med en dos intravenöst järn högre än 300 mg/månad jämfört med referensgruppen. Analys av dödsorsaker, t ex infektioner och hjärt-kärlsjukdomar, visade inga tydliga skillnader mellan grupperna med höga och låga doser intravenöst järn.

Slutsatsen blev att fynden motiverar studier som belyser säkerheten för olika doser av intravenöst järn.

DOPPS-studien ägnas en ledare i samma nummer av *Kidney International*. Man påpekar att forskarna använt moderna statistiska metoder för att resultaten inte skulle påverkas av andra faktorer, t ex graden av inflammation. Man noterar också att sambandet mellan hög dos intravenöst järn och ökad mortalitet var starkast vid högre nivåer av Hb och att patienter med Hb lägre än 100 g/l inte hade ökad mortalitet vid höga doser. Man tror att detta kan förklaras av att patienter med lägre Hb snabbare tar upp järnet i benmärgen, vilket leder till lägre nivåer av cirkulerande järn i blodet.

Observationsstudier har visat att höga doser intravenöst järn leder till ökad risk för infektioner. Ledaren finner det intressant att den aktuella undersökningen inte fann samma samband. Även ledaren rekommenderar välgjorda studier för att klarlägga hur järn ska användas på ett effektivt och säkert sätt.

Källor: *Bailie G et al. Kidney Int 2015; 87: 162–168.*

Weiss G, Kronenberg F. Kidney Int 2015; 87: 10–12.

Dialys eller palliativ vård för de äldre?

Ett av de svåraste beslut vi tvingas fatta inom njurmedicin är om äldre och sköra patienter bör starta med dialys eller om en mer palliativ inriktad vård är av större värde för patienten. Andelen äldre bland dialyspatienterna ökar år från år och i t ex Australien är hälften av patienterna över 65 år och 26 % är över 75 år.

Överlevnaden i dialys i den äldre populationen är låg och sämre än för många cancerformer. En av de vanligaste orsakerna till att äldre patienter i dialys avlider är att de upphör med behandling på grund av psykosociala orsaker eller allmän sjukdomsförsämring. Frågan är om en del av dessa patienter hade haft ett bättre liv och högre livskvalitet i livets slutskede om de omhändertagits med en mer palliativ inriktad vård.

I en prospektiv observationsstudie från Australien ingick 273 predialyspatienter som fick sedvanlig utredning, behandling och vård på en njurmedicinsk enhet. De jämfördes med 122 predialyspatienter som omhändertogs på en njurmedicinsk enhet där vården hade en mer stödjande karaktär med palliativ inriktning. Därutöver studerades också 72 patienter som påbörjade HD utan att ha haft kontakt med någon av ovan nämnda enheter.

De 122 patienter som inte startade dialys var äldre (72 år) än de 273 som startade med dialys (67 år). Däremot var njurfunktionen lika i bägge grupperna vid första besöket på njurmedicinska enheten, med eGFR 16 ml/min. Under uppföljningstiden startade 34 % av de 273 patienterna i predialysgruppen med dialys. Mortaliteten var högre bland de patienter som fick understödjande och palliativ vård jämfört med de patienter i predialysgruppen som inte startade dialys. Likaså var mortaliteten i den palliativa gruppen högre jämfört med de patienter som startade dialys. När man jämförde överlevnaden i gruppen dialyspatienter som inte gått till någon av ovan nämnda enheter med dem som fick palliativ och understödjande vård fann man ingen skillnad i överlevnad. Medelöverlevnadstiden i den palliativ inriktade gruppen var 16 månader och 32 % av patienterna överlevde mer än ett år efter det att njurfunktionen, mätt som eGFR sjönk till lägre än 10 ml/min.

Sammanfattningsvis visar studien att äldre patienter som väljer att inte starta med dialys, efter att de fått information och stödjande vård, överlever i 16 månader i medeltal och att ungefär en tredjedel av patienterna lever ett år efter den tidpunkt då start i dialys i annat fall varit indicierad. Med hjälp av god omvårdnad och ett kompetent palliativ team kan äldre patienter bibehålla hygglig livskvalitet med behandlingsbara symtom även om de inte startar med dialysbehandling.

Källa: *Brown M A et al. Clin J Am Soc Nephrol 2015; 10: 260–268.*

Inget svar på frågan om HD eller PD är bäst vid diabetes

På många dialysmottagningar i världen är diabetes den vanligaste orsaken till patienternas njursvikt. Så var det inte i dialysens barndom, då dialysbehandlades inte patienter med diabetes, eftersom de ansågs vara för sjuka för att ha nytta

av behandlingen. I den inflytelserika tidskriften *Journal of the American Medical Association* publicerades 1972 en artikel med titeln: *The Sad Truth About Hemodialysis in Diabetic Nephropathy* (JAMA 1972; 222: 1386–1389) med slutsatsen att dialys gav så dåligt resultat vid diabetes att patienter med denna diagnos inte borde få behandling. Det fanns sjukhus i Sverige som fram till 1980 kategoriskt vägrade patienter med diabetes att få dialys. Men kraftiga förbättringar av både diabetesvården och behandlingen med dialys har gjort att ingen idag ser några hinder att starta dialys vid diabetes. Många frågor återstår dock att besvara, t ex vilken av dialysformerna HD och PD som är bäst för diabetespatienter. Något tydligt svar på frågan finns inte, enligt en ny undersökning.

The European Renal Best Practice (ERBP) Diabetes Guideline Development Group, med bland andra Dr Olle Heimbürger, Karolinska sjukhuset i Stockholm, har sökt svaret på frågan om vilken form av dialys som är bäst för patienter med diabetes.

I databaserna MEDLINE, EMBASE och CENTRAL fann man totalt 25 observationsstudier i ämnet, som var av tillräckligt god kvalitet för att kunna inkluderas i genomgången. En sammanställning av studierna visade att de totalt omfattade 828 573 diabetespatienter, varav 721 783 behandlats med HD och 106 790 med PD. Överlevnad var det enda effektmått som studerats. De publicerade undersökningarna uppvisade stora olikheter vad beträffar studieupplägg, uppföljningstid och subgrupper.

Forskargruppen fann inga evidensbaserade argument för att HD eller PD skulle vara att föredra för patienter med diabetes i behov av dialys. För äldre och sköra diabetespatienter tycks dock PD som första behandling medföra en ökad risk för mortalitet.

I diskussionen påpekar författarna att frågan om det finns skillnader i överlevnad mellan HD och PD ofta diskuteras. Det finns endast en randomiserad och kontrollerad undersökning som prospektivt jämfört överlevnaden i de bägge dialysformerna. Den studien hade emellertid stora problem med rekryteringar eftersom många patienter, trots tidigare löfte, inte accepterade att slumpmässigt hänvisas till en viss dialysform. Undersökningen kom att omfatta endast 38

patienter. Studien fann ingen skillnad i överlevnad efter tre år.

Slutsatsen av genomgången av studier om överlevnad i HD och PD för patienter med diabetes blev att det saknas vetenskapligt underlag för att den ena dialysformen skulle vara bättre än den andra. Därför bör valet mellan HD och PD styras av patienten själv, efter noggrann information om de olika metoderna.

Källa: Couchoud C et al. Nephrol Dial Transplant 2015; 30: 310–320.

Stigande blodtryck under dialys talar för övervätskning

Vid njursvikt ansamlas både vätska och uremiska gifter i kroppen. Nivån av toxiner kan värderas genom att mäta urea i serum och effekten av dialys kan bedömas genom att mäta urea före och efter dialys. Att få en uppfattning om hur mycket vätska som ansamlats och om rätt mängd avlägsnats vid dialys är svårare, men på senare år har bestämning av bioimpedans blivit ett värdefullt hjälpmedel för att bedöma patienternas vätskestatus.

I det dagliga arbetet på en dialysmottagning mäts blodtryck före och efter dialys. Även dessa mätningar kan ge värdefull information. Nefromedia har tidigare refererat en undersökning i ämnet (vol 6 nr 1 sid 4). Denna studie var retrospektiv och omfattade 113 255 HD-patienter i USA. Medelåldern var 61 år. Under en uppföljningstid på 2,2 år avled 53 461 (47%) av patienterna. När forskarna jämförde systoliskt blodtryck före och efter dialys med risken att avlida fann man ett U-format samband; både ett stigande och ett kraftigt sjunkande blodtryck var förenat med ökad mortalitet. Sambandet noterades för både total dödlighet och för kardiovaskulär död.

Patienter med stigande blodtryck, dvs dialysrelaterad hypertoni, hade alltså ökad mortalitet och ju större stegringen av blodtrycket var desto högre var risken att avlida. Bästa överlevnad hade patienter vars systoliska blodtryck sjönk med 14 mm Hg under dialys.

I en nyligen publicerad studie från ett universitetssjukhus i London undersöktes sambandet mellan dialysrelaterad hypertoni och patienternas vätskestatus. I artikelns inledning påpekar författarna att dialysrelaterad hypertoni ofta definieras som ett systoliskt blodtryck som efter dialys stigit med 10 mm Hg

eller mer. Det finns studier som visat att dialysrelaterad hypertoni förekommer hos cirka 15 % av patienterna i HD och att det oftare drabbar äldre patienter, de med många blodtrycksmediciner och de med lågt serum-kreatinin. Förutom högre mortalitet leder dialysrelaterad hypertoni till ökad risk för inläggning på sjukhus. De bakomliggande orsakerna till att blodtrycket stiger under dialys är inte kända.

Materialet i den aktuella studien utgjordes av 531 vuxna patienter i HD som hade undersökts med bioimpedans före och efter dialysbehandlingen mitt i veckan. Med ledning av systoliskt blodtryck före och efter dialys delades patienterna in i tre grupper:

- Sjunkande med 20 mm eller mer: 32 %
- Stigande med 10 mm eller mer: 18 %
- Stabilt: 50 %

De tre grupperna skilde sig inte beträffande demografi, dialysordination eller vikt. Bioimpedans visade ingen skillnad vad avser total vätskemängd, intracellulär vätska eller extracellulär vätska. Däremot noterades statistiskt signifikanta skillnader mellan grupperna i förhållandet mellan extracellulär vätska och total kroppsvätska; de med dialysrelaterad hypertoni hade en större andel extracellulär vätska. Skillnaderna var störst vid mätning efter dialys.

Slutsatsen blev att patienter med dialysrelaterad hypertoni har överskott på extracellulär vätska. Författarna anser att dessa patienter bör få sin torrsvikt sänkt och för att uppnå detta kan man behöva överväga att ge längre eller mer frekventa dialysbehandlingar.

Kommentar: Ultraljud av lunga har nyligen lanserats som ett alternativ till bioimpedans. Vid övervätskning svullnar lungans stödjevävnad vilket på ultraljud ger en bild som liknar en kometsvans. Studien LUST pågår med syftet att ge svar på frågan om dialyspatienter som får sin torrsvikt reglerad med ledning av ultraljud av lunga har lägre mortalitet än de som får torrsvikten bestämd på annat sätt.

Källa: Nongnuch A et al. Kidney Int 2015; 87: 452–457.

- Kan röntgenundersökningar utgöra en fara för patienter i dialys? Läs Kort Rapport Extra i Nefromedia vol 6 nr 6 sid 9 på: www.fmc-ag.se

AV-fisteln som inte mognar stod i fokus på Vascular Access Society 2015

En nyanlagd AV-fistel som inte mognar och därför inte kan användas för dialys är ett välkänt kliniskt problem. På VAS 2015 presenterades både grundforskning om hur AV-fistlar mognar och förslag på olika lösningar när mognaden uteblir. Det svåra valet av access för åldriga och kärlsjuka patienter var ett annat tema.

The Vascular Access Society (VAS) vänder sig till bland annat kärlläkare, njurläkare, dialysköterskor och röntgenläkare. Sällskapetets kongress hålls vartannat år och brukar samla cirka 800 deltagare. Årets möte hölls i april i Barcelona, staden som utnämns till världens bästa stad för kongresser.

Varför mognar inte AV-fisteln?

Alla som arbetar med predialysvård och dialys känner igen problemet: En AV-fistel nyanlades för mer än en månad sedan och anastomosen står öppen, men både svirr och brus är svagt och den fränförande venen förblir tunn och skör. Den inledande talaren på VAS 2015 hade ägnat de senaste tio åren åt grundforskning och djurexperiment för att kartlägga hur en AV-fistel mognar och orsakerna bakom utebliven mognad. Arbetet hade resulterat i fler än 100 vetenskapliga publikationer. Forskaren inledde med att påpeka att en AV-fistel innebär ett komplicerat samspel mellan hemodynamik och uremisk kärlsjukdom, där uremin leder till ökad inflammation i endotelet, dvs de celler som utgör blodkärlets insida.

Det största problemet är neointimal hyperplasi, dvs att celler i kärlväggen tillväxer vilket leder till förträngning och ökad risk för trombos. Ett bra blodflöde är en viktig faktor eftersom det frisätter kväveoxid (NO) vilket motverkar neointimal hyperplasi. I djurmodeller, där gris och mus använts, hade man funnit att typen av blodflöde var av stor betydelse, dvs om flödet var laminärt eller turbulent. Laminärt flöde gör att endotelcellerna mår bra medan ett turbulent flöde leder till att makrofager frisätter cytokiner vilket leder till högre grad av inflammation och ökad neointimal hyperplasi. Forskningen var nu inriktad på att klarlägga hur endotelcellerna kan känna av om blodflödet är laminärt eller turbulent.

En lösning på problemet med neointimal hyperplasi är, enligt föredragshållaren, en god kirurgisk teknik som ger ett laminärt flöde. Avslutningsvis påpekade denne expert på grundforskning och djurmodeller att resultatet av en fisteloperation till 60 % beror på processen, dvs samarbetet mellan medlemmarna i det multidisciplinära teamet runt patienten med tilltagande njursvikt.

Elastas gör att fler AV-fistlar mognar

Blodkärlets vägg består bland annat av det elastiska proteinet elastin, som gör kärlet eftergivligt men samtidigt motverkar att det vidgas för mycket. Elastas är ett enzym som bryter upp elastin i fragment och kliniska studier med Vonapanitase, ett rekombinant humant typ 1-elastas, pågår. Under titeln Late Breaking Clinical Trials presenterades de senaste resultaten med Vonapanitase. Läkemedlet används när en AV-fistel nyanläggs och tillvägagångssättet är att man under 10 minuter vid slutet av operationen droppar läkemedlet i vävnaden runt anastomosen.

I en dubbel-blind och randomiserad studie ingick 151 patienter som vid nyanläggning av AV-fistel behandlades antingen med placebo eller med Vonapanitase i dosen 10 ug eller 30 ug. Resultat efter ett år har publicerats tidigare och på VAS 2015 presenterades en uppföljning efter tre år. Materialet hade nu delats upp efter typ av AV-fistel. Anledningen är att proximala fistlar, dvs de mellan arteria brachialis och vena cefalica, mognar betydligt oftare än distala fistlar, dvs de mellan arteria radialis och vena cefalica.

Definitionen för en mogen AV-fistel var i denna studie att ven-lumen var 4 mm eller mer och att blodflödet var 500 ml per minut eller mer. För radio-cefal fistlar uppnåddes detta av 47 % i placebogruppen och 93 % i gruppen med Vonapanitase i dosen 30 ug. Skillnaden

var statistiskt signifikant. Även antalet interventioner var lägre i den aktivt behandlade gruppen. För proximala AV-fistlar var mognaden i samtliga tre grupper över 80 % och man fann inga statistiskt signifikanta skillnader mellan Vonapanitase och placebo.

Slutsatsen blev att rekombinant elastas i dosen 30 ug har positiva effekter vid nyanläggning av distala AV-fistlar och att effekten kvarstår även efter tre år. Nya undersökningar pågår där man enbart inkluderar distala AV-fistlar.

Är konstgjorda humana blodkärl framtidens lösning?

Kan problemet med AV-fistlar som inte mognar lösas med konstgjorda humana blodkärl? Redan för 17 år sedan startade forskning inom det som på engelska kallas Bio-engineering, vid Duke-universitetet i USA, med målet att framställa konstgjorda humana blodkärl. Tidigare använde man celler från den patient som skulle få det nya kärlet, men nu används glatta muskelceller som tas tillvara vid organdonation. Cellerna odlas först på en cylinder och skapar ett skelett av stödjevävnad bestående av bland annat elastin och fibronektin. Sedan avlägsnas celler och andra komponenter som kan uppfattas som främmande av mottagarens immunförsvär. Därefter är kärlet, som har en diameter på 6 mm, färdigt och kan användas.

Sedan det konstgjorda kärlet opererats in mellan artär och ven gör kroppen det till sin egen vävnad genom att fylla skelettet av bindväv med olika proteiner och genom att endotelceller växer ut över blodkärlets insida.

Den första operationen skedde i Polen i december 2012. Den AV-fisteln fungerar fortfarande. Sex månader senare gjordes det första ingreppet i USA och hittills har man uppnått 75 % primär funktion. AV-fisteln kan användas för dialys 4–8 veckor efter operationen. Blodflödet är ofta över 1 liter per minut och man har inte haft problem med avstöttningsreaktioner, blödningar eller aneurysm. Det konstgjorda blodkärlet drabbas inte heller av neointimal hyperplasi. Nya studier planeras.

När är det dags att anlägga AV-fistel?

Ett kliniskt problem som ännu söker sin lösning är att fastställa den optimala tidpunkten för nyanläggning av AV-fistel. På vilka grunder ska beslutet fattas? Tid, t ex tre månader före förväntad start av dialys eller njurfunktionsnivå, t ex GFR 15 ml/min? Studier har visat att en tidig operation leder till fler interventioner före start i dialys och att ett sent ingrepp leder till att färre patienter har en fungerande AV-fistel vid behandlingsstarten. Det finns statistiska modeller som kan visa hur chansen/risken ändras om ingreppet sker vid t ex GFR 20 ml/min i stället för vid GFR 15ml/min.

Tyvärr ger statistiska modeller ingen hjälp i det enskilda fallet eftersom de inte tar hänsyn till ålder, kön, progresstakt och övriga sjukdomar. Något svar på frågan om lämplig tidpunkt för nyanläggning av AV-fistel gavs inte på VAS 2015. Under diskussionen påpekade någon att ett sjunkande GFR ofta stabiliseras när man anlagt AV-fisteln. Detta utlöste ett sus av igenkännande från åhörarna. Ingen kände dock till om någon studie visat att anläggning av AV-fistel påverkar progresstakten vid kronisk njursvikt. Teoretiskt borde restnjurfunktionen snarast försämrats eftersom en AV-fistel fysiologiskt fungerar som en ACE-hämmare.

Access är ett stort problem hos äldre och kärlsjuka patienter

Det är alltså svårt att ange lämplig tidpunkt för nyanläggning av AV-fistel och störst är problemet hos de äldre patienterna. Om operationen görs tidigt kan fisteln behöva genomgå upprepade revisioner och risken finns att patienten avlider av andra orsaker innan behov av dialys uppstår. Under diskussionen ställdes frågan om upprepade ingrepp kan leda till ökad mortalitet bland dessa sköra patienter, men ingen kände till om detta studerats vetenskapligt.

Att accessen hos de äldre är ett stort problem illustrerades av att flera sessioner på VAS 2015 tog upp problemet. En möjlig lösning är att använda graft, dvs ett konstgjort blodkärl, i stället för patientens egna, nativa kärl.

En inbjuden talare ansåg att graft kan vara ett bra alternativ för äldre och kärlsjuka patienter, särskilt för dem där man befarar att en AV-fistel inte kommer att mogna. AV-graft fungerar sämre på lång sikt än en nativ AV-fistel. Denna nackdel kan man enligt talaren acceptera, sär-

skilt om patienten har en kort förväntad överlevnad.

Fördelen med ett graft är att fisteln då går att använda för dialys betydligt tidigare efter operationen än vad som är fallet med en AV-fistel med nativa kärl. Det finns även nyare graft som är speciellt framtagna för att kunna användas redan någon eller några dagar efter operationen.

- Kan CDK vara ett bra alternativ och bör alla AV-fistlar övervakas med ultraljud? Läs fortsättningen av kongressreferatet i Nefromedia vol 6 nr 6 sid 8 på www.fmc-ag.se

Fortsättning från sid 3

Risken fortsatte att öka hos de med ännu sämre njurfunktion. Detta samband mellan nedsatt njurfunktion och risken för hjärt-kärlsjuklighet och död är även påvisat i många andra studier.

Patienter med kronisk njursvikt är således en högriskgrupp som det är viktigt att tidigt identifiera för att snabbt kunna upptäcka och åtgärda riskfaktorer för hjärt-kärlsjukdom såsom högt blodtryck, övervikt, rökning, diabetes och blodfetsrubbningsar.

Blodfetsänkare påverkar inflammation och koagulation

I den randomiserade, dubbelblinda studie som ligger till grund för resultaten i delarbete II-IV inkluderade vi 18 diabetespatienter med CKD stadium 3-4 (eGFR 15-59 ml/min/1,73 m²) samt 21 diabetespatienter med normal njurfunktion (eGFR över 75 ml/min/1,73 m²). Syftet med studien var att studera effekter av blodfetsänkande behandling med simvastatin ensamt eller i kombination med ezetimib, avseende trombocytaktivitet, inflammatorisk aktivitet samt mikropartikelbildning. Mikropartiklar är mycket små membranpartiklar som avknoppas till blodbanan från ett flertal olika celler, t ex trombocyter, leukocyter och endotelceller, vid aktivering eller celldöd. Mikropartiklar verkar ha en viktig betydelse för bland annat koagulation, trombosbildning och inflammation.

Efter en sex veckor lång inledande period med placebo, behandlades patienterna med simvastatin enbart i en 8-10 veckor lång period samt därefter med simvastatin i kombination med ezetimib under 8-10 veckor. Efter varje behandlingsperiod undersöktes trombocyt- och

leukocytaktivitet, inflammatorisk aktivitet samt mikropartikelbildning.

Vid baseline, efter placeboperioden, fann vi att diabetespatienter med CKD stadium 3-4 hade tecken på ökad inflammatorisk aktivitet, ökad trombocytaktivitet samt hyperkoagulabilitet jämfört med diabetespatienter med normal njurfunktion. Vi fann högre nivåer av pro-inflammatoriska cytokiner, ökad bildning av aggregat mellan trombocyter och leukocyter samt större mängd mikropartiklar från trombocyter, leukocyter och endotelceller. Denna högre inflammatoriska aktivitet samt ökade tendens till trombocytaktivering och koagulation vid kronisk njursvikt, kan vara av betydelse för den ökade risken för hjärt-kärlsjukdom vid diabetes med njursvikt.

Simvastatin minskade nivåerna av mikropartiklar

Vi fann att blodfetsänkande behandling med simvastatin minskade nivåerna av mikropartiklar från trombocyter och leukocyter och dessutom minskade uttrycket av aktiveringsmarkörer på mikropartiklarnas yta. Simvastatin minskade också nivåerna av två specifika inflammatoriska molekyler (IFN γ och MCP-1) och kombinationsbehandling med simvastatin och ezetimib minskade mängden trombocyt-leukocyttaggregat hos patienterna med njursvikt men inte hos diabetespatienterna med normal njurfunktion. Kolesterolnivåerna vid studiens start samt den blodfetsänkande effekten, både vid behandling med simvastatin ensamt eller i kombination med ezetimib, var lika i de bägge patientgrupperna.

Kan bidra till att minska risken för hjärt-kärlkomplikationer

De flesta skillnader avseende inflammatorisk aktivitet, trombocytaktivering och mikropartikelbildning vi fann mellan de två patientgrupperna vid studiens start, försvann eller reducerades vid behandling. Dessa resultat talar för att blodfetsänkande behandling ledde till minskad inflammatorisk aktivitet samt till en mindre prokoagulant miljö, vilket kan bidra till att minska risken för hjärt-kärlkomplikationer hos diabetespatienter med kronisk njursvikt.

Tora Almquist
toralmquist@ds.se

Fortsättning från sid 7: VAS 2015

Kan CDK vara ett bra alternativ?

En stor andel av dialyspatienterna i världen får sin första behandling med CDK. Det gäller speciellt i länder med dåligt fungerande sjukvård, där många patienter kommer till njurmedicin först när de har akut dialysbehov. Trots detta faktum var CDK ett sparsamt förekommande ämne i programmet på VAS 2015. Ett av undantagen var en debatt om huruvida det är CDK eller fistel som är den bästa accessen för de allra äldsta patienterna, dvs de som ofta har sköra blodkärl och kort förväntad överlevnad. En av talarna ansåg att CDK kan vara en bra lösning för denna grupp av patienter.

CDK nämndes även på ett symposium som tog upp frågan om huruvida typen av access påverkar livskvaliteten. Ett flertal studier har visat att patienter med CDK har sämre livskvalitet än de med AV-fistel eller AV-graft. Men i studierna var patienterna med CDK både äldre och sjukare än de med fistlar, vilket sannolikt kan förklara skillnaderna i livskvalitet. En studie som nämndes visade att patienter som bytte från CDK till AV-fistel tvärtom upplevde försämrad livskvalitet. Orsaken var att de efter bytet upplevde smärta vid sticken och att de tvingades vänta på dialysmottagningen tills blödningen från stickkanalerna upphört. Vid den avslutande diskussionen verkade de inbjudna talarna eniga; frågan om huruvida CDK leder till sämre livskvalitet än fistlar saknar ännu svar.

Symposium om övervakning av AV-fistlar

AV-fistlar drabbas ofta av stenoser vilket leder till ökad risk för trombosor med akuta stopp i fisteln som följd. I vanliga, nativa AV-fistlar uppstår förträngningen ofta i venen nära anastomosen till artären och i fistlar med graft är det venen nära anastomosen till graftet som vanligen drabbas. En stenos anses vara signifikant om den förtränger kärlet med 50 % eller mer.

En vanlig fråga är hur AV-fistlar ska övervakas. Kan vi lita på vanlig klinisk undersökning med bedömning av ventryck, blodflöde, recirkulation och Kt/V samt hur lång tid det tar innan blödningen slutar efter nåldragning? Eller finns det anledning till regelbundna undersökningar med t ex ultraljud som kan hitta eventuella stenoser?

På ett symposium gavs flera presentationer av talare som samtliga var överty-

gade om att övervakning med ultraljud lönar sig. Dock medgav flera av dem att en metaanalys visat att övervakning med ultraljud inte leder till färre trombosor. Andra studier har visat att rutinmässiga kontroller leder till fler ingrepp.

Även om de inbjudna talarna verkade vara övertygade om att övervakning med ultraljud lönar sig blev slutintrycket av symposiet att det inte finns vetenskapligt stöd för att övervaka alla AV-fistlar med rutinmässiga undersökningar med ultraljud.

Det viktigaste är att man på den egna dialysmottagningen har ett välfungerande access-team där man diskuterar hur funktionen i AV-fistlarna ska följas.

Läkemedel och infrarött ljus

En sanning som är bestående även efter VAS 2015 är att läkemedel inte minskar risken för komplikationer från AV-fistlar. På ASN-kongressen 2011 presenterades en studie som visade att fiskolja minskade risken för stenoser i AV-fistlar. Denna behandling nämndes inte på symposierna på VAS 2015.

Infrarött ljus har lanserats som en metod för att förbättra mognaden av AV-fistlar. En forskare från Taiwan presenterade experimentella studier som fann att infrarött ljus minskar oxidativ stress och neointimal hyperplasi samt kliniska undersökningar som visade förbättrat blodflöde i nyanlagda AV-fistlar. Metoden används nu på 91 % av Taiwans 600 dialysmottagningar. Denna behandling nämndes endast i förbigående vid symposierna på VAS 2015. Ytterligare undersökningar behövs innan metodens roll kan fastställas.

Nils Grefberg
nils@grefberg.com

Kort rapport

Extra

Dialyspatienter riskerar höga stråldoser av röntgenundersökningar

Röntgenundersökningar och andra typer av bilddiagnostik är värdefulla hjälpmedel i vården. Men röntgen innebär att patienten utsätts för joniserande strålning vilket kan öka risken för cancer.

Strålning mäts i enheten Sievert (Sv). Den strålning som normalbefolkningen utsätts för från naturliga källor motsvarar 1–4 millisievert (mSv) per år och personal som arbetar med joniserande strålning, t ex på en röntgenavdelning, får inte utsättas för mer än 50 mSv per år. En person som vid t ex en olycka i ett kärnkraftverk utsätts för 3–4 Sv har 50 % chans att överleva.

Det finns dialyspatienter som under många år genomgår upprepade röntgenundersökningar vilket kan leda till så höga stråldoser att det innebär en ökad risk för cancer. Den slutsatsen drar italienska forskare som publicerat en studie i ämnet.

Forskarna följde 159 vuxna patienter i HD under tre år och registrerade alla undersökningar som utsatte dem för strålning. Den ackumulerade dosen per organ var:

- Njurar 103 mSv
- Lungor 102 mSv
- Magsäck 100 mSv
- Lever 99 mSv
- Grovtarm 77 mSv
- Benmärg 58 mSv

Av den totala stråldosen kom 90 % från datortomografier medan isotopundersökningar och röntgen med intervention stod för cirka 5 % vardera. Äldre patienter och de med diabetes utsattes för lägre strålning medan patienter på väntelista för transplantation utsattes för högre stråldoser.

Slutsatsen blev att dialyspatienter utsätts för höga nivåer av joniserande strålning från röntgenundersökningar, vilket kan leda till en ökad risk för cancer.

Kommentar: Eftersom det är den ackumulerade dosen som är farlig är det

extra viktigt att vara återhållsam med t ex datortomografi för yngre patienter som löper risk att genomgå många undersökningar under sin livstid.

Ultraljud och MR ger ingen strålning och det kan finnas skäl att ta upp en diskussion med röntgenavdelningen om hur bilddiagnostiken bäst ska tillgodoses för dialyspatienter.

Källa: Brambilla M et al. Nephrol Dial Transplant 2014; 29: 1680-1686.

Individuellt – precis som dina patienter

PD-behandling, skräddarsydd
efter dina patienters behov



Patienter med njursjukdom skiljer sig åt på många sätt till exempel ålder, längd, vikt, grad av njursvikt, njurens restfunktion. Dessa skillnader medför att varje PD-behandling behöver anpassas individuellt.

Fresenius Medical Care ger dig möjligheten att enkelt anpassa dina patienters behandlingar efter deras individuella behov – med adapted APD och *sleep•safe harmony*.

Besök **www.sleepsafe-harmony.com**
för att läsa mer om *sleep•safe harmony*.



**FRESENIUS
MEDICAL CARE**

Fresenius Medical Care Sverige AB · Box 548 · 192 05 Sollentuna
Telefon: +46 (0) 8-594 77 600 · Fax: +46 (0) 8-594 77 620
www.fmc-ag.se

