

NEFROMEDIA

Vol 7

2016

Nr 1

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



Nyanlagd AV-fistel bevarar njurfunktionen ♦ Världen hotas av diabetes typ 2
Hur stor utbytesvolym vid HDF? ♦ Ger frekvent dialys ökad mortalitet?
Magnesium och dödlighet i dialys ♦ Immunsuppression vid IgA-nefropati

Ger frekvent dialys ökad mortalitet?

Trots att kronisk njursvikt behandlats med dialys i mer än 50 år är patientöverlevnaden låg och den optimala dialysdosen inte känd. För några år sedan trodde många att frekvent HD skulle ge bättre överlevnad. Nu är frågan den omvända: Leder frekvent HD till ökad dödlighet? Prof Stefan Jacobson sammanfattar.

Frågan om fördelar och risker med mer frekvent HD-behandling än tre gånger per vecka har diskuterats länge. Flera tidigare studier av patienter med HD 5–6 gånger per vecka har indikerat att resultaten är bättre än för de patienter som får behandling tre gånger per vecka, särskilt om den frekventa dialysbehandlingen görs i hemmet.

The Frequent Hemodialysis Network

För att detaljstudera effekter av frekvent HD genomfördes The Frequent Hemodialysis Network Nocturnal Trial under åren 2006 till 2010. Studien är en randomiserad multicenterstudie i vilken 87 patienter lottades till antingen HD sex gånger per vecka nattetid eller tre gånger per vecka (konventionell HD). Bägge patientgrupperna gjorde i huvudsak självdialys i hemmet. Målet för patienterna som gjorde frekvent nattlig HD var att nå ett standardiserat Kt/V över 4,0 per vecka med en behandlingstid på minst sex timmar per dialys. Patienter i den konventionella gruppen fortsatte med vanlig HD tre gånger per vecka, med ett mål att nå ett ekvibrerat Kt/V på 1,0 och ett standardiserat Kt/V över 2,0 med en behandlingstid mellan 2,5 och 5 timmar per gång.

Patienterna kunde ändra sin behandling

Av patienterna var 83 % kvar i originalstudien efter 12 månader, inkluderande sex patienter som hade genomgått njurtransplantation. Efter den initiala randomiserade studien under 12 månader hade patienterna möjlighet att ändra sin dialysbehandling enligt eget önskemål och den behandlande läkarens rekommendation. Mortalitet analyserades retrospektivt och prospektivt med en uppföljningstid av både studien och perioden efter studien på 3,7 år i median.

Efter den förlängda studien hade 19 patienter avlidit, 14 av dessa i gruppen som randomiserats till nattlig frekvent dialys jämfört med fem patienter i gruppen med HD-behandling tre gånger per vecka. Nio av dödsfallen i gruppen med frekvent HD inträffade under det första året efter att den randomiserade studien hade avslutats.

Ökad risk för mortalitet

I den primära analysen (intention to treat, ITT) av den totala uppföljningsperioden var den relativa risken för mortalitet för patienter som fick frekvent nattlig dialys 3,88 ($p=0,01$) jämfört med dem som fick konventionell behandling. Inget av de 14 dödsfallen i gruppen som fick nattlig frekvent HD och ett av fem dödsfall i den konventionella gruppen uppträdde efter njurtransplantation. Risken för mortalitet påverkades inte av andra faktorer såsom ålder, kön, ras, nationalitet, dialyscentrets kompetens, tid med njursvikt, vänsterkammarmassa eller restnjurfunktion (urinvolym).

När patientgrupperna analyserades så som de i själva verket behandlades (as treated) under en 12-månadersperiod var den relativa risken för mortalitet 3,06 ($p=0,03$) i gruppen som fick frekvent HD nattetid, jämfört med konventionell behandling.

Fyndet var oväntat enligt författarna

Författarna menar att fyndet att patienter som randomiserades till frekvent nattlig HD hade högre risk för mortalitet jämfört

med de som fick HD tre gånger per vecka i hemmet var oväntat. Dödsfallen inträffade under uppföljningsperioden och en av undersökningens begränsningar är att den hade otillräcklig statistisk styrka (power) för att kunna jämföra mortaliteten under studien. Därför bör resultaten tolkas med stor försiktighet.

Risk för falskt positiva fynd

Det finns flera skäl till risk för falskt positiva fynd i studien. För det första var originalstudien inte designad för att statistiskt kunna fastställa skillnader i risken för mortalitet. Mer än 1000 patienter hade behövts för att man skulle kunna finna 25 % minskning i mortalitet under fyra års uppföljningstid, under förutsättning att man hade cirka 12 % årlig dödlighet i kontrollgruppen.

Det andra som bör vägas in är att endast 0,032 dödsfall per patientår inträffade i gruppen patienter som fick konventionell HD. Denna risk var oväntat låg och kan ha bidragit till tolkningen av ökad risk i gruppen patienter som fick frekvent nattlig behandling. För det tredje finns inte stöd i observationsstudier för att frekvent HD bidrar till ökad risk för mortalitet. För det fjärde är det viktigt att komma ihåg att det var en relativt hög andel patienter som efter avslutandet av originalstudien bytte till annan form av behandling under uppföljningsperioden och det finns därför risk för felaktiga slutsatser.

Tidigare publicerade studier av patienter med frekvent HD har visat en ökad risk för komplikationer i patienternas kärlaccesser och en ökad risk för förlust av restnjurfunktion. I denna studie kunde man inte finna någon relation mellan kärlaccess och risk för mortalitet.

Inte troligt att frekvent HD minskar risken för mortalitet

Författarna menar att fynden i denna studie ska tolkas med försiktighet och att studien egentligen inte visat att frekvent nattlig HD medför en ökad risk för mortalitet, men att det däremot inte kan anses troligt att frekvent nattlig HD minskar risken för mortalitet i denna patientgrupp.

Källa: Rocco M V et al. *Am J Kidney Dis* 2015; 66: 459–468.



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
 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 2016

Hur stora utbytesvolymmer krävs för att HDF ska ge bättre överlevnad än HD?

Flera studier har visat att HDF ger bättre överlevnad än HD, men också att det krävs höga utbytesvolymmer för att nå de positiva effekterna. Men hur stora utbytesvolymmer krävs det för att HDF ska ge bättre överlevnad än HD? Dr Nils Grefberg sammanfattar tre tidigare studier och en ny retrospektiv undersökning.

Hemodiafiltration (HDF), som kombinerar diffusion och konvektion, har blivit allt vanligare. Två undersökningar kunde först inte påvisa att HDF gav bättre överlevnad än vanlig HD, men efteranalyser visade att HDF med höga konvektionsvolymmer (eng: convection volume) gav bättre överlevnad än HD och en tredje undersökning fann positiva resultat av högvolums-HDF. Senast i raden av studier är en retrospektiv analys av patienter i HDF.

Tre tidigare publicerade studier

I en av de tidigare publicerade undersökningarna ingick 714 patienter varav 358 fick HDF och 356 behandlades med lågpermeabel HD. Efter tre år fann man inga skillnader vad avser mortalitet eller hjärt-kärlsjukdom. Ytterligare analys visade dock att HDF med konvektionsvolymmer över cirka 22 liter per behandling gav 38 % lägre mortalitet, jämfört med lågpermeabel HD.

Turkish OL-HDF Study omfattade 782 patienter varav hälften lottades till postdilutions-HDF och övriga till högpermeabel HD. Studien pågick under två år och konvektionsvolymen var i medeltal 17,2 liter. Först fann man inga skillnader mellan grupperna, men en senare analys visade att de 195 patienter som behandlats med konvektionsvolymmer över 17,4 liter per behandling hade signifikant bättre total och kardiovaskulär överlevnad än HD-patienterna.

ESHOL-studien i Spanien inkluderade 906 patienter varav 450 lottades till att fortsätta med HD och 456 bytte till HDF med konvektionsvolymmer över cirka 21 liter per behandling. Undersökningen pågick i tre år. HDF gav 30 % lägre risk för total mortalitet och 33 % lägre risk för död av hjärt-kärlsjukdom.

Retrospektiv observationsstudie

Hur kan vi få ytterligare information om hur stor konvektionsvolymen behöver

vara för att HDF ska ge bättre resultat än HD? En studie av bland andra Bernard Canaud, en av Europas ledande dialysexperter, har försökt besvara frågan.

I en retrospektiv observationsstudie insamlades data om vuxna patienter som behandlats med HDF mellan 2005 och 2013 vid Fresenius dialysmottagningar i Frankrike, Italien, Portugal, Rumänien, Ryssland, Spanien, Tjeckien och Turkiet.

Avancerade statistiska modeller

För 2 293 patienter var observationstiden 2,2 år eller längre och dessa ingick i analysen. Forskarna använde avancerade statistiska modeller som tog hänsyn till övriga faktorer som påverkar resultaten vid dialys. Man fann att överlevnaden började öka vid en konvektionsvolym på 55 liter per vecka och fortsatte öka upp till 75 liter per vecka. Ytterligare höjning av konvektionsvolymen gav inte bättre resultat.

CRP och medelstora uremiska toxiner

En av teorierna om vad som ligger bakom de gynnsamma resultaten med HDF är att behandlingen ger bättre avlägsnande av de medelstora uremiska toxinerna, så kallade middle molecules. En annan iakttagelse är att graden av inflammation, mätt som CRP, tycks vara lägre vid HDF än vid HD.

För att bedöma avlägsnandet av middle molecules användes β_2 -mikroglobulin. Forskarna fann att koncentrationen av detta ämne, mätt före dialys, minskade linjärt med stigande konvektionsvolym från 40 upp till 75 liter per vecka. För CRP noterades liknande förhållanden.

Dr Canaud och hans medförfattare är försiktiga i sin slutsats och skriver att konvektionsvolymen är en viktig faktor för överlevnaden i HDF. Den relativa överlevnaden stiger linjärt när konvektionsvolymen ökar från cirka 55 till 75 liter per vecka (från 30 till 45 liter per

vecka per m^2 kroppsytta). Sambandet mellan förbättrad överlevnad och lägre nivåer av CRP och β_2 -mikroglobulin tyder enligt forskarna på att minskad inflammation och bättre avlägsnande av medelstora uremiska toxiner kan spela en roll för resultaten. Man nämner även att frågan om optimal konvektionsvolym behöver studeras i prospektiva undersökningar. I diskussionen nämns att den optimala konvektionsvolymen i den aktuella studien var 55 till 75 liter per vecka (30 till 45 liter per vecka per m^2 kroppsytta).

Kommentar i *Kidney International*

Artikeln är publicerad i *Kidney International* och kommenteras av Dr Thomas Golper, en av USA:s ledande experter på dialys. Han inleder med att påpeka att HDF används främst i Europa och att metoden inte finns i USA, på grund av myndigheternas regelverk. Dr Golper konstaterar att flera studier nu visat att högvolums-HDF leder till lägre mortalitet än HD. Dr Golper har dock en invändning mot slutsatsen att det är den höga konvektionsvolymen som leder till bättre överlevnad. I artiklarna anges inte hur konvektionsvolymen fastställdes för respektive patient. Efter som en större konvektionsvolym kräver ett högre blodflöde finns möjligheten att det är patienter med de bäst fungerande AV-fistlarna som behandlats med höga konvektionsvolymmer. Enligt Dr Golper predikterar en optimalt fungerade AV-fistel lägre mortalitet i dialys. Å andra sidan kan skörare patienter ha valts ut för lägre konvektionsvolymmer. Dr Golper anser således att resultaten vid högvolums-HDF skulle kunna avspegla att det är friskare patienter med bättre prognos som behandlas med de högre konvektionsvolymerna.

Trots invändningen avslutas ledaren med påpekandet att det finns mycket som tyder på att behandling baserad på konvektion har fördelar jämfört med diffusionsbaserad dialys och att resultaten av HDF sannolikt är beroende av konvektionsvolymens storlek.

Källor: Canaud B et al. *Kidney Int* 2015; 88: 1108–1116.

Golper T. *Kidney Int* 2015; 88: 940–942.

Kort rapport

Nyanlagd AV-fistel ger bättre bevarad njurfunktion

Alla som arbetat på en njursviktsmottagning känner igen situationen. Patientens kreatinin stiger stadigt, dialysstarten närmar sig och AV-fistel anläggs. Men så händer det märkliga; kreatinivärdet stabiliseras och den planerade starten i dialys kan skjutas på framtiden. Bra för patienten men lite snopet för inblandade läkare och sköterskor, som tvingas konstatera att de inte kunde förutse tidpunkten för dialysstart. Men nu kommer förklaringen: En ny studie visar att nyanläggning av AV-fistel gör att försämringen av njurfunktionen stannar av.

Njurläkare i USA hade noterat att många patienter tycktes få en minskad progress av njurfunktionsnedsättningen efter det att AV-fistel nyanlagts. De genomförde en studie som inkluderade 123 patienter med kronisk njursvikt. Medelåldern i gruppen var 68 år och 56 % av patienterna hade diabetes. För dem som inkluderades i undersökningen fanns minst två GFR noterade under de två år som föregick ingreppet samt minst två GFR noterade efter fisteloperationen. Patienterna följdes som längst under två år efter operationen.

Den genomsnittliga förlusten av beräknat GFR före anläggningen av AV-fistel var 5,9 ml/min per år. Motsvarande siffra efter anläggning av AV-fistel var 0,5 ml/min per år. Skillnaden var statistiskt signifikant.

Slutsatsen blev att nyanläggning av AV-fistel förefaller leda till att förlusten av njurfunktion minskar. Författarna föreslår prospektiva studier för att bekräfta fyndet.

Undersökningen kommenteras i en ledare i tidskriften, där man bland annat påpekar att artikeln är ett exempel på hur kliniska observationer leder till en vetenskaplig undersökning. Vidare konstateras att en AV-fistel har komplexa effekter på den centrala cirkulationen.

Ledarförfattarna spekulerar i olika komplicerade mekanismer som skulle kunna förklara hur en nyanlagd AV-fistel kan stabilisera funktionen i de

sjuka njurarna. Bland annat skulle det ökade återflödet av blod i den venösa cirkulationen kunna leda till förbättrad genombloodning av lungvävnaden, med ökad syresättning av blodet som följd. Detta skulle i sin tur minska syrebristen i njurarna med förbättrad funktion som följd.

Kommentar: Det är 50 år sedan AV-fisteln uppfanns av njurläkarna James Cimino och M. J. Brescia i New York. Det är intressant att vi först nu börjar förstå att AV-fisteln inte bara är en blodaccess för dialys utan att förbindelsen mellan en artär och en ven påverkar hela cirkulationen, vilket kan leda till konsekvenser för flera av kroppens vitala organ.

Vid mötet med The Vascular Access Society (VAS) 2013 överraskade Dr McIntyre, nefrolog från England, kongressdeltagarna med en kontroversiell teori: AV-fisteln är inte en belastning för hjärtat utan har tvärt om gynnsamma effekter. Han påpekade att fisteln leder till en minskad perifer resistens och lägre centralt ventryck.

Patienter med AV-fistel har lägre mortalitet än de med CDK och även risken för hjärt-kärlsjukdom är lägre. Dr McIntyre föreslog till och med att AV-fisteln bör provas som behandling av hjärtsvikt och ischemisk hjärtsjukdom, eftersom anastomoserna mellan artär och ven fysiologiskt kan ses som en ACE-hämmare.

Nefromedia har tidigare refererat en registerstudie som visade att patienter med hjärtsvikt hade bättre överlevnad i HD än i PD. En möjlig förklaring till detta skulle kunna vara att patienter i HD ofta har en AV-fistel och att denna har positiva effekter på hjärtat.

Under de kommande åren kommer vi sannolikt att få se ett ökat antal undersökningar om AV-fistelns effekter på hjärta, njurar och andra vitala organ.

Källa: Golper T et al. Nephrol Dial Transplant 2015; 30: 2014–2018.

Locatelli F, Zoccali C. Nephrol Dial Transplant 2015; 30: 1939–1941.

Magnesiumbrist gav ökad dödlighet i dialys

Magnesium är ett grundämne med livsviktiga biologiska egenskaper. Normal kost innehåller tillräckliga mängder av ämnet och brist på magnesium anses vara ovanlig bland friska individer. Eftersom magnesium finns i låg koncen-

tration i dialysvätskan kan det förloras vid dialys. Det har tidigare kommit rapporter i litteraturen om samband mellan låga nivåer av magnesium och ökad mortalitet vid njursvikt och dialys. Någon enighet om behovet att kontrollera serum-magnesium eller nyttan av att tillföra magnesium till patienter i dialys finns dock inte. Två nya undersökningar kan komma att återuppväcka intresset för magnesium och andra viktiga ämnen som kan avlägsnas vid dialys.

I en undersökning från USA ingick 9 359 patienter i HD för vilka man följde nivån av magnesium i serum. Normalvärdet för magnesium är 0,7–1,0 mmol/l men i artikeln används enheten milligram per deciliter, med normalvärdet 1,7–2,4 mg/dl.

Med ledning av serum-magnesium delades patienterna in i fem grupper. De med lägst nivå hade magnesium under 1,8 mg/dl och de med högst nivå hade 2,4 mg/dl eller högre.

Under en observationsperiod på fem år avled 2 636 patienter. Med avancerade statistiska metoder, som bland annat tog hänsyn till ålder, kön och nivån av serum-albumin samt till andra sjukdomar, kunde forskarna visa att lägre nivåer av magnesium var förenat med högre dödlighet, både för patienter med normalt serum-albumin och för dem med sänkta nivåer.

Forskarnas slutsats blev att en lägre nivå av magnesium är förenat med ökad dödlighet bland patienter i dialys. Man föreslår studier för att undersöka om intervention som ökar serumnivån av magnesium kan leda till förbättrad överlevnad i dialys.

I en annan undersökning ingick 27 544 patienter som behandlades vid Fresenius kliniker i Nordamerika. Under en period på ett år inträffade 4 531 dödsfall. Med avancerade statistiska modeller kunde forskarna visa att det fanns ett linjärt samband mellan nivån av magnesium och överlevnad; dvs ju högre nivå av magnesium, desto bättre var överlevnaden.

Slutsatsen blev att patienter med de högsta nivåerna av magnesium har bättre överlevnad än patienterna med de lägsta värdena. Man föreslår undersökningar där patienter med låga nivåer av magnesium behandlas med syftet att förbättra prognosen.

Kommentar: Det är viktigt att inse att små och medelstora molekyler som saknas i dialysatet eller finns i låg koncentration kan passera dialysmembranet. Det är alltså inte bara uremiska toxiner som avlägsnas utan också ämnen som kan vara viktiga för kroppen. Frågan om huruvida dialys kan leda till brist på t ex spårämnen, vitaminer och hormoner har diskuterats av och till sedan dialys började användas vid kronisk njursvikt. Trots detta finns inga allmänt accepterade rekommendationer om kontroll av viktiga ämnen som kan passera dialysmembranet.

En intressant aspekt är att frekvent dialys inte har visat sig leda till tydligt minskad mortalitet, utan i vissa studier snarast gett ökad dödlighet, se t ex referatet på sid 2 i detta nummer av Nefromedia. De två aktuella undersökningarna väcker därför misstanken att effektiv HD och HDF kan leda till brist på viktiga ämnen, med ökad sjuklighet och dödlighet som följd.

Källor: Li L et al. *Am J Kidney Dis* 2015; 66: 1047–1055.

Lacson E et al. *Am J Kidney Dis* 2015; 66: 1056–1066.

Immunsuppression bevarade inte njurfunktionen vid IgA-nefropati

IgA-nefropati är den vanligaste formen av glomerulonefrit och trots omfattande forskning är sjukdomens orsak ännu inte klarlagd. Milda former har god prognos medan patienter med uttalad hematuri och proteinuri ofta utvecklar njursvikt i slutstadiet. Alla är ense om att hörnstenen i behandlingen är god blodtryckskontroll i form av blockad av renin-angiotensinsystemet med ACE-hämmare eller angiotensin II-antagonist. Däremot är värdet av immunsuppression omdiskuterat.

Undersökningen STOP IgAN, som presenterades på ERA-EDTA i London 2015 och refererades i Nefromedia, har undersökt värdet av immunsuppression vid IgA-nefropati. Nu har studien publicerats i *New England Journal of Medicine*.

Undersökningen genomfördes på 32 njurmedicinska kliniker i Tyskland och inkluderade 337 patienter med biopsiverifierad IgA-nefropati och GFR över 30 ml/min samt proteinuri över 0,75 g/l. Under sex månader behandlades samtliga med effektivt understödande behandling, vilken bland annat

bestod av blodtryckssänkande terapi i form av RAS-blockad. Dessutom uppmanades deltagarna att sluta röka och att inte använda NSAID eller andra läkemedel som kan påverka njurarna. Höga lipider behandlades med statinpreparat. Målbloodtrycket var 125/75. Om proteinuri inte minskade till under 0,75 g/l ökades RAS-blockaden till maximalt tolererade doser. Patienter med proteinuri över 3,5 g/l och de med GFR under 30 ml/min utslöts ur undersökningen.

Efter sex månader med understödande terapi hade 94 patienter svarat på behandlingen och hade proteinuri under 0,75 g/l medan 162 inte svarat på behandlingen och hade kvarstående proteinuri över 0,75 g/l. De senare, så kallade non responders, genomgick randomisering varav 80 fick fortsätta med enbart understödande terapi. Resterande 82 fick också understödande terapi och dessutom behandlades de med tillägg av immunsuppression.

Den immunsuppressiva behandlingen bestod för patienter med GFR över 60 ml/min av ett protokoll baserat på pulsar med hög dos intravenöst metylprednisolon och peroralt prednisolon under sex månader. Patienter med GFR mellan 30 och 59 ml/min följde ett protokoll med cytotatika i form av peroralt cyklofosamid (T Sendoxan) följt av azatioprin (t ex T Imurel) i kombination med prednisolon.

Vid uppföljning efter tre år uppvisade 14 patienter i gruppen med immunsuppression komplett remission jämfört med fyra i gruppen med enbart understödande behandling. Den årliga förlusten av CFR var dock lika i grupperna. GFR minskade med 15 ml/min eller mer hos 22 patienter i gruppen med understödande terapi och hos 21 i gruppen med immunsuppression. Fler allvarliga biverkningar förekom i gruppen med immunsuppression; bland annat inträffade ett dödsfall i sepsis i gruppen med terapi baserad på cyklofosamid.

Slutsatsen av STOP IgAN-studien blev att för patienter med IgA-nefropati och måttlig proteinuri, som får optimerad understödande terapi, medför immunsuppressiv behandling ingen nytta men kan leda till fler allvarliga biverkningar.

Källa: Rauen T et al. *N Engl J Med* 2015; 373: 2225–2236.

Paratyreoidektomi ger lägre mortalitet i dialys enligt ny svensk studie

Kronisk njursvikt leder till uttalade rubbningar i kroppens omsättning av kalk och fosfat, vilket resulterar i en stimulering av bisköldkörtlarna, paratyreoidea. Utsöndringen av hormonet PTH ökar och körtlarna förstoras kraftigt. Trots behandling med fosfatbindare, kalk och vitamin D drabbas alla patienter med långvarig njursvikt av sekundär hyperparatyroidism.

Behandlingen av svåra former av hyperparatyroidism består av operation (PTX) vid vilken man ofta lämnar kvar en liten rest av en körtel, som förhoppningsvis producerar en lämplig mängd av hormonet.

Men hur stark är operationsindikationen? Ingreppet är ibland komplicerat och även erfarna kirurger kan ha svårt att hitta körtlarna, som inte alltid står att finna på den plats de ska ligga enligt anatomiboken. Att inte operera innebär att patienten inte botas och fortsätter att utsättas för både höga PTH-nivåer och långvarig medicinerings med risk för biverkningar. Den viktigaste aspekten är om något av alternativen leder till bättre överlevnad. Njurkliniken i Lund har mångåriga traditioner beträffande forskning inom detta område. Läkare från denna klinik har studerat frågan med hjälp av det svenska njurregistret SNR.

SNR insamlade under åren 1991 till 2009 uppgifter om 20 056 patienter. Paratyreoidektomi hade genomförts hos 423 patienter i dialys och 156 patienter med fungerande njurtransplantat. För var och en av dessa patienter valde forskarna ut upp till fem referenspatienter (i dialys respektive transplanterade) med samma ålder, kön och bakomliggande sjukdom. Den opererade patienten och dess referenspatienter följdes från den dag operationen utförts och till observationstidens slut.

Fem patienter avled inom 30 dagar efter operationen, varav två av hjärtinfarkt, två av infektion och en av hjärnblödning. Den fortsatta uppföljningen var mycket lång; t ex följdes 45 PTX-patienter och 95 referenspatienter i mer än tio år. Forskarna fann att för patienter i dialys var paratyreoidektomi förenat med 20 % lägre mortalitet, jämfört med jämnåriga dialyspatienter med samma bakgrunds sjukdom som inte genomgått PTX. För transplanterade fanns ingen skillnad

Fortsättning sid 7

Svensk vård föredöme när världen hotas av en diabetesepidemi

Det finns 350 miljoner individer i världen med diabetes och många av dem kommer att drabbas av njursvikt. Men en ny studie visar att svenska patienter med diabetes typ 2 har god prognos om de är välbehandlade och har friska njurar. De med diabetisk njursjukdom har dock en kraftigt ökad risk att avlida.

I en översiktsartikel i förra numret av Nefromedia konstaterades att prognosen vid typ 1-diabetes och nefropati förbättrats påtagligt. God metabol kontroll har gjort att risken att drabbas har minskat och för den patient som utvecklat komplikationen medför modern behandling att njurfunktionen kan bevaras under många år. Resultatet är att få patienter med diabetes typ 1 nu behöver dialys och transplantation. Vad beträffar diabetes typ 2 är situationen globalt sett en helt annan.

Antalet patienter med diabetes kan fördubblas

När man talar om hot mot världen nämns ofta krig och terror samt naturkatastrofer till följd av den globala uppvärmningen. Att långt fler riskerar att avlida till följd av njursvikt och andra komplikationer till diabetes typ 2 nämns inte lika ofta. Antalet patienter med diabetes i världen uppskattas till 350 miljoner och det finns prognoser som tyder på att antalet kan fördubblas under de kommande decennierna. De allra flesta lider av diabetes typ 2 och man beräknar att 25–40 % av patienterna kommer att drabbas av diabetesnefropati och behöva behandling med dialys eller transplantation inom 20–25 år efter diabetessjukdomens debut. Redan nu har cirka hälften av världens dialyspatienter diagnosen diabetesnefropati. Om prognoserna slår in kan antalet patienter med diabetes typ 2 och behov av dialys komma att stiga till över 100 miljoner vid mitten av 2000-talet.

Diabetes ett stort hot

Redan 1973 introducerades begreppet diabetes för att beskriva samtidig förekomst av diabetes typ 2 och fetma (eng: obesity). Diabetes används främst för det tillstånd där fetman kan anses vara orsak till diabetessjukdomen.

Fetma ligger således bakom den globala ökningen av diabetes typ 2. USA är hårt

drabbat, liksom många utvecklingsländer, där traditionella levnadsvanor ersatts med en mer västerländsk livsstil kännetecknad av minskad fysisk aktivitet och ökad konsumtion av t ex skräpmat och sötade läskedrycker. En del så kallade naturfolk, t ex maorier i Söderhavet och indianer i Amerika, har drabbats särskilt hårt av diabetes.

Dödligheten i diabetesnefropati har fördubblats

Som vi tidigare rapporterat (se Nefromedia vol 6 nr 6 på: www.fmc-ag.se) visade The Global Burden of Disease Study att det totala antalet dödsfall i kronisk njursjukdom per år ökade från 408600 till 956200 mellan åren 1990 och 2013. Det innebär en åldersstandardiserad ökning på 36,9 %. För njursvikt orsakad av diabetes var den åldersstandardiserade ökningen av dödligheten 106 % under samma period.

Den epidemi av fetma och diabetes typ 2 som drabbar delar av världen kommer alltså att leda till att allt fler drabbas av kronisk njursvikt. Många av dessa individer bor i länder där sjukvården saknar resurser för tidig upptäckt och förebyggande behandling mot komplikationer vid diabetes och den hypertoni som ofta föreligger. Möjligheterna till behandling när patienten utvecklat njursvikt i slutstadiet och behöver dialys och transplantation är begränsade i många länder, t ex i Asien och Afrika.

Sverige är ett föregångsland både vad beträffar kvalitetsregister och vård av diabetes. Forskning som utgår från det svenska diabetesregistret har nu publicerats i New England Journal of Medicine, världens kanske mest ansedda medicinska tidskrift.

Nationella diabetesregistret

Undersökningen utgår från det svenska Nationella Diabetesregistret (NDR) som startades 1996. Syftet med studien var



Naturfolk är hårt drabbade av fetma. På bilden den hawaiianske artisten "Iz".

att kartlägga mortaliteten bland svenska patienter med diabetes typ 2 och att studera hur ålder, metabol kontroll och komplikationer från njurarna påverkar överlevnaden.

Materialet bestod av 435 369 patienter med diabetes typ 2 som var registrerade i NDR. För varje patient valdes fem personer utan diabetes men med samma kön och ålder, slumpmässigt ut ur befolkningsregistret, vilket gav en kontrollgrupp på 2 117 483 personer. Patienter och kontrollpersoner delades in i fyra grupper efter ålder:

- Under 55 år
- 55–64 år
- 65–74 år
- Över 75 år

Dödsfall och dödsorsak för patienter och kontrollpersoner följdes med hjälp av det svenska dödsorsaksregistret

Risken att avlida var 15 % högre

Under en uppföljningstid på 4,7 år avled 77 117 diabetespatienter (17,7 %) jämfört med 306 097 individer (14,5 %) i kontrollgruppen. I hela materialet var risken att avlida 15 % högre för patienter med diabetes typ 2 jämfört med individer av samma ålder och kön. Högre mortalitet jämfört med jämnåriga kontrollpersoner noterades för diabetespatienter med:

- Ålder under 55 år
- Sämre glykemisk kontroll
- Njurpåverkan

Dubbelt så hög mortalitet

Risken att avlida var alltså högre för diabetespatienter under 55 år. Patienter i denna grupp, utan tecken till njursjukdom, hade dubbelt så hög mortalitetsrisk som kontrollpersoner med samma kön och ålder. För diabetespatienter i åldersgruppen 65–74 år och för dem över 75 år var risken att avlida lägre än för jämnåriga kontrollpersoner.

Metabol kontroll, mätt med HbA_{1c}, påverkade risken att avlida i samtliga åldersgrupper. Patienter under 55 år med dålig metabol kontroll och HbA_{1c} över 9,7 % hade mer än fyra gånger högre risk att avlida än jämnåriga kontrollpersoner utan diabetes.

Tecken till njurskada i form av mikroalbuminuri var förenat med högre risk att avlida. I de olika åldersgrupperna var risken 1,04 till 2,6 gånger högre än för jämnåriga kontrollpersoner. Motsvarande ökning vid makroalbuminuri var 1,4 till 3,7 gånger i de olika åldersgrupperna.

Patienter under 55 år med njursvikt

Den största ökningen av mortaliteten, jämfört med jämnåriga, noterades för patienter yngre än 55 år med njursvikt. För dem med eGFR 15–30 ml/min var den totala mortalitetsrisken 20 gånger högre än för jämnåriga kontrollpersoner och risken för död av hjärt-kärlsjukdom var 35 gånger högre.

De svenska forskarnas slutsats blev att patienter med diabetes typ 2 löper en ökad risk att avlida, men att denna risk varierar kraftigt mellan olika grupper av patienter. Ålder, glykemisk kontroll och njurkomplikationer påverkar risken att avlida.

Källa: Tancredi M et al. *N Engl J Med* 2015; 373: 1720–1732.

Nils Grefberg

Fortsättning från sid 5 i överlevnad mellan opererade och icke-opererade.

Slutsatsen blev att paratyreoidektomi är förenat med bättre överlevnad bland patienter i dialys. I diskussionen nämns att flera tidigare undersökningar om effekten av PTX på mortalitet i dialys kommit till motstridiga resultat.

Kvarstående rubbningar i kalk-fosfatomsättningen kan vara en orsak till att patienter som inte opererats hade högre

mortalitet. Höga nivåer av PTH stimulerar utvecklingen av ateroskleros och leder till höga nivåer av kalk och fosfat, vilket kan resultera i kardiovaskulära förkalkningar. Sekundär hyperparatyroidism är förenat med ökad sjuklighet och dödlighet i hjärt-kärlsjukdom, vilket enligt författarna kan vara en förklaring till den aktuella undersökningens resultat.

Under senare år har kalciumfria fosfatbindare och nya vitamin D-analoger blivit tillgängliga, liksom läkemedel som kallas kalcimimetikum och har förmåga att minska produktionen av PTH i de förstörade körtlarna. Författarna påpekar att effekten på mortalitet av dessa nyare behandlingar inte är känd.

Källa: Ivarsson K et al. *Nephrol Dial Transplant* 2015; 30: 2027–2033.

Blodtrycksskillnad mellan armarna ger ökad risk för hjärt-kärlsjukdom

Rökning, hypertoni, diabetes och rubbningar i blodfetterna är klassiska riskfaktorer för hjärt-kärlsjukdom. En markör för ökad risk som sällan diskuteras är skillnad i blodtryck mellan höger och vänster arm, vilket på engelska kallas interarm systolic blood pressure difference och förkortas IASBPD. Det är sedan länge känt att tillståndet är vanligare hos individer med riskfaktorer för kardiovaskulär sjukdom, både i normalbefolkningen och bland dem med tex diabetes, hypertoni och kärlsjukdom.

Patienter med kronisk njursvikt har en kraftigt ökad risk att drabbas av hjärt-kärlsjukdom. Förutom traditionella riskfaktorer såsom hypertoni, diabetes och blodfetterrubbningar, är denna patientgrupp även utsatt för så kallade icke-traditionella riskfaktorer såsom inflammation och rubbningar i kalk-fosfatomsättningen. Trots den höga kardiovaskulära sjukligheten bland patienter med kronisk njursvikt har frågan om huruvida IASBPD är en riskmarkör för hjärt-kärlsjukdom i denna patientgrupp inte studerats tidigare. Spanska forskare har nu publicerat en studie i ämnet.

I undersökningen ingick 652 patienter. Åldern var 67 år i genomsnitt, 21 % hade diabetes, 33 % hade hjärt-kärlsjukdom och 50 % hade blodfetterrubbningar. Samtliga hade kronisk njursvikt och GFR var 46 ml/min/1,73 m² i medeltal.

En skillnad i blodtryck mellan armarna på 10 mm Hg eller mer förelåg hos 184

patienter (28 %) och hade samband med:

- Högre ålder
- Högre systoliskt blodtryck
- Hjärtsvikt
- Lägre HDL-kolesterol
- Fler läkemedel mot hypertoni

Under en uppföljningstid på 19 ± 5 månader drabbades 58 patienter av kardiovaskulär sjukdom. Forskarna fann att risken för hjärt-kärlsjukdom var 80 % högre för patienter med IASBPD, jämfört med patienter utan skillnad i blodtryck mellan armarna. Slutsatsen blev att IASBPD är förenat med ökad risk för hjärt-kärlsjukdom även bland patienter med kronisk njursvikt.

Den spanska artikeln ägnas en ledare i tidskriften, där man konstaterar att detta är den första studie som påvisat samband mellan IASBPD och hjärt-kärlsjukdom bland patienter med kronisk njursvikt.

Man påpekar att IASBPD förekommer hos 4 % av individer utan känd kärlsjukdom, men andelen stiger till 7 % vid diabetes och till 13 % bland patienter med hypertoni. Det finns samband mellan IASBPD och perifer kärlsjukdom, förtjockad kärlvägg i halspulsådern, förkalkningar i kranskärnen och vänsterkammahypertrofi. Riktlinjer för behandling av högt blodtryck rekommenderar att blodtrycket mäts i bägge armarna och att det högsta trycket ska styra behandlingen.

Ledarförfattarna nämner att orsaken till skillnaden i blodtryck mellan armarna inte är klarlagd och att vi inte heller känner till de bakomliggande mekanismerna som gör att IASBPD är en oberoende riskmarkör för hjärt-kärlsjukdom.

Hur ska vi handlägga patienter med njursvikt där vi upptäcker en tydlig skillnad i blodtryck mellan armarna? Enligt ledarförfattarna är dessa patienter oftast välbehandlade och står redan på de läkemedel som minskar risken för hjärt-kärlsjukdom. Någon ytterligare åtgärd blir därför inte aktuell.

Källor: Quiroga B et al. *Nephrol Dial Transplant*. 2015; 30: 801–806.

Clark C, Aboyans V. *Nephrol Dial Transplant* 2015; 30: 695–697.

• Vilken är den bästa tilläggsbehandlingen vid resistent hypertoni? Läs Kort Rapport Extra i Nefromedia vol 7 nr 1 på: www.fmc-ag.se

Kort rapport

Extra

Spironolakton är det bästa tillägget vid resistent hypertoni

Att kunna behandla högt blodtryck är en av de viktigaste medicinska landvinningarna. För bara 50 år sedan avled många personer, ofta relativt unga, av hjärnblödning orsakad av oupptäckt hypertoni eller till följd av att man då saknade effektiva läkemedel mot högt blodtryck. Modern hypertoni-behandling är billig, effektiv och har få biverkningar. Dock finns det en grupp patienter som inte svarar på behandlingen och därmed uppfyller kriterierna för diagnosen resistent hypertoni.

Resistent hypertoni definieras som ett blodtryck högre än 140/90 trots behandling med tre olika typer av blodtryckssänkande läkemedel. Cirka 15 % av de patienter som behandlas för högt blodtryck anses ha resistent hypertoni. Riskfaktorer för detta tillstånd är bland annat högre ålder, kronisk njursjukdom, diabetes och fetma. Bakomliggande orsaker till resistent hypertoni kan vara dålig följsamhet till behandlingen, livsstilsfaktorer, kronisk njursjukdom och sekundära orsaker till det höga blodtrycket.

För några år sedan trodde många att renal denervering skulle lösa problemet med resistent hypertoni, men en undersökning visade sedan att effekten var densamma som för placebo. Så hur ska resistent hypertoni behandlas? En ny studie, publicerad i *Lancet*, har undersökt vilket läkemedel som är effektivast som tilläggsbehandling.

Undersökningen Spironolactone versus placebo, bisoprolol, and doxazosin to determine the optimal treatment for drug-resistant hypertension (PATHWAY-2) är en randomiserad, dubbelblind, cross over-studie. Forskarnas hypotes var att resistent hypertoni kännetecknas av saltretention och att tillägg av aldosteronreceptorblockeraren spironolakton, som ökar natrium- och vattenutsöndringen, därför bör ha bättre effekt än t ex betablockeraren bisoprolol (t ex T Emconcor) eller alfa-receptoragonisten doxazosin (t ex T Alfadil).

Undersökningen genomfördes åren 2009 till 2014 på 14 kliniker i Storbritannien och inkluderade 335 patienter mellan 18 och 79 år med resistent hypertoni. De hade systoliskt blodtryck 140 mm Hg eller högre (130 mm Hg eller högre vid mätning i hemmet) trots att behandling med maximala doser av tre antihypertensiva läkemedel pågått under minst 90 dagar.

Under fyra perioder om vardera 12 veckor behandlades patienterna på ett randomiserat sätt med tillägg av:

- Spironolakton 25–50 mg
- Bisoprolol 5–10 mg
- Doxazosin 4–8 mg
- Placebo

Av de randomiserade patienterna genomförde 230 alla delar i studien. Systoliskt blodtryck i hemmet sjönk med 8,7 mm Hg vid tillägg av spironolakton, vilket var signifikant bättre än vid behandling med placebo, bisoprolol eller doxazosin. Sex av 285 patienter utvecklade s-kalium över 6,0 mmol/l när de behandlades med spironolakton.

Slutsatsen av PATHWAY-2 blev att spironolakton är den effektivaste tilläggsbehandlingen vid resistent hypertoni och att fyndet ger stöd för hypotesen att retention av salt spelar en viktig roll vid svårbehandlat högt blodtryck.

Kommentar: Överskott på salt kan alltså vara en orsak till resistent hypertoni, vilket väcker frågan om saltrestriktion bör rekommenderas vid svår hypertoni. Det finns experter som anser att saltfattig kost är en bortglömd behandling av hypertoni och föreslår att man bör överväga saltrestriktion vid resistent hypertoni, i stället för att sätta in ett fjärde antihypertensivt preparat. Någon stor vetenskaplig studie där metoden utvärderats kliniskt finns dock inte.

För hypertoni-patienter som är tveksamma till läkemedelsbehandling och som efterfrågar råd om ändrade levnadsvanor bör ett minskat intag av salt kunna rekommenderas.

Källa: Williams B et al. Lancet 2015; 386: 2059–2068.

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.

