

NEFROMEDIA

Vol 7

2016

Nr 2

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



Minskat intag av fosfat ifrågasatt ♦ Utbildning och risk för hjärt-kärlsjukdom
Ökad risk för cancer vid njursvikt ♦ Sjunkande PTH ledde till ökad mortalitet
Kongress om transplantation ♦ Konvektionsvolymen bör anpassas till kroppsytan

Risken för cancer är ökad både vid dialys och efter njurtransplantation

Njurpatienter har en ökad förekomst av cancer och risken för en viss typ av tumör ökar eller minskar beroende på om patienten är transplanterad eller i dialys. De som njurtransplanterats som barn löper en kraftigt ökad risk att drabbas av cancer senare i livet. Prof Stefan Jacobson sammanfattar.

Det har länge varit känt att patienter med njursvikt, dialysbehandling och de som genomgått njurtransplantation har en ökad risk att utveckla cancer. Tidigare studier har visat att patienter som genomgått njurtransplantation har en ökad risk för vanliga typer av cancer, såsom koloncancer och lungcancer, troligen som ett resultat av den immunsuppressiva behandlingen.

Man har också sett en kraftigt ökad risk för virusassocierad cancer efter njurtransplantation, troligen beroende på försämrat immunförsvar mot virus, också det sekundärt till immunsuppressiv behandling. Däremot har studier också visat att olika endokrinrelaterade cancerformer, t ex bröstcancer, prostatacancer och ovarialcancer, inte ökar efter transplantation.

Kronisk njursvikt ger ökad risk

Patienter med kronisk njursvikt som ännu inte startat behandling med dialys eller transplantation har också en ökad risk för cancer. Även patienter med dia-

lyls har en ökad risk för cancer relaterad till själva njursvikten, såsom multipelt myelom, njurcancer, tyreoidcancer och virusrelaterade cancerformer som t ex Kaposi sarkom och lymfom.

Stor amerikansk registerstudie

I en nyligen publicerad stor amerikansk registerstudie ingick 202 195 patienter som bedömts inför njurtransplantation eller genomgått njurtransplantation. Risk och förekomst av cancer undersöktes både under den period patienten hade ett fungerande njurtransplantat, dvs med god njurfunktion och pågående immunsuppression, och under perioder med dialys, dvs ingen njurfunktion men inte heller någon immunsuppression. På så sätt kunde man följa risken för cancer i relation till både njurfunktion och pågående immunsuppressiv behandling. Detta möjliggjorde också att man på ett säkrare sätt kunde fastställa sambandet mellan t ex uppkomst av cancer och pågående typ av immunsuppressiv behandling.

Alla resultat jämfördes med förekomsten av cancer i den övriga befolkningen. Uppföljningstiden för patienter med fungerande transplantat var drygt fyra år, jämfört med knappt två år för dialyspatienter.

Cancerformer relaterade till infektion

Man fann att cancerformer relaterade till förekomst av infektion eller störningar i immunsystemet var vanligare hos patienter med fungerande njurtransplantat än hos patienter med dialys, dvs utan njurfunktion. I motsats var det vanligare med cancerformer relaterade till kronisk njursvikt under de intervall patienterna hade dialys.

När olika cancerformer analyserades separat fann man skillnader i risk och incidens för ett flertal olika cancertyper under perioder då patienterna hade fungerande njurtransplantat, jämfört

med perioder då de hade dialys. Bland de infektionsrelaterade cancerformerna fann man en mycket högre incidens av Kaposi sarkom, non-Hodgkins lymfom och Hodgkins lymfom, under perioder med fungerande njurfunktion och immunsuppression, jämfört med perioder med kronisk njursvikt och dialys.

Perioder med njurtransplantation

Incidensen av analcancer och genital cancer var också högre under perioder med njurtransplantation, medan däremot förekomsten av levercancer var högre hos dialyspatienter. För all immunrelaterad cancer var incidensen signifikant högre under perioder med immunsuppression och fungerande njurtransplantat. Det starkaste sambandet sågs för läpp- och hudcancer.

Bland de cancertyper som är relaterade till njursvikt, t ex njurcancer och tyreoidcancer, fann man lägre incidens under perioder med fungerande transplantat, jämfört med då patienten hade dialys. Man fann också att cancer i prostata och pankreas var vanligare under perioder med immunsuppression och fungerande transplantat medan däremot incidensen av bröstcancer var signifikant lägre under perioder med transplantat och god njurfunktion.

Ökningar och minskningar relaterade till behandlingsform

Det mest värdefulla fyndet i denna studie är att man för olika cancerformer fann ökningar och minskningar i incidens relaterat till de olika intervall när patienterna antingen hade fungerande njurtransplantat eller saknade njurfunktion och behandlades med dialys. Detta talar för att det finns ett starkt samband mellan risken för cancer och pågående immunsuppressiv behandling respektive frånvaro av njurfunktion.

Den ökade risken för infektionsrelaterad cancer under perioder med fungerande njurtransplantat är troligen relaterad till den immunsuppressiva behandlingen. Incidensen av Kaposi sarkom och non-Hodgkins lymfom skilde sig markant mellan perioder med transplantation jämfört med dialys.

Fortsättning sid 7



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 Ingvarsdotter
 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

Kontroversiell studie ifrågasätter behov av minskat intag av fosfat vid njursvikt

Riktlinjer rekommenderar ett minskat intag av fosfat via kosten vid njursvikt. En ny undersökning kom till ett överraskande resultat: Det är inte intaget av fosfat som styr nivån i serum utan andra, okända mekanismer. Värdet av fosfatrestriktion ifrågasätts av forskarna bakom den kontroversiella studien.

Fosfat är ett av de ämnen som börjar ansamlas i kroppen redan vid måttligt nedsatt njurfunktion. För patienter i dialys finns det tydliga samband mellan höga nivåer av fosfat och ökad risk för hjärt-kärlsjukdom och mortalitet. För dialyspatienter finns det även ett starkt samband mellan upptaget av fosfat från kosten och nivån av fosfat i serum. Vid måttlig njursvikt är sambandet mellan fosfatintag och risken för sjukdom och död inte lika tydligt. Det finns dock en undersökning som fann samband mellan serum-fosfat och hjärt-kärlsjukdom och dödlighet vid måttlig njursvikt och även att högre nivå av serum-fosfat ledde till att försämringen av njurfunktionen gick snabbare.

Riktlinjer rekommenderar restriktion

Gällande riktlinjer (KDIGO) som publicerades 2009, rekommenderar fosfatrestriktion i kosten vid njursvikt i CKD-stadium 3–5, vilket innebär att kosten bör ändras redan när GFR passerar 60 ml/min. Serum-fosfat bör hållas inom normalvärdet och ett minskat intag av fosfat är att föredra framför fosfatbindande läkemedel, enligt riktlinjerna.

Men det finns frågetecken. Studier publicerade efter det att riktlinjerna kom 2009, av patienter med måttlig njursvikt, fann att intaget av fosfat hade obetydlig inverkan på nivån i serum. Kidney International har nu publicerat en ny undersökning med en överraskande slutsats: Ett högt intag av fosfat leder varken till höga fosfatnivåer i serum eller till ökad sjuklighet eller dödlighet vid njursvikt i stadium 3–5 som inte behandlas med dialys. Resultaten gör att värdet av fosfatrestriktion vid nedsatt njurfunktion kan ifrågasättas.

Modification of Diet in Renal Disease

Forskare i USA utgick från data i den stora undersökningen Modification of Diet in Renal Disease (MDRD). Undersökningen inkluderade 585 pa-

tienter med GFR 25–55 ml/min som fick ingå i studie A och 255 patienter med GFR 13–24 ml/min som fick ingå i studie B. Deltagarna i studie A lotades till antingen normal kost med 1,3 gram protein per kg kroppsvikt och dygn eller till låg-proteindiet med 0,58 gram. I studie B randomiserades deltagarna till antingen lågt proteinintag i form av 0,58 gram eller till en diet med mycket lågt intag av protein; 0,28 gram per kg och dygn, kompletterad med ketosyror och aminosyror. (MDRD-studien visade i korthet att proteinfattig kost hade liten eller ingen effekt på progresstakten vid kronisk njursvikt).

Väl validerad metod

För att bedöma intaget av fosfat användes 24-timmars utsöndring i urinen, vilket är en väl validerad metod. Man studerade sedan sambandet mellan fosfatintag och effektmåtten:

- Progress till njursvikt i slutstadiet
- Hjärt-kärlsjukdom
- Död av hjärt-kärlsjukdom
- Död oavsett orsak

Forskarna fann ett omvänt förhållande mellan urinutsöndringen av fosfat och serum-fosfat. Det fanns inget samband mellan effektmåtten och intaget av fosfat mätt som utsöndringen av fosfat i urinen. Däremot noterades ett statistiskt signifikant samband mellan högre serum-fosfat och ökad risk för död oavsett orsak. Det fanns en trend att högre serum-fosfat gav ökad risk för död av hjärt-kärlsjukdom och för progress till njursvikt i slutstadiet.

Slutsatsen blev att det inte finns något tydligt samband mellan intaget av fosfat och nivån i serum vid njursvikt i CKD-stadium 3–5 utan dialys. Högre intag av fosfat ökar inte risken att utveckla njursvikt i slutstadiet eller att drabbas av hjärt-kärlsjukdom eller att avlida. Det är inte intaget av fosfat som avgör nivån i serum utan andra, okända faktorer.

I diskussionen nämner författarna att det finns studier som visat att fosfatfattig kost och fosfatbindande läkemedel endast marginellt påverkar nivån av fosfat i serum hos patienter med njursvikt i stadium 3–5 utan dialys. I denna patientgrupp är det alltså andra faktorer som styr nivån av fosfat i serum. Forskarna nämner t ex omsättningen av fosfat i tubulus, upptag i ben- och muskelvävnad samt ändrade förhållanden mellan intra- och extracellulärt fosfat.

Artikeln avslutas med följande råd: Vi bör vara återhållsamma med att ordnara ändrat intag av fosfat till dess att ytterligare studier bekräftat eller avfärdat fynden i den aktuella undersökningen.

Ledare i *Kidney International*

Artikeln ägnas en ledare i samma nummer av *Kidney International*, som inledningsvis påpekar att författarna till den aktuella artikeln ifrågasätter en behandling som sedan decennier varit en hörnsten i handläggningen av kronisk njursvikt. Man medger att det inte finns någon vetenskaplig studie som visat att fosfatrestriktion minskar sjuklighet och dödlighet bland patient med kronisk njursvikt och att en sådan studie sannolikt inte kommer att genomföras.

Ledaren påpekar att omsättningen av fosfat innefattar komplexa mekanismer som bland annat påverkas av PTH från bisköldkörtlarna och av FGF 23. Bägge dessa ämnen stiger tidigt i förloppet av kronisk njursvikt och ökar utsöndringen i urinen av fosfat, vilket är orsaken till att uttalad hyperfosfatemi endast ses vid svår njursvikt. Höga nivåer av PTH och FGF 23 har samband med dålig prognos vid kronisk njursvikt.

Så vad gör vi nu? I artikeln förslås att vi inte ska rekommendera fosfatrestriktion vid normalt serum-fosfat. Ledarförfattarna ställer sig bakom detta förslag. Däremot anser de att fosfatrestriktion är värdefullt vid höga nivåer av fosfat.

Källor: Selamet U et al. *Kidney Int* 2016; 89: 176–184.

Evenepoel P, Vervloet M. *Kidney Int* 2016; 89: 21–23.

Nils Grefberg

Kort rapport

Konvektionsvolymen vid HDF bör anpassas till kroppsytan

I förra numret av Nefromedia refererades undersökningar om hur stor konvektionsvolymen (utbytesvolymen) behöver vara för att HDF ska leda till bättre överlevnad än vanlig HD. Det mått som hittills oftast använts är liter per behandling eller liter per vecka. Men är det rimligt att diskutera t ex liter per behandling när den ena patienten kan vara dubbelt så stor som den andra? Naturligtvis inte. Alla som arbetat med dialys vet att behandlingen måste anpassas till patienten och det gäller även konvektionsdosens storlek. Och det är varken vikt eller BMI som ska styra konvektionsdosen, det är kroppsytan.

En ny studie är ett samarbete mellan ett antal av Europas ledande dialyseexperter. Undersökning är en efteranalys av individuella data från totalt 2 793 patienter som deltagit i fyra tidigare publicerade studier, som prospektivt jämfört HDF med vanlig HD, nämligen CONTRAST med 714 patienter, ESHOL med 906 patienter, den franska HDF-studien med 391 patienter och den turkiska undersökningen med 782 patienter. Åldern var 64 ± 15 år, 62 % av patienterna var män, 29 % hade diabetes och 35 % hade hjärt-kärlsjukdom i anamnesen. Tiden per behandling var i medeltal 233 minuter och 85 % av patienterna hade en AV-fistel som access. Under uppföljningstiden på i medeltal 2,5 år avled 769 patienter, varav 292 av hjärt-kärlsjukdom.

Forskarna delade in HDF-patienterna i tre grupper med ledning av konvektionsvolymens storlek per behandling:

- Låg: Cirka 18 liter
- Medel: Cirka 21 liter
- Hög: Cirka 26 liter

Med statistiska analyser kunde forskarna visa att de patienter som behandlats med HDF med de högsta konvektionsvolymerna hade signifikant lägre total och kardiovaskulär mortalitet än HD-patienterna. Vidare analyser visade lägre mortalitet vid högre konvektionsvolym om denna inte var standardiserad eller om den standardiserades till kroppsytan eller kroppens innehåll av vatten. När konvektionsvolymen standardiserades till kroppsikt eller BMI

fann man inga överlevnadsfördelar. Även ytterligare statistisk bearbetning bekräftade sambandet mellan lägre mortalitet och hög konvektionsvolym, om denna var anpassad till kroppsytan eller totalt kroppsvatten, men inte vid standardisering till vikt eller BMI.

I diskussionen nämner författarna att den aktuella undersökningen ger samma bild som tidigare studier, dvs att HDF med höga konvektionsvolym leder till bättre överlevnad än HD, medan HDF med låga utbytesvolym inte innebär någon fördel jämfört med vanlig HD.

Författarna påpekar att kroppsytan kan beräknas utifrån längd och vikt och därför är lättare att fastställa än det totala kroppsvattnet. Slutsatsen blev att man i framtida studier om konvektionsvolymens storlek bör ta hänsyn till kroppsstorleken.

Kommentar: Behandling med HDF blir allt vanligare och det är uppenbart att konvektionsvolymens storlek är en avgörande faktor för resultaten. Trots detta vågar ingen expert föreslå vilka volymer vi bör eftersträva i det dagliga arbetet på en dialysmottagning, utan pekar i stället på behovet av nya prospektiva studier. En förhoppning är att vi inom några år kommer att få riktlinjer om konvektionsvolymens storlek. De kommer sannolikt att baseras på kroppsytan. I den studie vi refererade i förra numret av Nefromedia angavs i diskussionen att den optimala konvektionsvolymen i den undersökningen var 30 till 45 liter per vecka per m^2 kroppsytan. Om det blir denna nivå som kommer att rekommenderas i framtida riktlinjer återstår att se.

Källa: Davenport A et al. *Kidney Int* 2016; 89: 193–199.

Utbildningsnivån påverkar risken för hjärt-kärlsjukdom vid njursvikt

I normalbefolkningen finns det ett omvänt förhållande mellan utbildningsnivå och sjuklighet, dvs att individer med lägre utbildningsnivå löper större risk att drabbas av sjukdom än de med högre utbildning. De bakomliggande orsakerna anses vara att personer med lägre utbildning har mindre hälsosamma levnadsvanor och t ex oftare röker, än de mer välutbildade. En annan förklaring kan vara att de med bättre utbildning är mer måna om sin hälsa och ser till att få bättre vård. Men påverkar nivån av utbildning prognosen vid kronisk

njursvikt? Engelska forskare har svaret på frågan.

Den aktuella studien är en analys av data från Study of Heart and Renal Protection (SHARP), som inkluderade 9 270 patienter i Europa, Nordamerika, Asien, Australien och Nya Zeeland. Alla patienter hade kronisk njursvikt och merparten, 6 245 individer, hade ännu inte startat med dialys.

Med ledning av de uppgifter om utbildning som deltagarna lämnade vid studiens start delades de in i sex grupper, från "ingen formell utbildning" till studier på universitet eller högskola. De effektmått som studerades var:

- Hjärt-kärlsjukdom
- Död inklusive dödsorsak
- Progress till njursvikt i slutstadiet

Uppföljningstiden var 4,9 år i genomsnitt. Forskarna fann ett statistiskt signifikant samband mellan lägre utbildning och ökad risk för hjärt-kärlsjukdom. Patienter utan formell utbildning hade 46 % högre risk för kardiovaskulär sjukdom, jämfört med dem i gruppen med högst utbildning. Man fann även att risken att avlida ökade med sjunkande nivå av utbildning. Mortaliteten, både till följd av hjärt-kärlsjukdom och av annan orsak, var dubbelt så hög bland dem utan formell utbildning, jämfört med individer i gruppen med den högsta utbildningen.

För patienterna som ännu inte startat dialys fanns ingen skillnad i risken för dubblerat serum-kreatinin eller att utveckla njursvikt i slutstadiet mellan de olika grupperna.

Ytterligare analys av materialet visade att olika levnadsvanor till stor del kunde förklara skillnaderna. Förekomsten av rökning steg med sjuknande utbildning; bland dem med högst utbildning var 6 % rökare jämfört med 23 % bland dem utan utbildning. Fetma var också vanligare i grupperna med lägre nivå av utbildning. Användning av alkohol rapporterades av 36 % av de välutbildade och sjönk med minskande nivå av utbildning till 14 % bland dem utan utbildning (alkohol minskar risken att drabbas av kronisk njursvikt, se Nefromedia vol 6 nr 7 sid 4 på: www.fmc-ag.se).

Forskarna fann inget som talade för att nivån av utbildning påverkade de deltagande patienternas följsamhet till medicinerings.

Frågan om nivån av utbildning i sig påverkar progresstakten vid kronisk njursvikt har diskuterats. Författarna skriver att den aktuella studien inte kan ge svar på frågan och nämner att tidigare undersökningar inte har funnit några tydliga bevis för att nivån av utbildning i sig skulle påverka förloppet vid kronisk njursvikt.

Slutsatsen blev att lägre utbildning är förenat med högre risk för hjärt-kärlsjukdom och död bland patienter med kronisk njursvikt.

Källa: Morton R et al. *Am J Kidney Dis* 2016; 67: 31–39.

Hög nivå av kalcium i dialysatet gav sjunkande PTH och ökad mortalitet

Många av kroppens viktiga ämnen styrs av hormoner via så kallade feed back-system. Ett exempel är nivån av kalcium, som styrs av bisköldkörtlarna, paratyreoidea. Låga kalknivåer stimulerar körtlarna att öka utsöndringen av paratyreoideahormonet PTH, som via olika mekanismer höjer nivån av kalcium till den normala. Höga kalknivåer, å andra sidan, hämmar frisättningen av PTH, vilket gör att den förhöjda nivån sjunker.

Vid kronisk njursvikt sker en överstimulering av bisköldkörtlarna vilket resulterar i höga PTH-nivåer och sekundär hyperparatyroidism. Detta tillstånd leder till ytterligare rubbningar i kalkfosfatomsättningen och bland annat till ökade kärlförkalkningar och högre mortalitet. Men om höga nivåer av kalcium i blodet hämmar bisköldkörtlarna borde problemet kunna motverkas med hjälp av en hög nivå av kalk i dialysvätskan. Tyvärr är detta inte en framkomlig väg, enligt en ny undersökning.

I en observationsstudie från Frankrike ingick 1 983 patienter som påbörjat behandling med HD högst sex månader före undersökningens start och som följdes prospektivt under 24 månader. PTH kontrollerades vid studiens start och efter 12 månader och mortaliteten följdes under 24 månader. Faktorer som kunde påverka PTH analyserades under undersökningens första 12 månader.

En sänkning av PTH från normal eller hög nivå under de första 12 månaderna efter start av dialys var förenat med en fördubbling av mortaliteten i hjärt-kärlsjukdom, en skillnad som var statistiskt signifikant. Den viktigaste

faktorn bakom en sänkning av PTH var en hög nivå av kalk i dialysvätskan; 1,75 mmol/l. Patienter som använde fosfatbindare utan kalcium hade lägre risk att utveckla sjunkande PTH.

I en grupp patienter med hög risk för kardiovaskulär sjukdom och lågt PTH noterades ett ännu starkare samband mellan hög kalknivå i dialysvätskan och risken att avlida av hjärt-kärlsjukdom. Däremot fann man att patienter som startade HD-behandling med låga nivåer av PTH inte hade ökad risk att avlida av hjärt-kärlsjukdom.

De franska forskarnas slutsats blev att patienter vars PTH sjunker till låga nivåer under det första året efter start i dialys löper ökad risk att avlida av hjärt-kärlsjukdom. En viktig faktor bakom en för kraftig hämning av PTH är en hög nivå av kalcium i dialysvätskan.

I diskussionen nämner författarna att en hög nivå av kalcium (1 75 mmol/l) i dialysvätskan bör ordinerar med stor återhållsamhet eftersom det kan leda till skadligt låga PTH-nivåer och ökad risk för kardiovaskulär mortalitet.

Källa: Merle E et al. *Kidney Int* 2016; 89: 666–674.

Läkemedel förhindrade akut njursvikt efter hjärtoperation

Akut njursvikt är en fruktad komplikation efter stora kirurgiska ingrepp, t ex öppen hjärtkirurgi. Det leder till lång och komplicerad vård på IVA och kraftigt ökad mortalitet. Riskfaktorer är bland annat nedsatt njurfunktion, hög ålder och diabetes.

Under decennier har forskare försökt finna metoder att förebygga postoperativ njursvikt. Nefromedia har flera gånger rapporterat om Remote Ischemic Preconditioning (RIPC) som lanserats som ett sätt att minska risken för akut njursvikt hos patienter med hög risk som genomgår öppen hjärtkirurgi. Nyligen publicerades dock två stora studier som visade att RIPC saknar effekt, se Kort Rapport Extra i Nefromedia vol 5 nr 8 på: www.fmc-ag.se.

Att god hydrering är en hörnsten i behandlingen råder det stor enighet om. Nu visar en metaanalys att ett läkemedel som används vid svår hjärtsvikt kan minska risken för postoperativ njursvikt efter hjärtkirurgi.

Eftersom njurarna är beroende av god blodcirkulation finns teorier om att en behandling som stärker hjärtfunktionen skulle kunna minska risken för akuta komplikationer efter hjärtkirurgi. Läkemedlet levosimendan, som är en så kallad kalciomsensitizerare med namnet Simdax, har använts länge, bland annat svensk hjärtsjukvård, som korttidsbehandling av akut försämring av svår kronisk hjärtsvikt.

Flera studier har undersökt om levosimendan kan minska risken för akut njursvikt efter hjärtkirurgi, men resultaten har varit motsägelsefulla. Kinesiska forskare har nu gjort en metaanalys för att besvara frågan om den ökning av hjärtats kontraktionskraft som levosimendan åstadkommer, kan förebygga akut njursvikt efter en hjärtoperation.

Tretton undersökningar om förebyggande behandling med levosimendan vid hjärtkirurgi identifierades. I dessa ingick sammanlagt 1345 patienter. Levosimendan gavs antingen som laddningsdosen 6–24 µg/kg följt av kontinuerlig infusion i dosen 0.1–0.2 µg/kg/min under 24 timmar eller endast som laddningsdosen 24 µg/kg. Effektmåtten var:

- Akut njursvikt
- Behov av dialys
- Respiratorbehandlingens längd
- Vårdtiden på IVA
- Postoperativ mortalitet

Av 460 patienter som behandlats med levosimendan drabbades 40 av akut njursvikt jämfört med 78 av 499 i kontrollgruppen. Aktiv behandling minskade alltså risken med cirka 50 %, vilket var statistiskt signifikant. Även behovet av dialys och den postoperativa mortaliteten var lägre i gruppen som behandlats med levosimendan.

Slutsatsen blev att levosimendan minskar risken för komplikationer efter hjärtkirurgi. Författarna efterlyser nya undersökningar som fastställer vilka doser som bör ges, speciellt till patienter med nedsatt njurfunktion.

Källa: Zhou C et al. *Am J Kidney Dis* 2016; 67: 408–416.

- Vilket målblodtryck bör vi ha vid behandling av hypertoni? Läs Kort Rapport Extra i Nefromedia vol 7 nr 2 på: www.fmc-ag.se

Etik vid donation och transplantation diskuterades på ELPAT:s kongress

Vilka motiv ligger bakom när en familj säger nej till donation, varför tillvaratas så få organ i muslimska länder och är det etiskt försvarbart att ta upp frågan om donation i samband med eutanasi och läkarassisterat självmord? Många svåra frågor diskuterades på ELPAT:s kongress i Rom.

Inom European Society for Organ Transplantation (ESOT), finns en förening med namnet Ethical, Legal and Psychosocial Aspects of Organ Transplantation (ELPAT). Föreningen, som bildades 2007, höll sin fjärde kongress i Rom i maj. Bland de cirka 350 deltagarna fanns t ex läkare och sköterskor inom transplantation, IVA-läkare, kuratorer och psykologer.

Anonym altruistisk icke riktad donation

Under senare år har det blivit allt vanligare att en frisk person skänker en njure till en för honom eller henne okänd mottagare. Det kallas altruistisk donation eftersom en altruistisk handling görs av godhet och utan egen vinning. Med icke riktad menas att donatorn inte bestämmer vem som ska få njuren. Altruistiska donationer förekommer sedan länge i Sverige.

I Storbritannien genomfördes 463 altruistiska donationer under åren 2007 till 2015. Det donerade organet gavs t ex till ett ömmande fall på väntelistan, exempelvis en ung patient eller någon som väntat mycket länge på en njure. Hälften av de altruistiskt donerade njurarna användes för att starta donationskedjor. Detta kan tillgå på följande sätt: Par A, par B och par C består av givare och mottagare men donation inom paret hindras av blodgrupperna. Då kan mottagaren i par A få den altruistiskt donerade njuren och givaren i par A donerar till mottagaren i par B. Givaren i par B donerar till mottagaren i par C och givaren i par C donerar sedan till väntelistan. På så sätt kan en altruistisk donation möjliggöra ett flertal transplantationer.

Anonymiteten vid altruistisk donation blev föremål för debatt på kongressen. Tidigare var alla kliniker noggranna med att donator och mottagare inte skulle ha kontakt. Skälet är bland annat att man inte kan utesluta att donatorn uppmanar mottagaren att t ex betala en summa pengar som tack. En donator kan

bli besviken om han eller hon upplever att mottagaren inte verkar vara tacksam eller inte tar väl vara på den donerade njuren. Och hur skulle donatorn uppleva det om njuren förloras till följd av slarv med medicineringen?

I Sverige är donationen anonym men i andra länder finns kliniker som accepterar att anonymiteten bryts. Förutsättningen är att såväl donator som mottagare ger sitt tillstånd. Från ett sjukhus rapporteras dock att det varit så stora problem när donator och mottagare träffats, att man nu i ett tidigt skede klargör för alla inblandade att anonymitet är ett absolut krav. Detta kritiserades dock genast av en av åhörarna, som menade att vi har att göra med vuxna människor som har rätt att själva bestämma. Någon enighet om huruvida altruistisk icke riktad donation ska vara anonym eller ej nåddes alltså inte under sessionen.

Svårt att fråga om donation från avliden

Transplantationsverksamheten är helt beroende av att organ kan tas tillvara efter dödsfall på IVA, men alla vet också hur svårt det är att ta upp frågan om donation med de sörjande. På ELPAT-mötet presenterades en undersökning från Nederländerna som visade att läkare med utbildning i samtalsteknik oftare fick de anhöriga att acceptera donation, än läkare utan sådan utbildning.

Den aktuella studien bekräftade också något som framkommit i andra undersökningar, nämligen att ju fler anhöriga som deltar i samtalen på IVA, desto större är risken att man säger nej till donation.

Studie av danska familjer som sagt nej

På mötet presenterades en undersökning från Danmark om vilka motiv familjen anger för att säga nej till donation efter dödsfall på IVA. De senaste åren har cirka en tredjedel av samtalen om donation i Danmark resulterat i ett nej. Ett vanligt motiv var att man inom familjen inte

kände till den anhöriges inställning i frågan. Ett annat motiv var att de anhöriga ville vara hos patienten i dödsögonblicket och att den anhörige inte skulle avlida omgiven av främlingar. Ett tredje skäl var att man ville att kroppen inte skulle stympas. Föredragshållaren uttryckte stor förståelse för beslutet att avböja donation och nämnde även att familjerna uppfattade avböjandet som meningsfullt.

Det finns en vetenskaplig studie som gärna nämns, som visade att anhöriga som sagt nej senare ofta ångrar sig. I den danska undersökningen ångrade ingen av familjemedlemmarna att man avböjt donation.

Donation efter eutanasi och läkarassisterad död

Den kanske svåraste frågan som diskuterades på mötet i Rom var donation av organ i samband med eutanasi och läkarassisterat självmord. Nederländerna och Belgien samt de amerikanska delstaterna Washington och Oregon har lagar som tillåter läkarassisterat självmord och sedan 2015 är det tillåtet även i den kanadensiska provinsen Quebec.

Förutsättningen för läkarassisterat självmord är att patienten lider svårt av en obotlig sjukdom med kort förväntad överlevnadstid. Det finns patienter som avlider av läkarassisterat självmord som är unga och som drabbats av svåra neurologiska sjukdomar som MS och ALS. I dessa fall är t ex hjärta, lever, njurar och lungor friska och det finns inga juridiska eller medicinska hinder för att ta organen tillvara. Men är det etiskt försvarbart att be en svårt sjuk medmänniska, som nyligen beslutat sig för att förkorta sitt liv, att även ta ställning till om organ ska tas tillvara? Eller är det oetiskt att inte informera om möjligheten att med donation hjälpa andra svårt sjuka patienter? Kan tanken på att den egna döden ger liv åt andra göra att beslutet om läkarassisterat självmord känns mer meningsfullt?

Svåra etiska frågeställningar

Frågan om donation efter läkarassisterat självmord ställer etiska, legala och psykosociala frågeställningar på sin spets. Ett praktiskt hinder kan vara att den som beslutat sig för läkarassisterat självmord

ofta vill avlida omgiven av de anhöriga i hemmet eller på hospice, och inte i en operationssal. Och hur gör man i Belgien där även barn kan genomgå läkarassisterat självmord eller i Nederländerna där det är tillåtet för barn över 12 år? Är det orimligt att fråga föräldrarna till ett döende barn om donation? Eller kan en donation av organ från barnet som genomgår läkarassisterat självmord göra att föräldrar och andra anhöriga känner tröst i att de donerade organen räddar livet på andra svårt sjuka barn?

Frågorna om donation efter läkarassisterat självmord understryker vikten av att det finns organisationer som ELPAT, där svåra etiska, legala och psykosociala aspekter på donation och transplantation kan diskuteras av olika yrkesgrupper.

Få donationer bland muslimer

Donation av organ efter döden varierar kraftigt mellan olika kulturer och länder. Medan Spanien brukar framhållas som ett föredöme är det sedan länge känt att få organ tas tillvara i muslimska länder och även att muslimer bosatta i länder som räknas som icke-muslimska sällan accepterar att organ tas tillvara. En läkare från Kuwait höll ett föredrag om detta. Han inledde med påpekandet att islam är en religion som ständigt utvecklas. Via en så kallad fatwa kan religiösa ledare ge vägledning i olika ämnen. Under de senaste decennierna har läkare och religiösa ledare samarbetat för att ge muslimer vägledning i medicinska frågor. Föredragshållaren hade själv fört diskussioner med religiösa ledare i frågor som rörde hjärndödsbegreppet. Han nämnde att många företrädare för islam är toleranta och positivt inställda till donation, men att andra företrädare kan göra tolkningar av Koranen som får negativa följder för sjukvården.

Enligt islam är kroppen en gåva från Gud som människan har fått att förvalta. Man måste alltså sköta sin kropp väl vilket kan tolkas som att ett organ inte får ges bort, eftersom det tillhör Gud. Å andra sidan är Koranen tydlig med att man ska hjälpa sina medmänniskor. Enligt föredragshållaren finns inga hinder för en muslim att acceptera donation, varken från levande eller avlidna donator. Han menade att den låga andelen donatorer i muslimska länder och bland muslimer beror på en felaktig tolkning av Koranen. Iran, som styrs av stränga islamiska lagar, nämndes som exempel. Där uppmuntras donation från levande givare och den iranska staten bidrar finansiellt till han-

del med njurar. Dessutom har Iran ett framgångsrikt program för tillvaratagande av organ från avlidna. Enligt talaren har antalet avlidna donatorer ökat kraftigt och är nu uppe i 15 per miljon invånare och år (dvs samma nivå som Sverige).

- Läs fortsättningen av kongressreferatet i Nefromedia vol 7 nr 2 på: www.fmc-ag.se

Fortsättning från sid 2

Däremot fann man inga starka samband mellan förekomst av cancerformer relaterade till papillomavirus, t ex nasofarynxcancer, cervixcancer och analcancer, hos patienter med immunsuppression och fungerande njurtransplantat, jämfört med patienter med dialys.

Två njursviktsrelaterade cancerformer, nämligen njurcancer och tyreoideacancer, manifesterade sig i högre frekvens under perioder med dialys, jämfört med transplantation. Dialys och njursvikt kan öka risken för cancer av flera olika skäl, t ex via kronisk inflammation och ackumulering av uremiska toxiner. Den vanligaste riskfaktorn vid dialys är dock förekomst av förvärvade cystor i njurarna, ett tillstånd som är vanligt vid kronisk njursvikt och dialys men som minskar i prevalens efter njurtransplantation. Tillståndet är associerat med en ökad risk för njurcancer.

Stor population av patienter

Denna stora population av patienter med kronisk njursvikt gav möjligheter att undersöka effekter av immunsuppression respektive njursvikt, eftersom tidsintervallerna är relativt skarpt avgränsade. En patient med dialys som njurtransplanteras påbörjar omedelbart immunsuppressiv behandling och en patient som utvecklar svikt i transplantatet och börjar i dialys har samtidigt avsaknad av njurfunktion.

Sammanfattningsvis visar studien att för njursviktsrelaterade cancerformer, särskilt njurcancer och tyreoideacancer, var risken högst under intervall med dialys och frånvaro av njurfunktion. Denna ökade risk minskade så snart patienten genomgått njurtransplantation. Omvänt var risken för infektionsrelaterade och immunrelaterade cancerformer, särskilt non-Hodgkins lymfom, melanom, lungcancer och hudcancer, högre under perioder med njurtransplantation och minskade påtagligt hos patienter med dialys när den immunsuppressiva behandlingen sattes ut.

Studien belyser också att såväl njursvikt i sig som immunsuppressiv behandling spelar roll i patogenesen för olika cancerformer. Man påpekar också vikten av preventiva åtgärder som t ex solskydd samt att genomföra screening-undersökningar för att tidigt hitta olika cancerformer.

Njurtransplanterade före 15 års ålder

I en studie från Holland följdes incidensen av cancer hos personer som genomgick njurtransplantation före 15 års ålder. Efter en medianuppföljningstid på 25 år hade patienterna en medianålder på 34 år. Då hade 105 primära maligniteter uppkommit hos 54 av de totalt 249 patienter som ingick i studien.

Vanligast förekommande var skivepitelcancer. Patienter i åldern 25–30 år hade 16,5 gånger högre risk att drabbas av någon form av tumör och 991 gånger högre risk för skivepitelcancer, jämfört med jämnåriga i den övriga befolkningen. För gruppen patienter mellan 45 och 50 år som genomgått njurtransplantation i unga år, var risken för någon form av cancer 81,5 gånger högre och för skivepitelcancer 2 610 gånger högre, jämfört med jämnåriga.

Efter 30 år med njurtransplantat hade 41 % av de som överlevt utvecklat någon form av cancer och 31 % hade fått en andra typ av cancer mindre än ett år efter att den första diagnostiserades.

Studien visar att cancer är vanligt hos de som utvecklat kronisk njursvikt och som genomgått njurtransplantation före 15 års ålder och att de efter 25 års uppföljning har hög risk att ha utvecklat flera olika cancerformer, framför allt hudcancer. I den här studien påpekar man särskilt vikten av att undvika ultraviolet strålning och papillomvirus för att minska riskerna i denna redan utsatta patientgrupp.

Källor: Yanik EL. *J Am Soc Nephrol* 2015; 27:e-publikation.

Ploos van Amstel S et al. *Clin J Am Soc of Nephrol* 2015; 10: e-publikation.

- **Tillrättaliggande.** I ett referat i förra Nefromedia om ökad dödlighet i dialys vid låga nivåer av serum-magnesium angavs att magnesium inte ingår i dialysvätskan. De flesta dialyskoncentrat i Sverige innehåller dock magnesium 0,5 mmol/l. Denna nivå är lägre än serumnivån vilket innebär att magnesium kan förloras vid dialys.

Kort rapport

Extra

Intensiv behandling av hypertoni ger minskad risk för hjärt-kärlsjukdom

Den amerikanske presidenten Franklin D Roosevelt fick diagnosen hypertoni 1937 och några år senare noterades proteinuri. Blodtrycket var ofta cirka 180/105 mm Hg. Under Jalta-konferensen 1945, när de vinnande stormakterna beslutade om Europas uppdelning efter andra världskriget, var Roosevelts blodtryck 260/150. Churchill noterade att den amerikanske presidenten verkade frånvarande och passiv under de viktiga förhandlingarna. Roosevelt avled två månader senare, vid 63 års ålder, av en massiv hjärnblödning, som enligt hans läkare "kom som en blix från klar himmel." På 1940-talet behandlades inte hypertoni, eftersom man då upfattade ett högt blodtryck som "essentiellt" och något man inte skulle försöka påverka. Idag vet vi bättre. Högt blodtryck ska behandlas, men till vilken nivå är ännu föremål för debatt.

Mycket tyder på att det är patienter med riskfaktorer för hjärt-kärlsjukdom och dem med känd kardiovaskulär sjukdom som har störst nytta av att få hypertoniin välbehandlad. Men vilket mål ska vi sätta för dessa patienter? Två undersökningar belyser frågan.

I inledningen till en artikel publicerad i Lancet nämner författarna att riktlinjerna för behandling av högt blodtryck vid samtidig hjärt-kärlsjukdom nyligen ändrats. Tidigare rekommenderades 130/85 mm Hg för patienter med hjärt-kärlsjukdom, njursjukdom och diabetes. Nu är riktlinjen 140/90 mm Hg för dessa patientgrupper. För att utvärdera denna höjning av den rekommenderade blodtrycksnivån genomfördes en metaanalys.

Ur olika databaser identifierade forskarna studier om hypertoni publicerade åren 1950 till 2015. Undersökningarna skulle vara randomiserade och kontrollerade samt ha minst sex månaders uppföljningstid. De deltagande patienterna skulle randomiseras till antingen intensiv blodtryckssänkande terapi eller till mindre intensiv behandling. Effekt-

måtten var kardiovaskulära händelser i form av hjärtinfarkt, stroke, hjärtsvikt eller död av hjärt-kärlsjukdom, separat eller i kombination, samt död oavsett orsak, albuminuri och njursvikt i slutstadiet.

Forskarna fann 19 undersökningar med totalt 44 989 deltagare. Under en uppföljningstid på i genomsnitt 3,8 år drabbades 2 496 patienter av en allvarlig kardiovaskulär händelse.

För patienter i gruppen med intensiv behandling var blodtrycket i genomsnitt 133/76 jämfört med 140/81 i gruppen med standardbehandling. Intensiv behandling av högt blodtryck resulterade i minskad risk för allvarlig kardiovaskulär händelse, hjärtinfarkt, stroke och albuminuri. Däremot noterades ingen tydlig effekt beträffande hjärtsvikt, död av hjärt-kärlsjukdom, total mortalitet eller njursvikt i slutstadiet. Den största nyttan sågs i studier där alla deltagande patienter hade kärlsjukdom, njursjukdom eller diabetes. Intensiv behandling medförde nytta även för patient med systoliskt blodtryck under 140 mm Hg.

Blodtrycksfall var vanligare i gruppen med intensiv behandling men i övrigt noterades få biverkningar och en marginell skillnad mellan intensiv- och standardbehandling.

Slutsatsen blev att intensiv behandling av högt blodtryck medför större skydd mot kärlsjukdom än standardbehandling och att patienter med hög risk har störst nytta av behandlingen, en nytta som även gällde individer med blodtryck under 140 mm Hg.

Även The Systolic Blood Pressure Intervention Trial (SPRINT) som publicerades 2015, visade nytta med intensiv behandling av högt blodtryck. SPRINT var prospektiv och randomiserad och inkluderade 9 361 patienter över 50 års ålder med hypertoni men utan diabetes. Deltagarna hade hög kardiovaskulär risk och 2 646 (28 %) led av njursvikt med GFR under 60 ml/min och 890 (10 %) hade GFR under 45 ml/min. Deltagarna randomiserades till standardbehandling med målet att systoliskt blodtryck skulle ligga under 140 mm Hg eller till intensiv terapi med systoliskt blodtryck under 120 mm Hg som mål.

Det primära effektmåttet var en sammansättning av hjärtinfarkt, akut koronart syndrom, stroke, hjärtsvikt och död av hjärt-kärlsjukdom.

Uppföljningstiden var planerad till fem år men SPRINT stoppades efter drygt tre år sedan man noterat att intensiv behandling var förenat med en signifikant minskad risk att utveckla det primära effektmåttet; 1,65 % jämfört med 2,19 % per år. Man noterade även att intensiv behandling gav en signifikant minskning av risken att avlida oavsett orsak. Allvarliga biverkningar såsom hypotoni, syncope, elektrolytrubbningar och akut njursvikt var vanligare i gruppen med intensiv hypertoni-behandling.

Slutsatsen av SPRINT blev att intensiv behandling av hypertoni leder till minskad risk för dödlig och icke dödlig hjärt-kärlsjukdom och minskad total mortalitet. Risken för allvarliga biverkningar var signifikant högre i gruppen med intensiv behandling.

Källa: Xie X et al. Lancet 2016; 387: 435–443. The SPRINT Study Group. N Engl J Med 2015; 373: 2103–2116.

Fortsättning: ELPAT-kongressen**Öka tillgången på organ**

Flera symposier på mötet i Rom handlade om hur vi ska få tillgång till fler organ för transplantation, både från levande och från avlidna donatorer. Som nämnts tidigare i referatet har altruistisk icke riktad donation bidragit till att minska bristen på njurar för transplantation.

En känslig fråga är om sjukvården aktivt bör informera allmänheten om denna möjlighet, eller till och med gå ut i media och uppmana friska personer att donera en njure altruistiskt. Men det är också viktigt att inte undanhålla information om att donation kan ha negativa effekter. Vid en presentation om psykosociala aspekter på levande donatorer nämndes att olika studier visat att mellan 4 % och 20 % av alla donatorer upplever en försämrad livskvalitet efter ingreppet. Risken för detta är större om den donerade njuren inte fungerar.

Vuxna barn kan känna sig tvingade att donera

En aspekt på att allt äldre patienter accepteras för transplantation är att det aktualiserar frågan om huruvida ett vuxet barn kan accepteras som levande donator till en förälder. Frågan är komplex och involverar familjetraditioner och kultur. Till exempel kan det finnas en risk i en starkt patriarkalisk kultur, att ett vuxet barn saknar möjlighet att säga nej till att donera till sin far.

Att kulturen i ett land påverkar hur donationerna sker blev uppenbart när transplantationsverksamheten i Montenegro presenterades. Enligt föredragshållaren har kvinnan en stark ställning i den kultur som präglar en montenegrinsk familj. Vad beträffar njurtransplantation innebär detta att fruar donerar till sina män, mammor till sina barn och systrar till sina syskon.

Hembesök i USA

I USA finns aktiva program där patienter som behöver en ny njure utbildas om donation, för att sedan informera släkt och vänner i hopp om att hitta en lämplig levande givare. Många patienter använder sociala medier och kan t ex gå ut på sin hemsida och söka efter en lämplig givare.

Till och med hembesök förkommer. Den sjuke bjuder in släkt och vänner till sitt

hem där de får träffa personal från sjukvården som berättar om vad det innebär att skänka en njure. Informationen ges vid behov på spanska eller kan vara speciellt inriktad på den afroamerikanska befolkningen.

Fördelning av tillvaratagna organ

En session handlade om fördelning av tillvaratagna organ. Ett problem är att mottagarna blir allt äldre och att även tillgängliga donatorer är äldre och sjukare. En "idealisk" donator är under 35 år, i övrigt frisk och avlider i hjärndöd efter en kort vårdtid på -IVA. När föredragshållaren påpekade att denna typ av donator är sällsynt gick ett igenkännande sus genom auditoriet. Att det finns få "idealiska" donatorer idag är bland annat en följd av stora framsteg inom neurokirurgin, där många patienter som tidigare avled nu räddas till livet.

Så kallad åldersmatchning diskuterades vid en session. Eurotransplant har ett program där donatorer över 65 år donerar till mottagare äldre än 65 år. Man har också uppföljning av resultaten med organ från äldre och från så kallade marginella donatorer.

Åldersmatchning

Frågan om åldersmatchning påverkas av vilket organ som ska transplanteras. I fallet med njursvikt kan en ung patient i dialys vänta på en njure från en någorlunda jämnårig donator men en ung patient med svår hjärtsjukdom eller sviktande lever avlider om en lämplig donator inte går att finna. Då kan ett organ från en åldrig givare accepteras.

Hur ska vi göra med de äldre mottagarna med tanke på bristen på organ? Frågan är komplicerad och diskuterades under en session om prioritering på väntelistan. Bör unga ha högre prioritet än de äldre? Bör en person som donerat en njure och sedan själv drabbats av njursvikt ha högre prioritet än en patient som förlorat en transplanterad njure på grund av slarv med medicineringen? En moderator sammanfattade situationen på följande sätt: Vi har många frågor men få svar.

Nils Grefberg



Svanenmärkt PD-sortiment bättre för hälsa och miljö

Vi är i dagsläget det enda företaget som erbjuder Svanenmärkta peritonealdialysprodukter. Det innebär att våra produkter är:

- fria från PVC och därmed ftalater¹
- fria från hormonstörande och allergiframkallande tillsatser¹
- fria från ämnen som är cancerframkallande, mutagena eller påverkar reproduktionsförmågan.¹

Dialyspåsar tillverkas vanligtvis av mjuk PVC. Om alla dialysförpackningar i Norden skulle bytas ut mot Svanenmärkta, skulle utsläppen av ftalater kunna minska med nästan 275 ton. Ftalater påverkar djurens fortplantningsförmåga och misstänks även ge allvarliga hälsoeffekter hos människor.²



**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



3098 0001



¹ <http://www.svanen.se/Vara-krav/Svanens-kriterier/kriterie/?productGroupID=61>

² <http://www.kemi.se/vagledning-for/konsumenter/kemiska-amnen/ftalater>

² <http://ki.se/imm/ftalater>