

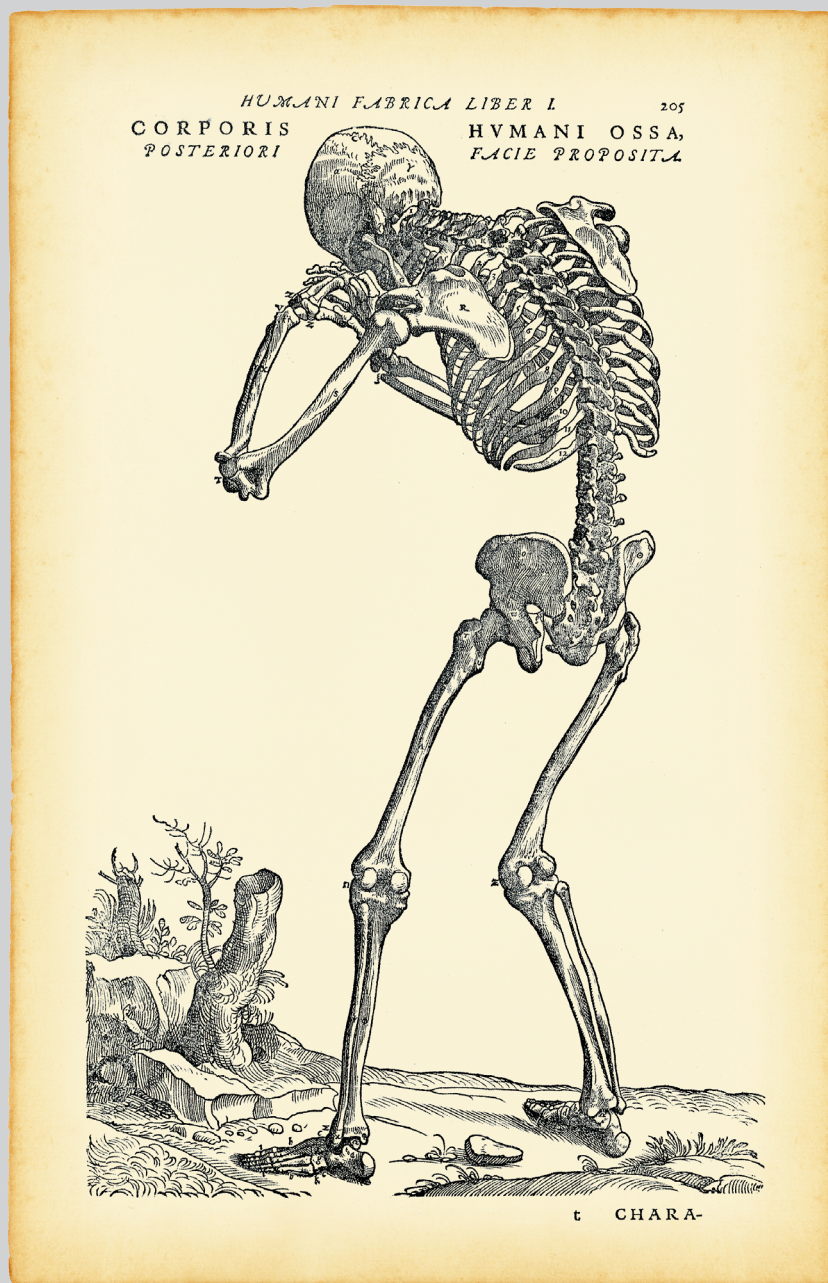
NEFROMEDIA

Vol 9

2021

Nr 8

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



Life/2021: Natrium är ett uremiskt toxin ♦ Dialys eller ej för äldre med njursvikt?
Vaccination mot covid-19 vid njursvikt ♦ Antibiotika minskade uremiska toxiner
Hypofosfatemi efter transplantation ♦ Måltid under HD kan ge blodtrycksfall

Antikroppssvar efter covid-19-vaccin vid njursvikt och njurtransplantation

Patienter med njursvikt ingick inte i de första studierna om vaccin mot covid-19. Nu ökar dock kunskaperna snabbt om hur vaccin fungerar för patienter med njursvikt och de som behandlas med dialys eller är njurtransplanterade. Prof Stefan Jacobson sammanfattar kunskapsläget.

Patienter med avancerad kronisk njursvikt eller dialys har en ökad risk att utveckla allvarliga komplikationer och har en ökad risk för död om de insjuknar i covid-19. Patienter med lindrigare njursjukdom och samtidig autoimmun sjukdom som behandlas med immunsuppression har också en ökad risk för komplikationer och mortalitet. Detsamma gäller patienter med immunhämmande behandling efter njurtransplantation.

HD-patienter har utöver en ökad risk för komplikationer också en ökad risk att insjukna i covid-19 eftersom de ofta vistas i sjukhusmiljöer och har nära kontakt med sjukvårdspersonal.

Ingick inte i de första studierna

Patienter med njursvikt, dialys eller njurtransplantation ingick inte i de första stora randomiserade studierna av effekter av olika typer av vaccin

mot covid-19. Däremot var patienter med njursjukdom, dialys och transplanterade bland de grupper som prioriterades att vaccineras tidigt. Parallellt startade en lång rad olika studier för att analysera antikroppssvaret och det cellmedierade immunsvaret som dessa patientgrupper uppnår efter första och andra vaccinationen och numera också efter vaccination nummer tre. Därutöver har metaanalyser beskrivit de sammanlagda effekterna av vaccination i dessa patientgrupper.

Vaccin från Pfizer eller Moderna

Patienter med njursvikt, dialys och njurtransplantation har i huvudsak vaccinerats med något av de två så kallade mRNA-vaccinerna från Pfizer eller Moderna. Antikroppssvar definieras som produktion av IgG-antikroppar mot S1 spike-antigen hos SARS-CoV-2 (anti-S1-rbd IgG). Cellulär immunitet definieras som en ökning av aktiverade CD4+ T-celler tre veckor efter andra vaccindosen.

Det är sedan tidigare känt att patienter med njursvikt, dialys och njurtransplantation får ett lägre antikroppssvar och lägre grad av immunitet efter vaccination mot t ex influensa, pneumokocker och hepatit. Andra studier har visat att de patienter med njursvikt, dialys och transplantation som insjuknar i covid-19 också har ett sämre humoralt och cellmedierat immunsvaret i samband med infektionen.

Viktigt att öka kunskaperna

Det är således mycket angeläget att öka kunskapen om varför njursjuka patienter utvecklar ett sämre immunsvaret efter vaccination och efter sjukdom, samt att kartlägga de bakomliggande mekanismerna. För att dessa patientgrupper ska kunna vistas tryggt och säkert i offentliga miljöer, såsom på

sjukhus, behövs fortsatta studier av antikroppssvaret och det cellmedierade immunsvaret efter vaccinationer.

Njursvikt försämrar immunförsvaret

Både det medfödda ospecifika immunförsvaret och det adaptiva immunförsvaret är nedsatt hos patienter med njursvikt. Ju lägre njurfunktionen är desto mer är immunsystemet påverkat.

Bland bakomliggande mekanismer som patienterna uppvisar nämns ofta en låggradig inflammatorisk reaktion med sänkt granulocyt- och lymfocytfunktion samt minskad antikropsproduktion och T-cellsaktivering. Exempel på andra faktorer som också kan bidra till det nedsatta immunsvaret vid njursvikt är en minskad produktion av vitamin-D och erythropoetin. Framtida studier får visa om sådan behandling kan förbättra antikroppssvaret efter vaccination mot covid-19.

Njursvikt och immunsuppression

En del patienter med glomerulonefrit behandlas temporärt eller långvarigt med steroider och andra immunsupprimerande medel såsom cyklofosfamid, takrolimus, mykofenolsyra eller rituximab. Även om detta fält inte är fullständigt utrett antyder flera studier att patienter med måttlig njursvikt som behandlas med dessa immunsuppressiva medel får ett sämre antikroppssvar och en lägre T-cellsmedierad immunitet även efter den andra dosen vaccin och att de därmed utgör en särskild riskgrupp.

Patienter som behandlas med rituximab bör anpassa sin vaccination mot covid-19 till behandlingsintervallen med rituximab. Många anser att det bör gå minst fyra månader efter den senaste behandlingen med rituximab innan vaccinationen bör äga rum och dessutom bör man vänta minst två veckor efter vaccinationen innan en ny dos av rituximab ges.

- Fungerar vaccin vid dialys och efter njurtransplantation? Artikeln fortsätter på nätet. Se Nefromedia 2021 vol 9 nr 8 sid 8 på: www.freseniusmedicalcare.se



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
 Adj prof Gregor Guron
 Dr Mattias Tejde
 Leg. sjuksköterska Karin Johansson
Adress: Fresenius Medical Care Sverige AB
 Box 548
 S-192 05 Sollentuna
 08-594 77 600
 08-594 77 620
Telefon: sverige@fmc-ag.com
Fax:
Epost:
Hemsida: freseniusmedicalcare.se
 ISSN-1652-2710 Med-Red 2021

Lågt fosfat efter njurtransplantation är vanligt men riktlinjer saknas

Inom njurmedicinen är vi vana vid att serumfosfat är för högt hos dialyspatienterna, men efter njurtransplantation blir värdet i stället för lågt. Hur ska man se på hypofosfatemi efter njurtransplantation? Dr Mattias Tejde sammanfattar aktuell litteratur i ämnet.

Efter en lyckad njurtransplantation är det vanligt med låga fosfatnivåer i blodet – merparten av dessa patienter har fosfatvärden under nedre normalvärdet. Denna rubbning rättar oftast till sig inom några månader, men kan även bli så allvarlig att åtgärd behövs.

Fosfatutsöndringen i urinen ökar

Lågt serumfosfat, dvs hypofosfatemi, efter njurtransplantation förklaras av en ökad utsöndring av fosfat i urinen, alltså via den nya njuren. Serumfosfat brukar nå sitt lägsta värde två veckor efter transplantationen, för att därefter långsamt stiga.

Bisköldkörtelhormon (PTH) ökar den renala utsöndringen av fosfat genom att minska återresorptionen av fosfat från tubuli. PTH-nivån är hög vid njursvikt stadium 5 och sjunker efter njurtransplantation för att anpassa sig till den kraftigt förbättrade njurfunktionen.

Det kan ta flera månader innan PTH normaliseras. Men även efter det att PTH har sjunkit kan hypofosfatemin kvarstå, vilket beror på att ett annat hormon, FGF-23, också är kraftigt stegrat vid kronisk njursvikt och fortsätter att vara högt en tid efter transplantation. FGF-23 produceras av osteoblaster och ökar, liksom PTH, den renala fosfatutsöndringen. Dessutom hämmar FGF-23 aktiveringen av vitamin D, vilket resulterar i ett minskat fosfatupptag via tarmen. Höga nivåer av FGF-23 anses idag vara den viktigaste orsaken till hypofosfatemi efter transplantation.

Läkemedel mot avstötning kan påverka

Två läkemedel mot avstötning, takrolimus och kortison, har visats öka den renala fosfatutsöndringen. Dock förekommer inte hypofosfatemi vid behandling med takrolimus och kortison

efter transplantation av andra organ och därför bedöms de immunosuppressiva läkemedlen inte ha någon avgörande betydelse för nivån av serumfosfat.

Man kan ifrågasätta om serumfosfat är ett korrekt sätt att mäta fosfatmängden i kroppen. Forskning har visat att serumfosfat inte korrelerar till muskelcellernas fosfatinnehåll. Dessutom är fosfatnivån i cellerna fyrtio gånger högre än i serum.

Låga fosfatvärden är statistiskt kopplat till en god transplantatöverlevnad men kan på sikt vara en nackdel för skelettet. Uttalad hypofosfatemi med serumfosfat mindre än 0,30 mmol/l kan vara farligt och kan ge symtom såsom muskelsvaghet, hjärtsvikt och förvirring.

Riktlinjer saknas för behandling av hypofosfatemi

Det finns få studier om behandling av hypofosfatemi och de som finns är små. Riktlinjer saknas beträffande vilka nivåer som bör behandlas. Enligt artiklar inom området verkar de flesta anse att mild hypofosfatemi, med serumfosfat 0,6–0,8 mmol/l, inte behöver behandlas. Måttlig hypofosfatemi, med serumfosfat 0,4–0,6 mmol/l, behandlas vid symtom såsom muskelsvaghet medan svår hypofosfatemi, med serumfosfat lägre än 0,4 mmol/l, alltid ska behandlas.

Målet är att höja serumfosfat

Om man startar någon form av behandling är målet att höja serumfosfat till 0,6 mmol/l. Behandlingen kan avslutas när kroppen klarar att sköta fosfatbalansen, vanligen när det har gått tre månader efter transplantationen.

Som första steg i behandlingen rekommenderas att höja fosfatinnehållet i kosten. Enklast är att öka intaget av

mejeriprodukter. För patienter med låga eller normala kalknivåer rekommenderas vitamin D i syfte att öka fosfatupptaget i tarmen. Patienter som trots dessa åtgärder fortsätter att ha symtomgivande hypofosfatemi eller uttalat låga nivåer av serumfosfat, kan behandlas med fosfattillskott (t ex Mixtur Fosfat APL). Rimlig startdos är 600 mg två gånger per dag.

Kan leda till hypokalcemi

Fosfat binder till kalcium i tarmen och kan i teorin leda till hypokalcemi, vilken i sin tur skulle bromsa den PTH-sänkning man vill se efter njurtransplantation. Dock har studier visat att så inte är fallet, fosfattillskott i måttliga mängder leder inte till stegrat PTH. Studierna visar också att fosfattillskott kommer musklerna till del. Patienterna som behandlades med fosfattillskott fick högre nivåer av muskel-ATP än placebo gruppens patienter.

Fosfattillskott är inte riskfritt. Om man höjer serumfosfat för mycket finns risk att PTH stiger, vilket leder till rundgång med ökad fosfatutsöndring i urinen. Fosfatvärdena måste följas, eftersom översubstitution kan vara farligt. Det finns fallbeskrivningar med transplantatsvikt pga fosfatnefropati och nefrokalcinos redan vid serumfosfat 1,7 mmol/l.

Om PTH fortsätter att vara förhöjt med samtidig hyperkalcemi rekommenderas cinacalcet (T Mimpara, T Cinacalcet).

Ett övergående fenomen

Slutsatsen blir att låga fosfatvärden efter njurtransplantation är ett övergående fenomen där en avvaktande hållning rekommenderas. Det finns alltid risker med att ingripa i kroppens system. Vid allvarlig eller symtomgivande hypofosfatemi är emellertid åtgärd motiverad.

Torregrossa J et al. *Calcified Tissue Int* 2021; 108: 551–560. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00223-021-00837-0>
Pochineni V et al. *Front Med*. 2018; 5: 261. DOI: <https://doi.org/10.3389/fmed.2018.00261>

Kort rapport

Dialys eller konservativ uremivård för äldre patienter med svår njursvikt?

Den äldre patienten med svår njursvikt är ett dilemma för njursjukvården eftersom det på förhand är svårt att veta om patienten kommer att ha nytta av dialys eller ej. Alla med lång erfarenhet kan minnas patienter som trots hög ålder fått ett bra liv med dialys – men också motsatsen, dvs patienter som farit illa och där det blivit uppenbart att den sista tiden i livet skulle ha varit bättre med konservativ vård än med dialys. Problemet med äldre njurpatienter har nu uppmärksamats av forskare i Nederländerna, som genomfört en metaanalys.

Studiens syfte var att jämföra livskvalitet och symtom hos äldre patienter som behandlats med konservativ vård respektive dialys. I olika databaser identifierades elva observationsstudier med totalt 1718 deltagare. Ingen av undersökningarna var randomiserad och i flera av dem var det oklart hur beslutet om behandling fattats. Studiernas resultat kunde även ha påverkats av så kallade cofounders, dvs faktorer som inte analyserats. I de flesta undersökningarna var deltagare som valde konservativ vård äldre och hade fler sjukdomar samt sämre funktionsstatus än de som valde dialys.

Trots stora olikheter mellan studierna var resultaten likartade. Hälsa och symtom var sämre för patienter som valde konservativ vård än för de som valde dialys – men bara före det att de i den senare gruppen påbörjat dialys. När man jämförde grupperna efter det att de som valt aktiv behandling hade startat med dialys fann man inga skillnader i hälsa och symtom mellan grupperna. Den psykiska hälsan var densamma i de båda grupperna, både före och efter det att de som valt aktiv behandling påbörjat dialys. För de som valde aktiv behandling ökade sjukdomsbelastningen och dess påverkan på det dagliga livet efter det att de börjat med dialys.

Studiens slutsats blev följande: Tillgängliga data, dock heterogena, tyder på att utvalda äldre patienter kan få samma livskvalitet och symtom med konservativ vård som med dialys. Prospektiva

undersökningar med hög kvalitet bör genomföras.

Kommentar: Studien belyser dialysvårdens dilemma, men utan att ge några tydliga svar. En prospektiv studie skulle sannolikt inte komma till slutsatser som ger vägledning i det enskilda fallet, när den äldre patienten och de närstående vill få veta vilken behandlingsform som kommer att ge bäst livskvalitet under den sista tiden i livet.

Verberne WR et al. *Nephrol Dial Transplant* 2021; 36: 1418–1433.
DOI: <https://doi.org/10.1093/ndt/gfaa078>

Måltid serverad under dialys ger ökad risk för blodtrycksfall

Blodtrycksfall under behandling med HD är ett stort och vardagligt problem som dessutom tilldrar sig forskarnas intresse. I förra numret av Nefromedia refererades en studie som visade att det kan finnas två typer av blodtrycksfall under dialys – dels de som orsakas av hög ultrafiltration (UF), dels de som inträffar tidigt under behandlingen och som inte har samband med hög UF.

När vi åter omfördelas kroppens blodvolym så att mer blod samlas i bukorganen för att ta hand om innehållet i tarmarna. Detta anses vara orsaken till den trötthetskänsla som kan infinna sig efter en stor måltid. Under dialys med UF sjunker den relativa blodvolymen, vilket ökar risken för blodtrycksfall. Sedan länge har erfaren och uppmärksam dialyspersonal noterat att en måltid under pågående HD kan öka risken för blodtrycksfall. Nu bekräftar en undersökning att patienter som äter mat under HD löper ökad risk att drabbas av blodtrycksfall.

I en studie från Kroatien ingick 105 HD-patienter som observerades under åtta veckor. Under fyra av veckorna serverades en måltid under pågående dialys och under de resterande fyra veckorna fastade deltagarna under behandlingen.

Ökad risk för blodtrycksfall under dialys noterades för patienter med diabetes, de med låg urinvolym och de som behandlats med dialys under lång tid. Studiens viktigaste fynd var att risken för blodtrycksfall under HD var signifikant högre under veckorna då en måltid serverades jämfört med veckorna då deltagarna fastade under dialys. Även förekomsten av muskelkramp minskade. Mätning av serumalbumin visade

att nutritionsstatus inte försämrades av fasta under dialys. Studiens slutsats blev att fasta under HD-behandling minskar risken för blodtrycksfall och muskelkramp utan att nutritionsstatus försämrades.

Jelicic I. *Hemodialysis Int* 2021, 25: 333–337.
DOI: <https://doi.org/10.1111/hdi.12923>

Höga nivåer av natrium i vävnaderna hos patienter med njursvikt och dialys

När vi bedömer patienternas nivå av natrium tittar vi i lab-listan och det ligger nära till hands att tro att den angivna nivån i blodprovet speglar innehållet även i kroppens vävnader. Men så är inte fallet enligt ny forskning. Studier som utnyttjat den senaste röntgentekniken visar att njursvikt leder till höga nivåer av natrium i vävnaderna och att nivåerna normaliseras efter transplantation.

Den nya röntgentekniken sodium-23 Magnetic Resonance Imaging (²³Na MRI) kan mäta nivån av natrium i olika vävnader. Forskare i Kanada har nu använt ²³Na MRI för att mäta nivån av natrium i hud, muskel och benvävnad i underbenet hos tio friska personer, tolv patienter med kronisk njursvikt stadium 3–5, 13 HD-patienter och tio PD-patienter.¹

Vid jämförelse med friska personer hade patienter i HD och PD förhöjda nivåer av natrium i hud, muskel och benvävnad. För patienter med icke dialysberoende njursvikt fann man ett samband mellan lägre eGFR och högre nivå av natrium i vävnaderna. Slutsatsen blev att nivån av natrium i vävnader är förhöjd hos patienter i HD och PD vilket kan ha negativa metabola effekter.

I ett samarbete mellan forskare i USA och Turkiet användes ²³Na MRI för att undersöka nivån av natrium i vadmuskel och hud hos 119 friska individer, 33 patienter i HD och tio PD-patienter.² Vid jämförelse med friska personer hade patienter i dialys förhöjda nivåer av natrium i hud och muskel. Äldre patienter hade högre nivåer än yngre och afroamerikaner hade högre nivåer än icke-afroamerikaner. Forskarna fann även ett samband mellan högre nivå av natrium och ökad inflammation, mätt som nivån av IL-6 och högkänsligt CRP.

Slutsatsen blev att nivån av natrium är förhöjd i hud och muskel hos patienter i dialys. Natriuminlagring och inflammation förefaller påverka varandra.

I en undersökning från Tyskland ingick 31 patienter med svår njursvikt som var planerade för njurtransplantation med levande givare.³ Åldern var 48 ±13 år och eGFR var 9 ml/min. Natrium i muskel och hud mättes med ²³Na MRI före transplantationen samt tre och sex månader efter ingreppet.

Vid jämförelse med friska personer hade patienterna med svår njursvikt förhöjda nivåer av natrium i vävnaderna. Efter transplantationen sjönk natrium i vävnaderna till i stort sett normala nivåer.

Kommentar: Tre studier med ett viktigt budskap: Till listan över rubbningar i kroppens inre miljö vid njursvikt, t ex acidosis och övervätskning, kan vi nu lägga till hög nivå av natrium i vävnaderna. Fyndet väcker en rad frågor: Vad är den bakomliggande orsaken? Vilka är de kliniska konsekvenserna? Är hög nivå av natrium orsaken till den gåtfulla inflammation som kan drabba patienter i dialys?

Patienter i dialys lider ofta av smärta i leder, skelett och muskler samt klåda. Även sambandet mellan dessa symtom och höga nivåer av natrium i hud och muskler bör undersökas.

Källor: Se *Nefromedia 2021 vol 9 nr 8 sid 9* på www.freseniusmedicalcare.se

Snabb debut av nefropati när diabetes typ 2 utvecklas i ungdomsåren

Diabetes typ 2 ökar snabbt i världen och 2017 beräknades 462 miljoner individer vara drabbade, vilket motsvarar 6,3 % av jordens befolkning. Diabetes typ 2 drabbar främst äldre personer men kan även debutera under ungdomsåren och har då samband med övervikt och ohälsosamma levnadsvanor. Nu visar en aktuell undersökning att de som utvecklar diabetes typ 2 i ungdomsåren löper hög risk att utveckla njursjukdom och andra allvarliga komplikationer tidigt efter debuten av diabetes typ 2.

Forskargruppen TODAY Study Group startade 2004 en undersökning av unga patienter med diabetes typ 2 i USA, med syftet att jämföra olika behandlingar. Efter studiens slut medicinerade deltagarna med metformin, vid behov i kombination med insulin.

Forskarna fortsatte att följa patienterna och i den nu aktuella rapporten ingick

500 deltagare. De hade nu nått åldern 26 ±3 år. Durationen av diabetes var 13 ±2 år, BMI var 35 ±8 och 65 % av patienterna var kvinnor, 40 % var latinamerikaner, 33 % var afroamerikaner, 20 % var vita amerikaner och 7 % tillhörde andra etniska grupper.

Andelen patienter med olika typer av diabetesrelaterade komplikationer var:

- Hypertoni: 68 %
- Blodfettrubbning: 52 %
- Diabetesnefropati: 55 %
- Neuropati: 32 %

Av deltagarna hade 60 % minst en komplikation och 28 % hade två eller fler komplikationer. Riskfaktorer för utveckling av komplikationer var högt blodsocker, hypertoni och rubbade blodfetter.

I diskussionen påpekar författarna att bakgrunden till den höga förekomsten av komplikationer bland unga patienter med diabetes typ 2 inte är känd. Fyndet bör tas på stort allvar.

Kommentar: Studien visar hur viktigt det är att barn och unga har hälsosamma levnadsvanor. I Sverige finns ingen statistik över fetma hos äldre barn och ungdomar, men man tror att 5–10 % av svenska barn är överviktiga. Nationella riktlinjer för omhändertagande av barn och ungdomar med fetma saknas i Sverige.

TODAY Study Group N Engl J Med 2021; 385: 416–426.

DOI: 10.1056/NEJMoa2100165

Antibiotika minskade nivåerna av uremiska toxiner från grovtarmen

Stora mängder av olika uremiska toxiner bildas när skadliga bakterier bryter ned protein i grovtarmen. Många av dessa toxiner är proteinbundna och därför svåra att avlägsna med dialys. Höga nivåer har samband med ökad risk för hjärt-kärlsjukdom.

Sedan länge har man diskuterat om behandling skulle kunna förändra bakteriefloran i kolon så att bildningen av uremiska toxiner minskar. Försök har gjorts med probiotika, dvs bakterier med gynnsamma egenskaper, men någon tydlig effekt på nivån av toxiner kunde inte påvisas. Motsatsen, dvs antibiotika, tycks däremot ha effekt på bildningen av uremiska toxiner i grovtarmen. Den slutsatsen drar forskarna bakom en nyligen publicerad undersökning.

Forskare i USA och Belgien genomförde en placebokontrollerad undersökning av tio dialyspatienter med ålder 57 ±10 år som hade behandlats med HD under 7 ±8 år. Först behandlades fem av deltagarna med vancomycin 250 mg per oralt en gång per vecka och de övriga fick placebo. Efter 12 veckor byttes behandlingen så att de som fått aktiv terapi fick placebo och de som fått placebo behandlades med vancomycin.

Blodprover tagna före dialys visade att aktiv behandling resulterade i en signifikant minskning av plasmanivåerna av sju uremiska toxiner som bildas i kolon, t ex hippursyra, p-cresylsulfat och indoxylsulfat.

Omfattande och avancerade analyser av prover från avföring visade att 54 bakteriearter förändrades signifikant under studien. Forskarna fann även tydliga samband mellan vissa typer av bakterier och nivån i blodet av olika uremiska toxiner, t ex fenylsulfat.

Slutsatsen blev följande: Hämning av bakteriefloran med vancomycin förändrade ett flertal uremiska toxiner som bildas i tarmen.

Kommentar: Studien är banbrytande eftersom den visar att behandling som förändrar tarmfloran i kolon kan påverka bildningen av uremiska toxiner.

Resultatet väcker dock flera frågor. Leder behandlingen till lägre sjuklighet och dödlighet? Är effekten på tarmfloran bestående under längre tid? Är det rimligt att använda antibiotika på denna indikation – med tanke på risken för utveckling av multiresistenta bakterier, t ex vancomycinresistenta enterokocker (VRE)? Det är således ännu osäkert om framtidens uremivård kommer att bestå av en kombination av dialys och behandling som minskar bildningen av proteinbundna uremiska toxiner i tarmen.

Nazzal L et al. Kidney Int Rep 2021; 6: 2122–2133.

DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ekir.2021.05.014>

- Sänker renal denervering svårbehandlat högt blodtryck?
- Minskar salt med lägre halt av natrium risken för hjärt-kärlsjukdom? Svaren finns i två Kort rapport Extra i Nefromedia på nätet. Se vol 9 nr 8 sid 8 på: www.freseniusmedicalcare.se

Natrium som uremiskt toxin i fokus på Life/2021 – som nådde över 100 länder

Natrium i fast form ansamlas i vävnaderna vid njursvikt och uppfattas nu som ett viktigt uremiskt toxin. Det framkom på den virtuella kongressen Life/2021 – som var kostnadsfri och nådde njursjukvården i fler än 100 av världens länder. Nefromedias redaktör sammanfattar Life/2021.

Den traditionella kongressen, som kräver resor och närvaro i en kongresslokal vid en given tidpunkt, kan ha spelat ut sin roll för vetenskapligt kunskapsutbyte. Kongressen Life/2021 var helt virtuell och utan kostnad. Den lockade läkare, sjuksköterskor och övriga yrkesgrupper inom njursjukvården från fler än 100 länder. Bland annat fanns deltagare från ett flertal länder i Afrika söder om Sahara, dvs länder med mindre välutvecklad sjukvård. Många av deltagarna kom således från låg- och medelinkomstländer och skulle inte ha haft möjlighet att delta om kongressen hade krävt kostnader för deltagande, resor och uppehälle i ett annat land. Stöd från Fresenius Medical Care gjorde att deltagande i kongressen var gratis.

Nephrology Campus

Life/2021 startade redan för ett år sedan med ett så kallat Nephrology Campus (nephrologycampus.com) med föreläsningar och symposier fritt tillgängliga via nätet, så kallade webinarer (web-seminarier). Kongressens ordförande var prof Peter Stenvinkel från Stockholm och prof Christoph Wanner från Tyskland. Wanner är president i European Renal Association (ERA) som är det nya namnet på det som tidigare hette ERA-EDTA.

Njursjukvården 2030

I ett föredrag diskuterades hur njursjukvården kan komma att utvecklas under det kommande decenniet. Insamling av stora mängder data som analyseras med hjälp av artificiell intelligens (AI) kan ge ökad förståelse för hur vården kan förbättras. En möjlig utveckling är också att patienterna utrustas med bärbara sensorer med sändare som kontinuerligt rapporterar in data som kan analyseras och bidra till att göra vården

mer individanpassad. En annan möjlig utveckling är att förbättra metoder som kan identifiera patienter med hög risk för komplikationer, med syftet att sätta in förebyggande åtgärder.

Före det att dialys blev tillgänglig avled patienterna av uremi, men nu är hjärt-kärlsjukdom den vanligaste dödsorsaken. Njursjukvården bör fokusera på att förebygga kardiovaskulär sjukdom och i föredraget nämndes att genetiken gör stora framsteg. År 2030 kommer vi sannolikt att få vägledning av genetisk information för att välja den terapi som är lämpligast för den enskilde patienten.

Föredragshållaren avslutade med att nämna att vården 2030 kommer att vara mer patientcentrerad och i högre utsträckning analysera patientrapporterade effektmått. Större hänsyn kommer också att tas till patientens och de närståendes livssituation och hur den kan förbättras genom ett holistiskt synsätt.

Natrium – det nya uremiska toxinet

Natrium stod i fokus för flera webinarer på Life/2021. Överskott på natrium har, på samma sätt som överskott på vätska, samband med ökad mortalitet för patienter i dialys. Förlust av njurfunktionen innebär inte bara att kroppens förmåga att ställa in korrekt nivå av vätska förloras – även regleringen av salt (NaCl), upphör.

Om inte tillräckligt mycket natrium avlägsnas under dialys kommer kroppens innehåll av natrium att öka. En intressant aspekt är att vi idag saknar möjlighet att mäta hur mycket natrium som avlägsnats under en HD-behandling. Eftersom patienterna äter olika mycket salt vore det en fördel om vi kunde mäta

hur mycket natrium som avlägsnats – på samma sätt som vi rutinmässigt mäter mängden vätska som avlägsnats.

En ny upptäckt är att den nya röntgentekniken ²³Na MRI visar att patienter med njursvikt har förhöjda nivåer av natrium i vävnaderna, t ex hud och muskel (se Kort rapport på sid 4 i detta nummer av Nefromedia). Detta natrium kallas även *water-free sodium*, för att tydliggöra skillnaden mot det natrium som finns löst i blodet. Den kliniska betydelsen av att natrium i fast form inlagras i vävnaderna är ännu ofullständigt kartlagd, men vid flera av symposierna på Life/2021 framhölls att inlagringen av natrium sannolikt är en viktig orsak till symtom, sjuklighet och dödlighet för patienter med njursvikt och dialys.

Natrium avlägsnas med konvektion

Merparten av det natrium som lämnar kroppen under HD avlägsnas med konvektion, dvs via ultrafiltration (UF) och bara cirka 20 % avlägsnas med diffusion.

Om patienten tillförs natrium under dialys kommer det att leda till ökad törst och större vätskeintag. Enligt en föredragshållare provas nu dialysapparater som ger isonatremisk dialys, vilket innebär att patientens nivå av natrium i blodet bibehålls oförändrad under behandlingen. Någon stor studie som utvärderat nyttan med isonatremisk dialys finns ännu inte.

Få studier om natrium i dialysvätskan

I ett föredrag nämndes en metaanalys som kom till slutsatsen att det finns få studier med hög kvalitet om effekter av olika nivåer av natrium i dialysvätskan vid HD. Bristen på kunskap leder till osäkerhet vilket illustreras av en kartläggning av vilka nivåer som ordinerats i 19 olika länder i Europa. Nivåerna varierade mellan 134 och 142 mmol/l. I t ex Ryssland användes 135 mmol/l för 20 % av patienterna medan det i Italien fanns dialysmottagningar som ordinerade 142 mmol/l.

Det finns således ingen evidensbaserad rekommendation beträffande nivån av

natrium i dialysvätskan och mer forskning behövs. En stor undersökning med namnet RESOLVE har nyligen startat. Den är kluster-randomiserad och genomförs vid 414 dialysmottagningar på fyra kontinenter. RESOLVE jämför två nivåer av natrium i dialysvätskan: 137 respektive 140 mmol/l. Effektmåttet är kardiovaskulär sjukdom och död.

Natrium vid behandling med PD

En föredragshållare talade om natrium vid behandling med PD. Han inledde med att påpeka att restnjurfunktionen är viktig för dialyspatienternas överlevnad och att en bidragande orsak till detta kan vara att restnjurfunktionen bidrar till att motverka ansamling av natrium i kroppen. Behandling med diuretikum i form av furosemid (t ex T Furix, T Impugan) kan öka utsöndringen av natrium via restnjurfunktionen. Mycket tyder på att det sammanlagda avlägsnandet av natrium via urin och dialysvätska har samband med överlevnad för patienter i PD.

Vid PD avlägsnas natrium mest via UF. Föredragshållaren nämnde att en liter ultrafiltrat avlägsnar 100 mmol natrium. Det vore önskvärt att minska koncentrationen av natrium i PD-vätskan, men eftersom natrium är osmotiskt aktivt leder detta till problem med lägre ultrafiltration. Flera undersökningar har genomförts med låg koncentration av natrium i ett eller alla byten per dygn, men resultaten har inte varit övertygande. Föredraget avslutades med konstaterandet att mer forskning behövs om nivån av natrium i PD-vätskan.

Natrium i dialysvätskan vid HD

Ett föredrag handlade om nivån av natrium i dialysvätskan vid HD. Talaren inledde med en historisk tillbakablick och nämnde att en natriumnivå på 130 mmol/l eller lägre var vanlig i dialysens barndom. Den låga nivån bidrog till att sänka högt blodtryck, som dåtidens patienter ofta utvecklat. Att avlägsna natrium var då den enda metod som stod till buds då effektiva antihypertensiva läkemedel inte fanns i dialysens barndom. Nackdelen med en låg nivå av natrium var att patienten ofta drabbas av muskelkramp och blodtrycksfall under dialys, komplikationer som minskar vid högre natriumnivå.

Avlägsnandet av natrium under HD sker mest med konvektion och i mindre grad med diffusion. Flera under-

sökningar har jämfört olika nivåer av natrium i dialysvätskan. En av dessa visade att en sänkning från 140 till 135 mmol/l minskade övervätskning och sänkte blodtrycket. En annan undersökning fann att en sänkning från 140 till 137 mmol/l gav liknande resultat och dessutom förbättrade hjärtfunktionen.

Nackdelen med en lägre nivå av natrium är att blodtrycket sjunker mer under dialysbehandlingen, vilket har negativa effekter. Föredragshållaren nämnde sedan en metaanalys av 23 studier med totalt 76635 patienter. Den kom till slutsatsen att lägre nivå av natrium i dialysvätskan inte har någon tydlig effekt på blodtryck, viktuppgång mellan behandlingarna eller blodtrycksfall under dialyserna.

Det finns emellertid flera problem med undersökningarna, t ex kan metod och resultat av analys av serumnatrium skilja sig mellan olika sjukhuslaboratorier. En annan felkälla kan vara att dialysmaskiner av olika fabrikat inte ger samma nivå av natrium, trots att de är inställda på samma värde. Det är viktigt att veta att maskinerna inte analyserar nivån av natrium utan mäter konduktiviteten, som påverkas även av andra ämnen i dialysvätskan än natrium. Föredragshållaren avslutade med att föreslå att nivån av natrium i dialysvätskan i större utsträckning bör anpassas till den individuella patientens behov.

Under diskussionen, som skedde med skriftliga frågor som åhörarna skickade in, väcktes frågan om den trötthet många patienter känner efter dialys har något samband med avlägsnandet av natrium. Svaret blev att tröttheten efter dialys är multifaktoriell och beror på en rad olika faktorer, bland annat UF. Korta dialyser med höga blod- och dialysvätskeflöden leder till större problem med trötthet efter behandlingen än långa dialyser med lägre blod- och dialysvätskeflöden. Det finns inga data som tyder på ett direkt samband mellan avlägsnandet av natrium och trötthet efter dialys.

Övervätskning och hjärt-kärlsjukdom

Flera webinarer handlade om övervätskning och kardiovaskulär sjuklighet. En föredragshållare påminde om att för en patient i HD sker ansamling av vätska (eng: *loading*) i kroppen under 93 % av all tid. Överskottet ska sedan avlägsnas

(eng: *unloading*) under den korta tid HD-behandlingen pågår. Både övervätskningen mellan behandlingarna och den påverkan på kroppen som sker under dialys med UF, dvs *loading* och *unloading*, bidrar till mortalitet och den höga förekomsten av hjärt-kärlsjukdom bland dialyspatienter. En nyligen publicerad undersökning har även visat att övervätskning leder till sämre livskvalitet.

Övervätskning leder till hypertoni för patienter i dialys, men det finns även de som har högt blodtryck trots att vätskestatus är normalt. Dialyspatienter med högt blodtryck utan samtidig övervätskning har måttligt ökad risk för mortalitet medan de med övervätskning löper kraftigt ökad risk att avlida.

Övervätskning startar tidigt vid njursvikt, dvs långt före det att patienten påbörjar dialys, och leder till vänsterkammahypertrofi och hjärtsvikt. Korrigering av övervätskning förbättrar hjärtfunktionen för patienter i dialys.

Det stora problemet är att avlägsna tillräckligt mycket vätska under HD-behandlingen, utan att orsaka blodtrycksfall. Föredragshållaren föreslog saltfattig kost för att minska törst och viktuppgång mellan behandlingarna, längre eller mer frekventa dialyser samt lägre nivå av natrium i dialysvätskan. Han nämnde även en studie som visade att lägre temperatur i dialysvätskan gav minskad risk för blodtrycksfall under HD.

Två bestående intryck av Life/2021

Life/2021 ger två bestående intryck. Det första är att natrium, både i fast form och löst i blodet, nu etablerats som ett viktigt uremiskt toxin. Natrium och de övriga uremiska toxinerna samt övervätskning samverkar till symtom, sjuklighet och dödlighet för patienter med njursvikt och dialys.

Det andra intrycket är att kongressen, eller snarare Nephrology Campus, bekräftar det paradigmskifte som skett avseende utbildning och utbyte av vetenskaplig information. Den tidigare så vanliga frågan: När och var hålls kongressen? är inte längre relevant. Nya vetenskapliga rön finns nu tillgängliga alltid, överallt och för alla och kräver inte längre några resor som påverkar klimatet.

Dr Nils Grefberg
nils@grefberg.com

Kort rapport

Extra

Renal denervering har effekt vid svårbehandlad hypertoni

Aktivering av det sympatiska nervsystemet leder till en stegring av blodtrycket. Detta är bakgrunden till behandling av hypertoni med kateterburen radiofrekvensablation av njurarnas sympatiska nerver, dvs renal denervering. Ingreppet innebär att man via punktion av en större artär för in en kateter i njurartärerna. De sympatiska nerverna ligger nära blodkärlens vägg och kan blockeras med t ex radiovågor.

Kateterburen renal denervering lanserades 2009 för behandling av resistent hypertoni, men 2014 publicerades undersökningen Symplicity HTN-3, som kom till slutsatsen att metoden saknar effekt. Studiens resultat har dock ifrågasatts. Många ingrepp utfördes i USA av kardiologer med begränsad erfarenhet av att kateterisera njurartärer. Ett problem är att det inte går att mäta om, och i så fall hur mycket, nerverna blockerats.

Undersökningen SPYRAL HTN-OFF MED publicerades 2017 och visade att renal denervering sänkte blodtrycket för patienter med måttlig hypertoni utan behandling med antihypertensiva läkemedel (se referat i Nefromedia 2018 vol 8 nr 1 sid 3 på www.freseniusmedicalcare.se). Nu visar en ny undersökning att denervering har effekt vid svårbehandlad hypertoni.

Studien RADIANCE-HTN TRIO utfördes på 53 specialistkliniker i USA och Europa och inkluderade patienter med svårbehandlad hypertoni. De hade blodtryck över 140/90 mm Hg trots behandling med tre eller fler blodtryckssänkande läkemedel.

Av 136 deltagare randomiserades 69 till renal denervering och 67 genomgick en så kallad sham-procedur, dvs ett ingrepp vid vilket ingen denervering utfördes. I stället för radiovågor användes endovaskulärt ultraljud för att blockera nerverna. Effektmåttet var förändring av ambulatoriskt blodtryck mätt under dagtid två månader efter ingreppet.

Renal denervering resulterade i en sänkning av systoliskt blodtryck med 8 mm Hg jämfört med 3 mm Hg i shamgruppen. Medianvärdet för skillnaden mellan grupperna var 4,5 mm Hg.

Tolkningen av fynden blev att denervering sänker blodtrycket efter två månader för patienter med hypertoni trots sedvanlig kombinationsbehandling. Om resultaten består under längre tid kan renal denervering vara ett alternativ till att ordinera ytterligare ett blodtryckssänkande läkemedel.

Kommentar: Förmodligen hoppades forskarna att skillnaden mellan grupperna skulle bli större än 4,5 mm Hg.

Azizi M et al. *Lancet* 2021; 397: 2476–2486. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00788-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00788-1)

Salt med lägre innehåll av natrium kan minska risken för hjärt-kärlsjukdom

Debatten om vilken roll salt (NaCl) har för utveckling av högt blodtryck och nyttan med minskat intag av salt för den som har hypertoni har varit intensiv i decennier, vilket även avspeglats i referat i Nefromedia. Stora studier har funnit att högt intag av salt har blodtryckshöjande effekt och ökar risken för hjärt-kärlsjukdom. Andra stora undersökningar har kommit till slutsatsen att ett högt intag av kalium via kosten har gynnsamma effekter. Så varför inte minska på natrium och sätta till kalium i det salt vi använder i hushållet? I Sverige marknadsförs t ex Seltin, som kallas mineralsalt och innehåller 50 % natriumklorid, 40 % kaliumklorid, 10 % magnesiumsalter samt jod. Men finns det vetenskapligt stöd för att rekommendera mineralsalt? En stor undersökning utförd i Kina ger vägledning.

I en undersökning ingick personer från 600 byar på landsbygden i Kina. För att ingå i undersökningen skulle deltagarna ha stroke i anamnesen eller vara minst 60 år eller ha högt blodtryck.

I 300 byar byttes deltagarnas salt till mineralsalt, som bestod av 75 % natriumklorid och 25 % kaliumklorid. Det primära effektmåttet var stroke och de sekundära effektmåtten var allvarlig kardiovaskulär sjukdom samt död oavsett orsak.

De 20 995 deltagarna var 65 år i genomsnitt, 43 % hade stroke i anamnesen och

88 % hade hypertoni. Uppföljningstiden var i medeltal 4,7 år.

Resultatet blev att deltagare som använde salt med lägre innehåll av natrium hade en statistiskt säkerställd lägre risk för stroke, allvarlig kardiovaskulär sjukdom och död oavsett orsak jämfört med deltagare som fortsatte använda vanligt salt. Det var ingen skillnad vad beträffar hyperkalemi mellan grupperna.

Studiens slutsats blev att för personer med stroke i anamnesen, de över 60 år och de med hypertoni var förekomsten av stroke, allvarlig kardiovaskulär sjukdom och total dödlighet lägre med mineralsalt än med vanligt salt.

Neal B et al. *N Engl J Med* 2021; 385: 1067–1077. DOI: 10.1056/NEJMoa2105675

Fortsättning: Vaccin mot covid-19

Patienter med dialys

Flera studier har visat att upp till 98 % av HD-patienter som var sero-negativa innan första dosen vaccin utvecklar ett antikroppssvar efter vaccination mot covid-19, men att antikroppstitern är signifikant lägre jämfört med hos friska individer. Drygt 60 % av patienterna utvecklar cellulär immunitet.

Faktorer som bidrar till lägre antikropsproduktion hos dialyspatienter är hög ålder, lågt serumalbumin, lågt antal lymfocyter och lägre dialys-effektivitet. Så gott som alla studier har också visat att antikropsproduktionen efter den andra vaccindosen är signifikant högre än efter den första dosen. Minsningen i mängden antikroppar över tid är snabbare hos dialyspatienter än hos friska personer. Antikroppssvaret förefaller vara bäst hos de dialyspatienter som tidigare haft infektion med covid-19 och som därefter vaccinerats med två doser vaccin.

De flesta studierna har fokuserat på antikropsproduktion och hittills finns få stora långtidsstudier av det cellulära immunsvaret hos dialyspatienter efter vaccination mot covid-19.

Tredje dos vaccin mot covid-19

Nyligen har antikropsproduktionen efter en tredje dos vaccin mot covid-19 givet till patienter med HD eller PD presenterats. Studiens viktigaste fynd var att en av tre patienter som tidigare inte svarat med någon antikrops-

produktion efter den andra dosen vaccin nu kunde producera anti-spike IgG-antikroppar efter den tredje dosen. Alla de 12 patienter som efter två vaccinationer hade ett svagt ökat immunsvår, ökade nu sin antikroppsproduktion signifikant. Den tredje dosen vaccin tolererades väl.

Njurtransplanterade patienter

Eftersom alla patienter som njurtransplanterats behandlas med immunsuppressiva läkemedel, ofta i kombination, är det av stor vikt att kartlägga immunsvaret efter vaccination mot covid-19 i denna patientgrupp.

Initialt fanns en oro att vaccination med ett nytt mRNA-vaccin skulle kunna medföra en immunologisk reaktion som indirekt skulle kunna påverka njurtransplantatet och öka risken för rejektion. Dock har studier visat att så inte är fallet.

Effekt av en tredje dos

Antikroppsvariet hos transplanterade patienter efter vaccination mot covid-19 med mRNA-vacciner är lägre än hos friska individer och i vissa studier också lägre än hos patienter i HD som fått motsvarande vaccindoser.

Nu finns även data om effekten av en tredje dos av mRNA-vaccin till patienter som njurtransplanterats. De två första doserna gavs med en månads intervall och den tredje dosen efter ytterligare cirka två månader. Den immunsuppression patienterna hade bestod av:

- Steroider: 87 %
- Kalcineurinhämmare: 79 %
- Mykofenolsyra: 63 %
- Rapamycin: 30 %
- Belatacept: 12 %

Ingen av patienterna hade antikroppar mot SARS-CoV-2 före den första vaccindosen. Före den andra vaccindosen hade 4% utvecklat antikroppar och före den tredje vaccindosen hade 40 % antikroppar. Fyra veckor efter den tredje dosen mRNA-vaccin hade 68 % av patienterna utvecklat antikroppar mot SARS-CoV-2. Av de 59 patienter som var sero-negativa före den tredje dosen vaccin hade 44 % blivit sero-positiva fyra veckor efter den tredje dosen.

Alla 40 patienter som var sero-positiva före den tredje dosen var fortfarande sero-positiva fyra veckor efter den tredje dosen, samtidigt som deras antikroppstitrar hade stigit signifikant.

De patienter som inte utvecklade något antikroppsvar var äldre, hade högre doser immunsuppressiva läkemedel och lägre njurfunktion än patienter som hade ett bättre antikroppsvar. Inga allvarliga biverkningar noterades och ingen av de patienter som fått den tredje dosen vaccin har insjuknat i covid-19.

mRNA-vaccin eller placebo

I en annan randomiserad och kontrollerad dubbel-blind studie jämfördes effekten av en tredje dos av Modernas mRNA-vaccin med placebo till patienter som genomgått transplantation. Patienter som tidigare fått två doser fick en tredje dos vaccin eller placebo i form av NaCl-lösning, två månader efter den andra dosen.

Ingen patient hade tidigare haft infektion med covid-19 och grupperna skilde sig inte i något väsentligt avseende. Medianåldern var 67 år och tiden efter transplantation var tre år i median. Det primära effektmåttet var antikroppsvar en månad efter den tredje dosen. Vid det tillfället hade 55 % av de som fått vaccin, jämfört med 18 % av de som fått placebo, utvecklat antikropps-nivåer på minst 100 enheter/ml.

Efter den tredje dosen var kapaciteten för virusneutralisering 71 % i vaccingruppen jämfört med 30 % i placebo-gruppen. Andelen patienter med mer än 30 % neutraliserande antikroppar var 60 % i vaccingruppen jämfört med 25 % i placebo-gruppen. Även T-cells-svaret var signifikant bättre i vaccingruppen jämfört med i placebo-gruppen.

Lokala och generella biverkningar förekom oftare efter den tredje dosen mRNA-vaccin jämfört med placebo. Ingen patient utvecklade rejektion.

Studien visar att en tredje dos mRNA-vaccin till transplanterade patienter ger signifikant bättre immunsvår än placebo. Författarna föreslår att en tredje booster-dos bör övervägas till alla transplanterade patienter – en rutin som nu införts i Sverige.

Sammanfattning

Sammanfattningsvis har patienter med kronisk njursvikt, dialys eller transplantation en ökad risk att drabbas av allvarliga komplikationer i samband med covid-19-infektion och också ökad risk att avlida. Sannolikt har de också en ökad risk att återinsjukna i covid-19 eftersom deras humoral och cellulära

immunsvår efter vaccination är lägre än hos friska individer.

Erfarenheter finns nu från analyser av antikroppsvariet efter tre doser covid-19-vaccin till dialyspatienter och njurtransplanterade. Under det närmaste året kommer sannolikt en lång rad studier att redovisas och ny kunskap kommer att kunna vägleda oss hur vi bör vaccinera dessa patientgrupper och också ge råd om hur de bäst bör skyddas i offentliga miljöer samt på sjukhus och andra vårdinrättningar.

Källor: Förhöjda nivåer av natrium

1. Qirjazi E et al. *Nephrol Dial Transplant* 2021; 36: 1234–1243. DOI: <https://doi.org/10.1093/ndt/gfaa036>
2. Sahinoz M et al. *Nephrol Dial Transplant* 2021; 36: 1307–1317. DOI: <https://doi.org/10.1093/ndt/gfaa350>
3. Dahlmann A et al. *Kidney Int Rep* 2021; 2338–2347. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ekir.2021.06.022>

• Vad är DOI?

DOI (Digital Object Identifier) är en kombination av tecken som identifierar en vetenskaplig artikel och är en länk till den på internet.

Den som läser Nefromedia på dator kan kopiera in en artikels DOI i webb-läsarens sökfält och få upp artikeln eller en länk till den.

Om det inte fungerar – byt webb-läsare.



Svana* din dialys

*Svana är ett ord för alla hållbara handlingar, stora som små.
Läs mer om hur du kan Svana ditt liv och göra skillnad på svanen.se/svana

Information om Svanenmärkta PD-produkter hittar du på www.freseniusmedicalcare.se



**FRESENIUS
MEDICAL CARE**

Fresenius Medical Care Sverige AB • Box 548, 192 05 Sollentuna, Sverige
Tel: +46 (0) 8 - 594 77 600 • Fax: +46 (0) 8 - 594 77 620 • Epost sverige@fmc-ag.com
www.freseniusmedicalcare.se



3041 0376
TRYCKERI