

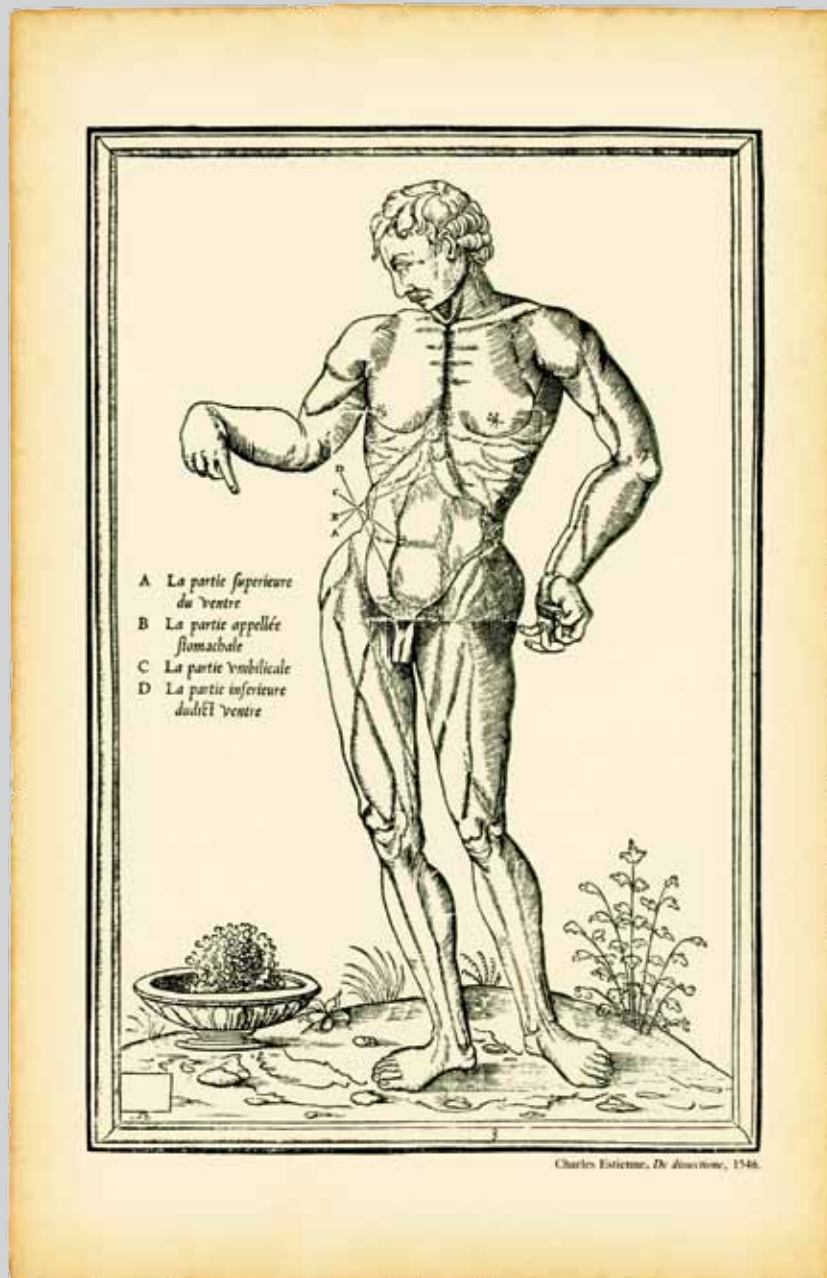
NEFROMEDIA

Vol 5

2013

Nr 5

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



Waran bör inte ges till dialyspatienter ♦ MASTERPLAN ♦ UF botar inte hjärtsvikt
Irans patientförening handlar med njurar ♦ God prognos vid mild IgA-nefrit
Hjärtat vid tidig och sen dialysstart ♦ Fungerar antidepressiva vid njursvikt?

Vågar nefrologerna låta bli Waran till dialyspatienter med förmaksflimmer?

Behandling med Waran är förenat med ökad risk för stroke och blödningskomplikationer hos dialyspatienter. Dessutom finns det starka skäl att tro att Waranbehandling bidrar till ökad kärlförkalkning. Det finns alltså inga tungt vägande skäl att använda Waran som profylax vid förmaksflimmer hos dialyspatienter skriver Peter Stenvinkel, professor och överläkare vid Njurmedicinska kliniken, Karolinska Universitetssjukhuset Huddinge.

Waran är inte bara ett av de vanligaste läkemedlen i Sverige utan toppar även listan över läkemedel med flest anmälda biverkningar. Då historien bakom upptäckten av dikumarol, dvs Waran, är både spännande och lärorik är den värd att återberätta¹. Det hela började 1933 som en tragedi på en bondgård i Wisconsin, USA.

Tragedi på en farm ledde till upptäckten av Waran

Under denna tid härjade på lantgårdarna i denna svenskättade delstat en fruktad sjukdom "hemorrhagic sweet clover disease" som ofta ledde till att boskapen blödde ihjäl. Ed Carlsson, en av traktens mer handlingskraftiga bönder, beslöt sig en dag för att rådfråga en professor, AJ Carlsson, vad han kunde göra för att hjälpa de sjuka djuren. Han tog sig därför 190 miles i vinande snöstorm till Madison med både hö (klöver) och en hink med blod från en av de drabbade

korna i bagaget. De råd bonden Carlsson fick av Prof. Carlsson var att genast sluta ge sina kor detta "farliga hö" samt att transfundera de kor som var sjuka.

Man har senare visat att när klöver möglar konverteras naturligt kumarin till en toxisk variant. Prof Carlssons assistent fann det intressant att blodet i den medförda kannan helt verkade sakna förmåga att koagulera. Därefter började en sex års mödosam process av laboriearbete under ledning av Paul Link för att finna orsaken till att blodet i hinken inte koagulerade. På morgonen den 28 juni 1939, efter en hel natts arbete vid mikroskopet, kunde Paul Link för första gången identifiera de kristaller som senare isolerades som dikumarol. Han fann i efterföljande försök att råttor och möss var mycket mer känsliga än andra djur för den antikoagulerande effekten av denna kristall och att koagulationseffekten påverkades av djurets näringsstillstånd.

Dikumarolets primära användningsområde var ju till en början, med start 1948, också som rättgift (Fig. 1). I tidiga försök fann man också att djurets lever- och njurfunktion hade stor betydelse för durationen av dikumarolets effekt. När dikumarol i början av 1940-talet lämnades över till kliniker för fortsatta försök på människa tappades viktig kunskap bort, nämligen att den antikoagulerande effekten kunde reverseras med vitamin K-droppar.

Effekten av dikumarol kan reverseras av vitamin K

Trots att Paul Link vid upprepade tillfällen försökte förmedla informationen om vitamin K tog det flera år innan denna viktiga kunskap blev allmänt känd bland läkare. Dr Shepard Shapiro i New York var 1942 den förste kliniker

som förstod att den antikoagulerande effekten av dikumarol kunde reverseras av vitamin K¹. En amerikansk soldat som 1951 försökte ta livet av sig med rättgiftet kunde därför räddas till livet med blodtransfusioner och vitamin K.

I Paul Links laboratorium utvecklades så småningom en 5–10 gånger mer potent men ändå säkrare variant av den antikoagulerande substans som man nu kallar Warfarin (Wisconsin Alumni Research Foundation + arin efter "kumarin") efter stiftelsen som sponsrade den forskning som ledde fram till att den färdiga substansen registrerades för bruk på människa i USA 1954. En av de första patienterna som behandlades med denna nya drog var president Eisenhower som i september 1955 behandlas med warfarin efter en hjärtinfarkt.

Waran ökar risken för stroke vid dialys

Även om indikationen för Waran omprövats kontinuerligt är behandling med Waran fortfarande mycket vanligt i Sverige. Enligt Socialstyrelsens riktlinjer bör patienter med förmaksflimmer och ytterligare minst en allvarlig riskfaktor eller två måttliga riskfaktorer för trombos, behandlas med warfarin förutsatt att man gjort en noggrann kartläggning av blödningsrisken. Liksom hos normalbefolkningen är förmaksflimmer den vanligast förekommande rytmrubbningen hos kroniskt njursjuka patienter, prevalensen är cirka 15–20 %, och är förenat med ökad risk för stroke².

Förmaksflimmer är cirka tre gånger vanligare hos CKD 3-patienter jämfört med ålders- och könsmatchade njurfriska patienter³. En studie visade att Waran var effektivt som strokeprofylax vid förmaksflimmer hos patienter med GFR >30 ml/min⁴. En färsk studie, ARISTOTLE, har visat att jämfört med Waran, minskade apixaban (T Eliquis) risken för stroke, död och blödningar mer hos patienter med sänkt njurfunktion⁵. Flera icke kontrollerade studier de senaste åren har visat att Waran är förenat med ökad risk för stroke hos dialyspatienter med förmaksflimmer.

I en studie på 430 HD-patienter visades att behandling med antikoagulantia,



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

Ansvarig utgivare: VD Fredrik Gustafsson
Redaktör: Dr Nils Grefberg
Redaktion: Prof Stefan H Jacobson
 Leg. sjuksköterska
 Michael Hartman
 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 2013

i form av salicylika eller Waran, ökade risken för stroke 8,3 gånger⁶. I en retrospektiv analys av 1 671 HD-patienter med förmaksflimmer fann man att Waran var associerat med en fördubblad risk för stroke⁷. I denna studie fann man den största risken för stroke hos patienter som hade högst INR eller där INR överhuvudtaget inte monitorerades.

Även DOPPS-data som inkluderade 2 188 HD-patienter med förmaksflimmer, visade att behandling med Waran var associerat med en 2,2 gånger ökad risk för stroke, särskilt hos patienter över 75 år². I en annan studie undersöktes 237 HD-patienter med förmaksflimmer och Waranbehandling⁸. Genom sk "propensity-matchning" mot 948 patienter utan antikoagulantabehandling fann man att, medan risken för ischemisk stroke inte skilde sig åt, var risken för hjärnblödning 2,4 gånger högre i Warargruppen⁸.

Incidensen av förmaksflimmer ökar

Medan en studie från USA på äldre HD-patienter visar att incidensen av förmaksflimmer ökade med 11 % mellan åren 1995 och 2007⁹ har användningen av Waran på ett motsvarande sätt inte ökat i denna patientgrupp¹⁰. Sannolikt reflekterar detta en brist på evidens för att Waran medför behandlingsfördelar i denna patientgrupp.

I en enkät publicerad i NDT-Educational rapporterades att 54 % av nefrologerna de senaste åren har ändrat sin uppfattning om balansen mellan risk och nytta vid behandling med Waran hos

dialyspatienter med förmaksflimmer. Eftersom antalet patienter med förmaksflimmer förväntas dubbleras till år 2050¹¹ behövs nya orala antikoagulantia som utan risk även kan användas av den ökande gruppen patienter med dialyskrävande kronisk njursvikt¹².

Då det inte finns några randomiserade studier som bevisar att behandling med Waran medför större nytta än risk hos dialyspatienter har intresset för trombinhämmare och faktor Xa-hämmare ökat¹³. Tyvärr är preparaten i denna grupp av läkemedel ännu inte godkända för behandling av patienter med avancerad njursvikt.

Waran verkar öka risken för vaskulär förkalkning hos dialyspatienter

Eftersom vitamin K, förutom sin effekt på koagulationsstatus, har visat sig ha en skyddande roll i den vaskulära förkalkningsprocessen¹⁴ är det rimligt att fråga sig om långvarig behandling med Waran kan öka risken för vaskulär förkalkning hos njursjuka patienter. Detta är ju en patientgrupp som dessutom ofta uppvisar ett flertal andra riskfaktorer för kärlförkalkning, såsom inflammation, osteoporos och högt fosfat. Eftersom Waran inte bara hämmar vitamin K-beroende faktorer i levern, utan även aktivering av proteiner som hämmar förkalkning i olika vävnader, såsom osteocalcin och matrix Gla-protein (MGP), kan en accelererad förkalkningsprocess förväntas i kärlen.

Man har också mycket riktigt funnit att minskad karboxylering av MGP med



Peter Stenvinkel

Waran leder till förkalkning av aorta hos råttor¹⁵. Det har även rapporterats att behandling med Waran är associerat till ökad förkalkning av aortaklaffar hos människa¹⁶. I en annan studie fann man en korrelation mellan antalet behandlingsmånader med Waran och grad av förkalkning av aortaklaffarna¹⁷. En aktuell studie visar att patienter med Waranbehandling hade mer förkalkade plack i kranskärlen än patienter utan Waran¹⁸. I samma studie rapporterar man även att hos aterosklerosbenägna sk ApoE-knockoutmöss, medför 10 veckors Waranbehandling inte bara förändrad morfologi av de aterosklerotiska placken utan även minskad expression av MGP och ökad apoptos¹⁸.

Kärlförkalkningar är kopplade till osteoporos

Eftersom ökad förekomst av kärlförkalkningar är kopplat till osteoporos bör man även undersöka om Waranbehandling påverkar bentätheten hos njursjuka patienter. Studier på patienter med osteoporos har visat att vitamin K2 ökar bentätheten och minskar risken för kotkompressioner¹⁹. Eftersom låga nivåer av aktivt MGP predikterar ökad mortalitet hos HD-patienter²⁰ och behandling med vitamin K2 ökar aktiviteten av MGP²¹ planeras en europeisk randomiserad multicenterstudie (VITAVASK) för att studera effekten av ett års behandling med vitamin K på dialyspatienter.

Förkalkning av kärl, dvs "åderförkalkning på riktigt" och förkalkning av hjärtklaffar är ett mycket vanligt förekommande fenomen hos dialyspatienter

Fortsättning sid 7

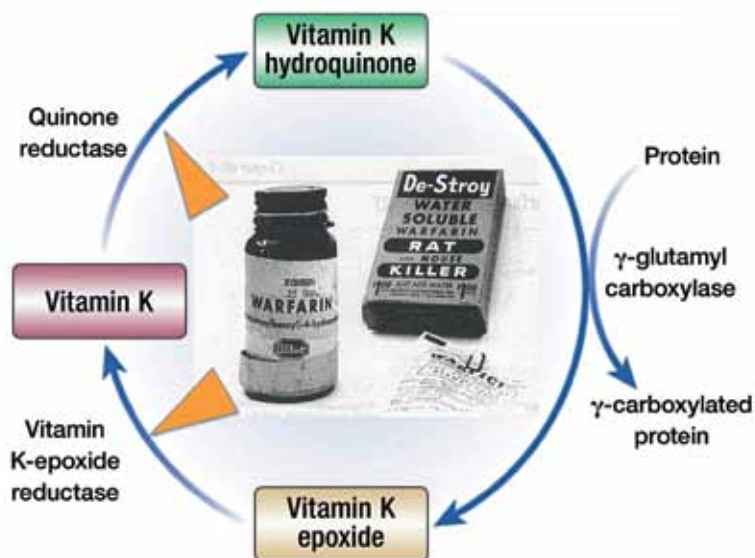


Fig 1. Waran registrerades som rättgift innan det godkändes för människa.

Kort rapport

Njursviktssköterska ger bättre vård men inte lägre sjuklighet

Njursviktssköterskor har blivit en viktig del av vården av patienter med njursvikt. Men som alla nya metoder som införs måste även njursviktssköterskan underkastas en vetenskaplig utvärdering. Detta har gjorts i studien MASTERPLAN (Multifactorial Approach and Superior Treatment Efficacy in Renal Patients with the Aid of Nurse practitioners). En del av resultaten presenterades redan på EDTA i Prag 2011 och refererades i Nefromedias kongressrapport. Först nu har hela undersökningen publicerats.

En bakgrund till studien är att det nu finns en rad behandlingsrekommendationer och att njursviktssköterskor har en viktig roll i arbetet att få patienterna att nå de uppsatta målen, t ex för Hb, kalk och fosfat. Men leder detta arbete till lägre sjuklighet och dödlighet?

Från ett flertal njurkliniker i Nederländerna inkluderades under åren 2004 till 2005 totalt 788 patienter med njursvikt och ett beräknat GFR på 20–70 ml/min. Av dessa ingick 393 i kontrollgruppen som gick på vanliga kontroller hos en njurläkare. I interventionsgruppen ingick 395 patienter som utöver läkarbesök även hade regelbunden kontakt med en njursviktssköterska som tog upp följande punkter:

- Livsstil: Vikt, motion, rökning mm
- Medicinering: Vitamin D, statin mm
- Att nå behandlingsmål

Effektmaßtet var hjärt-kärlsjukdom definierat som hjärtinfarkt, stroke eller död av kärlsjukdom. Uppföljningstiden var 4,6 år. Jämfört med de patienter som bara träffade en njurläkare hade de som även träffade njursviktssköterska bättre reglerat blodtryck och lägre LDL-kolesterol samt lägre grad av proteinuri. En högre andel hade behandling med rekommenderade läkemedel. Däremot var det ingen skillnad vad avser livsstilsfaktorerna rökning och övervikt, som förekom lika ofta i interventionsgruppen som i standardgruppen.

Forskarna fann inga skillnader mellan grupperna vad avser total dödlighet eller insjuknande i dödlig eller icke dödlig hjärt-kärlsjukdom. Även tid

till start av dialys var densamma i de bägge grupperna.

Slutsatsen blev att njursviktssköterskan höjer kvaliteten på vården men förbättringen ger inga tydliga effekter på sjuklighet och dödlighet eller på förlusten av njurfunktion.

Studien kommenteras i en ledare i samma nummer av *Kidney International*. Man pekar på två faktorer som tydligt talar för att vården vid njursvikt inte enbart kan skötas av nefrologer. Dels är patientantalet för stort, dels innefattar vården en rad åtgärder för att minska den höga förekomsten av hjärt-kärlsjukdom. Omhändertagandet blir alltså så resurskrävande att även andra yrkesgrupper än läkare måste delta.

Kommentar: MASTERPLAN redovisar ingen hälsoekonomisk analys. Det är med stor sannolikhet kostnadseffektivt att låta njursviktssköterskor förmedla en stor del av all den information som patienter med njursvikt behöver.

Källa: van Zuilen A et al. *Kidney Int* 2012; 82: 710–717.

Kommentar: Shah A, Mehrotra R. *Kidney Int* 2012; 82: 621–623.

God prognos vid mild IgA-nefrit

Flera stora studier har tidigare visat att patienter med IgA-nefrit som har nedsatt njurfunktion vid njurbiopsi samt hypertoni och proteinuri har ökad risk för framtida njurfunktionsnedsättning, jämfört med de patienter som saknar dessa karaktäristika. De flesta patienter med misstänkt IgA-nefrit som genomgår njurbiopsi har en proteinutsöndring i urinen över 1 g/dygn. Få studier har undersökt långtidsprognosen hos patienter med IgA-nefrit som endast har isolerad mikroskopisk hematuri eller mikroskopisk hematuri med proteinuri understigande 0,5 g/dygn. Den största studien av denna patientkategori som genomförts har nyligen publicerats.

I studien ingick 141 patienter med IgA-nefrit och mikroskopisk hematuri eller låggradig proteinuri, vilka hade genomgått njurbiopsi under en period då många spanska njurmedicinska enheter förespråkade en aktiv strategi med njurbiopsi även av patienter med låggradig proteinuri. Numera har man övergett denna policy.

Medelåldern i gruppen var 24 år, 64 % var män och medelblodtrycket var 117/71.

Vid studiens start hade 16 % hypertoni, eGFR var 112 ml/min och proteinurin var i medeltal 0,2 g/dygn. Patienterna följdes under nio år i medeltal. Ingen patient fick behandling med kortison, fiskolja eller immunosuppression. Av patienterna hade 62 % mesangiocellsproliferation i njurbiopsi, medan fokal glomeruloskleros var ovanligt. Av patienterna fick 42 % behandling med ACE-hämmare eller angiotensin II-antagonist. Ytterligare 13 % startade med sådan behandling efter njurbiopsin och under studiens gång fick ytterligare 41 patienter sådan behandling på grund av hypertoni och/eller proteinuri.

Det viktigaste resultatet i studien är att endast fem patienter (3,5 %) uppvisade ökning av s-kreatinin på mer än 50 % under uppföljningstiden. Endast en patient dubblade s-kreatinin, dvs fick ungefär en halvering av njurfunktionen. Ingen utvecklade kronisk njursvikt. Efter 10, 15 och 20 års uppföljning hade 97 %, 92 % och 92 % av patienterna fortfarande väl bibehållet s-kreatinin med ökning mindre än 50 %.

Den enda faktor som var statistiskt associerad med risk för njursvikt var förekomst av segmentell glomeruloskleros vid njurbiopsi. Klinisk remission definierades som proteinuri mindre än 0,2 g/dygn och normal njurfunktion, vilket uppnåddes hos 38 % av patienterna inom fyra år. Endast 15 % fick en ökning av sin proteinuri till över 0,5 g/dygn och 4 % fick en ökning av proteinuri till mer än 1 g/dygn. Vid studiens slut hade 29 % av patienterna ingen proteinuri.

Studien visar således att långtidsprognosen för patienter med mild IgA-nefrit är mycket god.

Källa: Gutierrez E et al. *J Am Soc Nephrol* 2012; 23: 1753–1760.

I Iran handlar patientföreningen och staten med njurar

Under de senaste decennierna har handel med njurar varit ett problem. Bristen på organ, rika patienter och fattigdom har skapat en marknad för handel med njurar. Internationella organisationer har arbetat målmedvetet för att stoppa handeln. Istanbul-konventionen (www.declarationofistanbul.org) som kom till 2008, är ett påtryckningsmedel som fått många länder att stifta lagar som kriminaliserar handel med mänskliga organ. Kina har nu slutat använda avrättade fångar som donatorer och Egypten och

Pakistan är exempel på länder som infört lagar som förbjuder handel med njurar. Iran har dock gått sin egen väg och tillåter organhandel. I Kidney International presenteras den iranska modellen av en av landets ledande experter.

Iran har cirka 75 miljoner invånare. Njursjukvården har utvecklats snabbt och landet har ungefär samma antal dialyspatienter per miljon invånare som Sverige. Enligt en lag får alla patienter med njursvikt kostnadsfri vård. Sedan 1998 finns ett program för levande icke-besläktad donation av njurar och år 2000 antogs en lag som tillåter att organ tas tillvara från avlidna.

Fördelningen på de olika behandlingsformerna i Iran år 2010 var:

- Transplanterade: 48 %
- HD: 48 %
- PD: 4 %

För donation från avlidna har man inrättat 13 centra vid universitetskliniker som har tillstånd att tillvarata organ. Dessutom finns ytterligare 18 kliniker med rätt att ställa diagnosen hjärndöd. För denna diagnos krävs underskrift av fem speciellt auktoriserade läkare från olika specialiteter. De fem specialiteterna är internmedicin, neurologi, neurokirurgi, anestesologi och rättsmedicin.

Om den avlidnes vilja att donera är okänd ska en nära släkting skriftligen godkänna donationen. Om patienten inte vårdas på ett sjukhus som kan ta tillvara organen transporteras den blivande donatorn till ett sådant sjukhus. Antalet njurar från avlidna har ökat och var 7,9 per miljon invånare år 2010. De utgjorde då 26 % av de transplanterade njurarna. Andelen njurar från levande besläktade givare var 2010 bara 5 %.

Under de senaste 20 åren har fler än 20 000 iranier sålt en njure till en icke besläktad mottagare. Av de njurar som transplanterades i Iran år 2010 kom 69 % från denna handel med organ. Den som säljer en njure får efter operationen en ersättning från staten motsvarande USD 900 samt ett års fri sjukvård. Förmedlingen av njurar sköts av den iranska patientföreningen som har 137 kontor spridda över landet. Till dessa vänder sig dels patienter som vill bli transplanterade, dels de som önskar sälja en njure. Donatorn ska vara mellan 18 och 35 år och bägge måste vara iranska medborgare vilket förhindrar så kallad organ-turism och att fattiga flyktingar utnyttjas.

En läkare knuten till kontoret gör en första utvärdering av patient och donator i form av blodprover och andra undersökningar. Vävnadstypning utförs inte utan man förlitar sig på en negativ korstest. Om läkaren misstänker att en donator pressas av anhöriga att donera kan donatorn slippa undan genom att läkaren uppger att donation är olämplig av medicinska skäl.

Om donatorn och mottagaren är lämpliga får de träffa varandra i ett slutet rum där de får komma överens om den extra ersättning som mottagaren av njuren betalar till donatorn. Om man inte kan komma överens hjälper patientföreningen till med att hitta en ny (dvs billigare) donator. I artikeln anges att man inte känner till vilka summor som är vanliga.

Författaren påpekar att den iranska modellen förhindrar att mäklare tjänar pengar på att förmedla organ. Man medger dock två problem, dels att det inte finns något kvalitetsregister över transplantationer, dels att donatorerna inte följs upp.

Den iranska modellen kommenteras i en ledare. Som väntat är kritiken hård eftersom det utan tvekan rör sig om att fattiga och utsatta personer säljer en del av sin kropp för pengar.

Källa: Mahdavi-Mazdeh M et al. Kidney Int 2012; 82: 627–634.

Kommentar: Delmonico F. Kidney Int 2012; 82: 625–626.

Hjärtfunktion vid tidig och sen dialysstart

Hjärt-kärlsjukdom är den vanligaste dödsorsaken bland dialyspatienter. Orsaken är ofta hjärtrytmrubbningar, plötslig hjärtdöd eller hjärtsvikt sekundärt till strukturella förändringar i hjärtat såsom vänsterkammarhypertrofi och myokardfibros med diastolisk eller systolisk dysfunktion. I IDEAL-studien, publicerad 2010 (se Nefromedia vol 4 nr 3 sid 3) ingick 828 patienter med eGFR 10–15 ml/min. De randomiserades till att börja med dialys tidigt, vid eGFR 10–14 ml/min, eller senare, vid eGFR 5–7 ml/min. Efter en uppföljningstid på 3,5 år fann man inga signifikanta skillnader mellan grupperna avseende överlevnad eller risken att drabbas av andra komplikationer, vilket således talar för att det inte är meningsfullt att starta tidigt med dialys.

Man har diskuterat om tidig dialysstart ändå skulle kunna ha gynnsamma ef-

fekter på hjärtfunktionen med mindre risk för hjärtsvikt och därmed mindre risk för sekundära strukturella förändringar i hjärtat.

I en substudie till IDEAL ingick 182 patienter vilka randomiserades till att starta dialys tidigt eller sent. De undersöktes med ekokardiografi vid studiens start och efter ett år. Medelåldern var 61 år, BMI var 29 och medelblodtrycket 142/78. Av patienterna hade 41 % diabetes. Vid studiens start var det inga skillnader mellan grupperna avseende ålder, vikt, blodtryck eller förekomst av andra sjukdomar såsom diabetes eller hjärtsjukdom.

Som väntat fann man att patienterna hade vänsterkammarhypertrofi och diastolisk dysfunktion. Inte heller dessa ekokardiografiska fynd skiljde sig mellan grupperna vid studiens start.

Efter ett år fann man fortfarande inga skillnader i de ekokardiografiska fynden, t ex vänsterkammarhypertrofi och ejektionsfraktion, mellan de som startade tidigt eller sent med dialys.

Studien visar således att inte heller hjärtfunktionen förbättras av tidig dialysstart, vilket således är i överensstämmelse med fynden i originalstudien.

Källa: Whalley GA et al. Am J Kidney Dis 2012 in press.

Fungerar antidepressiva vid njursvikt?

Depression är den vanligaste psykiska sjukdomen bland patienter i dialys och prevalensen anges till 14–30 %. Studier har visat att dialyspatienter med depression har sämre livskvalitet, oftare läggs in på sjukhus och har högre mortalitet än de som inte lider av depression. Orsaken till den ökade mortaliteten är inte helt känd. Man vet att det finns ett samband mellan depression och inflammation. Vidare kan deprimerade patienter ha svårt att följa ordinationer, ha felaktiga levnadsvanor och problem med att upprätthålla god nutrition.

För njurfriska finns effektiv behandling i form av de moderna antidepressiva läkemedlen. Men kan dessa användas vid svår njursvikt? Två frågor behöver besvaras; dels om antidepressiva fungerar vid svår njursvikt, dels om metaboliseringen påverkas med behov av dosjustering. En internationell expertgrupp har studerat dessa viktiga frågor.

Fortsättning sid 7

Ultrafiltration sämre än diuretika vid hjärtsvikt och kardiorenalt syndrom

Akut försämring av det kardiorenala syndromet kännetecknas av hjärt- och njursvikt, svårbehandlade ödem och hög mortalitet. Ultrafiltration har föreslagits som behandling men i en ny studie ledde detta till sämre resultat och fler biverkningar än diuretika. Dr Nils Grefberg sammanfattar studiens resultat.

Hjärtsvikt är vanligt bland äldre och har trots modern behandling hög mortalitet. I många fall av svår hjärtsvikt utvecklar patient även njursvikt, dvs den kombination som kallas kardiorenalt syndrom.

Akut kardiorenalt syndrom typ 1 definieras som försämrad njurfunktion hos patienter med akut dekompenenserad hjärtsvikt. Det anses drabba 25-30 % av patienterna med akut svår försämring av hjärtsjukdomen och har hög mortalitet. Det kännetecknas av aktivering av olika hormonsystem, hemodynamiska förändringar, påverkad mikrocirkulation i njurarna och ökad oxidativ stress. Tillståndet är svårt att behandla eftersom både diuretika och ACE-hämmare kan leda till en ytterligare försämring av njurfunktionen.

Ansamling av salt och vätska leder till hög mortalitet

Ansamlingen av salt och vätska bidrar starkt till den höga mortaliteten, bland annat genom att leda till lungödem. Att genom ultrafiltration (UF) avlägsna vätska har därför tilldragit sig stort intresse och lett till att speciella apparater konstruerats. Men är snabb UF lösningen på problemet med akut kardiorenalt syndrom? Tyvärr inte, svarar forskarna bakom studien Cardiorenal Rescue Study in Acute Decompensated Heart Failure (CARRESS-HF) som nyligen publicerats i New England Journal of Medicine.

Den nya studien utgår från Mayo-kliniken i USA och omfattade 188 patienter med akut dekompenenserad hjärtsvikt och samtidig försämring av en sedan tidigare känd njursvikt. Vad avser hjärtsvikten skulle minst två av följande fynd finnas för inklusion i studien:

- Perifera ödem
- Förhöjt tryck i vena jugularis
- Vätska synlig på lungröntgen

Försämring av njursvikt definierades som en ökning av s-kreatinin med 26 umol/l jämfört med tidigare nivå. Patienter med avancerad njursvikt och s-kreatinin över 309 umol/l ingick inte i studien.

Kraftfull läkemedelsbehandling eller UF

Hälften av patienterna, 94 fall med medianåldern 66 år, randomiserades till kraftfull läkemedelsbehandling med t ex infusion av diuretika i kombination med metolazon, med målet att åstadkomma en diures på 3-5 liter per dygn. De resterande 94 patienterna, med medianåldern 69 år, randomiserades till UF. Behandlingen med venovenös UF gavs med en speciell apparat (Aquadex System). UF-hastigheten var 200 ml per timme. Patienterna fick inte diuretika intravenöst under den tid venovenös UF pågick. Bägge behandlingsformerna pågick tills symtom och fynd talade för påtaglig förbättring.

Behandlingen med UF startade inom 8 timmar efter randomisering och pågick i 40 timmar i median. Anledningen att stoppa behandlingen med UF var:

- Önskad UF-volymp uppnådd: 50 %
- Stigande s-kreatinin: 16 %
- Accessproblem: 9 %
- Koagulation i systemet: 9 %

Effektmått var dels viktnedgången i kilo, dels njurfunktionen mätt med s-kreatinin. När s-kreatinin vid studiens start jämfördes med värdet 96 timmar senare fann man en minskning med $3,5 \pm 46,9$ umol/l i diuretikagruppern medan man fann en ökning med $20,3 \pm 61,9$ umol/l i gruppen med UF. Skillnaden var statistiskt signifikant. Vikten minskade med cirka 5,5 kg i bägge grupperna.

Allvarliga händelser registrerades under 60 dagar från studiens start. I diuretika-gruppen drabbades 57 % och i UF-gruppen 72 %. Den ökade förekomsten

av allvarliga händelser i UF-gruppen orsakades främst av:

- Njursvikt
- Blödningskomplikationer
- Accessrelaterade komplikationer

Mortaliteten var hög och var efter 60 dagar 13 % i diuretikagruppern och 17 % i UF-gruppen. Skillnaden var inte statistiskt signifikant. Det var inte heller någon skillnad i återinläggning på sjukhus mellan grupperna.

Slutsatsen blev att för patienter med akut dekompenenserad hjärtsvikt och försämrad njurfunktion är läkemedelsbehandling bättre än UF.

Kommentar i en ledare

Artikeln kommenteras i en ledare i samma nummer av New England Journal of Medicine. Man påpekar att resultatet av CARRESS-HF var överraskande eftersom tidigare studier visat positiva effekter av UF vid hjärtsvikt. Man spekulerar i att man använt en mer aggressiv diuretikabehandling än i andra studier. Å andra sidan noterades ett sjunkande s-kreatinin i den läkemedelsbehandlade gruppen, tvärt emot vad som kunde förväntas vid höga doser diuretika.

Man konstaterar att UF i den form som använts i CARRESS-HF inte kan rekommenderas för behandling av det kardiorenala syndromet med akut dekompenenserad hjärtsvikt. Författaren till ledaren nämner också att en ständig strävan att förkorta vårdtiderna kan leda till korta och aggressiva kurer med diuretika som i det längre perspektivet kan vara till skada för patienter med det kardiorenala syndromet.

Kommentar: CARRESS-HF använde en UF-hastighet på 200 ml per timme som leder till en UF-volymp på nästan 5 liter per dygn, vilket innebär en stor påfrestning på en svårt hjärtsjuk patient. Studien visar att snabb UF inte fungerar som en "quick fix" för svårt hjärt- och njursjuka patienter. Resultaten innebär dock inte att vi ska avfärda UF som behandling vid hjärt- och njursvikt med svårbehandlade ödem. Det är möjligt att långsammare UF kan vara en värdefull behandling för utvalda patienter med det kardio-

renala syndromet och akut dekompen- serad hjärtsvikt. Nya studier behövs där lägre UF-hastigheter eller t ex UF varan- nan dag utvärderas, även om en sådan strategi leder till längre vårdtider.

Källa: Bart B et al. *N Engl J Med* 2012; 367: 2296–2304.

Ledare: Tang W. *N Engl J Med* 2012; 367: 2351–2352.

Fortsättning från sid 3

som är förenat med osteoporos, ökad risk för frakturer och mortalitet. Orsaken till förkalkningen, eller snarare förbeningen, av kärl i den uremiska miljön är med stor sannolikhet multifaktoriell. Enligt KDIGO:s riktlinjer²² kan allmän screening av vaskulär förkalkning ännu inte rekommenderas hos kroniskt njursjuka patienter eftersom det fortfarande saknas dokumenterat effektiva behandlingar som påverkar morbiditet och mortalitet till följd av kärlförkalkningar. Önskar man undersöka om en njursjuk patient har kärl- och/eller klaffförkalkningar bör slätröntgen (sidobild på ländryggen), ekokardiografi eller koronar-CT i första hand övervägas.

Kronisk inflammation bakom förkalkning

Man har funnit att inte bara hyperfosfatemi utan även kronisk inflammation med utarmning av cirkulerande förkalkningshämmare, såsom fetuin-A, orsakar vaskulär förkalkning. Eftersom man nyligen uppmärksammat att vitamin K spelar en viktig roll för förkalkningsprocessen via aktivering av MGP finns det starka skäl att tro att kronisk Waran- behandling bidrar till ökad förkalkning.

Ett flertal studier visar att Waranbehand- ling inte bara är associerat med ökad risk för stroke och blödningskomplikationer hos dialyspatienter utan även kan bidra till kärlförkalkningar¹⁷. Dessutom har det blivit uppenbart att Waran ökar risken för det sällsynta tillståndet kalcifylaxi²³. I en aktuell enkät ansåg cirka 25 % att hämning av vitamin K ökar risken för denna livshotande komplikation (Fig 2).

Inga starka skäl att använda Waran

Innan randomiserade studier visat att Waran är en behandlingseffektiv terapi även vid avancerad njursvikt finns det inga starka skäl att använda Waranbehandling som profylax vid förmaksflimmer hos dialyspatienter²⁴. Läkare som behandlar dialyspatienter med förmaksflimmer bör således inte förlita sig på existerande evidensbase- rade allmänna riktlinjer för behandling av förmaksflimmer och/eller prevention av tromboemboliska komplikationer. Naturligtvis kvarstår vissa absoluta indikationer för Waranbehandling, t ex mekaniska klaffproteser, även i denna patientgrupp.

Nu krävs randomiserade studier för att undersöka huruvida moderna anti- koagulerande mediciner, såsom dabiga- tran (Pradaxa), apixabam (Eliquis) och rivaroxaban (Xarelto), kan användas när antikoagulation krävs hos dialys- patienter, så att detta 70-åriga medel, som ursprungligen var ett rättgift, kan tas bort från medicinlistan hos denna förkalkningskänsliga patientgrupp.

För referenslista; kontakta Nefromedias redaktör: nils@grefberg.com

Fortsättning från sid 5

Författarna har gått igenom publicerade studier avseende farmakokinetik och klinisk effekt av antidepressiva läkeme- del vid kronisk njursvikt i CKD-stadium 3–5. Forskarna identifierade totalt 28 undersökningar om farmakokinetik avseende 24 olika antidepressiva läke- medel.

Njursvikt var förenat med nedsatt eli- mination av t ex följande antidepressiva läkemedel:

- Seligilin (Eldepryl)
- Amitriptylin (Saroten)
- Venlafaxin (Efexor)
- Bupropion (Zyban),
- Reboxetin (Edronax)

För att veta om ett läkemedel verkligen har effekt krävs en RCT; en randomise- rad kontrollerad studie, som bör vara dubbel-blind. Angående antidepressiva läkemedel fann man en sådan studie med 14 patienter i HD där effekten av fluoxetin jämfördes med placebo. Stu- dien fann ingen skillnad mellan aktiv behandling och placebo. Nio studier som inte var randomiserade antydde alla en positiv effekt av antidepressiva läkemedel.

Slutsatsen blev att flertalet antidepressiva läkemedel bör ges i reducerad dos vid njursvikt i CKD-stadium 3–5. Biverk- ningar är vanliga men ofta milda. Vidare konstaterar forskarna att det inte finns tillräckliga data för att besvara frågan om antidepressiva läkemedel har effekt vid svår njursvikt. Trots dessa brister i dokumentationen ger expertgruppen följande rekommendationer:

- Vid symtom som uppfyller kriterierna för depression i diagnoshandboken DSM-IV hos patienter i CKD-stadium 3–5 bör behandling påbörjas.
- En selektiv serotoninåterupptags- hämmare (t ex citalopram, fluoxetin) bör användas i första hand.
- Efter 8–12 veckor bör behandlings- effekten värderas för att undvika att patienten fortsätter med en behandling som saknar effekt.

Man efterlyser fler vetenskapliga studier om effekten av antidepressiva läke- medel vid njursvikt.

Källa: Nagler E et al. *Nephrol Dial Trans- plant* 2012; 27: 3736–3745.

Regarding potentially causative agents, which of the following options is most likely (most consistently) lined to the development of calcific uremic arteriolopathy?

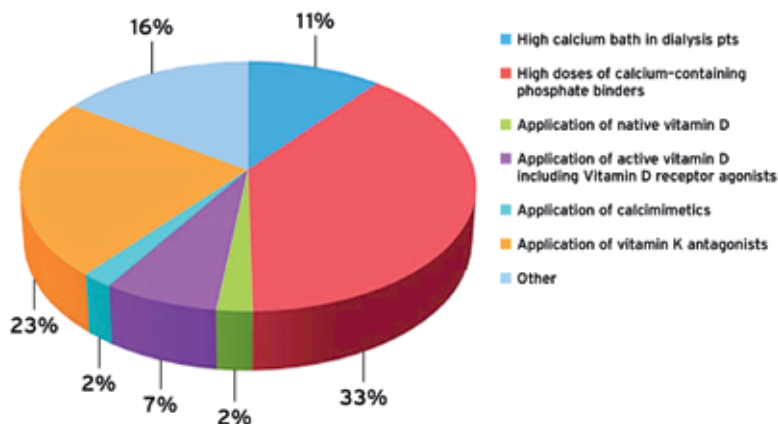


Fig 2. Cirka 1 av 4 nefrologer ansåg Waran vara den viktigaste orsaken bakom kalcifylaxi.

BCM Body Composition Monitor



Innovation för bättre resultat

Först med att kvantifiera övervätskning:

- Enklare bedömning av torrsvikt
- Förbättrad kontroll av högt blodtryck

Utvärdering av kroppens sammansättning:

- Förklarar förändringar i kroppsvikt
- Underlag för nutritionsbedömning

Mätning av urea distributionsvolym:

- Underlättar dialysordination
- Mer exakt än kinetisk modellering



BCM Body
Composition
Monitor



**FRESENIUS
MEDICAL CARE**