

# NEFROMEDIA

Vol 6

2014

Nr 3

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



Rapport från ERA-EDTA ♦ Betablockerare är bättre än ACE-hämmare  
Hög mortalitet efter fraktur ♦ Är renal denervering mirakel eller fiasko?  
Fetma ger bättre överlevnad i dialys ♦ Dålig munhälsa vanligt vid njursvikt

# Forskning om flyktiga uremiska toxiner presenterades på EDTA-kongressen

Ett föredrag om flyktiga uremiska toxiner, dvs de gaser som ger uremipatienter den typiska andedräkten, var en höjdpunkt på årets europeiska njurkongress. Två studier om renal denervation vid njursjukdom kom till positiva slutsatser, vilka dock punkterades av kritiska frågor under diskussionen. Dr Nils Grefberg rapporterar.

Årets ERA-EDTA-kongress hölls i månadsskiftet maj-juni i Amsterdam, en storstad med trevlig småstadskaraktär. Inga stora och banbrytande studier presenterades, däremot var flera symposier mycket intressanta.

## Hemodialys eller hemodiafiltration?

Ett av de inledande symposierna hade titeln: Hemodialys *vs* Hemodiafiltration. Inledningsvis påpekades att HDF leder till färre hypotensiva episoder än HD och detta anses kunna bidra till de skillnader i resultat mellan behandlingsformerna som redovisats. Man har sett att risken för blodtrycksfall minskar med stigande substitutionsvolym.

En spansk forskargrupp redovisade resultaten av intensifierad HDF. Undersökningen var en s k cross over-studie av 20 patienter. HDF gavs antingen sex gånger per vecka under 2 timmar och 15 minuter med 20 l substitutionsvolym eller som 8 timmars behandling varannan natt med 40 l substitutionsvolym. Både korta

dagliga och långa nattliga behandlingar ledde till höga Kt/V och minskat behov av blodtryckssänkande läkemedel och av erythropoetin. Många patienter kunde sluta ta fosfatbindare och för vissa behövde man t o m tillsätta fosfat i dialysvätskan för att undvika hypofosfatemi.

De redovisade resultaten var alltså mycket goda, vilket ofta är fallet med korta studier av få och väl utvalda patienter. Stora randomiserade och kontrollerade studier behövs för att fastställa om intensiv HDF leder till t ex förbättrad överlevnad.

## Högpermeabel eller lågpermeabel dialys?

Ett föredrag handlade om nyttan av högpermeabel dialys och ultraren dialysvätska. När lågpermeabel dialys jämförts med högpermeabel dialys har ingen undersökning visat entydiga resultat. HEMO-studien fann nytta med högpermeabel dialys enbart för patienter som behandlats längre än tre år i dialys. Den europeiska MPO-studien visade att högpermeabel dialys gav bättre överlevnad endast för patienter med diabetes och för de med lågt serumalbumin. Angående ultrarent dialysat jämfört med standarddialysat redovisades studier som visat effekt på t ex CRP, men det finns inga undersökningar som visat att ultrarent vatten för framställning av dialysvätska leder till t ex lägre mortalitet.

Av titeln på symposiet hade nog många åhörare hoppats få höra en diskussion om vilka patienter som i första hand bör erbjudas HDF och vilka som kan få adekvat behandling med vanlig HD. Förväntningarna infriades inte. Symposiet avslutades med en nyinsatt punkt. ERA-EDTA har nyligen fått ekonomiska garantier från EU för att genomföra en stor undersökning där HD och högvolym-HDF jämförs. Kliniker som var intresserade av att delta uppmanades kontakta ERA-EDTA. Det finns alltså

ett behov att bekräfta om HDF leder till bättre överlevnad än HD och att, om så är fallet, belysa vilka faktorer som ligger bakom skillnaderna.

## Forskning om uremiska toxiner presenterades på symposium

Det är de uremiska toxinerna som skadar patienter med njursvikt och det är de uremiska toxinerna som vi ska avlägsna med vår behandling. Vid ett symposium nämndes att forskningen tidigare inriktats på bland annat p-cresol och indoxylsulfat, som kan kopplas till ökad risk för hjärt-kärlsjukdom. Eftersom de är bundna till plasmaproteiner är de svåra att avlägsna, såväl med vanlig HD som med HDF. De bildas i grovtarmen när den normala bakteriefloran bryter ned proteiner. Hittills har alla försök att adsorbera p-cresol och indoxylsulfat misslyckats. En studie har genomförts i USA med det adsorberande medlet AST 120. Resultaten är ännu inte publicerade men föredragshållaren berättade att studien utföll negativt.

Andra toxiska ämnen som tilldrar sig intresse är fenol samt hippursyra och olika hippurater, t ex hydroxy-hippursyra som kunnat kopplas till neuropati. Ett annat uremiskt toxin är fenylättiksyra som bildas från fenylalanin och utsöndras av friska njurar som fenylacetylglutamin. Fenylättiksyra skadar kroppens artärer.

## Det finns 500 olika flyktiga ämnen i utandningsluften

Forskningen ägnar nu stort intresse åt de flyktiga uremiska toxinerna, dvs de som kan föreligga i gasform. Patienter med njursvikt har ofta en typisk andedräkt, det som kallas fetor uremicus. I utandningsluften från dialyspatienter har man identifierat 500 olika flyktiga ämnen. De flesta sjunker i samband med dialys men det finns ämnen vars koncentration i utandningsluften ökar i samband med behandlingen, nämligen nedbrytningsprodukter av mjukgörande ftalater i plasten i slangarna.

Till de flyktiga uremiska toxinerna hör kväveoxid (NO), kolmonoxid (CO) och svavelväte (H<sub>2</sub>S) liksom ammoniak och olika ammoniumföreningar, t ex ammoniumhydroxid. Ammoniak bildas



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  
 Michael Hartman  
 Fresenius Medical Care  
 Sverige AB  
 Box 458  
 S-192 51 Sollentuna  
 08-594 77 600  
**Telefon:** 08-594 77 620  
**Fax:** sverige@fmc-ag.com  
**Epost:** www.fmc-ag.se  
**Hemsida:** ISSN-1652-2710 Digital Center AB 2014

från urea och ökar permeabiliteten i tarmväggen, vilket leder till att toxiner i tarminnehållet lättare kan passera in i blodet.

De flyktiga uremiska toxinererna är svåra att bedriva forskning om, just eftersom de är flyktiga och har en kort halveringstid. Mycket av forskningen om uremiska toxiner sker som djurförsök eller i provrör med odlade celler som utsätts för ett renframställt toxin. En av talarna påpekade att det är viktigt att studera balansen mellan olika toxiner och inte bara effekter av ett enskilt toxiskt ämne.

Slutintrycket av symposiet blev att forskningen om uremiska toxiner långsamt går framåt men att det kommer att dröja många år innan resultaten får praktiska konsekvenser för hur vi behandlar patienter med njursvikt.

### **Renal denervering som behandling av njursjukdom**

Vid kronisk njursvikt är aktiviteten i det sympatiska nervsystemet förhöjd vilket anses vara en av orsakerna till den ökade risken för hjärt-kärlsjukdom. En session med fria föredrag handlade om renal denervering, som är ett hett forskningsfält, inte minst sedan en stor undersökning ifrågasatt om metoden över huvud taget har någon effekt (se referatet på sid 6 i detta nummer av Nefromedia).

Den första talaren redovisade erfarenheter från ett holländskt universitetssjukhus. Av 180 patienter som remitterats för renal denervering pga resistent hypertoni exkluderades 120. De vanligaste orsakerna var att blodtrycket inte var högre än 140/90 mm Hg eller att målet uppnåddes med förändrad läkemedelsbehandling. Andra orsaker var uppenbar non-compliance och sekundära orsaker till hypertoni. Slutsatsen blev att få patienter uppfyller kriterierna för diagnosen resistent hypertoni.

I en studie från Nya Zeeland genomgick nio dialyspatienter med resistent hypertoni renal denervering. Deltagarna undersöktes före ingreppet samt efter en och tre månader. Blodtryck mätt på mottagning sjönk signifikant medan ambulatorisk blodtrycksmätning inte visade någon skillnad. Med en speciell metod mättes den sympatiska nervaktiviteten i muskel, men aktiviteten förändrades inte efter ingreppet. Nivåerna av vasoaktiva hormoner, t ex katekolaminer, renin och aldosteron, påverkades inte. Vätskestatus mätt med bioimpedans och

undersökning av hjärtat med UKG visade inte heller några skillnader. Slutsatsen blev att renal denervering inte tycks ha några positiva effekter för dialyspatienter med resistent hypertoni. Under diskussionen påpekades att patienter i dialys ofta har atrofiska njurartärer med kärlförändringar som kan göra det svårt att åstadkomma en effektiv blockering av de sympatiska nerverna.

I en studie från Tyskland ingick 59 patienter med resistent hypertoni och tecken på njurskada i form av mikroalbuminuri (37 patienter) eller makroalbuminuri (22 patienter) mätt som albumin-kreatininkvot. Samtliga genomgick renal denervering. Efter sex månader noterades signifikant lägre blodtryck, både på mottagning och vid ambulatorisk mätning.

Samtliga patienter uppvisade en signifikant minskning i albumin-kreatininkvoten. Forskarnas tolkning av resultaten blev att renal denervering ger lägre grad av proteinuri vilket kan tyda på att risken för komplikationer från njurar, hjärta och blodkärl minskar.

Under diskussionen påpekades att minskningen av albuminurin kan ha varit orsakad av att patienterna blev mer noggranna med sina läkemedel, t ex ACE-hämmare, när de gick på täta kontroller i en studie. Föredragshållaren medgav att så kunde vara fallet.

### **Ger renal denervering stabilt GFR?**

I en prospektiv, okontrollerad undersökning från samma tyska forskargrupp ingick 27 patienter med resistent hypertoni och njursvikt i CKD-stadium 3 och 4. Med hjälp av tidigare s-kreatinivärden kunde man räkna ut att den årliga förlusten av GFR var 5 ml/min. Ett år efter renal denervering hade blodtrycket minskat med 20/8 mm Hg och medelvärdet för beräknat GFR hade ökat från 48 till 49 ml/min.

Forskarnas slutsats blev att renal denervering leder till att förlusten av njurfunktionen avstannar, sannolikt genom förbättrad kontroll av blodtrycket.

Under diskussionen ställdes frågan om på vilken vårdnivå patienterna sköttes före och efter denerveringen. Svaret blev att de tidigare sköttes av allmänläkare men att vården övertogs av en specialist i njurmedicin i samband med ingreppet. Det är sedan tidigare visat att en avtagande njurfunktion ofta stabiliseras när en specialist tar över vården.

Slutintrycket av sessionen blev att vi saknar vetenskapligt stöd för att renal denervering har positiva effekter vid njursjukdom. Denervering kommer sannolikt att tilldra sig stort intresse under de kommande åren. Man kan befara att många studier kommer att startas med otillräckligt patientunderlag och utan adekvat kontrollgrupp.

Framtiden får utvisa om renal denervering kommer att bli ett rutiningrepp på alla patienter med måttlig kronisk njursvikt för att minska progresstakten eller om metoden kommer att betraktas som ett misslyckat experiment under 2010-talet.

### **Intensiv HDF gör att barn i dialys kan växa normalt**

Ett symposium om dialys inleddes av en fransk barnnefrológ som berättade att ett av problemen med barn i dialys är att de inte växer som förväntat. För 15 barn med en ålder mellan 3 och 17 år (i medeltal drygt sju år) hade man bytt behandling från HD tre gånger per vecka till HDF sex gånger per vecka. Behandlingstiden var tre timmar per session och substitutionsvolymen var 27 liter per m<sup>2</sup> kroppsyta. Målet var att nå ett Kt/V på 1,4 vid varje behandling. Man använde en "flytande" torrsvikt, med vilket menas att vikten inte behöver nås vid varje behandling och speciellt inte på måndagar, efter det långa uppehållet.

Intensiv HDF resulterade i att tillväxten ökade från 4 cm per år till 1 cm per månad och barnen nådde nu normal längd. De mädde bra och upplevde ingen trötthet efter behandlingen, vilket de gjorde med tre dialyser per vecka. Med daglig HDF-behandling orkade de gå i vanlig skola. Trots att barn i dialys måste äta proteinrik kost hade man inga problem med fosfatnivåerna.

### **Modifierad Buttonhole-teknik**

Under diskussionen väcktes frågan om accessproblem. Svaret blev att nästan alla hade en AV-fistel och att man använde en modifierad Buttonhole-teknik med två artärhål och två venhål som man alternerade mellan. Vidare menade talaren att det var den effektiva behandlingen som ledde till att både patienter och AV-fistlar mädde bra och var välfungerande.

Vad händer med DOPPS och hur gick det egentligen med den bärbara dialysapparaten? Läs helakongressreferatet i Nefromedia vol 6 nr 3 sid 8 på: [www.fmc-ag.se](http://www.fmc-ag.se)

# Kort rapport

## Betablockerare bättre än ACE-hämmare vid hypertoni hos dialyspatient

En majoritet av dialyspatienterna behandlas med läkemedel mot högt blodtryck. Trots att det är många patienter som behandlas och trots att de har en mycket hög risk för hjärt-kärlsjukdom, råder ingen enighet om vilken typ av läkemedel som är bäst, varken avseende blodtryckssänkning eller skydd mot kardiovaskulär sjukdom. En ny studie ger vägledning i valet mellan betablockerare och ACE-hämmare.

The Hypertension in Hemodialysis Patients Treated with Atenolol or Lisinopril (HDPAL) genomfördes vid fyra dialysmottagningar anslutna till ett amerikanskt universitet och pågick från 2005 till 2013. Deltagarna var 200 vuxna patienter som behandlades med HD tre gånger per vecka sedan minst tre månader och hade både hypertoni och UKG-verifierad vänsterkammarmhypertrofi. Åldern var i medeltal 53 år, 65 % var män och 86 % var afro-amerikaner.

Studien var randomiserad och öppen och jämförde betablockeraren atenolol med ACE-hämmaren lisinopril. Målet var ett blodtryck i hemmet på 140/90. Läkemedlen gavs tre gånger per vecka efter dialys och startdosen för atenolol var 25 mg och för lisinopril 10 mg. Dosen kunde ökas till 100 mg respektive 40 mg för att uppnå målblodtrycket. För att nå detta mål behandlades deltagarna dessutom med andra typer av hypertoni-läkemedel samt att de vid behov ordinerades sänkt torrsvikt och saltrestriktion.

Studiens primära effektmått var förändring av vänsterkammarmassan efter 12 månader. Vid studiens start visade 44-timmars ambulatorisk blodtrycksmätning att grupperna var lika med 151/87 i medeltal. Blodtrycket förbättrades under studien. Dock noterades högre blodtryck i hemmet i lisinopril-gruppen, detta trots att dessa patienter hade fler andra antihypertensiva läkemedel och att torrsvikten sänktes mer än i atenolol-gruppen. Efter 12 månader hade vänsterkammarmassan minskat lika mycket i bägge grupperna.

Undersökningens intressantaste aspekt är att säkerhetskommittén rekommenderade att den skulle avslutas i förtid pga skillnader i insjuknandet i hjärt-kärlsjukdom. I atenolol-gruppen drabbades 16 patienter av 20 kardiovaskulära händelser medan det i lisinopril-gruppen var 28 patienter som drabbades av 43 händelser, skillnaden var statistiskt signifikant. Även risken för inläggning på sjukhus för hjärtsvikt och inläggning oavsett orsak var högre i gruppen vars antihypertensiva behandling baserades på ACE-hämmare, jämfört med terapi baserad på betablockerare. Man fann även att risken för allvarlig hyperkalemi och risken för akut hypertensiv kris var högre i gruppen som behandlades med ACE-hämmare jämfört med betablockerare.

Forskarnas slutsats blev att för dialyspatienter med hypertoni och vänsterkammarmhypertrofi förefaller behandling baserad på atenolol vara effektivare än lisinopril för att minska risken för hjärt-kärlsjukdom och inläggning på sjukhus. HDPAL kommenteras i en ledare i tidningen. Man konstaterar att antalet välgjorda vetenskapliga studier om hypertoni-behandling av patienter i dialys är mycket begränsat. En metaanalys 2009 fann bara åtta undersökningar med acceptabel kvalitet. I övrigt påpekar man att patienter i dialys har en överaktivitet i det sympatiska nervsystemet vilket i sig leder till en hög risk för komplikationer från hjärta och blodkärl. Man nämner också att resultaten i HDPAL överensstämmer med en tidigare metaanalys av effekten av betablockad hos dialyspatienter med hjärt-kärlsjukdom. Avslutningsvis anser ledarförfattarna att betablockerare nu bör betraktas som hörnstenen i behandlingen av dialyspatienter med hypertoni.

Källor: Agarwal R et al. *Nephrol Dial Transplant* 2014; 29: 672–681. Zoccali C, Mallamaci F. *Nephrol Dial Transplant* 2014; 29: 483–485.

**Dåligt skötta tänder vanligt vid njursvikt**  
För att förbättra prognosen för patienter med njursvikt uppmanar vi till hälsosamma levnadsvanor, t ex allsidig kost och regelbunden fysisk aktivitet. Att fråga patienter om hur tänderna sköts är också viktigt, men det är lätt att glömma. En nyligen publicerad metaanalys visar att dålig munhälsa är vanligt vid njursvikt.

Parodontit är en inflammation i tändernas stödjevävnad och börjar som en

inflammation i tandköttet som sedan leder till en kronisk bakteriell infektion i stödjevävnaden. Förloppet är mycket långsamt och symtomen få. På lång sikt kan parodontit leda till tandlossning. Nefromedia har tidigare refererat en studie som visade att risken att avlida av hjärt-kärlsjukdom var kraftigt ökad för dialyspatienter med parodontit vid jämförelse med dialyspatienter med god munhälsa. En annan studie, som också refererats, visade att sambandet mellan dålig munhälsa och njursjukdom är dubbelriktat; patienter med parodontit hade ökad risk att drabbas av kronisk njursvikt och patienter med kronisk njursvikt löpte ökad risk att drabbas av parodontit. Forskarna bakom den studien spekulerade i att en kronisk infektion i munhålan leder till inflammation som ger ökad ateroskleros och ökar risken för njursjukdom. Det omvända sambandet, att njursvikt ger ökad risk för parodontit, kan ha sin grund i att njursvikt försämrar immunförsvaret och ökar risken för kronisk infektion.

I den nya metaanalysen har italienska forskare sammanställt artiklar om munhälsan vid njursvikt i olika stadier. Man identifierade 88 publikationer som omfattade 11 340 vuxna patienter med njursvikt av vilka flertalet behandlades med dialys.

Forskarna fann att parodontit var vanligare bland dialyspatienter än bland dem med njursvikt i tidiga stadier. Dessutom fann man att var annan patient upplevde muntorrhet, var fjärde patient angav att de aldrig borstade tänderna och var femte patient hade tappat en eller flera tänder. Slutsatsen blev att dålig munhälsa är vanligt bland patienter med njursvikt, särskilt de i dialys, samt att de sjukliga förändringarna ofta är svåra. Orsaken kan bland annat vara brist på förebyggande åtgärder. I diskussionen påpekar man att det för dialyspatienter finns samband mellan parodontit och malnutrition, proteinförluster och inflammation, dvs faktorer som talar för dålig prognos.

*Kommentar:* Munhälsan hos svenska patienter med njursvikt har studerats av tandläkare Royne Thorman vid Karolinska Institutet i Stockholm. Han undersökte 93 patienter med svår njursvikt, varav flera påbörjat dialys, och jämförde dem med personer i samma ålder med normal njurfunktion. Njurpatienterna hade betydligt sämre munhälsa och såväl karies som tandlossning

var vanligare. Undersökningen visade också att svampinfektion i munhålan var vanligare bland dialyspatienter än bland friska vilket kan bero på att dialyspatienter bildar mindre saliv än friska personer.

God munhälsa är alltså viktigt och på både njursviktsmottagningar och dialysmottagningar bör man regelbundet fråga patienterna om hur de sköter sina tänder.

*Källa: Ruospo M et al. Nephrol Dial Transplant 2014; 29: 364–375.*

### Fetma ger bättre överlevnad i dialys

Omvänd epidemiologi nämns ofta i diskussionen om dialyspatienter och innebär att samband som gäller för njurfriska fungerar omvänt hos patienter i dialys. Blodtryck och blodfetter är exempel på omvänt epidemiologi. I den njurfriska befolkningen är höga nivåer förenat med ökad sjuklighet och dödlighet men bland dialyspatienter är förhållandet det omvända; de med lågt blodtryck och de med låga kolesterolvärden har högre dödlighet. Även övervikt och fetma är faktorer som uppvisar omvänt epidemiologi.

Nefromedia har tidigare refererat en europeisk studie om sambandet mellan BMI och överlevnad i dialys, publicerad 2009. Den omfattade 5 592 vuxna HD-patienter och forskarna fann tydliga samband; ju högre BMI desto lägre var risken att avlida. Forskarna studerade även viktförändringar och fann att de patienter som minskade i vikt under det första året i dialysbehandling hade högre dödlighet.

Även USRDS, den stora databasen över dialyspatienter i USA har funnit samband mellan högre BMI och lägre dödlighet.

I en retrospektiv observationsstudie ingick 123 383 patienter som behandlades med HD på mottagningar i USA tillhörande dialysorganisationen DaVita mellan åren 2001 och 2006. Uppföljningen fortsatte till 2009. Med ledning av BMI delades patienterna in i sex grupper. Den med lägst vikt hade BMI under 18,5 och de mest överviktiga hade BMI 35 eller högre. Patienter med BMI 23–25 var referensgrupp.

Medelvärde för BMI var 27,7. Av deltagarna hade 5 % BMI under 18,5 och 11 % hade BMI 35 eller högre. För pa-

tienter under 65 år fann forskarna att ju högre BMI var desto lägre var risken för:

- Total mortalitet
- Kardiovaskulär mortalitet
- Infektionsrelaterad mortalitet

För patienter över 65 år var sambanden inte lika tydliga men man noterade lägre mortalitet för de överviktiga eller obesa vid jämförelse med de som hade låg eller normal vikt.

Sambandet mellan högre BMI och bättre överlevnad noterades både för de som dialysbehandlats under lång tid och de som levt med dialys kortare tid, men sambandet var tydligast för den senare gruppen. Slutsatsen blev att högre BMI är förenat med lägre risk för mortalitet oavsett ålder och hur lång tid patienten behandlats med dialys. Författarna menar att fynden är så robusta att vi bör sträva efter att dialyspatienterna ska behålla, eller till och med öka, sin vikt.

*Kommentar:* Svensk forskning har visat att fettvävnaden kan ses som kroppens största endokrina organ. Den producerar hormoner som kan ha gynnsamma effekter på både immunsystemet och metabolismen.

*Källa: Vashistha T et al. Am J Kidney Dis 2014; 63: 612–622.*

### Hög mortalitet efter fraktur hos dialyspatienter

Patienterna i dialys blir allt äldre och många har skört skelett på grund av den bensjukdom som orsakas av kronisk njursvikt. Nedsatt muskelkraft och svängande blodtryck ökar risken för fall och frakturer. I en studie från DOPPS analyserades förekomsten av frakturer bland patienter i dialys samt vilken effekt frakturer har på dödlighet och behov av sjukhusvård.

Materialet omfattade 34 579 patienter som behandlades med HD på dialysmottagningar i tolv länder: Australien, Belgien, Frankrike, Italien, Japan, Kanada, Nya Zeeland, Storbritannien, Spanien, Sverige, Tyskland och USA. Patienternas medianålder var cirka 65 år. Alla frakturer som krävde sjukhusvård noterades under åren 2002–2012. I samtliga länder var förekomsten av fraktur betydligt högre bland dialyspatienter än i normalbefolkningen. Vidare fann forskarna att dödligheten var tydligt ökad under de första månaderna efter frakturen och detsamma gällde risken att återinläggas på sjukhus.

Forskarna från DOPPS konstaterar att frakturer är vanliga bland patienter i dialys och att både dödlighet och risken för återinläggning på sjukhus är ökad under tiden efter frakturen. I diskussionen påpekas att detta är den första studie som visat att fraktur hos patienter i dialys är förenat med ökad mortalitet. För att minska risken för frakturer föreslår man en rad åtgärder:

- Förebygga bensjukdom
- Förbättrad nutrition
- Fysisk träning
- Undvika blodtrycksfall
- Undvika lugnande läkemedel

*Kommentar:* Det kan finnas olika orsaksamband mellan fraktur och ökad dödlighet. Det ena är att frakturen i sig innebär en påfrestning för patienten. Det andra är att patienter med malnutrition, muskelsvaghet och lågt blodtryck, dvs faktorer som talar för dålig prognos, löper ökad risk att falla och ådra sig frakturer.

*Källa: Tentori F et al. Kidney Int (Online 2013) 2014; 85: 166–173.*

### Angiotensin II-antagonist mot nervsmärta

Preparat tillhörande gruppen angiotensin II-antagonister (t ex T Losartan och T Atacand) används vid hypertoni och vid njursjukdom med proteinuri. De blockerar en receptor för hormonet angiotensin II. Men det finns två olika receptorer för angiotensin II. AT<sub>1</sub>-receptorn deltar i regleringen av blodtryck, vätske- och elektrolytbalans medan AT<sub>2</sub>-receptorns funktion länge var okänd. Grundforskning kunde så småningom klarlägga att det finns AT<sub>2</sub>-receptorer i känselnerverna.

EMA401 är en ny substans som specifikt blockerar AT<sub>2</sub>-receptorn. I en randomiserad, placebo-kontrollerad, dubbel-blind undersökning ingick 183 patienter med kronisk smärta efter herpes zoster. Av dessa fick 92 EMA401 i dosen 100 mg x 2 och de övriga fick placebo. Vid utvärdering efter 28 dagar noterades att de som behandlats med EMA401 hade en signifikant förbättring av den postherpetiska neuralgin jämfört med placebo. Preparat som blockerar AT<sub>2</sub>-receptorn kan komma att bli värdefulla läkemedel mot neuralgisk smärta.

*Källa: Rice A et al. Lancet 2014; 383: 1637–1647.*

Kan beteendeterapi i grupp påverka vätskeintaget vid PD? Läs Nefromedia vol 6 nr 3 sid 9 på: [www.fmc-ag.se](http://www.fmc-ag.se)

# Oklarhet om renal denervering i fokus på amerikansk hypertontkongress

Renal denervering har lanserats som en mirakelmetod vid svårbehandlad hypertoni, men en stor sham-kontrollerad studie visade nyligen att effekten är densamma som för placebo. Diskussioner om renal denervering dominerade det amerikanska hypertonisällskapet kongress. Nefromedias redaktör rapporterar från mötet i New York.

The American Society of Hypertension höll sin årliga kongress i New York i mitten av maj. USA är hårt drabbat av hypertoni, inte minst den svarta befolkningsgruppen. I USA förekommer högt blodtryck även hos ungdomar och till och med hos barn. Det finns experter som hävdar att en av orsakerna till att hypertoni är så vanligt i USA är att livsmedel och läskedrycker, t ex Coca Cola, sötas med High Fructose Corn Syrup (HFCS), även kallat isoglukos och "värstingsocker". Högt intag av fruktos leder till att kroppens produktion av urinsyra ökar. Sambandet mellan förhöjda nivåer av urat och högt blodtryck beskrevs redan på 1870-talet och modern forskning tyder på att höga nivåer av urat aktiverar RAAS. Det finns också epidemiologiska data som talar för att höga nivåer av urat kan vara en riskfaktor för utveckling av hypertoni. HFCS är billigare att framställa än andra sötningsmedel och kommer pga ändrade importregler att bli tillåtet även i EU om två år. Framtiden får utvisa om svenska tillverkare av t ex läskedrycker kommer att ersätta socker med HFCS och vilka konsekvenser det i så fall får för folkhälsan.

## Njurarna har sympatisk nervförsörjning

Njurarna har nervförsörjning och det finns både efferenta sympatiska nerver som går till njurarna och afferenta nerver som skickar signaler från njurarna till hjärnan. En aktivering av sympatik leder till en stegring av blodtrycket och redan för mer än 60 år sedan behandlades patienter med svår hypertoni med splankekтоми; ett kirurgiskt ingrepp vid vilket man avlägsnade de sympatiska nerverna. Ingreppet var då den enda behandling som stod till buds vid högt blodtryck. I mitten av 00-talet lanserades metoden på nytt, i form av det som kallas kateterburen radiofrekvensablation av de sympatiska nerverna. Ingreppet innebar alltså att man via en punktion

av ett blodkärl för in en kateter till njurartärerna. De sympatiska nerverna ligger intill njurartärernas vägg och kan blockeras med radiovåg.

## Denervering har fått snabb spridning

The Lancet publicerade 2009 de första resultaten av undersökningen Symplicity HTN-1 om renal denervering vid svårbehandlat högt blodtryck. Denervering gav en sänkning av blodtrycket med 32/12 mm Hg medan kontrollpatienternas blodtryck var oförändrat.

Renal denervering har tilldragit sig stort intresse och metoden har fått en snabb spridning. I t ex Nederländerna, Schweiz och Tyskland berättigar ingreppet till ersättning från sjukförsäkrings-systemet och i Tyskland har mer än 10 000 ingrepp utförts. Många experter har varnat för att vi ännu saknar tillräckliga kunskaper om effekterna på lång sikt. Andra har ifrågasatt om patienter som behandlats med metoden är sämre ställda vid chock. Läkemedel mot hypertoni kan sättas ut om blodtrycket är lågt men efter en denervering går det inte att återställa funktionen i nerverna.

## Slutrapport i The Lancet

I februari publicerades slutrapporten från Symplicity HTN-1 (Krun H et al. Lancet 2014; 383: 622–629) med uppföljning av 88 patienter med svårbehandlad hypertoni under tre år efter renal denervering. De som inkluderades hade systoliskt blodtryck 160 mm Hg eller högre trots minst tre antihypertensiva läkemedel eller dokumenterad överkänslighet mot läkemedel. Vid studiens start var åldern i medeltal 57 år, 42 % var kvinnor, 28 % hade diabetes typ 2 och beräknat GFR var 85 ml/min. Blodtrycket i medeltal var 175/98.

Samtliga genomgick denervering (kontrollgrupp sänkades). Vid uppföljning

36 månader efter ingreppet var det systoliska blodtrycket 32 mm Hg lägre och det diastoliska var 14 mm Hg lägre. Andelen med en minskning av det systoliska trycket med 10 mm Hg eller mer var efter en månad 69 %. Efter ett, två och tre år var motsvarande siffror 85 %, 83 %, och 93 %. Författarna ansåg att renal denervering ger en god och bestående effekt vid resistent hypertoni.

## Symplicity HTN-3 blev ett dråpslag

Som Nefromedia redan rapporterat (Vol 6 nr 2 sid 5) kom dråpslaget 10 april i New England Journal of Medicine. Symplicity HTN-3 är en prospektiv, singel-blind, randomiserad och sham-kontrollerad studie av renal denervering vid resistent hypertoni. De 535 deltagarna hade systoliskt blodtryck över 160 mm Hg trots minst tre antihypertensiva läkemedel. Alla genomgick ett ingrepp och i 364 fall utfördes denervering (aktiv grupp) medan 171 patienter endast genomgick angiografi (sham-grupp). Effektmåttan var blodtryck efter sex månader och 24-timmars blodtryck.

Efter sex månader hade blodtrycket i den aktiva gruppen sjunkit med  $14,1 \pm 24$  mm Hg och i sham-gruppen med  $11,7 \pm 26$  mm Hg. Jämfört med blodtrycket före ingreppet var skillnaden statistiskt signifikant i bägge grupperna medan skillnaden på 2,4 mm Hg mellan grupperna inte var signifikant. Ambulatoriskt blodtryck visade en sänkning av systoliskt tryck med  $6,75 \pm 15$  mm Hg i aktiv grupp och med  $4,79 \pm 17$  mm Hg i sham-gruppen. Skillnaden på 1,96 mm Hg var inte signifikant. Författarnas kärva slutsats blev att renal denervering saknar effekt.

## Hur kan resultatet (bort)förklaras?

När en stor studie kommer till "fel" resultat försöker man ofta finna godtagbara förklaringar, vilket också gjordes vid flera sessioner på mötet i New York. Invändningarna mot Symplicity HTN-3 kan sammanfattas i fyra punkter.

- Blodtrycket sjönk även i kontrollgruppen vilket skulle kunna förklaras med att patienterna blev mer medvetna om sin hypertoni och därmed noggrannare med läkemedelsbehandlingen.

- Symplicity HTN-1 genomfördes huvudsakligen i Europa och Australien medan HTN-3 utfördes i USA och ibland på centra med begränsad erfarenhet av renal denervation. Under diskussionen väcktes frågan om ingreppet gjordes med större skicklighet i Australien och Europa än i USA. Åhörarna, de flesta från USA, mötte denna fundering med en besvärad tystnad.

- Skillnaderna mellan de två studierna skulle kunna vara orsakad av att man använde katetrar av olika utformning.

- Alla patienter med resistent hypertoni har inte ett överaktiverat sympatiskt nervsystem. Det är vanligare bland yngre och medelåldern i Symplicity HTN-3 var hög.

Under diskussionen påpekades att utebliven eller begränsad effekt av renal denervation kan orsakas av onormal anatomi, dvs att de nerver som ska blockeras inte ligger där man riktar radiovågorna. Ett problem är att det inte finns någon metod att mäta om, och i så fall hur mycket, nerverna blockerats.

Under senare tid har flera studier om renal denervation publicerats, med motsägelsefulla resultat. Ett för njurmedicinen intressant påpekande var att njursvikt leder till aktiverat sympatikus. Europeiska registerdata talar dock för att effekten av denervation avtar med sjunkande GFR.

Alla verkade eniga om att vi behöver kliniskt användbara metoder för att mäta aktiviteten i det sympatiska nervsystemet. Det är viktigt både för att identifiera patienter med hög aktivitet, som kan förväntas svara bra på behandlingen, och för att mäta om ingreppet verkligen blockerar de sympatiska nerverna. Tekniken utvecklas och i framtiden kan renal denervation komma att göras med externt ultraljud, dvs utan att punktera blodkärl.

### Baroreceptorstimulering vid hypertoni

Baroreceptorstimulering har lanserats som ett alternativ vid resistent hypertoni och innebär att man stimulerar sinus karotikus i halspulsådern, som registrerar kroppens blodtryck. De första försöken gjordes redan på 1960-talet med stora externa simulatorer. Nu innebär metoden att en liten dosa opereras in under huden, ungefär som en pacemaker. En elektrod från dosan läggs in i sinus karotikus som stimuleras med

1–6 volt vilket gör att kroppen uppfattar att blodtrycket är för högt och strävar att sänka det. Det räcker oftast med unilateral stimulering. Dosan kan styras utifrån och vid t ex akuta situationer med blodtrycksfall kan stimuleringen stängas av genom att en magnet läggs på huden över dosan.

Enligt föredragshållaren sjunker blodtrycket i många fall med 20–30 mm Hg när stimulatorn är påslagen. Intressant nog sjunker blodtrycket även på patienter som genomgått renal denervation.

Den första studien som utvärderade effekten av baroreceptorstimulering vid resistent hypertoni blev negativ eftersom blodtrycket sjönk även för patienter vars stimulator inte var påslagen. Man arbetar nu med en mindre stimulator som ska vara lättare att operera in. Slutintrycket av presentationen blev dock att det är tveksamt om baroreceptorstimulering kommer att ha en framtid som behandling av resistent hypertoni.

### Handläggning av resistent hypertoni

En session handlade om handläggning av resistent hypertoni. Definitionen är blodtryck över 149/90 mm Hg trots tre eller fler läkemedel eller under 140/90 med fyra eller fler läkemedel. Alla patienter med resistent högt blodtryck bör utredas för sekundär hypertoni.

Sömnapné föreligger hos 55–90 % av patienter med resistent hypertoni. Patienter med sömnapné är dessutom så kallade non-dippers; blodtrycket sjunker inte som förväntat på natten, vilket kan bidra till att patienter med sömnapné har en ökad risk för hjärt-kärlsjukdom. Anamnes med dagtrötthet och huvudvärk samt uppgifter från anhöriga om orolig sömn med andningsuppehåll bör resultera i vidare utredning.

Njurartärstenos är en klassisk differentialdiagnos vid resistent hypertoni. Resultaten av CORAL-studien (se nedan) gör att man kan ifrågasätta nyttan av utredning för äldre patienter med känd aterosklerotisk sjukdom. Det är dock viktigt att tänka på fibromuskulär hyperplasi som kan finnas även hos medelålders. I dessa fall kan angioplastik sannolikt vara av värde. I övrigt tyckte talaren att alla patienter med resistent hypertoni bör utredas för njurartärstenos trots att ingreppet inte lönar sig.

Primär aldosteronism är enligt talaren inte ovanligt vid resistent hypertoni och

kan föreligga utan hypokalemi. Bland ovanliga orsaker till resistent hypertoni nämndes Cushings syndrom, feokromocytom och coarctatio aortae.

### Uppdatering av CORAL-studien

Som Nefromedia rapporterade i förra numret har en stor undersökning visat att angioplastik saknar effekt vid aterosklerotisk njurartärstenos. CORAL inkluderade 947 patienter med aterosklerotisk njurartärstenos och en stenograd på 60 % eller mer. Deltagarna skulle dessutom ha systoliskt blodtryck över 155 mm Hg trots minst två blodtrycks-sänkande läkemedel eller njursvikt med GFR under 60 ml/min. Åldern var i medeltal 69 ± 9 år. Samtliga fick sedvanlig behandling med läkemedel och 459 randomiserades till att genomgå angioplastik med inläggning av stent.

Effektområdet var en sammansättning av dödlig hjärt-kärlsjukdom, hjärtinfarkt, stroke, sjukhusvård för hjärtsvikt, tilltagande njursvikt, behov av dialys och död av njursjukdom. Forskarna fann inga statistiskt signifikanta skillnader mellan grupperna, varken avseende det sammansatta effektområdet eller när de enskilda effektområdena studerades separat.

På kongressen presenterades subgrupps-analyser som följde samma mönster som CORAL:s resultat i övrigt. Man fann inga skillnader när materialet delades in efter njurfunktion, blodtryck, diabetes/inte diabetes, kön, ålder eller stenosens svårighetsgrad.

Blodtrycksbehandlingen i CORAL baserades på angiotensin II-antagonisten kandesartan (t ex T Atacand) och hydroklortiazid. När ACE-hämmarna lanserades för 30 år sedan var njurartärstenos en absolut kontraindikation. Nu visat alltså CORAL att blockad av renin-angiotensinsystemet bör ses som en hörnsten i behandlingen vid njurartärstenos orsakad av ateroskleros.

I diskussionen framkom inget nytt. CORAL:s slutsats, att inläggning av stent inte har någon effekt vid aterosklerotisk njurartärstenos, kan nu anses vara så nära en medicinsk sanning som man kan komma. Det enda undantaget är patienter med bilateral stenos som debuterar med akut lungödem.

nils@grefberg.com

Finns det samband mellan inflammation och hypertoni? Läs mer i Nefromedia vol 6 nr 3 sid 9 på: [www.fmc-ag.se](http://www.fmc-ag.se)

**Fortsättning från sid 3: ERA-EDTA****Nyheter från DOPPS**

Ett symposium handlade om DOPPS, eller Dialysis Outcomes Practice Patterns Study, som är en prospektiv internationell undersökning av dialyspatienter i Europa, Nordamerika, Japan och Australien, som pågått sedan 1996. Numera ingår dialyspatienter från 20 länder i DOPPS. Syftet är att studera om och hur skillnader i behandling mellan dialysenheter i olika länder påverkar patienternas risk att drabbas av allvarliga komplikationer, sjukhusvård eller död. Det andra syftet är att studera om förändringar i behandlingen av dialyspatienter leder till förbättringar, dvs mindre risk för komplikationer.

Svenska representanter i styrgruppen för internationella DOPPS är Prof Stefan Jacobson, Danderyds sjukhus och Karolinska Institutet i Stockholm och Doc Anders Christensson, Skånes universitetssjukhus i Malmö. De arbetar med att föreslå vilka aspekter på dialysvården som behöver utvärderas och är också delaktiga i att sammanställa resultaten och skriva artiklar.

Stefan Jacobson berättar för Nefromedia att DOPPS nu kommer att fokusera mer på hur patienter och anhöriga upplever dialysvården, alltifrån själva behandlingen till transporter, mat, bemötande, lokaler och service mm.

**CKDOPPS och PDOPPS är nya initiativ**

Ett nytt initiativ är CKDOPPS med syftet att studera patienter med kronisk njursvikt före start av dialys, för att på samma sätt som i DOPPS jämföra behandlingsstrategier på kliniker i olika länder för att finna den behandling som ger bäst resultat. Det kan t ex röra sig om anemibehandling före dialysstart, vitamin D-behandling, anläggande av AV-fistel samt start av dialys vid olika nivåer av GFR.

En annan nyhet är PDOPPS som inkluderar patienter i PD från olika länder för att på samma sätt jämföra vilka behandlingstraditioner som ger bäst resultat. EuroDOPPS är ett nytt samarbete mellan ERA-EDTA och DOPPS för att i olika patientregister jämföra behandlingar och resultat, i första hand för patienter i HD.

**Den bärbara konstgjorda njuren**

Dr Andrew Davenport från London talade om utvecklingen av bärbara dia-

lyssapparater. Redan i dialysens barndom diskuterades möjligheten att skapa en bärbar konstgjord njure, som gör att patienterna kan leva ett mer normalt liv. Drömmen om en dialysapparat som opereras in i kroppen och renar blodet kommer dock att förbli en dröm. Att få blodet att cirkulera genom apparaten utan att koagulera är bara ett av många svårlösta problem med en inopererad konstgjord njure.

CAPD kan, enligt Dr Davenport, uppfattas som en bärbar dialysmetod. En möjlighet som diskuterats länge är att rena dialysvätskan i stället för att byta den. Det finns redan system där vätskan pumpas ut ur bukhålan och passerar patroner med bland annat aktivt kol som adsorberar de uremiska toxinerna. Kliniska försök planeras komma igång inom ett år enligt föredragshållaren, som samtidigt uttryckte viss tvekan om metodens framtid. Pumparna drivs med batterier som måste laddas och patronerna med adsorberande ämnen måste bytas. Det kan göra att tidsvinsten blir obetydlig jämfört med vanlig CAPD eller nattlig APD.

**Wearable Artificial Kidney**

De första kliniska resultaten med en bärbar HD-apparat, Wearable Artificial Kidney (WAK), presenterades i The Lancet 2007 med Dr Davenport som författare. Den bärbara dialysapparaten väger cirka 5 kg och består av ett brett bälte som patienten bär runt midjan. I bältet finns ett batteri som driver pumpar för blod och dialysvätska samt ett polysulfonfilter med en yta på 0,6 m<sup>2</sup>. Dialysvätskan regenereras i tre patroner som innehåller bland annat aktivt kol samt ureas som bryter ned urea. Mikro-pumpar styr tillförseln av heparin samt reglerar ultrafiltrationen.

Patienterna använder sin ordinarie AV-fistel eller permanenta CDK. Blodflödet genom filtret är långsamt, bara cirka 58 ml/min och beräkningar av clearance har visat att 24 timmars behandling med den bärbara njuren ger ett Kt/V på 0,8.

Under de sju år som gått sedan publikationen i The Lancet har det varit påtagligt tyst om den bärbara njuren. Dr Davenport nämnde att metoden kan vara lämplig för "yngre, och intelligentare" patienter. I övrigt gav presentationen intrycket att den bärbara dialysapparaten inte kommer att göra ett segertåg över världen.

**Fortsättning från sid 7: Hypertoni****Inflammation och hypertoni**

Hur leder högt blodtryck till organskada? En session handlade om immunsystemets roll för hur det höga blodtrycket skadar kroppen. Redan för 50 år sedan kom rapporter om att det vid svår hypertoni fanns en ökad förekomst av inflammatoriska celler i anslutning till blodkärlen. Det finns modern forskning som talar för att organskadan vid hypertoni delvis medieras via immunsystemet med aktivering av makrofager och ökade nivåer av t ex IL 6. I djurexperiment har man visat att högt saltintag leder till hypertoni och albuminuri, men om djurets immunsystem modifieras uteblir svaret.

I övrigt bjöd sessionen på djurexperimentella studier som bland annat visat att den blodtryckshöjande effekten av angiotensin II minskar om försöksdjuret behandlas med ett immunhämmande läkemedel.

Slutintrycket av sessionen om inflammation och hypertoni blev att det finns intressanta experimentella data, men att det kommer att dröja många år innan forskningen inom fältet får konsekvenser för hur vi utreder och behandlar högt blodtryck.

nils@grefberg.com



---

# Kort rapport

---

## Extra

trots avsaknad av effekt på vikten, åstadkom en signifikant minskning av andelen patienter med tydliga ödem.

Källa: Hare J et al. *Nephrol Dial Transplant* 2014; 29: 555–564.

### Kan beteendeterapi i grupp påverka högt vätskeintag vid PD?

Att vara dialyspatient innebär inte bara att komma till sin dialysmottagning regelbundet eller att byta CAPD-påsar, som patient måste man också iaktta restriktioner vad gäller mat och dryck. Många patienter vittnar om att det värsta är att inte få dricka. Törsten är svår att stå ut med och vetskapen om att intaget är begränsat leder till att en del patienter blir fixerade vid tanken på att dricka sig otörstiga. Så hur kan vi hjälpa de törstiga? Kan PD-patienter ha nytta av kognitiv beteendeterapi (KBT) i grupp? Ja, svarar engelska forskare som genomfört en vetenskaplig undersökning. Resultaten är dock inte helt övertygande.

Den aktuella undersökningen var uppbyggd som en randomiserad och kontrollerad studie. Patientmaterialet utgjordes av 15 PD-patienter med dokumenterade problem att hålla vätskerestriktionen. Åldern i medeltal var 60 år. Fördelningen mellan könen för de deltagande patienterna var anmärkningsvärd; av de 15 patienterna var 14 män. Åtta deltagare randomiserades till i KBT och de sju övriga utgjorde kontroller.

Forskarna utgick från Glasgow University Liquid Intake Programme (GULP), en kognitiv beteendeterapi för HD-patienter, som visat goda resultat. Programmet anpassades till PD och utbildningen gavs i grupp under en timme per vecka i fyra veckor. Fokus låg på att klara av att hålla ett lågt vätskeintag. Patienterna följdes under 21 veckor och data insamlades vid fem tillfällen.

När forskarna jämförde de patienter som fått KBT med kontrollpatienterna fann man inga statistiskt signifikanta skillnader vad avser vikt eller blodtrycksförändringar. Dock noterades vid kontrollen efter sex veckor att andelen patienter med tydliga ödem var signifikant lägre i gruppen som behandlats med kognitiv beteendeterapi i grupp.

Forskarna anser att studiens resultat är uppmuntrande eftersom behandlingen,