

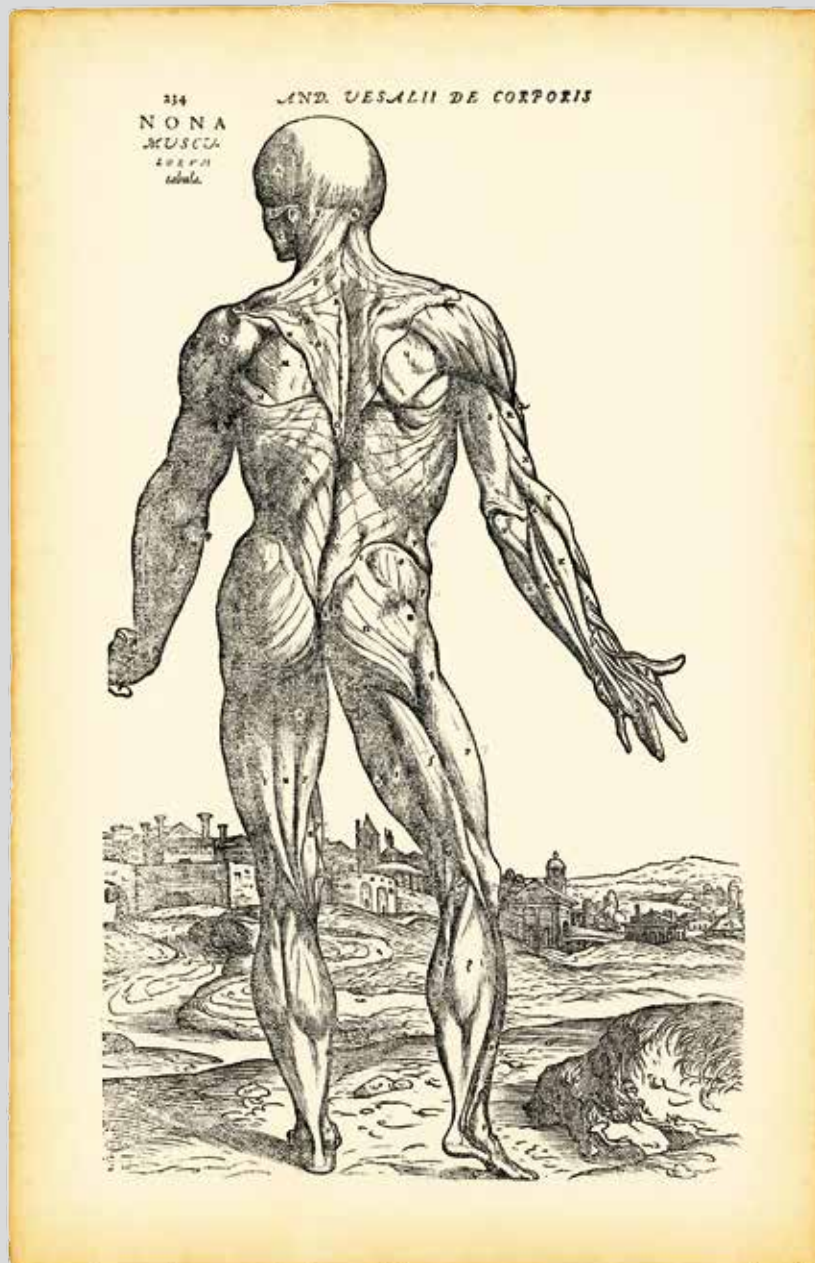
NEFROMEDIA

Vol 6

2014

Nr 4

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 ges trots njursvikt ♦ Vätskebrist orsakar kontrastnefropati
"Mjukstart" i dialys ♦ Högt saltintag bidrar till hjärt-kärlsjukdom och död
Återhämtningstid efter dialys och prognos ♦ Rak PD-kateter är bäst

Bör ny patient "mjukstarta" i dialys?

Bör nya patienter "mjukstarta" i dialys med bara två behandlingar per vecka eller ska alla dialyseras minst tre gånger per vecka från start? Debatten i den njurmedicinska fackpressen har varit intensiv konstaterar prof Stefan Jacobson och sammanfattar argumenten för och emot "mjukstart" i dialys.

Mortaliteten under det första året med dialysbehandling är fortfarande mycket hög, trots att nära hälften av patienterna startar i dialys med ett uppskattat GFR över 10 ml/min/1,73 m². Orsakerna till den höga mortaliteten under det första behandlingsåret är endast delvis kända men en teori som förts fram är att omställningen från njursviktsvård med medicinering och diet till start av HD tre gånger per vecka blir alltför abrupt. Därför har vissa experter förespråkat en "mjukstart" med HD två gånger per vecka som sedermera kan ökas till tre gånger per vecka eller mer. Det skulle kunna innebära medicinska fördelar med minskad risk för komplikationer och mortalitet under första året med behandling.

Restnjurfunktionen är viktig

Den kvarvarande njurfunktionen och urinproduktionen vid start av dialys anses viktiga att bevara för att patienterna ska upprätthålla t ex en jämn vätskebalans och god blodtrycks kontroll. Flera studier har visat att restnjurfunktionen försvinner snabbare hos patienter som börjar med HD jämfört med de som startar PD. En möjlig orsak är att HD-

patienter kan drabbas av upprepade blodtrycksfall under behandling vilket kan leda till en ischemisk njurskada. Andra studier har visat att patienter med bibehållen restnjurfunktion har bättre livskvalitet och även lägre nivå av inflammation än de som saknar restnjurfunktion. Bibehållen restnjurfunktion medför också högre utsöndring av fosfat och medelstora molekyler och är också förenat med en bättre produktion av vitamin D och erythropoetin.

Dialys tre gånger per vecka standard i mer än 30 år

HD tre gånger per vecka har varit standard i hela västvärlden sedan mer än 30 år. Många studier har gjorts för att undersöka om mer frekvent HD kan medföra färre komplikationer och en ökad överlevnad. Det finns randomiserade studier som stödjer att sådan behandling ger förbättrade resultat. Men i vissa delar av världen är de socioekonomiska förhållandena sådana att man endast kan erbjuda två dialyser per vecka till stora patientgrupper, t ex i Kina och Indien.

Studie om dialys två gånger per vecka

Nyligen har flera undersökningar av konsekvenser av HD två gånger per vecka presenterats, varav den ena kommer från DOPPS. I den studien ingick knappt 1 400 HD-patienter från 45 enheter i Kinas tre största städer. Cirka en fjärdedel av patienterna behandlades med HD två gånger per vecka, jämfört med mindre än 5 % av patienterna i övriga länder som ingår i DOPPS. Patienter som fick två dialyser per vecka i Kina hade lägre standardiserat Kt/V, var oftare kvinnor, hade gått kortare tid i dialys, hade lägre socioekonomiskt status och de hade också mindre ofta diabetes och hypertoni. Livskvaliteten var lika mellan de som fick dialys två respektive tre gånger per vecka, men effekterna på lång sikt kunde inte bedömas i denna studie.

Det finns inga kontrollerade randomiserade studier som jämfört komplikationer

och mortalitet hos patienter som startar med HD två respektive tre gånger per vecka. Vissa har därför föreslagit att en sådan studie bör genomföras, medan andra motsatt sig en sådan. Förespråkarna menar att de goda erfarenheterna från en successiv ökning av dialysdosen vid PD talar för att en studie med "mjukstart" av HD bör genomföras. Många dialyspatienter vill helst starta med två dialyser per vecka och deras argument för detta kan vara många, t ex långa restider, beroende av övriga familjemedlemmars insatser före och efter dialys och trötthet efter dialys. En del äldre patienter med många komorbiditeter, som t ex cancer, kan hävda att deras livskvalitet under livets sista månader och år inte påverkas av om de får HD två eller tre gånger per vecka. En del menar också att patientens AV-fistel klarar sig längre om den utsätts för färre punktioner.

Tio kriterier för "mjukstart"

En forskargrupp har föreslagit tio kriterier som ska bedömas vid beslut om start av dialys med behandling två gånger per vecka:

1. God restnjurfunktion med urinvolym över 0,5 l/dygn
2. Mindre än 2,5 kg (eller under 5 %) viktuppgång mellan två dialyser med 3-4 dagars intervall
3. Få hjärt-, kärl- och lungsymtom och inga tecken till övervätskning
4. Inte allt för stor kroppsstorlek i relation till kvarvarande njurfunktion
5. Ingen hyperkalemi (>5,5 mmol/l)
6. Ingen hyperfosfatemi (>1,8 mmol/l)
7. Gott nutritionstillstånd
8. Frånvaro av anemi (Hb <80 g/l) och adekvat svar på anemibehandling
9. Lågt behov av sjukhusvård och få andra sjukdomar
10. God livskvalitet

För att kunna starta HD två gånger per vecka ska patienten ha en urinvolym över 0,5 liter per dygn och dessutom uppfylla fem av de övriga nio kriterierna. Dessa kriterier ska sedan undersökas varje månad så länge patienten får behandling två gånger per vecka. Dessutom ska övergång från två till tre behandlingar per vecka övervägas så snart patientens urinvolym sjunker till under 0,5 liter per dygn eller om patientens nutritionstatus eller allmänna hälsa försämras. Förespråkarna för denna

Fortsättning sid 5



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
Adress: 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 2014

Högt intag av salt orsakar 1,6 miljoner dödsfall per år i världen

I augusti rapporterade svenska medier att vetenskapliga undersökningar inte gav stöd för Livsmedelsverkets råd om minskat intag av salt. Men vad visade studierna egentligen? Bland annat att högt intag av salt orsakar 1,6 miljoner dödsfall per år i världen, varav cirka 3 500 i Sverige.

Av jordens 6,8 miljarder invånare har cirka en miljard högt blodtryck, som globalt anses vara den främsta orsaken till död, stroke, hjärtinfarkt, hjärtsvikt och njursvikt. Saltets roll för utvecklingen av högt blodtryck har varit omdebatterad. Många experter har hävdad att högt intag av salt höjer blodtrycket och att ett minskat intag skulle ha stora positiva hälsoeffekter, medan andra påpekat att det vetenskapliga stödet för detta synsätt är bristfälligt. Detsamma gäller saltintaget vid njursvikt och dialys, se Nefromedia vol 5 nr 8 sid 2 på www.fmc-ag.se. Tidigare användes salt (NaCl, natriumklorid, koksalt) som konserveringsmedel, men trots att andra metoder nu används för att bevara maten har intaget av salt inte minskat.

För att klarlägga saltets roll för utvecklingen av hypertoni och hjärt-kärlsjukdom genomfördes The Prospective Urban Rural Epidemiology (PURE) Study. Resultaten publicerades 10 augusti i The New England Journal of Medicine.

Intaget av salt beräknades

Den första studien omfattade 102 216 individer i åldern 35 till 70 år från 18 låg- medel- och höginkomst-länder på fem kontinenter.¹ För att beräkna intaget av salt analyserades utsöndringen av natrium i urinen. Deltagarna lämnade fastande ett urinprov på morgonen. Vikt och längd registrerades och blodtrycket mättes två gånger med automatisk mätare (Omron).

I artikeln anges utsöndring av natrium i urin som ett mått på saltintaget (1 gram natrium motsvarar cirka 2,5 gram koksalt). Resultaten visade att det systoliska blodtrycket ökade med 2,11 mm Hg och det diastoliska med 0,78 mm Hg för varje gram ökning av beräknad utsöndring av natrium. Sambandet var särskilt tydligt vid högt intag av salt; hos individer med natriumutsöndring över 5 gram per dygn steg blodtrycket med 2,58 mm Hg för

varje gram ökad utsöndring av natrium medan blodtrycket vid utsöndring mellan 3 och 5 gram steg med 1,74 mm Hg per gram ökning av natrium i urinen. För dem med lägst intag av salt, mindre än 3 gram natrium i urinen, var motsvarande ökning bara 0,74 mm Hg. Skillnaderna var statistiskt signifikanta.

Hypertoni och ålder påverkar

Forskarna jämförde patienter med normalt respektive högt blodtryck och fann statistiskt signifikanta skillnader. Vid hypertoni steg det systoliska blodtrycket med 2,49 mm Hg per gram natrium jämfört med 1,3 mm Hg för individer utan hypertoni. Detsamma gällde ålder; för dem över 55 år steg blodtrycket med 2,97 mm Hg per gram natrium jämfört med 1,96 mm Hg vid ålder under 45 år.

Även utsöndringen av kalium analyserades för att studera sambandet mellan intag och blodtryck. Forskarna fann ett omvänt förhållande, ju högre intag av kalium desto lägre var blodtrycket.

Slutsatsen blev att det finns ett samband mellan intaget av natrium och blodtryck samt att sambandet är starkast för patienter med hypertoni, vid högre ålder och för dem som har ett högt intag av salt.

Salt och död av hjärt-kärlsjukdom

Den andra PURE-studien analyserade sambandet mellan intag av salt och kardiovaskulär hälsa.² Materialet utgjordes av 101 945 individer från 17 länder. Deltagarnas intag av natrium och kalium beräknades från ett urinprov taget fastande på morgonen.

Utsöndringen per dygn av natrium var i medeltal 4,93 gram och av kalium 2,12 gram. Effektmåttet var en sammansättning av död och allvarlig hjärt-kärlsjukdom vilket drabbade 3 317 personer (3,3 % av deltagarna) under uppföljningstiden som i medeltal var 3,7 år. En utsöndring

av natrium på 4–6 gram användes som referensnivå. Resultaten visade att individer med utsöndring av natrium över 7 gram hade en signifikant ökad risk att drabbas av det sammansatta effektmåttet. Sambandet mellan hög utsöndring av natrium och risken att utveckla det sammansatta effektmåttet var starkast för patienter med hypertoni, för vilka en nivå på 6 gram per dygn gav en signifikant ökad risk. När de två komponenterna i det sammansatta effektmåttet studerades separat fann man att både risken för död och risken att drabbas av en allvarlig kardiovaskulär händelse var signifikant ökad vid hög natriumutsöndring.

Även låga nivåer gav ökad risk

När individer med en utsöndring av natrium under 3 gram jämfördes med referensgruppen fann man att de hade en statistiskt signifikant ökad risk att drabbas av det sammansatta effektmåttet. För kalium noterades en ökad risk att utveckla det sammansatta effektmåttet för dem med en låg utsöndring, under 1,5 gram.

Slutsatsen blev att ett intag av natrium mellan 3 och 6 gram per dag leder till lägre risk för död och hjärt-kärlsjukdom än både högre och lägre intag samt att högre intag av kalium, över 1,5 gram, ger lägre risk. I diskussionen påpekar författarna att studien inte ger svar på frågan om en minskning av saltintaget leder till lägre risk att drabbas av hjärt-kärlsjukdom.

Salt och mortalitet i ett globalt perspektiv

Den tredje undersökningen är utförd av The Global Burden of Diseases Nutrition and Chronic Diseases Expert Group (NUTRICODE) och är publicerad i samma tidskrift.³ Man utgår från att ett högt intag av salt höjer blodtrycket vilket ökar risken för hjärt-kärlsjukdom. I studien undersöktes vilka effekter ett högt intag av salt har på mortaliteten i ett globalt perspektiv.

Data för natriumintag, beräknat från urinutsöndring och diet, samlades in från 66 länder, vars invånare motsvarar 74 % av jordens vuxna befolkning.

Fortsättning sid 7

Kort rapport

Lång återhämtningstid efter dialys ger sämre prognos

Alla som arbetar med dialys vet att det är stor skillnad på hur patienterna mår efter behandlingen. Medan den ene går till jobbet orkar den andre knappt ta sig hem och klagar över att känna sig "som en urvriden disktrasa". Ny forskning visar att detta inte bara är en fråga om livskvalitet, den med lång återhämtningstid efter dialys har även högre dödlighet.

I en prospektiv studie från DOPPS ingick 6 040 patienter i tolv olika länder (för detaljer om DOPPS, se Nefromedia vol 6 nr 3 sid 8 på: www.fmc-ag.se). De fick svara på frågan: Hur lång tid tar det innan du återhämtat dig efter en dialysbehandling? Tidsintervallen och patienternas svar fördelade sig på följande sätt:

- Mindre än 2 timmar: 32 %
- 2–6 timmar: 41 %
- 7–12 timmar: 17 %
- Över 12 timmar: 10 %

Statistiska analyser av materialet visade samband mellan kort återhämtningstid och manligt kön, heltidsarbete och högre nivåer av serumalbumin. Lång återhämtningstid hade samband med högre ålder, längre tid som dialyspatient, diabetes och psykisk sjukdom.

Forskarna studerade även behandlingsrelaterade parametrar och fann samband mellan lång återhämtningstid och större viktneidgång under dialys, längre dialys-tid och lägre natriumnivå i dialysvätskan. Vidare noterades att lång återhämtningstid var förenat med fler symtom relaterade till njursvikt, sämre psykisk och fysisk livskvalitet samt kortare tid till första inläggning på sjukhus.

Patienter med lång återhämtningstid hade även högre mortalitet. De med en återhämtningstid över 12 timmar hade 30–60% högre risk att avlida, jämfört med dem som återhämtade sig inom 2–6 timmar. Skillnaden var statistiskt signifikant. Forskarnas slutsats blev att återhämtningstid kan användas för att identifiera patienter med ökad risk för inläggning på sjukhus och högre mortalitet.

I en ledarkommentar påpekas att lågt serumalbumin är den parameter som har

starkast samband med dålig prognos för patienter i dialys och att fynden i den nya studien tyder på att lång återhämtningstid har samma prediktiva värde. Vidare nämns att frågan om återhämtningstid är viktig för patienten eftersom den har samband med livskvaliteten. Ledarskribenten ställer också den viktiga frågan: Är det en lång återhämtningstid i sig som leder till sämre överlevnad eller är det en hög sjukdomsburda som leder till både hög dödlighet och lång återhämtningstid?

Källor: Rayner H et al. Am J Kidney Dis 2014; 64: 86–94.

Suri R. Am J Kidney Dis 2014; 64: 7–9.

Rak PD-kateter ger bäst resultat

När PD började användas vid akut njursvikt på 1950-talet var tillgången till bukhålan ett stort problem. En tillfällig kateter stacks in genom bukväggen vid varje behandling, vilket var förenat med smärta och en betydande risk för skada på inre organ, t ex tarmar. Vid mitten av 1960-talet började man utveckla permanenta PD-katetrar och 1968 presenterade Henry Tenckhoff den kateter som ännu bär hans namn. Den permanenta Tenckhoff-katetern innebar en revolution eftersom den gjorde långtidsbehandling med PD möjlig.

Idag finns det ett begränsat antal varianter på PD-katetrar. Den yttre delen kan vara rak eller böjd (s k Swan Neck), katetern kan ha en eller två cuffar och det inre segmentet kan vara rakt eller coilad, dvs se ut som en platt spiral. Men vilken av de olika varianterna ger bäst resultat? Henry Tenckhoffs raka kateter från 1968 visar sig vara oöverträffad.

Holländska forskare genomförde en metaanalys av vetenskapliga undersökningar om PD-katetrar. En sökning identifierade 682 studier varav bara 13 var randomiserade och kontrollerade undersökningar. Forskarna studerade sju olika aspekter:

- Kateteröverlevnad
- Läckage
- Utflödes hinder
- Exit site-infektion
- Katetermigration
- Peritonit
- Avlägsnande av katetern

När man sammanställde resultaten från de 13 studierna fann man att kateterns yttre form, dvs rak eller böjd, inte påverkade resultatet. Det var heller ingen skillnad mellan katetrar med en eller två cuffar. Däremot fann forskarna att formen

på den del av katetern som ligger inne i bukhålan var av betydelse. Efter två år var kateteröverlevnaden för raka katetrar signifikant bättre än för de coilade. För övriga aspekter, t ex katetermigration och utflödes hinder, var det ingen skillnad mellan raka och coilade katetrar. Slutsatsen blev att PD-katetrar med ett rakt inre segment är att föredra.

Källa: Hagen S et al. Kidney Int 2014; 85: 920–932.

Underskott på vätska ökar risken för kontrastnefropati...

Akut njursvikt orsakad av den kontrast som ges vid röntgen av blodkärl, t ex hjärtats kranskärl eller njurartärerna, är ett betydande kliniskt problem. Nefromedia har ofta refererat studier där man prövat olika läkemedel för att förebygga njurskada orsakad av kontrast. Samtliga försök har misslyckats och idag anses god hydrering genom vätsketillförsel vara det enda effektiva sättet att minska risken för kontrastnefropati. Patientens vätskestatus verkar alltså vara avgörande för risken att utveckla kontrastnefropati, något som bekräftas av en ny vetenskaplig undersökning.

I ett samarbete mellan forskare i Italien och USA användes bioimpedans med vektoranalys för att bedöma vätskestatus hos patienter som skulle genomgå planerad röntgen av hjärtats kranskärl pga stabil angina pectoris. Undersökningen av bioimpedans genomfördes omedelbart före kontrastinjektionen. Av 900 patienter drabbades 54 av kontrastnefropati. Forskarna fann tydliga samband mellan graden av hydrering mätt med bioimpedans och risken att drabbas av kontrastnefropati. Patienter med låg mängd extracellulärvätska före ingreppet hade nästan tre gånger högre risk att drabbas av akut njursvikt än de med god hydrering.

Slutsatsen blev att underskott på vätska är en oberoende riskfaktor för utveckling av kontrastnefropati och att en undersökning med bioimpedans kan identifiera patienter som behöver vätskebehandling före ingreppet.

Källa: Maioli M et al. J Am Coll Cardiol 2014; 63: 1387–1394.

...men noggrant styrd vätsketillförsel kan förhindra kontrastnefropati

God hydrering genom vätsketillförsel är det bästa sättet att minska risken för kontrastnefropati. Men hur uppnår man

en god hydrering? Det slutdiastoliska trycket i vänster kammare kan ge svar.

I studien POSEIDON från USA inkluderades 396 vuxna patienter som genomgick hjärtkateterisering. Samtliga hade riskfaktorer för kontrastnefropati i form av nedsatt njurfunktion med beräknat GFR på 60 ml/min eller lägre samt minst en av riskfaktorerna diabetes, hjärtsvikt, hypertoni eller ålder över 75 år. Av deltagarna randomiserades 196 till vätskebehandling styrd av det slutdiastoliska trycket i vänster kammare och de övriga 200 utgjorde kontrollgrupp och behandlades med vätska enligt ett standardprotokoll. Effektmåttet var akut njursvikt definierat som en ökning av s-kreatinin med 25 % eller mer.

Samtliga patienter försågs med en kateter i vänster kammare via vilken man genom mätning av det slutdiastoliska trycket kunde bedöma graden av hydrering.

I studien användes 0,9 % NaCl-lösning och före ingreppet fick samtliga patienter en bolusinfusion på 3 ml per kg kroppsvikt under en timme. För interventionsgruppens patienter styrdes vätsketillförseln därefter av trycket i vänster kammare. De med lägst slutdiastoliskt tryck fick 5 ml per kg kroppsvikt och timme och de med högst tryck fick 1,5 ml per kg kroppsvikt och timme. I kontrollgruppen fick samtliga 1,5 ml per kg kroppsvikt och timme. Vätskan gavs under ingreppet och de fyra följande timmarna.

I gruppen som fick vätska styrd av trycket i vänster kammare drabbades 6,7 % av kontrastnefropati medan motsvarande siffra i kontrollgruppen var 16,3 %. Skillnaden var statistiskt signifikant och slutsatsen blev att vätskebehandling styrd av trycket i vänster kammare minskar risken för kontrastnefropati.

Källa: Brar S et al. *Lancet* 2014; 383: 1814–1823.

Goda långtidsresultat med rituximab vid nefrotiskt syndrom

Minimal change-nefropati är en vanlig orsak till nefrotiskt syndrom. Den rekommenderade behandlingen är kortison i hög dos som leder till påtagliga biverkningar. Många patienter svarar först bra på behandlingen men drabbas av återfall när kortison dosen sänks eller sätts ut. Om kortison inte kan sättas ut utan återfall är patienten steroidberoende och löper risken att under många år behandlas med kortison, ofta i höga doser, med

biverkningar som följd. Som Nefromedia tidigare rapporterat (vol 5 nr 7 sid 4) har behandling med rituximab (Mabthera) visat lovande resultat i små studier med kort uppföljningstid. En forskargrupp vid Karolinska Institutet och Huddinge sjukhus har nu publicerat resultat på längre sikt vid behandling med rituximab.

I undersökningen ingick nio kvinnor och sju män, i ålder mellan 19 och 73 år, med nefrotiskt syndrom orsakat av minimal change-nefropati som verifierats med njurbiopsi. Alla hade haft flera återfall och tolv av patienterna var steroidberoende. Samtliga behandlades med infusioner med rituximab som tillägg till den tidigare insatta behandlingen med steroider. Rituximab gavs i en total dos mellan 1 000 och 2 800 mg uppdelat på två till fyra doser.

Tretton av de sexton patienterna uppnådde komplett remission. Behandlingen med kortison kunde antingen sättas ut helt eller minskas till en nivå under den vid vilken patienten tidigare drabbats av återfall. Två patienter uppnådde partiell remission medan en patient inte svarade på rituximab-behandlingen. Under uppföljningstiden på 12–70 månader (median 41 månader), förblev åtta patienter i remission medan sju drabbades av återfall efter 9–28 månader. Fyra av dessa fick då ny behandling med rituximab.

Inga allvarliga biverkningar noterades och de svenska forskarna drar slutsatsen att rituximab minskar behovet av kortison hos patienter med frekventa återfall i nefrotiskt syndrom orsakat av minimal change-nefropati. Man efterlyser randomiserade undersökningar med lång uppföljningstid, bland annat för att studera risken för biverkningar på lång sikt.

För referens och presentation av författarna, se Nefromedia vol 6 nr 4 sid 8 på: www.fmc-ag.se

- Har angiotensin II-antagonister positiva effekter för patienter i dialys? Läs Kort Rapport Extra i Nefromedia vol 6 nr 4 sid 9 på: www.fmc-ag.se

Fortsättning från sid 2: Mjukstart i dialys

strategi menar att behandlingen på så sätt kan bli mer individanpassad och personcenterad och att det finns patientgrupper som kan må väl av "mjukstart".

Det finns dock andra forskare som argumenterar emot att HD-patienter

startar med två behandlingar per vecka. Jämförelsen med start av PD anser man haltar, eftersom det är en kontinuerlig behandling. Eftersom HD innebär en mer kraftfull metabolisk och hemodynamisk påverkan är det troligt att den effekten skulle bli ännu mer påtaglig vid behandling två gånger per vecka.

Andra faktorer påverkar komplikationsrisken

Det är viktigt att komma ihåg att andra faktorer också påverkar komplikationsrisk och mortalitet hos patienter som startar med HD. En hög andel centrala dialyskatetrar ökar risken och ibland startas också patienter på grund av hjärtsvikt och då är det svårt att tro att dialys två gånger per vecka skulle vara bättre än tre.

Flera studier har tidigare också visat att mortaliteten är högre för dialyspatienter under måndagar och tisdagar, dvs efter de långa dialysuppehållet. Det finns inga studier som visat att restnjurfunktionen skulle minska långsammare vid dialys två gånger per vecka. Den viktigaste faktorn för att behålla restnjurfunktionen vid HD är en låg viktökning mellan dialyserna och låg ultrafiltrationsgrad, bägge faktorer som skulle stödja argumentet för fler dialyser per vecka.

Argumentet att dialysstart två gånger per vecka skulle förbättra livskvaliteten för patienter som är ovilliga att resa ofta till dialys gäller endast i de fall dialys på mottagning är det enda alternativet. Tvärtemot förespråkar många hembehandling såsom PD och hem-HD. Att patienter med andra svåra sjukdomar och cancer skulle vara lämpliga talar också de tio kriterierna emot, eftersom få multisjuka patienter ryms inom dessa kriterier. Att HD två gånger per vecka skulle vara kostnadseffektivt är också tveksamt eftersom för lite dialys kan leda till komplikationer med behov av dyr mediciner och sjukhusvård.

Andra frågeställningar bör belysas

Motståndarna mot dialys två gånger per vecka hävdar också att det finns andra, mer prioriterade frågeställningar som bör belysas i en kontrollerad randomiserad studie, före den föreslagna undersökningen. Dessutom skulle en sådan studie behöva inkludera ett stort antal patienter som skulle behöva följas under mycket lång tid.

Källor: Se Nefromedia vol 6 nr 4 sid 8 på: www.fmc-ag.se

Njursvikt är inget hinder för Waran vid hjärtinfarkt och förmaksflimmer

Waran minskar risken för komplikationer vid hjärtinfarkt och förmaksflimmer, även för patienter med njursvikt. Blödningsrisken ökar inte. Det visar en svensk studie som publicerats i JAMA och rönt stor internationell uppmärksamhet. En av forskarna bakom undersökningen är prof Stefan Jacobson, som sammanfattat studien för Nefromedia.

Patienter med kronisk njursvikt har en ökad risk för ateroskleros, trombos och embolier, vilket kan yttra sig som hjärtinfarkt eller stroke. Samtidigt har patienter med kronisk njursvikt också en ökad risk för blödningar, troligen på grund av bristande funktion hos trombocyterna. Orsakerna till den ökade risken för trombos och blödning vid kronisk njursvikt är ofullständigt kartlagda. Både risken för ateroskleros och trombos, liksom för blödning ökar ju mer påverkad njurfunktionen är.

Embolier från hjärtat

En av de vanligaste orsakerna till ischemisk stroke är embolier från hjärtat, oftast orsakade av förmaksflimmer. Det är vanligt att patienter med kronisk njursvikt också har förmaksflimmer eftersom samma riskfaktorer (hypertoni, hjärtsvikt, ateroskleros mm) orsakar bägge tillstånden. Patienter som både har nedsatt njurfunktion och förmaksflimmer har också en högre risk för t ex ischemisk stroke och tromboembolism än patienter med förmaksflimmer och normal njurfunktion.

Behandling med antikoagulantia, t ex Waran, är indicerad hos många patienter med förmaksflimmer och denna behandlingsstrategi stöds också av prospektiva randomiserade studier, vilka har visat god effekt för att minska risken för komplikationer. I de flesta av dessa studier har patienter med nedsatt njurfunktion inte ingått, men trots det har antikoagulation ofta förskrivits till patienter med förmaksflimmer och nedsatt njurfunktion.

Dock har några observationsstudier under senare år indikerat att användning av Waran hos patienter med njursvikt ökar risken för stroke och död, medan andra studier inte kunnat bekräfta ett sådant samband. Eftersom olika studier

kommit till motsägelsefulla resultat finns idag ingen tydlig rekommendation om hur och när Waran ska användas hos patienter med njursvikt, trots att vi vet att dessa patienter har en ökad risk för stroke. Det är också okänt om denna risk föreligger vid både lätt, måttlig och svår njursvikt.

Journal of the American Medical Association

I den svenska studien, som nyligen publicerades i Journal of the American Medical Association (JAMA), undersöktes sambandet mellan Waran-behandling och komplikationer hos patienter med förmaksflimmer och känd kardiovaskulär sjukdom. I studien ingick patienter i SWEDEHEART-registret 2003–2010. Det omfattar patienter med akut hjärtsjukdom, dvs instabil angina och hjärtinfarkt, som omhändertagits vid något av de 72 akutsjukhusen i Sverige. Utöver noggrann information om hypertoni, hjärtinfarkt, diabetes, hjärtsvikt, perifer kärlsjukdom, förmaksflimmer, stroke, blödning, lungsjukdom, demens och cancer ingår också serumkreatinin i registret. Med dessa värden beräknades uppskattat GFR (eGFR) med CKD-EPI-formeln.

Utifrån eGFR indelades patienterna i fem CKD-stadier. CKD stadium 1 och 2 med normal eller nära normal njurfunktion med eGFR över 60 ml/min, CKD stadium 3 med eGFR 30–60 ml/min, CKD stadium 4 med eGFR 15–30 ml/min och CKD stadium 5 med eGFR under 15 ml/min. I registret finns också uppgifter om behandling med Waran vid utskrivningen från sjukhuset. Från personnummer, Socialstyrelsens register och olika sjukvårdsregister kunde vi följa mortalitet och behov av sjukhusvård fram till och med 31/12 2012.

Det primära sammansatta effektmåttet var död, återinläggning på grund av

hjärtinfarkt eller ischemisk stroke inom ett år efter utskrivning eller återinläggning på grund av blödning mindre än ett år efter utskrivning eller det sammanlagda av dessa bägge.

158 000 patienter med akut hjärtinfarkt

Mellan åren 2003 och 2010 registrerades 158 000 patienter i Sverige med akut hjärtinfarkt och hos dessa hade drygt 34 000 också förmaksflimmer. Efter olika typer av bortfall från studieprotokollet återstod 24 307 patienter med hjärtinfarkt och förmaksflimmer och av dessa behandlades 22 % med Waran vid utskrivningen från sjukhuset. De patienter som fick Waran skiljde sig inte från de som inte fick Waran vad beträffar ålder, kön och andra demografiska data. Emellertid var det vanligare att de patienter med hjärtinfarkt och förmaksflimmer som fick Waran också hade hjärtsvikt eller diabetes. En anamnes med ischemisk stroke var vanligare hos de som fick Waran medan tidigare hemorragisk stroke eller blödning var vanligare hos de patienter som inte förskrevs Waran i samband med utskrivningen.

Över hälften hade nedsatt njurfunktion

Av patienterna hade 52 % minst CKD stadium 3, dvs eGFR under 60 ml/min. De fördelade sig på följande sätt:

- CKD stadium 3: 42 %
- CKD stadium 4: 8 %
- CKD stadium 5: 2 %

Patienter med kraftigt nedsatt njurfunktion hade i högre utsträckning diabetes, hypertoni, känd kardiovaskulär sjukdom och mer kliniska symtom än de med lindrig njursvikt. Patienter i CKD stadium 5 fick Waran i mindre utsträckning (14 %) jämfört med patienterna med CKD stadium 4 (19 %) och CKD stadium 3 (22 %). Det var också vanligare att patienter med allvarligare njursvikt drabbades av något av effektmåtten, jämfört med dem som hade lindrig njursvikt.

Waran gav signifikant lägre risk

Det viktigaste fyndet i studien är att, inom varje CKD-stadium, hade patienter som fick Waran signifikant lägre risk att drabbas av död, hjärtinfarkt eller stroke, jämfört med dem som inte fick Waran.

Likaledes hade patienter som fick Waran lägre risk för de sammansatta effektmåtten, jämfört med patienter som inte fick Waran. De som fick Waran hade inte heller ökad risk för blödningskomplikationer i något av stadierna av CKD. Oavsett CKD-stadium var antalet dödsfall hos patienter med hjärtinfarkt och samtidigt förmaksflimmer som fick Waran signifikant lägre jämfört med patienter som inte fick Waran. Likaledes var risken för återinläggning på grund av hjärtinfarkt eller ischemisk stroke signifikant lägre hos patienter med hjärtinfarkt och förmaksflimmer som fick Waran, jämfört med de patienter som inte fick Waran.

Med avancerade statistiska metoder visade vi att Waran gav lägre risk att drabbas av död, ny hjärtinfarkt eller stroke. Riskreduktionen i respektive stadium av CKD var:

- CKD stadium 1 och 2: 27 %
- CKD stadium 3: 27 %
- CKD stadium 4: 16 %
- CKD stadium 5: 43 %

På liknande sätt var risken att drabbas av det sammansatta effektmåttet, inklusive blödning, 24 % lägre för patienter i CKD stadium 1 och 2 jämfört med de patienter med samma njurfunktion som inte fick Waran. Motsvarande riskreduktion var 25 % i CKD stadium 3, 18 % i CKD stadium 4 och 45 % i CKD stadium 5. I inget av njurfunktionsstadierna var blödningsrisken större hos de som fick Waran, jämfört med de patienter som inte fick Waran, och det var inte heller någon trend i relation till minskad njurfunktion.

När vi gjorde ytterligare multivariata statistiska analyser fann vi liknande resultat som i den primära statistiska modellen.

Tidigare observationsstudier har visat att patienter med förmaksflimmer och avancerad njursvikt eller dialys som får Waranbehandling har en ökad risk att drabbas av stroke, död eller bäggedera. Detta har resulterat i förändringar av nationella och internationella vårdprogram och rekommendationer avseende antiokoagulation vid njursvikt. Detta viktiga ämne diskuterades också i en tidigare artikel i denna tidskrift, se Nefromedia vol. 5, nr 5, 2013 på www.fmc-ag.se

Tvärt emot tidigare uppfattning visar således denna stora svenska studie att patienter med hjärtinfarkt och förmaks-

flimmer som behandlas med Waran vid utskrivning från sjukhus har en signifikant lägre risk för död, ny hjärtinfarkt eller stroke inom ett år, jämfört med dem som inte får Waran. Risken för dessa komplikationer var signifikant lägre i samtliga njurfunktionsstadier.

Denna studie har flera styrkor i det att samtliga patienter kan följas tack vare personnummer, är väl karakteriserade i olika vårdregister och att diagnosen hjärtinfarkt och förmaksflimmer är säkerställd samt att uppföljningsdata är välregistrerade. Intressant är att Waran-behandlade patienter med hjärtinfarkt och förmaksflimmer i den svenska studien inte heller hade en ökad risk för blödning, oavsett grad av njurfunktionsnedsättning. Detta kan troligen bero på att svenska vårdprogram är bra och att andelen patienter som uppnår de rekommenderade målen för INR är högt jämfört med i många andra länder.

En begränsning i studien är att det endast ingår patienter med hjärtinfarkt och förmaksflimmer vilket gör att resultaten kanske inte helt går att generalisera till en stor och bred population patienter med andra sjukdomar.

Hos patienter med Waran-behandling har man diskuterat den eventuellt ökade risken att drabbas av kärllförfalkningar och kalcifylaxi och därmed ökad risk för mortalitet. Dock fann vi inte några tecken till att mortaliteten var högre hos Waran-behandlade patienter med allvarligt nedsatt njurfunktion.

Ledarkommentar i JAMA

I en kommentar i samma nummer av JAMA poängteras att studiens resultat är mycket intressanta och att undersökningen har flera styrkor, men också naturligtvis begränsningar. Det framhålls dock att denna studie ger den bästa evidensen som idag finns tillgänglig och som stödjer att Waran är säkert och effektivt hos patienter med nedsatt njurfunktion, även de med allvarlig njursvikt. Man påpekar också att studien visar på den bästa evidensen för att Waran-behandling är förenat med ökad överlevnad och färre komplikationer. Dessutom visas att det inte finns någon samtidig ökad risk för blödningskomplikationer under förutsättning att INR-kontrollen är mycket god.

För referenslista och presentation av författarna, se Nefromedia vol 6 nr 4 sid 8 på: www.fmc-ag.se

Fortsättning från sid 3: Salt

Resultaten av en metaanalys av 107 randomiserade interventionsstudier användes för att beräkna effekten av saltintaget på blodtrycket i relation till ålder, ras och förekomst av hypertoni. Från studien The Global Burden of Disease hämtades fördelningen av dödsorsaker i olika länder.

Stor variation mellan olika regioner

Globalt var det beräknade intaget av natrium i medeltal 3,95 gram per dag (motsvarande cirka 10 gram koksalt) men variationen mellan olika regioner var stor, från 2,2 till 5,5 gram. Med avancerade statistiska metoder gjordes beräkningar av saltintagets påverkan på mortaliteten, som visade att ett intag av salt över referensnivån årligen orsakar 1,6 miljoner dödsfall i hjärt-kärlsjukdom i världen. Flertalet, 62 %, drabbade män. En majoritet av dödsfallen skedde i låg- eller medel-inkomstländer. Störst andel dödsfall orsakad av högt saltintag noterades i Centralasien, dvs i stort sett de länder som tidigare tillhörde Sovjetunionen, samt i östra Europa. Lägst andel noterades i östra Afrika, Mexiko och i länderna vid Sydamerikas kust mot Stilla havet. I Sverige, övriga länder i västra Europa, USA och Kanada noterades årligen mellan 300 och 500 dödsfall per miljon invånare som var relaterade till ett intag av natrium över 2 gram per dag.

Slutsatsen blev att 1,6 miljoner dödsfall per år i världen orsakas av intag av natrium över referensnivån 2 gram per dag.

Ledarkommentar

De tre studierna kommenteras i en ledare i tidskriften.⁴ Där påpekas att cirka 90 % av deltagarna i den första studien hade ett högt eller måttligt intag av salt och att bara 4 % hade ett intag som motsvarar de gällande riktlinjerna i USA. Då även ett lågt intag av natrium var förenat med ökad risk kan man ifrågasätta om det finns fog för en allmän rekommendation om minskat intag av salt. Eftersom studierna även visade att högre intag av kalium var förenat med lägre blodtryck och minskad risk för hjärt-kärlsjukdom, skulle en rekommendation om en kost med högre innehåll av kalium kunna vara ett bättre alternativ.

• Fler kommentarer till PURE och NUTRI-CODE samt referenslista finns i Nefromedia vol 6 nr 4 sid 8 på: www.fmc-ag.se

Fortsättning från sid 7: Salt

Ledarförfattaren imponeras av den mängd data som sammanställts i studien om dödsfall i världen med relation till högt intag av salt, men påpekar samtidigt att denna typ av undersökning kan vara svår att tolka och avråder från att dra vittgående slutsatser av resultaten. I övrigt påpekas att PURE-studierna är observationsundersökningar och att det behövs nya studier med hög kvalitet som belyser nytta och risk med en kost med lågt innehåll av salt.

Kommentar: Gör Livsmedelsverket rätt när man rekommenderar ett minskat saltintag? Av resultaten i den tredje undersökningen kan man dra slutsatsen att cirka 3 500 av de omkring 90 000 dödsfall som årligen inträffar i Sverige kan härledas till ett högt saltintag. För dem som redan har ett lågt eller måttligt intag av salt är nyttan med en minskning mindre medan riskgrupper, dvs de med högt saltintag och/eller hypertoni, sannolikt skulle ha en betydande nytta av ett minskat intag. En sådan rekommendation skulle alltså baseras på observationsstudier. Tyvärr saknas stora vetenskapliga interventionsstudier om nyttan med att minska intaget av salt. Sådana undersökningar är mycket resurskrävande och svåra att genomföra.

Nils Grefberg
nils@grefberg.com

Källor 1. *Mente A et al. N Engl J Med* 2014; 371: 601–611.
2. *O'Donnell M et al. N Engl J Med* 2014; 371: 612–623.
3. *Mozaffarian D et al. N Engl J Med* 2014; 371: 624–634.
4. *Oparil S. N Engl J Med* 2014; 371: 677–679.

**Fortsättning från sid 7: Waran
Referenslista och författarpresentation**

Carrero JJ et al. JAMA 2014; 311: 919–928.
Ledare: Winkelmayr W C et al. JAMA 2014; 311: 913–914.

Juan Jesús Carrero, Centrum för Molekylär Medicin och Njurmedicinska kliniken, Karolinska Institutet, Stockholm.
Marie Evans, Njurmedicinska kliniken, Karolinska Institutet, Stockholm.
Karolina Szummer, Hjärtkliniken, Karolinska Institutet, Stockholm.

Jonas Spaak, Institutionen för kliniska vetenskaper, Danderyds universitetssjukhus, Karolinska Institutet, Stockholm.
Lars Lindhagen, Uppsala kliniska forskningscentrum.

Robert Edfors, Hjärtkliniken, Karolinska Institutet, Stockholm.

Peter Stenvinkel, Njurmedicinska kliniken, Karolinska Institutet, Stockholm.

Stefan H Jacobson, Institutionen för kliniska vetenskaper, Danderyds universitetssjukhus,, Karolinska Institutet, Stockholm.

Tomas Jernberg, Hjärtkliniken, Karolinska Institutet, Stockholm.

**Fortsättning från sid 5: Rituximab
Referens och författarpresentation**

Källa: Bruchfeld A et al. Nephrol Dial Transplant 2014; 29: 851–856.

Annette Bruchfeld, docent, överläkare.
Samiha Benedek ST-läkare.

Marie Hilderman, specialistläkare.
Charlotte Medin, biträdande överläkare.

Sunna Snaedal-Jonsdottir, specialistläkare.

Maarit Korkeila, överläkare.

Samtliga vid Njurmedicinska kliniken, Karolinska Universitetssjukhuset, Stockholm. Sunna Snaedal-Jonsdottir arbetar nu på Universitetssjukhuset i Reykjavik.

Kort rapport

Extra

Angiotensin II-antagonist utan nytta för patienter i dialys

Patienter i dialys löper en hög risk att drabbas av hjärt-kärlsjukdom och trots omfattande forskning finns det inget läkemedel som visat sig minska denna risk. Preparat som blockerar renin-angiotensinsystemet, dvs ACE-hämmare och angiotensin II-antagonister, har positiva effekter bland annat vid hjärtsvikt, hypertoni och diabetes samt vid proteinuri och nedsatt njurfunktion. Danska forskare har nu utvärderat om en angiotensin II-antagonist kan påverka kända riskfaktorer för hjärt-kärlsjukdom bland patienter i dialys. Resultatet blev en besvikelse.

Saving Residual Renal Function Among Haemodialysis Patients Receiving Irbesartan (SAFIR) är en dubbel-blind, randomiserad och placebo-kontrollerad studie av 82 patienter som relativt nyligen påbörjat behandling med HD. Åldern var i medeltal strax över 60 år, 25 patienter hade diabetes och restnjurfunktionen var cirka 5 ml/min i medeltal.

Patienterna delades i två lika stora grupper som inte skilde sig vad avser kända riskfaktorer för hjärt-kärlsjukdom. Den aktiva gruppen behandlades med angiotensin II-antagonisten irbesartan (t ex T Aprovel) i dosen 150 mg per dag i tillägg till tidigare insatta blodtrycks-sänkande läkemedel av andra typer. Kontrollgruppen fick placebo. Målbloodtrycket var 140 mm Hg. Patienterna genomgick en rad undersökningar och följdes under ett år.

Blodtrycket sjönk lika mycket i bägge grupperna. Behandling med irbesartan hade ingen effekt på:

- Vänsterkammarmassa
- Blodtryck i aorta
- Artärstelhet
- NT-proBNP

Som mått på den sympatiska aktiviteten i det autonoma nervsystemet undersöktes pulsvariabiliteten och katekolaminer i plasma, men man fann inga skillnader mellan grupperna. I hela patientmaterialet noterades ett samband mellan lägre blodtryck och minskad

vänsterkammarmassa och lägre grad av artärstelhet.

Slutsatsen blev att irbesartan sannolikt saknar positiva effekter för patienter i dialys, förutom blodtryckssänkningen.

SAFIR kommenteras i en ledare i tidskriften. Här påpekas att det finns få välgjorda studier om behandling av hypertoni hos dialyspatienter. Tre tidigare undersökningar, alla från Japan, har utvärderat effekten av angiotensin II-antagonister på risken att drabbas av hjärt-kärlsjukdom. Två av studierna visade att preparaten minskade risken för kardiovaskulära händelser medan den tredje, och största, inte fann någon sådan effekt. Ledaren konstaterar att det bland dialyspatienter, liksom i övriga patientgrupper, är blodtryckssänkningen som är det viktiga, inte vilken typ av läkemedel som används för att nå målet.

Kommentar: Studiens namn är alltså Residual Renal Function Among Haemodialysis Patients Receiving Irbesartan. Det tyder på att en ytterligare artikel kommer att publiceras med svar på frågan om irbesartan leder till bättre bevarad restnjurfunktion än placebo.

Källa: Peters C et al. *Kidney Int* 2014;; 86: 625–637.

Zoccali C, Mallamaci F. Kidney Int 2014; 86: 469–471.

Individuellt – precis som dina patienter

PD-behandling, skräddarsydd
efter dina patienters behov



Patienter med njursjukdom skiljer sig åt på många sätt till exempel ålder, längd, vikt, grad av njursvikt, njurens restfunktion. Dessa skillnader medför att varje PD-behandling behöver anpassas individuellt.

Fresenius Medical Care ger dig möjligheten att enkelt anpassa dina patienters behandlingar efter deras individuella behov – med adapted APD och *sleep•safe harmony*.

Besök **www.sleepsafe-harmony.com**
för att läsa mer om *sleep•safe harmony*.



**FRESENIUS
MEDICAL CARE**

Fresenius Medical Care Sverige AB · Box 548 · 192 05 Sollentuna
Telefon: +46 (0) 8-594 77 600 · Fax: +46 (0) 8-594 77 620
www.fmc-ag.se

