

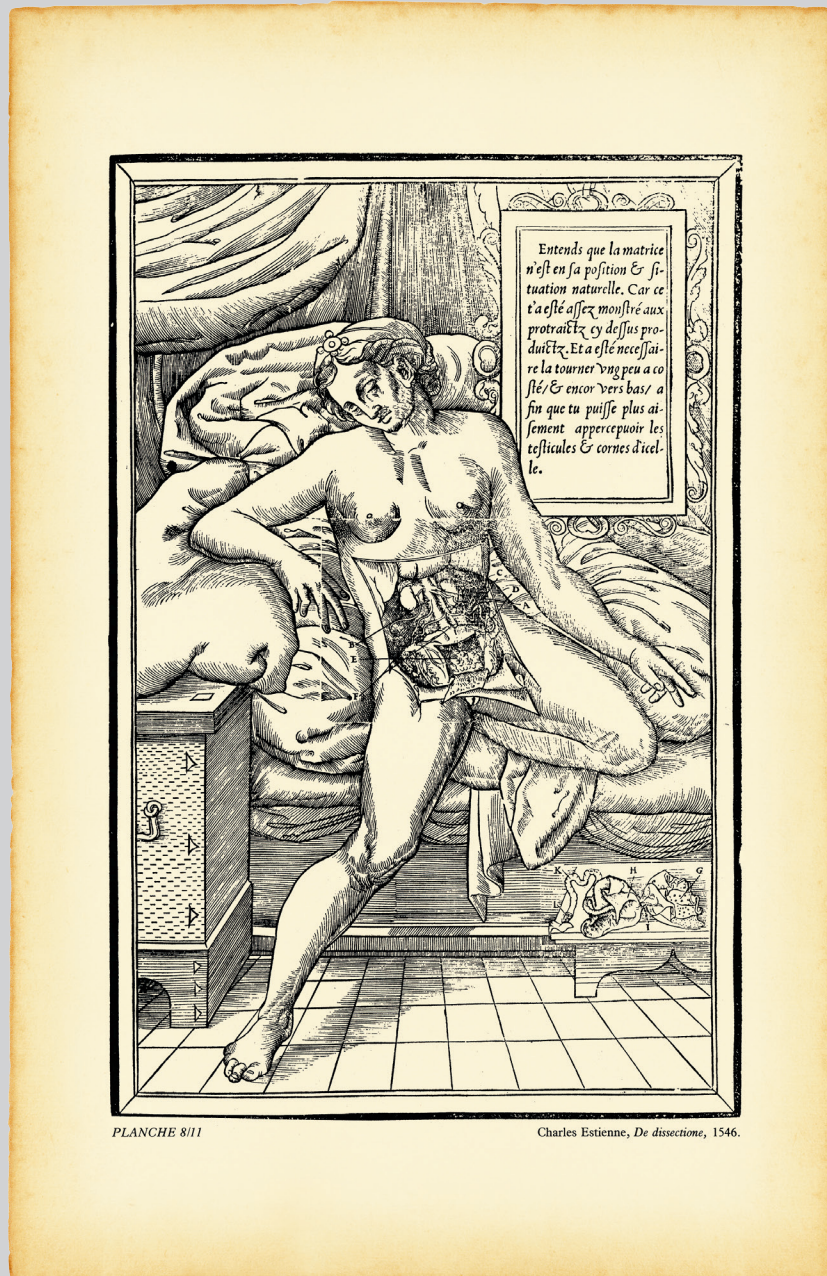
NEFROMEDIA

Vol 7

2017

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.



UF-hastigheten påverkar mortaliteten ♦ Självlokalisering PD-katetrar
Ger längre dialyser ett längre liv? ♦ Lågt blodtryck bäst vid njursvikt
Kaliumrik kost har gynnsamma effekter ♦ Zoster-vaccin vid njursjukdom

Hög ultrafiltrationshastighet har samband med ökad mortalitet

Ett vanligt problem på en dialysmottagning är att patienter har för mycket vatten i kroppen. Det innebär att en stor mängd vätska behöver avlägsnas med ultrafiltration (UF) under dialysen. En ny undersökning visar att hög UF-hastighet har samband med ökad mortalitet. Adj prof Gregor Guron sammanfattar studien.

Att optimera dialyspatientens volymsstatus är svårt av flera skäl. Det är svårt att mäta extracellulärvolym och att fastställa ideal torrsvikt. Dessutom kan det många gånger vara komplicerat att uppnå torrsvikten. Behov av hög ultrafiltrationshastighet (UF-hastighet) är ett vardagligt kliniskt problem och leder inte sällan till att patienten får blodtrycksfall och mår dåligt under behandlingen. Nu kommer alltmer data som visar på ett samband mellan hög UF-hastighet och "hårda" kliniska utfallsmått som mortalitet. I USA har det förslagits att man ska införa en maximal nivå på UF-hastighet som ett kvalitetsmått.

Samband mellan UF-hastighet och mortalitet

Sambandet mellan UF-hastighet och mortalitet undersöktes hos 118 394 HD-patienter i USA i en retrospektiv observationsstudie. Inklusionskriterier var en ålder över 18 år, behandling med dialys

längre än 90 dagar och att behandlingen gavs på en dialysmottagning, dvs patienter med hem-behandling var inte inkluderade.

En brist i studien var att man inte hade data på patienternas diures och renal restfunktion. För att delvis korrigera för detta gjorde man en subgruppsanalys av patienter med dialysbehandling under mer än fyra år, en grupp vars renala restfunktion antogs vara obefintlig.

Genomsnittlig ålder vid studiestart var 61 år, 55 % var män, 52 % hade diabetes, 38 % var svarta och 16 % hispanics, dvs med ursprung i spansktalande länder i Mellan- och Sydamerika. De statistiska analyserna innefattade komplexa regressionsmodeller där man korrigerade för en lång rad variabler, bland annat demografiska mått, övriga sjukdomar, urea-clearance och blodtryck.

Statistiskt säkerställt samband

När man studerade UF-hastighet som en kontinuerlig variabel fann man ett statistiskt säkerställt samband mellan ökad UF-hastighet och högre mortalitetsrisk. För varje ökning av UF-hastigheten med 1 ml/kg/h så steg mortalitetsrisken med 3 %. Intressant var att detta samband sågs redan från relativt låga nivåer på UF-hastigheten, från 6 ml/kg/h, vilket motsvarar en UF-hastighet på 420 ml/h för en patient på 70 kg.

Hos patienter med en UF-hastighet över 13 ml/kg/h var mortalitetsrisken 31 % högre än hos de med en UF-hastighet under 13 ml/kg/h. Värdena var likartade för hela gruppen jämfört med subgruppen med en dialysduration längre än fyra år, vilket talade för att restfunktionen inte hade någon större påverkan på sambandet. Hos alla studerade subgrupper sågs samma resultat; högre UF-hastighet hade samband med ökad mortalitet. Vidare fann man att

UF-hastighet normerat för kroppsvikt bättre kunde förutsäga mortalitet än UF-hastighet normerat för kroppsyta eller BMI.

Inget svar på frågan om bakomliggande mekanismer

Studien ger inget svar på mekanismerna bakom sambandet mellan UF-hastighet och mortalitet. En begränsning i studien var att man saknade uppgifter om dödsorsak, dvs enbart "all-cause" mortalitet rapporterades, vilket försvårar tolkningen. Då UF-hastigheten är en direkt följd av viktuppgången mellan behandlingarna så är det logiskt att tänka sig att ökad salt- och vatten-retention leder till belastning på hjärta och kärl och ökad kardiovaskulär morbiditet. Men det är också möjligt att hög UF-hastighet i sig utövar skadliga effekter, bland annat genom att orsaka nedsatt blodcirkulation i hjärta, hjärna och mag-tarmkanalen under behandlingen.

Intressant var att författarna fann ett dos-respons-samband mellan antalet dialysbehandlingar med hög UF-hastighet och mortalitet; fler behandlingar med hög UF-hastighet var associerat med ökad risk. Dos-respons-sambandet antyder att hög UF-hastighet i sig kan ha bidragit till den ökade mortaliteten.

Sammantaget visar resultaten ett tydligt samband mellan högre UF-hastighet och ökad mortalitet i en stor retrospektiv observationsstudie. Resultaten bör föranleda randomiserade kontrollerade studier där effekterna av olika UF-hastigheter kan fastställas.

Studien ger stöd för att vi fortsatt ska lägga kraft på att minimera interdialytiska viktuppgångar, bland annat genom att sänka natrium i dialysatet, använda diuretika och minska patientens saltintag.

Källa: Assimon M et al. *Am J Kidney Dis* 2016; 68: 911–922.



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

Ansvarig utgivare: VD Fredrik Gustafsson
Redaktör: Dr Nils Grefberg
Redaktion: Prof Stefan H Jacobson
 Adj prof Gregor Guron
 Dr Mattias Tejde
 Leg. sjuksköterska
 Eva Ingvarsdotter
 Fresenius Medical Care
 Sverige AB
 Box 458
 S-192 51 Sollentuna
Telefon: 08-594 77 600
Fax: 08-594 77 620
Epost: sverige@fmc-ag.com
Hemsida: freseniusmedicalcare.se
 ISSN-1652-2710 Digital Center AB 2017

Långa nattliga dialyser ger lägre risk för mortalitet enligt ny studie

Dialyspatienternas höga mortalitet gör att vi ständigt måste ställa frågan om hur dialysbehandlingen kan förbättras. Bör HD ges oftare eller är långa behandlingar det rätta svaret? Prof Stefan Jacobson diskuterar frågan med resultaten av nya undersökningar som utgångspunkt.

Trots att behandling med HD utvecklats med ny apparatur och nya filtertyper det senaste decenniet har överlevnaden i dialys endast minskat marginellt. I Sverige, och på många andra håll i världen, är den årliga mortaliteten fortfarande cirka 15–20 %.

Kan hög dialysdos ge minskad risk?

Flera observationsstudier har indikerat att en högre dialysdos medför en minskad risk för död, men kontrollerade randomiserade studier har inte kunnat bekräfta detta. Likaledes har andra studier visat att kortare dialystider är förenat med en ökad risk. Detta har medfört att läkare och sjuksköterskor försökt utveckla andra sätt att förbättra resultaten genom att t ex behandla med högpermeabla filter, ge hemodiafiltration (HDF), öka dialysfrekvensen och erbjuda HD eller PD i hemmet.

Trots att hem-HD ger möjlighet till mer flexibel och mer frekvent dialys samt längre behandlingstider har bara en liten andel av alla patienter valt alternativet HD i det egna hemmet.

Dialys nattetid inget nytt

Lång dialys nattetid under 6–8 timmar tre gånger per vecka på dialysmottagning är ingen ny behandlingsform. Den förbättrar eliminationen av uremiska toxiner och medger möjlighet till långsammare ultrafiltration, vilka bägge är positivt för patienten. Behandlingen innebär också en möjlighet att efter sömn på dialysmottagningen gå till arbete, utbildning eller annan aktivitet. Dessutom ger behandlingsformen möjlighet till bättre utnyttjande av lokaler, apparatur och resurser under hela dygnet på ett kostnadseffektivt sätt.

Flera nyligen publicerade observationsstudier har visat att patienter med långa dialyser har mindre behov av sjukhusvård, bättre kontroll av blodtryck

och elektrolyter och att de får mindre hjärtpåverkan. Det har dock varit svårt att genomföra kontrollerade randomiserade studier med tillräckligt många patienter för att på ett säkert sätt utvärdera effekten av dialys under 6–8 timmar jämfört med traditionell behandling under cirka 4 timmar per gång.

Representativ grupp dialyspatienter

I en nyligen publicerad studie ingick en representativ grupp amerikanska dialyspatienter.¹ Av dessa fick 1206 dialys 6–8 timmar (i medeltal 399 min per dialys) tre gånger per vecka. De jämfördes med 111 707 patienter som fick konventionell behandling i form av cirka 3,5 timmar (i medeltal 211 min per dialys). Med avancerade statistiska modeller och justeringar kunde man visa att de patienter som fick långa nattliga dialyser hade signifikant lägre risk att avlida (6,4 dödsfall per 100 patientår) jämfört med dem som fick konventionell dialys (14,7 dödsfall per 100 patientår).

Risken att avlida var 33 % lägre efter justeringar för en rad olika faktorer. Av de patienter som behandlades med långa dialyser var det så stor andel som 44 % som vid något tillfälle bytte till konventionell behandling under en period på tre månader.

Vad kan förklarar den lägre risken?

Vilka kan mekanismerna vara som förklarar den lägre risken vid långa dialyser? Tidigare studier har visat att vänsterkammarens massa minskar och att myokardfunktionen förbättras hos patienter med långa dialyser. Vänsterkammarförstoring är en känd riskfaktor för mortalitet. Långa dialyser medger också möjlighet till långsam ultrafiltration vilket i sin tur ger en bättre blodtrycks kontroll och hemodynamisk stabilitet och därmed en mer säker behandling. Andra studier har visat att eliminationen av fosfat, som är

en etablerad riskfaktor för mortalitet vid dialys, förbättras av långa behandlingar. Fosfat är dessutom en viktig komponent i begreppet Chronic Kidney Disease–Mineral Bone Disorder (CKD-MBD) i vilket riskfaktorn kärlstelhet ingår som en viktig komponent. Dessutom har långa dialysbehandlingar visat bättre effekt i att minska koncentrationen av uremiska toxiner, inklusive de med högre molekylvikt.

Undersökningen är en observationsstudie

Eftersom den aktuella undersökningen är en observationsstudie finns flera potentiella felkällor som försvårar bedömningen och ökar risken för feltolkning. Bland annat skiljde sig gruppen som hade långa dialyser från den som hade konventionell behandling genom att patienterna var yngre, hade högre kroppsvikt och också mindre ofta diabetes och hjärt-kärlsjukdom.

Möjligheten till långa dialyser nattetid kanske också attraherar yngre arbetsföra patienter med god motivation, vilket kanske också kan innebära att de följer ordinationer och medicinering bättre än de med konventionell behandling. De som valde långa dialyser hade kanske haft lika god överlevnad om bara vanlig behandling stått till buds.

Möjligen var det också så att de enheter som erbjöd långa dialyser nattetid valde ut personer med få medicinska besvär och med komplikationsfria behandlingar, eftersom personaltätheten är lägre nattetid än under dagtid. Likaledes kanske de enheter som erbjuder denna flexibilitet i sin behandling också ur andra aspekter ger vård med högre kvalitet och säkerhet än mottagningar som bara erbjuder konventionell dialys dagtid. Även om de kvalificerade statistiska metoderna justerar för mycket av detta kan man inte vara säker på att så verkligen är fallet i observationsstudier.

Den största studien i sitt slag

Studien har också flera styrkor. Det är den största i sitt slag och dessutom var det tydliga skillnader i behandlingstid mellan grupperna.

Fortsättning sid 7

Kort rapport

Lägre blodtrycksmål vid njursvikt kan förbättra överlevnaden

MDRD-studien (Modification of Diet in Renal Disease) och AASK-studien (African American Study of Kidney Disease and Hypertension) var två randomiserade och kontrollerade amerikanska studier som bland annat undersökte effekten av olika blodtrycksnivåer (låg jämfört med standard) på progress av njurskada. Båda studierna, som nu är mer än 15 år gamla, var negativa; lågt målblodtryck bromsade inte försämringen av njurfunktionen. I en nyligen publicerad artikel har man följt upp deltagarna i undersökningarna fram till 2012 och studerat utveckling av terminal njursvikt och mortalitet.¹

AASK-studien inkluderade 1094 afro-amerikaner med hypertensiv nefropati och GFR 20–65 ml/min/1,73m². I MDRD-studien inkluderades 840 patienter med GFR 13–55 ml/min/1,73m². Majoriteten var vita och hade njursjukdom som inte var orsakad av diabetes. Patienterna följdes i cirka 2–4 år inom studierna. Under interventionsperioden uppnådde man i AASK-studien blodtryck på 128/78 respektive 141/86 mm Hg i genomsnitt och i MDRD-studien 126/77 respektive 133/80 mm Hg. Efter det att studierna avslutats släpptes blodtrycksbehandlingen fri och man får anta att skillnaderna i blodtryck mellan grupperna suddades ut.

Långtidsuppföljningen av MDRD-studien har publicerats separat.² Sammantaget hade gruppen som behandlats till låga blodtryck 18 % lägre risk för död, jämfört med standard-gruppen. Skillnaden var statistiskt signifikant. Det var däremot ingen skillnad avseende risken att utveckla terminal njursvikt.

Uppföljningen av AASK-patienterna visade ingen skillnad mellan grupperna gällande risken för terminal njursvikt. Efter att man gjort justeringar för vissa skillnader mellan grupperna i kardiovaskulära riskfaktorer vid studiestart fann man att risken för död var 19 % lägre i gruppen som behandlats till låga blodtryck, jämfört med standard-gruppen. Även denna skillnad var statistiskt säkerställd.

Författarna gjorde också en metaanalys av resultaten från de båda studierna och fann, inte oväntat, att behandling till lägre blodtryck minskade risken för död men inte hade någon signifikant effekt på risken för utveckling av terminal njursvikt.

Sammantaget visar resultaten från långtidsuppföljning av MDRD- och AASK-studien att lägre blodtrycksmål, under 130/80 mm Hg, inte minskade risken för terminal njursvikt men förbättrade överlevnaden.

Kommentar: En uppenbar brist med studien är att det saknas uppgifter om blodtrycksnivåer efter det att de ursprungliga studierna avslutats. Det är också svårt att översätta resultaten till dagens situation och svenska förhållanden. Tillsammans med SPRINT-studien, som inkluderade ett stort antal patienter med kronisk njursvikt, ger långtidsuppföljningen av MDRD-studien stöd för att lägre blodtrycksmål förbättrar överlevnaden hos patienter med kronisk njursjukdom.

1. Ku E et al. *J Am Soc Nephrol* 2017; 28: 671–677.
2. Ku E et al. *Kidney Int* 2015; 87: 1055–60.

Självlökaliserande PD-katetrar ger lägre risk för utflödesobstruktion

Vid behandling med PD är utflödesobstruktion ett allvarligt problem. Fenomenet förklaras oftast av att omentet har blockerat PD-katetern. För att återfå kateterfunktionen krävs reposition, vilket kan ske genom interventionell radiologi, laparoskopi eller med reoperation, dvs ett kirurgiskt ingrepp. Problemet förebyggs genom att PD-katetern placeras med spetsen i bukhålans lägsta punkt; fossa Douglasi, men trots detta är omentangrepp vanliga.

Redan på 1990-talet kom den första PD-katetern med metalltyngd i änden. Syftet är att tyngden ska förmå kateterspetsen att ligga kvar i fossa Douglasi. Man valde metallen volfram, som på engelska heter tungsten. Sedan dess har katetern kallats "tungstenskater" men det vanligaste namnet i vetenskaplig litteratur är "self-locating catheter". Resultaten har varit uppmuntrande i observationsstudier och de senaste åren har två randomiserade studier presenterats.

Den första studien gjordes i Umeå där man inkluderade 61 patienter varav

29 lottades till att få en självlökaliserande PD-kateter och 32 fick en vanlig kateter. Dialysen startades direkt efter operationen. Flödesobstruktion som ledde till reoperation drabbade ingen av patienterna som fått en självlökaliserande PD-kateter men sju av dem som fått en vanlig kateter. Skillnaden var statistiskt säker.

Den andra studien kommer från Spanien och innefattade 78 patienter varav 40 randomiserades till att få en självlökaliserande PD-kateter och 38 till att få en vanlig. Här väntade man med dialysstart sex veckor i genomsnitt. Även i denna studie var det en fördel med de självlökaliserande katetrarna, fyra av dessa behövde reposition eller reoperation pga obstruktion mot åtta av de vanliga katetrarna. Även i denna studie var skillnaden statistiskt signifikant.

I båda dessa studier konkluderar forskarna att självlökaliserande PD-katetrar minskar risken för utflödesobstruktion.

Källor: Stegmayr B et al. *Medicine* 2015; 94(48): e2083.
Camel J et al. *Perit Dial Int* 2016; 36: 52–59.

Flera miljoner dödsfall i världen på grund av utebliven dialys

I förra numret av Nefromedia refererades en rapport från The Global Burden of Disease Study (GDB), ett projekt inom WHO, som visade att antalet dödsfall av njursvikt ökar i världen. De flesta orsakas av hypertoni och/eller diabetes. Många patienter är offer för den epidemi av fetma, diabetes och högt blodtryck som drabbat många av världens fattigare länder och som är ett resultat av att traditionella levnadsvanor ersätts av en mer västerländsk livsstil.

Kronisk njursvikt kan behandlas med dialys och transplantation, men tillgången till sådan behandling är ojämnt fördelad över världen. Hur många som avlider i njursvikt utan att erbjudas behandling är inte känt. Nu har forskare vid ett institut för global hälsa i Australien studerat frågan och publicerat resultaten i *The Lancet*.

Forskarna samlade in data över njursjukvård från olika register och databaser. För länder utan fungerande statistik beräknades förekomsten av njursvikt med statistiska metoder. Olika avancerade matematiska modeller användes för att beräkna skillnaden mellan behov och tillgång vad avser dialys och

transplantation. Man gjorde även en uppskattning av hur stort behovet av dialys och transplantation kommer att vara år 2030.

År 2010 behandlades 2,6 miljoner patienter med terminal njursvikt i världen, varav 78 % med dialys och 22 % med transplantation. Behovet var dock betydligt större. När forskarna använde olika statistiska modeller fann man att det faktiska behovet var mellan 4,9 och 9,7 miljoner, vilket innebär att det under 2010 inträffade flera miljoner dödsfall som hade kunnat förhindras om det funnits tillgång till dialys. Störst skillnad mellan behov och tillgång noterades i Asien och Afrika.

Antalet patienter som behandlas med dialys och transplantation kommer att öka och 2030 beräknas 5,4 miljoner vara i behandling. Den största ökningen kommer sannolikt att ske i Asien.

Slutsatsen blev att studien pekar på behovet att utveckla billiga alternativ för behandling av kronisk njursvikt och vikten av förebyggande åtgärder mot njursjukdomar.

Artikeln kommenteras i samma nummer av *The Lancet*. I inledning påpekas att kronisk njursvikt nu är den 18:e dödsorsaken i världen. En faktor bakom det snabbt ökande antalet patienter med kronisk njursvikt är, paradoxalt nog, den globalt sett förbättrade ekonomin. Ökat välbefinnande leder till att fler uppnår hög ålder. Många människor bor nu i städer och har ohälsosamma levnadsvanor som resulterar i fetma, diabetes och högt blodtryck. Ledarförfattarna påpekar också att ett land med stigande bruttonationalprodukt förbättrar sin förmåga att erbjuda invånare med kronisk njursvikt behandling med dialys och transplantation.

Även ledarförfattarna rekommenderar prevention, t ex screening av albuminuri med urinstickor och ökad användning av ACE-hämmare. Vidare framhåller man vikten av att ha välfungerande program även för konservativ uremivård samt palliativ behandling som alternativ till dialys för patienter med kronisk njursvikt och kort förväntad överlevnad.

Källor: Liyanage T et al. Lancet 2016; 385: 1975–1982. Coresh J, Jafar T. Lancet 2016; 385: 1926–1928.

Bör patienter med kronisk njursvikt vaccineras mot herpes zoster?

Kronisk njursvikt medför defekter i immunsystemet. Studier har visat en ökad frekvens av bältros (herpes zoster) i denna grupp av patienter. Vaccin mot bältros (Zostavax) har funnits på marknaden i flera år, men användningen är inte så stor eftersom långtidseffekten är ifrågasatt. Det finns inga nationella riktlinjer i Sverige. Myndigheten Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (TLV) har beslutat att Zostavax inte ska ingå i läkemedelsförmånen. TLV:s bedömning är att den höga kostnaden inte motsvarar nyttan med vaccinet. Stockholms läns läkemedelskommittés expertråd för vaccinationer rekommenderar att patienter som har stor risk för allvarlig bältrossjukdom vaccineras. Dit räknas de med planerad immunosuppressiv behandling. Frågan uppstår hur man ska betrakta kronisk njursjukdom i det avseendet.

Nyligen publicerades en stor registerstudie från USA. Där ingick 776 000 personer som alla var över 65 år. Av dessa hade 183 000 kronisk njursvikt, de flesta i stadium 3. I studien hade man tillgång till data om bältrosvaccination och insjuknande i bältros. För de njursjuka var risken att drabbas av bältros nästan dubbelt så hög om de var ovaccinerade; 11,4 per 1000 personår, jämfört med 6,4 per 1000 personår bland dem som fått vaccin. De njurfriska hade något färre bältrosepisoder men en liknande effekt av vaccinet.

Bältros kan i efterföljandet leda till svåra smärtor, så kallad postherpetisk neuralgi. Enligt författarna var studien inte tillräckligt stor för att värdera vaccinets effekt mot postherpetisk neuralgi. Vaccineffekten hos studiedeltagare i dialys kunde inte fastställas eftersom antalet bältrosinsjuknanden var för litet i den gruppen.

Författarnas slutsats blev att vaccination mot zoster minskar risken att insjukna för äldre patienter med kronisk njursvikt. De föreslår att fler patienter i denna grupp vaccineras.

Kommentar: Bältrosvaccinets effektivitet är ungefär lika stor för njursjuka som för njurfriska, men i absoluta tal är det inte så imponerande; man måste vaccinera cirka 200 njursjuka för att förhindra ett bältrosinsjuknande per år. Man bör beakta att den aktuella studien inte är randomiserad. Det krävs alltså att nya

väljorda undersökningar genomförs för att fastställa om vaccination mot zoster bör rekommenderas till patienter med kronisk njursvikt.

I avvaktan på nya studier i ämnet förefaller det rimligt att varken rekommendera eller avråda patienter med njursvikt att vaccinera sig.

Källa: Langan S et al. Nephrol Dial Transplant 2016; 31: 2095–2098.

Ny grupp läkemedel kan skydda njurarna vid diabetes typ 2

Läkemedel av typ SGLT2-hämmare (Sodium-glucose Cotransporter 2) är en relativt ny klass av perorala preparat vid typ 2-diabetes. De sänker blodsockret genom att minska tubulär reabsorption av glukos i njuren. Effekten blir ökad utsöndring av både glukos och natrium samt viktneidgång och viss blodtrycks-sänkning. Förra året publicerades EMPA-REG-studien som visade njurskyddande effekter av SGLT2-hämmaren empagliflozin.¹ Diskussioner har förts om det rör sig om en klass-effekt av läkemedelstypen eftersom det finns fler SGLT2-hämmaren på marknaden.

I en nyligen publicerad artikel jämfördes SGLT2-hämmaren canagliflozin (T Invokana) mot glimepirid (t ex T Amaryl) hos patienter med typ 2-diabetes med metformin som basbehandling.² Resultaten är baserade på efteranalyser av data från CANTATA-SU-studien, vars primära målsättning var att studera effekten av canagliflozin på blodsockerkontroll mätt som HbA_{1c}. Studien var randomiserad, dubbel-blind och inkluderade 1450 patienter som följdes under två år. Exklusionskriterier var eGFR under 55 ml/min/1,73m² eller s-kreatinin över 124 µmol/l för män eller över 115 µmol/l för kvinnor. Av patienterna medicinerade 60 % med RAS-blockerare.

Den årliga nedgången i eGFR för glimepirid-gruppen var 3,3 ml/min/1,73m² medan nedgången för canagliflozin 100 mg/dag och 300 mg/dag, var 0,5 respektive 0,9 ml/min/1,73m². Förlusten av eGFR var signifikant lägre för båda canagliflozin-grupperna, jämfört med glimepirid. Hos patienter med ökad albuminuri vid start sänkte canagliflozin 100 mg/dag och 300 mg/dag u-albumin/kreatinin-kvoten signifikant med 32 % respektive 49 %, jämfört med glimepirid.

Fortsättning sid 7

Är ett lågt intag av salt och kalium farligare än ett högt intag av salt?

En allmänt spridd uppfattning är att kosten innehåller för mycket salt, vilket leder till hypertoni och hjärt-kärlsjukdom. Men nya studier tyder på att ett lågt intag av salt och kalium kan vara ett större hot mot folkhälsan än ett högt saltintag. Nefromedias redaktör sammanfattar aktuella undersökningar.

Nefromedia har tidigare refererat artiklar om salt i kosten och risken för njur- hjärt- och kärlsjukdom. The Prospective Urban Rural Epidemiology (PURE) Study (se Nefromedia 2014 vol 6 nr 4 på: www.freseniusmedicalcare.se) kom till slutsatsen att högt intag av salt leder till stegrat blodtryck vilket globalt sett orsakar 1,6 miljoner dödsfall per år. Men PURE visade också att ett högt intag av kalium är förenat med lägre blodtryck.

Många experter anser att kosten innehåller för mycket salt och hälsovårdsmyndigheter i olika länder driver frågan om ett minskat intag, bland annat genom att försöka påverka livsmedelsindustrin att tillsätta mindre salt. Men det finns även forskare som ifrågasätter detta och påpekar att det vetenskapliga underlaget är bristfälligt. Nya undersökningar talar för att lågt intag av salt och kalium kan vara ett större hot mot folkhälsan än högt saltintag.

Forskningsinstitutioner i olika världsdelar

En artikel i The Lancet har belyst frågan om salt i kosten.¹ Studien är ett samarbete mellan forskare från universitet och forskningsinstitutioner i olika världsdelar. Utgångspunkten var att tidigare studier visat ett U-format samband mellan saltintag, mätt som utsöndringen av natrium i urinen, och risken för kardiovaskulär sjukdom, alltså att både högt och lågt saltinnehåll i kosten leder till ökad risk. Frågeställningen i den nu aktuella undersökningen var om denna risk påverkas om individen har normalt eller högt blodtryck.

Med data från fyra stora studier i ämnet, bland andra PUREE och EpiDREAM, kunde forskarna identifiera individer för vilka det fanns uppgift om både saltintag och blodtryck. Kostens innehåll av salt beräknades med hjälp av

utsöndringen i urinen av natrium (1 gram natrium motsvarar cirka 2,5 gram NaCl, dvs koksalt).

Materialet bestod av 133 118 personer från 49 länder med åldern 55 år i genomsnitt. Av dessa hade 63 559 hypertoni och 69 559 hade normalt blodtryck. Effektmåttet var död och allvarlig hjärt-kärlsjukdom. Uppföljningen var 4,2 år.

Högre saltintag gav högre blodtryck

Forskarna fann att ett högre saltintag var förenat med högre systoliskt blodtryck hos patienter med hypertoni. För varje gram ökat natriumintag steg det systoliska blodtrycket med 2 mm Hg. Ökningen var signifikant större än för individer utan hypertoni, vars systoliska blodtryck steg med 1,2 mm Hg per gram ökat intag av natrium. Individer med hypertoni och natriumintag över 7 gram eller under 3 gram per dag hade ökad risk för död och hjärt-kärlsjukdom, jämfört med dem med ett intag på 4–5 gram per dag. För individer med normalt blodtryck var ett högt saltintag inte förenat med ökad risk medan ett intag under 3 gram per dag gav en statistiskt säkerställd ökning av risken för död och hjärt-kärlsjukdom.

Slutsatsen blev att ett högt saltintag leder till ökad risk för individer med högt blodtryck men inte för dem med normalt blodtryck. Lågt saltintag leder till ökad risk för död och hjärt-kärlsjukdom oavsett om hypertoni föreligger eller ej. Åtgärder som har som mål att minska kostens innehåll av salt bör inriktas på individer med hypertoni.

Kommentar i The Lancet

Undersökningen kommenteras i samma nummer av tidskriften.² Man påpekar att olika hälsomyndigheter drivit frågan om ett minskat intag av salt i kosten, något som nu bör omprövas. Arbetet bör i stället inriktas på den del

av befolkningen som har högt blodtryck. Avslutningsvis påpekar man att natriumjonen har en lång rad viktiga funktioner i kroppen och att det därför inte är överraskande att ett lågt intag av salt är förenat med ökad risk för död och hjärt-kärlsjukdom.

Analys av data från MDRD

Den stora amerikanska undersökningen Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) genomfördes i början av 1990-talet och det omfattande materialet har använts i en rad efteranalyser. I den ursprungliga studien ingick 840 vuxna individer med kronisk njursvikt i CKD-stadium 2, 3 och 4. I den nu aktuella analysen ingick 812 deltagare för vilka intaget av kalium via kosten kunde beräknas med hjälp av dygnsutsöndringen av kalium i urinen.³ Effektmåttet var död oavsett orsak och utveckling av njursjukdom i slutstadiet, definierad som start av dialys eller njurtransplantation. Uppföljningstiden beträffande njursvikt var 6,1 år och för mortalitet var uppföljningstiden 19,2 år.

Forskarna fann ett statistiskt säkerställt samband mellan högre intag av kalium och lägre mortalitet. Risken för njursvikt i slutstadiet påverkades inte av kaliumintaget. Slutsatsen av efterundersökningen av data från MDRD blev att högre urinutsöndring av kalium var förenat med minskad risk för mortalitet men inte för njursvikt i slutstadiet.

Undersökning från Nederländerna

Leder en kost med mycket salt till ökad risk för njursvikt? Frågan har belysts i en studie från Nederländerna där man analyserat data från undersökningen Prevention of Renal and Vascular End-Stage Disease, PREVEND.⁴ Det var 5 315 njurfriska holländare med åldern 28–75 år vid studiens start, för vilka utsöndringen av kalium och natrium mättes i två dygnsmängder urin under åren 1997–1998 och 2001–2003. Effektmåttet var njursvikt definierad som utveckling av eGFR under 60 ml/min per 1,73 m² eller albuminuri över 30 mg per dygn, eller bägge. Under uppföljningstiden, som var 10 år, utvecklade 872 individer kronisk njursjukdom.

Lågt intag av kalium gav ökad risk för kronisk njursvikt

Efter att ha analyserat materialet och justerat det för en rad riskfaktorer, t ex rökning, hypertoni och diabetes, fann forskarna att det inte förelåg något samband mellan saltintaget, mätt som utsöndringen av natrium, och risken att utveckla njursvikt. Däremot noterades ett statistiskt signifikant samband mellan lågt intag av kalium och risk för kronisk njursvikt. Varje 21 mmol/dygn minskning av kaliumutsöndringen i urinen var förenat med 16 % högre risk för kronisk njursvikt. Slutsatsen blev att det inte finns något samband mellan högt intag av salt och risken för njursvikt medan en kost med lågt innehåll av kalium leder till en ökad risk.

I diskussionen påpekar författarna att de bakomliggande mekanismer som gör att högre intag av kalium leder till minskad risk för kronisk njursvikt är okända. De spekulerar bland annat i att kalium kan ha betydelse för blodcirkulationen i njurarna. Man anser också att hälsovårdsmyndigheter bör ha strategier för att öka befolkningens konsumtion av kaliumrika livsmedel.

Av de refererade studierna att döma är det dags att ifrågasätta behovet av en minskning av kostens innehåll av salt för den allmänna befolkningen. För patienter med hypertoni finnas det dock skäl att rekommendera återhållsamhet. För befolkningen som helhet kan ett ökat intag av kaliumrika födoämnen såsom mjölkprodukter, potatis, grönsaker och frukt, rekommenderas.

MDRD är en observationsstudie

Efterundersökningen av data från MDRD är intressant men bör tolkas med försiktighet eftersom det är en observationsstudie. Ett högt intag av kaliumrika livsmedel, t ex frukt och grönsaker, kan tyda på sunda levnadsvanor även i övrigt, vilka kan leda till minskad risk för t ex hjärt-kärlsjukdom. En annan studie har visat ett samband mellan hälsosam kost och minskad risk för kronisk njursvikt. Se Kort rapport Extra i Nefromedia vol 7 nr 5 på: www.freseniusmedicalcare.se

Källor: 1. *Mente A et al. Lancet* 2016; 388: 465–475.
2. *O'Brien E. Lancet* 2016; 388: 439–440.
3. *Leonberg-Yoo A et al. Am J Kidney Dis* 2017; 69: 341–349.
4. *Kieneker L et al. Kidney Int* 2016; 90: 888–896.

Fortsättning: Långa dialyser

Det kan förklara skillnaderna i resultat. En annan styrka var att alla patienter fick sin dialysdos genom behandling tre gånger per vecka utan att frekvensen dialys, såsom daglig dialys, påverkade resultaten. De statistiska modellerna anses också vara väldigt robusta.

Stora kontrollerade och randomiserade studier behövs

Naturligtvis behöver vi stora kontrollerade och randomiserade studier för att klarlägga om nattliga dialysbehandlingar under 6–8 timmar tre gånger per vecka ger bättre överlevnad än konventionell behandling. Uppskattningsvis behöver fler än 3000 dialyspatienter inkluderas i en sådan studie som bör pågå under minst tre år. Kanske måste antalet patienter vara ännu större eftersom många byter behandlingsform under studiens gång, vilket skedde i den aktuella observationsstudien.

Uppföljning av FHN-studien

En annan undersökning är en uppföljning av FHN-studien (Frequent Hemodialysis Network trial), vilken vi tidigare rapporterat om i Nefromedia. I den nya studien undersöktes om patienter som behandlas med HD sex gånger per vecka har bättre livskvalitet än de som får konventionell behandling tre gånger per vecka.²

Gruppen patienter med frekvent HD fick antingen behandling dagtid eller nattetid. Efter ett års behandling upplevde patienterna med frekvent dialys signifikant bättre allmän hälsa och kortare tid till återhämtning efter dialys än de med konventionell behandling.

Dialysbehandling bör alltid vara individualiserad

All dialysbehandling bör vara individualiserad och anpassad efter varje patients behov. Dialysmottagningar bör informera blivande patienter om alla de olika behandlingsmöjligheter som finns tillgängliga, inklusive frekvent HD, hem-HD, CAPD och APD, liksom om långa nattliga behandlingar. I den bästa av världar skulle enheterna kunna erbjuda patienterna att pröva sådana alternativ och välja behandling utifrån preferens.

Källor: 1. *Rivara MB et al. Kidney Int* 2016; 90: 1312–1320.
Wald R, Perl J. Kidney Int 2016; 90: 1146–63 (kommentar).
2. *Garg AX. Kidney Int* 2017; 91: 746–54.

Fortsättning: Canagliflozin

Effekterna av canagliflozin på eGFR och albuminuri kunde inte förklaras av effekter på blodglukos eftersom grupperna uppnådde likartade värden på HbA_{1c}. Canagliflozin sänkte systoliskt blodtryck med 2 till 5 mm Hg jämfört med blodtrycket vid studiens start. Efter justering för skillnader i blodtryck kvarstod de signifikanta effekterna av canagliflozin på både eGFR och albuminuri.

Sammantaget bromsade canagliflozin förlusten av eGFR och minskade graden av albuminuri, jämfört med glimepirid hos patienter med typ 2-diabetes. Resultaten ska tolkas försiktigt eftersom de baserades på så kallade post hoc analyser, dvs studien var inte primärt konstruerad för att undersöka renala effektmått. Vidare var uppföljningstiden relativt kort och omöjliggjorde analys av kraftfullare effektmått som dubbling av serum-kreatinin eller utveckling av terminal njursvikt.

Resultaten liknar de som tidigare setts med empagliflozin och stärker uppfattningen att SGLT2-hämmare som läkemedelsklass, har njurskyddande egenskaper.

År 2020 beräknas CREDENCE-studien vara avslutad i vilken man primärt kommer att analysera effekterna av canagliflozin på njurarna, jämfört med placebo. Liknande undersökningar med dapagliflozin pågår också.

1. *Wanner C et al. N Engl J Med* 2016; 375: 323–334.
2. *Heerspink HJ et al. J Am Soc Nephrol* 2017; 28: 368–375.

• Kan hälsosam kost minska risken för kronisk njursvikt? Läs Kort rapport Extra i Nefromedia vol 7 nr 5 på: www.freseniusmedicalcare.se

Kort rapport

Extra

Hälsosam kost minskade risken för kronisk njursjukdom

Hur påverkar våra levnadsvanor risken att drabbas av sjukdom? Frågan är ständigt aktuell. Att tobaksrökning ökar risken för cancer och hjärt-kärlsjukdom är alla ense om. Kostens betydelse för utveckling av olika sjukdomar är däremot mer omdebatterad. Nu tyder en stor undersökning på att det kan finnas ett samband mellan en hälsosam kost och minskad risk att drabbas av njursjukdom.

Invånarna i USA har en hög konsumtion av så kallad skräpmat och sötade läskedrycker. De är även hårt drabbade av t ex fetma, högt blodtryck, diabetes typ 2, hjärt-kärlsjukdom och njursvikt. På 1990-talet startade den amerikanska hälsovårdsmyndigheten den stora studien Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH). Syftet med studien var att undersöka om en hälsosam kost har gynnsamma effekter på blodtrycket.

DASH-dieten innebär ett högt intag av frukt, grönsaker, nötter, fisk och mejerivaror med låg fetthalt. Salt mat, rött kött, sötade drycker och sockerrik mat ska undvikas (för detaljer, se www.dashdiet.org).

Den ursprungliga DASH-undersökningen visade att för individer med ett hög-normalt eller måttligt förhöjt blodtryck resulterade DASH-kost i en sänkning av det systoliska blodtrycket med 5,5 mm Hg och en sänkning av det diastoliska blodtrycket med 3,0 mm Hg.

I den nu aktuella analysen av data från DASH ingick 14 882 individer med GFR över 60 ml/min/1,73 m² vid undersökningens start. Med ledning av deltagarnas uppgifter om den dagliga kosten gjordes en bedömning av hur väl de följde DASH-dieten. Effektmåttet var utveckling av kronisk njursvikt, definierad som GFR 60 ml/min eller lägre tillsammans med en nedgång i GFR med 25 % eller mer, jämfört med utgångsvärdet.

Uppföljningstiden var 23 år i genomsnitt. I analyserna tog forskarna hänsyn till kända riskfaktorer såsom rökning, fysisk aktivitet, blodtryck, övervikt och diabetes.

Forskarna fann att 3 720 individer utvecklade njursvikt. De deltagare vars kost bäst uppfyllde DASH-dieten hade 16 % lägre risk att utveckla kronisk njursvikt, jämfört med dem som minst uppfyllde DASH-kosten. Skillnaden var statistiskt signifikant. Slutsatsen blev att en DASH-liknande kost minskar risken att drabbas av kronisk njursjukdom.

Kommentar: Den nu aktuella DASH-undersökningen utmynnar i följande fråga: Är det nyttig mat som leder till lägre risk för njursvikt eller är det en ohälsosam kost med stor andel skräpmat som leder till ökad risk för njursvikt?

Casey M et al. Am J Kidney Dis 2016; 68: 853–861.

Immunoadsorption



Extracorporeal removal of auto-antibodies and immunocomplexes:

Transplantation

- HLA hyperimmunisation (with transplantation of several organs)
- Acute humoral rejection (AHR)

Cardiology

- Dilated cardiomyopathy (DCM)

Haematology

- Haemophilia with inhibitors to factor VIII or IX
- Thrombotic-thrombocytopenic purpura (TTP)
- Chemotherapy-induced haemolytic-uremic syndrome (c-HUS)

Dermatology

- Pemphigus

Nephrology

- Rapid progressive glomerulonephritis (RPGN)
- Goodpasture's syndrome
- Recurrent focal segmental glomerulosclerosis (FSGS)

Neurology

- Guillain-Barré syndrome (GBS)
- Myasthenia gravis (MG)
- Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy (CIDP)

Rheumatology

- Systemic lupus erythematosus (SLE)
- Wegener's granulomatosis



**FRESENIUS
MEDICAL CARE**