

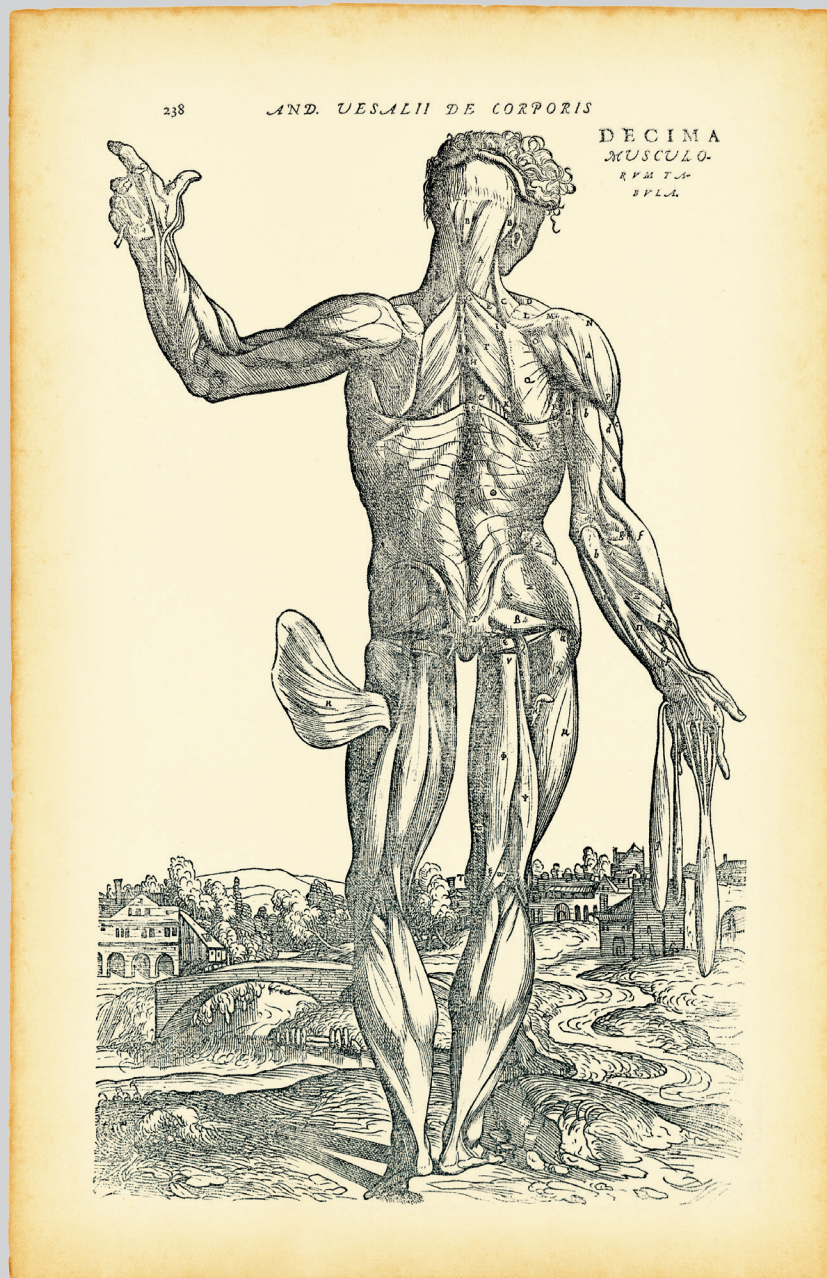
NEFROMEDIA

Vol 7

2017

Nr 6

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 VAS 2017 ♦ Ny tolkning av begreppet adekvat dialys NOAK eller Waran vid njursvikt? ♦ Förbättrad prognos vid diabetes Daglig dialys gav liten effekt på uremiska toxiner ♦ Probiotika vid njursvikt

Ny metod för anläggning av AV-fistel presenterades på VAS-kongressen

Kan man anlägga en AV-fistel utan att skära i patienten? Kan man förebygga restenos med läkemedelsutsöndrande ballong? Kan man gynna fistelutvecklingen med en manschett? Dr Mattias Tejde rapporterar från Vascular Access Society 2017, ett möte där även nya medicintekniska produkter presenterades.

The Vascular Access Society (VAS) håller kongress vartannat år och nu var det Sloveniens vackra huvudstad Ljubljanas tur. Mötet samlade denna gång nästan 500 deltagare. De flesta var från Europa men Asien och Nordamerika var också representerade. Majoriteten var kärllkirurger och som man kan förstå av namnet så var fokus helt och hållet på access för HD.

Val av access inte alltid enkelt

Valet av dialysaccess är inte alltid så enkelt och många faktorer spelar in. Flera föreläsare förordade teamarbete och betonade också starkt att patienten måste delta i besluten. En studie visade nämligen att det som läkare prioriterar, låg mortalitet och få kardiovaskulära komplikationer, kommer långt ner på patienternas prioriteringslista där trötthet och svårigheter att resa är viktigare problem. Det välkända mantrat "Fistula First" gäller ännu men har tonats ned något och en föreläsare förespråkade en

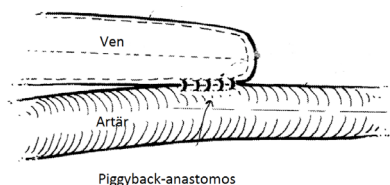
öppnare hållning: "Rätt access till rätt patient i rätt tid".

Äldre patienter använde inte AV-fisteln

Studier har visat att två år efter fisteloperationen har upp till en tredjedel av de äldre patienterna inte använt fisteln pga dödsfall eller att dialysbehov inte uppstått. Det kan därför vara klokare att låta de äldsta vänta med fistelkirurgi till dess att man verkligen ska starta dialys och att man då istället opererar in ett loop-graft av den moderna kvaliteten som tillåter omedelbar kanylering.

Många fistlar utvecklas inte som man önskar. Fistelmognad innebär både att kärlet dilaterar sig och att väggen blir tjockare, arterialiserar. Samtidigt startar ofta en neointimal hyperplasi, en biologisk process som kan leda till stenoser och fistelstopp.

För att minska tendensen till neointimal hyperplasi bör man eftersträva ett laminärt, icke-turbulent flöde. Många fistelstenoser utvecklas nära anastomosen. På mötet diskuterades olika metoder för att åstadkomma ett laminärt flöde precis efter anastomosen. Ett exempel var att venen inte anslöts ända-till-sida utan sida-till-sida fast med stängd ven distalt om anastomosen (se figur).



"Piggyback" gav färre stenoser

Metoden kallas "piggyback" och dess uppfinnare presenterade en studie som jämförde resultaten mellan en grupp patienter som fick fistel med sedvanlig anastomos ända-till-sida och en grupp där metoden "piggyback" användes. Den senare gruppen utvecklade sig-

nifikant färre anastomosnära stenoser i efterförloppet. Man bör dock notera att studien inte var randomiserad.

Manschett som komprimerar cykliskt

Kan man gynna fistelns utveckling genom att stasa venavflödet? Ja, det hävdar en amerikansk forskare som har tillverkat en tämligen enkel batteridriven manschett som anbringas på överarmen och komprimerar cykliskt med 60 mm Hg under 30 sekunder följt av en minuts vila. Manschetten används postoperativt sex timmar per dag i en månad. En pilotstudie visade signifikant ökad diameter i fistelvenen hos de som använt manschetten, jämfört med en kontrollgrupp.

Endovaskulär fistelanläggning stor nyhet

Idag finns det kliniker som skapar AV-fistlar utan att använda öppen kirurgi. Istället tillämpas en angiografisk metod där man går in med en ledare i vardera arteria och vena brachialis och passerar nedom armbågen till arteria och vena ulnaris. Ledarna bränner där ett hål från venen och in i artären, därmed har en AV-fistel skapats.

Vena ulnaris tillhör det djupa vensystemet men är förbunden med de ytliga venerna. Proceduren resulterar i att vena basilica eller cefalica blir fistelven. Flera studier har visat uppmuntrande resultat, t ex har en tysk klinik gjort 16 endovaskulära fistlar utan komplikationer och alla ha fungerat väl. Metoden är dock ny så man bör invänta långtidsresultat innan den blir rutin.

Åtgärder mot stenoser i AV-fisteln

Beträffande behandling av fistelstenos är man idag tämligen överens om att endovaskulär åtgärd, dvs ballongvidgning, är förstahandsalternativet. Diskussionen handlar nu mer om på vilket sätt kärlet ska vidgas. Det har kommit en rad nya produkter inom angiografisk intervention, t ex skärande ballonger, läkemedelsutsöndrande ballonger och stentgraft. Skärande ballonger används men har inte visat någon övertygande fördel i fistelsammanhang.

Fortsättning sid 7



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 548
 S-192 05 Sollentuna
 08-594 77 600
 08-594 77 620
 sverige@fmc-ag.com
Adress:
Telefon:
Fax:
Epost:
Hemsida: freseniusmedicalcare.se
 ISSN-1652-2710 Digital Center AB 2017

Probiotika hade gynnsamma effekter i studie med diabetespatienter i dialys

Bakteriefloran i grovtarmen spelar stor roll för en rad funktioner i kroppen. Det är också i kolon som många uremiska toxiner bildas och tas upp. En ny studie visar att probiotika, dvs bakterier med gynnsamma egenskaper, kan ha flera positiva effekter för diabetespatienter i dialys. Dr Nils Grefberg sammanfattar.

Samspelet mellan tarm och njurar, The Gut-Kidney Axis, har tilldragit sig mycket intresse under de senaste åren. Sambandet mellan tarm och njurar är dubbelriktat. I tarmen bildas uremiska toxiner, t ex indoxylsulfat och p-cresylsulfat. Njursvikt, å sin sida, leder till att tarmens barriär skadas. Vid uremi "läcker" alltså tarmväggen vilket gör att slaggprodukter lättare kommer in i blodet och kan skada kroppen. Dessutom kan blodtrycksfall under dialys ge en tillfällig försämring av blodtillförseln till tarmen, vilket ytterligare försämrar barriären mellan tarminnehållet och blodbanan.

Olika behandlingar har provats

Försök har gjorts att öka eliminationen av uremiska toxiner via avföringen. AST-120 är ett peroralt adsorberande medel baserat på aktivt kol som binder uremiska toxiner i tarmen. Det finns dock ingen klinisk studie som visat tydliga positiva effekter av sådan behandling. Att utveckla metoder som förstärker barriären mellan tarminnehållet och blodbanan har också diskuterats.

Ändrad bakterieflora vid njursvikt

Bakteriefloran i grovtarmen skiljer sig betydligt mellan friska individer och patienter med njursvikt. I en undersökning studerades bakteriesammansättningen hos patienter i dialys och friska personer i samma hushåll, dvs med samma kost. Det fanns stora skillnader i fördelningen av olika mikroorganismer mellan de friska och patienterna med njursvikt. Teorier har funnits om att probiotika eller antibiotika skulle kunna förändra bakteriefloran i grovtarmen så att bildningen av toxiner minskar.

Universitetssjukhus i Iran

Nu har forskare vid ett universitetssjukhus i Iran undersökt effekten av probiotika på HD-patienter med diabetes.

Studien var randomiserad, dubbel-blind och placebokontrollerad. Av de 60 deltagarna hade sex patienter diabetes typ 1, majoriteten hade således diabetes typ 2. Durationen av diabetesjukdomen var i genomsnitt 18 år.

Kapslar med probiotika

Studiedeltagarna lottades till två lika stora grupper. Under 12 veckor behandlades den ena gruppen med kapslar innehållande probiotika i form av *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus casei* och *Bifidobacterium bifidum*. De övriga fick placebokapslar. Med intervjuer kontrollerades att deltagarna inte ändrade kost, diabetesbehandling eller levnadsvanor i övrigt under undersökningsperioden.

Efter 12 veckor jämfördes de två grupperna och man fann att probiotika resulterade i:

- Lägre blodsocker
- Minskad insulinresistens
- Lägre HbA_{1c}
- Minskad oxidativ stress
- Lägre CRP

Skillnaderna var statistiskt signifikanta. Dessutom noterades en förbättring av nutritionsstatus, mätt med metoden Subjective Global Assessment (SGA).

De iranska forskarnas slutsats blev att probiotika har gynnsamma effekter på glukosomsättningen och på markörer för inflammation och oxidativ stress hos diabetespatienter i dialys.

Ledarkommentar i *Kidney International*

Den iranska undersökningen ägnas en ledarkommentar i samma nummer av *Kidney International*. I inledningen påpekar man att det finns fler mikroorganismer i kolon än det finns celler i kroppen och att grovtarmens bakterieflora utgör ett komplicerat ekosystem där de ingående mikroberna omsätts inom 24–28 timmar. Många av mikro-

organismerna är anaeroba och svåra att studera i odling. Med modern molekylärbiologisk teknik ökar nu kunskaperna om kolons mikrobiologi.

Viktiga funktioner för kroppen

Tarmfloran anses ha en rad viktiga funktioner för kroppen, men samtidigt påpekar ledarförfattarna att det finns många individer som har genomgått total kolektomi och som är välmående och lever ett normalt liv trots att de saknar grovtarmen och dess bakterieflora. Beträffande probiotika nämns att de tidigare undersökningar som gjorts ofta inkluderat ett litet antal patienter. Det har även varit svårt att visa att probiotika verkligen förändrat tarmfloran.

Framtida behandlingar kan komma att bestå i att man tillför genetiskt modifierade mikroorganismer som bryter ned protein i tarmen utan att producera uremiska toxiner. En annan möjlighet skulle vara läkemedel som blockerar de enzym som bakterierna använder för att bryta ned protein till skadliga slaggprodukter.

Kommentar: Ett ökat intag av fibrer i kosten anses påverka tarmfloran och har satts i samband med lägre grad av inflammation och minskad risk för hjärt-kärlsjukdom. Vi har tidigare (*Nefromedia* 2012 vol 5 nr 2 sid 4) refererat en efteranalys av studien NHANES som visade att för varje ökning av fibrerintaget med 10 gram per dag minskade risken att ha ett stegrat CRP med 11 % för friska individer och med 38 % för dem med njursvikt. Vid nedsatt njurfunktion noterades att ju högre intaget av fibrer i kosten var, desto lägre var mortaliteten. Studien kommenterades i en ledare som spekulerade i att ett högt intag av fibrer har gynnsamma effekter på bakteriesammansättningen i kolon vilket skulle kunna resultera i mindre skadlig proteinnedbrytning och lägre nivåer av uremiska toxiner.

Källor: Soleimani A et al. Kidney Int 2017; 91: 435–442.

Sirich T L, Meyer T W. Kidney Int 2017; 91: 274–276.

Kort rapport

Daglig dialys har begränsad effekt på koncentrationen av uremiska toxiner

Nefromedia har under de senaste åren refererat en rad studier om effekten av daglig dialys, en behandling som oftast innebär dialys dagtid eller nattetid sex gånger per vecka. Daglig dialys är mer fysiologisk än behandling varannan dag och ett längre uppehåll över helgen. Men trots teoretiska fördelar har daglig dialys inte infriat förväntningarna vad beträffar minskad mortalitet. Så vad är problemet? Svaret, eller en del av svaret, finns i en ny undersökning från Frequent Hemodialysis Network Daily Trial.

I undersökningen ingick 30 patienter i USA som behandlades med dialys sex dagar per vecka med en dialystid på i genomsnitt 14,6 timmar per vecka. De jämfördes med en kontrollgrupp som bestod av 53 patienter med dialys tre gånger per vecka och en behandlingstid på 10,9 timmar per vecka i medeltal. All behandling gavs på dialysmottagning. Efter 12 månader analyserades nivåerna i plasma av 107 olika uremiska toxiner.

Med ledning av matematiska modeller hade forskarna förväntat sig att s-urea före dialys skulle ligga 30 % lägre vid daglig dialys, jämfört med behandling tre gånger per vecka. Blodproverna visade dock att sex behandlingar per vecka endast resulterade i 18 % lägre s-urea. Orsaken visade sig vara att daglig dialys ledde till ökad proteinnedbrytning, mätt som Protein Catabolic Rate (PCR), dvs att produktionen av urea ökade i kroppen.

Vidare noterades att patienterna med daglig dialys hade 4 % högre p-cresolsulfat, 13 % lägre indoxylsulfat och 25 % lägre fenylacetylglutamin, jämfört med kontrollgruppen. En summering av resultaten visade att dialys sex gånger per vecka ledde till cirka 15 % lägre nivå av de analyserade uremiska toxinerna, en sänkning som forskarna betecknade som måttlig.

Slutsatsen blev att daglig dialys inte minskar koncentrationerna av uremiska toxiner i större utsträckning och att detta kan förklara den begränsade nytta som noterats.

I diskussionen nämner författarna att resultaten är en besvikelse. Med olika kinetiska modeller hade man förväntat sig betydligt större skillnader mellan grupperna med sex respektive tre dialyser per vecka. Som förklaring till den låga eller måttliga sänkningen av uremiska toxiner vid daglig dialys nämns ökad produktion av toxiner vid frekvent dialys och att toxinerna kan avlägsnas på andra sätt än med dialys och att detta kanske sker i större omfattning vid behandling tre gånger per vecka. Man nämner också att toxinerna är spridda i kroppens olika vävnader, men det är bara blodet som passerar dialysfiltret och renas. Avslutningsvis påpekas att vi behöver öka våra kunskaper om de uremiska toxinerna.

Kommentar: Ur ett svenskt perspektiv är behandlingstiderna i USA korta. De är dock tillräckliga för att de negativa effekterna av dialys ska uppstå, t ex den påverkan som sker på blodet vid kontakt med de främmande materialen i slangar och filter. Det är sedan länge känt att dialys leder till proteinkatabolism, något som alltså ökar vid daglig dialys enligt den aktuella undersökningen.

Att p-cresolsulfat och indoxylsulfat inte minskade som förväntat vid daglig dialys kan bero på att de tillhör gruppen proteinbundna uremiska toxiner. Upp till 90 % av ett sådant ämne är bundet till plasmaproteiner som inte kan passera dialysmembranet.

Studien tillför viktig kunskap om de negativa effekterna av dialys. Vi behöver fler undersökningar om hur dialys bidrar till ökad proteinnedbrytning och hur denna och andra negativa effekter av behandlingen ska kunna motverkas.

Källa: Sirich T et al. Kidney Int 2017; 91: 1186–1192.

NOAK eller Waran vid njursvikt och dialys?

Non-vitamin K Orala Antikoagulantia (NOAK) har framgångsrikt klivit in i den kliniska vardagen och kan ses som förstahandsmedel för prevention av stroke vid förmaksflimmer. Studierna till grund för detta har dock exkluderat patienter med svår njursvikt, varför NOAK inom Europa inte är godkänt vid GFR under 15 ml/min eller diasy.

Apixaban (T Eliquis) godkändes redan 2014 av amerikanska FDA att användas till patienter med svår njursvikt inklusive dialys. Beslutet baserades

på farmakokinetiska data, vilka alltså inte räckt för att övertyga europeiska läkemedelsmyndigheter. Bland NOAK är apixaban det som är minst njurfunktionsberoende för sin elimination (27 %). Det förklarar varför apixaban är det NOAK som mest diskuteras vid njursvikt. Trots osäkert vetenskapligt läge har användningen av NOAK vid dialys ökat. I Fresenius databas stod 12 % av de antikoagulantibehandlade dialyspatienterna med förmaksflimmer på NOAK i oktober 2015.

I en nyligen publicerad amerikansk studie undersöktes risken för blödning och stroke vid behandling med apixaban till 73 patienter med njursvikt, varav en fjärdedel gick i dialys och de övriga hade CKD stadium 4 och 5. Varje apixaban-patient matchades med en patient med samma grad av njursvikt som stod på Waran. Uppföljningstiden var ett år. Apixabangruppen drabbades av sju allvarliga blödningar mot 13 i Waran-gruppen, skillnaden var dock inte statistiskt signifikant. Förekomsten av stroke var lika i grupperna. Patienter som gick i dialys drabbades inte av fler blödningar eller stroke än de utan dialysbehov. Till studiens begränsningar hör att den är retrospektiv, icke-randomiserad och dessutom tämligen liten.

Kommentar: Internationellt ses en ökad användning av NOAK, framför allt apixaban, till dialyspatienter. Nyligen skrev en ledare i *Kidney International* att för förmaksflimmerpatienter i CKD 5 finns nu tre möjliga ställningstaganden; att ge NOAK, Waran eller inget alls, och att man bör individualisera.

I Sverige måste vi hålla oss till riktlinjerna i FASS: "Apixaban rekommenderas inte till patienter med kreatininclearance under 15 ml/min eller till patienter som genomgår dialys eftersom klinisk erfarenhet hos sådana patienter saknas." I avvaktan på mer data manas således till yttersta försiktighet.

Källa: Stanton B E et al. Pharmacotherapy 2017; 37: 412–419.

Minskad dödlighet bland patienter med diabetes enligt unik svensk studie

Den svenska sjukvården är bland de bästa i världen och det finns ett område där Sverige definitivt är världsledande, nämligen kvalitetsregister. Förutom engagerade läkare som startar registren är faktorer såsom en välfungerande folkbokföring med unika 10-siffriga

personnummer, sjukvård i offentlig regi, Socialstyrelsens patient- och dödsorsaksregister, forskningstradition och engagerade läkare och sjuksköterskor som lojalt rapporterar in data viktiga förutsättningar för framgångarna med t ex hjärtregistret Swedeheart, njurregistret SNR, accessregistret DIAD och Nationella Diabetesregistret NDR. Omvärlden imponeras bland annat av täckningsgraden, där svenska register ofta ligger på eller nära 100 %, något som i många andra länder ter sig som en utopi. Ett aktuellt exempel på hur ett svenskt register sprider viktiga nya rön över världen är en artikel om hur dödligheten vid diabetes utvecklats. Den är publicerad i New England Journal of Medicine som sedan 1812 ges ut i New England i USA och är världens äldsta, mest lästa och mest inflytelserika medicinska tidskrift.

Diabetes typ 1 och typ 2 leder till ökad risk för hjärt-kärlsjukdom och död. Under 1990-talet publicerades banbrytande studier såsom DCCT och UKPDS, som visade att förbättrad metabol kontroll minskar komplikationerna vid diabetes typ 1 respektive typ 2. Andra studier visade positiva effekter av lipidsänkning med statiner och hypertoni behandling med ACE-hämmare. Dessutom har livsstilsfaktorer, särskilt minskad rökning, påverkat prognosen vid diabetes. Men har kunskaperna omsatts i praktiken och resulterat i bättre prognos? Det svenska registret NDR har svaret.

Den nya undersökningen beskriver hur sjuklighet och dödlighet utvecklats under perioden 1998 till 2014 och omfattar 36 869 patienter med diabetes typ 1 och 457 473 med diabetes typ 2. Ålder i medeltal vid registrering i NDR var 35 år för dem med diabetes typ 1 och 65 år vid diabetes typ 2.

Vid jämförelse med friska personer hade diabetespatienterna ökad risk för hjärtinfarkt, kranskärlsjukdom, hjärtsvikt, stroke, amputation och njursvikt.

Under en observationsperiod på 15 år ökade HbA_{1c} i medeltal från 66,2 till 68,4 mmol/mol för patienter med typ 1-diabetes och minskade från 60,2 till 56,7 mmol/mol för dem med diabetes typ 2. Signifikanta minskningar av LDL-kolesterol och systoliskt blodtryck noterades i bägge grupperna.

Från 1998 till 2014 minskade den totala mortaliteten bland patienter med

diabetes typ 1 med 31,4 dödsfall per 10 000 personår. För friska personer var minskningen 13,9 dödsfall per 10 000 personår. Vid diabetes typ 2 var minskningen 69,6 dödsfall per 10 000 personår. Död orsakad av hjärt-kärlsjukdom minskade vid diabetes typ 1 med 26 dödsfall per 10 000 personår och vid diabetes typ 2 var minskningen 110 dödsfall per 10 000 personår.

Slutsatsen blev att i Sverige har mortaliteten och förekomsten av hjärt-kärlsjukdom minskat betydligt bland patienter med diabetes mellan åren 1998 och 2014.

Källa: Rawshani A et al. *N Engl J Med* 2017; 376: 1407–1418.

Förekomsten av hypertoni både ökar och minskar i världen

Hypertoni är en riskfaktor för hjärt-kärlsjukdom, kronisk njursvikt och mortalitet. Som vi tidigare rapporterat i Nefromedia ökade dödsfallen i njursvikt orsakad av hypertoni mellan åren 2005 och 2015 med 35 % till 549 500 dödsfall per år. Men hur är den globala utvecklingen av hypertoni? En nyligen publicerad rapport innehåller både goda och dåliga nyheter.

NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC) är ett världsomspännande nätverk av forskare inom hälsovetenskap som nu publicerat en omfattande rapport i *The Lancet*. Den belyser de globala trenderna beträffande blodtryck och hypertoni från 1975 till 2015.

Forskarna utgick från blodtryck registrerade i 1 479 befolkningsundersökningar som omfattade 19,1 miljoner vuxna individer i 200 länder. De använde sedan den avancerade statistiska metoden Bayesian hierarchical model för beräkningarna.

Det globala åldersstandardiserade medelvärdet för systoliskt blodtryck 2015 var 127,0 mm Hg för män och 122,3 mm Hg för kvinnor. Motsvarande värden för diastoliskt blodtryck var 78,7 respektive 76,7 mm Hg.

Hypertoni definierades som systoliskt blodtryck 140 mm Hg eller högre och diastoliskt blodtryck 90 mm Hg eller högre. Den åldersstandardiserade förekomsten av förhöjt blodtryck 2015 var 24,1 % för män och 20,1 % för kvinnor. Från 1975 till 2015 sjönk det genomsnittliga systoliska och diastoliska blodtrycket betydligt i höginkomstländer

i västvärlden och i höginkomstländer i Stillahavsregionen. Från att ha haft bland de högsta blodtrycksnivåerna 1975 har dessa länder nu bland de lägsta nivåerna. Det genomsnittliga blodtrycket för kvinnor sjönk i Central- och Östeuropa samt i Latinamerika medan blodtrycket har ökat i Sydostasien och i Afrika söder om Sahara. De högsta blodtrycksnivåerna 2015 noterades i Central- och Östeuropa, Afrika söder om Sahara och södra Asien.

Förekomsten av förhöjt blodtryck minskade i höginkomstländer och i en del medelinkomstländer men var oförändrad i övriga världen. Antalet individer med förhöjt blodtryck har ökat från 594 miljoner 1975 till 1,13 miljarder 2015. Ökningen skedde till största delen i låg- och medelinkomstländer. Den globala förändringen av antalet individer med högt blodtryck styrs av ökning av befolkningstillväxt och åldrande samt minskningar till följd av lägre förekomst av hypertoni.

Slutsatsen blev att de globalt sett högsta blodtrycksnivåerna har flyttat från höginkomstländer till låginkomstländer i Afrika söder om Sahara och södra Asien. I Central- och Östeuropa ligger medelblodtrycket kvar på en hög nivå.

I diskussionen nämns att den minskade förekomsten av högt blodtryck i höginkomstländer delvis orsakas av medicinering mot hypertoni. Det finns dock tecken till att även yngre individer, som inte använder läkemedel, har lägre blodtryck. Bland möjliga orsaker till minskad förekomst av hypertoni i höginkomstländer nämns förbättrade levnadsvillkor under barndomen och tillgång till frukt och grönsaker under hela året.

Oförändrade blodtryck i Central- och Östeuropa kan bero på låg konsumtion av frukt och grönsaker och högt intag av salt. I Afrika söder om Sahara och i södra Asien kan de höga blodtrycksnivåerna bero på näringsbrist under graviditet, för tidiga förlösningar och malnutrition under barnåren.

Källa: *NCD Risk Factor Collaboration. Lancet* 2017; 389: 37–55.

• Är "polypillret" den bästa hypertoni behandlingen? Läs Kort Rapport Extra i Nefromedia vol 7 nr 6 på: www.freseniusmedicalcare.se

Adekvat dialys är mer än bara Kt/V enligt nya rekommendationer

Begreppet adekvat dialys har länge förknippats med Kt/V, men nya rekommendationer tonar nu ned betydelsen av labvärden och framhåller istället vikten av att lindra symtom och att förbättra patientens livskvalitet. Prof Stefan Jacobson sammanfattar en ny tolkning av begreppet adekvat dialys.

Sedan många år har begreppet adekvat hemodialys (HD) förknippats med avlägsnandet av en tillräcklig mängd lågmolekylära substanser, företrädesvis urea och kreatinin. Urea är den surrogatmarkör som har använts mest och som också inkorporerats i formeln Kt/V. Ett värde över 1,2 har ansetts indikera att en behandling genomförts på ett adekvat sätt med tillräckligt avlägsnande av uremiska toxiner från den nersjuka patienten.

Kt/V förknippas med adekvat dialys

Trots att det finns en lång rad svagheter med beräkning av Kt/V och trots att flera undersökningar, bland annat den stora HEMO-studien, inte kunnat visa att en ökad elimination av lågmolekylära ämnen korrelerar till bättre överlevnad, har man fortsatt att förknippa begreppet adekvat dialys med Kt/V. Detta kan också ha bidragit till att såväl läkare som sjuksköterskor verksamma inom dialysvården runt om i världen varit "nöjda" med själva dialysbehandlingen om ett Kt/V över 1,2 uppnåtts, trots att många andra parametrar än just avlägsnandet av lågmolekylära ämnen troligen har större betydelse för patienternas välbefinnande på kort och lång sikt och deras livskvalitet.

En arbetsgrupp inom American Society of Nephrology har kritiskt granskat sambandet mellan Kt/V och begreppet adekvat dialys och funnit att fler dimensioner än bara Kt/V bör införlivas i det vi bör benämna som adekvat dialys.

Sannolikt bör behandlingen individualiseras långt mer än vi gör idag samtidigt som större hänsyn bör tas till behandlingens längd, antalet dialyser per vecka, möjligheter till själv- och hemodialys, behandling vid olika tidpunkter dag- och nattetid, åtgärder för att bevara restnjurfunktion, bibehålla adekvat vätskestatus, undvika hjärt- och

kärlpåverkan, minimera symtom och, inte minst, bör mycket större hänsyn tas till patientens egna upplevelser av sin dialysbehandling i form av allmänt välbefinnande och livskvalitet.

Plötslig hjärtdöd vanlig dödsorsak

Vi vet idag att en viktig riskfaktor för dialyspatienter är hjärt-kärlsjukdom, men det är också viktigt att komma ihåg att den vanligaste dödsorsaken bland patienter i HD är plötslig hjärtdöd. Denna dödsorsak är relaterad till strukturella förändringar i hjärtmuskeln, men också till andra faktorer såsom koncentrationen av kalium i blodet. Lägst risk för hjärtdöd förefaller det vara vid kaliumvärden kring 5,0 mmol/l medan både högre och lägre kaliumvärden än 5,0 mmol, dvs både hyperkalemi och hypokalemi innebär ökad risk för plötslig hjärtdöd.

En annan viktig kardiovaskulär riskfaktor är höga fosfatvärden och rubbningar i nivån av serumkalций och paratyreoideahormonet (PTH). Det är viktigt att veta att fosfat i huvudsak finns intracellulärt och att endast en mindre mängd är möjlig att eliminera med HD, särskilt om dialysen utförs under kort tid.

Flera studier har visat att långa och mer frekventa dialyser eliminerar fosfat på ett mer effektivt sätt. Det finns dock inte någon kontrollerad randomiserad studie som visat att normalisering av serumfosfat innebär en minskad risk för mortalitet för patient i dialys.

Medelstora molekyler och överlevnad

Sedan många år har medelstora molekylers påverkan på överlevnad och komplikationer diskuterats. Exempel på medelstora molekyler är β_2 -mikroglobulin. Dessa molekyler elimineras i större omfattning vid högerpermeabel dialys, hemofiltration (HF) och hemodiafiltration (HDF). Flera studier av patienter

med högerpermeabel dialys eller HDF har presenterats under senare år med delvis motsägelsefulla resultat. I den stora amerikanska HEMO-studien och den europeiska MPO-studien kunde man inte visa att högerpermeabel dialys minskade risken för mortalitet annat än i riskgrupper, t ex hos patienter med lågt serumalbumin och, i MPO studien, patienter med diabetes.

Den europeiska CONTRAST-studien och den turkiska studien av effekter av HDF kunde inte heller finna överlevnads fördelar för HDF annat än vid stora utbytesvolymerna. I den spanska randomiserade kontrollerade ESHOL-studien visade man dock att HDF med utbytesvolymerna över cirka 23 liter ger signifikant bättre överlevnad än vanlig HD. Det förefaller således som om HDF med höga utbytesvolymerna ger förbättrad överlevnad jämfört med traditionell HD.

Dialystiden per vecka viktig faktor

En annan viktig faktor för förbättrad dialys och förlängd överlevnad är dialystiden per vecka, antingen mätt som varje dialysbehandlings längd eller antal dialysbehandlingar per vecka. Flera observationsstudier har visat att längre dialystid är förenad med ökad överlevnad och i studier av effekter av daglig HD har man noterat förbättrad hjärtfunktion.

Att uppnå optimal vätskebalans för dialyspatienter är sannolikt av allra största betydelse. Ökade viktuppgångar mellan dialyserna och övervätskning medför större risk för sjuklighet och dödlighet. En viktuppgång på mer än fyra kilo eller mer än 3,5 % av kroppsvikten mellan dialyserna leder till en signifikant ökad mortalitet.

Som bekant är den optimala torrvikten hos en dialyspatient svår att fastställa och flera olika metoder, utöver den kliniska bedömningen, har använts, såsom bioimpedansundersökningar och uppskattningar av blodvolymen. Men eftersom precisionen i dessa mätningar inte alltid är optimal har metoderna inte kunnat valideras vetenskapligt på ett tillfredställande sätt.

Dialysbehandling ordineras inte individuellt

En ytterligare bidragande orsak till ökade risker för HD-patienterna är att behandlingen ofta inte är individuellt ordinerad. Patienters dialystid och dialysfrekvens bestäms ofta utifrån ett fastställt schema anpassat för många andra patienter på dialysmottagningen. Om HD inte är ordinerad efter patientens aktuella vätskestatus innebär det att de patienter som är mer övervätskade kräver en alltför hög ultrafiltrationshastighet på kort tid med risk för komplikationer vilka kunnat undvikas om behandlingstiden förlängts vid just det dialystillfället.

Flera prospektiva studier har visat att med hög ultrafiltrationshastighet ökar risken för mortalitet, se t ex referatet i förra numret av Nefromedia. Bland de mekanismer som diskuterats ingår en alltför snabb minskning av blodvolymen med risk för ischemi i muskulatur och bukorgan, minskad genomblödning i hjärtmuskeln och blodtrycksfall som kan öka risken för snabbare förlust av restnjurfunktion. Dessutom behöver dessa patienter längre tid efter dialys för att återhämta sig fysiskt.

Har den viktigaste parametern missats?

Den kanske allra viktigaste parametern för adekvat dialys har delvis förbisetts, inte av alla men av många, nämligen patientens egna upplevelser av sin dialysbehandling, välbefinnandet under dialys och patientens sammantagna livskvalitet. Utöver allmän svaghet och sjuklighet har många patienter också bland annat smärtor, klåda, trötthet och depression. Dessutom upplever många patienter besvär i samband med resor till och från behandlingen, mottagandet och bemötandet på dialysmottagningen, förströelse under dialys, måltider och möjlighet till sociala aktiviteter.

I många studier har patienter som får mer frekvent HD, mer än tre gånger per vecka, färre subjektiva symtom och många upplever en bättre fysisk förmåga, mindre tendens till trötthet och depression och förkortad tid för återhämtning efter dialys. Men, mer tid spenderas för dialysbehandling per vecka. I de senaste amerikanska riktlinjerna för HD framgår att patienter bör erbjudas mer frekvent dialys som ett alternativ till behandling tre gånger per vecka, i syfte att individualisera behandlingen och lindra symtom och förbättra patientens livskvalitet.

Fram tills nu har laboratoriedata på många sätt styrt hur vi utför dialys och värderar om den är effektiv. Trots uppfyllda målvärden för t ex Kt/V, Hb och kalk-fosfat är sjuklighet och dödlighet fortsatt hög samtidigt som många patienter upplever låg livskvalitet.

Arbetsgrupp föreslår fler dimensioner

Arbetsgruppen från American Society of Nephrology föreslår att fler dimensioner bör involveras i begreppet adekvat och effektiv HD och att vi i dessa bör inkludera patientens subjektiva upplevelse av dialys, elimination av lågmolekylära ämnen, bevarande av restnjurfunktion, bevarande av vänsterkammarmarkfunktion, minimera övervätskning och behov av hög ultrafiltrationshastighet, förbättra elimination av medelstora molekyler och fosfat samt stabilisera blodtrycket och förbättra kaliumnivåerna före, under och efter dialys. Det som kan bidra till att dessa delvis nya dimensioner resulterar i förbättrade resultat är t ex individualiserad och förlängd dialystid, individualiserad dialysfrekvens och dialysdos samt åtgärder för att bevara restnjurfunktionen. Själv- och hemdialys bör övervägas, såväl HD som PD.

Det yttersta målet är inte att uppnå vissa nivåer för laboratorievärden utan istället att förbättra patientens livskvalitet, lindra symtom, minska risken för komplikationer och att läggas in på sjukhus samt att förlänga överlevnaden.

Källa: *Perl J et al, Clin J Am Soc Nephrol, 2017; 12: 839–847.*

• Fortsättning från sid 2: VAS-kongressen

Läkemedel som används vid PCI

Läkemedelsutsöndrande ballonger tog stor plats på mötet. Läkemedlet heter Paclitaxel, ett cytostatikum som ursprungligen kommer från idegranens bark. Samma substans används sedan många år inom kardiologin för att förebygga restenos efter koronarkärlsintervention (PCI). Vid PCI ingår Paclitaxel i själva stentet, men stentar är svåra att kanylera och är därför mindre lämpliga i en AV-fistel. Av den anledningen har man skapat ballonger som trycker ut läkemedlet i kärlväggen.

En randomiserad multicenterstudie pågår i vilken 285 patienter med signifikant fistelstenos inkluderats. Alla ballongvidgades med konventionell ballong, därefter behandlades hälften av

patienterna med Paclitaxel-ballong och den andra hälften med kontrollballong. Uppföljningstiden är planerad till två år. Efter nio månader ser man signifikant färre restenos hos dem som behandlats med läkemedelstäckta ballong.

Stentgraft är ett kärlgraft som går att blåsa upp så att en stenosis försvinner. Stentgraft används framför allt mot stenosis vid venanastomosen i en graftfistel. Två randomiserade kontrollerade studier ger stöd för användning av stentgraft. Om stenosen återkommer så finns evidens för att applicera ett nytt stentgraft i det gamla stentgraftet. Nu finns också självexpanderande stentgraft, som man alltså inte behöver blåsa upp.

Accessregistret DIAD ett föredöme

För att kunna utvärdera nya metoder krävs inte bara randomiserade studier, man behöver också följa vad som händer när metoderna möter verkligheten. Det svenska accessregistret DIAD framhölls som ett föredöme, det är unikt med sin höga täckningsgrad och kvalitet. Dr Gunnilla Welander från Karlstad föreläste om DIAD på mötet i Ljubljana.

Höga fistelflöden vanligt problem

Vad gör man när fistelflödet överstiger 2–3 liter per minut? Den frågan är återkommande på en dialysmottagning och kan även uppstå hos transplanterade patienter. Ett symposium gjorde en djupdykning i ämnet, där hjärtats fysiologi hamnade i fokus. Höga fistelflöden innebär ett stort venöst återflöde till hjärtat vilket leder till ökad hjärtminutvolym som i sin tur ger upphov till vänsterkammarmhypertrofi. En annan följd är pulmonell hypertension, som drabbar 30–50 % av alla HD-patienter.

När man ska ta ställning till att begränsa flödet i en AV-fistel bör man därför utföra ekokardiografi inklusive bestämning av så kallat PA-tryck. Studier har visat att gångsträckan ökar om man minskar fistelflödet hos dialyspatienter som har pulmonell hypertension.

Symposiet gav inga klara besked om vid vilka fistelflöden som åtgärder bör övervägas, det är en sammansatt bedömning av många faktorer som krävs. Symtomgivande hjärtsvikt bedöms vara en klar indikation för flödesbegränsande ingrepp. Vi som jobbar med dessa patienter vet dock att hjärtsviktssymtom kan bero på annat, t ex anemi eller felaktigt torrsvikt.

Kort rapport

Extra

Är ett "polypiller" bästa behandlingen av högt blodtryck?

Hypertoni är ett globalt problem och de allra flesta som behandlas för högt blodtryck har monoterapi, dvs bara ett blodtryckssänkande preparat. Eftersom effekten av monoterapi är en sänkning av blodtrycket med cirka 9/5 mm Hg är det bara få patienter som har ett välbehandlat blodtryck. Det kan vara svårt att förbättra behandlingen genom att höja dosen av ett läkemedel eftersom detta kan resultera i biverkningar, t ex bensvullnad av kalciumantagonister och långsam puls av beta-receptorblockerare.

Forskare vid ett institut för global hälsa i Sydney i Australien har nu utvärderat effekten av ett "polypiller" med låga doser av fyra olika läkemedel mot högt blodtryck.

Undersökningen var randomiserad, placebo-kontrollerad, dubbel-blind och av typ cross-over. Det studerade läkemedlet var en kapsel som innehöll:

- Angiotensin-II-receptorantagonist: irbesartan 37,5 mg
- Kalciumantagonist: amlodipin 1,25 mg
- Diuretikum: hydroklortiazid 6,25 mg
- Beta-receptorblockerare: atenolol 12,5 mg

I undersökningen ingick 21 patienter med nyupptäckt hypertoni. Åldern i medeltal var 58 år och ambulatorisk blodtrycksmätning under ett dygn visade att blodtrycket i genomsnitt var 154/90 mm Hg. Deltagarna behandlades med polypillret eller placebo i fyra veckor följt av två veckor utan behandling. Därefter följde en ny period på fyra veckor där patienter som tidigare fick placebo fick aktiv behandling och vice versa. Efter varje behandlingsperiod genomfördes ambulatorisk mätning av blodtrycket under ett dygn. Av de 21 deltagarna genomförde 18 hela studien.

Polypillret resulterade i en sänkning av blodtryck mätt på mottagning med 22/13 mm Hg. Ambulatorisk mätning visade en sänkning av det systoliska

blodtrycket med 19 mm Hg. Alla 18 deltagare uppnådde blodtryck lägre än 140/90 vid mätning på mottagning.

De australienska forskarnas slutsats blev att studien tyder på att polypillret kan ge en kliniskt betydelsefull sänkning av blodtrycket. Ytterligare undersökningar behövs för att fastställa effekten på lång sikt.

Källa: Chow C et al. *Lancet* 2017; 389: 1135–1142.

Aqua A system för vattenbehandling



Nyckelfunktioner:

- Hög permeat kapacitet
- Kostnadskontroll via eco4dialysis®
- Fjärråtkomst med konfigurationsmöjligheter
- Automatisk och papperslös övervakning via IDMS (Infrastructure Data Management System)
- Modulsystem för lokal anpassning och möjlighet till utbyggnad

