

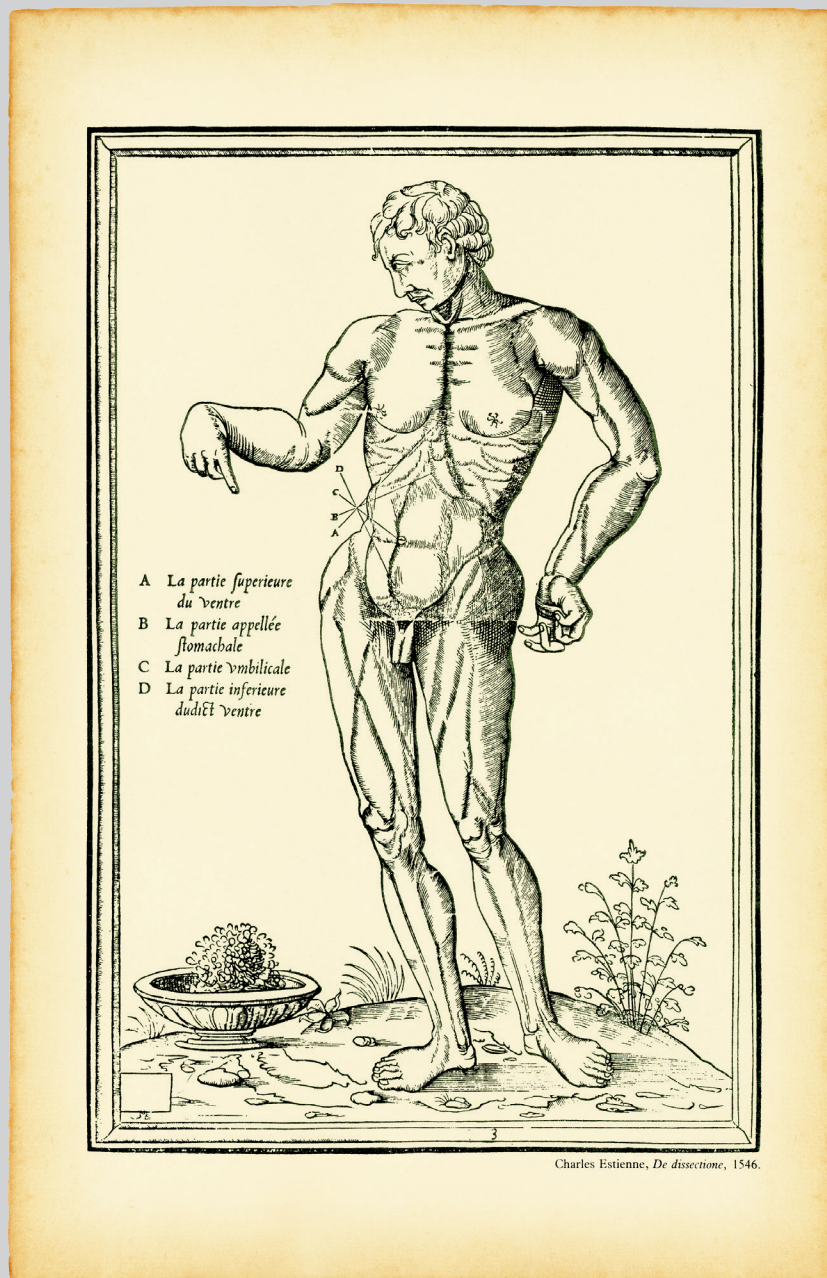
NEFROMEDIA

Vol 8

2018

Nr 1

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



Endovaskulär anläggning av AV-fistel ♦ Renal denervering sänkte blodtrycket
Avhandling om hyperparatyreoidism ♦ Följsamhet efter transplantation
Ny behandling av hypertoni ♦ High-Cutoff-dialys eller vanlig HD vid myelom?

Avhandling: Hyperparatyreoidism efter transplantation och paratyreoidektomi

Kronisk njursvikt leder till hyperparatyreoidism vilket ger en ökad risk för frakturer och hjärt-kärlsjukdom. Men vad sker efter njurtransplantation och kan paratyreoidektomi minska risken för fraktur och hjärt-kärlsjukdom? Detta har Elin Isaksson, läkare på Skånes Universitetssjukhus i Malmö, studerat i sin avhandling.

Kronisk njursvikt leder till kraftig överdödlighet som i huvudsak orsakas av hjärt-kärlsjukdom. Njursjuka patienter utvecklar också olika typer av skelettsjukdom med ökad risk för frakturer. En viktig faktor i kopplingen mellan skelett och blodkärl är sekundär hyperparatyreoidism.

Sekundär hyperparatyreoidism

Parathormon (PTH) utsöndras vid hypokalcemi för att mobilisera kalcium från skelett och öka upptaget av kalcium från tarmen. Överfunktion av paratyreoidea sekundärt till njursvikt, sekundär hyperparatyreoidism (sHPT), utvecklas som ett svar på rubbad mineralbalans vid avancerad njursvikt. Fosfatretention, D-vitaminbrist och hypokalcemi ger ökande produktion av PTH och paratyreoidea tillväxer diffust och förstoras. Långt gången sHPT kan resultera i adenombildning med kraftigt stegring av PTH och serumkalcium, så kallad tertiär hyperparatyreoidism.

Behandling av hyperparatyreoidism

Behandlingen av sHPT är i huvudsak medicinsk och syftar i första hand till att korrigera underliggande störningar i nivåerna av kalcium, fosfat och vitamin D. Det senaste decenniet har även kalcimimetika, som verkar direkt PTH-sänkande genom att öka känsligheten för kalcium i receptorer i paratyreoidea, ingått i den medicinska arsenalen. I svåra fall, där medicinsk behandling inte kan kontrollera PTH, blir det aktuellt med kirurgisk behandling i form av paratyreoidektomi (PTX).

PTX vid sHPT kan göras med två principiellt olika metoder; total PTX då all paratyreoideavävnad avlägsnas och subtotal PTX varvid man lämnar kvar en del av en körtel. Idag vet vi inte vilken av metoderna som är bäst vid sHPT.

Benomsättning och urkalkning

Höga nivåer av PTH vid sHPT leder till nedbrytning av skelettet med frisättning av kalcium och fosfat. Detta ger en hög benomsättning och urkalkning av skelettet med ökad risk för fraktur som följd. PTH behövs dock även för återuppbyggnaden av skelettet och brist på PTH leder till låg benomsättning och, i svåra fall, till adynam bensjukdom med inaktivt skelett.

När man började studera skelettsjukdom vid njursvikt hade de flesta patienterna underbehandlad sHPT med en hög benomsättning. I takt med att allt fler patienter behandlades med aktivt vitamin D, kalktillskott och aluminiuminnehållande fosfatbindare ökade istället antalet patienter med låg benomsättning.

Koppling mellan skelett och blodkärl

Adynam skelettsjukdom innebär en nedsatt aktivitet i bencellerna, vilket leder till att fosfat och kalcium inte tas upp i skelettet. Detta är starkt kopplat



Elin Isaksson

till kärlförkalkningar eftersom kalcium och fosfat istället inlagras i blodkärlen. Adynam bensjukdom är vanligare hos patienter med låga nivåer av PTH, men går inte idag att diagnostisera utan benbiopsi. Både kraftigt förhöjda och kraftigt sänkta nivåer av PTH har kopplats till ökad risk för kärlförkalkningar men mekanismen är inte helt klarlagd.

Njurtransplantation sänker PTH-nivån

Njurtransplantation är den bästa behandling vi kan erbjuda patienter i terminal njursvikt. Det leder till en påtaglig förbättring av livskvalitet och minskar risken för hjärt-kärlsjukdom och död. I och med att njurfunktionen förbättras minskar också graden av sHPT, på kort tid minskar PTH-nivåerna påtagligt. Inför en njurtransplantation försöker vi optimera de faktorer vi kan påverka för att transplantationen ska ske i ett så stabilt läge som möjligt, men vad gäller sHPT är mycket oklart. Vi vet inte vilken nivå av PTH som är mest gynnsam för hur sHPT utvecklas efter en transplantation och vi vet inte heller om PTH-nivån före transplantation påverkar risken för hjärt-kärlsjukdom efter operationen.

Paratyreoidektomi sänker PTH-nivån

Ett annat tillfälle då PTH-nivån drastiskt sänks är vid paratyreoidektomi.

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
Telefon: 08-594 77 600
Fax: 08-594 77 620
Epost: sverige@fmc-ag.com
Hemsida: freseniusmedicalcare.se
 ISSN-1652-2710 Digital Center AB 2018

Renal denervering sänker blodtrycket vid obehandlad hypertoni enligt studie

Renal denervering lanserades 2009 för behandling av resistent hypertoni och betraktades som en mirakelmetod. Men så kom studien Symplicity HTN-3 som visade samma effekt som placebo. Detta negativa resultat har dock ifrågasatts och nu tyder en ny undersökning på att denervering har effekt.

Njurarnas nerver kan blockeras med radiovågor via en kateter som förs in i njurartärerna. År 2009 publicerades de första resultaten från Symplicity HTN-1 av renal denervering vid svårbehandlat högt blodtryck. Denervering resulterade i en sänkning av blodtrycket med 32/12 mm Hg medan kontrollpatienternas blodtryck var oförändrat. Renal denervering fick en snabb spridning, t ex hade det redan 2014 utförts fler än 10 000 ingrepp i Tyskland.

Slutrapport från Symplicity HTN-1

Slutrapporten från Symplicity HTN-1 kom 2014 med uppföljning av 88 patienter. Vid studiens start var blodtrycket 175/98 mm Hg trots läkemedel. Vid uppföljning 36 månader efter ingreppet var det systoliska blodtrycket 32 mm Hg lägre och det diastoliska var 14 mm Hg lägre än före ingreppet. Slutsatsen blev att renal denervering ger en effektiv och bestående effekt vid resistent hypertoni.

Allt från sömnapné till proteinuri

Entusiasmen var stor och renal denervering prövades på en rad indikationer. Studier, dock med få patienter och utan kontrollgrupp, visade t ex lägre blodsocker vid diabetes, positiva effekter på sömnapné och minskad vänsterkammarmhypertrofi. Undersökningar på njurpatienter visade sjunkande proteinuri och minskad progress av njursvikt.

Symplicity HTN-3 blev ett dråpslag

Så kom dråpslaget. Symplicity HTN-3 var en randomiserad och, viktigast av allt, sham-kontrollerad studie av renal denervering vid resistent hypertoni. Den genomfördes i USA och de 535 deltagarna hade systoliskt blodtryck över 160 mm Hg trots minst tre läkemedel. Samtliga genomgick ett ingrepp och i 364 fall utfördes renal denervering (aktiv grupp) medan 171 patienter endast genomgick angiografi (sham-grupp). Effektmåtten var blodtryck på mottag-

ning och 24-h ambulatoriskt blodtryck efter sex månader.

Det systoliska blodtrycket sjönk i aktiv grupp med 14,1 mm Hg och i sham-gruppen med 11,7 mm Hg. Jämfört med blodtrycket före ingreppet var skillnaden signifikant i bägge grupperna medan skillnaden på 2,4 mm Hg mellan aktiv grupp och sham-grupp inte var signifikant. Slutsatsen blev att denervering saknar effekt.

Renal denervering kräver erfarenhet

Att genomföra renal denervering kräver fingerfärdighet och erfarenhet. Ett problem är att det inte går att mäta om, och i så fall hur mycket, nerverna blockerats, varken under eller efter ingreppet. Symplicity HTN-1 genomfördes huvudsakligen i Europa och Australien medan Symplicity HTN-3 genomfördes i USA och ibland på centra med begränsad erfarenhet av att katetrisera njurartärer. Frågan väcktes om det negativa resultatet i Symplicity HTN-3 berodde på att de amerikanska kardiologer som utförde ingreppen var mindre skickliga än de läkare som deltog i Symplicity HTN-1.

Det negativa resultatet av Symplicity HTN-3 fick till följd att ett antal pågående studier av renal denervering avbröts och att flera nationella hypertoni-sällskap slutade rekommendera metoden. Men nu tyder en undersökning på att renal denervering leder till en sänkning av förhöjt blodtryck.

Sham-kontrollerad multicenter-studie

SPYRAL HTN-OFF MED är en randomiserad sham-kontrollerad undersökning utförd vid 21 kliniker i USA, Europa, Japan och Australien. Studien inkluderade 80 patienter med hypertoni och ålder i medeltal strax över 50 år. Som namnet OFF MED anger inkluderas patienter som aldrig behandlats med antihypertensiva läkemedel eller

patienter vars medicinering sattes ut. Systoliskt blodtryck på mottagning var 150–180 mm Hg och det diastoliska 90 mm Hg eller högre. Systoliskt ambulatoriskt blodtryck var 140–170 mm Hg.

Alla deltagare genomgick renal angiografi och i 38 fall genomfördes renal denervering (aktiv grupp) medan 42 patienter utgjorde kontrollgruppen i vilken ingen denervering gjordes. Efter tre månader hade blodtrycket på mottagning i den aktivt behandlade gruppen sjunkit med 10,0/5,3 mm Hg och det ambulatoriska blodtrycket med 5,5/4,8 mm Hg. I kontrollgruppen fann man inga förändringar av blodtrycket.

”Proof of principle”

Förrättarnas tolkning blev att resultaten utgör ”proof of principle” för en blodtryckssänkande effekt av renal denervering. Resultaten kommer att ligga till grund för fortsatta undersökningar.

I en kommentar i tidskriften nämner man att de inkluderade patienterna var noga selekterade med mild eller måttlig hypertoni och låg kardiovaskulär risk. Några långtgående slutsatser går inte att dra med tanke på det låga antalet patienter och den korta uppföljningstiden. Man noterade stora skillnader mellan olika patienter beträffande effekten på blodtrycket. Detta kan tyda på att även läkare med stor erfarenhet av interventionen kan lyckas mer eller mindre bra.

Den patofysiologiska bakgrunden till högt blodtryck är komplex och innefattar bland annat arv, miljö, hormoner samt effekter från nerver och endotel. Författaren till kommentaren anser att vi behöver utveckla metoder som kan förutspå vilka patienter som kan ha störst nytta av renal denervering. Slutligen varnar författaren för att de nya och effektivare multi-elektrodkatetrar som nu används skulle kunna ge en ökad risk för njurartärstenos på lång sikt.

Källor: Townsend R et al. *Lancet* 2017; 390: 2160–2170.

Azizi M. (kommentar) *Lancet* 2017; 390: 2124–2126.

Nils Grefberg

Kort rapport

Endovaskulär anläggning av AV-fistel för "operationströtta" patienter

Nefromedia har tidigare rapporterat om endovaskulär anläggning av AV-fistel. Det var i referatet från VAS-kongressen 2017 (Nefromedia vol 7 nr 6) där en tysk pilotstudie med lovande resultat presenterades. I den undersökningen var patienterna unga och kärllfriska. Nu har man gjort en större studie som heter Novel Endovascular Access Trial (NEAT), där syftet var att låta metoden möta verkligheten.

Metoden är alltså angiografisk; man går in med en ledare i vardera arteria och vena brachialis och passerar nedom armbågen till arteria och vena ulnaris. Med radiofrekvensvågor bränner ledarna ett hål från venen och in i artären, därmed skapas en AV-fistel. Proceduren resulterar i en proximal underarmsfistel där vena cefalica blir fistelven i över hälften av fallen, näst vanligast är att vena mediana cubiti blir fistelven.

NEAT är en prospektiv multi-centerstudie genomförd i Kanada, Australien och Nya Zeeland. Jämförande kontrollgrupp saknas. Man inkluderade 80 deltagare som alla hade ven-diameter över 2 mm. Svår hjärtsvikt var ett exklusionskriterium, likaså om det fanns möjlighet att anlägga en distal underarmsfistel. Den äldsta patienten var 85 år och en av deltagarna hade BMI 44, således förefaller patientgruppen representera en klinisk verklighet. Av de 80 deltagarna behandlades 20 under en inkörningsperiod och de resterande 60 patienterna utgjorde den verkliga studiegruppen. Av dessa hade 34 ännu inte startat i dialys.

Således genomgick 60 patienter endovaskulär anläggning av AV-fistel. Studiens primära effektmått var andelen med AV-fistel duglig för dialys tre månader efter ingreppet, vilket uppnåddes hos 52 av deltagarna. Av de övriga åtta var det ett fall där man under operationen inte lyckades skapa en förbindelse mellan ven och artär, två fistlar trombotiserades postoperativt, tre mognade inte tillräckligt och en patient avled av hjärtinfarkt, som dock inte bedömdes vara relaterad till ingreppet.

Andelen som under det första året behövde åtgärd mot stenosis eller trombos i fisteln var lägre än vad man har sett i studier av kirurgiskt anlagda fistlar.

Författarna konkluderar att metoden endovaskulär fistelanläggning klarat att möta en klinisk verklighet. Den framhålls som ett bra alternativ för patienter där distal underarmsfistel inte är möjlig eller har slutat fungera. En endovaskulärt anlagd proximal underarmsfistel skulle kunna vara ett alternativ till en överarmsfistel. Många patienter är "operationströtta" och skulle kanske föredra att slippa öppen kirurgi.

Källa: *Charmaine E et al. Am J Kidney Dis 2017; 70: 486–497.*

Minskad förekomst av enkapsulerande peritoneal skleros vid PD

Enkapsulerande peritoneal skleros (EPS) är en ovanlig men fruktad komplikation till PD. En äldre benämning är skleroserande peritonit. Vid EPS utvecklas en kraftigt förtjockad bukhinna som kapslar in tarmen vilket leder till tarmobstruktion. Andra tecken är minskande ultrafiltration, blodiga dialysat och malnutrition. Mortaliteten är hög.

Riskfaktorer för EPS anses vara biokompatibla PD-lösningar, frekventa peritoniter och mångårig PD. Det är vanligt att sjukdomen yttrar sig efter avslutad PD, t ex hos transplanterade. Diagnosen ställs framförallt genom explorativ laparotomi då kirurgen möts av att tarmarna är inbäddade i en svår genomtränglig kapsel av peritoneum. Datortomografi kan visa förtjockade tarmväggar och ibland förkalkningar.

Kirurgisk peritonektomi och enterolys utgör en hörnsten i behandlingen; man "skalar" försiktigt fram tarmen ur den hårda bukhinnan, vilket är ett tidskrävande ingrepp. Kortison används också liksom tamoxifen, ett antiöstrogen som annars har indikationen bröstcancer.

För att öka kunskapen om denna allvarliga sjukdom startade holländska nefrologer ett register 2009. Varje halvår fram till 2015 mejlade man till landets alla nefrologer som ombads rapportera aktuella fall. Under dessa år rapporterades 53 fall som uppfyllde diagnoskriterierna. I medeltal var åldern 57 år och tiden i PD 65 månader. Antalet peritoniter var 4,5 per patient i genomsnitt. Majoriteten behandlades med kirurgi och tamoxifen. Patienter

som behandlades med kirurgi och tamoxifen hade en trend mot bättre överlevnad, men skillnaden var inte statistiskt signifikant. Vid diagnos var 28 % transplanterade och de hade bättre prognos.

Ett annat intressant resultat var att den årliga incidensen för EPS minskade tydligt under studien, från 0,85 % till 0,14 %, en sexfaldig nedgång. Någon enskild orsak kunde inte identifieras men troligen är det en minskad peritonit-frekvens och en ökad användning av mer biokompatibla PD-vätskor som ligger bakom förbättringen. Själva registret kan ha ökat uppmärksamheten på tidiga tecken på EPS, såsom sviktande ultrafiltration, vilket föranlett att PD-behandlingen avbrutits innan fullbordad sjukdom utvecklats. Medelantalet PD-månader i Holland ändrades inte under de studerade sex åren, den lägre förekomsten av EPS förklarades alltså inte av en minskad användning av PD.

Slutsatsen blev att antalet nya fall av EPS i Holland av oklara skäl har minskat betydligt på senare år. Finndet ligger i linje med andra forskningsrön, även i Japan har man under det senaste decenniet sett en minskad frekvens av EPS.

Källa: *Betjes M G et al. Perit Dial Int 2017; 37: 230–234.*

Mekanisk baroreceptorstimulering ny behandling av resistent hypertoni

Sinus karotikus i halspulsådern är kroppens egen blodtrycksmätare. Genom att stimulera sinus karotikus kan baroreceptorn luras att tro att blodtrycket är högt. Signaler till hjärnan utlöser då en blodtryckssänkande reflex. Detta är den fysiologiska bakgrunden till behandling av resistent hypertoni med baroreceptorstimulering.

Nefromedia har tidigare rapporterat om den ursprungliga metoden som innebär att en liten dosa opererades in under huden, ungefär som en pacemaker. En elektrod från dosan lades in i sinus karotikus som stimulerades elektriskt med 1–6 volt. En studie som utvärderade effekten av elektrisk baroreceptorstimulering vid resistent hypertoni utföll negativt eftersom blodtrycket sjönk även för patienter vars stimulator inte var aktiv.

Nu har en helt ny metod för att stimulera baroreceptorerna i sinus karotikus presenterats. I stället för svag elektrici-



MobiusHD

tet används en mekanisk stimulering i form av ett självexpanderande glest nät (se bild) av nitinol, dvs nickel-titan. Det tänjer ut sinus karotikus, vilket lurar kroppen att tro att blodtryck är högt, vilket leder till ett minskat utflöde av sympatiska nervimpulser. Implantatet heter MobiusHD och finns i tre storlekar; från 5 mm till 11,75 mm. Via en punktion av arteria femoralis förs en ledare upp till halspulsådern och placerar implantatet i sinus karotikus. Nyligen publicerade The Lancet de första resultaten från CALM-FIM_EUR, en prospektiv öppen undersökning av baroreceptorstimulering utförd vid sex kliniker i England, Nederländerna och Tyskland.

Studien inkluderade 15 kvinnor och 15 män med åldern 52 år i genomsnitt. De hade resistent hypertoni med systoliskt blodtryck 160 mm Hg eller högre trots minst tre läkemedel, varav ett diuretikum. Samtliga deltagare genomgick unilateral implantation av MobiusHD.

Vid studiens start var antalet blodtryckssänkande läkemedel 4,4 i genomsnitt och blodtrycket på mottagning var 184/109 mm Hg. Vid uppföljning efter sex månader hade blodtrycket på mottagning sjunkit med 24/12 mm Hg. Ambulatoriskt 24 h-blodtryck var 166/100 mm Hg vid starten och sjönk med 21/12 mm Hg, vilket var statistiskt signifikant. Bland biverkningarna noterades både hypotoni och förvärrad hypertoni samt en sårinfektion.

Författarnas tolkning blev att baroreceptorstimulering gav en påtaglig sänkning av blodtrycket. Randomiserade dubbel-blinda och sham-kontrollerade undersökningar behövs för att ytterligare utvärdera baroreceptorstimulering.

I en kommentar i tidskriften påpekas att en fjärdedel av jordens vuxna invånare har högt blodtryck och att man beräknar att antalet hypertoni-patienter kommer

att uppgå till 1,5 miljarder år 2025. Trots förbättrad behandling med läkemedel har cirka 13 % av hypertoni-patienterna resistent hypertoni. Man nämner att den aktuella undersökningen är den första att utvärdera en helt ny behandlingsprincip vid resistent hypertoni men man är också noga med att påpeka att några långtgående slutsatser inte kan dras av den aktuella undersökningen. Bland annat påminner man om den så kallade Hawthorne-effekten. Den innebär att en individ förändrar sitt beteende när den vet att den är observerad. Risken finns att hypertoni-patienter som vet att de deltar i en vetenskaplig undersökning blir mer noggranna med medicineringen, vilket leder till förbättrad kontroll av blodtrycket. Författarna till kommentaren menar att sham-kontrollerade studier därför är nödvändiga.

Källor: Spiering W et al. *Lancet* 2017; 390: 2655–2661.

Courand P-Y, Lantelme P (kommentar). *Lancet* 2017; 390: 2610–2612.

Har dialys med High-Cutoff-filter en roll vid myelomnjure?

Myelomnjure uppstår när en stor mängd lätta immunglobulinkedjor filtreras i glomeruli och sedan aggregerar i tubuli med intraluminal obstruktion och njursvikt som följd. Nu har forskare undersökt om HD med High-Cutoff-filter kan förhindra dialyskrävande njursvikt hos patienter med myelomnjure genom att öka eliminationen av lätta kedjor.

High-Cutoff-filter har god permeabilitet för ämnen med molekylstorlek upp till 45 kDa medan konventionella High-flux-filter har låg permeabilitet för molekyler större än 15 kDa. Molekylvikten för lätta kedjor typ kappa är 22,5 kDa och för lambda-dimerer 45 kDa.

Studien var randomiserad och öppen och genomfördes på 48 kliniker i Frankrike. Inklusionskriterier var bland annat diagnosen myelom, biopsi-verifierad myelomnjure och en klinisk indikation för start av HD. Deltagarna fick inte ha en sedan tidigare känd njursvikt med eGFR under 30 ml/min/1,73 m². Det var 98 patienter som randomiserades. Alla fick intensiv dialys i form av åtta behandlingar med fem timmars duration under tio dagar. I 50 fall användes ett High-Cutoff-filter och för de resterande 48 patienterna användes ett konventionellt High-flux-filter. Alla patienter behandlades med samma kemoterapi baserad på bortezomib och dexameta-

son. Det primära effektmåttet var antalet patienter som tre månader efter randomisering inte var dialyskrävande.

Tre månader efter studiestart var antalet icke dialyskrävande patienter 19 (41,3 %) i gruppen med High-Cutoff-dialys och 16 (33,3 %) i gruppen med konventionell HD. Skillnaden mellan grupperna var inte statistiskt signifikant ($p=0,42$). Sekundära effektmått var bland annat antalet icke dialyskrävande patienter 6 och 12 månader efter studiestart. Efter sex månader var antalet icke dialyskrävande patienter 26 (56,5 %) i gruppen med High-Cutoff-filter och 17 (35,4 %) i gruppen med konventionell HD. Skillnaden var statistiskt signifikant ($p=0,04$). Resultaten vid 12 månader liknade de vid sex månader och visade också en signifikant skillnad mellan grupperna.

Sammantaget så hade dialys med High-Cutoff-filter inte någon signifikant effekt på antalet patienter som vid tre månader klarade sig utan dialys. Resultaten vid 6 och 12 månader ska tolkas mycket försiktigt och ses som hypotesgenererande eftersom studien primärt inte var designad för att analysera resultat vid dessa tidpunkter. Resultaten överensstämmer väl med data från den likartade EuLITE-studien som presenterades på ASN 2016, men som ännu inte publicerats. EuLITE kunde inte visa några signifikanta effekter av dialys med High-Cutoff-filter på "renal recovery" hos patienter med myelomnjure.

Det krävs ytterligare studier för att fastställa om dialys med High-Cutoff-filter har en roll vid myelomnjure.

Källa: Bridoux F et al. *JAMA* 2017; 318: 2099–2110.

Sönnen påverkar överlevnaden för patienter med njursjukdom

I den allmänna befolkningen finns det samband mellan dålig sömn och ökad risk att avlida. Nu visar en undersökning att njurpatienter med sömnproblem har högre mortalitet än de som sover gott om natten.

Nurses Health Study (NHANES) är en stor epidemiologisk studie som pågått i många år i USA och som inkluderar sjuksköterskor. Den nu aktuella undersökningen är en prospektiv kohortstudie som omfattade 1 452 individer.

Fortsättning sid 7

Dålig följsamhet till medicinering mot avstötning viktig orsak till grafförlust

Effektiv immunsuppression gör att få transplanterade njurar förloras i tidiga rejektioner. Men på längre sikt behöver resultaten förbättras och ett sätt är att öka patienternas följsamhet till den immundämpande medicineringen. Dr Mattias Tejde sammanfattar en översiktsartikel i ämnet.

De senaste decennierna har resultaten av njurtransplantation förbättrats väsentligt. Tack vare moderna immunsuppressiva läkemedel har risken för tidig avstötning minskat kraftigt. Tyvärr har långtidsresultaten inte förbättrats i samma utsträckning och där anses donatorspecifika antikroppar (DSA) spela en stor roll. DSA leder till en långsam men oftast obönhörlig process mot kronisk transplantatglomerulopati och transplantatavvik.

Orsaker till att DSA bildas är framför allt bristande HLA-matchning vid transplantationstillfället och dålig följsamhet till medicineringen mot avstötning. HLA-matchning kan man inte påverka i efterhand så när vi står inför transplanterade patienter på mottagningen är det följsamheten vi kan påverka. En översiktsartikel har gjort en djupdykning i ämnet dålig följsamhet.

Följsamheten överskattas ofta

Sjukvårdspersonal är dåliga på att bedöma patienternas följsamhet. Undersökningar visar att vi regelmässigt överskattar följsamheten och även tror att våra egna patienter sköter medicineringen bättre än genomsnittet.

Hur stor behöver följsamheten vara? Vid behandling av högt blodtryck brukar gränsen för god följsamhet sättas vid 80 % (dvs patienten tar 80 av 100 ordinerade doser) men det är alldeles för lågt när det handlar om medicinering efter njurtransplantation, där risken för avstötning ökar redan om man går ner till 95 % följsamhet.

I forskningssyfte har man använt elektronisk monitorering där förpackningen rapporterar varje gång en dos avlägsnas. Även denna metod innehåller osäkerhet; att förpackningen öppnas innebär inte säkert att dosen sväljes ner av patienten. Man vet att följsamheten

gradvis minskar när åren går men elektronisk monitorering har, överraskande nog, visat att dålig följsamhet ofta startar tidigt i förloppet efter en transplantation.

Svårt mäta följsamhet

I klinisk verksamhet är det svårt att mäta följsamhet. Metoder som står till buds är koncentrationsbestämningar, att kontrollera tidsintervall mellan receptförskrivningar och att fråga patienten. En studie använde två specifika frågor som någorlunda bra kunde påvisa dålig följsamhet: 1. Hur många gånger de senaste fyra veckorna missade du en dos av dina mediciner mot avstötning? 2. Hur många gånger de senaste fyra veckorna missade du två eller flera doser i rad? Naturligtvis krävs att patienten har viljan och tillräckligt bra minne för att svara korrekt på frågorna.

Ett annat sätt att bedöma följsamhet är att följa variationen i serumnivåerna av t ex takrolimus. Patienter med dålig följsamhet kan skärpa sig inför provtagningar/återbesök och ta mer än förskrivna doser, vilket leder till för hög takrolimus-nivå vid provtillfället. Då är risken stor att läkaren ordinerar sänkt dos vilket ytterligare förvärrar undermedicineringen.

Intervjustudier med transplanterade

För att bättre förstå fenomenet följsamhet har man gjort intervjustudier där patienterna med egna ord beskrivit sina tankar och känslor kring att vara transplanterad. Fem teman har identifierats:

- Strävan efter kontroll över medicineringen
- Rädsla för grafförlust å ena sidan och medicinbiverkningar å den andra
- Stress att klara av de krav som medicineringen ställer
- Känsla av att ha ett medikaliserat liv
- Känslor av skuld och tacksamhet gentemot donatorn och sjukvården

Risikfaktorer för bristande följsamhet

Vilka patienter har störst risk för bristande följsamhet? Forskningen har hittat följande riskfaktorer:

- Tidigare uppvisad dålig följsamhet
- Svagt socialt nätverk
- Upplevd dålig hälsa
- Kognitiv svikt
- Omfattande medicinlista
- Ung person
- Mottagare av njure från levande donator

Den sista punkten kanske överraskar men har påvisats i flera undersökningar. Sambandet mellan levande donator och dålig följsamhet är svårt att säkert förklara, men intervjustudier har gett vissa ledtrådar. En levande donator är vanligen känd av mottagaren, ofta en familjemedlem. Transplantatfunktionen är oftast bättre än om njuren kommit från en avliden. Den transplanterade uppfattar att risken för avstötning är mindre och att det inte behövs lika mycket medicinering.

Interventionsstudier

Artikeln refererar 13 studier där man med olika åtgärder försökt förbättra följsamheten. Samtliga var randomiserade, kontrollerade och utförda efter år 2000.

I de flesta undersökningarna bestod interventionen av upprepade motiverande samtal med mottagnings-sköterska, i samband med besök eller via telefon. Detta kombinerades oftast med elektronisk monitorering. En majoritet av studierna visade en signifikant effekt av åtgärden. Effekterna var dock små till måttliga och avtog efter studiens slut. Efter några månader var effekten helt borta.

En belgisk forskargrupp jämförde takrolimus i endos (slow release) med tvådos (konventionell behandling). Endos gav minskad risk att glömma en tablett men samtidigt ökade risken att patienten blev utan medicinen ett helt dygn.

Bara i en av de 13 studierna gav åtgärden färre inläggningar på sjukhus och ingen kunde påvisa någon effekt på andra "hårda effektmått" såsom avstötningar och mortalitet.

Sammanfattning

Kunskapen om dålig följsamhet till immundämpande medicinering efter njurtransplantation är ofullständig. Fortlöpande patientutbildning verkar dock ha en viss, om än måttlig, effekt på följsamheten. Elektronisk monitorering förefaller också att vara gynnsamt, men är inte tillgänglig för kliniskt bruk. Interventionsstudierna visar att det inte räcker med påminnelser första tiden efter transplantationen, fokus på följsamhet måste behållas hela transplantatets livslängd.

Patienter med dålig följsamhet är olika, så troligen behöver man identifiera varje individs unika motiv till beteendet och därifrån välja en lämplig åtgärd.

Kommentar: Ämnet är "mjukt" men har "hårda" konsekvenser. Det är sannolikt att många patienter skulle få fler år med fungerande njurtransplantat om sjukvården ökade sina insatser inom området. Varje transplantationsmottagning bör ha en väl utarbetad strategi för att upptäcka dålig följsamhet och individuellt utformade åtgärder för att hjälpa patienterna att uppnå god följsamhet. Att "tro" att de egna patienterna alltid tar alla sina läkemedel enligt ordination är en villfarelse.

Källa: Nevins T et al. *J Am Soc Nephrol* 2017; 28: 2290–2301.

Fortsättning: Avhandling

De patienter som behöver operation har ofta en långt gången och svårbehandlad sHPT, samtidigt är de så pass "friska" att man bedömer att de klarar ingreppet. Vi vet för lite om hur PTX påverkar njursviktspatienter. Det är en effektiv metod för att sänka PTH men om operationen påverkar risken för framtida fraktur eller hjärt-kärlsjukdom är inte känt. Eftersom det inte finns någon optimal PTH-nivå att sträva efter under operationen vet vi inte heller vilken av operationsmetoderna, total eller subtotal PTX, som är förenad med mest nytta och minst risk för patienten.

Risken för hjärt-kärlsjukdom undersökt

I delarbete I undersökte vi vilka faktorer före transplantation som påverkade graden av sHPT ett år efter operationen hos 132 patienter som njurtransplanterats i Malmö. Vi fann att den viktigaste faktorn för PTH efter ett år var den nivå patienten hade före transplantationen. PTH minskade fram till sex månader efter ingreppet, därefter var nivån stabil.

Av patienterna hade 70 % förhöjt PTH ett år efter transplantationen.

I delarbete II ville vi studera om PTH-värdet före transplantation påverkade risken för hjärt-kärlsjukdom efter ingreppet. Vi undersökte 258 patienter som njurtransplanterats i Malmö och Huddinge och jämförde risken för hjärt-kärlsjukdom i olika kvartiler av PTH före transplantationen.

Vi fann att risken för hjärt-kärlsjukdom var högre hos dem med lägst PTH före transplantation, jämfört med de som låg i tredje kvartilen, även om vi justerade för kända riskfaktorer för hjärt-kärlsjukdom efter njurtransplantation. De som hade högst risk för hjärt-kärlsjukdom var de med PTH-nivåer inom eller under referensintervallet, vilket även tidigare har visat sig vara förenat med en högre risk för hjärt-kärlsjukdom. En möjlig förklaring till detta är adynam skelettsjukdom, vilken oftare återfinns hos patienter med lågt PTH. Adynam skelettsjukdom ger en ökad risk för kärlförkalkningar eftersom skelettet förlorar sin förmåga att buffra tillfällig hyperkalcemi, vilket leder till att kalcium och fosfat istället inlagras i blodkärlen.

Paratyreoidektomi och höftfraktur

I delarbete III jämförde vi risken för höftfraktur hos patienter som genomgått PTX med kontrollpatienter. Vi använde oss av data från Svenskt Njurregister (SNR) och fann 579 patienter som genomgått PTX. De jämfördes med 1 970 kontrollpatienter med samma ålder, kön och bakomliggande njursjukdom. De matchades även för om de hade dialys eller var transplanterade vid tiden för PTX.

Vi fann att risken för höftfraktur var lägre hos kvinnor som genomgått PTX men för männen fanns det ingen skillnad. Kvinnor har en ökad risk för fraktur och även mer avancerad sHPT jämfört med män, vilket kan förklara fyndet.

Total och subtotal PTX jämfördes

I delarbete IV använde vi återigen data från SNR och jämförde hjärt-kärlsjukdom, fraktur och död mellan 388 patienter som genomgått total och 436 som genomgått subtotal PTX. Vi fann att risken för hjärt-kärlsjukdom var högre för de patienter som genomgått total PTX och samtidigt var i dialys eller hade tidigare känd hjärt-kärlsjukdom.

Eftersom detta samband inte har visats tidigare behöver resultaten bekräftas i andra studier innan säkra slutsatser kan dras. Resultatet kan ha betydelse för att kunna välja ut vilka patienter som har störst nytta och minst risk av de olika operationsmetoderna.

Sammanfattning av fynden

Nivån av PTH före njurtransplantation påverkar graden av sHPT efter operationen och lågt PTH före njurtransplantation har samband med ökad risk för hjärt-kärlsjukdom efter ingreppet. Paratyreoidektomi minskar risken för höftfraktur hos kvinnor med sHPT. Vid sHPT är total PTX kopplat till en högre risk för hjärt-kärlsjukdom, jämfört med subtotal PTX, hos patienter i dialys samt de med tidigare hjärt-kärlsjukdom

Fortsättning: Kort rapport

De hade njursjukdom definierad som eGFR lägre än 60 ml/min/1,73 m² eller förekomst av albuminuri. Åldern var 61 år i medeltal och 58 % av deltagarna var kvinnor.

I ett datorbaserat formulär besvarade deltagarna frågor om en rad aspekter på sömnen, t ex insomningsproblem, sömnens längd, sömnkvalitet och om de upplevde trötthet under dagtid. Även eventuell förekomst av sömnapné och restless legs rapporterades.

Under uppföljningstiden på 4,4 år inträffade 234 dödsfall varav 75 orsakades av hjärt-kärlsjukdom. De som sov mindre än sju timmar hade 50 % högre risk för död oavsett orsak jämfört med dem som sov 7–8 timmar. Ålder, kön eller förekomst av diabetes påverkade inte resultatet. Även restless legs hade samband med ökad risk att avlida.

Forskarnas slutsats blev att det finns ett samband mellan sömnens längd och risken att avlida för patienter med njursjukdom. Man föreslår åtgärder för att förbättra sömnen men nämner även behovet av forskning om vilka effekter förbättrad sömn kan ha i denna patientgrupp.

Källa: Ricardo A et al. *Kidney Int Rep* 2017; 2: 866–873.

• Är en ny transplantation möjlig efter posttransplant-lymfom? Läs Kort Rapport Extra i Nefromedia vol 8 nr 1 på: www.freseniusmedicalcare.se

Kort rapport

Extra

Ny transplantation är möjlig efter posttransplant-lymfom

Efter njurtransplantation är risken för malignitet ökad, särskilt för lymfom och hudtumörer. Lymfom hos transplanterade kallas på engelska posttransplant lymphoproliferative disease (PTLD). Det är nästan alltid av typen diffust storcelligt B-cellslymfom och oftast orsakat av Epstein-Barr virus (EBV). Detta virus är vanligt i normalbefolkningen och orsakar körtelfeber. Immunsuppression kan väcka slumrande EBV och ibland leda till lymfomutveckling. EBV kan även smitta från en EBV-positiv donator till en EBV-negativ mottagare. Risken för lymfom korrelerar till intensiteten i immunsuppressionen, snarare än till typen av immundämpande läkemedel. Om lymfom uppstår så är det viktigt att minska eller helt sätta ut medicinerna mot avstötning. Anti-CD20-antikroppar som rituximab (inj Mabthera) har förbättrat behandlingsresultaten vid PTLD.

Tidigare betraktades posttransplant-lymfom som en kontraindikation för en ny transplantation, men de senaste tio åren har det kommit flera artiklar som beskriver lyckat resultat vid retransplantation. Studierna har dock haft få deltagande patienter.

Nu har en fransk grupp publicerat resultat från ett PTLD-register som samlat data från 1998 till 2015. I registret identifierades 52 patienter som genomgått retransplantation trots tidigare lymfom. I genomsnitt dröjde det 80 månader från första transplantationen till lymfomdiagnosen. Alla hade fått minska eller avsluta immunsuppressionen, en fjärdedel hade genomgått transplantektomi eftersom lymfomet satt i njurtransplantatet och en tredjedel hade behandlats med rituximab, ofta i kombination med traditionella cytostatika. Dessa 52 patienter överlevde alltså sitt lymfom men behövde starta i dialys inom några år. Från lymfomdiagnosen dröjde det i genomsnitt åtta år innan en ny njurtransplantation gjordes. Då var alla patienter utom en positiva för EBV. Uppföljningstiden

var i medeltal fem år efter retransplantation.

De flesta fick sedvanlig medicinering mot avstötning med interleukin 2-receptorantikroppar som induktionsbehandling och därefter den vanliga trippelbehandlingen med kortison, mykofenolsyra och takrolimus. En liten andel fick istället rapamycin eller everolimus.

Sex patienter dog under uppföljningstiden, de flesta av hjärt-kärlsjukdom eller infektioner. Endast en av de 52 retransplanterade patienterna drabbades av återfall av lymfom. Tumören satt i den transplanterade urinledaren och åtgärden blev transplantektomi. Den patienten var EBV-negativ vid retransplantation men fick en EBV-positiv njure, vilket ökar risken för lymfom. Andra studier har visat att antivirala medel, särskilt ganciklovir (inf Cymevene), första månaderna efter transplantation, minskar risken för PTLD.

Författarnas slutsats blev att om man väntar några år efter att PTLD behandlats till remission så kan patienten retransplanteras. Återfall i PTLD är sällsynt.

Kommentar: Studien väcker hopp för de patienter som pga PTLD nekats retransplantation. Om lymfomet är i stabil remission sedan flera år kan fallet diskuteras med transplantationskliniken.

Källa: Caillard S et al, Clin J Am Soc Nephrol 2017; 12: 1663–1670.

3rd Nordic Paediatric Dialysis Forum



April 18-19, 2018

Skåne University Hospital, Lund, Sweden

The 3rd Nordic Paediatric Dialysis Forum has a strong focus on the treatment of the patient. We are proud to present both Nordic and international speakers.

From the program:

- Treatment principles and practical aspects of CRRT, HD and PD
- Access in paediatric dialysis, HD and PD
- Can we improve clearance and volume control in paediatric PD?
- Current practice in paediatric HD
- Indication and anticoagulation in paediatric CRRT
- Practical workshops and clinic visit

For more information or questions please send an email to: annika.ralston@fmc-ag.com



**FRESENIUS
MEDICAL CARE**

Sverige: Fresenius Medical Care Sverige AB · Box 548 · 192 05 Sollentuna
Tel +46 (0) 8- 594 77 600 · Fax +46 (0) 8- 594 77 620 · E-post sverige@fmc-ag.com
www.freseniusmedicalcare.se



Lipus has reviewed and approved this course.
The complete course description is available at
www.lipus.se (Lipus-no: 20170145)