

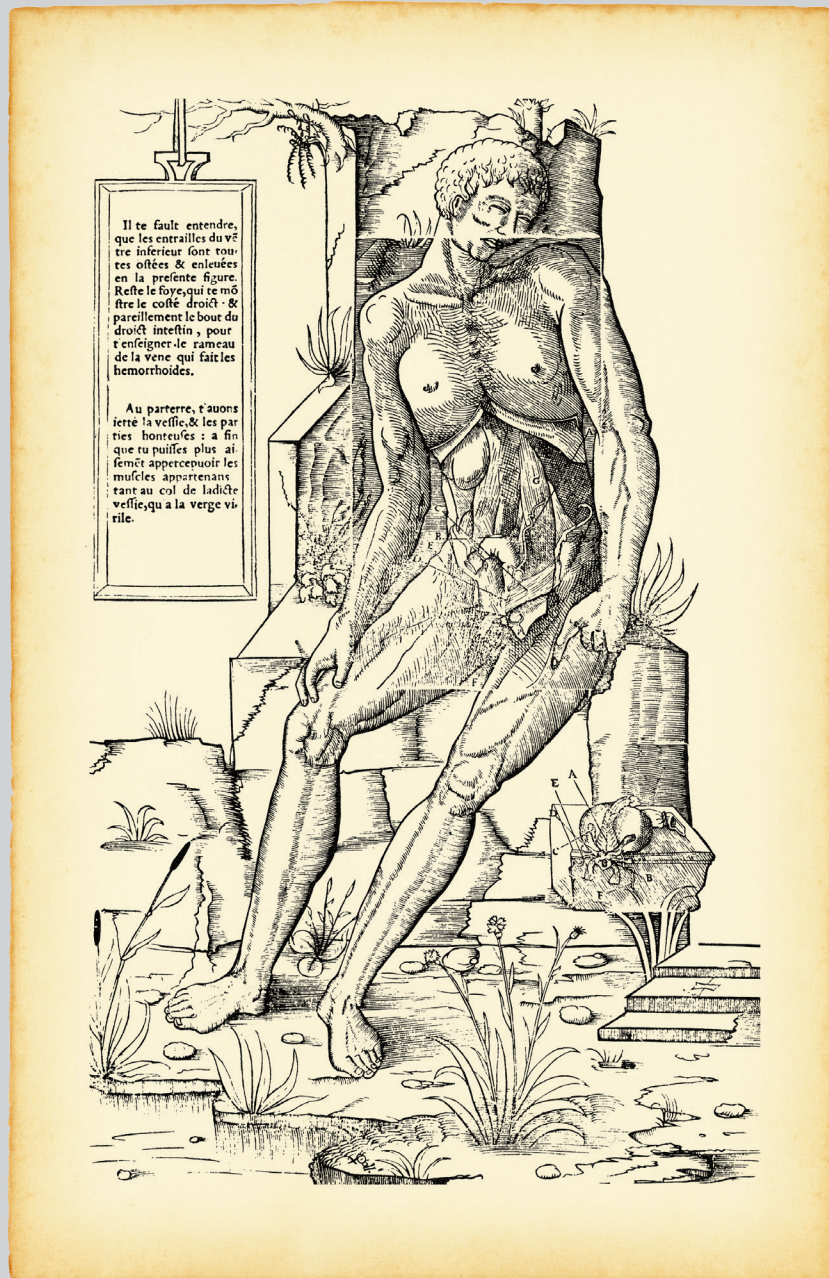
NEFROMEDIA

Vol 8

2018

Nr 3

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



ERA-EDTA:s kongress 2018 ♦ Dialys försämrar blodflödet i hjärnan
Hög ESL-dos ger ökad mortalitet ♦ Renal denervering sänker blodtrycket
Personcentrerad njursjukvård ♦ Bör en rejekterad njure opereras bort?

ALLURE och PEXIVAS presenterades på ERA-EDTA:s kongress i Köpenhamn

Årets europeiska njurkongress var ett stort danskt smørrebrød fyllt av godbitar om kalk-fosfatrubbing, salt och hypertoni, onkonefroplogi och mycket annat. Dessutom presenterades studierna ALLURE och PEXIVAS. Nefromedia rapporterar från kongressen, som hölls i Köpenhamn.

Årets möte med ERA-EDTA var det 55:e i ordningen och hölls i ett strålande vackert och soligt Köpenhamn. Kongressen var välbesökt med deltagare från i stort sett hela världen och den vetenskapliga nivån var hög. Kongressen föregicks av flera olika intressanta korta kurser som kan rekommenderas för framtida möten.

Bör plasmaferes ges vid ANCA-vaskulit?

Risken för mortalitet och utveckling av allvarlig njursvikt är hög hos patienter med ANCA-associerad systemisk vaskulit. Cirka 50 % av dödsfallen under det första året beror på infektioner. Behovet av nya behandlingar är således stort. Plasmaferes, eller "plasmabytte" reducerar mängden autoantikroppar vilket teoretiskt minskar riskerna för organskada, samtidigt som biverkningar och komplikationer till behandlingen är relativt få. Steroider har god terapeutisk effekt, men medför ökad risk för allvarliga biverkningar. Den optimala dosen har inte fastställts.

I undersökningen PEXIVAS, en öppen kontrollerad och randomiserad internationell multicenterstudie, ingick 702 patienter med allvarlig ANCA-associerad systemisk vaskulit. De randomiserades till fyra olika behandlingsstrategier med eller utan plasmaferes och med perorala steroider enligt följande:

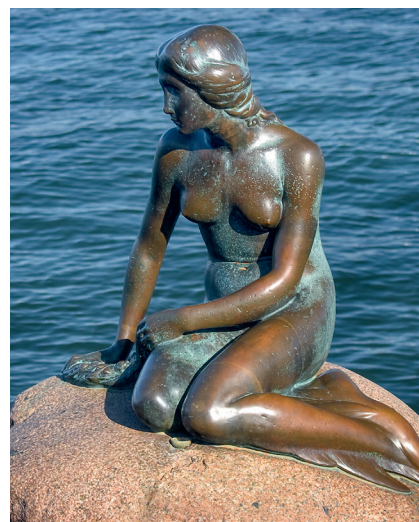
- Plasmaferes med standarddos steroider
- Plasmaferes med reducerade steroider
- Standarddos steroider utan plasmaferes
- Reducerade steroider utan plasmaferes

Målsättningen var således att värdera effekten och säkerheten med plasmaferes i kombination med två olika dosregimer av perorala steroider. Det primära effektmåttet var mortalitet av alla orsaker eller utveckling av terminal njursvikt. Bland sekundära effektmått ingick tid till remission, allvarliga biverkningar, svåra infektioner och livskvalitet.

Kliniska tecken till systemisk vaskulit

Inklusionskriterierna var PR3- eller MPO-positiv ANCA och kliniska tecken till systemisk vaskulit med eGFR lägre än 50 ml/min och/eller lungblödning. Åldern var 63 år i medeltal och drygt 40 % var kvinnor. Cirka 60 % av patienterna hade positiv MPO-ANCA, 27 % hade lungblödning och cirka 9 % svår lungblödning. S-kreatinin vid diagnos var 330 $\mu\text{mol/l}$ i medeltal, andelen med kreatinin över 500 $\mu\text{mol/l}$ var knappt 30 % och cirka 20 % behövde dialys.

I grupperna som randomiserades till plasmaferes fick 90 % av patienterna sju behandlingar. Kontrollgrupperna som inte behandlades med plasmaferes bestod av 92 patienter. Samtliga fick 1–3 gram metylprednisolon (t ex inf Solu-Medrol) vid diagnos och därefter perorala steroider, antingen standarddos eller cirka 50 % kumulativt reducerade steroider i lågdosgruppen under tre månader och cirka 60 % reducerad dos under sex månader.



Den lille havfrue

När det gäller övrig immunsuppression fick 50 % av patienterna intravenöst cyklofosamid (Sendoxan), drygt 30 % fick peroralt cyklofosamid och 15 % hade behandling med rituximab (inf MabThera, inf Ritemvia).

Inga signifikanta skillnader

Det primära sammansatta effektmåttet död eller kronisk njursvikt inträffade hos 28 % av patienterna som fick plasmaferes jämfört med 31 % av dem som inte fick plasmaferes. Skillnaden var inte signifikant. Även när man utvärderade olika subgrupper, t ex patienter med olika svårighetsgrad av lungblödning, fann man inga effekter av plasmaferes.

Vid jämförelse av steroiddoserna fann man att 28 % av patienter med reducerad steroiddos uppnådde det primära effektmåttet jämfört med 26 % av dem som fick standarddos. Inte heller den skillnaden var statistiskt signifikant. Inte heller vid analys av olika subgrupper fann man några skillnader i effekten av olika steroiddoser. När man undersökte de sekundära effektmåtten fanns inga skillnader mellan behandling med eller utan plasmaferes. Patienter som randomiserades till den lägre kumulativa steroiddosen hade signifikant färre infektioner än de med den högre steroiddosen.

Forskarna sammanfattade att PEXIVAS är den största randomiserade behand-



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 Larsson
 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

lingsstudie som genomförts av patienter med ANCA-positiv systemisk vaskulit. Behandling med plasmaferes minskade inte risken för mortalitet eller utveckling av njursvikt. Den lägre kumulativa steroiddosen hade samma effekt som den högre standardbehandlingen men gav färre allvarliga infektioner. Dock påpekades att infektionsrisken var hög även i denna grupp. PEXIVAS är en viktig studie som kan bli vägledande.

Under diskussionen efter presentationen ställdes frågan om plasmaferes nu kan utgå ur behandlingsarsenalen vid allvarlig systemisk vaskulit. Svaret blev lite svävande att denna studie inte stöder behandling med plasmaferes men att varje patient bör bedömas individuellt.

Ny behandling av SLE-nefrit

I ALLURE ingick 406 patienter med allvarlig SLE-nefrit WHO-klass III eller IV. De randomiserades till behandling med intravenöst abatacept (inj ORENCIA) som selektivt påverkar T-lymfocyter, eller till placebo intravenöst. Det primära effektmåttet var komplett remission av SLE-nefrit efter ett års behandling. Patienternas ålder var 33 år i genomsnitt och cirka 90 % var kvinnor. Vid diagnos var eGFR cirka 95 ml/min och cirka 60 % av patienterna hade SLE-nefrit WHO-klass IV.

Resultatet visade att drygt 33 % av patienterna uppnådde komplett remission i bägge grupperna. Patienter behandlade med abatacept uppnådde dock komplett remission tidigare och behöll remission under längre tid. Framtida studier får visa vilken plats abatacept får i behandlingsarsenalen.

Högt intag av salt påverkar grovtarmens bakteriesammansättning

Att ett ökat intag av natrium (koksalt) höjer blodtrycket, särskilt hos patienter med njursvikt, anses bero på natriumretention och expansion av plasma-volymer. På kongressen presenterades data som indikerar att tarmens mikrobiota (bakteriesammansättning) har betydelse för blodtrycksstegringen vid högt saltintag genom att stimulera proinflammatoriska mekanismer. Resultaten har nyligen presenterats i tidskriften Nature.

I studier på möss kunde forskarna visa att högt intag av natrium hade signifikanta effekter på grovtarmens mikrobiota och särskilt på bakterietypen *Lactobacillus murinus* som nästan

elimineras från tarmfloran. Högt saltintag ledde också till förhöjda nivåer av immunmodulerande Th17-celler både i tarmslemhinnan och i blodet. I tidigare studier har man visat att Th17-celler bidrar till högt blodtryck och organskada i olika hypertoni-modeller. I uppföljande försök på möss kunde man sedan elegant visa att behandling med *Lactobacillus murinus* signifikant minskade blodtrycksstegringen vid högt natriumintag.

Intressantast var dock resultaten på friska försökspersoner som också fick en signifikant påverkan på tarmfloran av högt saltintag med framför allt kraftigt sänkta nivåer av olika typer av Lactobaciller. I pilotförsök på friska försökspersoner, som ännu inte har publicerats, kunde man också visa att förbehandling med probiotika kunde förhindra blodtrycksstegringen vid högt natriumintag. Resultaten är intressanta då de lyfter fram helt nya mekanismer för hur salt i kosten påverkar blodtrycket. Det återstår dock mycket forskning innan man kan fastställa att förändringar i tarm-mikrobiota orsakar hypertoni vid högt saltintag.

Järncitrat som fosfatbindare

Patienter med njursvikt och dialys har hög risk för allvarliga kardiovaskulära komplikationer och i patofysiologin för detta spelar såväl mineralmetabolism som anemi viktiga roller. Patienter som påbörjar behandling med dialys har ofta stegrat fosfat, förhöjt PTH samt lågt Hb och låg transferrinmättnad. Behandling med järncitrat påverkar såväl parametrar ingående i begreppet CKD-MBD, dvs fosfat och PTH, som järnbrist och Hb.

Effekten av behandling med järncitrat studerades på en njurmedicins enhet i USA. För att ingå i studien skulle patienterna ha s-fosfat över 1,0 mmol/l, Hb lägre än 80 g/l och transferrinmättnad under 0,55. I studien ingick 203 patienter med en ålder på drygt 60 år i medeltal. Cirka 60 % var män och eGFR var lägre än 20 ml/min. De randomiserades till behandling med en fast dos järncitrat; 210 mg, 2 tabletter per måltid, eller till standardbehandling med kost eller andra fosfatbindare. Studien pågick under nio månader.

Det var 183 patienter som randomiserades till behandling med järncitrat. Under uppföljningstiden påbörjade 30 av dessa HD och de följdes upp under

12 månader medan 103 patienter förblev i predialysfas och följdes upp under nio månader. I gruppen som fick standardbehandling ingick 66 patienter varav 31 började med dialys och 35 förblev i predialysfas. Diabetes var signifikant överrepresenterat bland dem som fick standardbehandling.

Resultaten visade att de patienter som lottades till behandling med järncitrat fick signifikant större ökning av transferrinmättnad, ferritin och Hb än deltagarna i standardgruppen. Även s-fosfat och FGF23 sjönk mer i gruppen som fick järncitrat och andelen patienter som hade normaliserat s-fosfat var också signifikant högre. Bland dem med standardbehandling hade 37 % någon annan fosfatbindare under studien.

Järncitrat minskade behovet av ESL

Patienterna som randomiserades till järncitrat fick signifikant mindre ofta behandling med erytropoesstimulerande läkemedel (ESL) eller intravenöst järn och bland dem som fick ESL var den kumulativa dosen av såväl ESL som intravenöst järn signifikant lägre i gruppen som fick järncitrat. Forskarna fann även att de som behandlades med järncitrat mer sällan utvecklade terminal njursvikt med behov av dialys vilket också gällde patienter med diabetes.

Behandling med järncitrat medförde en signifikant förbättring av järndepåerna med högre ferritin och ökad transferrinmättnad samt bättre Hb samtidigt som s-fosfat minskade och aktivt vitamin D i serum ökade. Behandling med järncitrat minskade också risken för död, dialys eller transplantation. Eftersom studien är liten behövs en större randomiserad och kontrollerad undersökning för att bekräfta dessa intressanta fynd.

Kalk-fosfatrubbnings vid njursvikt

Den "fosfatocentriska" världsbilden har stärkt sitt grepp; det första som händer vid sjunkande GFR är att FGF23 stiger för att motverka fosfatstegring i blodet.

Klotho är ett membranprotein som i njuren hjälper FGF23-receptorn att binda FGF23. Klotho kan också frisättas från cellmembranet och följa med blodcirkulationen. Det utövar effekter på blodkärlen och hämmar bildning av kärlförkalkningar. Klotho och FGF23 har ändrat teorierna kring kalk-fosfatbalansen men har hittills inte resulterat i något nytt läkemedel.

Fortsättning sid 7

Kort rapport

Dialys leder till akut försämring av blodflödet i hjärnan

Den kognitiva funktionen försämras hos patienter med kronisk njursvikt efter det att de påbörjat behandling med HD. Orsakerna till försämringen är inte kända, men en hypotes är att HD-behandling har en negativ inverkan på den cerebrala blodcirkulationen och att detta leder till ischemiska skador i hjärnvävnaden. Denna hypotes får nu stöd av en nyligen publicerad studie som visar att HD-behandling leder till en akut och påtaglig försämring av blodcirkulationen i hjärnan.

Det är forskare i Nederländerna som har undersökt hur en HD-behandling påverkar blodcirkulationen i hjärnan. I studien ingick 15 patienter som var 65 år eller äldre och som hade behandlats med HD under 46 månader i genomsnitt. Det cerebrala blodflödet undersöktes med PET-CT som utfördes före och strax efter start av dialys samt under slutfasen av behandlingen.

Under dialys sjönk den globala cerebrala blodcirkulationen i genomsnitt från 34,5 till 30,5 ml per 100 gram vävnad per minut, motsvarande en minskning med $10 \pm 15\%$. Skillnaden var statistiskt signifikant. Blodflödet mättes även i olika delar av hjärnan och man fann att dialys resulterade i tydliga försämringar av genomblödningen frontalt, parietalt, temporalt och occipitalt samt i cerebellum och thalamus. Det fanns samband mellan ultrafiltrationsvolym och ultrafiltrationshastighet och graden av försämring av det cerebrala blodflödet.

Forskarnas slutsats blev att en dialysbehandling leder till en signifikant försämring av både globalt och regionalt blodflöde i hjärnan hos äldre patienter. Upprepade försämringar av det cerebrala blodflödet kan vara en orsak till uppkomsten av ischemiska hjärnskador.

Kommentar: En intressant studie som väcker många frågor, t ex i vilken utsträckning även yngre patienter drabbas av försämrad cerebral cirkulation i samband med dialys. Utgör fynden en anledning att i högre grad rekommendera äldre patienter att välja PD?

Bör vi föreslå patienter med en begynnande demens att välja konservativ uremivård?

Kan vi förändra HD-behandlingen så att de negativa effekterna på det cerebrala blodflödet minskar? Av studien att döma vore det önskvärt att undvika stor ultrafiltrationsvolym och hög ultrafiltrationshastighet, något som inte alltid är enkelt i det praktiska arbetet.

En annan viktig aspekt är hur och när vi kommunicerar med dialyspatienterna. Redan i dialysens barndom myntades begreppet dialys-amnesi för att beskriva att en patient har svårt att minnas den information som givits under pågående HD-behandling, ett förhållande som nu kan ha fått en patofysiologisk förklaring. Det finns alltså en risk att patienten har svårt att komma ihåg information som givits under pågående dialys.

Vi strävar också efter att göra patienten delaktig i sin vård, men att t ex be om ett ställningstagande till olika behandlingsalternativ under pågående dialys bör sannolikt undvikas med tanke på fynden av tydligt försämrad cerebral blodcirkulation.

Källa: Polinder-Bos H et al. JASN 2018; 29: 1317–1325.

Bör en rejekterad njure opereras bort före ny transplantation?

Hur bör vi handlägga patienter med en transplanterad njure som inte längre fungerar? Oftast lämnas den rejekterade njuren kvar och den immunhämmande behandlingen sänks eller sätts ut. Men är detta en klok strategi om patienten är aktuell för en ny transplantation? Stora välgjorda studier i ämnet saknas men en nyligen publicerad metaanalys ger god vägledning.

Den nya undersökningen är en metaanalys utförd av forskare vid en universitetsklinik i Kina. Genom sökningar i databaser, t ex MEDLINE och Embase, identifierades observationsstudier och randomiserade, kontrollerade undersökningar av patienter som genomgått retransplantation. Forskarna fann 13 undersökningar med totalt 1 923 patienter som de inkluderade i metaanalysen. De primära effektmåtten var patient- och graftöverlevnad, akut rejektion samt transplantatets funktion på längre sikt.

Deltagarna delades in i två grupper med ledning av om de före den nya

transplantation hade genomgått transplantektomi (TPX) eller ej.

Patienter som inte genomgått TPX hade signifikant bättre graftöverlevnad efter tre och fem år vid jämförelse med patienter vars gamla transplantat opererats bort. Patientöverlevnaden efter fem år var högre i gruppen som genomgått TPX men njurfunktionen på längre sikt var sämre. Det var ingen skillnad vad avser graftöverlevnaden efter ett år och tio år. De kinesiska forskarnas slutsats blev att en rejekterad njure bör lämnas kvar om den inte ger symtom.

I diskussionen påpekar författarna att kunskaperna i ämnet är otillräckliga, vilket avspeglas i en stor variation vad beträffar klinisk praxis. Det finns transplantationscentra där 0,5 % av retransplantationerna föregås av TPX och andra där mer än 40 % av patienterna får den gamla njuren avlägsnad.

På kliniker med hög andel TPX anses ett flertal faktorer utgöra indikation för att avlägsna den gamla njuren, t ex smärta, hematuri, anemi och upprepade urinvägsinfektioner. En absolut indikation för TPX är om en patient ska genomgå en andra retransplantation, dvs redan har en njure i vardera lumsken. Då krävs TPX för att skapa utrymme för det tredje transplantatet.

Källa: Lin J et al. Nephrol Dial Transplant 2018; 33: 700–708.

Hög dos ESL har samband med ökad sjuklighet och dödlighet

Under de första decennierna med dialysbehandling led alla patienter av svår anemi, ofta med Hb-nivåer på 60–70 g/l. När erythropoesstimulerande läkemedel (ESL) i form av erythropoietin blev tillgängligt i början av 1990-talet var målet i första hand att patienterna skulle slippa blodtransfusionerna, som tidigare varit det enda sättet att undvika livshotande anemi.

Snart ställdes frågan om till vilken nivå Hb borde höjas. Vissa läkare förespråkade en normalisering av blodvärdet men 2006 publicerades resultaten av studierna CREATE och CHOIR som visade ökad risk för bland annat hjärt-kärlsjukdom vid normaliserat Hb. Först ansåg man att de negativa effekterna var relaterade till det höga blodvärdet i sig, t ex genom att blodet fick hög viskositet. Senare lanserades en annan förklaring; patienter som behandlats för att nå nor-

malt Hb hade fått höga doser ESL och misstanken väcktes att läkemedlet i sig bidrog till den ökade risken för sjuklighet och dödlighet. Detta samband bekräftas nu i en ny rapport.

I en stor retrospektiv observationsstudie utförd vid 59 dialyskliniker i Spanien ingick 1 679 HD-patienter. Åldern var i genomsnitt 68 år och målvärdet för Kt/V var 1,4 eller högre. Uppföljningstiden var i medeltal 28 månader och effektmåtten var total och kardiovaskulär mortalitet samt inläggning på sjukhus.

Forskarna fann ett signifikant samband mellan ESL-doser högre än 8 000 IE per vecka och risken för total och kardiovaskulär mortalitet. Det fanns även ett samband mellan höga doser ESL och inläggning på sjukhus för infektion. I en grupp patienter där man gjort justeringar med hänsyn till demografi, inflammation, dialysparametrar och Hb-nivå hade patienter med ESL-doser över 8 000 IE per vecka en ökad risk för total mortalitet och inläggning på sjukhus oavsett orsak.

De spanska forskarnas slutsats blev att ESL-doser högre än 8 000 IE per vecka har samband med ökad risk för total mortalitet och inläggning på sjukhus. I diskussionen nämner författarna att mekanismerna bakom sambandet mellan höga doser ESL och ökad mortalitet är omdiskuterade. Bland hypoteserna finns förvärrad hypertoni men också direkta effekter av ESL på blodkärlen i form av ökad känslighet för kärlsammanslagning ämnen.

Källa: Pérez-García R et al. *Nephrol Dial Transplant* 2018; 33: 690–699.

Renal denervering sänker blodtrycket enligt två nya studier

Kateterburen renal denervering lanserades 2009 för behandling av resistent hypertoni och spreds snabbt över världen. Men i april 2014 blev det tvärstopp. Då publicerades den sham-kontrollerade studien SYMPPLICITY HTN-3, som kom till slutsatsen att metoden saknade effekt. Men SYMPPLICITY HTN-3 har ifrågasatts beträffande teknik och metoder. Tidigare i år refererade Nefromedia SPYRAL HTN-OFF MED, en ny studie som visade att renal denervering sänkte blodtrycket vid obehandlad hypertoni (se Nefromedia vol 8 nr 1 sid 3 på: www.freseniusmedicalcare.se). Nu har The Lancet publicerat ytterligare två undersökningar samt ledarkommen-

tarer med slutsatserna att renal denervering har effekt vid högt blodtryck.

RADIANCE-HTN SOLO är en randomiserad, singel-blind och sham-kontrollerad studie utförd vid 21 kliniker i USA och 18 i Europa.¹ Tidigare har man använt radiovågor för att blockera njurarnas nerver, men i RADIANCE-HTN SOLO användes istället endovaskulärt ultraljud. Deltagarna skulle vara 18 till 75 år och ha systolisk–diastolisk hypertoni utan antihypertensiv terapi. Efter det att läkemedel mot hypertoni varit utsatta under fyra veckor skulle ambulatoriskt blodtryck vara 135/85 mm Hg eller högre men inte över 170/105 mm Hg. Deltagarna skulle även ha anatomiska förhållanden lämpliga för katetrisering av njurarnas artärer. Effektmåttet var ambulatoriskt blodtryck.

Av 146 deltagare randomiserades 74 till denervering och 72 till en sham-procedur, dvs ingrepp utan denervering. Efter två månader hade ambulatoriskt systoliskt blodtryck dagtid i den aktivt behandlade gruppen minskat med 8,5 mm Hg och i sham-gruppen med 2,2 mm Hg. Skillnaden på 6,3 mm Hg var statistiskt signifikant. Slutsatsen blev att renal denervering med endovaskulärt ultraljud sänker blodtrycket hos hypertoni-patienter utan medicinering mot högt blodtryck.

SPYRAL HTN-ON MED är, som framgår av namnet, en studie av patienter som behandlas med läkemedel mot högt blodtryck.² Studien, som är randomiserad, singel-blind och sham-kontrollerad, utförs vid 25 kliniker i Australien, Europa och USA. För att inkluderas ska patienterna ha behandling med ett, två eller tre antihypertensiva läkemedel och ha ett systoliskt blodtryck på mottagning på 150–180 mm Hg samt ett diastoliskt blodtryck på 90 mm Hg eller högre. Ambulatoriskt 24-h systoliskt blodtryck ska vara 140–170 mm Hg.

Studien har inkluderat 467 deltagare men den aktuella rapporten omfattar bara de första 80 patienterna. Samtliga genomgick angiografi och i 38 fall genomfördes denervering med radiovågor. Resterande 42 fall utgjorde kontrollgrupp och genomgick enbart angiografi, dvs en sham-procedur.

Efter sex månader hade systoliskt och diastoliskt ambulatoriskt blodtryck sjunkit med 7,0 respektive 4,3 mm Hg i den aktivt behandlade gruppen.

Resultaten var likartade vid mätning på mottagning. Nedgången i blodtryck var signifikant större i den aktivt behandlade gruppen än i kontrollgruppen, t ex var det systoliska blodtrycket på mottagning 6,8 mm Hg lägre och för systoliskt ambulatoriskt blodtryck var skillnaden 7,4 mm Hg efter sex månader. Motsvarande siffror för diastoliskt blodtryck var 3,5 respektive 4,1 mm Hg. Inga allvarliga komplikationer inträffade under studien.

Slutsatsen blev att renal denervering ger en signifikant sänkning av blodtrycket jämfört med en sham-procedur.

De två studierna är föremål för varsin kommentar i tidskriften.^{3,4} Den ena har den tänkbara titeln: Take a blood pressure pill or undergo renal denervation? Bägge kommentarerna anser att de två nya undersökningarna tillsammans med SPYRAL HTN-OFF MED öppnar ett nytt kapitel beträffande renal denervering och att en rad faktorer nu talar för att metoden har blodtryckssänkande effekt. En av kommentarerna påpekar dock att ingreppet ännu inte är moget för allmänt bruk. Eftersom studierna visar att det är stora individuella skillnader i svaret på renal denervering behövs metoder att identifiera vilka patienter som kan ha störst nytta av ingreppet, dvs de med hög aktivitet i de sympatiska nerverna.

Källor: Se *Nefromedia* vol 8 nr 3 sid 9 på: www.freseniusmedicalcare.se

Biologiska läkemedel minskar risken för kronisk njursvikt vid reumatoid artrit

I det dagliga arbetet är vi fullt sysselsatta med att ta hand om de många patienter som drabbats av kronisk njursvikt. Men hur ofta tänker vi på alla patienter som hade kunnat bli dialyspatienter men som inte blev det? Exempelvis de med diabetes typ 1, där 30–50 % tidigare utvecklade kronisk njursvikt, men där patienterna nu i hög utsträckning bibehåller normal njurfunktion tack vare den moderna diabetesvården. Eller de många individer med svår hypertoni som hade utvecklat hypertensiv nefropati och blivit dialyspatienter om de inte fångats upp av vården och fått effektiv behandling. Och nu finns det ytterligare ett exempel; reumatoid artrit.

Patienter med reumatoid artrit löper en ökad risk att drabbas av kronisk njursvikt. Orsaken är inte helt klarlagd och

Fortföljning sid 6

Bör personcentrerad integrerad vård införas vid behandling av njursjukdom?

Kan personcentrerad integrerad vård användas inom njursjukvården och finns det vetenskapligt stöd för att metoden leder till minskad sjuklighet och dödlighet vid njursjukdom? Prof Stefan Jacobson sammanfattar en metaanalys i ämnet.

Personcentrerad integrerad vård har införts på många håll i världen för behandling av patienter med kroniska sjukdomstillstånd såsom diabetes, kronisk hjärtsvikt, kronisk obstruktiv lungsjukdom och depression. Målsättningen med personcentrerad integrerad vård är att förbättra omhändertagandet och resultaten i vården av dessa stora patientgrupper.

Vården är sammanhållen

Enligt Världshälsoorganisationen (WHO) innebär personcentrerad vård (*eng*: person centered integrated care) att såväl preventiva åtgärder som behandling anpassas till patientens olika behov över tid, att vården är sammanhållen på olika nivåer inom sjukvårdssystemet samt att den är multidisciplinär. Personcentrerad integrerad vård innebär också ett ökat fokus på patientutbildning, ökad patientdelaktighet, kontinuitet i vården samt arbete i multidisciplinära team med patienten som partner.

Effekter av personcentrerad vård har utvärderats och befunnits positiva inom flera sjukdomsområden, men en systematisk genomgång vid kronisk njursjukdom har inte genomförts tidigare.

Randomiserade studier

I en metaanalys och systematisk genomgång av utförda randomiserade och kontrollerade studier söktes information i MEDLINE-, Embase- och Cochrane-registren för att finna studier av personcentrerad integrerad vård vid kronisk njursjukdom, där uppföljningstiden var minst tre månader. Efter en urvalsprocess inkluderades 13 studier i vilka 4 603 patienter med kronisk njursjukdom ingick. Effekter av personcentrerad integrerad vård mättes som påverkan på mortalitet av alla orsaker, behov av sjukhusvård, patienternas upplevelse av livskvalitet, förändring av njurfunktion, behov av dialys eller transplantation och effekter på patienternas blodtryckskontroll.

Interventionerna bestod i huvudsak av åtgärder för förbättrad:

- Patientdelaktighet
- Kommunikationen med patienten
- Patientutbildning och rådgivning
- Förebyggande vård

I majoriteten av studierna hade man arbetat i multidisciplinära team för att uppnå målen.

De sammanlagda resultaten visade att personcentrerad integrerad vård hade mycket liten effekt på mortalitet jämfört med vanlig njurmedicinsk vård. Dock fann man att behovet av sjukhusvård minskade i studier där man intervenerat på ovan nämnda sätt, jämfört med standardbehandling. Studiernas kvalitet var dock låg och evidensen därmed svaga.

Man fann också att personcentrerad integrerad vård hade liten eller ingen effekt på patienternas upplevda livskvalitet, jämfört med standardbehandling. Personcentrerad integrerad vård ledde inte heller till någon minskning av behovet av dialys eller transplantation och hade inte heller någon säker påverkan på progresstakten av njurfunktionsnedsättningen. Man noterade att personcentrerad integrerad vård ledde till att blodtrycket mättes oftare, men trots detta hade interventionen liten effekt på blodtrycksnivån.

Kostnader för personcentrerad vård

I några studier har även kostnaderna för personcentrerad integrerad vård undersökts, men resultaten var osäkra och evidensgraden låg.

Styrkan i denna analys är att den är systematisk och ett resultat av en mycket omfattande litteratursökning. Bland studiernas svagheter märks att antalet randomiserade och kontrollerade studier var lågt. Författarna påpekar också att det kan finnas andra studier vars resultat varit negativa och som därför

inte har publicerats. En annan felkälla som kan bidra till felaktiga slutsatser är att några av studierna var av kort duration och att man behöver studera effekter av patientcentrerad integrerad vård av kronisk njursjukdom under längre tid för att se positiva effekter. Det var inte heller helt klart utifrån metodbeskrivningarna i studierna hur de olika interventionerna hade genomförts i den praktiska vardagen på njurmedicinska mottagningar.

Svaga och osäkra evidens

Sammanfattningsvis menar författarna att personcentrerad integrerad vård vid kronisk njursjukdom inte har någon säker positiv effekt på mortalitet och livskvalitet och inte heller på progresstakten av njurfunktionsnedsättning eller risken att utveckla terminal njursvikt. Det finns svaga och osäkra evidens för att personcentrerad integrerad vård kan reducera behovet av sjukhusvård och öka antalet blodtryckskontroller.

Sammantaget pekar denna analys på behovet av fler, större och längre kontrollerade studier av effekter av personcentrerad integrerad vård på olika effektparametrar hos patienter med kronisk njursjukdom

Källa: Valentin J N. Clin J Am Soc Nephrol 2018; 13: ePress.

Fortsättning: Kort rapport

bland de faktorer som diskuterats finns kronisk inflammation och biverkningar av nefrotoxiska läkemedel. Under det senaste decenniet har behandlingen av flera inflammatoriska systemsjukdomar revolutionerats i och med införandet av så kallade biologiska läkemedel. Dit hör bland annat monoklonala antikroppar t ex TNF α -hämmarna infliximab (inf Remicade) och etanercept (inf Benepali, inf Enbrel) som används vid reumatoid artrit. Enligt en färsk rapport i *Kidney International* leder behandling med de nya läkemedlen till en minskad förekomst av kronisk njursvikt vid reumatoid artrit.

Den nya undersökningen kommer från USA. Forskarna utnyttjade data från

Veterans Affairs, som organiserar sjukvården för personer som varit anställda inom den amerikanska krigsmakten. Från 2004 till 2006 inkluderades 20 757 individer med diagnosen reumatoid artrit och eGFR 60 ml/min/1,73 m² eller högre. De följdes till 2013 och effektmåttet var debut av njursvikt, definierad som eGFR lägre än 60 ml/min/1,73 m² med en nedgång på minst 25 % eller eGFR lägre än 45 ml/min/1,73 m².

Av de 20 757 patienterna startade 4 617 behandling med biologiska läkemedel. Med avancerade statistiska metoder kunde forskarna visa att användning av biologiska läkemedel var förenad med en minskad risk att utveckla njursvikt. För patienter med sjunkande njurfunktion innebar insättning av ett biologiskt läkemedel att njurfunktionsnedgångens progresstakt minskade.

Slutsatsen blev att biologiska läkemedel har ett oberoende samband med en minskad risk att utveckla kronisk njursjukdom och progressiv GFR-nedgång vid reumatoid artrit.

Källa: Sumida K et al. Kidney Int 2018; 93: 1207–1216.

• Är ambulatorisk blodtrycksmätning bättre än klinik-blodtryck? Läs Kort rapport Extra i Nefromedia vol 8 nr 3 sid 8 på: www.freseniusmedicalcare.se

Fortsättning: ERA–EDTA FGF23 sjunker om man ger fosfat-reducerad kost och/eller fosfatbindare. Kalcimimetika sänker, medan aktivt vitamin D höjer FGF23. Senaste riktlinjerna från KDIGO avråder från rutinmässig användning av D-vitamin till njursjuka som ännu inte startat dialys.

FGF23 är kopplat till dålig prognos

Man vet att högre FGF23 är kopplat till dålig prognos vid alla stadier av njursvikt, men det är oklart om detta hormon är en lämplig måltavla för framtida läkemedel. I en studie av råttor med njursvikt ledde behandling med monoklonala antikroppar mot FGF23 inte till minskad utan till ökad arterioskleros. Nu har man upptäckt att även FGF21 är förknippad med dålig prognos för dialyspatienter, och det gör inte bilden enklare.

Vilken fosfatbindare är bäst?

Återigen betonas att hög fosfatnivå leder till att glatta muskelceller i kärlväggen omvandlas till osteoblaster, vilket

leder till åderförkalkning. Hur ska fosfat sänkas? De senaste riktlinjerna från KDIGO anger att användningen av kalciuminnehållande fosfatbindare bör begränsas. Gruppen kalciumfria fosfatbindare har på senare år utökats med olika järnsalter. Nu har flera studier publicerats som jämför järnsalt med sevelamer (t ex Renagel), och de rapporterar likvärdig fosfatsänkande effekt. Järnsalt medförde dock ökad tendens till diarré jämfört med sevelamer. Sammanfattningsvis kan man inte säga vilken av de kalciumfria fosfatbindarna som är bäst, biverkningar och patientens val blir vägledande.

Kalcimimetika eller vitamin D?

En föreläsare diskuterade om vi ska använda kalcimimetika eller aktivt vitamin D till dialyspatienter med sekundär hyperparatyroidism. Kalcimimetika har fördelen att sänka både kalk och fosfat men ganska många patienter avbryter behandlingen pga illamående.

Varken vitamin D eller kalcimimetika har bra evidens på hårda effektmått såsom mortalitet. Slutsatsen blev att nivåer av kalk och fosfat får styra behandlingen och att man tar hänsyn till biverkningar.

Lågfosfatkost eller fosfat från växtriket?

Fosfat från växtriket finns i en form som kallas fytat, vilken absorberas i liten omfattning i människans tarmsystem. En randomiserad dietstudie presenterades där man jämförde lågfosfatkost (1 gram fosfor per dag) med en mer fosfatrik kost men där fosfatet kom från bönor, ärtor och nötter. Resultatet blev att s-fosfat var lika i de båda grupperna. Således gick det bra med en kost med högre innehåll av fosfat om källan var bönor, ärtor och nötter.

Symposium om osteoporos

Kronisk njursjukdom ökar risken för frakturer och till detta bidrar både vanlig osteoporos och renal osteodystrofi. Vid lindrig till måttlig njursvikt finns goda evidens, avseende både effekt och säkerhet, för användning av antiresorptiv behandling i form av bisfosfonater (t ex T Alendronat) eller denosumab (t ex inj Prolia). Vid svår njursvikt (GFR under 30 ml/min) och dialys är bisfosfonater kontraindicerade och för denosumab finns inga studier som visar att behandlingen förebygger frakturer. Symposiumets slutsats var därför att osteoporos vid njursjukdom bör behandlas tidigt.

Osteoporos efter njurtransplantation

Ett annat problem som diskuterades på symposiet är osteoporos efter njurtransplantation. Riktlinjer från KDIGO 2017 anger att vid låg bentäthet bör vitamin D och/eller behandling med bisfosfonater eller denosumab övervägas. Rekommendationen gäller bara det första året efter ingreppet, därefter finns för litet vetenskapligt stöd.

En föreläsare gick igenom studier av antiresorptiva behandlingar. Varken bisfosfonater eller denosumab har visat effekt på frakturrisik hos transplanterade. Det finns invändningar mot bisfosfonater pga rapporter om nefrototoxicitet. Föreläsaren föredrog denosumab och pekade på studier som visat bra resultat på bentätheten, men allvarlig hypokalcemi veckorna efter behandling är ett välkänt problem. Man har även sett en märklig signifikant ökning av urinvägsinfektioner, vilket inte ska bagatelliseras.

Antiresorptiva läkemedel är kanske inte det viktigaste för att minska osteoporos hos transplanterade, man betonade också vikten av att minimera kortison-doserna och att tertiär hyperparatyroidism behandlas. Det framgick dock inte vilken av behandlingsalternativen kalcimimetika och paratyreoidektomi som är bäst.

Vitamin K och vaskulära förkalkningar

Vitamin K har betydelse för aktivering av Matrix GLA-protein som är en viktig hämmare av vaskulär förkalkning. Brist på vitamin K har i observationsstudier kopplats till kärlsjukdom. Aktivering av vitamin K hämmas av warfarin (T Waran) vilket anses förklara ökningen av kärlförkalkningar när detta läkemedel används vid kronisk njursvikt.

Forskning har visat att dialyspatienter har ett minskat intag av vitamin K. Andra studier har visat att tillskott av vitamin K ökade nivån av Matrix GLA-protein och bromsade kranskärlsförkalkningar. Flera studier pågår där man jämför behandling med vitamin K mot placebo och effektmåttet är mängden kärlförkalkningar i hjärtats kranskärl. Resultat väntas 2019.

• I det fortsatta kongressreferatet kan du bland annat läsa om onkonefroplogi och om hur nivån av s-fosfat varierar över dygnet. Se Nefromedia vol 8 nr 3 sid 8 på: www.freseniusmedicalcare.se

Kort rapport

Extra

Ambulatorisk blodtrycksmätning är bättre än klinik-blodtryck

Hur blodtrycket ska mätas är en fråga som diskuterats livligt sedan den tekniska utvecklingen möjliggjort kontinuerlig ambulatorisk mätning under ett helt dygn. När den nya tekniken började användas i större omfattning upptäckte man att det fanns individer som hade hypertoni vid blodtrycksmätning inom sjukvården (klinik-blodtryck) men normalt blodtryck när de var i sin vanliga miljö och inte omgavs av sjukvårdspersonal i vita rockar. Begreppet White-coat hypertension myntades för detta tillstånd, som länge ansågs godartat och inte skulle behandlas. En annan, mindre grupp visade sig ha det omvända, dvs normalt blodtryck vid mätning inom vården men hypertoni vid ambulatorisk mätning. Detta tillstånd benämns maskerad hypertoni.

Men vilka samband finns det mellan klinik-blodtryck respektive 24-h ambulatoriskt blodtryck och total och kardiovaskulär mortalitet? En stor undersökning publicerad i *New England Journal of Medicine* ger svar.

I en register-baserad multicenterstudie som utfördes i Spanien ingick 63 910 män och kvinnor som åren 2004 till 2014 undersöktes med både klinik-blodtryck och 24-h ambulatorisk blodtrycksmätning. I genomsnitt var åldern 58 år och klinik-blodtrycket 148/78 mm Hg. Deltagarna delades in i fyra grupper: Bekräftad hypertoni (förhöjt klinik-blodtryck och förhöjt ambulatoriskt blodtryck), White-coat hypertension (förhöjt klinik-blodtryck men normalt ambulatoriskt blodtryck), maskerad hypertoni (normalt klinik-blodtryck men förhöjt ambulatoriskt blodtryck) och normalt blodtryck (normalt klinik-blodtryck och normalt ambulatoriskt blodtryck).

Under uppföljningstiden på 4,7 år avled 3 808 deltagare varav 1 295 dog av hjärt-kärlsjukdom. Forskarna fann att ambulatoriskt blodtryck hade ett starkare samband med total och kardiovaskulär

mortalitet än klinik-blodtryck. Sambanden var likartade även när deltagarna delades in i grupper efter kön, ålder och förekomst av t ex fetma, diabetes, hjärt-kärlsjukdom eller behandlad hypertoni. Individer med maskerad hypertoni hade störst risk att avlida; i denna grupp var mortaliteten nästan tre gånger högre än i gruppen med normalt blodtryck. Både deltagare med bekräftad hypertoni och de med White-coat hypertension hade ökad risk att avlida vid jämförelse med individer med normalt blodtryck.

De spanska forskarnas slutsats blev att 24-h ambulatoriskt blodtryck har större förmåga att förutsäga total och kardiovaskulär mortalitet än klinik-blodtryck. White-coat hypertension är inte ett godartat tillstånd och maskerad hypertoni har ett starkare samband med mortalitet än bekräftad hypertoni.

I diskussionen nämner författarna att även tidigare undersökningar visat att ambulatorisk blodtrycksmätning har större förmåga att förutsäga kardiovaskulära komplikationer än klinik-blodtryck. Däremot har få tidigare undersökningar beskrivit sambandet mellan maskerad hypertoni och högre mortalitet, något man tror kan förklaras av att patienter med detta tillstånd utsätts för högt blodtryck under lång tid utan att det upptäcks och behandlas. Beträffande den högre dödligheten vid White-coat hypertension påpekar forskarna att patienterna i denna grupp hade högre ambulatoriskt blodtryck än deltagare utan hypertoni, även om värdena låg inom det som uppfattas som ett normalt intervall.

Källa: *Banegas J R et al. N Engl J Med* 2018; 378: 1509–1520.

Fortsättning: ERA-EDTA

Nivån av fosfat varierar över dygnet

Att blodtryck och kortisol-nivåer varierar över dygnet är välkänt och vi vet mycket om de bakomliggande mekanismerna. Koncentrationen av fosfat i serum varierar också över dygnet enligt ett tydligt mönster med de lägsta nivåerna på morgonen, för att sedan stiga och nå en plåtå under eftermiddagen. Därför bör man eftersträva att standardisera tidpunkten för provtagning.

Intressant är att dygnsvariationen för s-fosfat inte kan förklaras av variationer i de hormoner som huvudsakligen reglerar fosfatkoncentrationen, dvs PTH, FGF23 och kalcitriol.

Aktuella studier visar att den renala fosfatutsöndringen, och nivåerna av fosfattransportörer i proximala tubuli, också varierar över dygnet enligt ett specifikt mönster. NAD⁺ (ett koenzym som bildas i levern) samvarierar med fosfatutsöndringen vilket är intressant eftersom det är känt att NAD⁺ ökar fosfatutsöndringen genom att hämma reabsorptionen av fosfat i proximala tubuli.

Genom att blockera bildningen av NAD⁺ på försöksdjur kunde man tydligt minska dygnsvariationen i s-fosfat vilket starkt talar för att NAD⁺ bidrar till den normala cirkadiska variationen. En klinisk implikation av dessa fynd är att substanser som ökar NAD⁺ i njuren, och därigenom fosfatutsöndringen, skulle kunna användas som fosfat-sänkande läkemedel.

Kurs om onkonefroplogi

Som vanligt ägnades första kongressdagen åt CME-kurser (Continuing Medical Education) i halvdagsformat. En kurs hade rubriken Onkonefroplogi och handlade om njursjukdomar hos cancerpatienter. Sambanden mellan cancer och njursjukdom går i båda riktningarna.

Kronisk njursjukdom ökar cancer-risken. Flera förklaringar kan finnas och en är att den uremiska miljön ger nedsatt immunförsvar vilket leder till ökad förekomst av tumörorsakande virus såsom herpes-, papillom- och Epstein-Barr-virus.

Framför allt går dock sambandet i den andra riktningen; dvs att cancerpati-

enter utvecklar nedsatt njurfunktion som en komplikation till tumörsjukdomar såsom myelom och cancer i njurar och urinvägar eller av njurtoxisk behandling. Överlevnaden vid cancer har förbättrats avsevärt vilket också lett till att det nu finns fler patienter som lever med njurskador efter tumörbehandling. Njursjukvården, onkologer och kirurger måste samarbeta kring dessa patienter.

Nefron-sparande kirurgi vid njurcancer

Njurcancer fick ett eget utrymme på kursen. Ska man göra total unilaterala nefrektomi eller så kallad nefron-sparande kirurgi där bara tumören tas bort och resten av njuren lämnas kvar? Den senare metoden har visat sig förbättra den kardiovaskulära prognosen avsevärt men nyligen kom en studie som pekade på sämre överlevnad när nefron-sparande kirurgi används. Frågan är under debatt inom urologin.

Den onkologiska behandlingen vid metastaserad njurcancer är också av nefrologiskt intresse då man gärna använder så kallade angiogenes-hämmare som kan ge hypertoni, proteinuri och akut njursvikt. Även "checkpoint-inhibitorer" som kan ge nefrit används i behandlingen. Hypertoni är idag den vanligaste komorbiditeten hos cancerpatienter. För angiogenes-hämmaren sunitinib (kapsel SUTENT) har man sett att patienter som utvecklar hypertoni som biverkan har bättre överlevnad. Således rekommenderas behandling av hypertoni med sedvanliga läkemedel och fortsatt behandling med sunitinib.

ESL kan användas till cancerpatienter

Erythropoesstimulerande läkemedel (ESL) i form av erythropoietin har visats förkorta överlevnaden vid tumör i huvud-halsområdet men inte vid andra cancerformer. Riktlinjerna är något återhållsamma och anger att ESL kan användas till cancerpatienter under förutsättning att de har pågående cellgiftsbehandling, symtom av anemi och Hb under 100 g/l. Maximal dos av epoetin alfa och epoetin beta anges till 30 000 IE per vecka.

Orsakar FGF23 vänsterkammahypertrofi?

Koncentrationerna av FGF23 i blodet stiger tidigt vid kronisk njursvikt och har en viktig roll i regleringen av s-fosfat genom att stimulera renal fosfatutsöndring. FGF23 är också en riskfaktor för vänsterkammahypertrofi, kardiovaskulär sjukdom och död men det råder

fortsatt delade meningar om huruvida sambandet är kausalt.

Forskare har utvecklat en modell för X-kromosombunden hypofosfatemisk rakit på möss som lämpar sig väl för att studera effekter av FGF23. Djuren har kraftigt förhöjda nivåer av FGF23 i blodet, motsvarande de nivåer som uppmäts hos patienter med kronisk njursvikt stadium 5, men har normal njurfunktion och ingen hypertoni.

Intressant var att dessa djur, med isolerad stegring av FGF23, inte utvecklade någon vänsterkammahypertrofi och att hjärtats morfologi och funktion var helt normal. Resultaten överensstämmer med data från små observationsstudier av patienter med X-kromosombunden hypofosfatemisk rakit. Sammantaget indikerar dessa studier att isolerad stegring av FGF23 inte orsakar vänsterkammahypertrofi och hjärtsjukdom.

Ska vi fokusera på CKD-MBD-fenotyp istället för enskilda variabler?

Vid en tankeväckande föreläsning om CKD-MBD (mineral and bone disorder) var huvudbudskapet att vi i framtiden sannolikt borde sluta att titta på enskilda variabler och istället fokusera på fenotypen när vi graderar en patients CKD-MBD.

I nuläget bedömer vi enskilda variabler separat, t ex PTH eller fosfat, för att de är relativt enkla att mäta och begripa och för att vi kan påverka värdena med olika interventioner. Men är risken med ett förhöjt PTH densamma oavsett nivåerna av kalk och fosfat? Det är extremt svårt att gradera CKD-MBD hos den enskilde patienten i dagsläget då många variabler påverkas och det finns ett stort behov av nya metoder och hjälpmedel.

En väg framåt är att bedöma en patients CKD-MBD utifrån flera variabler samtidigt och att titta på värdenas konstellation (CKD-MBD-fenotyp). Föreläsaren presenterade preliminära data från europeiska DOPPS-patienter hos vilka man klassificerat CKD-MBD utifrån serumnivåer av kalcium, fosfat och PTH uppdelat i quintiler. Detta resulterade i hela 125 olika fenotyper ($5 \times 5 \times 5 = 125$)!

Man har nu fastställt risken för död hos de olika fenotyperna men resultaten är ännu inte publicerade. Föredragshållaren betonade att denna observationsstudie endast kommer att kartlägga risksamband. För att slutgiltigt fastställa att en fenotyp har

en bättre prognos än en annan krävs en prospektiv studie.

Stefan Jacobson
Gregor Guron
Mattias Tejde

• Nästa ERA-EDTA-kongress hålls i Budapest 13–16 juni 2019.

Renal denervering, källor:

1. Azizi M *et al.* *Lancet* 2018; 391: 2335–2345.
2. Kandzari D *et al.* *Lancet* 2018; 391: 2346–2355.
3. Kjeldsen S E, Esler M D. *Lancet* 2018; 391: 2298–2300.
4. Blankestijn P L, Bots M L. *Lancet* 2018; 391: 2300–2302.

XENIOS

XENIOS KONSOL - EN INTEGRERAD PLATTFORM FÖR HJÄRT- OCH LUNGSUPPORT

- Nästa generation behandlingar för hjärt- och lungsvikt på samma plattform
- Kompletta extrakorporeala support
- Brett användningsområde - från högeffektiv CO₂-eliminering till fullständig oxygenering
- Patientanpassad ECMO för kort- och långtidsbehandling
- Hög säkerhetsprofil och enkelt handhavande



novalung medos i-cor

www.xenios-ag.com



**FRESENIUS
MEDICAL CARE**