

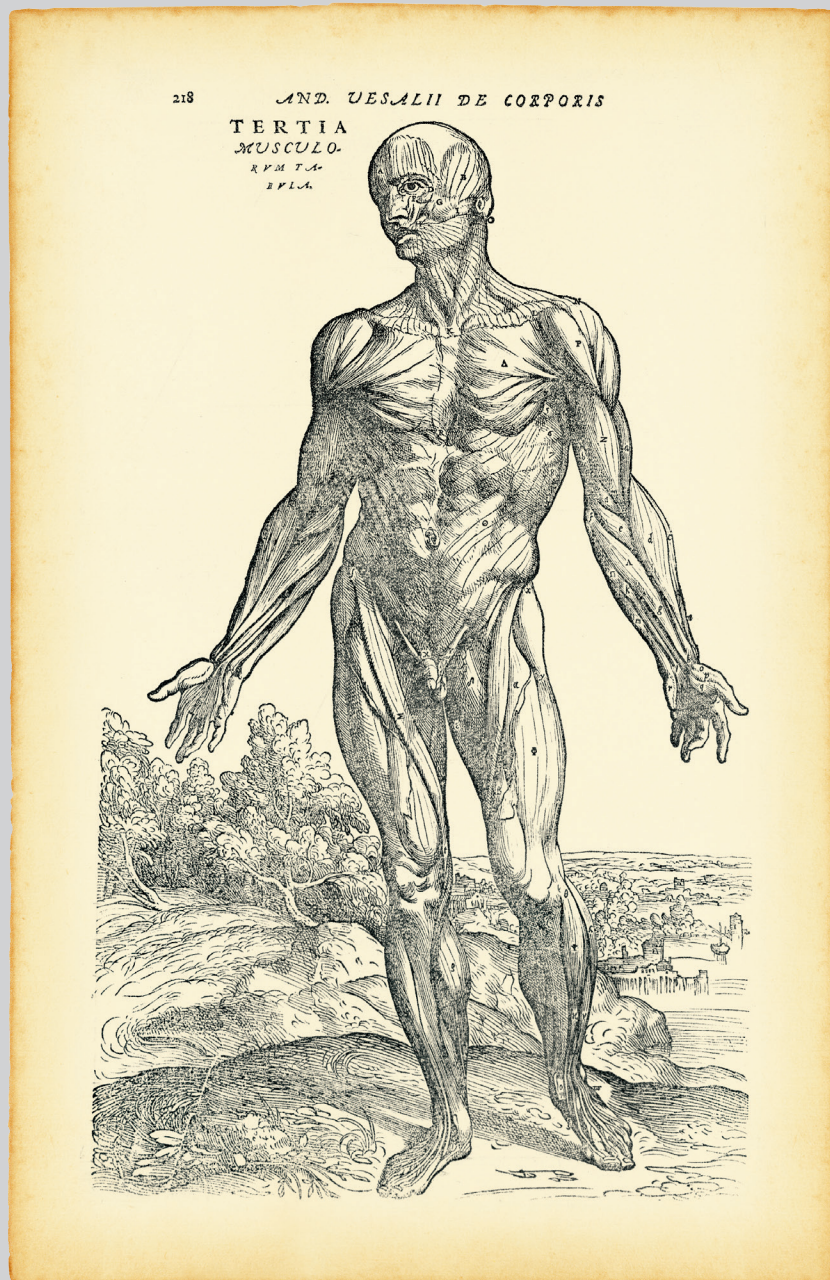
# NEFROMEDIA

Vol 8

2019

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.



Vascular Access Society 2019 ♦ Erythropoietin gav ökad risk för stroke  
Eliminationen av proteinbundna toxiner kan ökas ♦ Ingen bot för kalkifylaxi  
Behåll diuretika vid start av dialys ♦ Rutinprover var 4:e eller var 6:e vecka?

# Nya läkemedel vid diabetes typ 2 och nefropati har njurskyddande effekter

Kunskaperna om vilka mål vi bör ha för blodtryck och blodsocker vid diabetes typ 2 ökar och många nya läkemedel har introducerats. De som kallas SGLT2-hämmare minskar progresstakten vid njursvikt till följd av diabetesnefropati. Prof Stefan Jacobson sammanfattar kunskapsläget.

På många håll i världen är diabetes typ 2 den vanligaste orsaken till njursjukdom och också en av de vanligaste orsakerna till njursvikt med behov av dialys och transplantation.

## Progressiv sänkning av njurfunktionen

Den klassiska bilden för utveckling av diabetesnefropati inkluderar ett tidigt stadium med glomerulär hyperfiltration som utvecklas till mikroalbuminuri och därefter makroalbuminuri med en progressiv sänkning av njurfunktionen som leder till njursvikt. Nya studier har dock utmanat detta koncept och visat att sjukdomen är mer heterogen. Tvärsnittsstudier har visat att många patienter med diabetes typ 2 och nedsatt njurfunktion inte debuterar med albuminuri.

Prevalensen av albuminuri hos patienter med typ 2-diabetes har i några studier minskat från drygt 20 % för cirka 30 år sedan till 16 % för 10 år sedan.



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 2019

## Olika kliniska mönster

Retrospektiva studier av patienter med typ 2-diabetes som genomgått njurbiopsi visar flera olika kliniska mönster. Faktorer som kan tala för en njurskada orsakad av diabetes inkluderar t ex att proteinuri börjat långsamt och att njurfunktionen likaså sjunker långsamt. Om patienten har haft sin diabetes länge, mer än 10 år, talar det också för att det rör sig om diabetesnefropati och likaså om patienten samtidigt har ögonsjukdom i form av retinopati. Andra vanliga orsaker till njursjukdom och njursvikt hos patienter med typ 2-diabetes är nefroskleros på grund av hypertoni och olika former av glomerulonefrit.

## Blodtryckskontroll vid diabetes typ 2

KDIGO guidelines rekommenderar att patienter med diabetes typ 2 och mikroalbuminuri bör ha ett blodtryck på 130/80 mm Hg eller lägre. Dock visade den engelska UKPDS-studien att intensiv behandling till ett blodtryck med ett medelvärde på 142/82 mm Hg, jämfört med 154/87 mm Hg, minskade risken för mikroalbuminuri efter sex år, men att det inte var någon skillnad mellan grupperna vad avser förekomst av mikro- och makroalbuminuri eller njursvikt efter nio års uppföljning.

I ACCORD-studien lottades patienter till intensiv behandling med ett mål för systoliskt blodtryck på 119 mm Hg, jämfört med 134 mm Hg. Efter fem års uppföljning fann man att risken för mikroalbuminuri var lägre i den intensivt behandlade gruppen, men att det inte var någon skillnad i förekomst av makroalbuminuri eller njursvikt. Fortfarande är det således något oklart vilket målblodtryck som bör rekommenderas, men i de senaste riktlinjerna rekommenderas att blodtrycket bör vara under 130/80 mm Hg hos patienter med typ 2-diabetes under 65 år och ett mål-

värde på 130–140 mm Hg hos personer över 65 års ålder.

## RAAS-blockad vid diabetes typ 2

Flera stora randomiserade kliniska studier har visat att blockad av renin-angiotensin-aldosteronsystemet (RAAS) förhindrar och försenar utveckling av njursjukdom vid typ 2-diabetes. Hos patienter med typ 2-diabetes, hypertoni och mikroalbuminuri med normal njurfunktion minskade angiotensinreceptorblockeraren (ARB) irbesartan (t ex T Aprovel, T Irbesartan) risken att utveckla makroalbuminuri eller försämring av mikroalbuminuri.

Behandling med ARB har också studerats hos patienter med typ 2-diabetes, makroalbuminuri och nedsatt njurfunktion. Losartan (t ex T Cozaar, T Losartan) minskade risken för försämring av njurfunktion, utveckling av kronisk njursvikt och död jämfört med placebo. Andra studier har också jämfört RAAS-blockad med t ex kalciumblockerare och placebo och funnit att behandling med ARB var förenad med signifikant lägre risk för försämring av njurfunktionen, utveckling av kronisk njursvikt och död. Trots att de stora kliniska studierna är utförda med olika ARB har de vanliga ACE-hämmarna använts i minst lika stor utsträckning på samma indikationer.

## ACE-hämmare och ARB i kombination

Några studier har utvärderat kombinationsbehandling med ACE-hämmare och ARB, t ex ONTARGET. I den studien randomiserades fler än 25000 patienter. Det oväntade fyndet var att kombinationsbehandling var associerad med en signifikant ökad risk för njurfunktionsförsämring, behov av dialys och död. Dock har LIRICO, en nyligen genomförd europeisk randomiserad studie av effekten av kombinationsbehandling publicerats och i denna fann man inget som talar för att kombinationsbehandling är mer riskfylld än när preparaten förskrivs var för sig. Såväl ACE-hämmare som ARB och kombinationsbehandling hade samma effekt och biverkningsmönster. Andra studier av kombinationsbehand-

ling har inte heller visat ökad risk för mortalitet eller njursvikt, men i några studier har man funnit en ökad risk för hyperkalemi och akut njursvikt vid kombinationsbehandling.

### Reninhämmaren aliskiren

En annan möjlighet till kombinationsbehandling är att addera en reninhämmare, antingen till en ACE-hämmare eller en ARB. Detta har provats i studier av patienter med typ 2-diabetes, hypertoni och albuminuri och resultaten jämfördes med tillägg av placebo. Olika studier har visat motsägelsefulla resultat. I den största studien, ALTITUDE, jämfördes kombinationsbehandling med tillägg av reninhämmaren aliskiren (T Rasilez) eller placebo. Studien avbröts i förtid på grund av avsaknad av positiva effekter på njurarna men högre risk för hyperkalemi bland patienter som fick aliskiren.

### Blodsockerkontroll vid diabetes typ 2

Förutom att sänka blodtrycket och minska graden av albuminuri är blodsockerkontrollen vid diabetes typ 2 viktig för långtidsprognosen. UKPDS-studien visade att behandling med peroral blodsockersänkande läkemedel eller insulin till optimala nivåer av blodsocker och HbA<sub>1c</sub> minskar risken för uppkomst av mikro- och makroalbuminuri samt njurfunktionsnedsättning.

Andra studier, såsom ADVANCE har också visat att god metabol kontroll minskar risken för mikro- och makroalbuminuri samt njursvikt även hos patienter som initialt har eGFR lägre än 60 ml/min och mikroalbuminuri.

I ACCORD-studien randomiserades fler än 10 000 patienter med typ 2-diabetes och risk för kardiovaskulär sjukdom till intensiv blodsockerbehandling eller till standardbehandling. Vid studiens start var eGFR 90 ml/min i median och en tredjedel hade mikro- eller makroalbuminuri. Trots att den intensivt behandlade gruppen hade lägre risk för utveckling av mikro- och makroalbuminuri hade de högre risk för njurfunktionsförsämring och mortalitet jämfört med patienter som fick standardbehandling.

### Osäker effekt på njurfunktionen

Således har olika insatser för att förbättra blodsockerkontrollen minskat risken för utveckling och försämring av mikro- och makroalbuminuri, medan effekten på njurfunktion, kardiovas-

kulära händelser och mortalitet är mer osäker. Det har därför också varit svårt att fastställa behandlingsmålet för HbA<sub>1c</sub> vid typ 2-diabetes och njursjukdom. I de europeiska riktlinjerna föreslås att målet bör individualiseras med hänsyn tagen till ålder, tid med diabetes och förekomst av kardiovaskulär sjukdom.

### Nya läkemedel vid diabetes typ 2

Metformin är fortfarande förstahandsalternativ för peroral behandling av diabetes typ 2. Flera nya grupper av preparat har introducerats som komplement till metformin. Bland dessa finns meglitinider (T Repaglinid), alfa-glukosidashämmare akarbos (T Glukobay), DPP-4-hämmare, t ex saxagliptin (t ex T Onglyza), GLP-1-receptoragonister, t ex liraglutid (Inj Saxenda), glitazoner (t ex T Pioglitazone) och SGLT2-hämmarna dapagliflozin (t ex T Forxiga), kanagliflozin (T Invokana) och empagliflozin (t ex T Jardiance). Bland dessa kan flera, men inte alla, användas ned till ett GFR på 30 ml/min; se Information från Läkemedelsverket 4:2017.

### SGLT2-hämmare minskar risken för försämring av njurfunktionen

Nya studier har visat att behandling med SGLT2-hämmare till patienter med typ 2-diabetes minskar risken för kardiovaskulär sjukdom och njurfunktionsförsämring, oberoende av blodsockerkontrollen. SGLT2-hämmare sänker blodsockret och HbA<sub>1c</sub> genom att hämma det tubulära upptaget av glukos i njurarna, vilket också ofta leder till viktminskning och till ett lägre blodtryck.

Det finns flera olika SGLT2-hämmare men mest data om njurskyddande effekter finns för empagliflozin. I studien EMPA-REG-OUTCOME lottades cirka 7 000 patienter med typ 2-diabetes och hjärt-kärlsjukdom till empagliflozin i två olika doser eller till placebo. Cirka 25 % av patienterna hade eGFR lägre än 60 ml/min vid studiens start och 40 % av dem hade mikro- eller makroalbuminuri.

### Färre kardiovaskulära händelser

Efter en medianuppföljningstid på drygt tre år fann man att de som behandlades med empagliflozin hade signifikant färre kardiovaskulära händelser och mindre risk för död än patienter som fick placebo. Risken för utveckling av makroalbuminuri och fortsatt njurfunktionsförsämring samt behov av dialys

var lägre med empagliflozin jämfört med placebo. Dessa fynd var oberoende av graden av njurfunktionsnedsättning vid studiens start.

Studier av SGLT2-hämmare har också visat att njurfunktionen sjunker med cirka 5 ml/min strax efter insättningen av behandling, men att njurfunktionen därefter är mer stabil jämfört med behandling med placebo. Effekten liknar således det man ser vid insättning av ACE-hämmare.

### Minskar graden av albuminuri

Graden av albuminuri minskar med 30–40 % vid behandling med SGLT2-hämmare. Den ökade utsöndringen av glukos är beroende av njurfunktionen och hos patienter med lägre GFR ses lägre utsöndring av glukos. Trots detta är den blodtryckssänkande effekten och minskningen av albuminuri och de positiva effekterna på njurfunktionen bibehållna även när GFR sjunkit under det normala. Detta talar för positiva effekter utöver de som relaterar till ökad glukosuri. Sådana positiva effekter har noterats vid behandling med canagliflozin i CANVAS-studien.

### Bättre bibehållen njurfunktion

De stora studierna med empagliflozin vid typ 2-diabetes med kardiovaskulär sjukdom och eGFR på minst 30 ml/min visade signifikant lägre risk för hjärtinfarkt, stroke och kardiovaskulär död jämfört med placebo. Empagliflozin gav också bättre bibehållen njurfunktion än placebo och mindre risk för kronisk njursvikt.

I CANVAS-programmet randomiserades patienter med typ 2-diabetes till behandling med kanagliflozin eller placebo. Risken för hjärtinfarkt, stroke eller död i kardiovaskulär sjukdom var lägre med kanagliflozin jämfört med placebo. Kanagliflozin gav också lägre risk för förvärrad proteinuri, minskad njurfunktion eller behov av dialys.

### Mycket lovande resultat

Resultaten från de stora EMPA-REG-OUTCOME och CANVAS-studierna är således mycket lovande. Hoppet är stort att dessa SGLT2-hämmare minskar risken för uppkomst och försämring av njursjukdom hos patienter med diabetes typ 2.

• Artikeln fortsätter i Nefromedia vol 8 nr 6 sid 8 på: [www.freseniusmedicalcare.se](http://www.freseniusmedicalcare.se)

# Kort rapport

## Erythropoietin gav ökad risk för stroke efter start av dialys

Det är nu 30 år sedan erythropoes-stimulerande läkemedel (ESL) i form av erythropoietin började användas för behandling av renal anemi. Men alla läkemedel kan ge biverkningar och nu visar en studie att behandling med ESL vid icke dialysberoende njursvikt leder till ökad risk för stroke efter det att patienten påbörjat dialysbehandling.

Undersökningen Trial to Reduce Cardiovascular Events With Aranesp Therapy (TREAT) var en internationell studie som jämförde darbepoetin (inj Aranesp) med placebo vid diabetes typ 2 och icke dialysberoende njursvikt. Av 4 038 patienter randomiserades hälften till darbepoetin och de övriga till placebo. I aktiv grupp steg Hb till 113 g/l i medeltal och i placebogruppen var Hb 95 g/l. Skillnaden var statistiskt signifikant. Under uppföljningstiden på 29 månader påbörjade 590 av deltagarna dialys. Både dialysbehov och risken för hjärt-kärlsjukdom var lika i de två grupperna och slutsatsen av TREAT blev att ESL inte minskar risken för kardiovaskulära sjukdomar.

I en ny studie har man analyserat hur det gick för de 590 patienter som startade dialys. Uppföljningen omfattade de första 180 dagarna efter dialysstart. Man fann ingen skillnad mellan grupperna beträffande hjärtinfarkt, hjärtsvikt eller total och kardiovaskulär mortalitet. Däremot noterades en skillnad i förekomsten av stroke, som drabbade åtta av de 298 deltagarna som behandlats med darbepoetin men bara en av de 292 patienterna i placebogruppen.

Forskarna kom till följande slutsats: Trots att de ESL-behandlade patienterna startade dialys med högre Hb-nivå hade behandling med darbepoetin inget samband med minskad risk för mortalitet, hjärtinfarkt eller hjärtsvikt medan en högre förekomst av stroke noterades.

I en ledarkommentar diskuteras om patienter med icke dialysberoende njursvikt och mild till måttlig anemi bör behandlas med ESL eller ej. Den inleds med påpekandet att undersök-

ningarna NHCT, CHOIR, CREATE och TREAT i stort sett inte fann någon nytta med ESL-behandling och normaliserat Hb vid icke dialysberoende njursvikt men att risken för tromboembolism, hjärt-kärlsjukdom och mortalitet ökade. Ledarförfattarna skriver att Hb-nivåer över 110 g/l bör undvikas hos patienter med icke dialysberoende njursvikt. Avslutningsvis nämner man att nya läkemedel som stabiliserar Hypoxia Inducible Factor (HIF) har börjat användas. En fråga för framtida studier är om HIF-stabilisatorer kan normalisera Hb vid renal anemi utan att öka risken för allvarliga biverkningar.

*Kommentar:* Hur erythropoietin ger ökad risk för hjärt-kärlsjukdom är inte känt. Högre Hb leder till att blodets viskositet ökar vilket skulle kunna vara en förklaring, men man misstänker också att erythropoietin kan ha negativa effekter på blodkärlen.

*Källor:* Mc Causland F R et al. *Am J Kidney Dis* 2019; 73: 309–315.  
Fishbane S et al (ledare). *Am J Kidney Dis* 2019; 73: 297–299.

## Läkemedel ökade eliminationen av proteinbundna uremiska toxiner

De giftiga ämnen som ansamlas i kroppen vid njursvikt har olika egenskaper som påverkar hur de avlägsnas vid dialys. Exempelvis har små molekyler lättare att passera över dialysmembranet än större ämnen, vare sig det är ett konstgjort membran i ett dialysfilter eller bukhinnan. Ett särskilt problem utgör de toxiner som transporteras i blodet bundna till plasmaproteiner eftersom dessa är för stora för att passera dialysmembranet. Hos personer med friska njurar utsöndras proteinbundna uremiska toxiner med tubulär sekretion, dvs de tas upp i tubuluscellerna och utsöndras sedan i urinen.

Indoxylsulfat och p-cresylsulfat är exempel på proteinbundna toxiner. De bildas främst i grovtarmen och högre nivåer har samband med kärlsjukdom och mortalitet. Så hur kan vi öka eliminationen av de proteinbundna toxinerna under dialys? I en banbrytande undersökning visar forskare från Mexiko och USA att läkemedel kan frisätta proteinbundna toxiner så att eliminationen under dialys ökar.

Ibuprofen är ett NSAID-preparat som ingår i t ex Brufen och Ipre. Det är starkt proteinbundet och använder

samma bindningsställe på albuminmolekylen som indoxylsulfat och p-cresylsulfat.

I undersökningen ingick 18 patienter som behandlades med högpermeabel HD fyra timmar tre gånger per vecka. Efter start av HD gavs 800 mg ibuprofen som infusion i artärslangen. Före, under och efter infusionen togs prover från artär- och venblod samt från dialysatet och nivåerna av bland annat indoxylsulfat, p-cresylsulfat, kreatinin och urea analyserades.

Infusion av ibuprofen resulterade i en ökning av eliminationen av indoxylsulfat från 6 till 20 ml/min och för p-cresylsulfat från 4 till 15 ml/min. Skillnaderna var statistiskt signifikanta. Mängden indoxylsulfat och p-cresylsulfat ökade signifikant i dialysatet medan nivåerna i serum sjönk. Avlägsnandet av de icke proteinbundna ämnena kreatinin och urea påverkades inte.

Slutsatsen blev att infusion av ibuprofen resulterar i en signifikant ökad elimination av indoxylsulfat och p-cresylsulfat.

*Kommentar:* En mycket intressant undersökning som introducerar ett helt nytt sätt att frisätta proteinbundna uremiska toxiner så att avlägsnandet ökar under HD. Den viktigaste frågan är om den ökade eliminationen av indoxylsulfat och p-cresylsulfat verkligen leder till minskad risk för t ex hjärt-kärlsjukdom och till förbättrad överlevnad för patienter i dialys. För att besvara den frågan krävs stora och välgjorda undersökningar med lång uppföljningstid.

Ibuprofen är således ett NSAID-preparat som kan medföra en rad biverkningar. Ett framtida forskningsfält skulle kunna vara att skapa nya och starkt proteinbundna molekyler som inte medför lika stora risker för biverkningar som ibuprofen.

*Källa:* Madero M et al. *CJASN* 2019; 14: 394–402.

## Bör diuretika sättas ut eller behållas när patienten börjar med dialys?

När en patient lämnar njursviktsmottagningen och börjar behandling med dialys är det lämpligt att göra en översyn av läkemedelslistan. Har all medicinering dokumenterad effekt på patienter i dialys och är doserna anpassade till den nya situationen? Bör läkemedel tas bort eller läggas till

i listan? Många patienter som startar dialys står på höga doser loop-diuretika, t ex furosemid (T Furosemid, T Furix, T Impugan) och ofta i form av tabletter med styrkan 500 mg. Så hur gör vi med den ordinationen? Har patienten nytta av att behålla den vätskedrivande medicinen eller ej? Forskare i USA har sökt svaret på frågan.

Ur databasen för en stor amerikansk dialysorganisation identifierades patienter som startat med HD och för vilka man även kunde fastställa om receptet på loop-diuretika förnyats eller ej. Studiens effektmått var bland annat mortalitet, sjukhusvård, viktuppgång mellan dialyserna och blodtrycksfall under behandlingen. Studiedeltagarna följdes som längst under 12 månader.

Av 11297 patienter fortsatte 5219 med loop-diuretika och för 6078 patienter förlängdes inte receptet. Fortsatt behandling med loop-diuretika hade samband med minskad sjukhusvård, lägre viktuppgång mellan dialyserna och färre blodtrycksfall under dialys. Mortaliteten påverkades inte.

Studiens slutsats blev att behandling med loop-diuretika under det första året efter start av dialys leder till minskad viktuppgång mellan dialyserna, färre blodtrycksfall och lägre risk för inläggning på sjukhus medan mortaliteten inte påverkas.

*Kommentar:* Forskning under de senaste åren har visat att hög ultrafiltrationshastighet och blodtrycksfall under dialys har en rad negativa effekter, bland annat på blodcirkulationen i hjärnan och i tarmarna. Den aktuella studiens resultat tyder alltså på att den vätskedrivande behandlingen bör behållas efter det att patienten startat i dialys.

I studien följdes patienterna bara under det första året i dialys. För de som behandlats under lång tid och som har låg urinproduktion trots stora doser loop-diuretika kan utsättning av den vätskedrivande behandlingen övervägas.

*Källa:* Sibbel S et al. *CJASN* 2019; 14: 95–102.

### Kalcifylaxi fruktad komplikation som saknar behandling

Dialyspatienter är svårt sjuka och drabbas ofta av allvarliga komplikationer. När detta sker är det lätt att ansvariga läkare och sjuksköterskor

ställer sig frågan: Är det mitt fel, skulle jag handlat annorlunda? Och om det inte finns någon behandling som kan lindra patientens lidande och förbättra prognosen blir känslan av otillräcklighet ännu större. Ingen komplikation kan illustrera detta bättre än kalcifylaxi.

Kalcifylaxi (*eng:* Calcific uremic arteriopathy eller calciphylaxis) är ett sällsynt tillstånd som i stort sett enbart drabbar patienter i dialys. Det kännetecknas av mycket smärtsamma sår i huden. Den patofysiologiska bakgrunden är förkalkning av arterioler i huden och underhuden.

Orsaken till kalcifylaxi är inte känd. Diabetes, övervikt och behandling med warfarin (T Waran) är riskfaktorer och man har även funnit att patienter med kalcifylaxi som inte hade behandling med warfarin hade låga nivåer av vitamin K. Många patienter som drabbats av kalcifylaxi har haft rubbningar i kalk-fosfatomsättningen, men det finns ingen entydig bild att tillståndet skulle ha samband med t ex högt s-fosfat eller hyperparatyroidism. Mortaliteten är cirka 50 % efter debut av kalcifylaxi men de bakomliggande dödsorsakerna är inte kartlagda.

Olika behandlingar har föreslagits vid kalcifylaxi, men ingen är allmänt accepterad. Nu har forskare vid ett universitetssjukhus i Thailand gjort en granskning av litteraturen om behandling av kalcifylaxi.

Genom sökning i olika databaser fann man 147 artiklar om behandling av kalcifylaxi. Av dessa bestod 90 av fall-rapporter, 20 var fall-serier som omfattade totalt 423 patienter och 37 var kohort-studier med sammanlagt 343 deltagare.

De behandlingar som provats och ungefärlig procentandel patienter som behandlats med respektive terapi var:

- Natriumtiosulfat 50 %
- Paratyreoidektomi 29 %
- Cinacalcet (T Mimpara) 25 %
- Hyperbar oxygenbehandling 15 %
- Bisfosfonater (t ex T Alendronat) 6 %

Efter granskning av studierna kunde forskarna konstatera att ingen av de fem behandlingarna medförde någon dokumenterad klinisk nytta.

*Kommentar:* Frustrationen över de många frågetecknen runt kalcifylaxi har

lett till att flera register startats. Ett finns sedan tidigare i USA och nyligen har även ett europeiskt kalcifylaxi-register inrättats. Förhoppningen är att analyser av data från ett stort antal kalcifylaxi-patienter ska leda till ökad kunskap om hur denna svåra komplikation ska förebyggas och behandlas.

*Källa:* Udomkamananun S et al. *KI Reports* 2019; 4: 231–244.

### Anhöriga som vårdar dialyspatienter har försämrad livskvalitet

Dialys är en komplex behandling som på ett påtagligt sätt förändrar livssituationen. Men detta drabbar inte bara patienten, även närståendes liv påverkas i hög grad. Om dialysen sker i hemmet får den anhörige ofta hjälpa patienten att utföra behandlingen, vare sig det rör sig om PD eller hem-HD. Patienter som behandlas på dialysmottagning tillbringar de flesta av veckans timmar i hemmet. Den närståendes liv påverkas då av att patienten ska följa en rad ordinationer om t ex mediciner, kost och vätskeintag. Patienten kan dessutom drabbas av trötthet, blodtrycksfall, illamående och andra symtom som kan väcka oro hos den anhörige. Att dialyspatienter avlider hastigt i hemmet är inte heller ovanligt. Så hur mår den som tar hand om en närstående som behandlas med dialys? En färsk rapport sammanfattar forskningen inom området.

Forskare i Australien sökte efter artiklar om anhöriga som vårdade vuxna närstående som behandlades med dialys i följande databaser: The Cochrane Library, Embase, PsycINFO, CINAHL, PubMed och MEDLINE. Man fann 61 vetenskapliga undersökningar som kunde inkluderas i analysen. De omfattade totalt 5367 närstående från 21 länder. Den största gruppen, 72 %, utgjordes av hustrur till män som behandlades med HD på dialysmottagning. Näst största grupp, 20 %, var hustrur till patienter behandlade med PD.

Forskarna kunde konstatera att undersökningarna hade brister. Dels användes 70 olika bedömningsskalor för att utvärdera de närståendes situation, dels saknades ofta en tydlig definition av begreppet anhörigvårdare och de definitioner som redovisades skilde sig åt i olika undersökningar. Ett exempel på definition var: Den person patienten förlitar sig på om den inte längre klarar sig själv.

*Kort rapport fortsätter på sid 7*

# Vascular Access Society's möte 2019

Bör AV-fisteln läggas ned efter lyckad transplantation? Vilken access är bäst för en tidigare okänd patient med dialyskrävande kronisk njursvikt? Är det dags att se CDK som ett bra alternativ till AV-fistel? Många kliniskt relevanta frågor diskuterades på årets VAS-kongress rapporterar Dr Mattias Tejde.

Vartannat år arrangerar The Vascular Access Society en kongress och i år hölls mötet i Rotterdam i Holland och lockade 700 deltagare från 55 länder. Många kom från USA och Japan, så kongressen har blivit mer global än europeisk.

## Diabetes och hypertoni ökar i världen

Mötet inleddes med en blick framåt. I världen ökar både diabetes och hypertoni liksom medellivslängden, vilket leder till ökad förekomst av njursvikt. Dialyspopulationen växer fortfarande i världen och framför allt i Asien. I Europa ökar antalet patienter i dialys med 2 % per år. Det är en stor utmaning att förse alla HD-patienter med vaskulära accesser.

## Val av access

Det tidigare mantrat "Fistula first" har ersatts av "Rätt access till Rätt patient vid Rätt tidpunkt och av Rätt anledning", vilket upprepades många gånger på mötet. Inför val av access bör man beakta:

- Patientens förväntade överlevnad
- Sannolikheten att man kan skapa AV-fistel som mognar till duglig access
- Lämplig tidpunkt att anlägga AV-fistel
- Anamnes på tidigare dialysaccesser
- Patientens val

Kvinnligt kön och vaskulär orsak till njursvikten är viktiga riskfaktorer för "primary failure", dvs att fisteln inte duger till dialys med två nålar sex behandlingar i rad.

Studier har visat att hos kvinnor fungerar en underarmsfistel lika bra som fistel på överarmen, men hos män är en underarmsfistel bättre. Under diskussionen menade en deltagare att man inte kan jämföra underarm med överarm eftersom patienter som kräver en överarmsfistel är sjukare än patienter med underarmsfistel.

## Graft är sämre än AV-fistel

Det råder enighet om att AV-fistlar är bättre än graft, detta trots att många nya graft-material presenterats det

senaste decenniet. Graftar leder till 70 % fler interventioner än AV-fistlar. En grafftistel kan dock vara ett bra alternativ om de nativa kärlen inte duger till AV-fistel.

## Access för patienter som dyker upp med svår uremi

En föreläsning handlade om val av access till så kallade crashlanders, dvs patienter som utan förvarning dyker upp med svår uremi. Då uppstår frågan om man ska använda så kallade "early cannulation graft" i stället för CDK. Data presenterades som jämförde akut CDK med akut graft och resultaten visade att akut graft gav upphov till färre infektioner. Det nämndes aldrig vilket CDK-lås som använts men efteråt framgick det att det var heparin. Man kan invända att detta påverkar tolkningen då flera tidigare studier har visat att heparin medför större risk för septikemi än exempelvis citrat.

En föreläsare presenterade resultat från 14 grafftistlar anlagda på låret. Detta handlar förstås om desperata lösningar när möjligheterna till all annan access är uttömda. Lårgrafterna fungerade relativt bra men det var vanligt med trombos och även infektioner förekom.

## Fyra olika perspektiv presenterades

En session gav fyra olika synvinklar på accessämnet, här talade i tur och ordning en njurmedicinare, en kärllkirurg, en radiolog och sist, men inte minst, en patient.

Njurmedicinaren ansåg att vi ger patienterna en alltför positiv bild av AV-fistlarna och att vi inte tar upp de nackdelar som faktiskt finns, såsom blödning efter dialyssticken, stenosis, aneurysm och trombos som kräver intervention samt att AV-fistlar kan bli infekterade.

Kirurgen betonade att patienterna är olika och behöver skraddarsydda access-lösningar. Vi bör tänka mer på förutsättningarna att få en fungerande

AV-fistel och visa större ärlighet mot patienterna: Vi bör berätta att risken för att operationen misslyckas är 30 %.

Radiologen jämförde med andra patientgrupper och noterade att dialyspatienter är sjuka och att de alltid kommer tillbaka. Venerna behöver fridlysas och så kallad PICC-line bör undvikas.

Sedan kommer patienten upp på scenen, en 50-årig engelsman med IgA-nefropati som transplanterats två gånger men som nu är åter i dialys. Han har hem-HD och är mycket nöjd med metoden. Accessen är ett PTFE-graft på höger överarm som fungerar utmärkt. Det märkliga är att han kanylerar graftet med buttonhole-teknik, vilket är emot instruktionerna pga ökad risk för infektion och blödning. Detta sätt att sticka är för honom det som är minst smärtsamt, vilket illustrerar att patienterna idag har större makt över sin behandling. Patienten efterlyste ett självläkande graft-material så att det inte blöder så mycket efter sticken.

## Åtgärder vid fistelstenos

Ballongsprängning (PTA) är sedan länge förstahandsvalet vid fistelstenos. Problemet är dock att redan efter ett halvår har hälften av patienterna utvecklats en restenos som kräver ny PTA.

Sedan några år finns läkemedelsbärande ballonger med paclitaxel, ett cytostatikum som ska minska tendensen till restenos. Flera studier stöder metoden och även en metaanalys kom fram till att läkemedelsbärande ballonger är bättre än vanlig PTA. Tyvärr har det kommit data om ökad mortalitet när läkemedelsbärande ballonger använts vid artärsjukdom i benen. Anledningen är oklar men det har stämt till eftertanke och många läkare har slutat att använda dessa ballonger.

## Kvinnligt kön och diabetes är riskfaktorer

Riskfaktorer för fistelstopp är kvinnligt kön, diabetes och överarmsfistel. Fistelstopp kan behandlas med öppen kirurgi eller endovaskulärt. Studier visar att valet av metod inte spelar roll, resultaten är lika för de båda metoderna. Däremot är tidsfaktorn viktig; om ingreppet fördröjs mer än sex timmar efter ankomst till sjukhuset blir prognosen sämre.

### Kardiovaskulära effekter

Njursvikt påverkar hjärtat på flera sätt, huvudsakligen via vätskeretention och anemi. AV-fistlar och graft bidrar till belastningen på hjärtat, framför allt vid höga fistelflöden.

Normalt blodflöde i arteria brachialis är 100 ml/min men det stiger ofta till över 2 000 ml/min hos patienter med överarmsfistel, vilket gör att kraven på hjärtat ökar. Patienten utvecklar så kallad hyperkinetisk cirkulation. Hjärtsviktssymtom uppstår oftast först om fistelflödet överstiger 30 % av hjärtminutvolymen. Undersökningar har visat att hälften av dialyspatienterna har pulmonell hypertension. Andfåddhet kan vara en signal om att man bör begränsa flödet i fisteln.

Flödesbegränsande ingrepp bör övervägas om det finns symtom på hjärtsvikt eller distal ischemi pga så kallat steal-fenomen. En annan slutsats var att trots belastningen på hjärtat så är en distal AV-fistel bättre än CDK för hjärtsviktspatienter, detta eftersom CDK totalt sett har fler nackdelar såsom infektioner och flödesproblem.

### AV-fistel efter njurtransplantation

Ska man ligera fisteln efter njurtransplantation? Frågan har blivit mer aktuell då transplantaten nu fungerar längre. De flesta AV-fistlar fortsätter att fungera efter en transplantation och man vet numera att shunt-flödet i en AV-fistel ökar tendensen till vänsterkammarmhypertrofi, vilket har samband med kardiovaskulär dödlighet.

En randomiserad kontrollerad studie från Australien visade att vänsterkammarmassan minskade efter ligering av AV-fisteln och även att lab-provet NT-proBNP gick ner. Data på mortalitet och andra så kallade hårda endpoints saknas dock.

### Transplantatets blodflöde påverkas

Andra studier visar att GFR sjunker om man stänger fisteln och det beror på att den hyperkinetiska cirkulationen går ner till normala nivåer, vilket ger ett lägre njurbloodflöde. Man vet också att flödesbegränsande kirurgi ökar blodflödet i arteria carotis och vertebralis. Föreläsaren menade även att stora fistelflöden kan förklara neurologiska symptom hos dialyspatienter.

För transplanterade patienter har man ett protokoll vid föreläsarens klinik en-

ligt vilket man ligerar AV-fisteln under följande förutsättningar:

- Minst ett år sedan transplantationen
- Stabilt GFR över 40 ml/min
- Accessflöde över 1 500 ml/min
- Andra kärl tillgängliga för framtida AV-fistel

### Användningen av CDK ökar

Andelen CDK ökar i hela världen och en av orsakerna anses vara högre ålder hos dialyspatienterna. Flera studier har visat att äldre patienter har mindre chans att få en fungerande AV-fistel.

CDK medför dock tre huvudproblem, nämligen lägesberoende ocklusion, koagel/trombos och infektion. CDK-låsets innehåll diskuterades förvånansvärt lite på mötet, vilket är synd eftersom en viktig invändning mot CDK är risken för sepsis som varierar kraftigt beroende på val av lås. Heparin medför enligt flera studier den största risken för sepsis.

En föreläsare ansåg att vi borde vara mindre fientligt inställda till CDK. Som argument pekade han på AV-fistlarnas problem med stickmärta och blödning från stickhålen samt att 75 % av CDK-patienterna föredrar att fortsätta med en CDK. I tider av ökat patientinflytande har föreläsaren en poäng där.

*Kommentar:* Andelen CDK torde bli fortsatt hög. I stället för att baktala denna accessform kan vi engagera oss för att utveckla och förbättra metoden, försöka minska infektionsfrekvensen och motverka flödesproblemen. Mer aktivitet kan behövas från såväl njurläkare som dialyssjuksköterskor.

### Axplock från färska studier

Endovaskulär fistelanläggning (se även Nefromedia 2018 vol 8 nr 1 sid 4 på [www.freseniusmedicalcare.se](http://www.freseniusmedicalcare.se)) presenterades vid flera föreläsningar och många anser att metoden är lovande. Enligt svenska kärlkirurger som deltog i mötet så har metoden ännu inte prövats i Sverige, men de tror att den kommer att börja användas. Ingreppet kan göras polikliniskt, vilket är en stor fördel vid vårdplatsbrist.

Som kuriosita kan nämnas en studie på råttor där det kärldilaterande läkemedlet sildenafil (t ex T Viagra) gav förbättrad fistelutveckling jämfört med kontrollgruppen.

Sedan flera år finns biologiska kärlgraft skapade med metoden som kallas

tissue engineering. Man utnyttjar det immunologiska fenomenet främmande kroppsreaktion.

En plaststav opereras in i underhuden på getter eller får och efter en tid opererar man bort staven. Bindväven som då har bildats runt staven har formen av ett rör och behandlas efter "skörd" så att den blir immunologiskt inert. Biologiska kärlgraft används inom svensk kärlkirurgi, men sällan till AV-fistlar.

*Fortsättning: Kort rapport*

Genomgången av de vetenskapliga undersökningarna ledde till slutsatsen att närstående som tar hand om dialyspatienter har sämre livskvalitet än den allmänna befolkningen. Försämringen är jämförbar med den man finner hos anhöriga till andra patienter med svåra sjukdomar. Forskarna påpekar även att livskvaliteten hos närstående till patienter som behandlas med HD i det egna hemmet behöver studeras mer liksom hur de närstående påverkas på längre sikt. Forskningen är viktig för att dialysvården ska kunna ge välgrundad information och stöd till de närstående.

*Kommentar:* Hur fungerar kontakten med närstående på den egna dialysmottagningen? Har ansvarig sjuksköterska regelbunden telefonkontakt med den närmast anhörige, förutsatt att patienten accepterar detta? Finns det ett telefonnummer att ringa för råd och stöd även när dialysmottagningen är stängd? Finns det ett "snabbspår" till en vårdplats på en njurmedicinskt inriktad vårdavdelning, så att den närstående och patienten slipper vänta i timmar på en akutmottagning där dessutom kunskaperna om patienter i dialys kan vara bristfälliga? De närstående spelar en viktig roll i omhändertagandet av dialyspatienterna och vi bör ge dem det stöd de behöver.

*Källa: Gilbertson E et al. Am J Kidney Dis 2019; 73: 332-343.*

### Mer läsning i Nefromedia på nätet:

• Kort rapport Extra: Rutinprover på dialysmottagningen var 6:e vecka sparar både tid och pengar.

• Varför heter det Lex Maria? Läs om hur en förväxling av två glasflaskor orsakade fyra dödsfall på Maria sjukhus i Stockholm 1936.

Se Nefromedia vol 8 nr 6 på: [www.freseniusmedicalcare.se](http://www.freseniusmedicalcare.se)

# Kort rapport

## Extra

### Bör rutinprover på dialysmottagningen tas var 4:e eller var 6:e vecka?

På alla dialysmottagningar tas blodprover regelbundet för att säkerställa att patienternas dialys och läkemedelsbehandling har avsedd verkan. Men hur ofta ska rutinproverna kontrolleras? På många dialysmottagningar sker det var 4:e vecka, men varför inte var 6:e vecka i stället? Forskare i Kanada har utrett effekterna av glesare provtagning.

Undersökningen utfördes på en universitetsklinik som behandlar 350–400 vuxna patienter i HD. I mars 2014 förlängdes intervallet mellan de rutinemässiga provtagningarna från fyra till sex veckor. Studiens effektmått var andelen patienter som uppfyllde behandlingsmålen för Hb och s-fosfat. Patienternas lab-värden följdes mellan juni 2012 och december 2015, dvs cirka 21 månader före och efter det att rutinerna för provtagning ändrades.

Andelen patienter som uppfyllde behandlingsmålen var i medeltal 60 % för Hb och 46 % för s-fosfat och andelen förändrades inte under den studerade perioden. Mortaliteten bland kliniskens dialyspatienter var i medeltal 2 % per månad och förändrades inte av att intervallet mellan provtagningarna förlängdes.

Slutsatsen blev att ett längre intervall mellan provtagningarna inte påverkar hur behandlingsmålen för Hb och s-fosfat uppfylls. Kostnaderna för lab-prover minskar och dialysmottagningens personal får mer tid till andra delar av vården, vilket kan förbättra patienternas prognos.

*Kommentar:* Studien visar vikten av att ifrågasätta gamla rutiner. Ett förlängt intervall mellan rutinprovtagningarna kan kompletteras med riktad provtagning avseende t ex blodvärde eller kalk-fosfatbalans om medicineringen som påverkar dessa värden förändrats.

*Källa:* Silver S A et al. *Am J Kidney Dis* 2019; 73: 496–503.

### Fortsättning: Diabetes typ 2

Dock behövs fler studier som inte bara fokuserar på kardiovaskulära händelser utan också på risken för njurkomplikationer. Det är också viktigt att utvärdera om SGLT2-hämmare kan ha positiva effekter även vid njursvikt med GFR 30–60 ml/min och samtidig mikro- eller makroalbuminuri.

De lovande resultaten har också stimulerat forskare till att utreda om SGLT2-hämmare kan ha positiv effekt på patienter med måttligt nedsatt njurfunktion även om de inte har diabetes. Sådana studier har påbörjats och resultaten kommer att redovisas de kommande åren.

### GLP-1-analoger vid diabetes typ 2

Effekter av behandling med GLP-1-analogen liraglutid (inj Saxenda, Victoza, Xultophy) till patienter med diabetes typ 2 och kardiovaskulära riskfaktorer, inklusive albuminuri, har redovisats i LEADER-studien. De som behandlades med liraglutid hade signifikant lägre risk att utveckla kardiovaskulära komplikationer även vid ett eGFR mellan 30 och 60 ml/min.

### Diet och motion

Risken att utveckla typ 2-diabetes är starkt relaterad till övervikt och kostvanor och en av hörnstenarna i behandlingen är att påverka dessa riskfaktorer genom minskat kaloriintag och ökad fysisk aktivitet. I en studie av mer än 5 000 patienter med övervikt och typ 2-diabetes fann man att deltagare som fick stöd att förändra levnadsvanorna minskade 4 kg i vikt under 10 års uppföljning och att de samtidigt hade 31 % lägre risk för fortsatt njurfunktionsförsämring, en statistiskt säkerställd minskning. Även kirurgisk behandling av obesitas har positiv effekt och studier har visat att överviktiga patienter med diabetes typ 2 som genomgår sådan operation har en minskad risk för fortsatt njurfunktionsförsämring och utveckling av terminal njursvikt.

### Andra nya behandlingar

Bland flera nya behandlingar märks endotelin 1-receptorantagonisten atrasentan (som inte tillhandahålls i Sverige), vilken minskade blodtryck och graden av proteinuri hos patienter med diabetes typ 2 och njursjukdom. Behandling med mineralkortikoid-receptorantagonister, såsom spiro-

nolakton, i kombination med ACE-hämmare eller ARB har en begränsad användning på grund av risken för hyperkalemi. Det pågår studier med nya sådana preparat, t ex finerenone, som förefaller ha en mer gynnsam biverkningsprofil än spironolakton.

### Sammanfattning

Sammantaget rekommenderar man i nationella och internationella riktlinjer att blodtrycket hos patienter med typ 2-diabetes och njursjukdom bör vara lägre än 130/80 mm Hg, trots att kontrollerade randomiserade studier inte helt stödjer denna rekommendation. Det finns starka evidens som stödjer användandet av ARB till patienter med diabetes typ 2 och njursjukdom, medan kombinationen av ACE-hämmare och ARB eller tillägg av direkt reninhämmande läkemedel saknar vetenskapligt stöd.

Intensiv blodsockerkontroll med optimala nivåer av HbA<sub>1c</sub> skyddar mot utveckling av mikro- och makroalbuminuri, men det finns fortfarande motsägelsefulla data vad avser effekten på progress av njursvikt.

De nya SGLT2-hämmarna har visat lovande hjärt- och njurskyddande effekter i flera stora studier och många nya undersökningar pågår. Dessa preparat provas också till patienter med njursjukdom utan diabetes.

Preliminära data talar för att viktminskning och förbättrade levnadsvanor med diet och motion också minskar risken för njurrelaterade komplikationer, men fler studier behövs för att fastställa att så är fallet.

*Källor:* Dhoshi SM. *CJASN* 2017;12: 1366–1373.

Waller C. *Diabetologia* 2018; 61: 2134–2139.

Pecoits-Filho R, Perkovic V. *CJASN* 2018; 13: 318–320.

Zelniker TA et al. *Lancet* 2019; 393: 31–39.



# Tragedi på sjukhus i Stockholm 1936 gjorde att Lex Maria infördes

På Maria sjukhus i Stockholm förvarades ett giftigt ämne och läkemedel i samma skåp, trots att det inte var tillåtet. Sommaren 1936 skedde ett misstag som ledde till döden för fyra personer; ett barn, två unga män och en medelålders kvinna. Tragedin blev orsaken till att den förordning som kallas Lex Maria infördes.

Lex Maria, dvs att sjukvården är skyldig att rapportera olyckor och felbehandlingar som drabbar patienterna, har fått sitt namn efter Maria sjukhus i Stockholm. Till följd av felbehandling avled fyra personer som sökte vård på sjukhuset för lindriga åkommor.

## Varm och solig sommar

Sommaren 1936 var varm och solig i Sverige, men stämningen präglades av Adolf Hitlers aggressiva retorik och att den snabbt växande tyska krigsmakten verkade förbereda sig för krig.

Maria sjukhus på Södermalm i Stockholm hade en så kallad poliklinik, en kombination av akutmottagning och kirurgmottagning, där stadsdelens invånare sökte vård för allt mellan småsår och svåra akuta sjukdomar. I medicinskåpet fanns glasflaskor med bland annat lokalbedövningsmedel och desinfektionsmedel. Det senare var en koncentrerad blandning av kvicksilvercyanid och kvicksilveroxid, som i utspädd form användes till desinfektion av huden.

## Fyra patienter med banala åkommor

De fyra patienter som drabbades av felbehandling sökte Maria sjukhus 21 och 22 augusti 1936.

Fall 1. En 24-årig man skadade tummen i en cykelolycka. Skadan åtgärdades i lokalbedövning varefter patienten återvände hem. Han återkom efter några timmar på grund av kräkningar och diarré.

Fall 2. En 35-årig man som opererats för bråck fick en injektion mot blåskatarr. Injektionen gav upphov till lokal smärta varför man gav ytterligare en injektion, nu med lokalbedövningsmedel.

Fall 3. En 50-årig kvinna sökte för en hudförändring på kinden som opere-

rades bort i lokalbedövning. Hon åkte hem men återkom samma dag eftersom hon inte mådde bra.

Fall 4. En 14-årig pojke sökte för ett skärsår i handen vilket suturerades i lokalbedövning. Patienten återkallades någon dag senare till sjukhuset och lades in för observation.

## De fyra patienterna avled

Inom en vecka hade de fyra patienterna avlidit. Dödsorsaken var att de i stället för lokalbedövningsmedel hade fått den koncentrerade och mycket giftiga kvicksilverlösningen injicerad.

Trots utredning kunde man aldrig fastställa hur den ödesdiga förväxlingen uppstått. Bland dem som misstänktes ha begått fel fanns en lärling på apoteket som tillrett kvicksilverlösningen. Man ifrågasatte om han hade satt på den etikett som skulle varna för att glasflaskan innehöll gift. En sköterskelev på sjukhuset misstänktes ha tagit ut fel glasflaska ur medicinskåpet. En läkare i sjukhusledningen kritiserades för att ha beslutat att den giftiga kvicksilverlösningen fick förvaras i samma skåp som lokalbedövningsmedlet, trots att Medicinalstyrelsen (nuvarande Socialstyrelsen) i en tidigare förordning förbjöd förvaring av giftiga ämnen och läkemedel i samma skåp.

## De inblandade frikändes

Den efterföljande rättsliga processen slutade med att alla inblandade frikändes. Även den läkare som beslutat att sjukhuset inte skulle följa förordningen om förvaring av giftiga ämnen och läkemedel undgick påföljd.

Utredningen efter tragedin avslöjade stora brister och i januari 1937 utfärdades en ny förordning som gav styrelsemannen (nuvarande chefläkaren) på landets alla sjukvårdsinrättningar

i uppdrag att genast anmäla till Medicinalstyrelsen och polisen om en patient skadats av vården. Förordningen kom att kallas Lex Maria. Sjukhuset där förväxlingen ägde rum finns inte längre kvar och lokalerna har byggts om till bostäder.

Lex Maria ingår nu i Patientsäkerhetslagen och är, mer än 80 år efter tragedin, ett välkänt begrepp och en hörnsten i det ständigt pågående arbetet med att upptäcka och åtgärda brister så att vården blir säkrare.

Nils Grefberg

# Är det sant att halva ens gamla liv tar slut när man blir dialyspatient?



# NEJ! DET ÄR INTE SANT!

Se dokumentärerna om våra hemdialyspatienter på:  
[www.freseniusmedicalcare.se](http://www.freseniusmedicalcare.se)

