

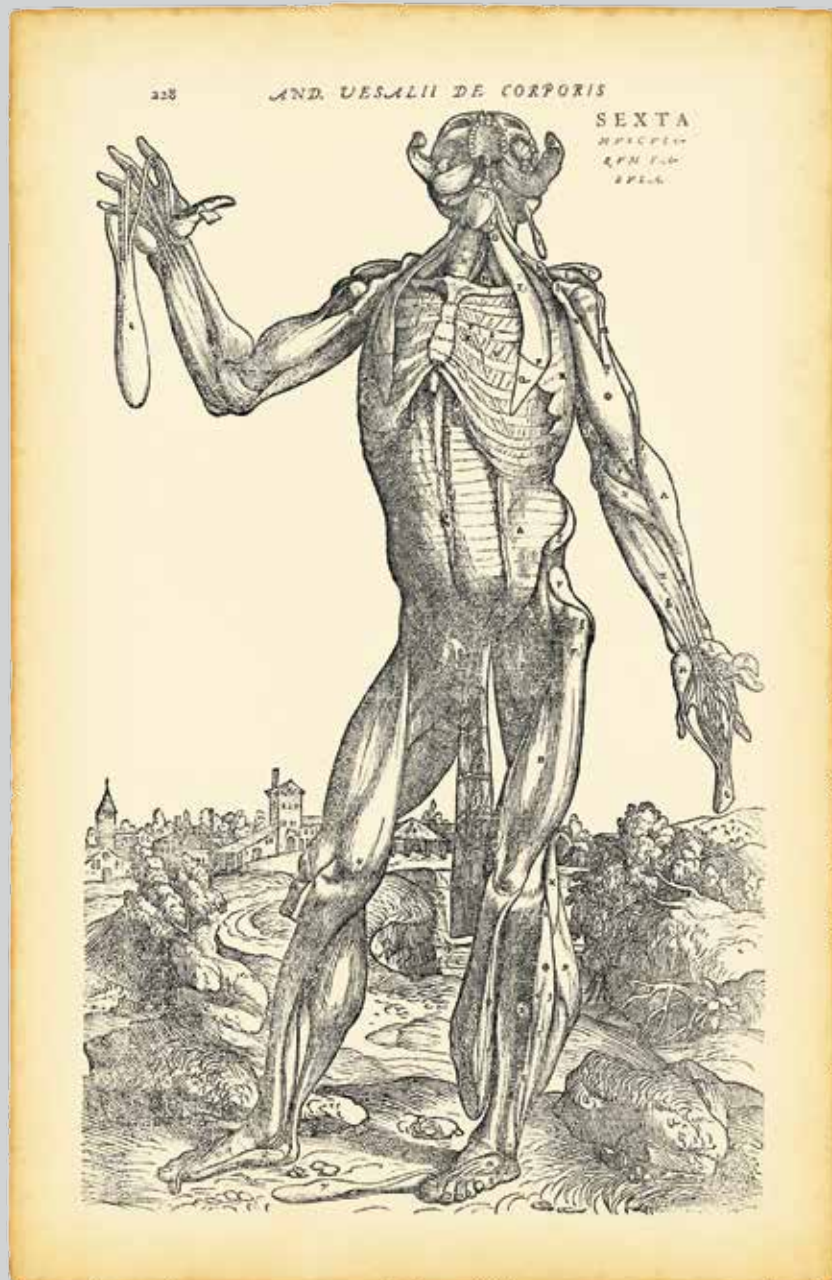
NEFROMEDIA

Vol 5

2013

Nr 8

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



Njurarna utsöndrar 1 808 ämnen ♦ Terapi vid ANCA-vaskulit ♦ PD-patienter med högt kreatinin lever längre ♦ Kalcium-fria fosfatbindare ger lägre dödlighet
Avhandling om Klotho och FGF23 ♦ Hem-HD ♦ Saltfattig kost vid njursvikt

Saltfattig kost förordas vid njursvikt trots bristfälligt vetenskapligt stöd

Bör vi rekommendera saltfattig kost vid njursvikt? Flera artiklar i de njurmedicinska tidskrifterna har tagit upp frågan. Alla experter förordar saltrestriktion men medger samtidigt att vi saknar välgjorda vetenskapliga studier som ger stöd för rekommendationen. Dr Nils Grefberg sammanfattar aktuella artiklar och en ledarkommentar.

I många länder ordinerar dialyspatienter en saltfattig kost. Rekommendationen har varit föremål för flera artiklar under det senaste året, t ex två översiktsartiklar i EDTA:s tidskrift *Nephrology Dialysis Transplantation*.

Våra förfäder hade lågt saltintag

Den ena av översiktsartiklarna är skriven av tyska forskare. I inledningen nämner man att de första människorna var jägare och samlare. De beräknas ha haft ett saltintag på mindre än 1 gram per dag. Det var först när våra förfäder blev bofasta odlare som intaget av salt ökade. Salt användes länge som en konserveringsmetod men trots att vi nu har andra metoder för att bevara maten har intaget av salt inte minskat.

WHO rekommenderar ett dagligt intag av natrium på 2 gram vilket motsvarar 5,1 gram natriumklorid, dvs koksalt. Trots denna rekommendation är intaget i de industrialiserade länderna betydligt

högre, ofta det dubbla. Det dagliga intaget i Sverige beräknas vara 9 gram för män och 7 gram för kvinnor. Det finns även studier som visat att patienter med kronisk njursjukdom har ett saltintag på 9–13 gram per dag.

Artikeln i EDTA:s tidskrift innehåller en grundlig genomgång av litteraturen inom området och utmynnar i att frågan om kostens optimala innehåll av salt är synnerligen kontroversiell. Man finner inget vetenskapligt stöd för en rekommendation om strikt saltfattig kost vid njursvikt. Det finns å andra sidan inget som talar för att det skulle vara skadligt att sänka saltintaget till cirka 6 gram per dag. Vidare anser man att ett måttligt minskat intag av salt vid njursjukdom leder till lägre blodtryck, minskad proteinuri och bättre prognos. Översiktsartikeln avslutas med förslaget att njurpatienter bör undvika ett överdrivet högt intag av salt och att målet bör vara ett intag som motsvarar det som WHO rekommenderar, dvs 5–6 gram per dag.

Natrium styrs av neurohormonella axlar

Den andra översiktsartikeln kommer från USA. I inledningen nämner författarna att natrium är den elektrolyt som är viktigast för osmolaliteten i serum. Nivån styrs av flera neurohormonella axlar och de olika hormonsystemen verkar främst via njurarna. Det innebär att patienter med svår njursvikt har nedsatt förmåga att reglera nivån av natrium. Eftersom patienter med svår njursvikt inte kan utsöndra salt med urinen måste det som intas avlägsnas via dialys.

För patienter utan njursvikt finns flera stora observationsstudier som visat att ett högt intag av salt leder till högre blodtryck. En studie fann att individer med det högsta (översta kvartilen) intaget av salt hade en signifikant ökad risk att utveckla njursvikt jämfört med de

med lägst saltintag (nedersta kvartilen) under en uppföljningstid på 11 år.

Aktuell forskning tyder på att natrium kan lagras i en icke-osmotisk form, dvs utan att vara löst i vatten, i olika delar av kroppen. Man tror att detta kan störa omgivande vävnad och aktivera proinflammatoriska system. Ämnet är ett framtida forskningsfält.

Få studier om saltintag vid dialys

Få studier har undersökt sambandet mellan intag av salt och sjuklighet och dödlighet i dialys. Det beror bl a på att det är svårt att beräkna saltintaget när man inte kan mäta dygnsutsöndringen i urin. Dessutom har de flesta studier av saltrestriktion även innefattat andra åtgärder, t ex sänkning av torrvikten. En av de få undersökningar där enbart saltintaget ändrades visade att en minskning av mängden salt i kosten från 10 till 7 gram per dag resulterade i en statistiskt signifikant sänkning av både blodtrycket och viktuppgången mellan dialyserna. I en annan studie kombinerades saltrestriktion med en sänkning av natriumnivån i dialysvätskan. Det resulterade i lägre blodtryck trots att torrvikten hölls oförändrad.

Avslutningsvis konstaterar man att det finns få studier som undersökt sambandet mellan intaget av salt och prognos vid dialys. De som gjorts har omfattat få patienter, haft kort observationstid, sällan varit prospektiva och ingen har varit randomiserad. Trots dessa brister talar mycket för att ett större saltintag leder till högre blodtryck, större viktuppgång mellan behandlingarna och ökad mortalitet.

Intag av salt och dödlighet i dialys

Hur starkt samband har intaget av salt och stora viktuppgångar mellan dialyserna med mortalitet vid dialys? Gruppen bakom den ovanstående översiktsartikeln från USA har gjort en efteranalys av data från den stora HEMO-studien.

I den amerikanska HEMO-studien inkluderades 1 846 patienter i HD. Studiens ursprungliga syfte var att

Fortsättning sid 7



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

Ansvarig utgivare: VD Fredrik Gustafsson
Redaktör: Dr Nils Grefberg
Redaktion: Prof Stefan H Jacobson
 Leg. sjuksköterska
 Michael Hartman
Adress: Fresenius Medical Care
 Sverige AB
 Box 458
 S-192 51 Sollentuna
Telefon: 08-594 77 600
Fax: 08-594 77 620
Epost: sverige@fmc-ag.com
Hemsida: www.fmc-ag.se
 ISSN-1652-2710 Digital Center AB 2013

FGF23 och Klotho spelar central roll i mineralmetabolismen vid njursvikt

Vid kronisk njursvikt spelar hormonet FGF23 och dess ko-receptor Klotho en central roll för det komplicerade samspel i vilket rubbningar i kalk-fosfatomsättningen leder till bensjukdom och ökad förkalkning i kärl och mjukdelar. Detta är ämnet för en avhandling som Dr Hannes Olauson, Karolinska Institutet, Stockholm, nyligen lagt fram. Författaren har sammanfattat fynden.

Kronisk njursjukdom (Chronic Kidney Disease; CKD) är ett samlingsnamn för bestående njurskada och/eller minskad filtrationsförmåga i njurarna oavsett bakomliggande orsak. Såväl nyinsjuknandet som förekomsten av CKD har ökat i takt med att befolkningen åldrats och att andra tillstånd förknippade med CKD, t ex diabetes och högt blodtryck, blivit allt vanligare. Upp till 15 % av befolkningen i västvärlden beräknas idag vara drabbade av CKD.

Ökad risk för hjärt-kärlsjukdom

Trots att CKD för de allra flesta är ett symtomfritt tillstånd medför redan en måttligt nedsatt njurfunktion en ökad risk för bland annat hjärt-kärlsjukdom. En bidragande orsak till detta är de störningar i kalcium- och fosfatbalansen som uppstår då njurarnas filtrationsförmåga avtar. Detta beror delvis på en minskad förmåga att utsöndra fosfat med urinen, vilket leder till en positiv fosfatbalans, dvs fosfatretention.

En annan viktig faktor är att benomsättningen förändras vid CKD, vilket ökar frisättningen av kalcium och fosfat från skelettet till blodet. De ökade nivåerna av fosfat i blodet leder i sin tur till en ökad frisättning av hormonet Fibroblast growth factor 23. FGF23 tillverkas av benceller och ökar utsöndringen av fosfat i urinen samt hämmar aktiveringen av vitamin D i njurarna. FGF23 minskar även utsöndringen av parathormon (PTH) från bisköldkörtlarna.

Höga fosfatnivåer och låga nivåer av aktivt vitamin D vid CKD stimulerar till ökad frisättning av PTH och tillväxt av bisköldkörtlarna (sekundär hyperparatyreoidism). Höga nivåer av fosfat, FGF23 och PTH samt låga nivåer av aktivt vitamin D har samtliga samband med en försämrad prognos och överlevnad för såväl patienter med

CKD som i den allmänna befolkningen. Rubbningar i kalk-fosfatomsättningen, bensjukdom och en ökad förkalkning i kärl och mjukdelar förekommer ofta samtidigt vid CKD och sammanfattas i syndromet CKD-MBD (Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder).

Gudinnan Klotho spann livets tråd

För att FGF23 ska kunna binda till sin receptor i njuren och i bisköldkörtlarna behövs ko-receptorn Klotho. Den är döpt efter gudinnan Klotho, som i den grekiska mytologin spann livets tråd. Klotho beskrevs initialt som en gen kopplad till åldrandeprocessen, och möss med utslaget Klotho lider av ett flertal åldersrelaterade åkommor som kärlförkalkning, benskörhet, nedsatt fertilitet och förkortad överlevnad. Uttrycket av Klotho i njuren minskar redan i tidiga stadier av CKD, och är en viktig bidragande orsak till de rubbningar i kalk- och fosfatbalansen som ses i samband med försämrad njurfunktion.

De senaste åren har medfört en förändring i synen på FGF23 och Klotho vid CKD; från att tidigare ha varit sedda som markörer för en rubbad kalk-fosfatbalans, till att nu bedömas ha direkta effekter på sjukdomsutveckling och prognos. Höga nivåer av FGF23 har i djurstudier visats ha direkta och skadliga effekter på hjärtat och orsaka bl a vänsterkammarmhypertrofi och försämrad hjärtfunktion. En fullständig blockering av FGF23 i CKD är dock inte någon lösning då det i försöksdjur visats leda till ökad kärlförkalkning och dödlighet.

Klotho och progress av njursvikt

Brist på Klotho har i sin tur visats öka risken för progress av CKD, och även direkt bidra till ökad kärlförkalkning.

Behandling med Klotho genom att öka genuttrycket eller genom att ge injektio-



Dr Hannes Olauson.

Foto: Allan Larsson, Medicinsk bild, Karolinska Universitetssjukhuset.

ner av proteinet har i djurmodeller av CKD visats minska skadorna på njuren och förbättra överlevnaden. Dessa studier är fortfarande på experimentstadiet och inga behandlingsförsök har ännu utförts i människa.

Många frågor återstår att besvara

Ett flertal frågor kring FGF23 och Klotho kvarstår alltså att besvara. Regleringen av dessa proteiner, såväl i friska individer som i patienter med CKD, är till stora delar okänd. Funktionen för Klotho i bisköldkörtlarna är ännu inte utredd. Var i njuren FGF23 binder till sin receptor är omtvistat. Syftet med den aktuella avhandlingen har varit att klargöra FGF23:s och Klothos funktioner i njurarna och i bisköldkörtlarna, såväl i normal fysiologi som vid CKD.

Vi har tillämpat en translationell forskningsmetodik och kombinerat kliniska studier med molekylärbio-logiska metoder och framtagande av genetiskt modifierade djurmodeller.

I delarbete ett visar vi att vävnadsuttrycket av Klotho och FGF-receptor 1 är minskat i bisköldkörtlarna hos patienter med CKD och sekundär hyperparatyreoidism och att höga nivåer av FGF23 direkt bidrar till att sänka Klotho-uttrycket. Nedregleringen av FGF23:s receptorer kan förklara varför FGF23 inte kan

Fortsättning sid 7

Kort rapport

Njurarna utsöndrar 1 808 olika ämnen

Om njurarna slutar fungera riskerar patienten att avlida av att nivån av de uremiska toxinerna i kroppen blir för hög. Men vilka är dessa giftiga substanser och hur utövar de sin skadliga verkan? Tyvärr är våra kunskaper inom detta område ytterst begränsade. Vi mäter kreatinin som ett grovt mått på njurfunktionen och urea som en markör för graden av uremisk intoxication. Men kreatinin är ofarligt och det råder oklarhet om huruvida höga nivåer av urea är skadliga för kroppen eller inte.

För att studera uremiska toxiner använde forskare i USA olika avancerade former av masspektrometri, som är en metod att i laboratorium separera och identifiera olika molekyler. Vid undersökning av fem friska individer kunde man identifiera 1 808 olika ämnen i både plasma och urin, dvs ämnen som utsöndras av njurarna.

Forskarnas huvudsyfte var att klargöra hur proteinbundna uremiska toxiner utsöndras. I Nefromedia har vi flera gånger skrivit om dessa toxiner. De är skadliga för kroppen men svåra att avlägsna med dialys eftersom de är bundna till proteiner, som inte passerar dialysmembranet. Men albumin och andra proteiner passerar normalt inte heller över glomerulusmembranet, så hur elimineras dessa gifter hos friska individer? Enligt den aktuella undersökningen utsöndras de delvis via tubulär sekretion. Den slutsatsen drar forskarna sedan de identifierat 1 082 ämnen vars clearance var högre än det för kreatinin.

Vidare analyser visade att det fanns 90 substanser med ett clearance som översteg det renala plasmaflödet. Med ytterligare avancerade masspektrometri-metoder kunde forskarna visa att dessa ämnens höga clearance berodde på bindningen till plasmaproteiner och den tubulära sekretionen.

För 13 av substanserna kunde forskarna fastställa den kemiska sammansättningen och bland dessa fanns de kända toxinerna hippursyra, indoxylsulfat och p-cresolsulfat. De 13 identifierade substanserna utsöndrades effektivt av friska njurar men påträffades i plasma

från HD-patienter i nivåer som var cirka 20 gånger högre än hos friska.

I diskussionen påpekar de amerikanska forskarna att våra kunskaper om uremiska toxiner är bristfälliga. Man spekulerar i att de substanser som utsöndras effektivt av friska njurar troligen är toxiska, annars hade evolutionen inte prioriterat eliminationen av dem. Fortsatt forskning bör inriktas på att identifiera vilka ämnen som i höga nivåer är skadliga för patienter med njursvikt och hur de utövar sin skadliga verkan vid uremi. Det behövs för att behandlingen av svår njursvikt ska kunna förbättras.

Kommentar: Försök med adsorption av proteinbundna uremiska toxiner pågår. Läs kongressreferatet från EDTA i Nefromedia vol 5 nr 7 på www.fmc-ag.se

Källa: Sirich T et al. *Kidney Int* 2013; 84: 585–590.

Rituximab lovande behandling vid ANCA-associerad vaskulit...

Rituximab (Mabthera) är en monoklonal antikropp som binder till CD20-antigenet på B-lymfocyter. Rituximab leder till en kraftig sänkning av antalet B-celler i blodet, vilket kan följas med flödescytometri. I förra numret av Nefromedia refererade vi studier som visade att rituximab kan vara en effektiv, skoningsam och säker terapi vid svårbehandlat nefrotiskt syndrom orsakat av minimal change-nefropati. En ny studie visar att rituximab även kan vara ett alternativ vid svår ANCA-associerad vaskulit.

I en randomiserad och dubbel-blind multi-center-studie från Mayo-kliniken i USA ingick 197 patienter med svår ANCA-associerad vaskulit. Av de inkluderade patienterna hade 101 ett återfall av en sedan tidigare känd vaskulit och de övriga var nyinsjuknade. Hälften av patienterna lottades till konventionell behandling bestående av cyklofosfamid (T Sendoxan) peroralt i dosen 2 mg per kg kroppsvikt, som efter 3–6 månader byttes till azatioprin (T Imurel) 2 mg per kg kroppsvikt, om patienten hade uppnått remission. De övriga patienterna fick infusion rituximab i dosen 375 mg per m² kroppsyta, vilket gavs en gång per vecka i fyra veckor. Samtliga fick även peroralt kortison i sjunkande dos som sedan sattes ut vid remission.

Efter sex månader hade 64 % av patienterna i rituximab-gruppen uppnått

komplett remission jämfört med 53 % i gruppen med konventionell terapi. Efter 12 och 18 månader hade 48 % respektive 39 % av patienterna som behandlats med rituximab stabil remission jämfört med 39 % respektive 33 % i gruppen med konventionell immunhämmande behandling. Skillnaderna var inte statistiskt signifikanta. När de 101 patienterna med ett återfall av vaskulit undersöktes separat, fann man att andelen med remission vid sex månader var 67 % i rituximab-gruppen jämfört med 42 % i gruppen med cyklofosfamid-behandling. Denna skillnad var statistiskt signifikant och kvarstod efter 12 månader men inte efter 18 månader. Biverkningar förekom i bägge grupperna men leukopeni och pneumoni var vanligare i gruppen som behandlades med cyklofosfamid.

En ständigt aktuell fråga är om det går att förutsäga risken för återfall för patienter med vaskulit i remission. I den aktuella studien fann man att varken en stegrad ANCA-titer eller ett ökat antal B-celler kunde förutsäga relaps av sjukdomen. Om däremot både ANCA-titer och B-celler var omätbara var risken för återfall låg.

Forskarna anser att vid svår ANCA-associerad vaskulit är fyra infusioner med rituximab lika effektivt som konventionell behandling baserad på cyklofosfamid.

Källa: Specks U et al. *N Engl J Med* 2013; 369: 417–427.

... men plasmaferes är av tveksamt värde vid svår vaskulit

Plasmaferes var ursprungligen en komplicerad behandling som enbart utfördes på specialiserade blodcentraler. I början av 1980-talet kom den nya tekniken med plasmaferesfilter som liknade dialysfilter och som kunde användas på en dialysmottagning. Att kunna avlägsna sjukdomsframkallande ämnen ur blodet föreföll tilltalande och under några år i början av 1980-talet prövades plasmaferes vid en lång rad olika sjukdomar och litteraturen översvämmades av entusiastiska fallrapporter.

När den första euforin lagt sig visade kliniska prövningar att plasmaferes hade effekt endast vid ett fåtal sjukdomstillstånd. Svår ANCA-associerad vaskulit var en av de diagnoser där man länge förordade plasmaferes. En långtidsuppföljning ifrågasätter nu nyttan av

behandling med plasmaferes även vid denna diagnos.

Den nya undersökningen är en uppföljning av MEPEX-studien (MEtyl-prednisolon + Plasma EXchange) som genomfördes av European Vasculitis Study Group (EUVAS). Bland författarna finns Doc Kerstin Westman i Malmö. I MEPEX inkluderades patienter med svår ANCA-associerad vaskulit som vid diagnostillfället behövde dialys eller hade s-kreatinin över 500 $\mu\text{mol/l}$. Av 137 patienter lottades 69 till plasmaferes, vilket bestod av sju behandlingar under 14 dagar, med målet att varje gång avlägsna 60 ml plasma per kg kroppsvikt. De övriga 68 patienterna randomiserades till tre infusioner med metylprednisolon, vardera med 1 gram. Samtliga deltagare behandlades på vanligt sätt med peroralt cyklofosfamid (T Sendoxan) och peroralt prednisolon, det senare i sjunkande dos. Vid remission byttes cyklofosfamid mot azatioprin (T Imurel).

I den ursprungliga studien noterades att plasmaferes gav 50 % lägre relativ risk för behov av dialys efter 12 månader jämfört med metylprednisolon. Fyndet väckte hoppet att plasmaferes skulle ge bättre prognos även på lång sikt.

I den nu aktuella undersökningen var uppföljningstiden i median 3,9 år. Mortaliteten var hög; i varje grupp avled 35 patienter. Kronisk njursvikt drabbade 33 av dem som behandlats med metylprednisolon och 23 i plasmaferes-gruppen. Skillnaden var inte signifikant.

Forskarna i EUVAS anser att nyttan av plasmaferes vid svår vaskulit ännu är oklar. Vidare konstaterar man att prognosen vid svår ANCA-vaskulit är mycket dålig; fler än hälften av patienterna hade avlidit under uppföljningstiden på knappt fyra år och många av de överlevande var beroende av dialys.

Källa: Walsh M et al. *Kidney Int* 2013; 84: 397–402.

PD-patienter med högt s-kreatinin har god prognos

Kreatinin bildas i musklerna och ämnet har sedan länge använts för att göra en bedömning av njurfunktionen. För patienter i dialys speglar kreatininvärdet främst muskelmassan och för HD-patienter har flera studier visat att lägre nivåer av s-kreatinin är förenat med ökad dödlighet. Sambandet beror på att låga värden orsakas av liten muskelmassa

som i sin tur kan avspegla malnutrition och proteinförluster. För PD-patienter är relationen mellan kreatinin och överlevnad inte lika väl kartlagd, vilket föranlett forskare i USA att göra en stor studie.

Undersökningen utgår från dialysorganisationen DaVita, som under åren 2001 till 2006 behandlade 10 896 patienter med PD. Åldern var 55 ± 15 år, 52 % var kvinnor, 24 % var av afro-amerikansk härkomst och 48 % hade diabetes. Jämfört med patienter med s-kreatinin 720–890 $\mu\text{mol/l}$ hade de med s-kreatinin 360–530 $\mu\text{mol/l}$ en signifikant ökad mortalitet och de med s-kreatinin under 360 $\mu\text{mol/l}$ löpte den största risken att avlida. Ytterligare analyser visade att ett s-kreatinin som sjönk med mer än 90 $\mu\text{mol/l}$ under tre månader var förenat med en ökad risk att avlida.

Forskarna studerade även patienter med höga kreatininvärden. Jämfört med gruppen med s-kreatinin 720–890 $\mu\text{mol/l}$ hade de med s-kreatinin över 900 $\mu\text{mol/l}$ en minskad risk att avlida. Inom denna grupp noterades dessutom en trend; ju högre s-kreatinin desto lägre var risken för mortalitet. Bäst prognos hade de med s-kreatinin över 1 260 $\mu\text{mol/l}$.

Förutom muskelmassan kan åldern ha varit en bidragande faktor. Åldern var högst i gruppen med lägst s-kreatinin; 63 ± 14 år, och sjönk successivt för att i gruppen med s-kreatinin över 1 260 vara 43 ± 14 år. Sambanden mellan s-kreatinin och överlevnad var tydligast för patienter som behandlats med PD i mer än 12 månader. För patienter med en behandlingstid under tre månader noterades inga samband, vilket enligt författarna beror på att en välbevarad restnjurfunktion leder till såväl lågt s-kreatinin som god överlevnad.

Forskarnas slutsats blev att, för patienter som behandlats med PD under mer än ett år, avspeglar s-kreatinin muskelmassan, vilken i sin tur har ett starkt samband med överlevnad.

Källa: Park J et al. *Nephrol Dial Transplant* 2013; 28: 2146–215.

Kalcium-fria fosfatbindare ger lägre dödlighet enligt metaanalys

Högt fosfat är ett ständigt återkommande problem på världens dialysmottagningar. En fullvärdig kost med högt proteinintag tillför mer fosfat än vad som avlägsnas med dialys om behandlingen bara ges under 4–5 timmar tre gånger per vecka.

Fosfat måste därför bindas i tarmen och sedan 1980-taket har olika kalciumpreparat varit dominerande. Många patienter har uttryckt oro för att bli "åderförkalkade" av de höga doserna med kalk. Sedan introduktionen av de kalcium-fria fosfatbindarna, sevelamer (Renvela) och lantan (Fosrenol) har debattens vågor gått höga om huruvida dessa läkemedel har fördelar som motiverar de kraftigt ökade kostnaderna. Frågan har belysts i en metaanalys som nyligen publicerades i *The Lancet*.

Kanadensiska forskare samlade alla publikationer som jämförde kalcium-fria och kalcium-innehållande fosfatbindare från 2008 till 2012. Man fann totalt 847 rapporter varav 11 uppfyllde de kriterier man ställt upp för att inkluderas i metaanalysen; de var randomiserade och jämförde mortaliteten för patienter som lottats till kalcium-fria respektive kalcium-innehållande fosfatbindare. Sammanlagt ingick 4 622 patienter med kronisk njursjukdom i undersökningarna.

Totalt noterades 936 dödsfall och forskarna fann att patienter som lottats till kalcium-fria fosfatbindare hade 22 % lägre total dödlighet vid jämförelse med patienter som lottats till kalcium-innehållande fosfatbindare.

De kanadensiska forskarnas slutsats blev att kalcium-fria fosfatbindare leder till minskad total dödlighet. Man efterlyser nya studier som analyserar dödsorsaker och undersöker om det finns skillnader i effekt mellan olika typer av kalcium-fria fosfatbindare.

Metaanalysen kommenteras i en ledare i samma nummer av *The Lancet* med titeln: Slutet för kalcium-innehållande fosfatbindare. Enligt ledarskribenterna kan metaanalyser som är av hög kvalitet och som baseras på randomiserade och kontrollerade studier, användas för att utfärda rekommendationer. Man påpekar även att utgång av patent 2014 kommer att leda till att kostnaderna för kalcium-fria fosfatbindare sjunker.

Källor: Jamal S et al. *Lancet* 2013; 382: 1268–77.

Ortiz A, Sanchez-Nino M. *Lancet* 2013; 382: 1232–34.

• Bör patienter med njursjukdom dricka mycket? Läs Kort Rapport Extra på www.fmc-ag.se

HD i hemmet leder till hög överlevnad

I Lund finns stor klinisk erfarenhet av hem-HD sedan 1971. En aktuell studie visar mycket god överlevnad för patienter som startat hem-HD som första typ av aktiv uremivård. Resultaten beror inte enbart på att patienterna är relativt unga och friska. Hög dialysdos och välutbildade patienter är andra viktiga faktorer. Helena Rydell, läkare på den njurmedicinska kliniken i Lund, sammanfattar studien.

Den årliga mortaliteten för patienter i dialys är fortsatt mycket hög, även om den förbättrats från 29,5 % år 1991 till 19,4 % år 2011. Tidigare studier tyder på att överlevnaden för patienter i hem-HD är bättre jämfört med annan dialys, men flera av dessa studier är gamla. Patienturvalet redovisas sällan med avseende på komorbiditet och ålder och uppföljningstiden är ofta bara enstaka år.

Erfarenhet av hem-HD sedan 1971

I Lund finns stor klinisk erfarenhet av hem-HD sedan 1971, då dialyspionjärerna Nils Alwall var med och startade hemdialysavdelningen. Den allmänna uppfattningen har varit att dessa patienter levte längre och varit allmänt friskare jämfört med andra dialyspatienter.

Gruppen av patienter med hem-HD i Lund studeras nu vetenskapligt och den första artikeln "Excellent long time survival for Swedish patients starting home-hemodialysis with and without subsequent renal transplantation" är publicerad i tidskriften *Hemodialysis International*.¹

Hem-HD som första behandling

Patienter som startat hem-HD i Lund som första typ av aktiv uremivård 1971-1998 inkluderades i denna studie. Första typ av aktiv uremivård definierades som mindre än sex månader med annan typ av dialys eller njurtransplantation innan start av hem-HD. Det var 128 patienter, 35 kvinnor och 93 män, som uppfyllde dessa kriterier. Uppgifter hämtades från patientjournaler, Svenskt Njurregister (SNR) och folkbokföringen.

Överlevnad beräknades som intention-to-treat, dvs överlevnad efter byte till annan typ av uremivård än hem-HD inkluderades i analysen. Patienterna följdes fram till 2008-12-31. Medianåldern vid start av hem-HD var 46 år och 80 % av patienterna hade inga komorbiditeter, såsom diabetes, hjärtsvikt eller

cancer (0 poäng enligt Davies Index). Den vanligaste nefrologiska diagnosen var glomerulonefrit följt av polycystisk njursjukdom. Endast en patient hade diabetesnefropati. Ett år efter dialysstart var dialystiden per vecka 16 timmar i median.

Överlevnaden förbättrades med tiden

Överlevnaden efter 10, 20 och 30 år för patienterna med hem-HD i Lund var 68 %, 36 % och 18 %. Under samma tidsperiod var 10-årsöverlevnaden för alla patienter i SNR med dialys eller fungerande njurtransplantat 34 %. Överlevnaden var signifikant relaterad till ålder och komorbiditet och förbättrades signifikant för varje årtionde för start av hem-HD. Överlevnaden var inte relaterad till kön eller primär njurdiagnos.

De flesta patienter bytte typ av aktiv uremivård en eller flera gånger under uppföljningstiden. En del patienter hade flera senare perioder med hem-HD. Av patienterna blev 68 % njurtransplanterade någon gång efter att ha avslutat sin första period med hem-HD.

Överlevnadsanalyser

För att analysera i vilken utsträckning den goda överlevnaden för patienter som startar hem-HD beror på senare njurtransplantationer gjordes överlevnadsanalyser både som så kallad intention-to-treat-analys, dvs då överlevnad oavsett senare typ av uremivård inkluderades i analysen, och som on-treatment-analys i vilken överlevnad efter eventuella njurtransplantationer inte inkluderades i analysen.

Dessa två överlevnadskurvor jämfördes sedan. När alla patienter inkluderades i analysen fanns en liten skillnad mellan kurvorna, dvs att de som transplanterats levde lite längre. Dock var grupperna inte jämförbara; de som blivit transplanterade var yngre och friskare. När analysen begränsades till dem utan



Dr Helena Rydell

komorbiditet och ålder under 60 år sågs inte längre någon signifikant skillnad mellan kurvorna, talande för att transplantation inte förlängde livet för dessa hem-HD-patienter.

Mycket god överlevnad

Sammanfattningsvis visar denna studie på en mycket god överlevnad för patienter som startar hem-HD och att den goda överlevnaden inte beror på senare njurtransplantationer. Överlevnaden är som väntat relaterad till både ålder och komorbiditet. Patienturvalet med relativt unga och friska patienter har stor inverkan på överlevnaden för gruppen av patienter med hem-HD.

I en följande studie kommer effekten på överlevnaden av hem-HD som dialysform, utan påverkan av patienturvalet, att undersökas. Patienter som startar hem-HD som första typ av uremivård kommer att matchas med patienter som startar HD på institution som första typ av uremivård. Preliminära resultat från denna studie visar att medianöverlevnaden för patienter som startat hem-HD är fyra år längre jämfört med patienter som startat HD på institution.²

Högre dialysdos och patientutbildning

Hem-HD som dialysform påverkar sannolikt överlevnaden positivt både på grund av högre dialysdos och på grund av att patienterna genom standardiserade utbildningsprogram blir mer insatta i sin sjukdom och behandling.

Tidigare studier har visat samband mellan längre dialystider för HD-patienter

och bättre reglering av kalk–fosfatbalans, vätskebalans och sekundärt till detta bättre överlevnad.³⁻⁵ Utbildning för patienter med kronisk njursvikt har också tidigare visats leda till förbättrad överlevnad.⁶

Möjliga orsaker bakom hem-HD-patienternas goda överlevnad kommer att studeras vidare framöver genom jämförelser mellan grupperna av matchade patienter med hem-HD och HD på institution.

helena.rydell_johnsen@med.lu.se

Källa: 1. Excellent long time survival for Swedish patients starting home-hemodialysis with and without subsequent renal transplantations. Helena Rydell, Lena Krützen, Ole Simonsen, Naomi Clyne, Märten Segelmark . Hemodialysis International 2013. Publicerad online 2013 HDI 12046. Hela referenslistan finns på: www.fmc-ag.se

Fortsättning från sid 3: Klotho

hämna PTH-sekretionen i patienter med CKD och sekundär hyperparatyreoidism.

Ny djurmodell framställd där Klotho är utslaget

I delarbete två framställer vi en ny djurmodell där Klotho är utslaget specifikt i bisköldkörtlarna. Genom studier av denna modell påvisar vi en ny mekanism för hur FGF23 kan signalera oberoende av Klotho, vilket har stor principiell betydelse för andra biologiska effekter av FGF23.

I delarbete tre utvecklar vi en ny modell av njursvikt hos mus som utgör ett värdefullt verktyg för experimentella studier av rubbningar i kalk–fosfatomsättningen vid CKD.

I delarbete fyra visar vi att Klotho har en central roll i njurarnas distala tubuli beträffande det renala återupptaget av fosfat och i regleringen av FGF23.

Ökad förståelse för hanteringen av kalcium och fosfat

Den aktuella avhandlingen bidrar till en ökad förståelse för kroppens hantering av kalcium och fosfat och hur denna förändras vid CKD genom ändrade nivåer och funktioner av FGF23 och Klotho. Vidare har vi tagit fram ett antal metodologiskt viktiga redskap för framtida studier inom detta forskningsfält.

hannes.olauson@ki.se

Fortsättning från sid 2: Salt

jämföra normal och hög dialysdos samt att jämföra dialys med lågpermeabelt och högpermeabelt membran. I den nu aktuella undersökningen har forskarna analyserat sambandet mellan kostens innehåll av salt (natrium) och viktuppgång mellan dialyserna, dvs behov av ultrafiltration, blodtryck och mortalitet. Det bör påpekas att den ursprungliga studien inte hade de frågeställningar som tas upp i den nu aktuella analysen.

Uppgifter om salt för 1 770 HD-patienter

I den nya studien ingick 1 770 patienter i HD för vilka man hade data avseende intaget av salt. Av patienterna var 773 män, 1 113 tillhörde den svarta befolkningsgruppen och 786 hade diabetes. Åldern var i medeltal 58 år och intaget av natrium var i median 2 080 mg per dag vilket motsvarar cirka 7 gram salt.

Med hjälp av avancerade statistiska analyser fann forskarna signifikanta samband mellan ett högre intag av salt och:

- Högre total mortalitet
- Större behov av UF
- Högre proteinintag
- Högre kaloriintag

Man fann inga samband mellan intag av salt och systoliskt blodtryck före dialys. Vid starten av HEMO-studien randomiserades deltagarna till att antingen få råd om strikt saltrestriktion eller att bara vara måttligt återhållsamma med salt i kosten. Forskarna fann inga tecken till att en rekommendation om strikt saltrestriktion påverkade mortaliteten.

Slutsatsen blev att det finns ett samband mellan högre intag av salt och ökad total mortalitet bland patienter i dialys. Man påpekar att det krävs stora prospektiva studier för att svara på frågan om ett minskat intag av salt leder till lägre mortalitet bland dialyspatienter.

Ledarkommentar i Kidney International

Efterundersökningen av HEMO-studien kommenteras i en ledare i samma nummer av Kidney International. Man påpekar att de skillnader i UF-behov och mortalitet som noterades var små. Vidare nämner man att det finns en rad obesvarade frågor om saltets roll, t ex för njurpatienternas höga risk för hjärt-kärlsjukdom. Man ställer även frågan om det kan finnas grupper av patienter med njursvikt som har större nytta än andra av ett minskat intag av salt.

Salt och blodtryck hos transplanterade

Hypertoni är vanligt efter njurtransplantation och det finns ett samband mellan högt blodtryck och risken för förlust av funktionen i transplantatet. I en studie från Nederländerna undersökte man sambandet mellan kostens innehåll av salt och blodtrycket hos njurtransplanterade patienter.

I studien ingick 660 transplanterade patienter med åldern 53 ±13 år. De jämfördes med 201 friska kontroller i samma ålder. Kostens innehåll av salt beräknades med analys av natrium i en dygnsmängd urin.

De transplanterade patienterna hade lägre utsöndring av natrium än de friska kontrollerna men nivån motsvarade ett saltintag över det som rekommenderas. De transplanterades blodtryck var i medeltal 136/82 och forskarna fann ett samband mellan natrium i urin, dvs intaget av salt, och systoliskt och diastoliskt blodtryck.

De nederländska forskarna anser att mindre salt i kosten leder till lägre blodtryck hos njurtransplanterade patienter, vilket i sin tur kan göra att funktionen i njuren bevaras längre.

Är saltrestriktion en bortglömd behandling av hypertoni?

I en debattartikel kallar en forskare i USA saltfattig kost för den bortglömda hypertonibehandlingen.

Resistent hypertoni definieras som ett blodtryck högre än 140/90 trots behandling med tre olika typer av blodtryckssänkande läkemedel. Cirka 15 % av de patienter som behandlas för högt blodtryck anses ha resistent hypertoni. Riskfaktorer för detta tillstånd är högre ålder, kronisk njursjukdom, diabetes och fetma. Bakomliggande orsaker till resistent hypertoni kan vara dålig följsamhet till behandlingen, livsstilsfaktorer, kronisk njursjukdom och sekundära orsaker till det höga blodtrycket.

Enligt författaren bör man överväga saltrestriktion vid resistent hypertoni, i stället för att sätta in ett fjärde preparat. Detta kräver att patienten utbildas i att tolka märkningen av t ex färdiglagad mat. Någon studie där metoden utvärderats kliniskt redovisas inte i artikeln.

• Vad ska vi säga till våra patienter om salt i kosten? Läs hela artikeln på www.fmc-ag.se

Fortsättning: Saltfattig kost**Vad ska vi säga till patienterna?**

Vilket budskap ska vi framföra till patienterna på landets njursviktsmottagningar och dialysavdelningar? Att påpeka att den svenska kosten innehåller mer salt än vad som rekommenderas av WHO är okontroversiellt liksom att nämna att en måttlig minskning av saltet i kosten sannolikt är gynnsamt vid njursvikt. Men att minska på saltet kan vara svårt. Cirka 70 % av det salt vi får i oss finns i färdiglagad mat eller halvfabrikat. Livsmedelsindustrin sätter till mycket salt, inte bara för smaken utan också för att förlänga hållbarheten. Som exempel kan en portion (370 gram) färdiglagad pytt i panna innehålla 6,3 gram salt.

För att minska på saltet bör man därför i hög utsträckning laga sin mat hemma från naturliga råvaror. Patienterna och de anhöriga måste också varnas för s k mineralsalt, t ex Seltin, som marknadsförs som "ett hälsosammare salt". Eftersom Seltin till 40 % består av kaliumklorid kan det leda till livshotande hyperkalemi vid njursvikt.

Patienter med speciella problem

För patienter med speciella problem, t ex svårbehandlad hypertoni eller stora viktuppgångar mellan dialysbehandlingarna, kan det finnas skäl att föreslå saltrestriktion. Det finns dock ingen välgjord vetenskaplig studie som visat att ett minskat saltintag leder till lägre sjuklighet och dödlighet bland patienter med njursvikt och patienter i dialys.

Att mäta saltintaget är komplicerat och för patienter i HD påverkas natriumbalansen dessutom av saltinnehållet i dialysatet. Det är därför osannolikt att en stor vetenskaplig undersökning av effekten av saltrestriktion kommer att genomföras. I vardagsarbetet på en dialysmottagning är det viktigt att anpassa nivån av natrium i dialysatet till den individuella patientens behov, så att salt inte tillförs, se Prof Stefan Jacobsons artikel i Nefromedia vol 5 nr 1 sid 6.

Fortsättning: Referenslista, Hem-HD

2. A case-control-study confirming superior survival in home- compared to institutional-hemodialysis. Helena Rydell, Naomi Clyne, Mårten Segelmark. Abstract Nordiska Njurdagar Reykjavik 2013.
3. Effect of frequent nocturnal hemodialysis vs conventional hemodialysis on left ventricular mass and quality of life: A randomized controlled trial. Culleton BF, Walsh M, Klarenbach SW, et al. Journal of American Medical Association 2007; 298:1291-1999.
4. Associations of hemodialysis dose and session length with mortality risk in Australian and New Zealand patients. Marshall MR, Byrne BG, Kerr PG, McDonald SP. Kidney International 2006;69:1229-1236.
5. Longer treatment time and slower ultrafiltration in hemodialysis: Associations with reduced mortality in the DOPPS. Saran R, Bragg-Gresham JL, Levin NW et al. Kidney International 2006; 69:1222-1228.
6. Multidisciplinary predialysis education decreases the incidence of dialysis and reduces mortality – a controlled cohort study based on the NKF/DOQI guidelines. Wu IW, Wang SY, HSU KH et al. Nephrology Dialysis Transplantation 2009;24:3426-3433.

Kort rapport

Extra

Bör patienter med njursjukdom dricka mycket?

–Har du fel på njurarna? Då ska du dricka mycket! Världen är full av självutnämnda experter som gärna ger råd i medicinska frågor trots avsaknad av kunskap. För patienten kan det verka tilltalande att "skölja igenom" njurarna med extra mycket vatten medan njurläkare sällan rekommenderar ett ökat vätskeintag. För den allmänna befolkningen finns inga studier som visat att ett ökat intag av vätska har gynnsamma effekter. Men vid njursjukdom är vatten en förbisedd medicin. Det anser författarna till en artikel i *Kidney International*, som baserar sin uppfattning på ny forskning, bland annat om vasopressin.

Det är forskare i USA som sammanfattat litteraturen om vätskeintag och njursjukdom. De medicinska effekterna av ett ökat vätskeintag har studerats vid tre olika tillstånd:

- Njursten
- Kronisk njursvikt
- Polycystisk njursjukdom

Njursten är det tillstånd där ökat vätskeintag sedan länge är en etablerad behandling. Bakgrunden är att koncentrerad urin blir övermättad med salter som faller ut som kristaller och bildar njursten. I studier har ökat vätskeintag som späder ut urinen, visat god förbyggande effekt. I praktiken är det dock svårt att få patienterna att dricka stora mängder vatten dagligen.

Kronisk njursvikt är en progressiv sjukdom, så hur skulle ett ökat vätskeintag kunna påverka förloppet? Ny forskning pekar på peptidhormonet vasopressin som förklaring. Det spelar en viktig roll i regleringen av kroppens vattenbalans. Vasopressin stiger vid vätskebrist och sjunker vid vätskeöverskott. Vasopressin leder till ökad reninsyntes, glomerulär hyperfiltration och påverkar mesangiecellerna. Vätskebrist ökar alltså nivån av vasopressin och det finns epidemiologiska studier som visat att individer med tungt fysiskt arbete i varmt klimat löpte en ökad risk att utveckla nedsatt njurfunktion.

Påverkas progresstakten vid kronisk njursvikt av vätskeintaget? I en efteranalys av den stora MDRD-studien ingick 581 patienter med beräknat GFR 25–55 ml/min. Av dessa hade 442 polycystisk njursjukdom och de övriga 139 led av andra njursjukdomar. Patienterna följdes med GFR-mätningar under 2,3 år. De första analyserna av materialet gav ett oväntat resultat. De med den lägsta urinvolymen hade bättre bevarad njurfunktion än de med högst urinvolym. När materialet korrigerades för andra faktorer fann man dock inga skillnader mellan de med hög respektive låg urinvolym.

I en liten studie av patienter som genomgått njurtransplantation fann man inga skillnader i utvecklingen av GFR mellan de som drack 4 liter per dag jämfört med de som bara drack 2 liter per dag.

Polycystisk njursjukdom är en vanlig orsak till kronisk njursvikt. Experimentella studier har visat att antagonisterna mot vasopressin V₂-receptorn hämmar tillväxt av cystor. I studien TEMPO 3:4 randomiserades 1 445 patienter med polycystisk njursjukdom och en total njurvolym på 750 ml eller mer och ett beräknat GFR under 60 ml/min, till antingen vasopressinantagonisten tolvaptan (T Samsca) eller till placebo. I gruppen som fick tolvaptan ökade den totala njurvolymen med 2,8 % per år jämfört med 5,5 % per år i placebogruppen. Skillnaden var statistiskt signifikant. Detta fynd gör att man kan spekulera i om ett ökat vätskeintag, som leder till lägre nivåer av vasopressin, kan minska tillväxten av cystor. Det finns dock ingen studie som undersökt detta.

Författarna till artikeln anser att tillgängliga data tyder på att såväl patienter med njursten som de med polycystisk njursjukdom och de med kronisk njursvikt, kan ha nytta av ett ökat vätskeintag som leder till en urinvolym på 3–4 liter per dygn.

Kommentar: Hypotesen att ett ökat vätskeintag skulle minska progressen vid kronisk njursvikt via sänkning av vasopressin är intressant. Det vetenskapliga underlaget är dock mycket bristfälligt. Tyvärr är det osannolikt att hypotesen kommer att prövas i stor randomiserad studie.

Källa: Wang C et al. *Kidney Int* 2013; 84: 45–53.

