

NEFROMEDIA

Vol 6

2015

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.



Kongressrapport från ASN ♦ Kognitiv funktion förbättras efter en dialys
Övervikt minskar risk för njursjukdom ♦ Tandstatus och överlevnad i dialys
När ska AV-fistel anläggas? ♦ Ökad dödlighet efter helguppehållet vid HD

Rapport från årets ASN-kongress

Kommer en inopererad dialysapparat att revolutionera framtidens behandling av kronisk njursvikt och kan träning och musik under dialys förbättra patienternas prognos? Detta och mycket annat diskuterades på årets amerikanska njurkongress. Prof Stefan Jacobson rapporterar för Nefromedia.

Årets möte med American Society of Nephrology (ASN) hölls i San Diego i Kalifornien och var mycket välbesökt med mer än 13000 deltagare. I sitt inledningsanförande betonade ASN:s president Jonathan Himmelfarb att antalet patienter med kronisk njursvikt i världen ökar och att det är viktigt att vi fokuserar på preventiva åtgärder.

Global hälsa och njursjukdom

Föredraget följdes av en "State of the Art Lecture" i vilken global hälsa i relation till njursjukdom redovisades och där också stora skillnader mellan olika världsdelar belystes. Välfärdssjukdomar dominerar i västvärlden medan infektioner orsakar njursjukdom och tidig död på andra håll.

Även vid årets möte med ASN lyste stora randomiserade studier med sin frånvaro. Nya läkemedel för behandling av renal anemi (se nedan), hyperkalemi, hyperfosfatemi (se nedan) liksom av sekundär hyperparatyroidism med nya vitamin D-preparat och kalcimimetika redovisades. Intressant var också att flera forskargrupper intresserar sig för urinanalyser för bedömning av sjuk-

domsaktivitet, liksom en del nyheter inom eHälsa.

Behandling av renal anemi med tablett

Mer och mer erfarenhet presenteras från behandling av renal anemi med hypoxia-inducible factor prolyl-hydroxylase inhibitor (HIF-PHI). Läkemedlet är en tablett som tas peroralt en gång per dag. I en dubbel-blind, randomiserad och placebokontrollerad studie ingick 110 patienter med njursvikt och renal anemi. Patienterna indelades i tre olika grupper, de som aldrig fått erythropoies-stimulerande läkemedel (ESA) och som hade Hb under 105 g/l, de som tidigare haft ESA med Hb under 105 g/l och de som bytte från ESA till HIF-PHI. Totalt uppnådde 55 % av patienterna målet att Hb steg till 110 g/l eller ökade med 12 g/l från behandlingsstart. Behandlingssvaret med HIF-PHI var lika hos patienter som aldrig haft ESA och de som tidigare haft ESA. I gruppen som bytte från ESA till HIF-PHI bibehölls Hb under studien.

HIF-PHI tolererades väl och det var ingen skillnad i biverkningar jämfört med placebo. Under behandling med HIF-PHI steg antalet retikulocyter och TIBC samtidigt som serum-hepcidin och ferritin minskade som tecken till järnmobilisering och järnutnyttjande.

Musik och träning under dialys

Så till något helt annat, nämligen en studie av effekter av musik och träning under HD. Tidigare studier har visat att träning kan minska sympatikus-påslaget och behålla den sympatiska och parasympatiska balansen. 40 patienter i HD randomiserades till fyra grupper som antingen fick behandling med musik och träning, bara träning, bara musik eller ingetdera. Studien pågick under sex månader och innan studiestart gjorde patienterna ett 6-minuters gångtest och 24-timmars EKG för bestämning av variabilitet i hjärtrytm.

Studiens resultat visar att den grupp patienter som fick behandling med både musik och träning hade signifi-

kant bättre resultat i alla utfallsmått, jämfört med övriga grupper. Om detta sedan också medför en minskad risk för kardiovaskulära komplikationer och mortalitet återstår att visa, men kanske bör patienterna lyssna på mer musik under dialys i framtiden.

Förebyggande ACE-hämmare vid diabetes typ 2

I en systematisk metaanalys undersöktes effekten av ACE-hämmare eller angiotensinreceptorblockerare (ARB) hos patienter med typ 2-diabetes utan albuminuri. I analysen ingick sex olika undersökningar med totalt 16921 patienter. Målsättningen var att studera om tidig behandling med ACE-hämmare eller ARB till patienter med normalt urin-albumin minskar risken för progress till mikroalbuminuri.

Risken för utveckling av mikroalbuminuri var 16 % lägre hos de som behandlades med ACE-hämmare eller ARB, jämfört med placebo och författarna menar att det nu finns tillräckligt med vetenskapliga data för att konkludera att ACE-hämmare eller ARB minskar risken för utveckling av mikroalbuminuri hos patienter med diabetes. Detta är viktig information i den kliniska vardagen.

Protonpumpshämmare ökar risken för njursjukdom

Protonpumpshämmare (t ex omeprazol, T Losec) används över hela världen. Det är sedan tidigare känt att användningen av dessa preparat är förenad med en risk för interstitiell nefrit och akut njursvikt. För att undersöka om protonpumpshämmare också är förenade med ökad risk för kronisk njursvikt undersöktes drygt 10000 patienter med ett eGFR under 60 ml/min som ingått i en arteriosklerosstudie som pågått från slutet av 1990-talet till 2011.

Behandling med protonpumpshämmare var associerad med 50 % ökad risk för kronisk njursjukdom, jämfört med patienter som inte använt dessa preparat. Sambandet kvarstod i statistiska modeller som tog hänsyn till tid med behandling. Denna studie förstärker intrycket att man bör vara uppmärksam på njurfunktionen hos patienter som behandlas med protonpumpshämmare under långa tider och vid upprepade tillfällen.



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 referatets 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
 Eva-lena Abel
 Fresenius Medical Care
 Sverige AB
 Box 458
 S-192 51 Sollentuna
 08-594 77 600
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 2015

Nya fosfatbindare innehåller järn

Vid ett symposium diskuterades två nya järninnehållande fosfatbindare: Ferric citrate (Auryxia) och Sucroferric Oxyhydroxide (Velphoro). Bägge dessa järninnehållande fosfatbindare sänker serum-fosfat hos patienter i HD, med oförändrad kalciumkoncentration och sjunkande PTH-nivåer som följd.

En potentiell fördel med dessa preparat skulle kunna vara att de utöver sin effekt på hyperfosfatemi också medför en viss järnabsorption, som skulle kunna vara gynnsam vid behandling av renal anemi och minska behovet av ESA. Dock har järn också potentiellt negativa effekter i form av större risk för infektioner och ökad oxidativ stress.

De två preparaten har olika effekt när det gäller järnmetabolism. Velphoro ger inte upphov till någon absorption av järn, men är en effektiv fosfatbindare medan däremot Auryxia, dvs järncitrat, inte bara är en effektiv fosfatbindare utan också medför ett signifikant minskat behov av intravenöst järn. Det kan möjligen också reducera behovet av ESA. Därmed skulle detta preparat kunna vara av värde för patienter med både hyperfosfatemi och anemi, men det är för tidigt att rekommendera preparaten i generella termer.

Det är viktigt att betona att det fortfarande inte finns någon stor välgjord randomiserad och kontrollerad klinisk studie som på ett övertygande sätt visar att sänkning av serum-fosfat medför en minskad risk för mortalitet vid njursvikt. Fler studier behövs således inom detta stora och viktiga område.

Kan en inopererad dialysmaskin bli verklighet?

Ibland när man sitter i en föreläsningssal och lyssnar på ett seminarium kan man känna att man antingen kan och förstår ämnet eller inte begriper någonting alls. Ibland kan man få en känsla av upprymdhet då man tror sig uppleva att något helt nytt utvecklats, som kan förändra behandlingen av sjukdomar. Möjligen var jag på ett sådant symposium under detta ASN, när jag lyssnade på ett föredrag om innovationer vid dialysbehandling. Med ett implantable Renal Assist Device (iRAD) i miniatyrversion, innehållande ett platt silikonmembran med nanometer-stora porer med mycket högt clearance för kreatinin, urea och β_2 -mikroglobulin men inte för albumin, kan en implanterad dialysator drivas av hjärtat, dvs utan extern blodpump.

Membranet har en jämn fördelning av likstora porer vilket medför en mycket hög permeabilitet. Membranet kan ha porer som är under 5 nanometer med mindre än 1 % variabilitet i storlek och anses fungera likt en normal glomerulus som selektivt filtrerar lösliga produkter beroende på deras molekylvikt. Den andra delen av denna bioartificiella njure fungerar som normala njurtubuli genom att reabsorbera vatten och selektiva lösliga produkter. Exakt hur detta går till var lite svårt att förstå men för den som är särskilt intresserad kan jag rekommendera att söka efter publikationer av Shuvo Roy i PubMed. Vem vet, kanske lyssnade jag på något som konkret kan komma att förändra dialysvärden, eller kanske var det bara science fiction?

Erektill dysfunktion kan behandlas

En viktig, men inte så ofta diskuterad fråga, är erektil dysfunktion hos män med njursvikt. I en metaanalys av randomiserade och kontrollerade studier av patienter med dialys som antingen fått sildenafil (T Viagra) eller placebo ingick 153 individer. Patienter som behandlades med sildenafil hade signifikant bättre erektil funktion än de som fick placebo och författarna menade att nya studier bör utföras för att bedöma fördelar och risker med behandling med sildenafil till patienter i dialys.

Markör för nyinsjuknande i njursvikt

En intressant studie publicerades samma dag som den presenterades i The New England Journal of Medicine. Höga nivåer av löslig urokinas-typ plasminogen-aktivator-receptor (suPAR) har tidigare associerats med dålig klinisk prognos hos patienter med fokal segmentell glomeruloskleros (FSGS).

Nu hade man undersökt plasmanivåer av suPAR hos 3683 personer med en medelålder av 63 år, varav 65 % var män. Njurfunktionen hade mätts vid två tillfällen hos 2 292 personer. En hög nivå av suPAR, den högsta kvartilen, var förenad med en minskning av eGFR med 4,2 ml/min/1,73 m², vilket var närmare fem gånger högre än i den lägsta kvartilen, där minskningen av eGFR var 0,9 ml/min. Hos 1335 personer med eGFR över 60 ml/min var risken för progress till kronisk njursjukdom (eGFR under 60 ml/min) drygt tre gånger större i den högsta kvartilen än i den lägsta.

Tidig identifiering av risk för njursvikt och tidig behandling av kronisk njursjukdom kan troligen minska risken för

progress och för kardiovaskulär sjukdom med upp till 50 %. Tidigare har en lång rad olika biomarkörer undersökts för att förutsäga risken för njursvikt men ingen har som markören suPAR visat sig vara prediktiv för nyinsjuknande i njursvikt hos individer med normalt GFR. Har en patient denna markör bör kanske behandling och uppföljning vara extra kraftfull.

Markörer i urin bidrar till ökade kunskaper

Podocyten betydelse för glomerulus välbefinnande betonas och undersöks alltmer. Man har bland annat visat att patienter med färre podocyter i glomeruli har ökad risk för progress vid t ex diabetesnefropati. Apoptos kan vara en viktig patogenetisk mekanism för förlust av podocyter och nyligen har ett nytt begrepp introducerats "Mitotic Catastrophe" och genom att undersöka podocyter i urinen kan omfattningen av detta fenomen uppskattas.

Ett annat sätt att uppskatta podocyt-skador är att mäta podocalyxin, som avsnödras från skadade podocyter. Urin från patienter med diabetes innehåller ett ökat antal podocyter med tecken till mitotisk katastrof och hos patienter med SLE-nefrit har man funnit ökade nivåer av podocalyxin i urinen, liksom en ökning av antalet podocyter i urinen.

En annan markör i urinen som väckt intresse är Liver-type Fatty Acid Binding Protein (L-FABP). Höga nivåer korrelerar till progress av njursvikt och kardiovaskulär sjukdom i två olika japanska studier. Analyser av markörer i urin kan troligen bidra till ökade kunskaper i framtiden.

Behandling av SLE-nefrit WHO-klass 5

Inom området glomerulonefrit fanns flera presentationer rörande t ex SLE-nefrit och systemisk vaskulit. Vid SLE-nefrit har cirka 10–20 % av patienterna membranöst mönster (WHO-klass 5). De flesta kontrollerade studier av SLE-nefrit är gjorda på patienter med WHO-klass 3 och 4 och erfarenheterna från behandling av SLE-nefrit WHO-klass 5 är begränsade.

- Kongressreferatet fortsätter i Nefromedia vol 6 nr 8 på: www.fmc-ag.se

Kort rapport

HD tre gånger per vecka ger ökad dödlighet efter helguppehållet

Dialys i form av HD tre gånger per vecka är den helt dominerade behandlingen av kronisk njursvikt i världen. Men alltså Gud enligt Bibeln skapade jorden på sex dagar och vilade på den sjunde har veckan sju dagar och inte sex eller åtta, vilket hade varit bättre för dialyspatienterna. Tre behandlingar på sju dagar innebär ett uppehåll på två dagar, oftast över helgen. Friska njurar fungerar 168 timmar per vecka medan HD ofta bara pågår 12–15 timmar per vecka. Detta är inte fysiologiskt och speciellt det långa uppehållet över helgen leder till att ansamlingen av vätska och uremiska toxiner kan nå nivåer som är farliga för patienten. Tidigare studier har visat att patienter i HD har högre dödlighet och löper ökad risk för akut inläggning på sjukhus dagen efter tvådagarsuppehållet, jämfört med veckans övriga dagar. Nu har en brittisk studie analyserat orsakerna bakom den ökade risken för sjukhusinläggning och mortalitet relaterad till det långa uppehållet.

Ur det brittiska njurregistret identifierade forskarna 5 864 patienter som behandlades med HD under åren 2002 till 2006. Av patienterna var 12 % under 40 år, 38 % var 40–65 år och 50 % var över 65 år.

Risken för akut inläggning på sjukhus var ökad efter helguppehållet, med 2,4 inläggningar per år jämfört med 1,4 inläggningar veckans övriga dagar, en ökning med 69 %. Skillnaden var statistiskt signifikant och orsakades till stor del av inläggningar relaterade till övervätskning och fallolyckor. Risken för akut inläggning var särskilt hög för patienter med hjärtsvikt, KOL och för dem vars systoliska blodtryck före dialys var högre än 150 mm Hg. Det var ingen skillnad mellan patienter som behandlades måndag-onsdag-fredag eller tisdag-torsdag-lördag. Risken för akut inläggning förändrades inte under patientens två första år i behandling.

Dödligheten var också högre efter helguppehållet. I hela materialet inträffade 173 dödsfall per 100 patientår. Dagen efter det långa uppehållet var motsvarande siffra 20,5 och under veckans

övriga dagar inträffade 16,7 dödsfall per 100 patientår. Skillnaden var statistiskt signifikant och orsakades helt av dödsfall som inträffade utanför sjukhus. Dödligheten under pågående sjukhusvård var densamma veckans alla dagar.

Forskarna fann även att antalet akuta inläggningar ökade när patienten närmade sig döden, vilket gällde dödsfall både på och utanför sjukhus.

I diskussionen nämner författarna att vi behöver öka vår förståelse av hur höga nivåer av vätska och uremiska toxiner skadar patienten. Vidare föreslås att vi bör identifiera patienter med ökad risk för dödsfall relaterat till helguppehållet och erbjuda intervention som minskar längden på uppehållet.

Kommentar: Det finns ingen stor vetenskaplig studie med lång uppföljningstid som undersökt om intervention med dialys varannan dag leder till lägre dödlighet än standardbehandling tre dagar per vecka. På dialysmottagningar som har verksamhet veckans alla dagar bör man överväga att erbjuda högriskpatienter, t ex de med hjärt- och lungsjukdomar, behandling varannan dag.

Källa: Fotheringham J et al. *Kidney Int* 2015; 88: 569–575.

När ska AV-fistel anläggas hos de äldre?

Av de alternativ som står till buds för tillgång till blodbanan för dialys innebär AV-fistel lägst risk för komplikationer, minst behov av interventioner och störst chans till funktion som kärlaccess under lång tid. Bland de äldre patienterna ser man ofta att AV-fisteln inte utvecklas beroende på andra sjukdomar och kläna blodkärl, vilket ofta leder till t ex upprepade operationer och röntgenundersökningar.

I syfte att fastställa den bästa tiden för anläggning av AV-fistel analyserades 17 500 patienter med en ålder på över 67 år som startade med HD under åren 2005–2008 med en AV-fistel som anlagts som första blodaccess inför dialysstart. Andelen anlagda AV-fistlar som verkligen fungerade vid dialysstarten bestämdes och jämfördes med den tidpunkt då respektive fistel anlades. Medelåldern i gruppen var 76 år och 58 % av patienterna var män. Totalt startade 55 % av patienterna dialys med fungerande fistel medan 45 % som hade fått en AV-fistel, startade dialys med en central dialyskateter eller ett graft.

Andelen patienter som startade dialys med fungerande AV-fistel var högre ju längre tid som gått från det att AV-fisteln anlagts. Chansen att starta dialys med fungerande AV-fistel, i relation till hur lång tid före dialysstart fisteln anlagts, var:

- 1–3 månader före start: 49 %
- 3–6 månader före start: 93 %
- 6–9 månader före start: 99 %

Med ännu tidigare anlagda AV-fistlar ökade inte chansen till funktion. Emellertid ökade också behovet av intervention ju längre tid som gått från anläggande av AV-fistel till start av dialys. För patienter som fått sin AV-fistel 6–9 månader före start av dialys var antalet interventioner 0,64 per patient och för AV-fistlar anlagda mer än 12 månader före dialysstart var antalet interventioner 0,72 per patient.

Författarna föreslår att AV-fistlar bör anläggas cirka 6–9 månader före start av dialys hos äldre patienter. Vi vet dock alla hur svårt det är att förutse start av dialys i denna grupp patienter och att det därför är svårt att hitta den optimala tidpunkten för AV-fisteloperation. I en rapport från USA 2014 startade endast 16 % av patienter dialys med en AV-fistel medan mer än 80 % hade en dialyskateter. Med tidigt anlagd AV-fistel ökar chanserna att den fungerar vid starten.

Källa: Hod T et al. *J Am Soc Nephrol* 2015; 26: 448–456.

J Am Soc Nephrol 2015; 26: 237–245.

Strikt kontroll av diabetes typ 2 vid njursvikt gav ökad mortalitet

Diabetes typ 1 och typ 2 skiljer sig på västenliga punkter. Vid diabetes typ 1 leder strikt kontroll av blodsockret till minskad risk för komplikationer. Vid diabetes typ 2 är komplikationsriskerna lägre vid god metabol kontroll än vid dåligt reglerat blodsocker men, till skillnad mot diabetes typ 1, verkar strikt kontroll av blodsockret inte leda till färre komplikationer. Tvärtom har strikt kontroll, med målet att nå ett normalt blodsocker, visat sig ge sämre resultat än standardbehandling.

Studien Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) genomfördes i USA och Kanada och publicerades 2008 (*N Engl J Med* 2008; 358: 2545–2559). Undersökningen var randomiserad och omfattade 10251 patienter med diabetes typ 2. Åldern i genomsnitt var 62 år och HbA_{1c} var i median 8,1 %. Deltagarna randomi-

serades till intensiv behandling med HbA_{1c} under 6,0 % som mål (motsvarar 52 mmol/mol) eller standardbehandling med HbA_{1c} 7,0 – 7,9 % som mål.

Det primära effektmåttet var hjärtinfarkt, stroke eller död av hjärt-kärlsjukdom. Efter ett år var HbA_{1c} 6,4 % i interventionsgruppen och 7,5 % i gruppen med standardbehandling. Under uppföljningstiden på 3,5 år utvecklade 352 patienter i interventionsgruppen det primära effektmåttet jämfört med 371 i standardgruppen. Skillnaden var inte statistiskt signifikant. Däremot skilde sig antalet dödsfall; i gruppen med intensiv behandling avled 257 patienter jämfört med 203 i standardgruppen. Skillnaden var statistiskt signifikant.

Allvarlig hypoglykemi och viktuppgång på över 10 kg var vanligare i interventionsgruppen. Slutsatsen av ACCORD blev att strikt kontroll av blodsockret vid diabetes typ 2 resulterar i ökad mortalitet medan risken för hjärt-kärlsjukdom inte påverkas.

I en ny analys av materialet i ACCORD ingick de 10 136 patienter för vilka serumkreatinin fanns noterat. GFR beräknades enligt MDRD-formeln. Vid studiens start hade 6 506 deltagare inga tecken till njursjukdom medan cirka en tredjedel, 3 636 patienter, hade njursvikt. De fördelade sig på följande sätt:

- CKD stadium 1: 1 449
- CKD stadium 2: 1 366
- CKD stadium 3: 821

I hela materialet var risken att utveckla det primära effektmåttet 87 % högre för patienter med njursjukdom jämfört med de njurfriska. För patienter med njursvikt var intensiv behandling förenat med 31 % ökad risk för död oavsett orsak och 41 % ökad risk för död av hjärt-kärlsjukdom, jämfört med standardbehandling. Skillnaderna var statistiskt signifikanta. För patienter utan njursjukdom fann man inga skillnader i mortalitet mellan grupperna med intensiv- respektive standardbehandling.

Slutsatsen blev att för patienter med diabetes typ 2 är mild till måttlig njursvikt förenat med ökad kardiovaskulär risk. I denna patientgrupp leder intensiv behandling av diabetes till en signifikant ökning av både totalt mortalitet och kardiovaskulär mortalitet.

Kommentar: Det är intressant att notera att njursjukdom inte nämns i den ur-

sprungliga ACCORD-artikeln och att studiens slutsats inte gäller för patienter utan njursjukdom. ACCORD publicerades 2008, sedan dess har betydelsen av kronisk njursvikt för hjärt-kärlsjukdom och mortalitet blivit uppenbar.

Källa: Papademetriou V et al. Kidney Int 2015; 87: 649–659.

Övervikt ger minskad risk för njursjukdom

Levnadsvanorna har betydelse för risken att drabbas av njursjukdom. I förra numret av Nefromedia refererades en studie som visade att ett regelbundet intag av alkohol minskar risken för njursjukdom. Nu visar en annan vetenskaplig undersökning att även övervikt och fetma ger lägre risk för njursjukdom, förutsatt att individen inte är drabbad av det metabola syndromet.

The Reasons for Geographic and Racial Differences in Stroke (REGARDS) Study är en stor undersökning utförd i USA. Den omfattade 21 840 individer som i medeltal var cirka 65 år.

I relation till BMI fördelade sig deltagarna på följande sätt:

- Normal vikt, BMI 18,5–24,9: 5 316
- Övervikt, BMI 25–29,9: 8 232
- Obesa, BMI över 30: 8 292

Definitionen för det metabola syndromet var bukomfång över 102 cm för män och över 88 cm för kvinnor, förhöjda triglycerider, lågt HDL (det så kallade goda kolesterolet), högt blodtryck och förhöjt fasteglukos. Drygt hälften av deltagarna, 8 797 individer, uppfyllde kriterierna för det metabola syndromet.

Under en uppföljningstid på 6,3 år i medeltal utvecklade 247 av deltagarna njursvikt i slutstadiet. Med avancerade statistiska modeller kunde forskarna visa att högre BMI var förenat med lägre risk för njursjukdom för individer utan det metabola syndromet. För dem med det metabola syndromet var risken för njursjukdom ökad för överviktiga och obesa.

Jämfört med normalviktiga individer utan det metabola syndromet hade de med det metabola syndromet en fördubblad risk för njursjukdom, oavsett vikt.

Slutsatsen blev att högre BMI är förenat med minskad risk för njursjukdom i slutstadiet för den utan det metabola

syndromet. I diskussionen påpekar författarna att flera tidigare befolkningsundersökningar funnit att övervikt och fetma gav ökad risk för njursjukdom, men att dessa studier inte delat upp deltagarna i dem med respektive utan det metabola syndromet. Man nämner även att studier visat att övervikt och fetma ger bättre överlevnad i dialys (se Nefromedia vol 6 nr 3 sid 5 på: www.fmc-ag.se). De bakomliggande mekanismerna som leder till att övervikt och fetma minskar risken för njursjukdom är inte kända. Forskarna påpekar att fettvävnaden på senare tid börjat uppfattas som ett viktigt endokrint organ som utsöndrar hormoner och andra ämnen som påverkar vitala funktioner i kroppen.

Källa: Panwar B et al. Kidney Int 2015; 87: 1216–1222.

Dåligt skötta tänder ger sämre överlevnad i dialys

I flera tidigare referat har Nefromedia tagit upp sambandet mellan dålig munhälsa och ökad mortalitet bland patienter i dialys. Sambandet är dubbelriktat: Dåligt skötta tänder ökar risken för kronisk njursjukdom och leder även till sämre prognos i dialys. Dessutom löper patienter med nedsatt njurfunktion och dialys ökad risk att drabbas av sjukliga förändringar i munhålan. En studie från Stockholm visade att även svenska patienter med njursvikt och dialys hade betydligt sämre tandstatus än jämförbara individer utan njursjukdom. En ny stor undersökning bekräftar nu att patienter i dialys med dåligt tandstatus har högre mortalitet än de med välskötta tänder.

Undersökningen Oral Diseases in Hemodialysis Study (ORAL-D) omfattade 4 205 vuxna patienter i HD under åren 2010 till 2012 i Argentina, Frankrike, Italien, Polen, Portugal, Spanien och Ungern. Genomsnittlig ålder var 62 år och patienterna hade behandlats med dialys i cirka fem år. Kt/V var 1,7 i medeltal.

Deltagarna besvarade ett frågeformulär om hur de skötte sina tänder och undersöktes sedan av en tandläkare som gjorde en standardiserad bedömning av munhälsan enligt WHO-kriterier.

Forskarna fann att många patienter hade dåligt tandstatus; 867 (27 %) saknade tänder och av dem med tänder uppvisade mer än två tredjedelar uttalad tand-sjukdom med 14 eller fler tänder som

Fortsättning sid 7

Nefropati vid diabetes typ 1 har god prognos med modern behandling

Vid mitten av 1900-talet drabbades 30–50 % av patienterna med diabetes typ 1 av nefropati, vilket på den tiden inte behandlades och ledde till döden. Dagens effektiva vård vid diabetes typ 1 gör att färre drabbas. Och för den patient som utvecklar komplikationen har prognosen förbättrats, enligt en ny undersökning.

Frederick G. Banting upptäckte insulinet 1921. Innan dess var diabetes typ 1 en sjukdom som snabbt ledde till döden. Med insulininjektioner kunde patienterna leva vidare med sin sjukdom, men snart upptäcktes att diabetes gav följsjukdomar som bland annat drabbade hjärta, kärl, nerver, ögon och njurar.

Endast insulin med kort halveringstid

Ursprungligen fanns insulin endast som rent insulin med kort halveringstid och gavs som upprepade injektioner, ungefär som dagens måltidsinsulin. Det betraktades som ett stort genombrott när läkemedelsindustrin på 1940-talet lyckades framställa långverkande insulin, som bara behövde ges en eller två gånger per dag. Samtidigt övergav man på många kliniker den strikt sockerfria dieten. Patienterna var nöjda och tyckte att livet blev mycket lättare att leva.

Det fanns dock läkare som varnade för att den nya, fria regimen inte gav samma goda kontroll av blodsockret och att detta kunde leda till ökad risk för komplikationer. En av dem var Sven Johnsson som undersökte alla patienter i Malmö som insjuknat i diabetes typ 1 mellan 1922 och 1935. I en artikel 1960 i den ansedda tidskriften *Diabetes* visade han att komplikationer från njurar och ögon var vanligare bland dem som insjuknat senare, dvs skötts med en friare regim. Det som uppfattades som en förbättring av diabetesvården ledde alltså till att fler patienter avled och att fler blev blinda.

Diabetes Control and Complications Trial

Det kom dock att dröja tre decennier innan det slutgiltigt bevisades att god metabol kontroll minskar risken för komplikationer vid diabetes typ 1. The Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) presenterades på den amerikanska njurkongressen ASN i Boston 1993 och visade att god kontroll

av blodsockret ger minskad risk för komplikationer.

Njurkomplikationen skördade många liv

Med den diabetesvård som fanns under mitten av 1900-talet avled cirka 30 % av patienterna med diabetes typ 1 av njursvikt. Av dem med debut av diabetes före puberteten avled hälften av njurkomplikationen. Patienter med diabetes var länge utestängda från dialys och transplantation. Ända in på 1980-talet sågs ofta diabetespatienter med svåra multipla komplikationer i form av blindhet, hjärt-kärlsjukdom, amputationer och njursvikt.

Äggvita i urinen kontrollerades

Under många år saknades behandling av njurkomplikationen. Man visste sedan länge att äggvita i urinen föregick njursvikten och patienternas urin undersöktes med Hellers prov, men när detta test påvisade proteinuri fanns inget att erbjuda. Den genomsnittliga överlevnaden efter debut av proteinuri var 5–7 år och många av dem som avled var relativt unga. De flesta drabbades dessutom av andra följsjukdomar såsom ögonkomplikationen retinopati med svår synnedsättning eller blindhet som följd. Diabetes sågs fram till mitten av 1970-talet som en kontraindikation för dialys och det fanns njurmedicinska enheter i Sverige som fram till 1980 kategoriskt avvisade alla patienter med diagnosen diabetes.

Mikroalbuminuri beskrevs 1982

Det är framför allt tre vetenskapliga rön som ligger bakom den dramatiskt förbättrade prognosen för patienter med diabetes typ 1. En av dem är upptäckten av mikroalbuminuri. Att proteinuri var det första tecknet på att patienten drabbats av njurkomplikationen var således känt sedan länge. Man var också medveten om komplikationens dystra prognos. Det var därför logiskt

att söka efter ett förstadium, där fortsatt försämring kunde förhindras.

Förekomsten av små mängder albumin i urinen, dvs mikroalbuminuri beskrevs 1982 i *Lancet* av Viberti och medarbetare. Under de följande åren utvecklades enkla metoder för bestämning av dessa låga nivåer. Begreppet incipient diabetesnefropati introducerades för detta potentiellt botbara tillstånd som kännetecknas av förekomsten av mikro-albuminuri.

ACE-hämmare minskar proteinuri

Den 26 december 1985 publicerade *New England Journal of Medicine* en studie från Japan som visade att ACE-hämmaren captopril (tex T Capoten) minskade graden av proteinuri hos patienter med diabetes och njursvikt och att effekten inte var relaterad till blodtryckssänkningen. Detta blev startskottet för den forskning som lett fram till att blockad av renin-angiotensinsystemet med ACE-hämmare eller angiotensin II-antagonister nu är hörnstenen i behandlingen, inte bara av diabetesnefropati utan av alla njursjukdomar som kännetecknas av proteinuri.

God metabol kontroll räddar liv

Den tredje viktiga upptäckten var, som framgår ovan, att DCCT 1993 visade att god metabol kontroll minskar risken för komplikationer vid diabetes typ 1. Patientutbildning, tekniskt avancerade men lättanvända insulinsprutor, möjligheten att mäta blodsockernivån i hemmet och behandlingskontroll med HbA_{1c} har inneburit en revolution inom diabetesvården. Nefropati vid diabetes typ 1, som tidigare ledde till döden för så många patienter, kan nu framgångsrikt förebyggas. För de få som drabbas finns effektiv behandling som minskar förlusten av njurfunktion, vilket visas i en ny undersökning.

Steno-kliniken i Danmark

Steno Diabetes Center i Danmark är en av världens ledande kliniker för forskning om diabetes. I en undersökning publicerad i *Kidney International* ingick 497 patienter med diabetes typ 1 och nefropati. Åldern var 48 år i genomsnitt, 62 % var män, durationen av diabetes

var 30 år och durationen av diabetes-nefropati var åtta år. Njurfunktionen, mätt med Cr-EDTA-clearance och uttryckt som GFR var 71 ml/min/1,73 m².

Patienterna följdes från år 2000 till 2010 och forskarna beräknade den årliga förlusten av njurfunktion och jämförde resultatet med perioden 1993–2003.

Minskad förlust av GFR

Den årliga förlusten av GFR minskade från 4 till 3,3 ml/min/1,73 m², en skillnad som var statistiskt signifikant. Under en uppföljningstid på nio år utvecklade 29 % av patienterna dubblat serumkreatinin eller njursvikt i slutstadiet. Den åldersjusterade mortalitetsrisken minskade med 30 %.

Slutsatsen blev att nuvarande behandling av nefropati vid diabetes typ 1 leder till god prognos. Strikt metabol kontroll, effektiv blodtrycksbehandling med ACE-hämmare eller angiotensin II-antagonist, behandling av lipidrubbingar och förbättrade levnadsvanor, främst minskad rökning, nämns som viktiga faktorer bakom förbättringen.

Källa: *Andrésdóttir G et al. Kidney Int* 2015; 87: 417–426.

Nils Grefberg

Fortsättning från sid 5

saknades, var angripna av karies eller lagade. Färre än 10 % använde tandtråd men de flesta borstade tänderna minst en gång per dag. Två tredjedelar ägnade två minuter eller mer per dag till munvård. En av tre hade besökt tandvården under det senaste halvåret.

Under uppföljningstiden på 22 månader inträffade 942 dödsfall varav 477 orsakades av hjärt-kärlsjukdom. Forskarna fann statistiskt signifikanta samband mellan dåligt tandstatus och mortalitet, både total dödlighet och död i hjärt-kärlsjukdom. Man fann även ett så kallat dos-respons-förhållande, dvs ju sämre tandstatus, desto högre var risken att avlida. Patienter som ofta besökte tandvården hade lägre mortalitet.

I diskussionen påpekar författarna att sjukdomar i munhålan kan orsaka en kronisk inflammation. Det är sedan länge känt att förhöjt CRP är förenat med sämre prognos för patienter i dialys. Man medger att studien har vissa brister. Det går inte att utesluta att resultatet till viss del kan ha påverkats av att patienter som är noga med sin munhälsa

också i övrigt kan ha mer hälsosamma levnadsvanor och vara mer noga med att följa ordinationer. Dåligt tandstatus kan å andra sidan tyda på sämre socioekonomiska förhållanden, vilket också kan påverka överlevnaden i dialys.

Slutsatsen av ORAL-D blev att dålig munhälsa är förenat med ökad risk för total och kardiovaskulär mortalitet bland patienter i dialys.

Kommentar: Det finns ett starkt vetenskapligt stöd för ett samband mellan dålig munhälsa och ökad mortalitet bland patienter i dialys. Dock saknas studier om intervention. Det är alltså oklart om förebyggande tandvård minskar risken för patienter i dialys att avlida. Trots detta finns all anledning att regelbundet ta upp frågan om tandvård med alla patienter med kronisk njursvikt och dialys.

Källa: *Palmer S et al. Am J Kidney Dis* 2015; 66: 666–676.

Nedsatt kognitiv funktion förbättras efter en dialysbehandling

Kronisk njursvikt och uremi leder till nedsättning av en lång rad funktioner. Vi har tidigare refererat en artikel i Nefromedia (vol 4 nr 1 sid 4) som visade att var fjärde patient över 55 år med måttligt nedsatt njurfunktion hade försämrad kognitiv funktion. En annan studie undersökte förekomsten av nedsatt kognitiv funktion hos 51 patienter i CAPD och 338 patienter i HD (Kalirao P et al. *Am J Kidney Dis* 2011; 57: 612–620). De genomgick en neuropsykologisk utredning och jämfördes med 101 kontrollpatienter som behandlades på en medicinklinik men som inte led av kronisk njursvikt. Cirka en tredjedel av dialyspatienterna hade ingen eller mild nedsättning av den kognitiva funktionen, en tredjedel hade måttlig nedsättning och en tredjedel svår nedsättning.

Att uremi är förenat med nedsatt kognitiv funktion står alltså klart, men de bakomliggande mekanismerna är ofullständigt kända. En ny vetenskaplig studie visar att en del av nedsättningen förbättras efter en behandling med dialys. Det tyder på att den ansamling av uremiska toxiner som uppstår mellan behandlingarna vid intermittent HD spelar en roll.

I den aktuella undersökningen från Tyskland ingick 28 patienter i HD och 20 åldersmatchade kontrollpersoner med normal njurfunktion. Åldern

i medeltal var 55 år och patienterna hade behandlats med dialys under 46 månader i genomsnitt. De randomiserades till två grupper. Deltagarna i den ena gruppen undersöktes före och efter en HD-behandling och patienterna i den andra gruppen undersöktes dagen efter dialys och strax före en behandling. Följande funktioner undersöktes:

- Minne
- Uppmärksamhet och koncentration
- Handlingskraft
- Ordflöde
- Psykomotorisk hastighet

Dialyspatienterna hade signifikant sämre resultat än de friska kontrollpersonerna vad avser t ex uppmärksamhet, arbetsminne samt logiskt och visuellt minne, medan det inte var någon skillnad beträffande t ex korttidsminne, planering och problemlösning. Det intressantaste fyndet var att en behandling med dialys resulterade i signifikanta förbättringar av logiskt och visuellt minne, psykomotorisk hastighet och planering.

Författarnas slutsats blev att en dialysbehandling leder till signifikanta förbättringar av flera psykomotoriska variabler, vilket tyder på att nedsättningen av vissa kognitiva funktioner har en reversibel komponent.

Artikeln kommenteras i en ledare där man påpekar att nedsatt kognitiv funktion hos patienter i dialys kan ha flera orsaker. Andra sjukdomar såsom hypertoni och kärlsjukdom kan bidra liksom uremin. Dessutom kan faktorer relaterade till behandlingen med dialys spela en roll. Vidare nämner man att det redan 1974 publicerades en studie som visade att kronisk njursvikt leder till nedsatt kognitiv funktion, vilket förbättras efter det att patienten påbörjat behandling med dialys.

Ledarkommentaren anser även att de aktuella fynden talar för att mer frekvent dialys eller behandling med högre clearance kan ha gynnsamma effekter på patienternas kognitiva funktion.

Källor: *Schneider S et al. Nephrol Dial Transplant* 2015; 30: 1551–1559.

Elias M et al. Nephrol Dial Transplant 2015; 30: 1414–1417.

• Kan ischemi i armens muskler minska risken för akut njursvikt efter hjärtkirurgi? Läs Kort Rapport Extra i Nefromedia vol 6 nr 8 på: www.fmc-ag.se

Fortsättning från sid 3: ASN-referat

I en studie ingick 51 patienter med biopsiverifierad membranös SLE-nefrit som behandlades i tre olika grupper med mykofenolat mofetil (t ex T Cellcept), intravenöst cyklofosfamid (Sendoxan) eller azatioprin (T Imurel). Patienterna följdes under knappt fyra år. Andelen komplett remission (minskad proteinuri och normalt GFR) efter två år i de tre grupperna var:

- Mykofenolat: 62 %
- Intravenöst cyklofosfamid: 27 %
- Azatioprin: 48 %

Det var ingen skillnad mellan grupperna i biverkningar eller incidensen av venösa tromboser. Efter multivariat analys fann man inga signifikanta skillnader mellan preparaten och endast en trend mot mer frekvent komplett remission i gruppen som fick mykofenolat.

Konklusionen av studien är att såväl mykofenolat som cyklofosfamid och azatioprin är effektiva för att inducera klinisk remission hos patienter med membranös SLE-nefrit.

Metaanalys av proliferativ SLE-nefrit

I en metaanalys av patienter med proliferativ SLE-nefrit (WHO-klass 3 och 4) ingick 3 510 patienter som behandlades med mykofenolat eller intravenöst cyklofosfamid för att inducera remission. Sammanfattningsvis visade studien att mykofenolat är mer effektivt än cyklofosfamid för att inducera remission vid proliferativ SLE-nefrit.

I en annan presentation hade man gjort en systematisk genomgång i litteraturen av effekter av behandling med takrolimus (t ex T Prograf) vid SLE-nefrit. I sex randomiserade och kontrollerade studier ingick 888 patienter. Behandling med takrolimus i kombination med steroider resulterade i positivt behandlingssvar hos 82 % av patienterna varav 56 % uppnådde komplett remission. Behandling med steroider, mykofenolat och takrolimus (trippel-terapi) medförde 85 % behandlingssvar varav 46 % nådde komplett remission. I jämförelse med kontrollpatienter som behandlats med mykofenolat var resultaten likartade; 76 % av dessa fick positivt behandlingssvar varav 53 % uppnådde komplett remission.

Behandlingssvaret var sämre med cyklofosfamid. Incidensen av infektioner var lika i alla behandlingsgrupperna.

Sammanfattningsvis kan takrolimus-baserade behandlingsalternativ vid proliferativ SLE-nefrit vara effektiva, men fortfarande är de flesta studierna gjorda i Asien och därför bör denna behandlingsform, innan den har värderats i andra världsdelar, endast förskrivas till patienter med SLE-nefrit som inte svarat på annan terapi.

ANCA-associerad vaskulit

Efter uppnådd remission med immunsuppressiv behandling av ANCA-associerad vaskulit rekommenderas kontinuerlig och förlängd immunsuppressiv behandling i kombination med steroider, men den optimala durationen av denna underhållsbehandling är fortfarande osäker.

I den prospektiva och randomiserade REMAIN-studien inkluderades 121 patienter som tidigare fått induktionsbehandling med cyklofosfamid och prednisolon och som påbörjat underhållsbehandling med azatioprin. Efter 18 månader randomiserades patienterna till att antingen få azatioprin och prednisolon under fyra år eller till att avbryta behandlingen efter två år.

Effektmåttet var recidiv av sjukdomen inom 30 månader. Andelen patienter med recidiv var signifikant högre, 66 %, i gruppen som avslutade immunsuppression efter två år, jämfört med 22 % bland dem som behandlades under fyra år. Studien visade alltså att förlängd underhållsbehandling med azatioprin och prednisolon, från två till fyra år minskar risken för sjukdomsrecidiv, vilket är viktig klinisk information.

Kommande studie från Uppsala

Avslutningsvis presenterade prof Bengt Fellström från Uppsala den så kallade Nefecon-studien, en undersökning av behandling med budesonid (t ex kapsel Entocort) till patienter med IgA-nefrit. Vi får återkomma till resultaten när studien är publicerad.

Kort rapport

Extra

Ischemi i armen minskar inte risken för akut njursvikt efter hjärtoperation

I förra numret av Nefromedia rapporterade vi från ERA-EDTA:s kongress att en studie visade att Remote Ischemic Preconditioning (RIPC) minskade risken för akut njursvikt hos patienter med hög risk som genomgick öppen hjärtkirurgi. Hypotesen bakom RIPC är att ischemi i armen, dvs en annan del av kroppen (remote), frisätter molekyler som minskar riskerna både för kardiovaskulära komplikationer och för akut njursvikt. De bakomliggande mekanismerna är ofullständigt kända. Beträffande njurarna tror man att de ämnen som frisätts vid syrebrist i armens muskler skyddar tubuluscellerna genom att inducera så kallad cell cycle arrest.

I undersökningen som presenterades på EDTA ingick 240 högriskpatienter som skulle genomgå öppen hjärtkirurgi. RIPC genomfördes strax före operationen och samtliga deltagare fick en blodtrycksmanschett på den ena armen. Hos de 120 patienter som randomiserats till RIPC pumpades manschettens upp så att det ledde till ischemi i muskulaturen. RIPC gavs i tre cykler. I kontrollgruppen med 120 patienter, pumpades manschettens upp till 40 mm Hg, vilket inte leder till ischemi.

Akut njursvikt inom 72 timmar efter ingreppet drabbade 45 patienter bland dem som behandlats med RIPC och 63 patienter i kontrollgruppen. Skillnaden var enligt föredragshållaren statistiskt signifikant och slutsatsen blev att RIPC minskar risken för högriskpatienter att drabbas av akut njursvikt efter hjärtkirurgi.

Men är RIPC en för enkel metod för att kunna ha effekt på komplikationer efter öppen hjärtkirurgi? Två nya undersökningar har publicerats i *New England Journal of Medicine*, med samstämmiga resultat: RIPC minskar inte risken för komplikationer efter hjärtkirurgi.

I en prospektiv multi-centerstudie utförd i Tyskland ingick 1385 patienter som skulle genomgå öppen hjärtkirurgi. Av dessa ingick 692 i gruppen

som behandlades med RIPC i form av att en blodtrycksmanschett fyra gånger pumpades upp till 220 mm Hg under fem minuter. De 693 patienter som utgjorde kontroller genomgick en så kallad sham-procedur som inte orsakade ischemi i armen.

Effektmaßtet var död, hjärtinfarkt, stroke och akut njursvikt inom 90 dagar, vilket drabbade 99 patienter i RIPC-gruppen och 101 patienter i gruppen som genomgått sham-RIPC. Skillnaden var inte statistiskt signifikant. Akut njursvikt drabbade något fler i RIPC-gruppen, 42 patienter, än i kontrollgruppen där 35 individer drabbades av njurkomplikationer. Skillnaden var dock inte statistiskt signifikant. Slutsatsen blev att RIPC saknar effekt.

I en undersökning från Storbritannien ingick 1612 patienter som skulle genomgå öppen hjärtkirurgi med hjärtlungmaskin på 30 torax-kliniker. Av patienterna ingick 801 i den aktiva gruppen som genomgick RIPC medan 811 utgjorde kontroller och behandlades med en sham-procedur. Det sammansatta effektmaßtet var död av hjärt-kärlsjukdom, hjärtinfarkt, ny hjärtoperation eller stroke inom 12 månader efter operationen. Akut njursvikt ingick inte i effektmaßtet. I gruppen som behandlats med RIPC drabbades 212 patienter av komplikationer och i kontrollgruppen drabbades 225 individer. Skillnaden var inte statistiskt signifikant och slutsatsen även i denna undersökning blev att RIPC inte förbättrar resultaten vid öppen hjärtkirurgi.

De två undersökningarna kommenteras i tidskriften. Här nämns att det har gått mer än två decennier sedan djurförsök väckte förhoppningar om att preconditionering i en annan del av kroppen skulle kunna skydda vitala organ. Man påpekar att RIPC har många förespråkare som bland annat kallar metoden för framtidens hjärtprotektion.

Avslutningsvis föreslår ledaren nya välgjorda studier i ämnet och påpekar att en viktig fråga vid all behandling är om dosen är den rätta. Vad gäller RIPC är den optimala dosen inte känd.

1. Meybohm P et al. *N Engl J Med* 2015; 373: 1397–1407.
2. Hausenloy D et al. *N Engl J Med* 2015; 373: 1408–1417.
3. Zaugg M, Lucchinetti E. *N Engl J Med* 2015; 373: 1470–1472.

Individuellt – precis som dina patienter

PD-behandling, skräddarsydd
efter dina patienters behov



Patienter med njursjukdom skiljer sig åt på många sätt till exempel ålder, längd, vikt, grad av njursvikt, njurens restfunktion. Dessa skillnader medför att varje PD-behandling behöver anpassas individuellt.

Fresenius Medical Care ger dig möjligheten att enkelt anpassa dina patienters behandlingar efter deras individuella behov – med adapted APD och *sleep•safe harmony*.

Besök **www.sleepsafe-harmony.com**
för att läsa mer om *sleep•safe harmony*.



**FRESENIUS
MEDICAL CARE**

Fresenius Medical Care Sverige AB · Box 548 · 192 05 Sollentuna
Telefon: +46 (0) 8-594 77 600 · Fax: +46 (0) 8-594 77 620
www.fmc-ag.se

