

Dialys i Sverige 2004



sddb

**Svensk Dialysdatabas
Hösten 2004
Svensk Njurmedicinsk Förening**

Förkortningar

ANOVA	Analysis of Variance (Variansanalys)
APD	Automated Peritoneal Dialysis (Maskin-PD)
CAPD	Continuous Ambulatory Peritoneal Dialysis
CI	Konfidensintervall
DOPPS	Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study
EBPG	European Best Practice Guidelines
EPO	Erythropoetin
ERA-EDTA	European Renal Association – European Dialysis and Transplant Association
ESA	Erythropoiesis Stimulating Agents
ESL	Erythropoes-stimulerande läkemedel
GFR	Glomerular Filtration Rate (Njurfunktion)
HD	Hemodialys (Bloddialys)
HDF	Hemodiafiltration
HF	Hemofiltration
K/DOQI	Kidney Disease Outcomes Quality Initiative
NCDS	National Cooperative Dialysis Study
PD	Peritonealdialys (Bukhåledialys)
PTH	Parathormon (Bisköldkörtelhormon)
SDDB	Svensk Dialysdatabas
SRAU	Svenskt Register för Aktiv Uremivård
TSAT	Transferrin Saturation (Järnmättnad)
URR	Urea Reduction Ratio

Innehåll

1	<i>Inledning</i>	4
2	<i>Sammanfattning</i>	5
3	<i>Täckningsgrad och validitet</i>	6
4	<i>Dialysdos</i>	7
4.1	Bakgrund	7
4.1.1	HD	8
4.1.2	PD.....	10
4.2	Restfunktion	11
4.3	HD	13
4.3.1	Dialysfrekvens.....	13
4.3.2	Dialysduration	14
4.3.3	Dialystyp	16
4.3.4	Dialyseffektivitet.....	17
4.3.5	Blodtryck och blodtrycksbehandling	19
4.3.6	Kärlaccess.....	21
4.4	PD	23
4.4.1	Behandlingstyp.....	23
4.4.2	Tillförd volym per dygn, tillsatser.....	23
4.4.3	Dialyseffektivitet.....	25
4.4.4	Blodtryck och blodtrycksbehandling	27
5	<i>Fosfat och PTH</i>	29
5.1	HD	29
5.2	PD	31
5.3	Kommentarer	32
6	<i>Anemi och anemibehandling</i>	33
6.1	Järn	33
6.2	Användning av epoetin och darbepoetin	35
6.3	HD	36
6.4	PD	45
6.5	Kommentarer	50
7	<i>Slutkommentarer</i>	51
7.1	Dialysdos	51
7.2	Fosfat och PTH	52
7.3	Anemibehandling	52
8	<i>Litteratur</i>	54

1 Inledning

Denna årsrapport avspeglar svensk dialysverksamhet som den registrerades i SDDDB under tvärsnittsundersökningen hösten 2004. Den skall ses i sitt sammanhang, som en del av det fortlöpande arbete som inleddes hösten 2002, då den första tvärsnittsundersökningen genomfördes.

Publikationen riktar sig till en bred läsekrets. I första hand skall den gagna verksamheten, genom att resultaten direkt bör ge upphov till analys av egna data, förbättringsåtgärder och fortsatt uppföljning. Den måste därför innehålla en redovisning som är så detaljerad och specialiserad att de verksamhetsansvariga och de som direkt arbetar inom vården har nytta av att läsa rapporten. I läsekretsen finns förhoppningsvis också intresserade lekmän, patienter och patientföreningar. Tjänstemän inom sjukvården, på Socialstyrelsen och i andra centrala positioner är också tilltänkta läsare.¹ På omslagets insida finns en förteckning över förkortningar och fackuttryck, som förhoppningsvis underlättar läsningen.

Rapporten kan och bör också läsas tillsammans med de detaljerade (avidentifierade) klinikdata som finns på www.sddb.org. I denna rapport betonas resultat på nationell och – öppet redovisad – regional nivå.

Vi fokuserar denna gång på tre centrala områden: 1) dialysdosering i bred bemärkelse, 2) fosfat- och PTH, samt 3) anemibehandling.

Som huvudansvarig för rapporten vill jag framföra mitt tack till Anders Alvestrand, Per-Ola Attman, Staffan Schön och Lars Weiss, vilka tillsammans med undertecknad utgör styrgruppen för SDDDB. Slutligen ett varmt tack till alla användare vid de deltagande enheterna, utan vars arbetsinsatser rapporten aldrig skulle kunna ha skrivits.

Njurmedicin
Universitetssjukhuset i Lund

KG Prütz

¹ I och med att SDDDB är ett av Socialstyrelsen godkänt och delvis finansierat kvalitetsregister kan Socialstyrelsen och Sveriges Kommuner och Landsting i någon bemärkelse också sägas vara beställare av rapporten.

2 Sammanfattning

SDDB:s tredje nationella tvärsnittundersökningen visar, liksom de två föregående undersökningarna, tillståndet för landets dialysverksamhet. Liksom tidigare finns skillnader mellan landets regioner och kliniker i flera avseenden. En del av dessa skillnader motsvarar det som med kvalitetsterminologi brukar benämnas förbättringsutrymme.

Den mängd dialys som landets HD-patienter får varierar mellan regionerna och ännu mer mellan klinikerna. Det är osannolikt att skillnader mellan regionerna kan förklaras av olikheter i patientsammansättningen. Jämförelser av dialysdos försvåras av att SDDB:s data inte medger korrigering för hur länge patienterna haft dialys, och heller inte för vid vilken GFR-nivå som behandlingen inletts. Detta kan göras om databasen kompletteras med uppgifter från SRAU.

Patientsammansättningen är rimligen den samma i alla regioner, men det kan inte uteslutas att det finns systematiska skillnader i detta avseende. Omständigheter – t.ex. otillräckliga dialysresurser eller stora reseavstånd – som den behandlande läkaren inte kan påverka, skulle kunna leda till beslut om tidigarelagd dialysstart, för att på så vis minimera de negativa effekterna av otillräcklig dialysdos. Hur detta förhåller sig i Sverige behöver undersökas ytterligare. Även om dialysdosen jämförs enbart hos patienter som alla behandlas tre gånger i veckan framkommer klara skillnader.

Variabiliteten inom landet är påtaglig även när det gäller kärlaccess. Andelen HD-patienter som dialyseras med AV-fistel, den generellt bästa accesstypen, varierar mellan regionerna från mindre än hälften till två tredjedelar. Mellan olika kliniker är skillnaderna ännu större.

Måluppfyllelsen när fosfat och PTH är generellt låg, även om enstaka kliniker lyckas bättre. De nya läkemedel som tillkommit under senare år kommer sannolikt att förbättra situationen. Som nämns i resultatredovisningen är det dock långt ifrån klart vilka de optimala handläggningsstrategierna är.

Behandling med erytropoetin, understött av adekvat järntillförsel, kan höja blodvärdet hos dialyspatienter från 60 – 80 g/L hos obehandlade patienter till nästan normala eller helt normala värden. En ökning av blodvärdet leder till högre livskvalitet, bättre fysisk prestationsförmåga och möjligen till förbättrad överlevnad.

Värdet av erytropoetin är odiskutabelt, däremot är det optimala målområdet – liksom den optimala doseringen – fortfarande föremål för livliga diskussioner. Data från DOPPS visar att Sverige har högst Hb-värden bland deltagande länder, både avseende incidenta och prevalenta HD-patienter och att måluppfyllelsen, mätt som andel med Hb på minst 110 g/L, är bäst bland deltagarländerna. Baksidan av medaljen är att även erytropoetinförbrukningen ligger högt jämfört med flertalet övriga deltagarländer.

Data visar att enskilda kliniker får varierande utbyte av sin erytropoetinanvändning. Skillnaderna mellan regionerna är mindre, men det finns ett förbättringsutrymme på många kliniker.

3 Täckningsgrad och validitet

Nedanstående kartor visar SDDB:s geografiska täckningsgrad.

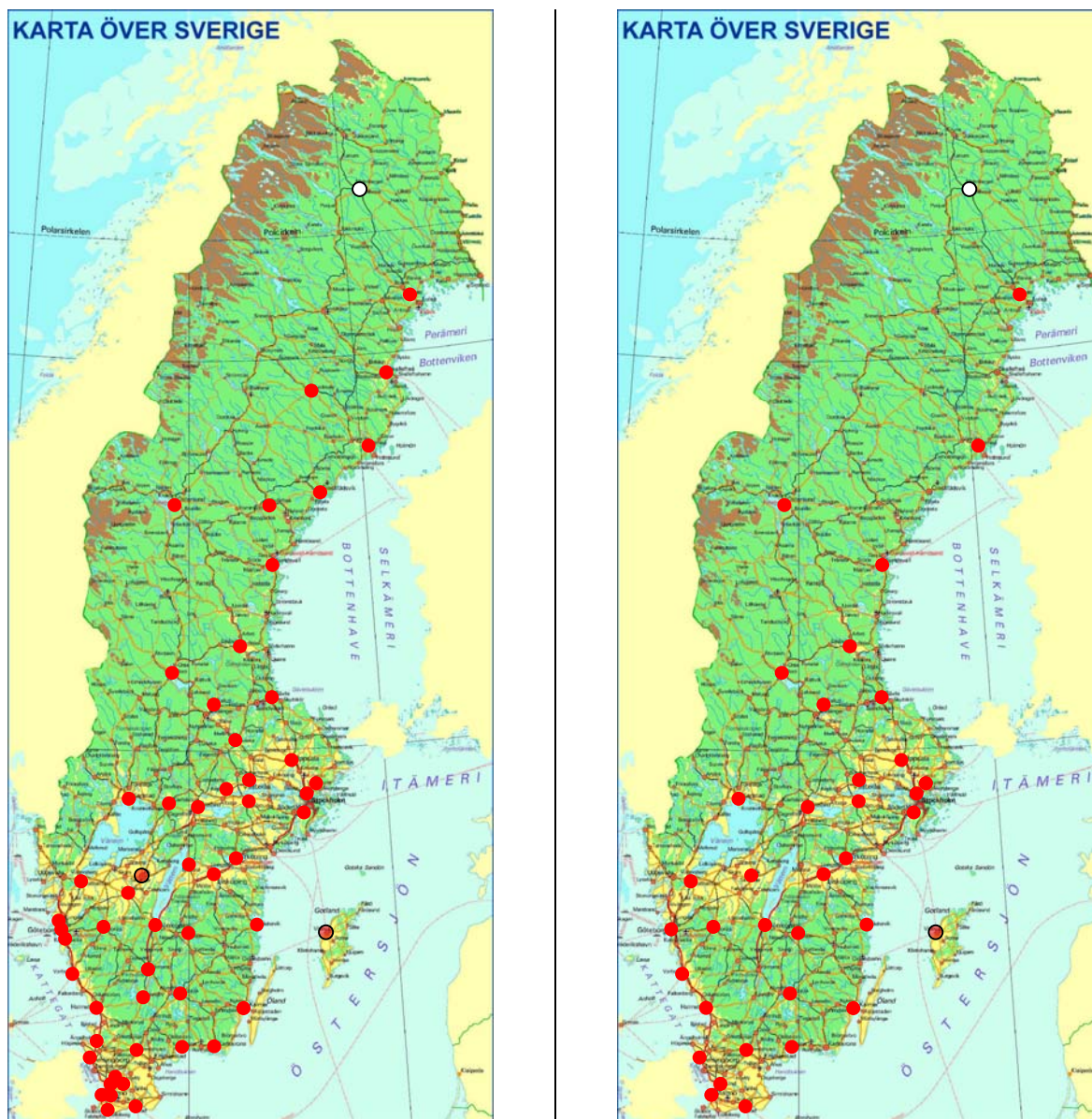


Fig 1. HD (till vänster) och PD (till höger)

Punkterna på kartorna visar var i landet det bedrivs dialysverksamhet. Endast en av landets dialyskliniker är inte registrerad som deltagare i SDDB. Vid tvärsnittundersökningen hösten 2004 registrerades 2 329 HD-patienter och 622 PD-patienter. Antalet registrerade patienter i SRAU vid det då föregående årsskiftet 2 499 i HD och 774 i PD. Den nationella täckningsgraden utifrån dessa siffror var således 93 procent i HD och 85 procent i PD. Det finns i 2004 års undersökning ingen region i landet som är systematiskt underrepresenterad i SDDB.

SDDB registrerar två typer av data: ordinationsdata och mätdata. Validiteten är olika för dessa båda typer. Dialyspatienternas ordinationer är principiellt mycket stabila. De skillnader som framkommer mellan kliniker och mellan regioner kan, vare sig de är stora eller små, betraktas som verkliga. Mätdata består av stickprov och uppvisar därmed en större variabilitet. De

ibland mycket breda konfidensintervall som medelvärdena, och graden av måluppfyllelse, ibland uppvisar är ett uttryck för detta.¹

En typisk HD-patient genomgår – beroende på vilket blodprov det gäller – allt mellan ett femtiotal till bara enstaka mätningar av olika variabler. PD och hem-HD-patienter lämnar vanligen färre prover, men även här är antalet mätningar stort. SDDB:s mätdata är alltså stickprov, men erhållna på ett sådant sätt att systematiska fel inte förväntas uppstå.

Under åren 2002 – 2004 har ett statistiskt representativt urval av 20 av landets HD-enheter deltagit i DOPPS (www.dopps.org). Hittills publicerade resultat från denna internationella observationsstudie visar för Sveriges vidkommande resultat som mycket väl överensstämmer med SDDB:s siffror i de fall där samma variabler registrerats [1].

4 Dialysdos

4.1 Bakgrund

Hemodialys som behandling vid livshotande kronisk njursvikt har funnits sedan början av 1960-talet. Lika länge har det diskuterats hur dialysdos skall mätas och om hur stor denna dos behöver vara. Trots att hundratusentals patienter behandlats genom åren och trots att det i nuläget torde finnas cirka en och en halv miljon dialyspatienter i världen har det bara genomförts två randomiserade kliniska studier direkt avsedda att besvara frågan om optimal dialysdos.

Den första studien, NCDS (National Cooperative Dialysis Study), genomfördes i USA och de första resultaten publicerades 1981 [2]. NCDS omfattade 151 patienter indelade i fyra behandlingsgrupper. Variablerna som studerades var dialysduration (2,5 – 3,5 timmar jämfört med 4,5 – 5 tim) och dialyseffektivitet (mätt som TAC urea [cirka 32 mmol/L jämfört med 18 mmol/L]).² Alla patienter dialyserades tre gånger i veckan. Studien pågick under sex månader.

Starkt förenklat visade NCDS att gruppen med lägst TAC urea uppvisade signifikant lägre morbiditet än övriga gruppen.³ Dialysduration visades inte ha någon signifikant effekt. Mer än tjugo år senare ger följande citat ett historiskt perspektiv på NCDS och på dialysduration: ”In retrospect, one might argue that the NCDS’ session length ($P = .06$) was the most significant (important) nonsignificant (statistically) effect in the history of dialysis research.” [3]

Några år efter det att resultaten publicerats introducerades begreppet Kt/V (där K är ureaclearance i mL/min, t dialysduration i minuter och V patientens ureafördelningsvolym i mL), baserat på en post hoc-analys av NCDS data [4]. Kt/V är som koncept bedrägligt enkelt, och det kom snabbt att bli populärt som ett verktyg att ordinera, mäta och dosera dialys. Under minst ett decennium bidrog det i realiteten dessvärre till att dialysdoserna – särskilt dialystiden – de facto drogs ner, i synnerhet i USA, till suboptimala nivåer, något som skildrats av en av begreppets upphovsmän i en läsvärd historisk översiktsartikel [5].

¹ Avsikten med de spridningsmått som visas i rapportens figurer (nästan alltid som 95-procentiga konfidensintervall) är att åskådliggöra i vilken utsträckning de skillnader som framkommer är så stora att de kan anses vara statistiskt säkerställda. När det gäller skillnader i ordinationsdata är i princip alla skillnader ”säkerställda”, eftersom underliggande data inte utgörs av ett slumpmässigt urval, utan av samtliga data som finns.

² Time Averaged Concentration (TAC) för urea kan förenklat beskrivas som medelnivån av urea i blodet under en längre period, t.ex. en vecka, alltså ett mått som är omvänt proportionellt mot ureaclearance under motsvarande tid.

³ NCDS var inte någon mortalitetsstudie

Den andra studien – HEMO-studien – genomfördes också i USA och publicerades år 2002 [6]. Den omfattade 1 846 patienter med uppföljningstid upp till sex år. Studien undersökte dels effekten av två olika dialysdoser (definierade som två klart separerade grupper [single pool Kt/V $1,32 \pm 0,09$ jämfört med $1,71 \pm 0,11$]) och dels effekten av ökad elimination av stora molekyler – s.k. high flux dialys – jämfört med konventionell s.k. low flux dialys. Resultatet av HEMO-studien var att det primära utfallsmåttet, mortaliteten, inte skiljde sig mellan någon av grupperna.

HEMO-studien har därför kommit att tolkas så som att man – åtminstone om man utgår från urea kinetik som grund för dialysdosering – har nått vägs ände med tre behandlingar per vecka. Givetvis har studien analyserats ingående av ett stort antal auktoriteter [7-14]. Rimligen kommer den databas som studien genererat leda till ytterligare ett antal vetenskapliga arbeten, som emellertid knappast kommer att kullkasta de primära resultaten.

Peritonealdialys som kronisk behandling fick sitt genombrott under 1980-talet. Även inom PD har diskussionen om vad som utgör tillräcklig dos varit omfattande. En stor observationsstudie (CANUSA [15]) under mitten av 1990-talet ledde fram till mål som senare kontrollerade studier (i första hand ADEMEX [16]) kunde visa var alltför ambitiöst satta. Möjligen utgjorde de högt ställda målen – som hos många patienter i praktiken var omöjliga att uppnå – en del-förklaring till varför den tidigare kraftiga expansion av PD som behandlingsform som sågs under 1990-talet avstannade. Kanske kommer de nya – mer genomförbara men också bättre vetenskapligt underbyggda – målen att på nytt öka användningen av PD [17].

En av de centrala uppgifterna för SDDB är således att redovisa hur mycket dialys patienterna får. Begreppet *hur mycket dialys* kan översättas till *dialysdos*. Att på ett begripligt och vetenskapligt korrekt sätt ange vad som avses med detta är inte helt enkelt. Dessutom måste dialysdos definieras olika beroende på om det gäller bloddialys eller bukhåledialys.

Av anledningar som framgår nedan är det logiskt att inordna blodtryck och blodtrycksbehandling under rubriken dialysdos, om dialysdosen betraktas i bred bemärkelse och som ett verktyg inte bara för elimination av de egentliga uremiska toxinerna, utan även för upprätthållande av rätt vatten- och saltbalans hos dialyspatienten.

4.1.1 HD

Kronisk HD ges intermittent ett antal timmar ett antal gånger per vecka enligt ett fast schema. Dialysdosen kan då definieras av nedanstående variabler.

- Dialysfrekvens
- Dialysduration
- Dialystyp
- Dialyseffektivitet per behandling och/eller per vecka

Med *dialysfrekvens* avses hur ofta patienten dialyseras. Detta mäts som antal dialyser per vecka. Det råder konsensus om att tre dialyser per vecka är minimum hos en patient utan kvarvarande njurfunktion, om den övergripande målsättningen med behandlingen är att minimera morbiditet och mortalitet. Varför just tre dialyser i veckan blivit standard framgår t.ex. av en läsvärd artikel av en av dialysens pionjärer, Belding Scribner och medarbetare [18]. Av olika orsaker behandlas ett betydande antal patienter två ggr per vecka, medan en liten men ökande andel av patienterna får mer än tre dialyser i veckan. Begreppet *daglig dialys* brukar reserveras för fem eller fler dialyser per vecka.

Med *dialysduration* avses hur lång tid varje enskild dialys pågår. Nästan alltid är veckans dialyser lika långa. Enligt European Best Practice Guidelines (EBPG) rekommenderas minst fyra timmars dialys tre gånger per vecka för tillräcklig dialyseffekt hos patienter helt utan egen njurfunktion [19]. I USA har kortare (2,5 – 4 h), men per tidsenhet effektivare, behandlingar varit vanliga och accepterade under många år, men en förskjutning mot längre dialyser finns även där. Kontrollerade studier av dialysdurationens isolerade effekt på långtidsresultaten saknas. I HEMO-studien utgjorde t.ex. behov av längre dialystid än 4,5 timmar per session för att uppnå det höga Kt/V-målet ett exklusionskriterium. De rekommendationer som finns baseras därför på praktisk erfarenhet, teoretiska överväganden och konsensus. Ett stort antal studier baserade på observationsdata ligger till grund för EPBG:s rekommendation om dialystid.

Med *dialystyp* avses om dialysen ges som en huvudsakligen diffusiv (hemodialys, HD), kombinerat diffusiv och konvektiv (hemodiafiltration, HDF) eller enbart konvektiv (hemofiltration, HF) behandling.¹

Förutsättningarna för konvektiv behandling har förändrats i gynnsam riktning i och med att det sen cirka tio år tillbaka finns välfungerande teknik för s.k. on line-tillverkning av dialysat och substitutionslösning. HDF och HF är nu därför allmänt tillgänglig, men fortfarande till en högre kostnad än den som gäller för konventionell HD. Det finns ett stort antal studier av biokemiska och fysiologiska mätvärden där HDF och HF visar fördelaktiga resultat. Det finns också data som visar att komplikationer relaterade till inlagringar av beta-2-mikroglobulin (s.k. dialysamyloidos) kan minskas. En del dialyskliniker använder numera HDF som standardbehandling. Övertygande svar på den grundläggande frågan – om patienter som behandlas med konvektiv terapi lever längre eller bättre – saknas dock fortfarande [20, 21]. I bästa fall kommer den nyligen påbörjade CONTRAST-studien att ge svar på vilken plats HDF med modern teknik skall ha i behandlingsarsenalen [22]. Den pågående skandinaviska PROFIL-studien jämför HF med konventionell low flux HD.

Med *dialyseffektivitet* avses den grad av blodrening som uppnås under de timmar själva behandlingen pågår. För praktiskt bruk används URR (Urea Reduction Ratio) eller Kt/V. Båda dessa mått är ”normaliserade” till patientens kroppshydda, och kan därmed användas för jämförelser av dialyseffektivitet mellan olika individer.² Kraven på optimal dialyseffektivitet varierar beroende på vilka riktlinjer som föredras, men det finns en internationell samsyn om att minimum är att varje behandling hos patienter utan restfunktion bör uppnå ett URR-värde på 65 procent eller ett Kt/V på 1,2. I EBPG förordas att det ordinerade Kt/V-värdet bör vara minst 1,2 mätt som s.k. ekvibrerat Kt/V, vilket motsvarar ett single pool Kt/V på cirka 1,4.³ Detta gäller vid tre behandlingar per vecka. En av effekterna av HEMO-studien blir troligen att det generellt inte kommer att anses befogat att sträva efter högre uppnådd dialysdos än URR över 65 procent eller Kt/V över 1,2 vid behandling tre gånger i veckan.

Det vetenskapliga underlaget för minsta tillräckliga dialysdos vid två behandlingar per vecka är bräckligt, men ett Kt/V på minst 1,8 anges t.ex. i brittiska riktlinjer.⁴ Ur dessa riktlinjer kan följande inhämtas: ”Patients receiving twice weekly dialysis for reasons of geography should receive a higher sessional dose of dialysis, with a total Kt/V urea (combined residual renal

¹ Observera att HD dels i vid bemärkelse avser all bloddialys, dels i snäv bemärkelse avser HD (diffusiv behandling) i motsats till HDF eller HF.

² Under senare år har det ifrågasatts om den normalisering till patientens ureafördelningsvolym (dvs. i praktiken patientens kroppsvatten) som finns inbyggd i Kt/V och URR är praktiskt och teoretiskt optimal. T.ex. har sekundära analyser av HEMO-studien visat att kvinnor (som har cirka 25 % lägre ureafördelningsvolym än män) förefaller behöva högre dialysdos än män, mätt som Kt/V.

³ Dessa riktlinjer skrevs före det att HEMO-studien publicerats.

⁴ Renal Association. Treatment of adults and children with renal failure: standards and audit measures. 3rd Edition. London: Royal College of Physicians of London and the Renal Association, 2002

and HD) of >1.8 . If this cannot be achieved, then it should be recognised that there is a compromise between the practicalities of dialysis and the patient's long-term health."

På motsvarande sätt är det rimligt att den minsta tillräckliga dialysdosen vid fler dialyser än tre per vecka är lägre än 1,2 per behandling, men även här är det empiriska underlaget klen. Det baseras än så länge på teoretiska modeller av urea-kinetik [23-25] och ett snabbt växande antal observationsstudier av kortsiktiga utfallsmått i små patientpopulationer. National Institutes of Health i USA kommer i år att påbörja en kontrollerad studie av daglig dialys jämfört med dialys tre gånger i veckan [26].

Eftersom det således saknas allmänt accepterade metoder för jämförelser vid olika antal dialyser per vecka jämför SDDB dialysdos – baserat på elimination av urea – endast för patienter som behandlas tre gånger per vecka.

Urea betraktas som en markörmolekyl för ett stort antal andra substanser som ansamlas i kroppen vid höggradig njursvikt och som i varierande utsträckning elimineras vid behandling. Stora molekyler elimineras effektivare med konvektiv behandling och i något mindre mån också vid high flux-dialys. Dessutom finns det ett direkt samband mellan dialysduration och elimination av stora molekyler [27-29].

En väsentlig – men ibland otillräckligt betonad – del av dialyseffektiviteten är behandlingens förmåga att uppnå och upprätthålla rätt vätskebalans i kroppen. Vid HD åstadkoms detta med s.k. *ultrafiltration* (UF), vilket betyder att plasmavatten (vanligen 2 – 4 L per behandling) elimineras från patientens blodbana under varje behandling, för att uppnå patientens rätta torrsvikt.

UF kan mätas, däremot kan frågan om patienten har rätt torrsvikt eller inte endast besvaras indirekt. Kronisk övervätskning (hypervolemi) leder till funktionella och strukturella förändringar i hjärta och blodkärl. Högt blodtryck och ökat behov av blodtryckssänkande behandling blir resultatet. Detta registreras i SDDB. På lång sikt uppstår hjärtsvikt, där SDDB i nuläget inte har någon registreringsmöjlighet.

Under senare år har intresset för dialysdurationen – och total dialystid per vecka – som ett oberoende mått på dialysdos på nytt ökat. Erfarenheterna från Tassin i Frankrike har lyfts fram som stöd för detta synsätt [30]. Av den anledningen redovisar SDDB också total dialystid per vecka som ett mått på dialysdos, även om det inte finns någon konsensus om hur detta mått skall utvärderas.

4.1.2 PD

PD är till skillnad från HD en behandling som principiellt är kontinuerlig. Det är alltså inte aktuellt att tala om dialysfrekvens eller dialysduration. Nedanstående variabler redovisas.

- Behandlingstyp
- Använd volym per dygn
- Dialyseffektivitet per dygn och/eller vecka

Det finns två huvudsakliga *behandlingstyper*, CAPD och APD. CAPD (Continuous Ambulatory Peritoneal Dialysis) innebär att dialysvätska regelbundet (i princip var fjärde timme dagtid) via en tunn plastslang förs in och ut ur patientens bukhåla. Oftast behövs fyra byten per dygn och dialysvätska finns i patientens bukhåla även nattetid. APD (Automated Peritoneal Dialysis) innebär att en dialysapparat sköter bytena under natten, medan patienten i bästa fall sover. Vanligen finns dialysvätska i bukhålan över dagen (s.k. våt dag), men undantagsvis

fungerar behandlingen bättre utan vätska dagtid (s.k. torr dag). Det finns ett nära nog obegränsat antal varianter av olika APD-regimer, där emellertid ovanstående indelning är adekvat vid jämförelser.

På grund av individuella skillnader i bukhinnans egenskaper kan optimal dialyseffektivitet uppnås genom att variera a) volym, b) antal byten och c) dialysvätskans sammansättning.¹ Under senare år har en utveckling mot mer fysiologiska lösningar för PD ägt rum. Någon konsensus om hur detta kan kopplas mätning av kvalitet finns inte i nuläget.

Volym som tillförs per byte och antal byten per dygn ger den *totala dygns- och veckovolymen*. Beroende på om behandlingen ges som CAPD eller APD får den använda volymen varierande effekt på *dialyseffektiviteten*. För PD mäts effektiviteten dels som Kt/V för urea per vecka, dels som *kreatininclearance* per vecka normaliserat till 1,73 m² kroppsytta. Vid mätning av dialyseffektivitet hos PD-patienter mäts restfunktionen – om patienten inte har oliguri – regelmässigt, samtidigt som reningseffekten via dialysvätskan mäts.

Liksom för HD är behandlingens förmåga att upprätthålla *rätt torrsvikt* av central betydelse. Liksom inom HD finns ett samband mellan vätskebalans, blodtryck och behov av blodtrycksbehandling.

Jämfört med situationen inom HD är läget mindre klart när det gäller vad som anses vara minsta acceptabla dialysdos. Dels finns det en principiell oenighet om huruvida normaliserat kreatininclearance² eller Kt/V för urea är det bästa måttet, och dels talar resultaten av ADE-MEX-studien för att kraven på Kt/V kan sänkas från tidigare 2–2,2 till 1,7 [16].

I de i skrivande stund ännu opublicerade EBPB för PD kommer enligt förhandsuppgifter Kt/V på minst 1,7 per vecka att rekommenderas, med ett tilläggskrav på kreatininclearance på minst 45 L/1,73 m² per vecka för patienter som behandlas med APD.

4.2 Restfunktion

Begreppet *restfunktion* (residualfunktion, egenfunktion) är centralt vid bedömning av dialysdos. Det ligger i sakens natur att dialys principiellt bara ges när njurfunktionen är så dålig att fortsatt överlevnad inte längre är möjlig om behandling inte påbörjas. Emellertid finns det i varje enskilt patientfall en period där en liten – men viktig – njurfunktion kvarstår, och där denna är av stor betydelse, både för patientens hälsotillstånd och för vilken dialysdos som behövs. I de allra flesta fall upphör även restfunktionen efter en viss tid. Hur lång denna tid är beror på vilken grundsjukdom som orsakar njursvikten, på eventuella andra samtidiga sjukdomar och på hur patienten behandlas efter dialysstart.

Restfunktionen anges som ett GFR-värde (Glomerular Filtration Rate, glomerulär filtrationshastighet) i mL/min. GFR kan mätas med relativt enkla metoder hos dialyspatienter, även om felmarginalen i bestämningen är förhållandevis stor. Om patienten har påtaglig restfunktion kan dialysdosen minskas utan att behandlingen totalt sett behöver bli sämre.

I praktiken mäts restfunktionen betydligt mer sällan hos HD-patienter än hos PD-patienter, eftersom de ofta har obetydlig urinproduktion. Vid urinvolymer under 400 mL/dygn (oliguri) är GFR regelmässigt försumbar (<0,3 mL/min).

¹ Sammansättningen påverkar tillsammans med bukhinnans egenskaper och använd volym hur mycket vätska som ultrafiltreras. Osmolaliteten kan varieras genom olika glukosinnehåll i vätskan. Icodextrin, en speciell kolhydratpolymer, åstadkommer vätskedragning via kolloidosmotisk ultrafiltration.

² I detta sammanhang avses clearance för molekyler med samma storlek som kreatinin. Distinktionen är viktig därför att GFR vid PD beräknas som medelvärdet av kreatininclearance och ureaclearance. Kreatininclearance ensamt överskattar regelmässigt GFR med upp till 100 procent vid de låga GFR-nivåer som är aktuella.

Resultaten av CANUSA-studien publicerades först 1996 [15]. Restfunktionens betydelse för PD-patienternas överlevnad etablerades i och med detta arbete. Många experter menar att den faktor som långsiktigt betyder mest för PD-patientens hälsotillstånd är om restfunktion finns och hur stor den i så fall är [31].

Tidigare har den eventuella restfunktion som funnits hos HD-patienter vid dialysstart ansetts mindre väsentlig, dessutom har den av olika skäl ansetts upphöra snabbare än hos PD-patienter. Under senare år har detta ifrågasatts, och betydelsen av restfunktionen, och ansträngningar för att bevara den i möjligaste mån, betonats, både hos HD- och hos PD-patienter [32].

I detta sammanhang är det också lämpligt att diskutera vid vilken grad av kronisk njurfunktionsnedsättning dialysbehandling vanligtvis bör påbörjas. I de amerikanska K/DOQI Guidelines och i European Best Practice Guidelines diskuteras detta i detalj [33, 34].

I USA har trenden mot tidigare dialysstart varit tydlig under senare år, medan man på flera håll i Europa har ställt sig skeptisk till detta. Det finns en sammanfattning av denna diskussion i Läkartidningen för tre år sedan [35].

I den kliniska vardagen varierar praxis, men vanligen inom de marginaler som riktlinjerna rekommenderar. Endast ett fåtal patienter med GFR över 15 mL/min startas i dialys, medan merparten startas före 5 mL/min. Generellt påbörjar PD-patienter dialys på en högre GFR-nivå jämfört med HD-patienter.

I lägen där det råder brist på resurser för hemodialys riskerar tidpunkten för dialysstart att fördröjas och förskjutas mot allt lägre GFR-nivåer. Samtidigt måste – pga. de begränsade resurserna – dialysdosen ofta hållas låg, antingen genom att endast två dialyser per vecka ges, eller genom att korta dialyser ges. För att den totala behandlingen då inte skall bli otillräcklig krävs en påvisad och stabil restfunktion. En av SDDB:s uppgifter är att redovisa i vilken utsträckning praxis på detta område varierar i landet.

Nedan visas vilka andelar av landets HD-patienter som får sitt GFR mätt.

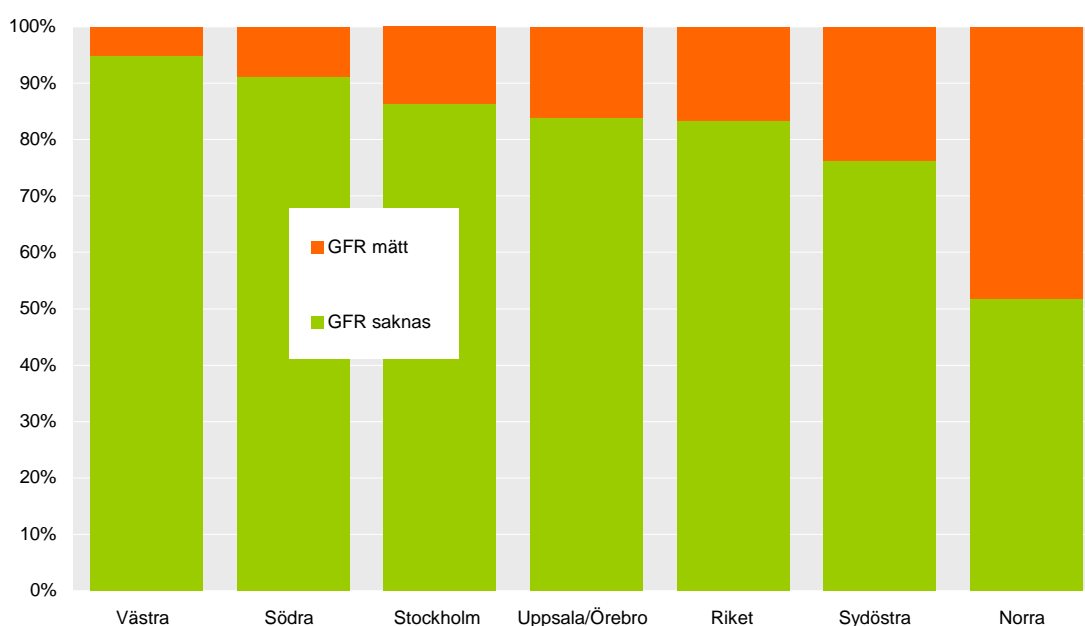


Fig 2. Andel av samtliga patienter i HD där GFR har angivits till SDDB

Eftersom betydelsen av GFR ökar när färre än tre dialyser per vecka ges visas nedan andelen patienter med GFR mätt och som dialyseras mindre än tre gånger i veckan.



Fig 3. Andel av patienter med mindre än tre dialyser där GFR har angivits

En högre andel av patienterna i Norra regionen får sitt GFR mätt. Särskilt gäller detta patienter med mindre än tre dialyser i veckan.

4.3 HD

4.3.1 Dialysfrekvens

Tidigare SDDB-undersökningar har påvisat betydande skillnader i dialysfrekvens mellan landets olika kliniker. Även hösten 2004 finns dessa skillnader, vilket t.ex. tydligt framgår av figur 23 i HD-bilagan, där antal dialyser anges som medelvärdet dialyser per vecka för hela klinikkens dialyspopulation. På klinikknivå kan det inte uteslutas att s.k. case mix-effekter påverkar utfallet i denna variabel.

Nedanstående figur visar dialysfrekvensen i landets olika regioner på ett överskådligt sätt.

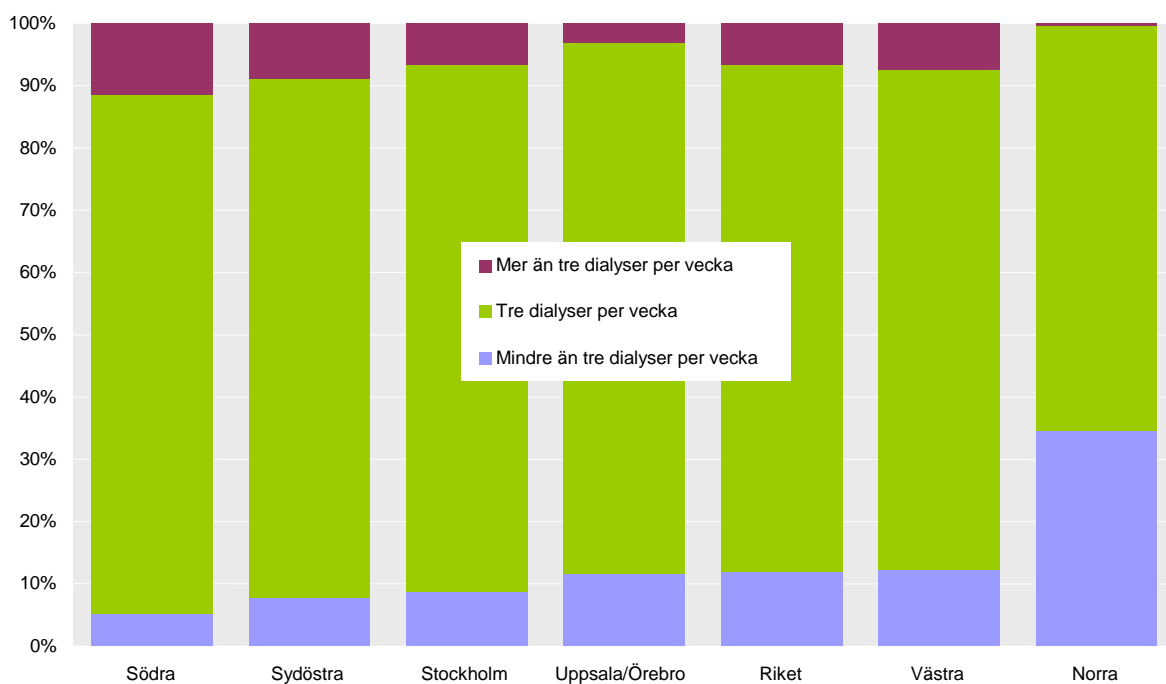


Fig 4. Andel av patienterna med >3, 3 och <3 behandlingar per vecka

Figuren visar att en högre andel av patienterna i Norra sjukvårdsregionen dialyseras mindre än tre gånger i veckan. På regional nivå torde case mix-effekter inte föreligga, med mindre än att patienternas reseavstånd räknas som en sådan effekt. Figuren visar också att de senaste årens livliga diskussion om fördelarna med fler dialyser i vecka, ytterst som s.k. daglig dialys, än så länge fått ett blygsamt genomslag.

4.3.2 Dialysduration

Nedanstående figur visar det totala antalet dialysstimmar per vecka som ordineras i landets olika regioner.

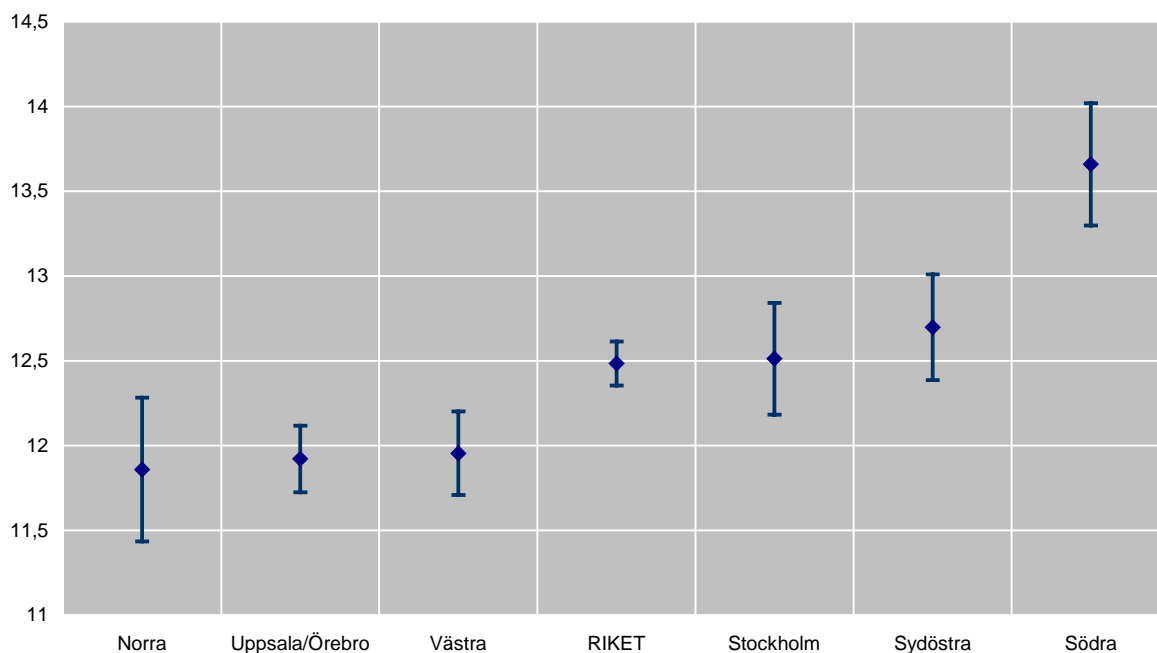


Fig 5. Antal dialysstimmar (med 95 % konfidensintervall) per vecka, samtliga patienter

Observera att figuren enbart visar totalantal dialystimmar per vecka. Jämförelser av dialysdos i ureakinetiska termer låter sig inte göras på detta sätt, eftersom t.ex. sex timmars dialys två gånger i veckan varken teoretiskt eller praktiskt är likvärdigt med den vanligaste regimen, fyra timmar tre gånger i veckan. Å andra sidan är eliminationen av slaggprodukter med högre molekylvikt än urea klart relaterat till det totala antalet behandlingstimmar, liksom de praktiska förutsättningarna för att uppnå rätt torrsvikt.

Nedanstående figur visar samma jämförelse, men enbart för patienter som dialyseras tre gånger i veckan.

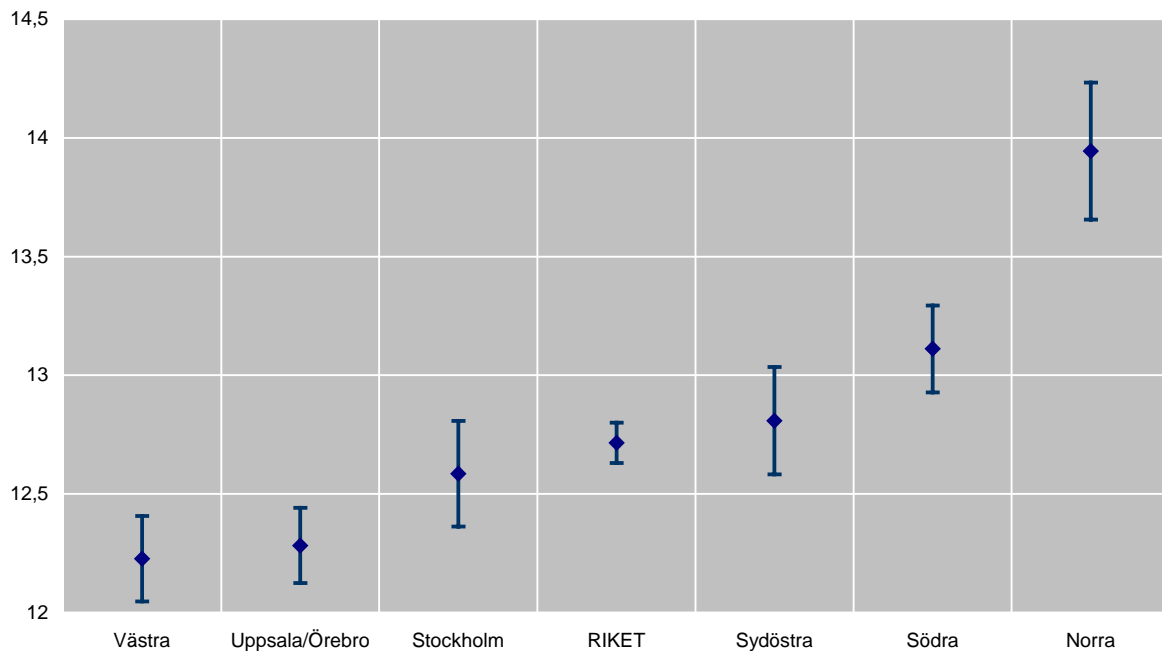


Fig 6. Antal dialystimmar per vecka för patienter som dialyseras tre gånger i veckan

Av figurerna 4 – 6 framgår att den rimliga förklaringen till att patienter i norra regionen dialyseras färre timmar per vecka är att en tredjedel dialyseras mindre än tre gånger per vecka och att detta inte i nämnvärd utsträckning kompenseras genom påtaglig förlängning av behandlingarna. Av figur 6 framgår att det även finns klara skillnader i dialystimmar per vecka mellan regionerna även hos de patienter som dialyseras med den vanligaste regimen.

4.3.3 Dialystyp

Knappt femton procent av patienterna i landet behandlas med konvektiv terapi, där över 90 procent utgörs av HDF. Nedanstående tabell och figur visar att användandet av konvektiva terapiformer varierar inom landet.

	<i>HD</i>	<i>HDF</i>	<i>HF</i>	<i>Total</i>
Riket Antal	1978	310	41	2329
Riket Procent	84,9	13,3	1,8	100,0
Norra Antal	195	56	0	251
Norra Procent	77,7	22,3	0,0	100,0
Södra Antal	418	62	18	498
Södra Procent	83,9	12,5	3,6	100,0
Stockholm Antal	333	49	5	387
Stockholm Procent	86,0	12,7	1,3	100,0
Sydöstra Antal	258	25	0	283
Sydöstra Procent	91,2	8,8	0,0	100,0
Uppsala/Örebro Antal	427	73	17	517
Uppsala/Örebro Procent	82,6	14,1	3,3	100,0
Västra Antal	347	45	1	393
Västra Procent	88,3	11,5	0,3	100,0

Tabell 1. Fördelning av de olika behandlingstyperna i regionerna

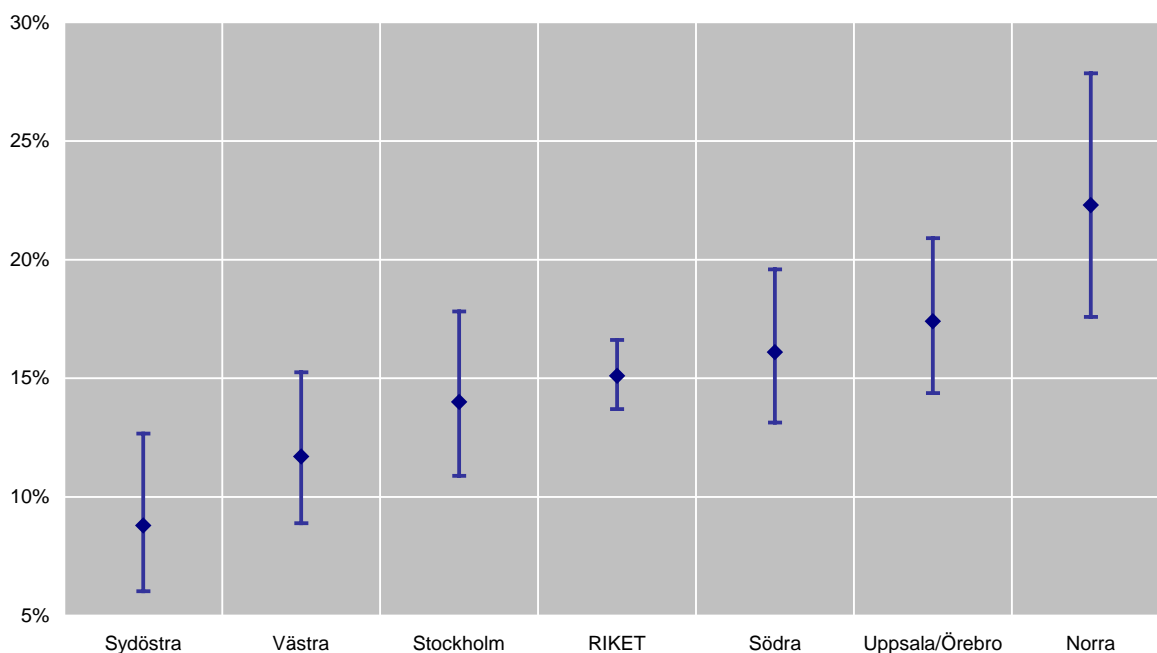


Fig 7. Andel (med 95 % konfidensintervall) av samtliga behandlingar som utgörs av HDF eller HF

4.3.4 Dialyseffektivitet

Som nämnts i bakgrundsavsnittet kan formella jämförelser av dialyseffektivitet bara göras avseende de patienter som dialyseras tre gånger i veckan. Jämförelserna baseras på urekinetik, den enda metoden som kan sägas vara utvärderad på ett vetenskapligt sätt. I den enskilde patientens fall ger Kt/V för urea det bästa måttet på den aktuella dialysens effektivitet. Vid jämförelser av populationer är URR enklare och mer robust, eftersom det inte påverkas av felaktiga uppgifter för vikt före och efter dialys samt dialystid. URR har samma prediktionsvärde avseende morbiditet och mortalitet som Kt/V när det gäller jämförelser av stora patientgrupper.

Nedan visas hur dialyseffektiviteten varierar mellan olika regioner. Jämförelsen omfattar de patienter som behandlas med HD eller HDF och som får tre behandlingar i veckan.

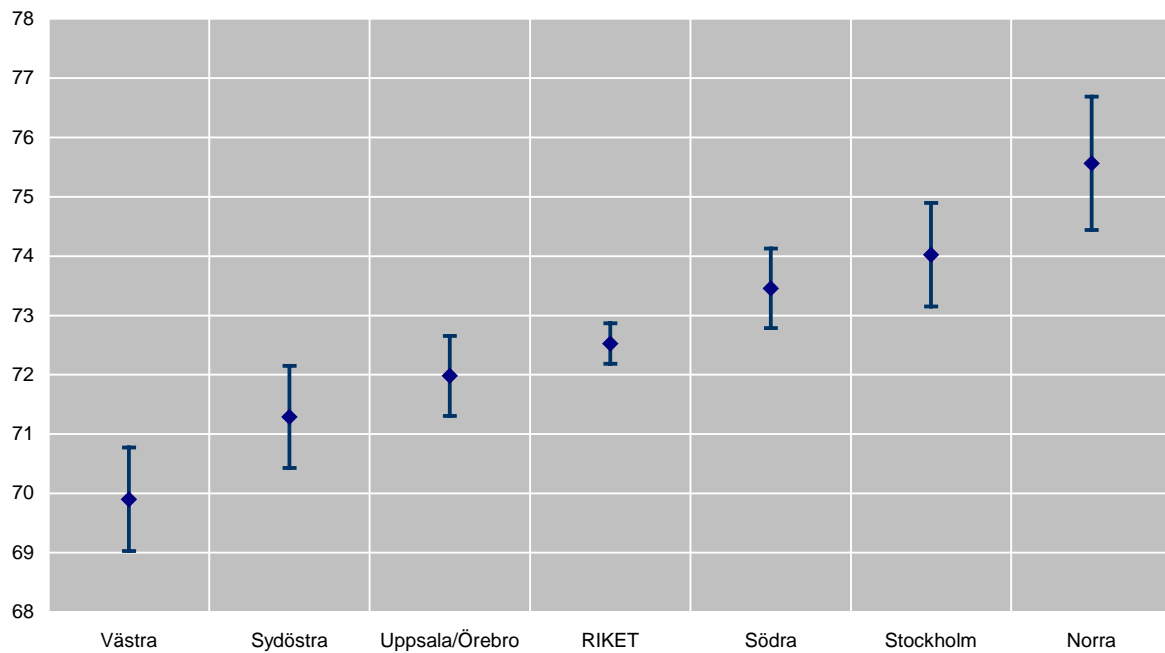


Fig 8. URR i procent (med 95 % konfidensintervall)

Det finns klara skillnader inom landet för hur effektiv – i termer av urea kinetik – den enskilda dialysbehandlingen är. Dialysdurationen avgör tillsammans med reningseffekten per tidsenhet (clearance) vilket URR som uppnås.

Eftersom det inte finns några belegg för att en dialysdos högre än det som motsvaras av URR 65 procent skulle medföra generella fördelar är det viktigt att också visa grad av måluppfyllelse.

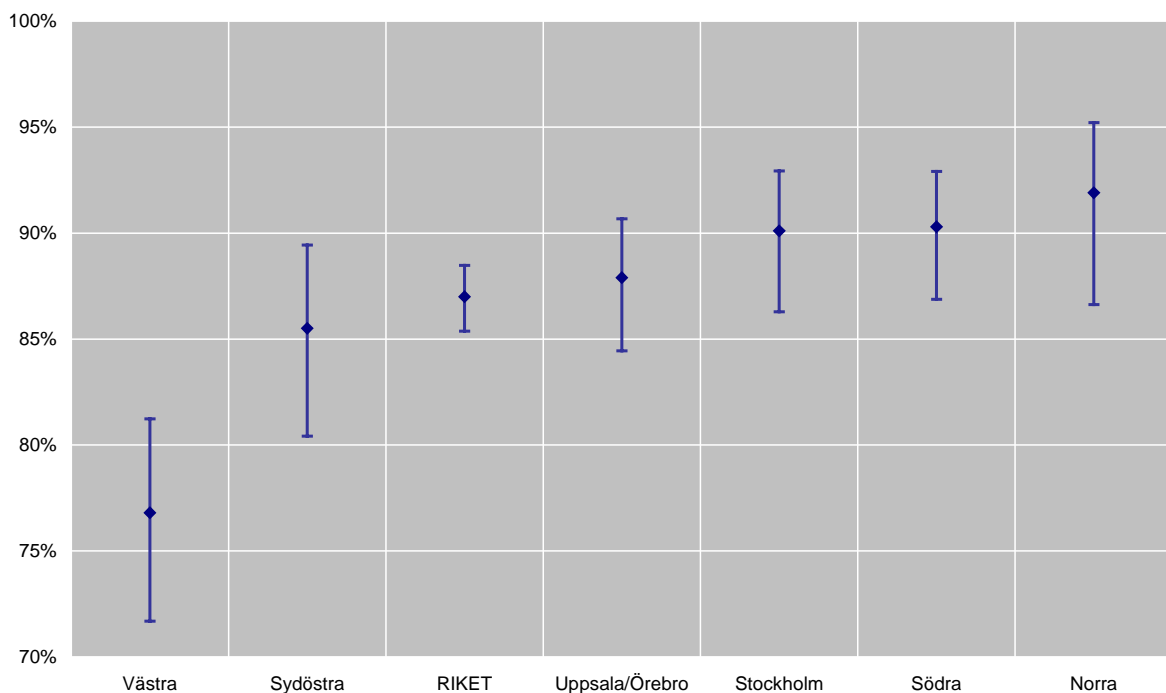


Fig 9. Andel (med 95 % konfidensintervall) av HD-populationen som dialyseras tre ggr per vecka med HD eller HDF och där URR är minst 65 procent

Västra regionen har lägre grad av måluppfyllelse (77 procent) än riket i övrigt (87 procent).

Eftersom det kan finnas ett antal systematiska felkällor i URR-värdet – där hur provet på urea efter dialys tas är viktigast¹ – visas nedan också att ordinationen av dialys, mätt som ackumulerad behandlad blodvolym per dialys (ordinerat blodflöde multiplicerat med dialysdurationen) varierar mellan regionerna.

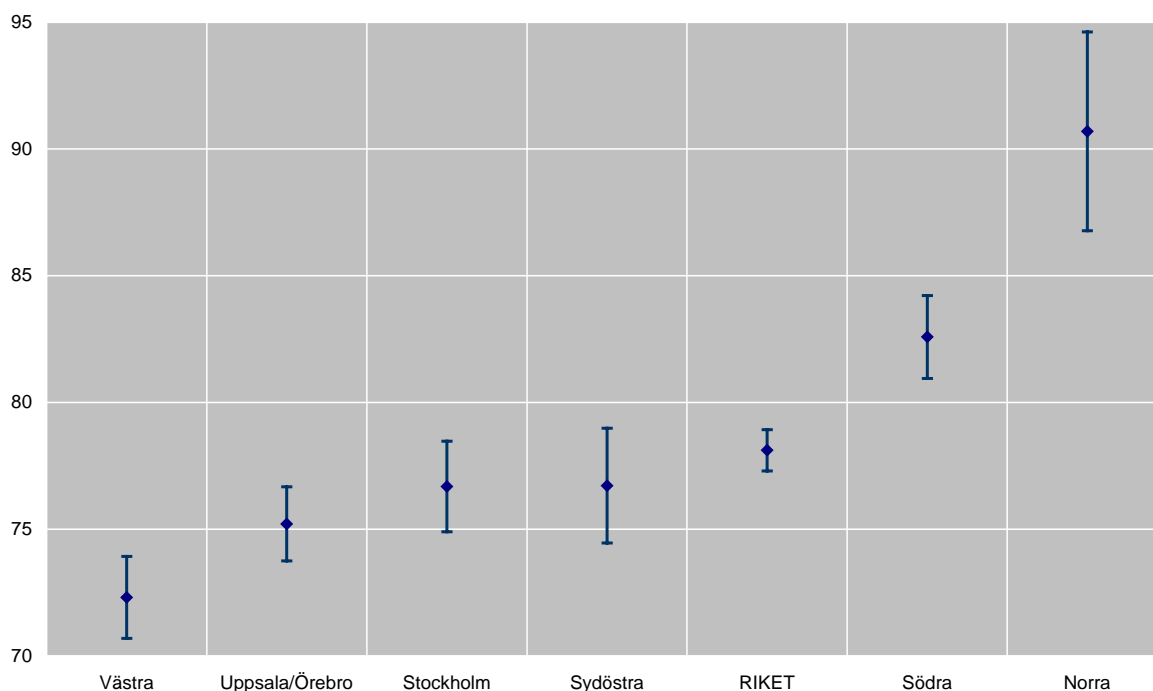


Fig 10. Ordinerad ackumulerad blodvolym per 1,73 m² och behandling

4.3.5 Blodtryck och blodtrycksbehandling

Som nämdes i bakgrundsavsnittet finns det inte någon enkelt tillgänglig metod att direkt avgöra om patienten har rätt torr vikt. Indirekt avspeglar blodtryck och behov av blodtrycksbehandling i stor omfattning hur väl rätt torr vikt uppnås. Nedanstående figurer visar systoliskt och diastoliskt blodtryck före dialys.

¹ SDDB ger dock mycket entydiga instruktioner om hur detta prov skall tas.

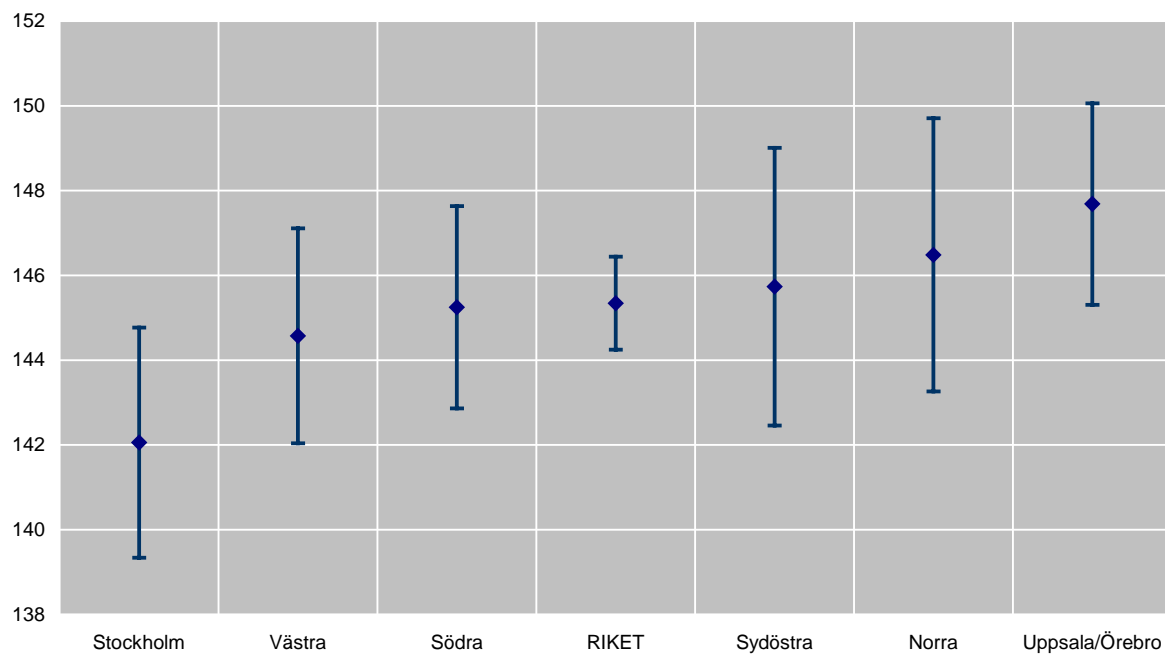


Fig 11. Systoliskt blodtryck i mm Hg före dialys

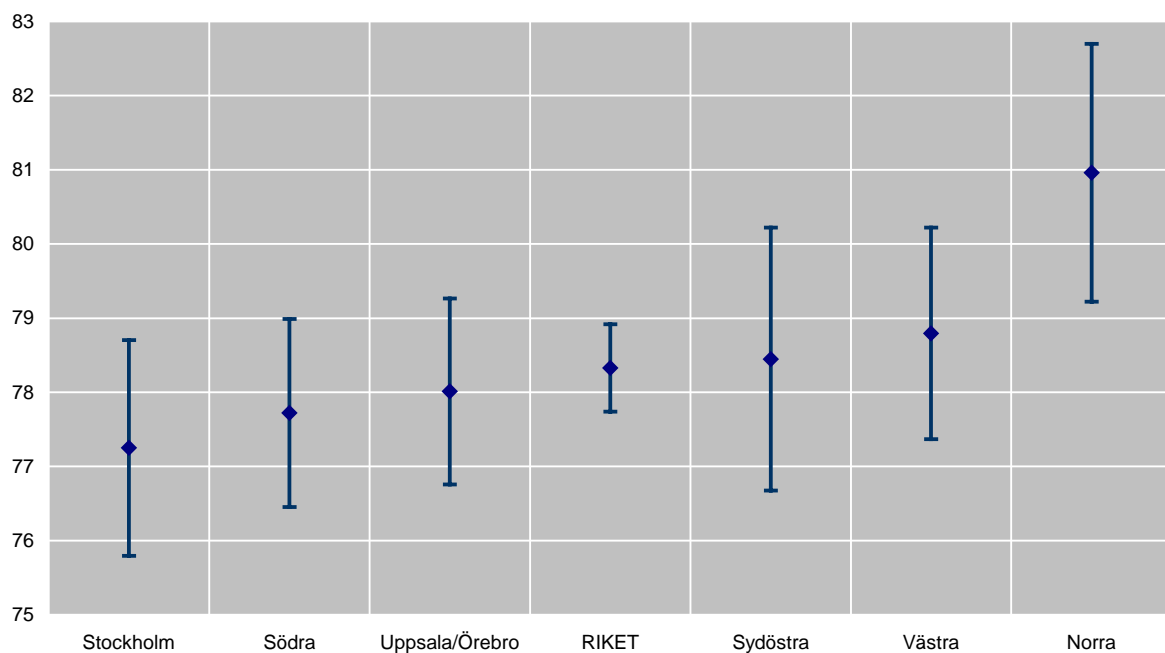


Fig 12. Diastoliskt blodtryck före dialys

Patienterna i Norra regionen ligger över det nationella genomsnittet i diastoliskt tryck före dialys.

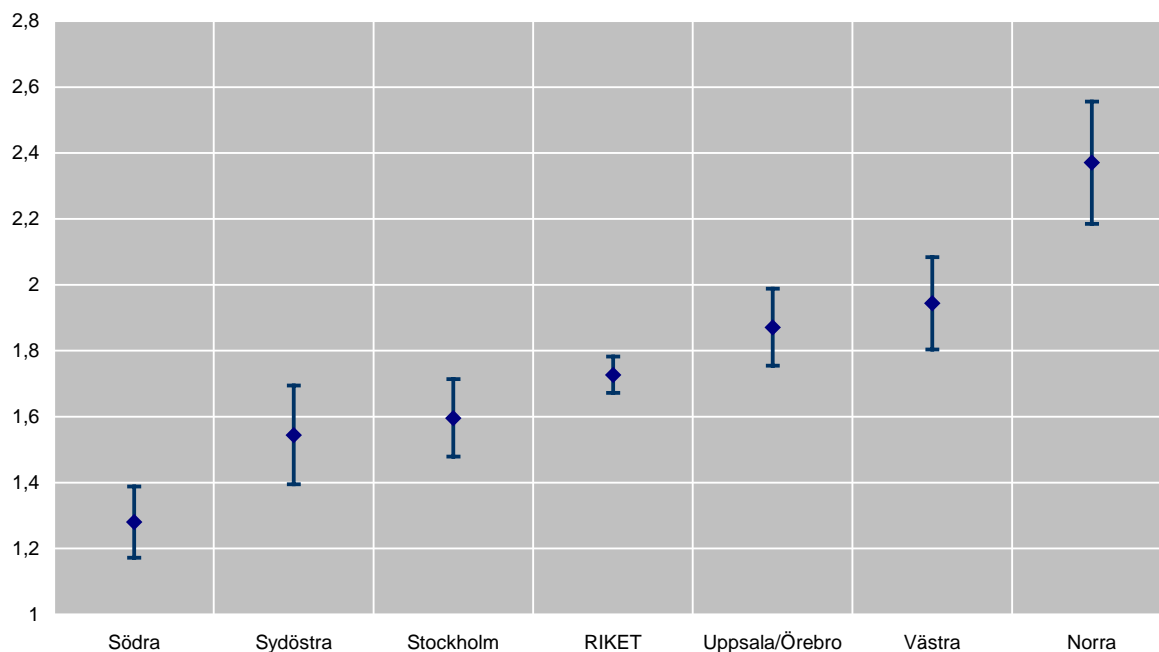


Fig 13. Antal blodtryckssänkande läkemedel (inklusive vätskedrivande) per patient

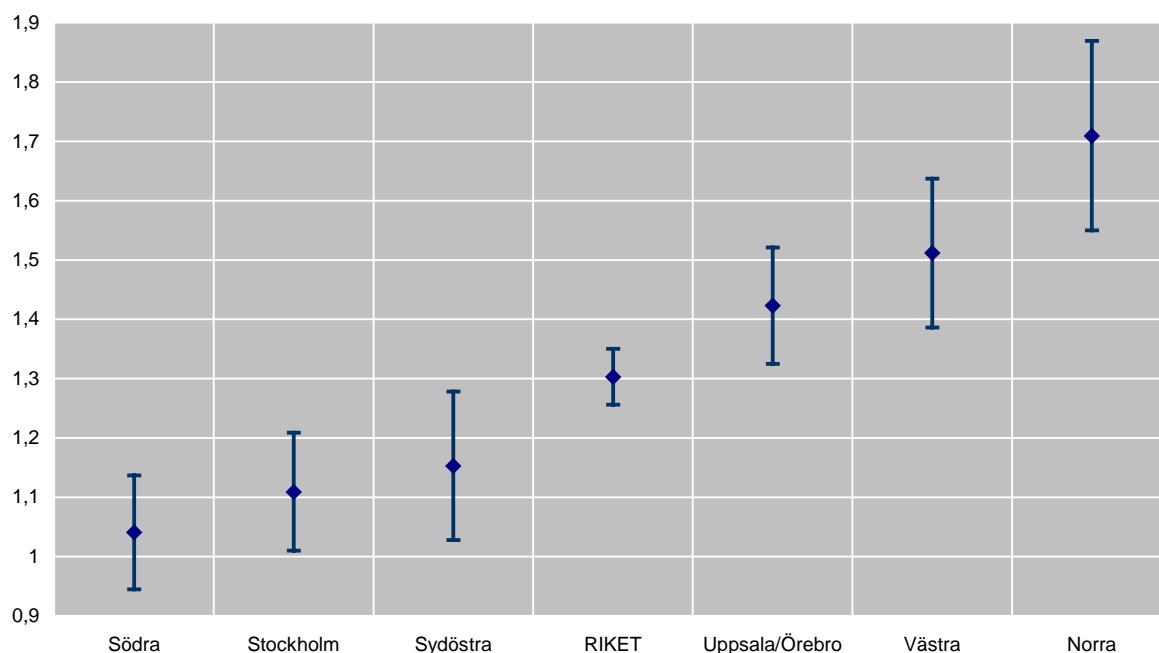


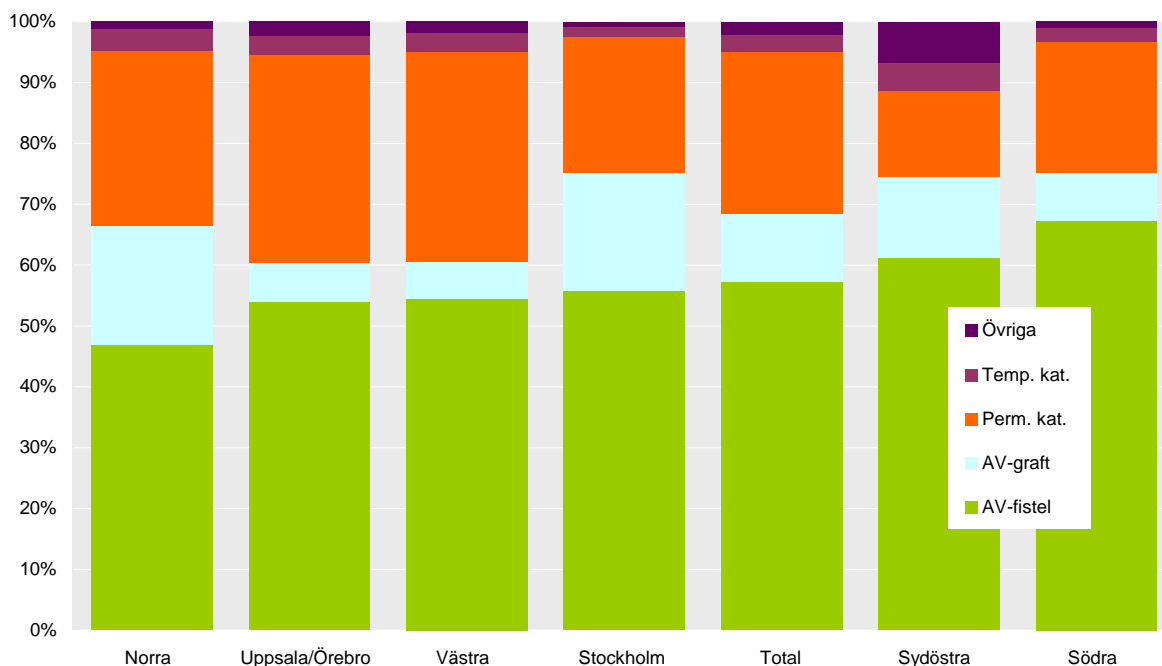
Fig 14. Antal blodtryckssänkande läkemedel (exklusive vätskedrivande) per patient

Antal blodtryckssänkande medel varierar – i motsats till blodtrycket – påtagligt mellan regionerna. Ett samband med dialysduration och antal dialyser per vecka – där båda faktorerna underlättar uppnåendet av rätt torrvekt – är rimligt att anta.

4.3.6 Kärlaccess

I föregående avsnitt visades påtagliga skillnader i behandlingspraxis och behandlingsresultat. En rad faktorer kan förklara skillnaderna. En av de centrala förutsättningarna för välfungerande HD är välfungerande kärlaccess, dvs. tillgång till blodbanan så att tillräckliga blodflöden för effektiv behandling kan uppnås. Av figurerna 29 – 32 i HD-bilagan framgår att det

finns stora skillnader i accesspraxis mellan olika kliniker. Nedan visas hur de olika accesstyperna fördelar sig på regional nivå.



Figur 15. Fördelning av accesstyper i regionerna

De största relativa skillnaderna mellan regionerna finns i förekomsten av AV-graft med syntetiskt material. Andelen patienter med AV-fistel varierar från 47 till 67 procent.

Nedanstående figur visar blodflöde per accesstyp. SDDB registrerar *ordererat* blodflöde. Verkligt blodflöde är ofta 5 – 15 procent lägre. SDDB utgår ifrån att det blodflöde som registreras ligger nära det verkliga flödet och att det inte finns några systematiska felkällor utöver ovan nämnda.

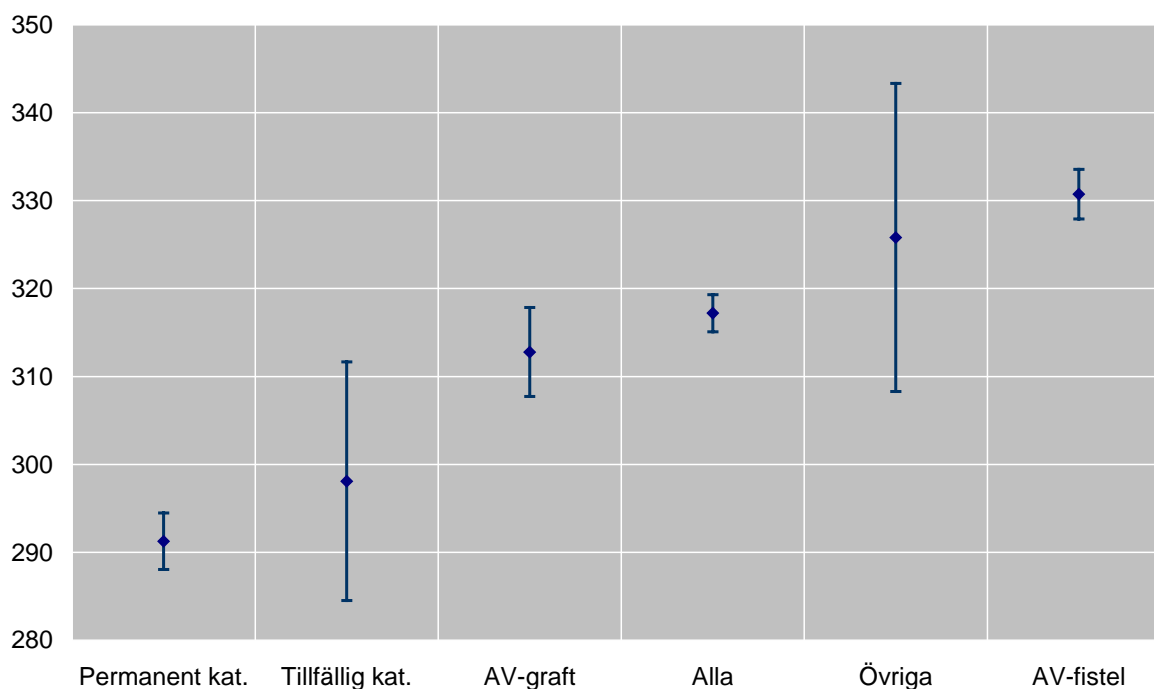


Fig 16. Blodflöde (mL/min) för olika accesstyper

Figuren visar att medelblodflödet i landet f.n. är 317 mL/min och att det finns skillnader i flöde mellan AV-fistel, AV-graft och permanentkateter.

4.4 PD

4.4.1 Behandlingstyp

Nedan visas hur de olika typerna av PD fördelar sig mellan regionerna.

	APD (torr dag)	APD (våt dag)	CAPD	PD med HD-stöd	Total
Riket	31	149	471	11	662
Riket Procent	4,7	22,5	71,1	1,7	100,0
Norra	2	20	27	0	49
Norra Procent	4,1	40,8	55,1	0,0	100,0
Södra	0	24	115	0	139
Södra Procent	0,0	17,3	82,7	0,0	100,0
Stockholm	9	16	73	3	101
Stockholm Procent	8,9	15,8	72,3	3,0	100,0
Sydöstra	7	18	57	0	82
Sydöstra Procent	8,5	22,0	69,5	0,0	100,0
Uppsala/Örebro	4	41	111	7	163
Uppsala/Örebro Procent	2,5	25,2	68,1	4,3	100,0
Västra	9	30	88	1	128
Västra Procent	7,0	23,4	68,8	0,8	100,0

Tabell 2. Olika typer av PD i regionerna

Användningen av APD varierar mellan regionerna. I Norra regionen har 45 procent APD, medan den lägsta andelen – 17 procent – finns i Södra regionen.

4.4.2 Tillförd volym per dygn, tillsatser

Vid CAPD är den tillförda volymen per dygn den samma i hela riket, 8,15 L (95 % CI 8,01 – 8,30). Däremot skiljer sig tillförd volym vid APD åt, som framgår av nedanstående figur.

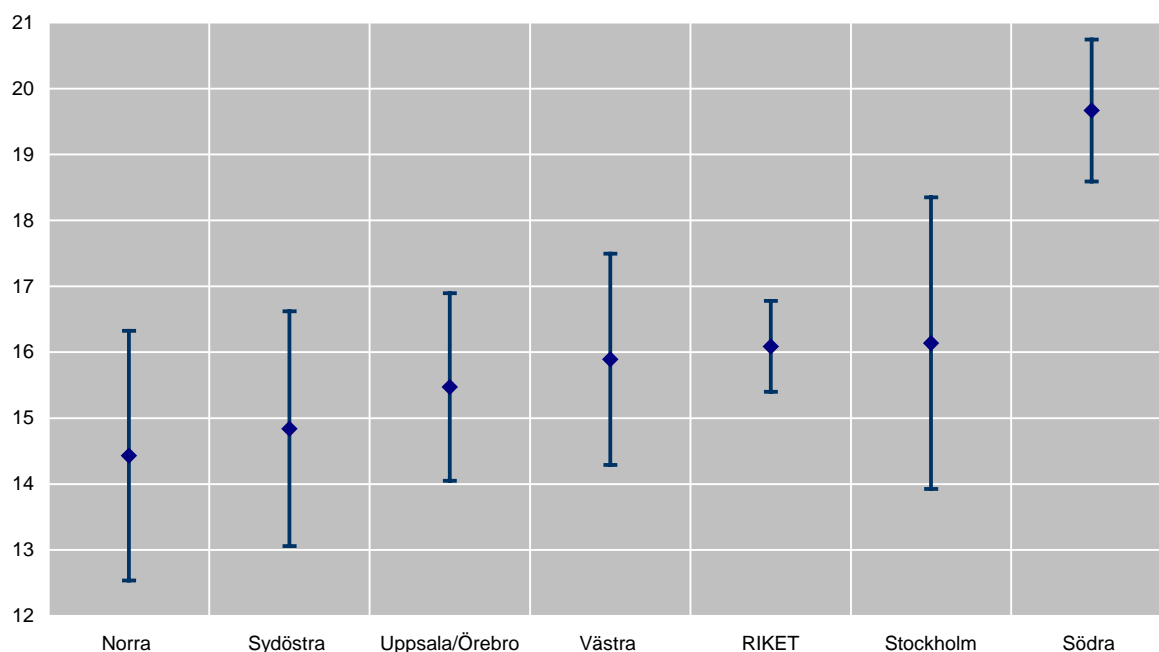


Fig 17. Tillförd volym (L) per dygn vid APD med våt dag

Södra regionen använder cirka 3,5 L mer PD-vätska per dygn vid APD än övriga landet. Som framgår av tabell 2 används APD i minst omfattning i denna region.

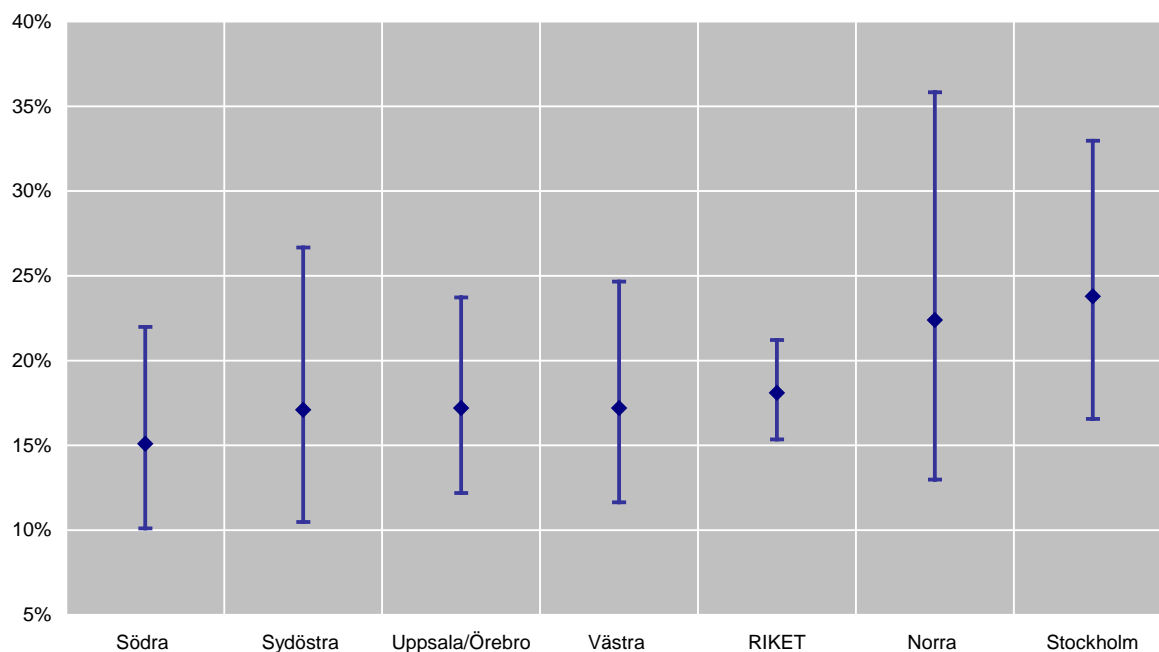


Fig 18. Andel av PD-patienterna med aminosyrelösning i dialysatet

Ungefär 18 procent av PD-patienterna får aminosyror. Variationen inom landet ligger inom det 95-procentiga konfidensintervallet.

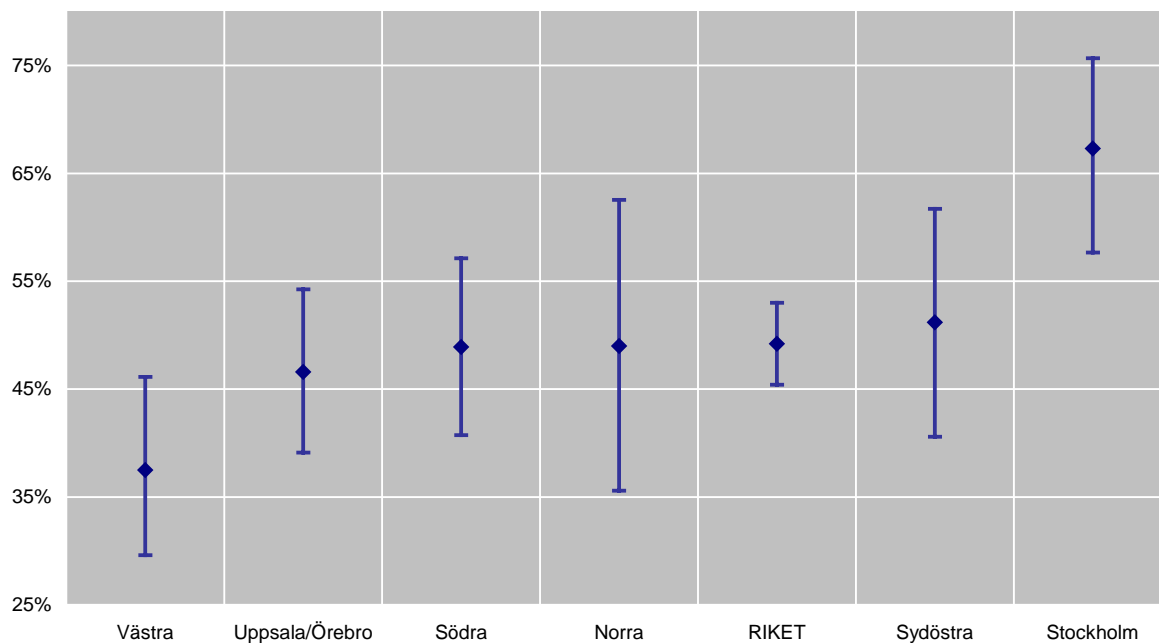


Fig 19. Andel med icodextrin

Stockholm använder mer icodextrin än resten av landet.

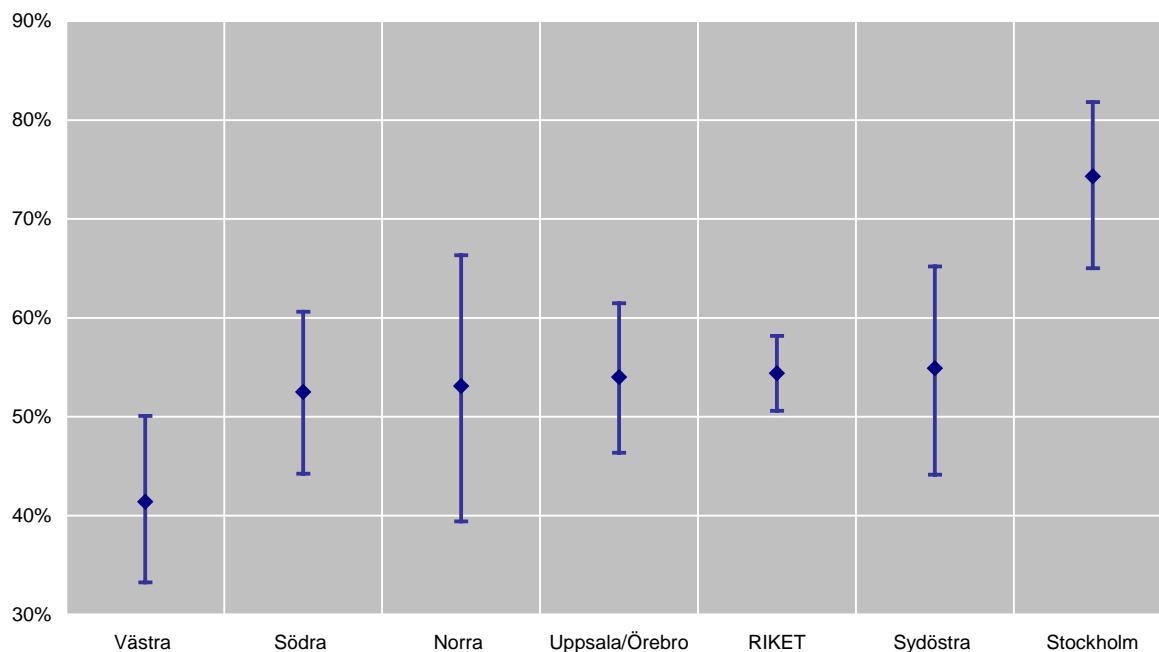


Fig 20. Andel med antingen aminosyror och/eller icodextrin

Tre fjärdedelar av Stockholmspatienterna har icodextrin eller aminosyror, i kontrast till två femtedelar av patienterna i Västra regionen.

4.4.3 Dialyseffektivitet

Nedan visas dialysdos mätt som Kt/V för urea.

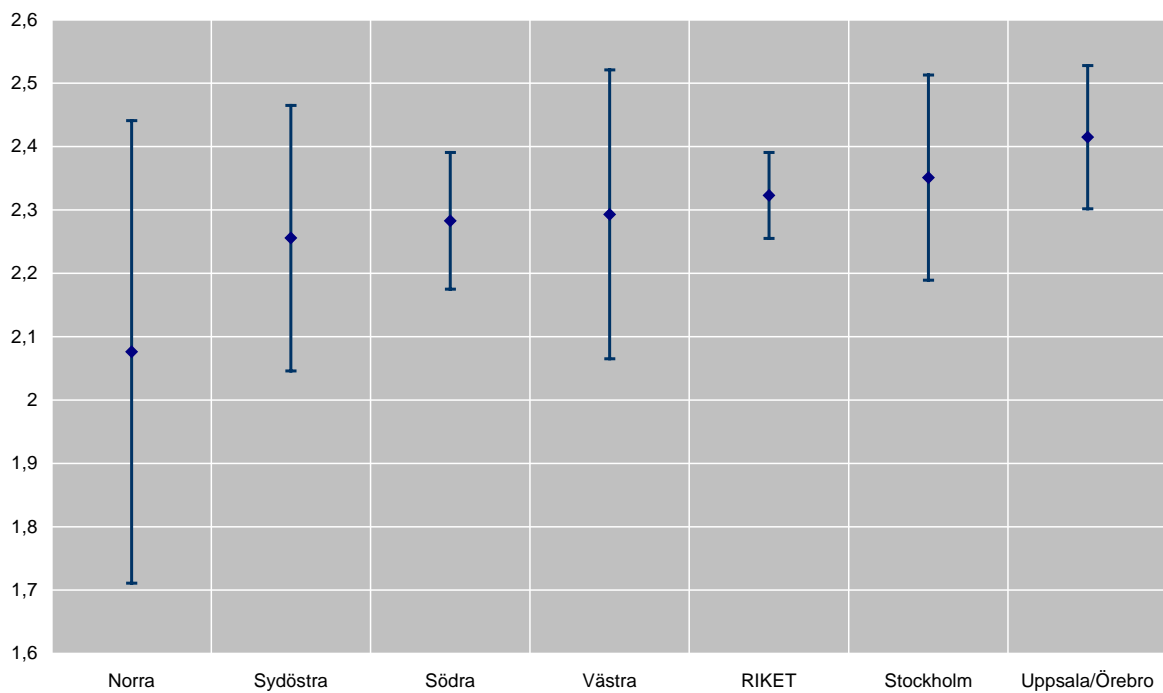


Fig 21. Kt/V för urea per vecka i CAPD

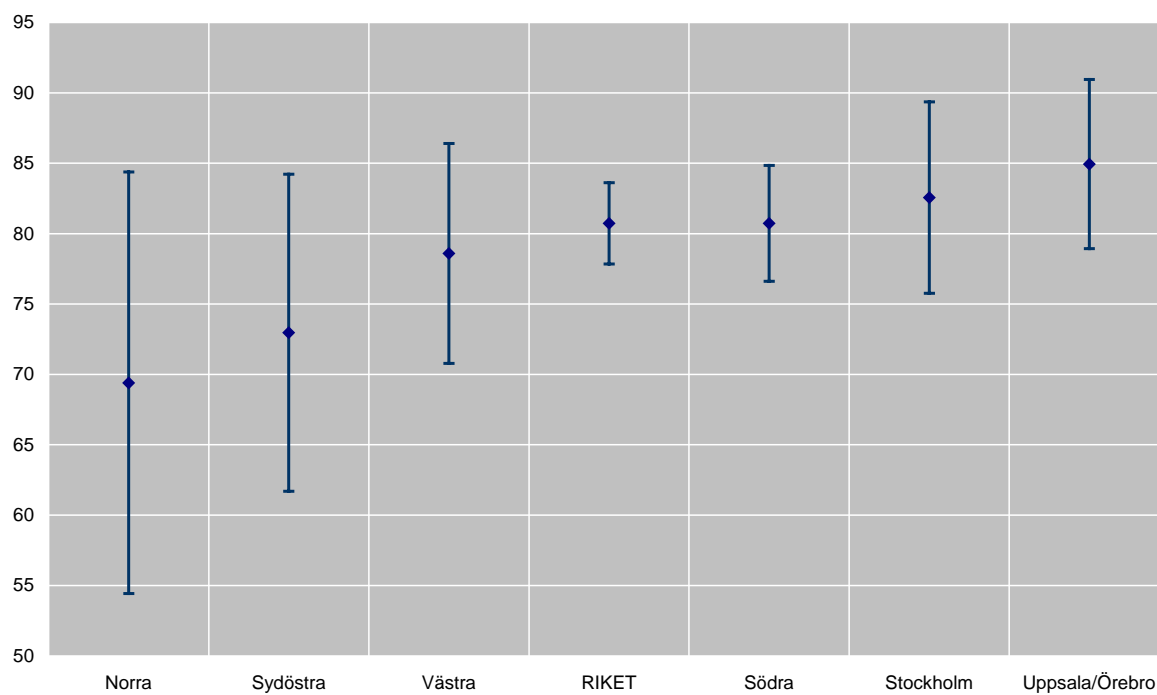


Fig 22. Kreatininclearance per 1,73 m² per vecka i CAPD

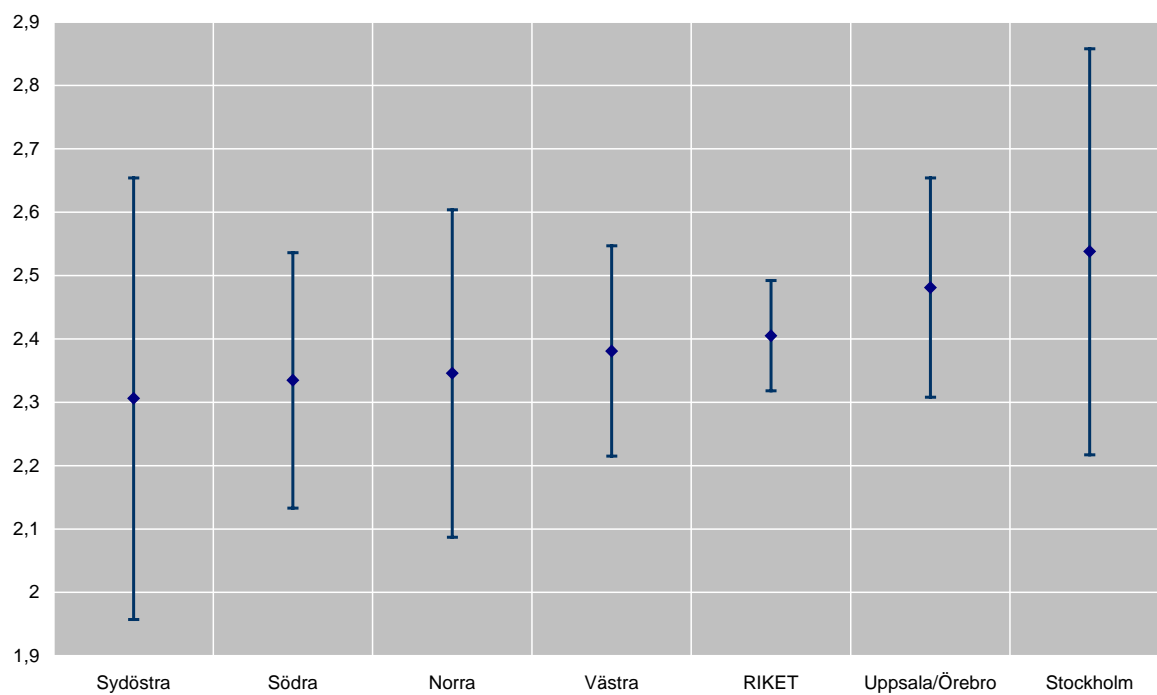


Fig 23. Kt/V för urea per vecka i APD med våt dag

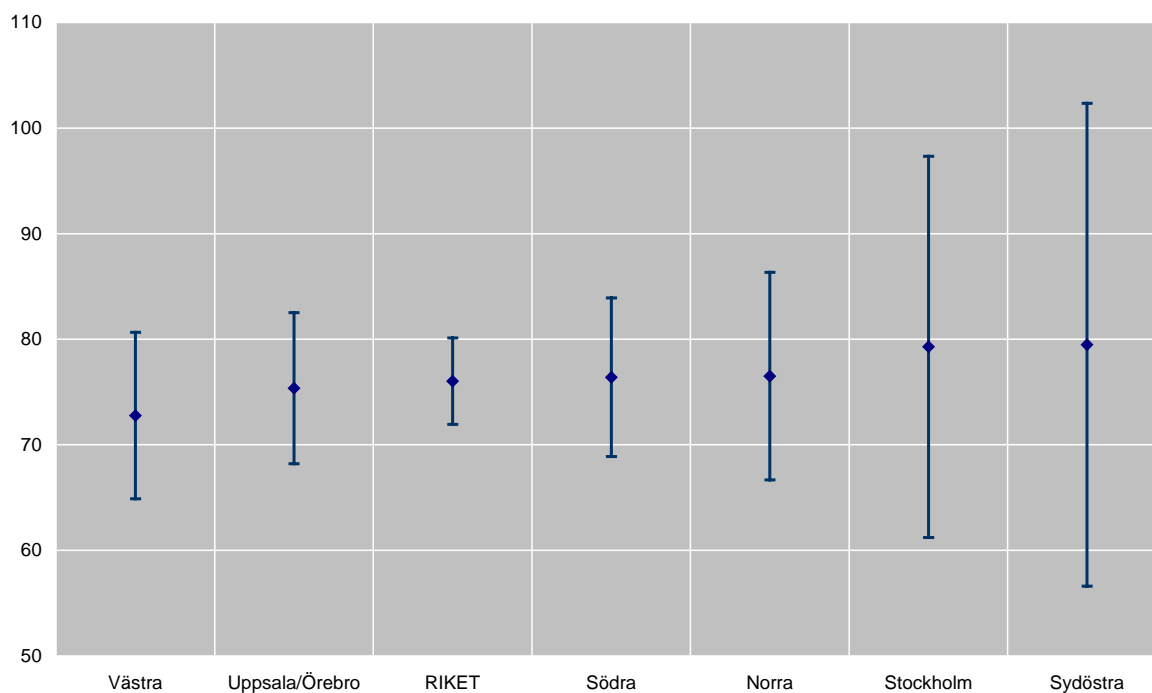


Fig 24. Kreatininclearance per 1,73 m² per vecka i APD med våt dag

Figurerna 21 – 24 visar att det inte finns några skillnader i dialyseffektivitet mätt som Kt/V eller som normaliserat kreatininclearance mellan regionerna, vare sig vid behandling med CAPD eller APD.

4.4.4 Blodtryck och blodtrycksbehandling

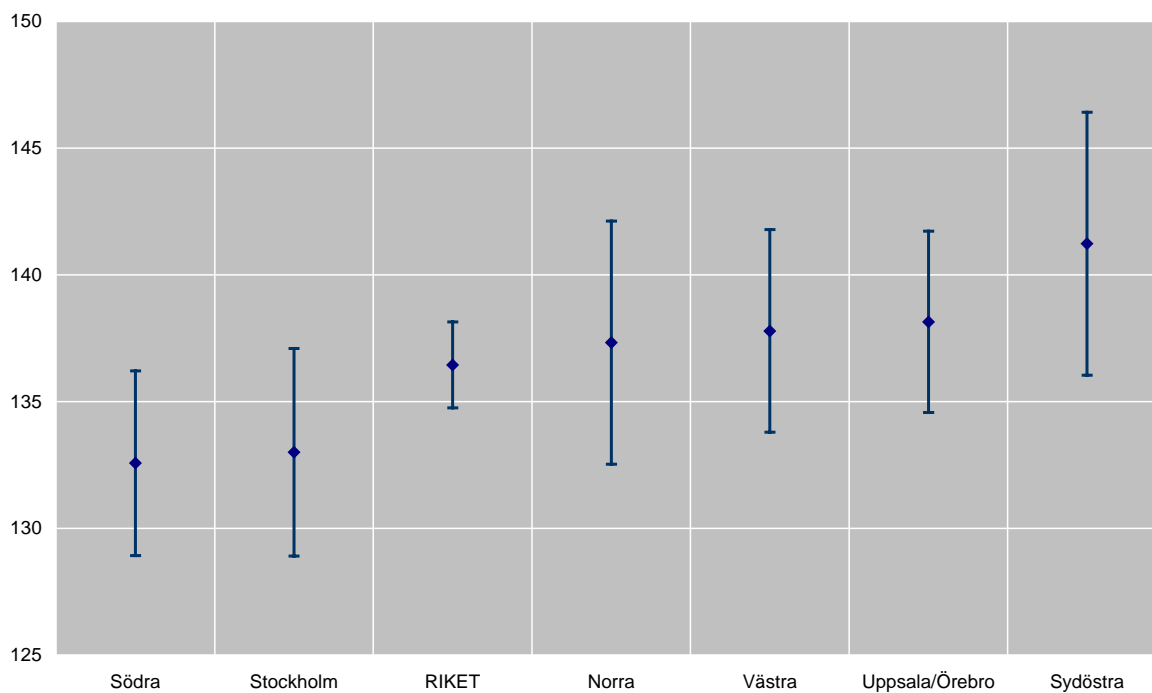


Fig 25. Systoliskt blodtryck (mm Hg), alla PD patienter

Medelvärdet för PD-patienterna systoliska blodtryck är alltså 136 mm Hg och ingen av regionerna skiljer sig från det nationella värdet.

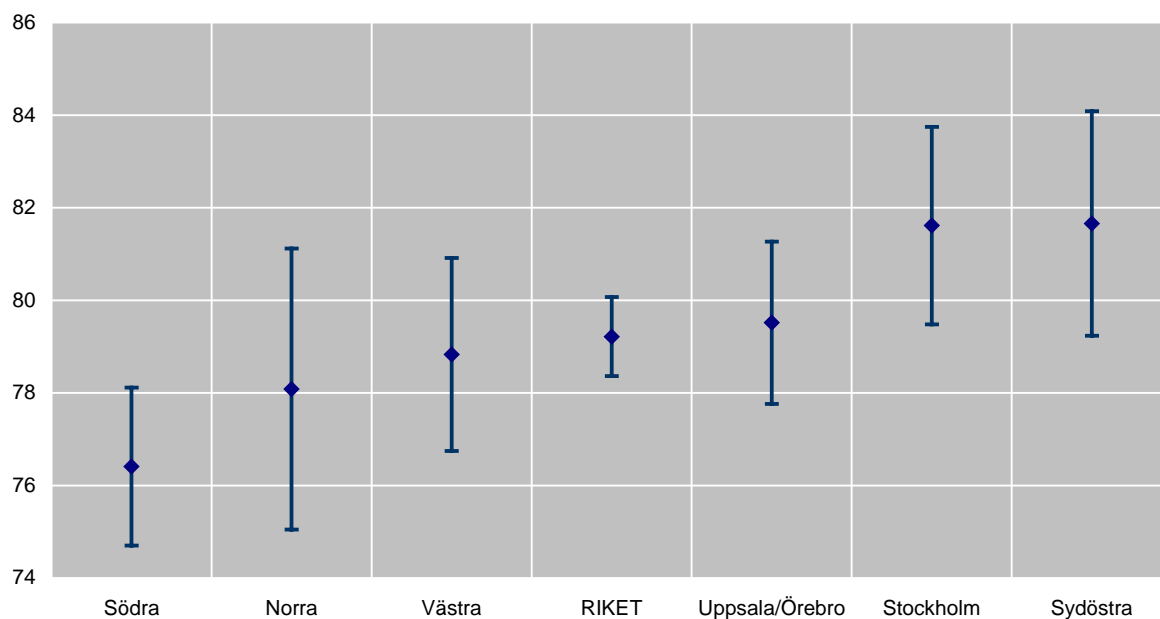


Fig 26. Diastoliskt blodtryck, alla PD patienter

Medelvärdet för det diastoliska blodtrycket är 79 mm Hg. Södra regionens patienter har ett lägre medelvärde, 76 mm Hg.

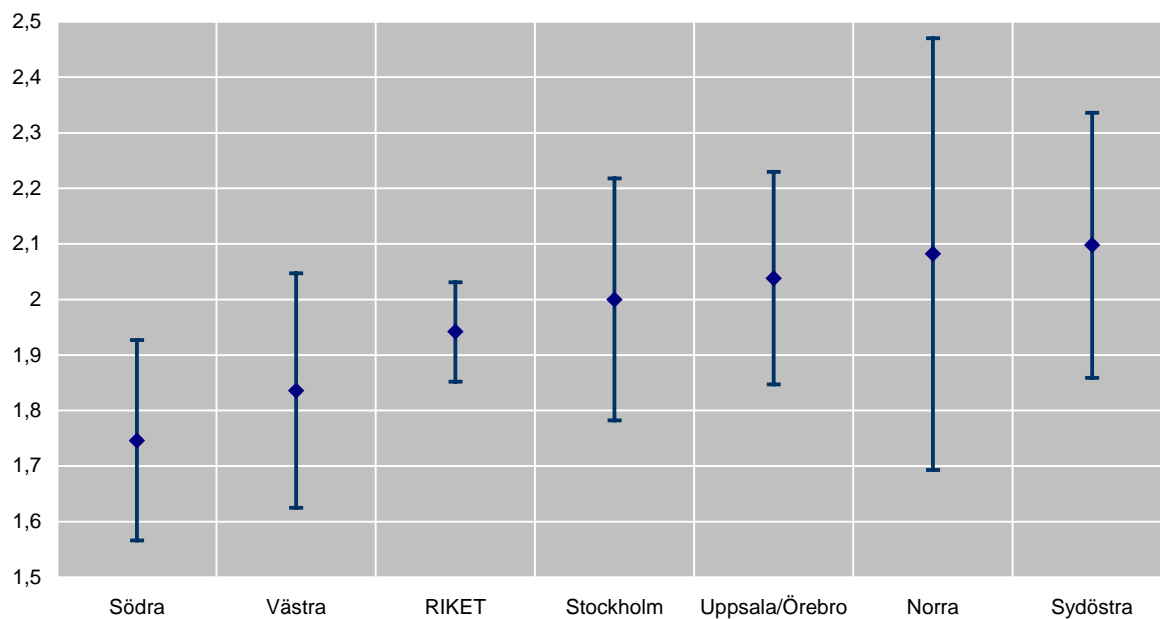


Fig 27. Antal blodtryckssänkande läkemedel

Landets PD-patienter har i genomsnitt knappt två läkemedel som sänker blodtrycket, vätske-drivande inräknat.

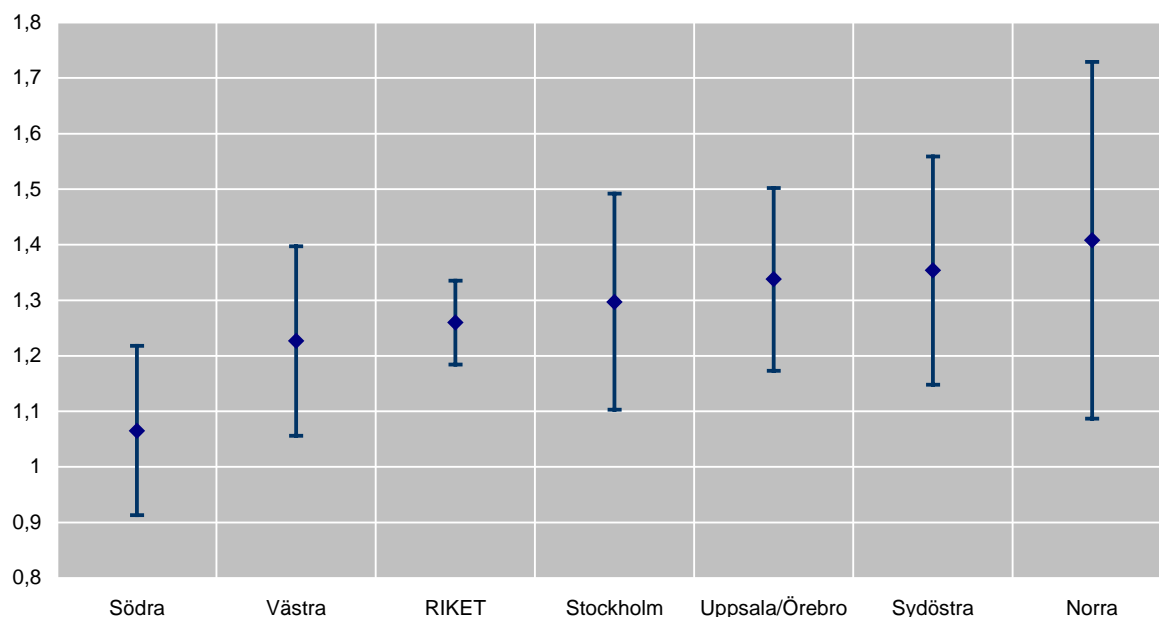


Fig 28. Antal blodtryckssänkande läkemedel, exklusive diuretika

Även när vätskedrivande läkemedel exkluderas är skillnaderna mellan regionerna små.

5 Fosfat och PTH

Under senare år har fokus i viss mån förskjutits från intensiva diskussioner om optimal dialysdos till ett intensifierat intresse för rubbningar i kalk-fosfat-balansen. Från att behandlingen tidigare huvudsakligen har varit inriktad på att motverka renal osteodystrofi så har sambandet med patienternas stora kardiovaskulära sjuklighet och dödlighet allt mer uppmärksammas [36]. Vidare har insikten ökat om att den fosfatretention som dialyspatienten regelmässigt lider av måste behandlas med en kombination av dietrestriktioner, fosfatbindande läkemedel och optimal dialys. Endast vid ett mycket stort antal dialystimmar per vecka kan hyperfosfatemi undvikas utan samtidiga dietinsatser och läkemedelsbehandling. I praktiken är detta regelmässigt endast uppnåeligt vid så kallad slow nocturnal dialysis, där patienten dialyseras 6 – 8 timmar 5 – 6 nätter i veckan.

Inom SDDB:s styrgrupp har registreringen av data på detta område diskuterats vid upprepade tillfällen. I internationell litteratur och i olika riktlinjer anges målvärden för kalk (som totalkalk, i allmänhet korrigerat för albuminvärde), fosfat, kalk-fosfat-produkt och PTH. SDDB registrerar f.n. enbart fosfat och PTH. Likaså har det diskuterats huruvida läkemedelsbehandling med olika typer av fosfatbindare, aktivt D-vitamin och cinacalcet skulle kunna registreras. Utvecklingen är dynamisk på detta område, och möjligen kommer registreringen i framtiden att bli mer omfattande. Redan nu har vi standardiserings- och rapporteringsproblem när det gäller PTH. Dessa problem är än större när det gäller kalk, i synnerhet om detta skall anges som albuminkorrigerat kalk, vilket är det som allmänt gäller i riktlinjer och vetenskaplig litteratur.

5.1 HD

Kraven på kontroll av patienternas fosfat- och PTH-nivåer har alltså ökat. Nedan visas hur fosfat och PTH ligger i riket och i de olika regionerna.

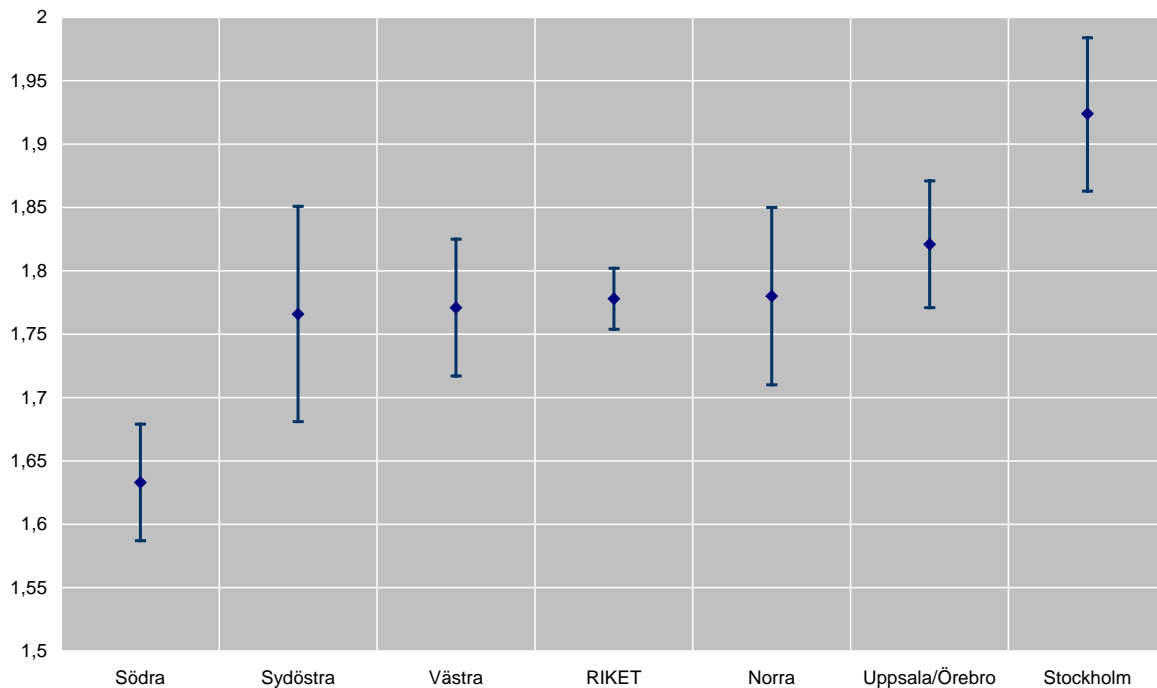


Fig 29. Fوسفات (mmol/L) för samtliga HD-patienter

Två av regionerna har ett medelvärde över 1,8 mmol/L, vilket i praktiken betyder att mer än hälften av patienterna ligger över det nuvarande högsta rekommenderade värdet.

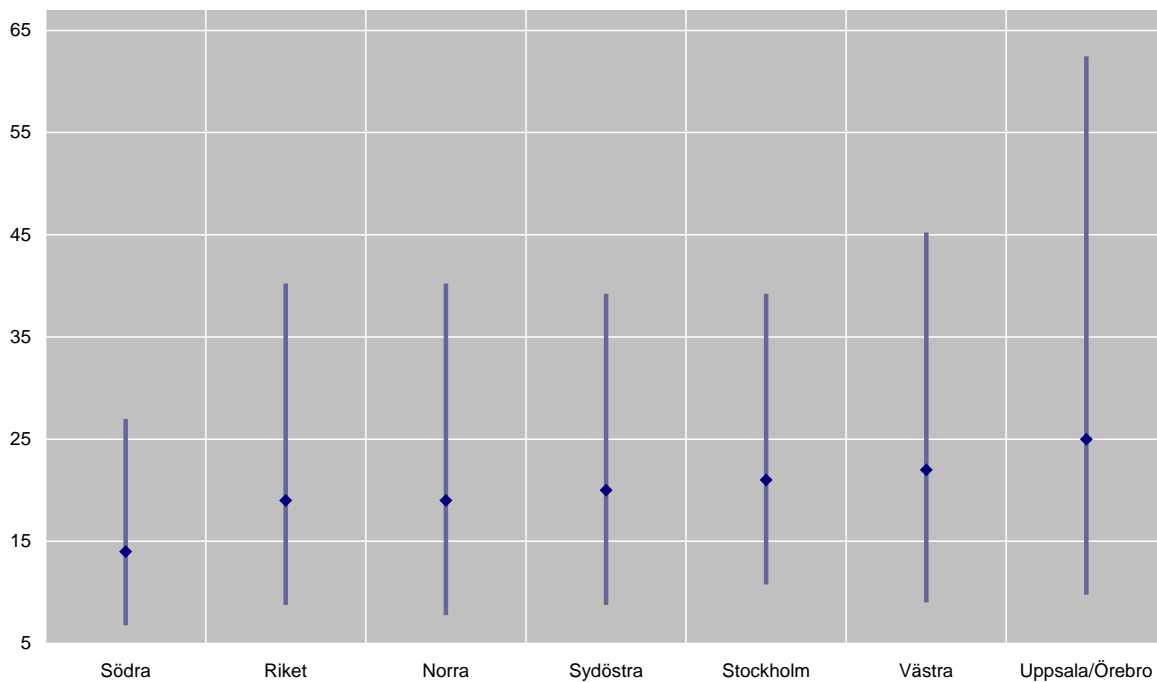


Fig 30. PTH (pmol/L) för samtliga HD-patienter [Median och interkvartilavstånd¹]

Figuren medger inte några slutsatser om skillnader mellan regionerna, men en formell statistisk testning av data (Kruskal-Wallis test) ger höggradig signifikans för skillnad mellan regionerna, $P < 0,0001$.

¹ PTH-värdena visas som medianvärden och interkvartilavstånd därför att fördelningen av PTH-värdena är sned, med en lång svans mot höga värden och därför att det bland dessa höga värden (över tredje kvartilen) finns en del värden som av allt att döma sannolikt felaktigt har registrerats i sorten pg/L. Det kan givetvis inte uteslutas att det inom interkvartilavståndet också finns enstaka värden i sorten pg/L.

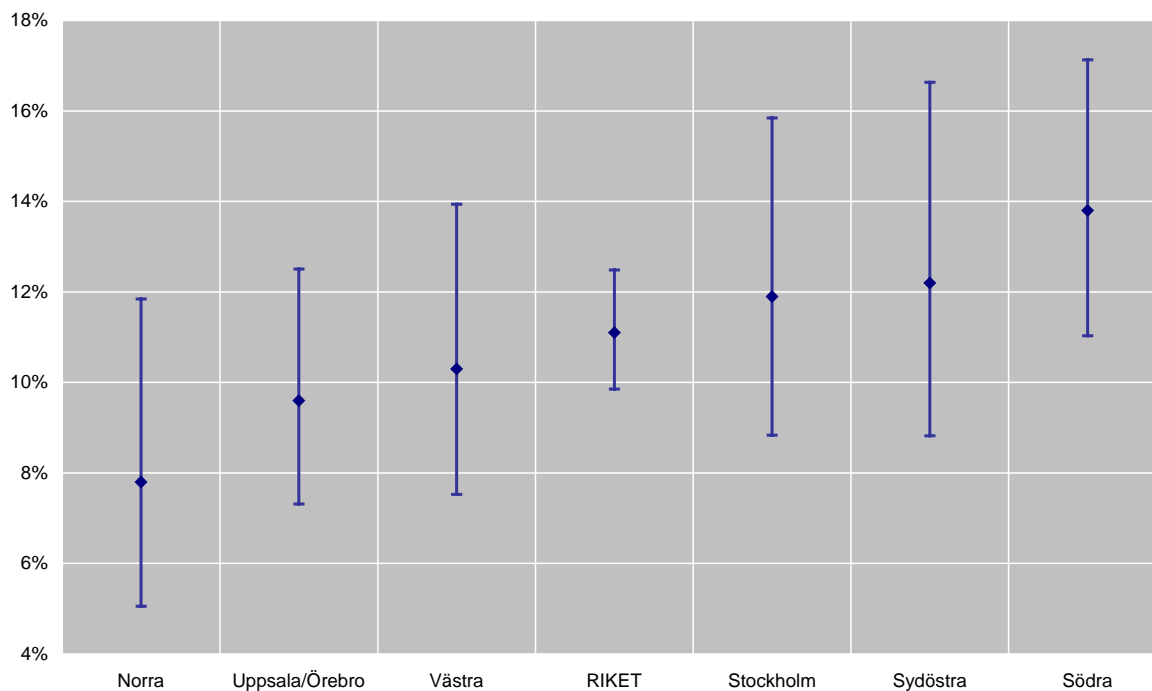


Fig 31. Andel av HD-patienterna som uppfyller K/DOQI: s kriterier för PTH (16,5 – 33 pmol/L) och Fosfat (1,1 – 1,8 mmol/L)

5.2 PD

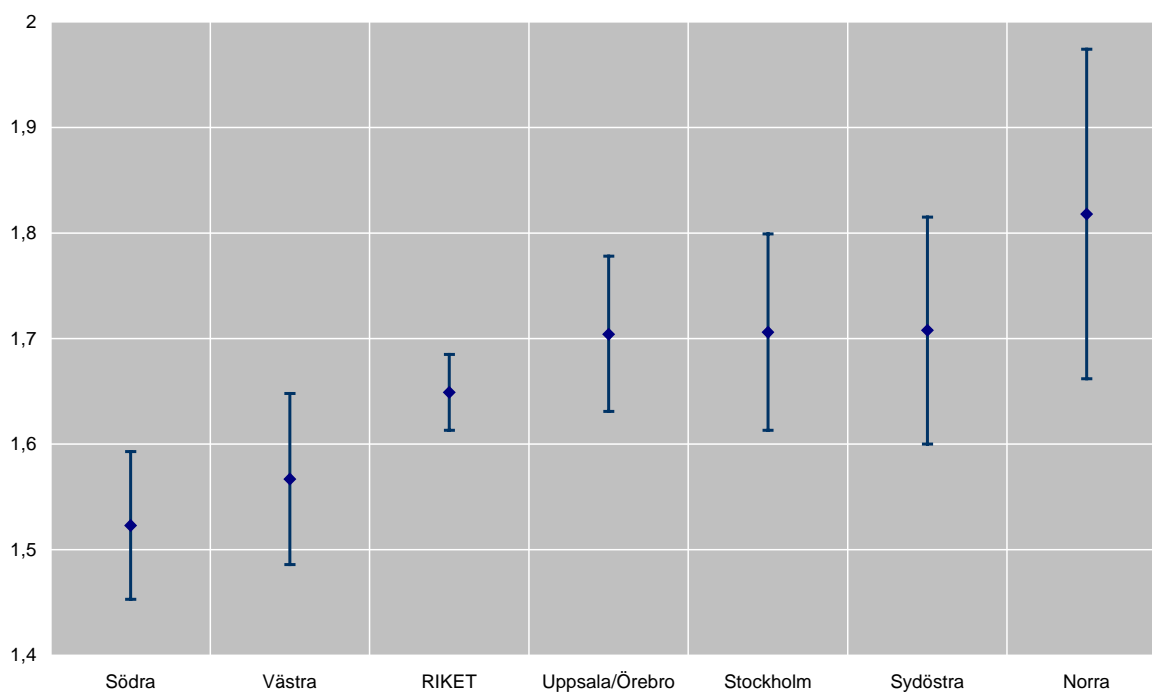


Fig 32. Fosfat (mmol/L) för samtliga PD-patienter

Södra regionen har ett lägre medelvärde än resten av landet.

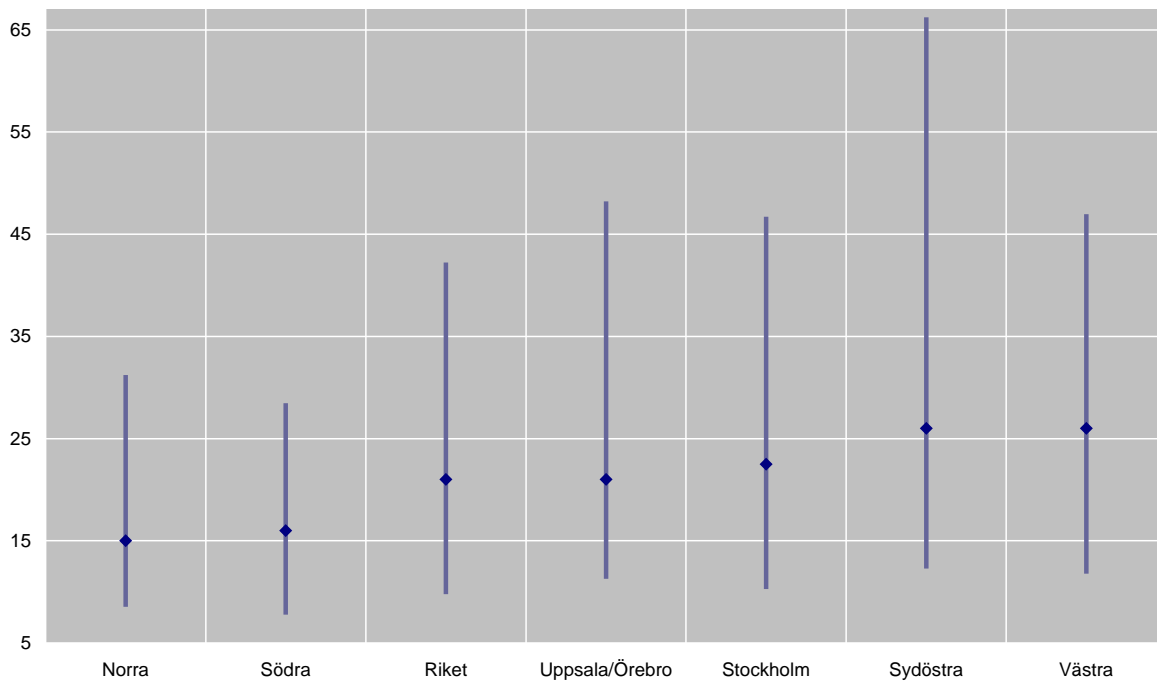


Fig 33. PTH (pmol/L) för samtliga PD-patienter [Median och interkvartilavstånd]

Liksom i HD-populationen visar Kruskal-Wallis test att det finns högrgradigt signifikanta skillnader mellan regionerna ($P=0,0005$).

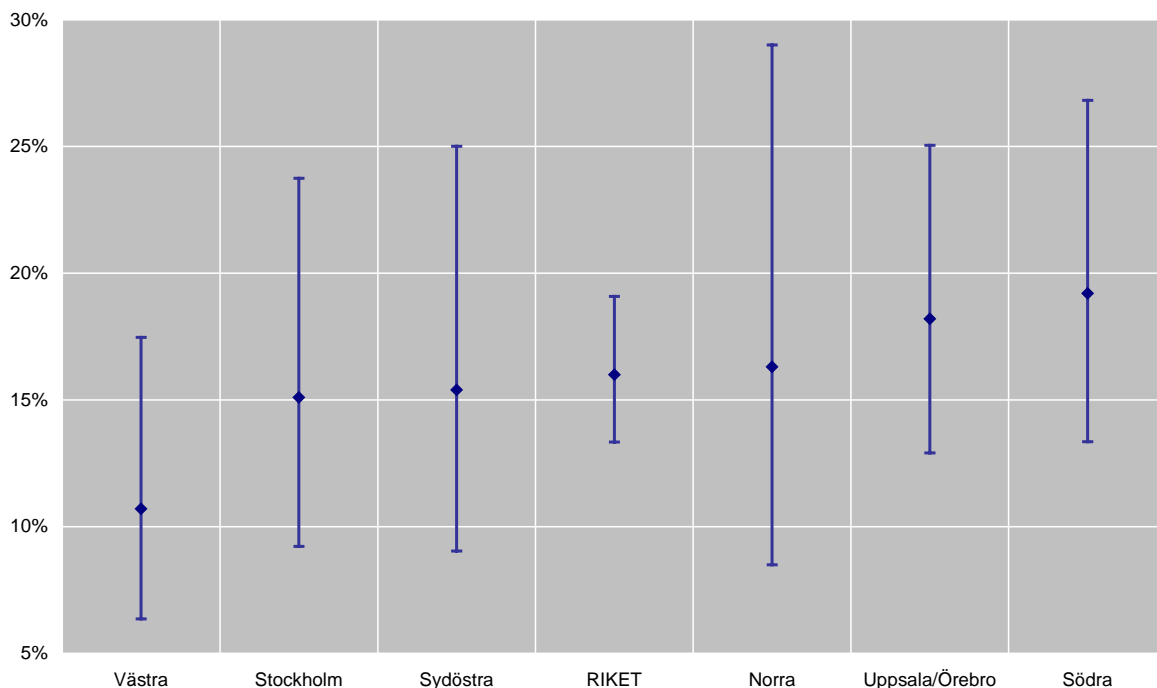


Fig 34. Andel av PD-patienterna som uppfyller K/DOQI:s kriterier för PTH (16,5 – 33 pmol/L) och Fosfat (1,1 – 1,8 mmol/L)

5.3 Kommentarer

I motsats till vår förmåga att uppnå målen för adekvat dialysdosering, som belystes i föregående avsnitt, och förmågan till framgångsrikt anemibehandling, som avhandlas i nästa avsnitt, är situationen dystert när det gäller fosfat och PTH. Klart definierade nationella riktlinjer på

området saknas i nuläget. Liksom på många andra områden är K/DOQI: s riktlinjer tongivande [37]. Av alla områden där riktlinjer finns är målen avseende fosfat och PTH (och därmed sammanhängande mål för kalk och kalk-fosfat-produkt) de som är svårast att uppnå [38].

Detta förbättringsutrymme har identifierats av läkemedelsindustrin. Under senare år har två nya fosfatbindare introducerats. Sevelamer (Renagel®) godkändes år 2000 och lantanum (Fosrenol®) har nyligen godkänts. Ett sedan flera år i USA godkänt aktivt D-vitamin-preparat, paricalcitol (Zemplar®), som ger mindre hypercalcemi än de tidigare preparaten, har också nyligen godkänts. Slutligen har en helt ny typ av läkemedel, ett s.k. calcimimetikum, cinacalcet (Mimpara®) också tillkommit under det senaste året.

Hur dessa nya – effektivare och dyrare – läkemedel bäst används och hur detta skall avvägas mot kompletterande eller alternativa behandlingsåtgärder, som fler och/eller längre dialyser, bättre följsamhet med dietråd och/eller paratyroidektomi, är frågor som inte kan besvaras än på ett antal år.

6 Anemi och anemibehandling

Efter det att erythropoetin (EPO) blev tillgängligt som läkemedel i slutet av 1980-talet har detta läkemedel – och senare ett likvärdigt preparat, darbepoetin – både beroende på sin effektivitet och beroende på de kostnader som den breda användningen lett till, studerats flitigt. Dialyspatienter har en relativ brist på erythropoetin. Denna brist är den dominerande anledningen till den anemi som (obehandlade) dialyspatienter regelmässigt drabbas av. Behandling med ESL¹ kan återställa dialyspatienternas blodvärde till väsentligen normala nivåer.

Det har under de senaste tio-femton åren förts en diskussion om huruvida s.k. partiell korrektion (dvs. till värden på t.ex. 110 – 130 g/L), eller s.k. full korrektion (till normala värden, t.ex. 135 – 150 g/L) är att föredra. Vilken slutsats man kommer fram till i denna fråga får stora ekonomiska konsekvenser, eftersom epo-doseringen måste ökas kraftigt för att normalisera blodvärdena. Flera studier visar att det i princip åtgår dubbelt så mycket ESL för normalisering som för partiell korrektion [39-41]. Endast en studie har varit dimensionerad för att utvärdera effekt på mortalitet vid olika Hb-nivåer [39]. Studien, som endast inkluderade hemodialyspatienter med kardiovaskulär sjukdom, avbröts p.g.a. utebliven behandlingseffekt. Nordamerikanska och europeiska riktlinjer avråder därför från behandling till normala Hb-värden hos patienter med kardiovaskulär sjukdom.

Andra studier har inte kunnat påvisa positiva effekter på kardiovaskulära parametrar såsom vänsterkammarhypertrofi vid normalisering av blodvärdet. Däremot har flera studier med olika metoder för att mäta livskvalitet funnit statistiskt signifikant förbättrade värden vid normalt Hb. Den kliniska betydelsen av dessa resultat är dock oklar.

I våra nuvarande nationella riktlinjer (som är under revision i skrivande stund) rekommenderas att epobehandlade patienter bör ha Hb mellan 110 – 130 g/L

6.1 Järn

En av de viktigaste anledningarna till att behandling med EPO inte ger förväntad effekt är brist på tillgängligt järn. Det finns ingen allmänt tillgänglig och samtidigt tillförlitlig metod att avgöra om den enskilde patienten har adekvata järnförråd. Både ferritin och järnmättnad (TSAT) har bristfällig sensitivitet och specificitet. Nyare metoder är under utveckling.

¹ Epoetin och darbepoetin, samt nya läkemedel med likartad verkningsmekanism går numera under ett flertal olika samlingbeteckningar, på svenska föreslås ESL, erythropoesstimulerande läkemedel.

Nedan visas vilka strategier som används för bestämning av patienternas järnstatus.

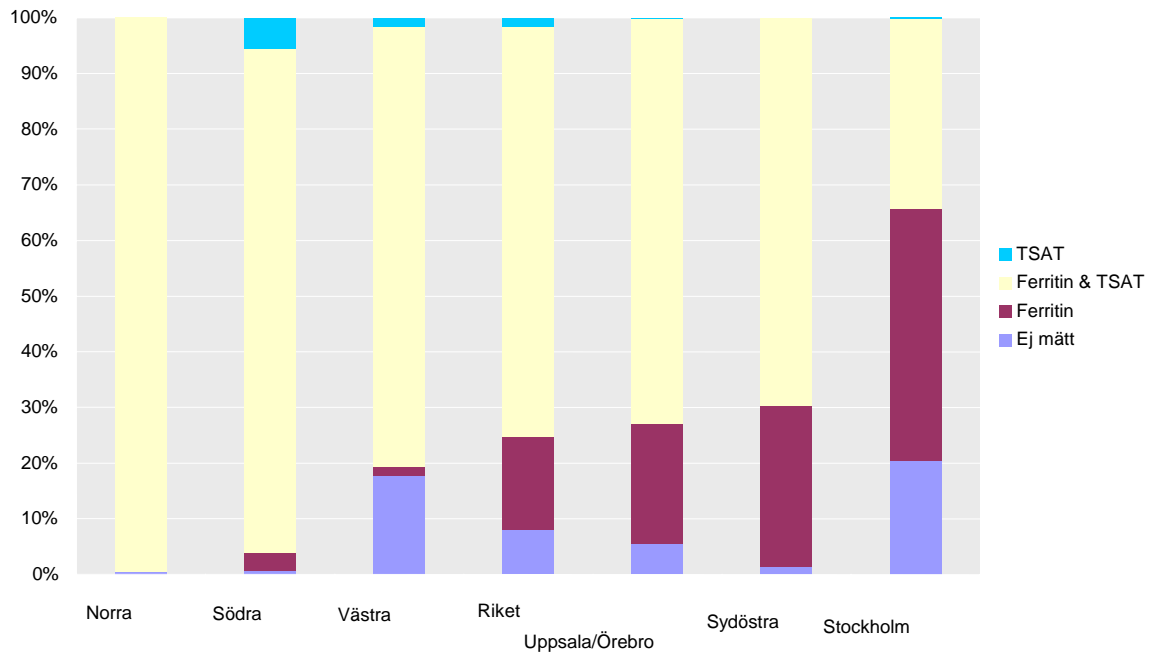


Fig 35. Användning av olika mätmetoder för järnstatus, HD-patienter

I delar av landet används andra metoder än ferritin och TSAT, t.ex. mätning av andel hypokroma röda blodkroppar, en metod vars användbarhet är vedertagen, men där tillgängligheten är beroende av vilken utrustning de kliniskt kemiska laboratorierna har. Regioner med påtaglig andel "Ej mätt" i ovanstående figur använder sig sannolikt i betydande grad av dessa metoder.

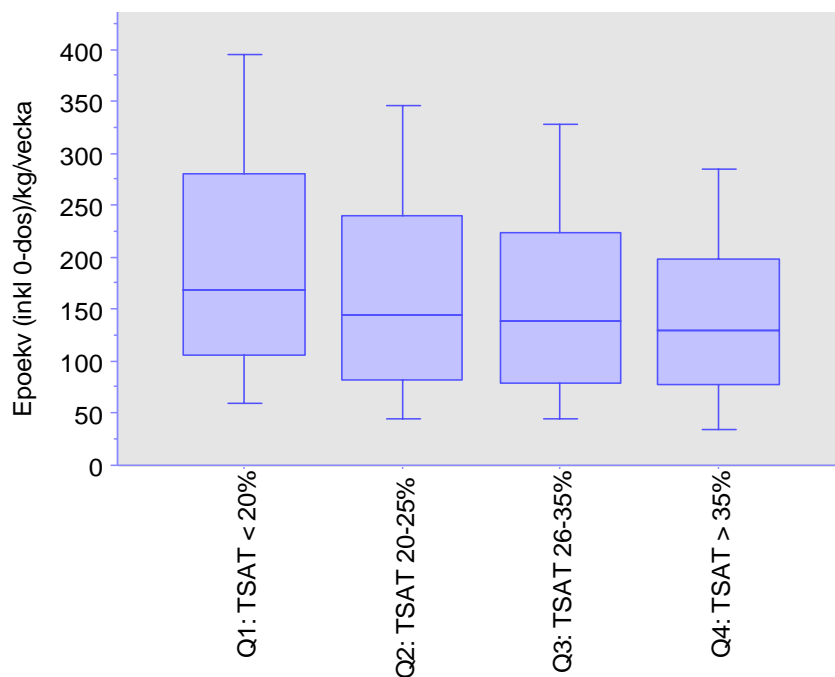


Fig 36. Dos av epo-ekvivalenter¹ per kg/vecka per kvartil järnmättnad, HD-patienter

¹ Omvandlingsfaktorn för ett µg darbepoetin till E epoetin är satt till 200 i dessa jämförelser.

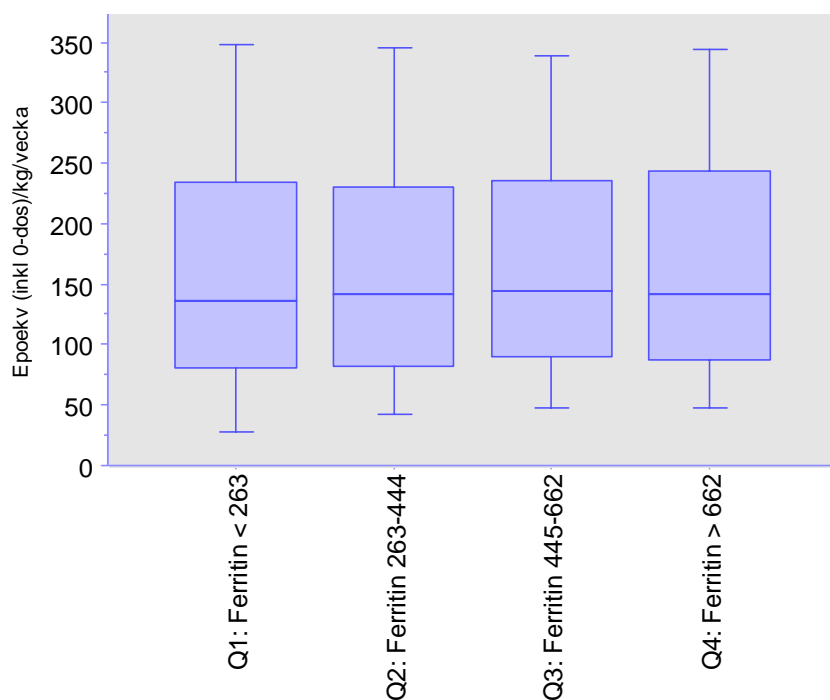


Fig 37. Dos av epo-ekvivalenter per kg/vecka per kvartil ferritin, HD-patienter

Figurerna 36 och 37 visar att järnmättnad (ANOVA $P < 0,0001$), men inte ferritin (ANOVA $P = 0,42$), är associerat till vilken epodos som används.

6.2 Användning av epoetin och darbepoetin

	HD		PD	
	Antal	Procent	Antal	Procent
Darbepoetin alfa	653	28,0	161	24,3
Epoetin alfa & beta	1505	64,6	373	56,3
Epoetin & Darbepoetin	44	1,9	27	4,1
Ej ESA	124	5,3	90	13,6
Uppgift saknas	3	0,1	11	1,7
Total	2329	100,0	662	100,0

Tabell 3. Fördelning av ESL-användning i landet, uppdelat på HD och PD

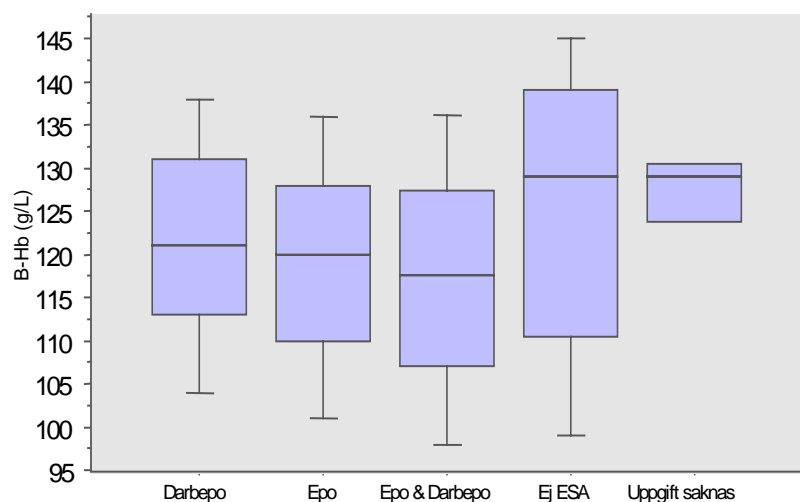
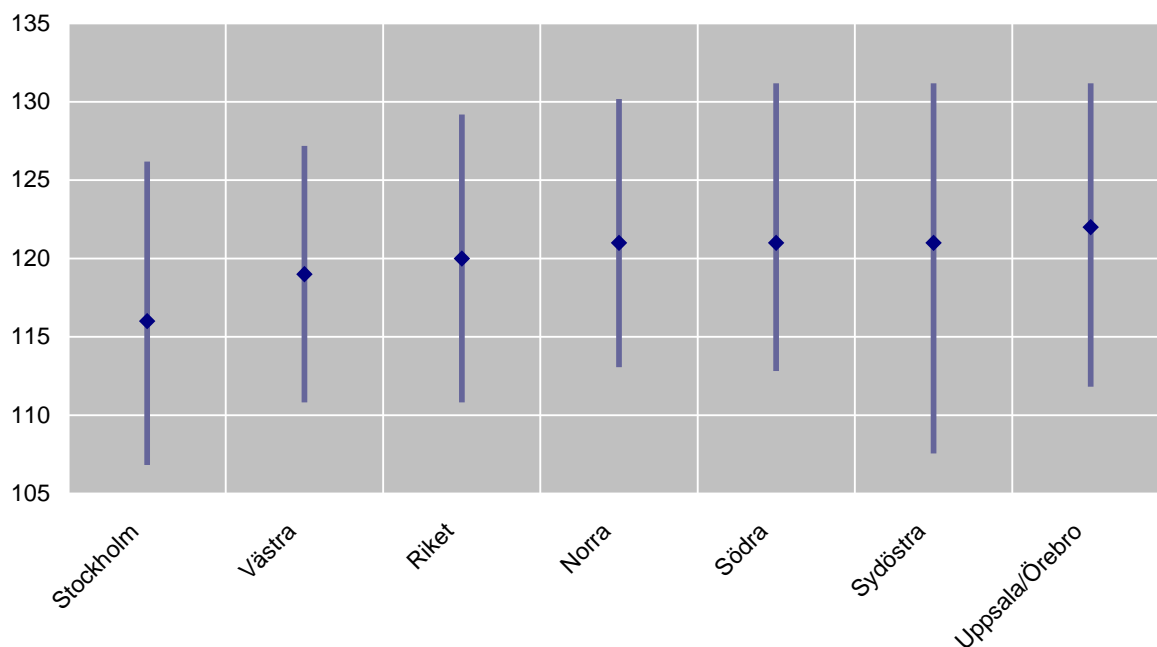


Fig 38. Hb-värden i olika behandlingsgrupper i HD

Figuren utgör en nyttig påminnelse om vilka tolkningssvårigheter som kan uppstå när undersökningar görs med tvärsnittsmetodik. De storleksmässigt dominerande grupperna av patienter som får darbepoetin och epoetin har Hb-värden där cirka 50 procent finns i det rekommenderade målområdet. Gruppen som – vid tvärsnittsundersökningen – inte får något ESL består rimligen dels av ett antal patienter där ESL tillfälligt är utsatt, pga. att Hb-värdet gått upp för mycket, och dels av det lilla antal patienter som spontant har höga/normala Hb-värden. Hur dessa båda andelar fördelar sig går inte att utläsa ur data. Varför ett par procent av HD-populationen uppges ha behandling med både darbepoetin och epoetin är svårförklarat.

6.3 HD



Figur 39. Hb i g/L [median och interkvartilavstånd]

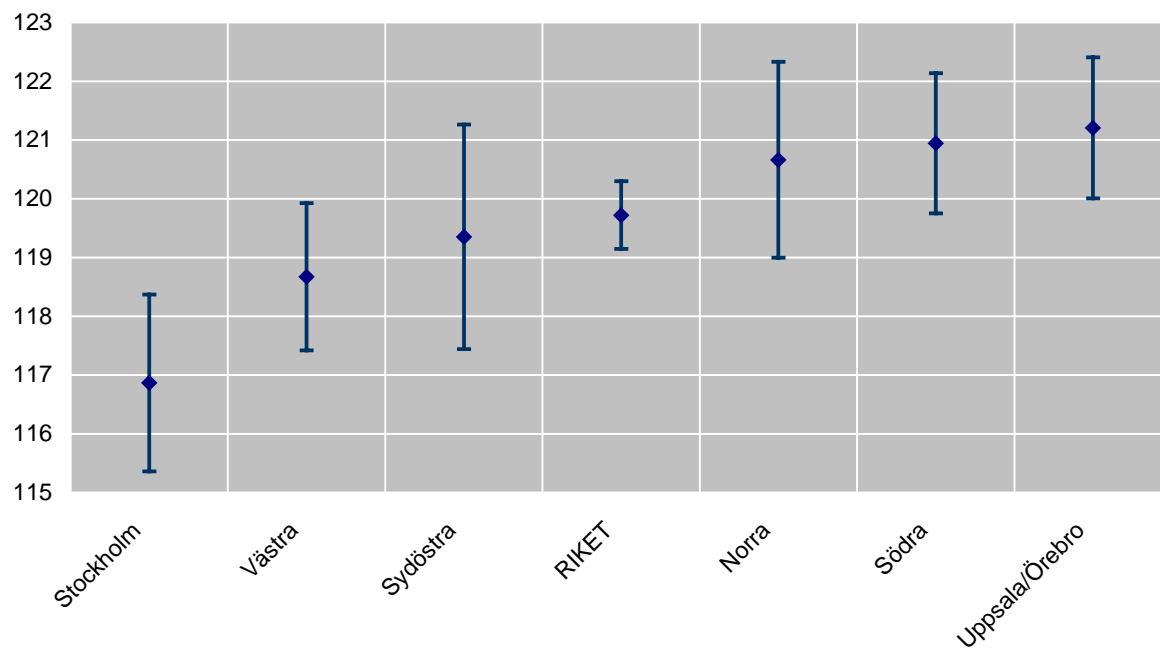


Fig 40. Hb [medelvärde med 95 % CI] samtliga HD-patienter

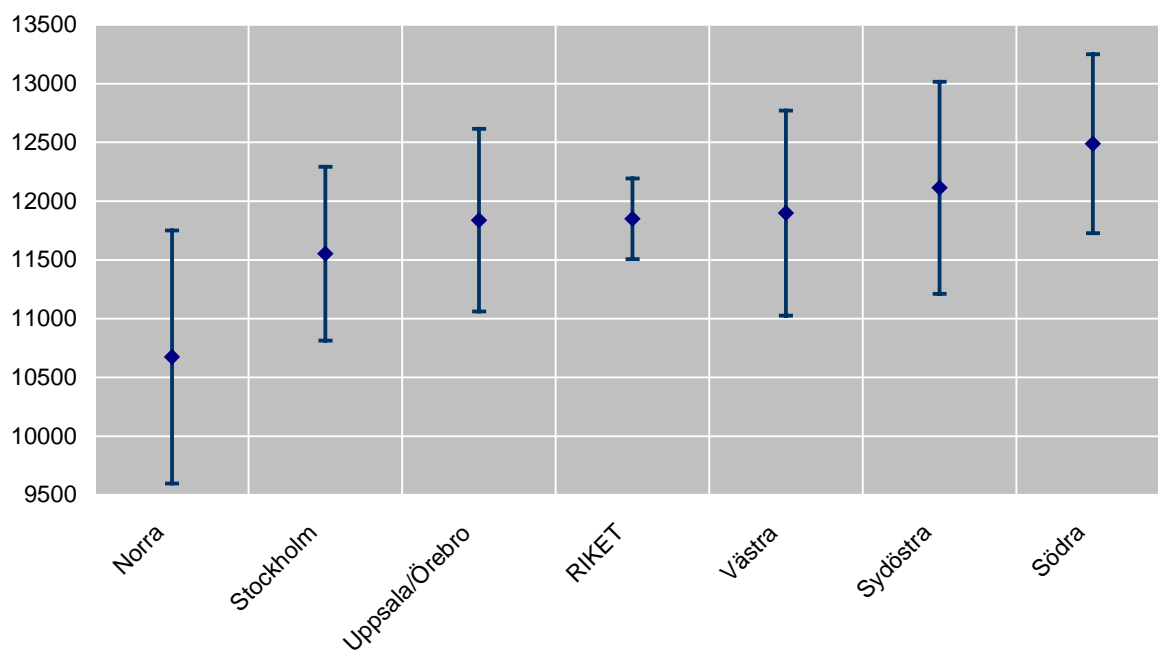


Fig 41. Total dos epo-ekvivalenter per vecka (inkl nolldos¹)

¹ Nolldos betyder att patienten vid registreringstillfället inte behandlades med epo.

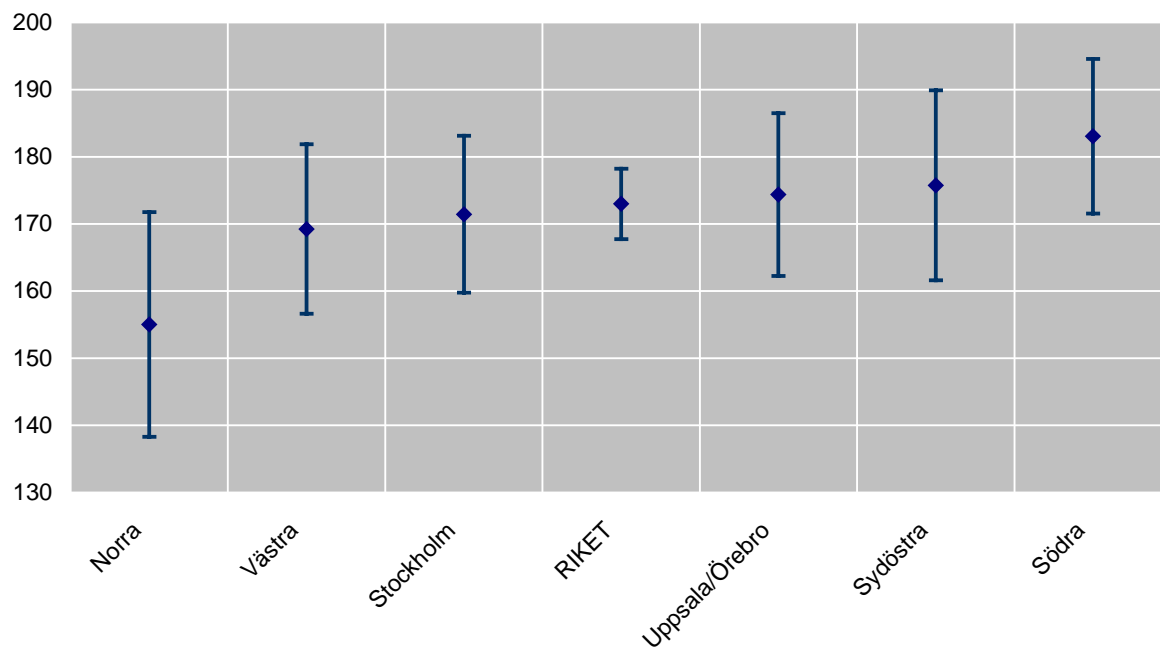


Fig 42. Epo-ekvivalenter per kg/vecka (inkl nollidos)

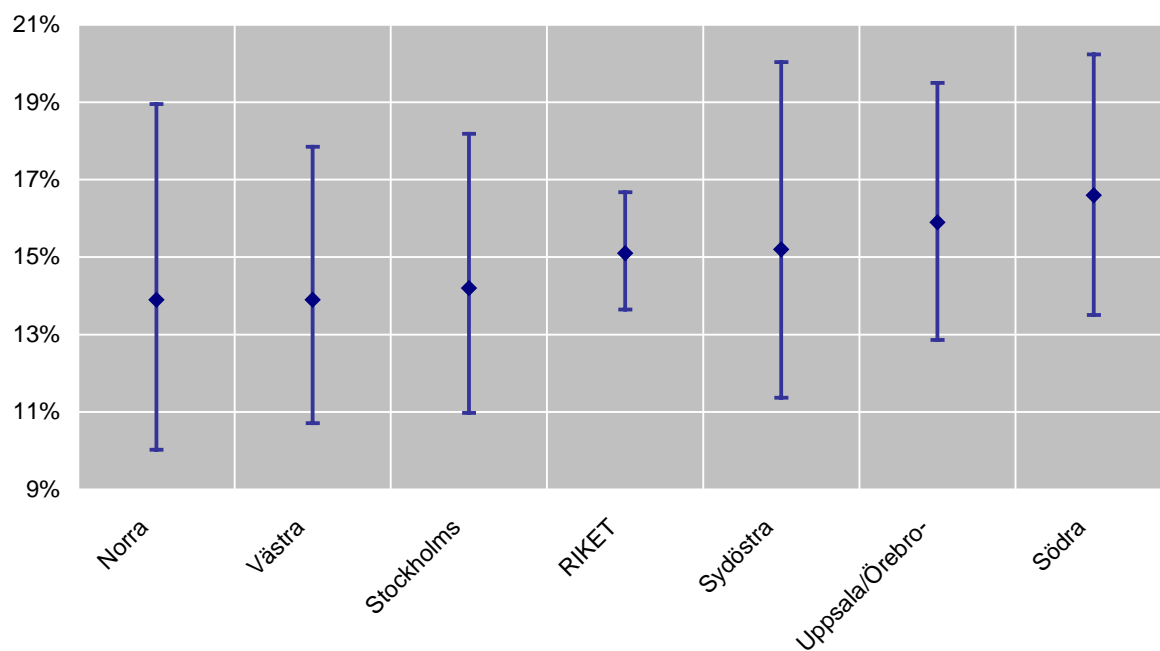
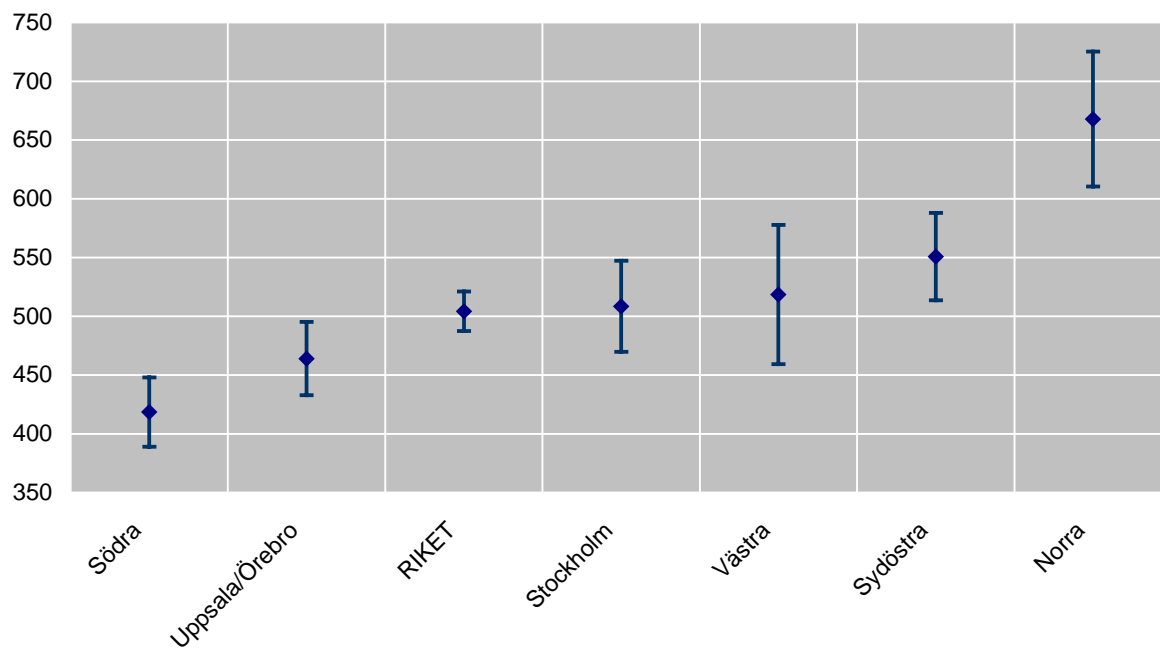
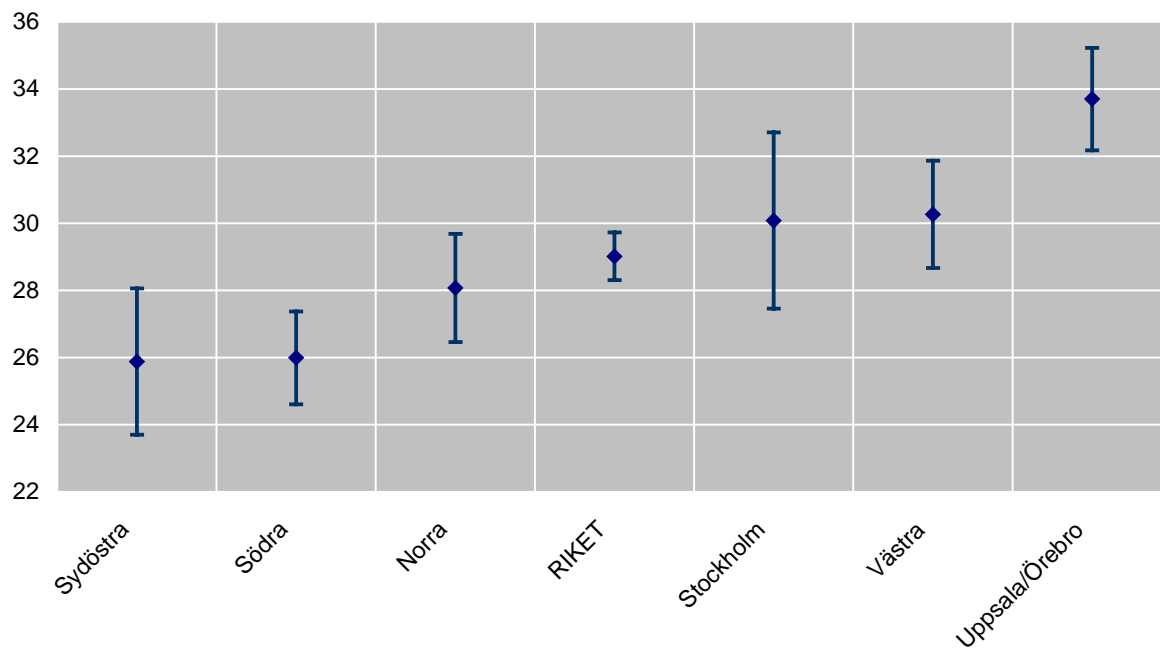


Fig 43. Andel patienter med veckodos över 300 E epoetin eller 1,5 µg darbepoetin/kg¹

¹ En vanligt förekommande definition på s.k. eporesistens

**Fig 44. Ferritin µg/L****Figur 45. Järnmättnad (TSAT) i procent**

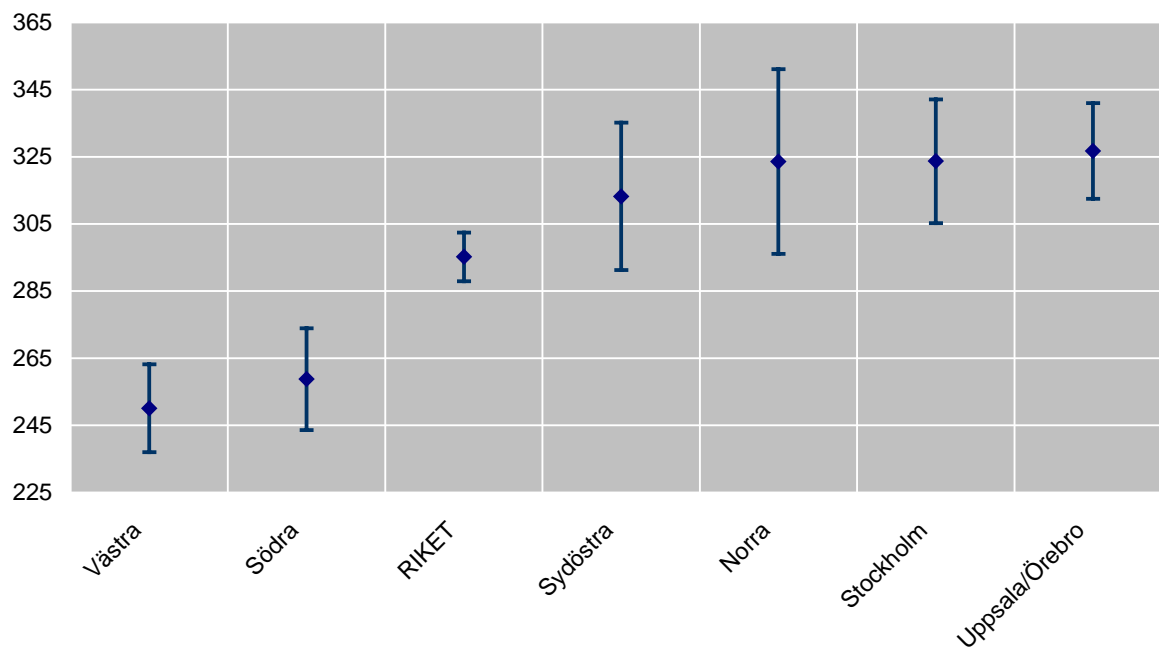


Fig 46. Totaldosering av intravenöst järn (mg Fe²⁺) per fyra veckor

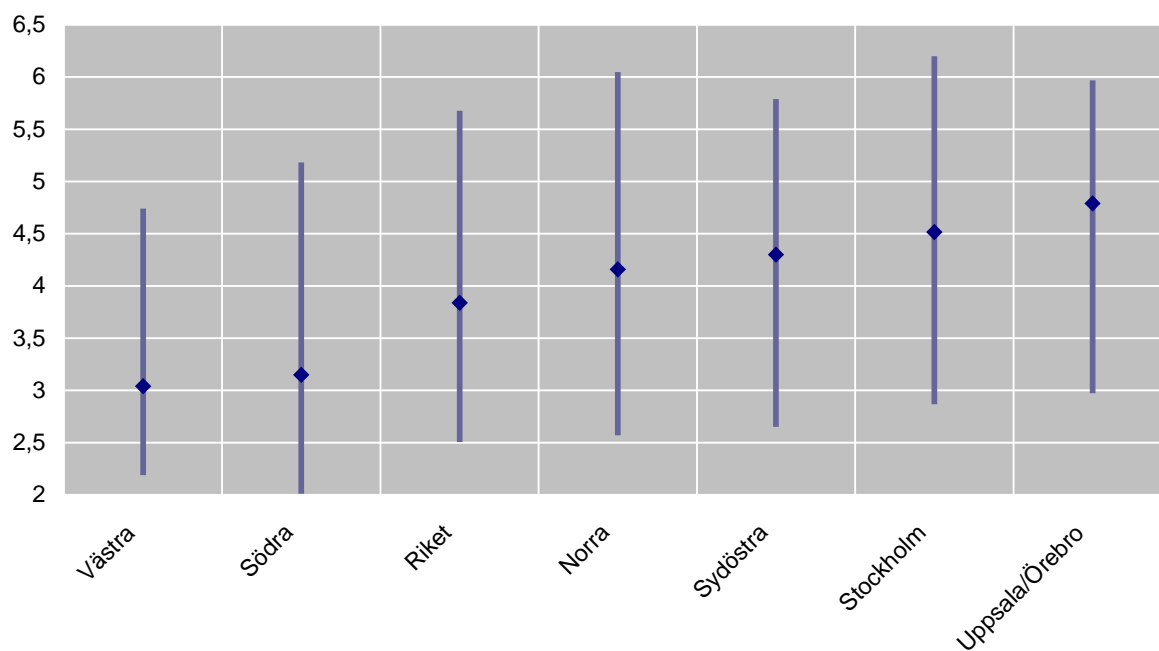


Fig 47. Dosering av intravenöst järn (mg Fe²⁺) per kg per fyra veckor [median och interkvartilavstånd]

Det tycks – föga förvånande – finnas ett samband mellan hur mycket intravenöst järn som ges och vilken järnmättnad patienterna har även på regional nivå. Däremot ses inte detta samband mellan järnbehandling och ferritinvärde. Rimligen beror detta på att en betydande del av de höga ferritinvärdena som ses i HD-populationen orsakas av inflammation.

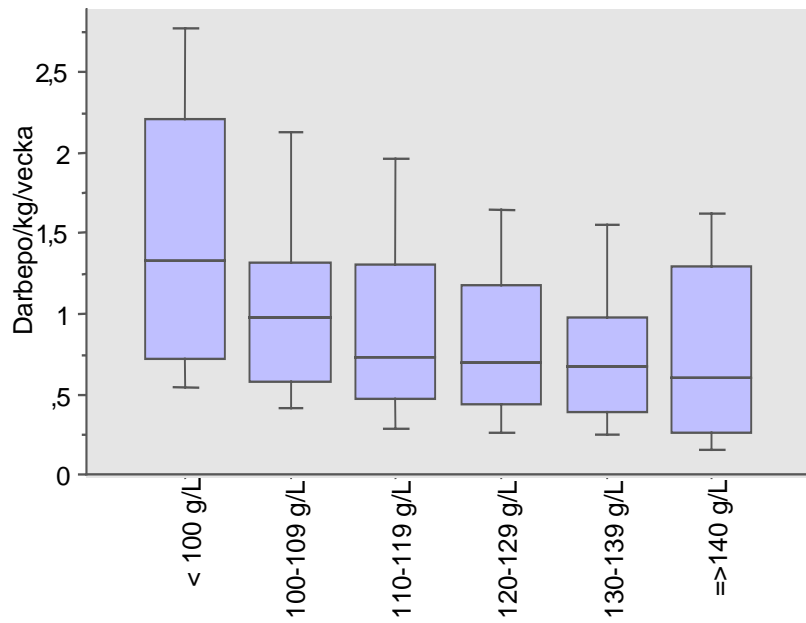


Fig 48. Darbepoetin per kg per vecka i olika Hb-grupper

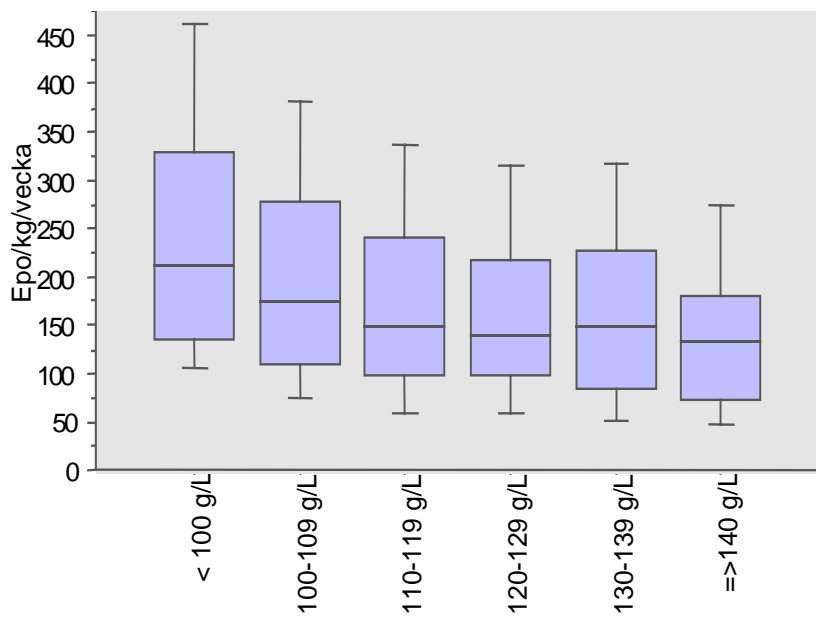


Fig 49. Epoetin per kg per vecka i olika Hb-grupper

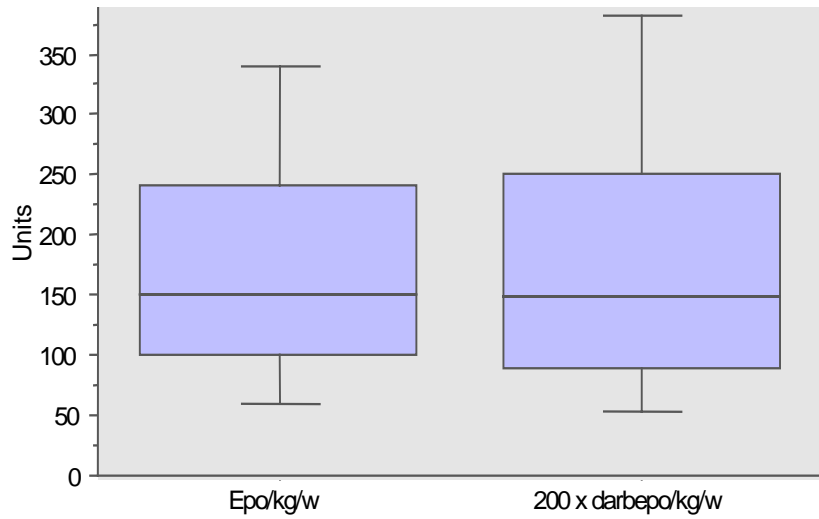


Fig 50. Jämförelse av epoetin- och 200 x darbepoetin-dos per kg per vecka

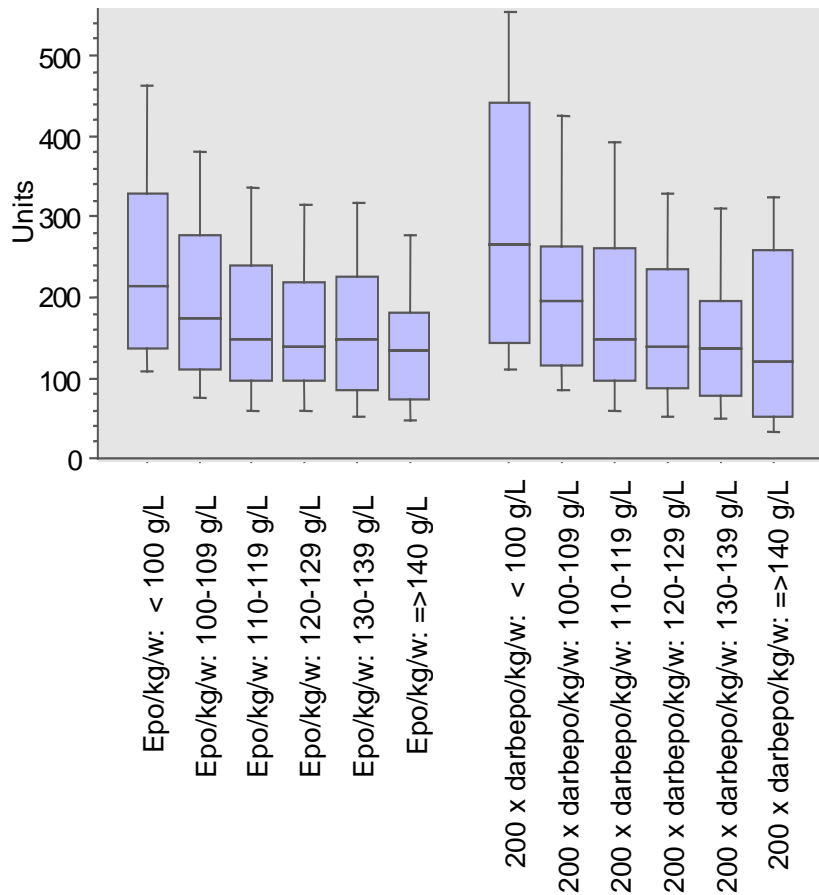


Fig 51. Epoetin- och darbepoetindoser vid olika Hb-nivåer

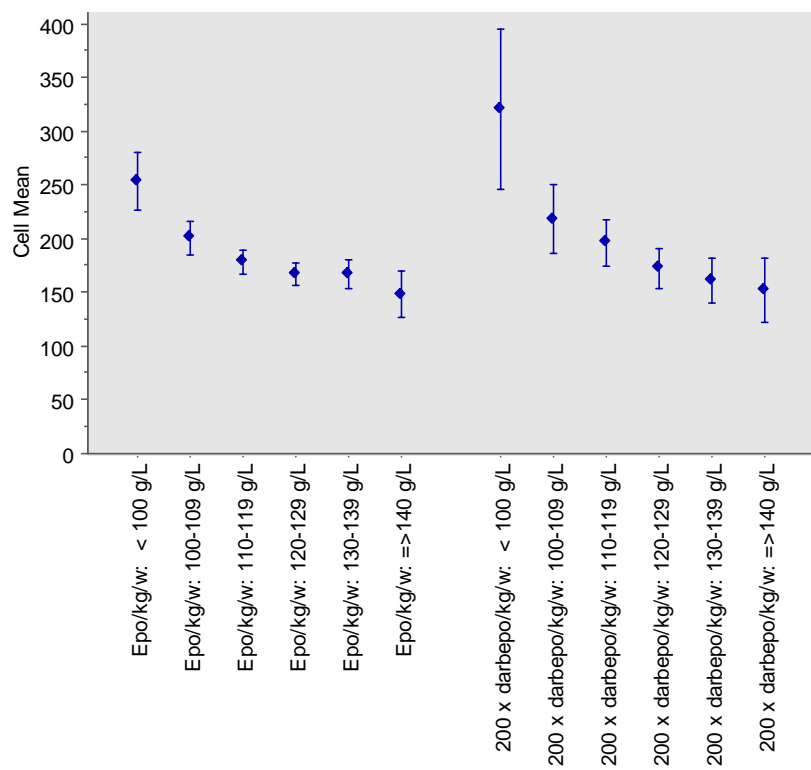


Fig 52. Epoetin- och darbepoetindoser vid olika Hb-nivåer [medelvärden och 95 % CI]

	<i>Medelv.</i>	<i>SD</i>	<i>Antal</i>	<i>Geom. Medelv.</i>	<i>Medianv.</i>
Epo/kg/w, alla Hb-grupper	181	117	1507	147	151
Epo/kg/w, < 100 g/L	253	155	127	212	212
Epo/kg/w, 100-109 g/L	201	117	217	169	174
Epo/kg/w, 110-119 g/L	179	114	402	145	149
Epo/kg/w, 120-129 g/L	167	107	432	136	139
Epo/kg/w, 130-139 g/L	167	106	245	132	149
Epo/kg/w, =>140 g/L	148	96	79	120	132
Darbepo/kg/w, alla Hb-grupper	0,94	0,71	657	0,72	0,74
Darbepo/kg/w, < 100 g/L	1,60	1,07	34	1,29	1,33
Darbepo/kg/w, 100-109 g/L	1,09	0,75	83	0,90	0,97
Darbepo/kg/w, 110-119 g/L	0,98	0,74	184	0,75	0,74
Darbepo/kg/w, 120-129 g/L	0,86	0,63	176	0,67	0,70
Darbepo/kg/w, 130-139 g/L	0,81	0,58	121	0,63	0,68
Darbepo/kg/w, =>140 g/L	0,76	0,55	56	0,55	0,59
Omvandlingsfaktor, alla Hb-grupper	192			203	204
Omvandlingsfaktor < 100 g/L	158			164	159
Omvandlingsfaktor 100-109 g/L	184			188	179
Omvandlingsfaktor 110-119 g/L	182			194	202
Omvandlingsfaktor 120-129 g/L	193			203	199
Omvandlingsfaktor 130-139 g/L	206			209	220
Omvandlingsfaktor =>140 g/L	195			219	224

Tabell 4. Numeriska data motsvarande fig. 51–52¹

¹ Omvandlingsfaktorn har beräknats för medelvärde, geometriskt medelvärde och medianvärde inom varje Hb-kategori.

6.4 PD

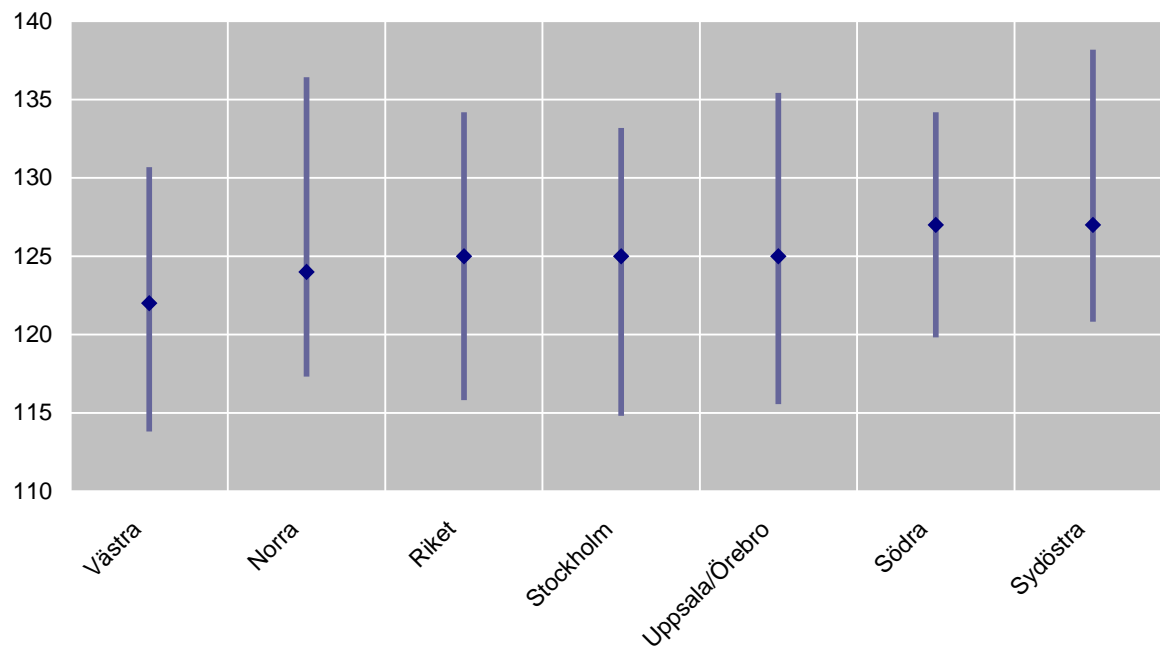


Fig 53. Hb i g/L för alla i PD [median & interkvartilavstånd]

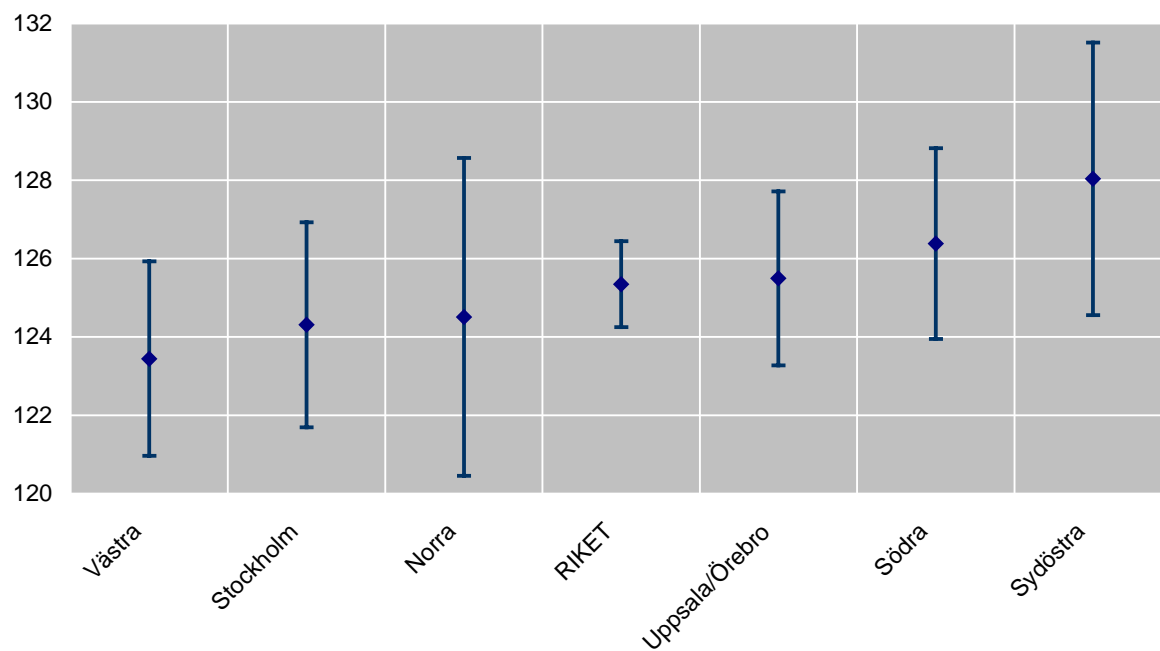


Fig 54. Medelvärden för Hb alla i PD

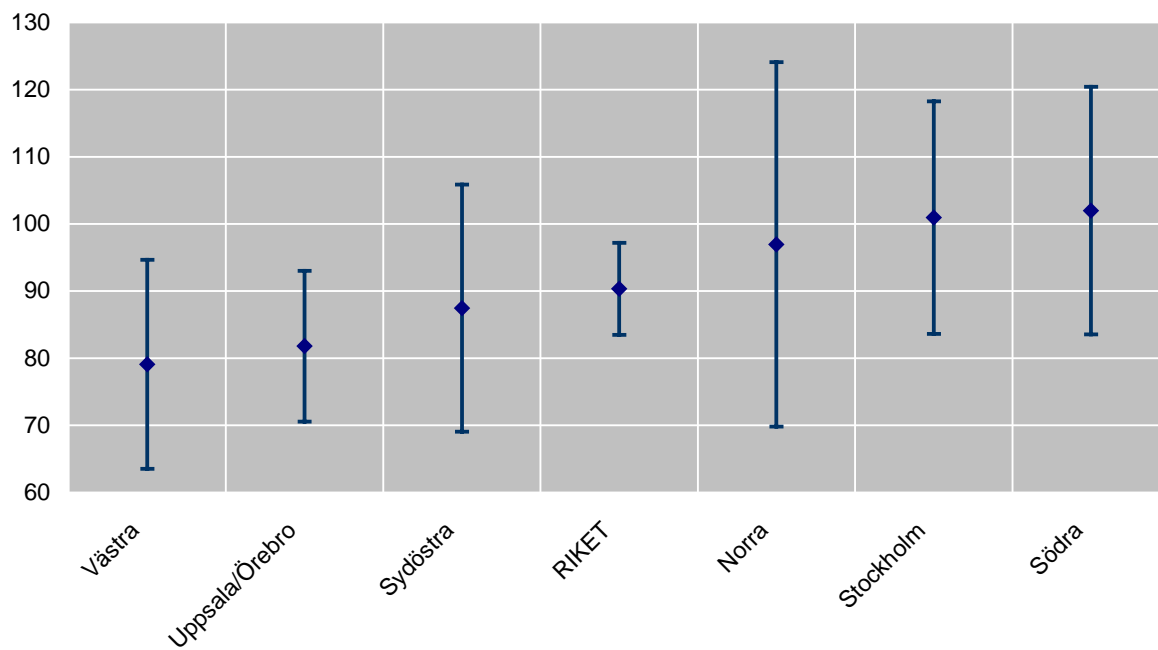


Fig 55. Total dos epoekvivalenter per vecka (inkl nollidos)

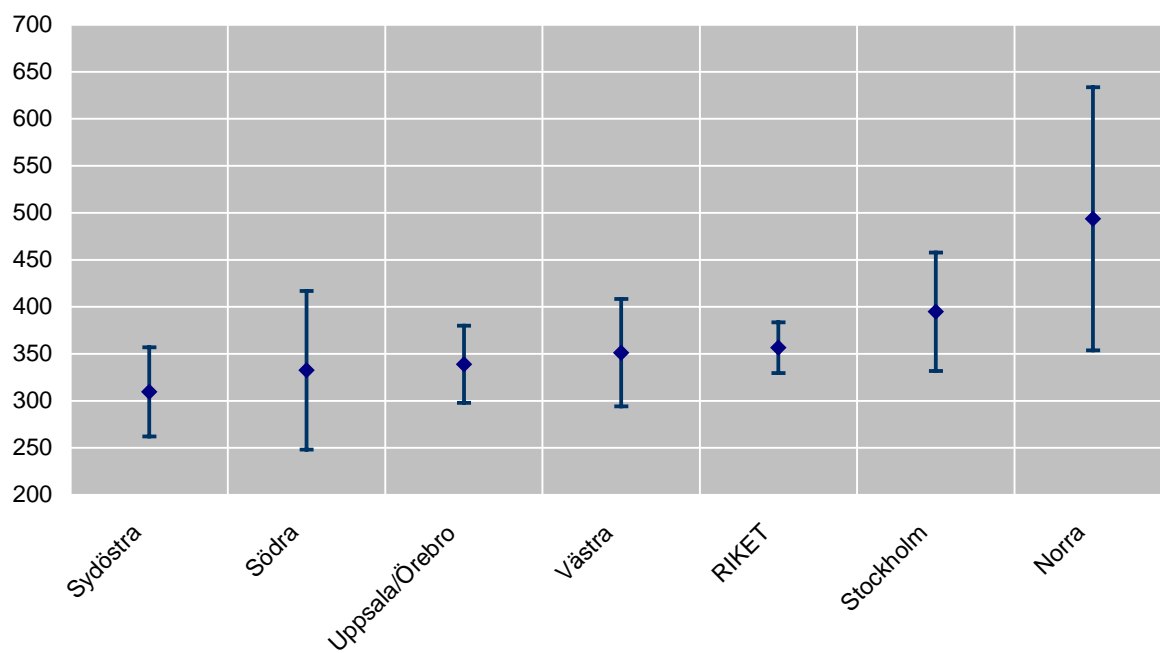
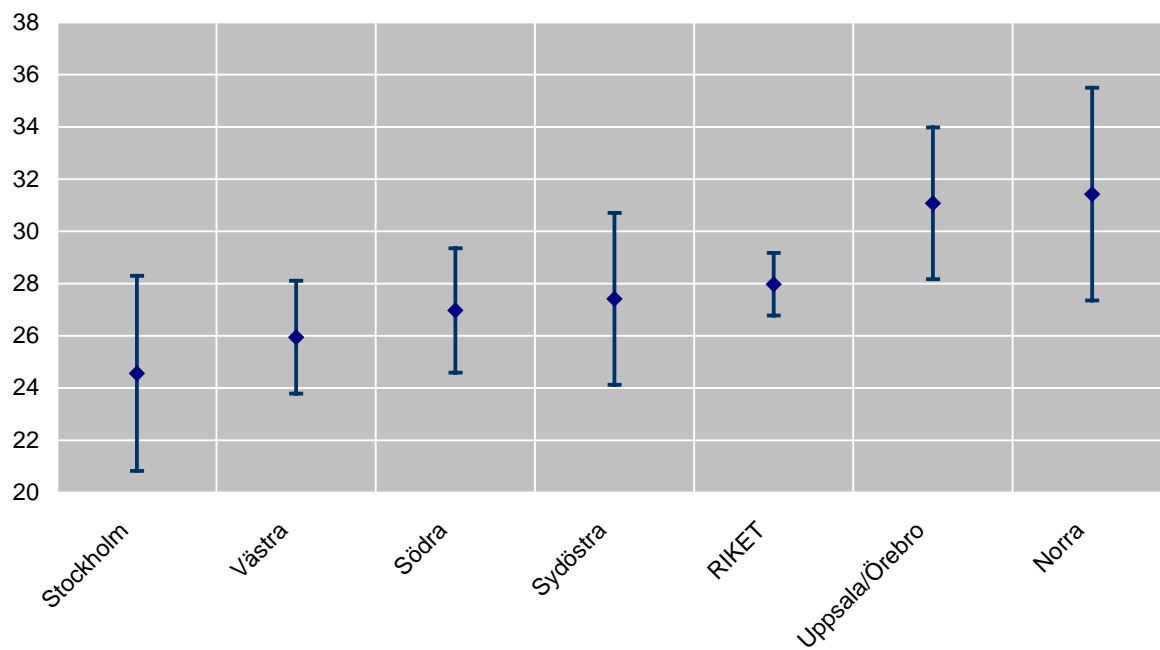
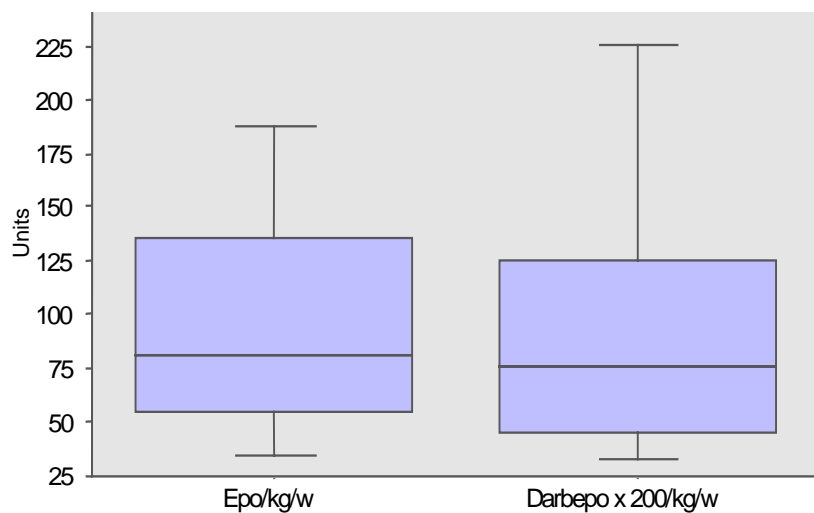


Fig 56. Ferritinvärden

**Fig 57. Järnmättnad****Fig 58. Jämförelse av epoetin- och 200 x darbepoetin-dos per kg per vecka**

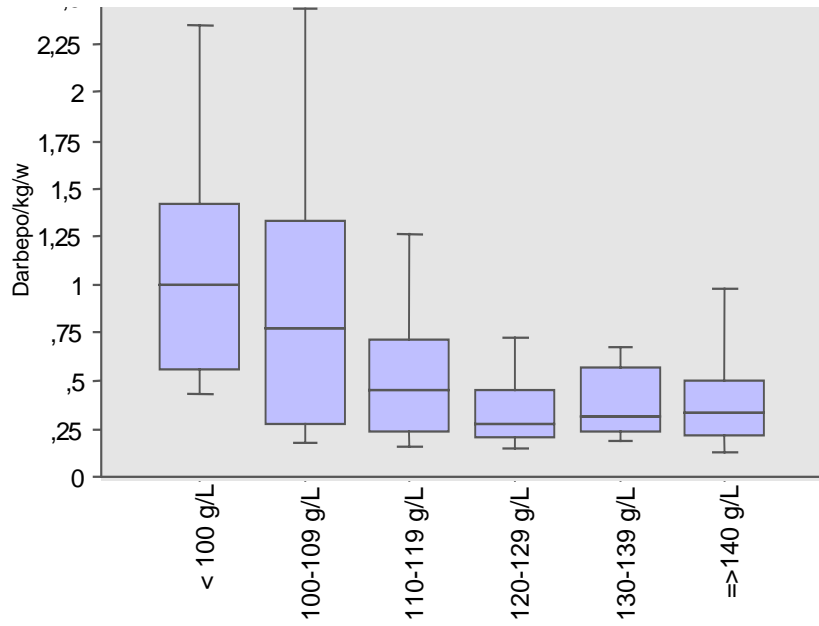


Fig 59. Darbepoetin per kg per vecka i olika Hb-grupper

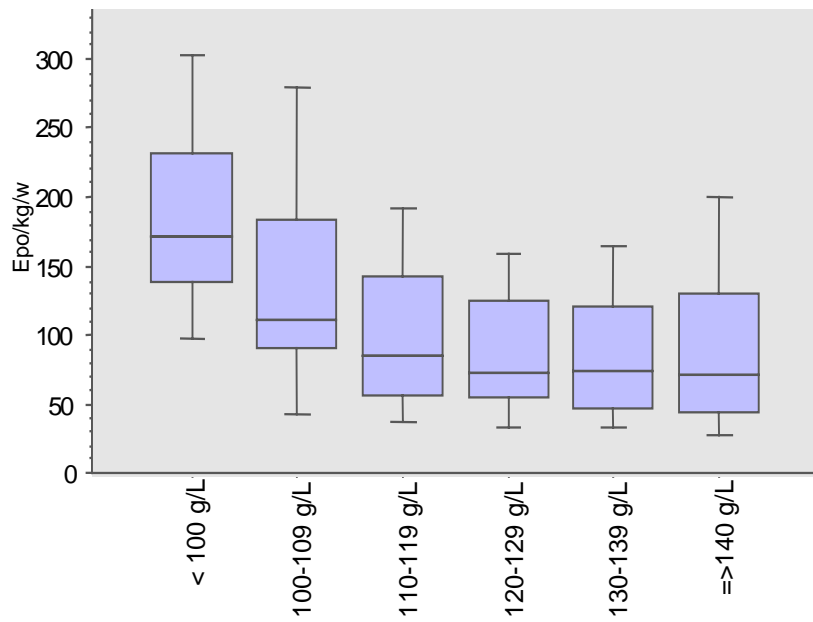


Fig 60. Epoetin per kg per vecka i olika Hb-grupper

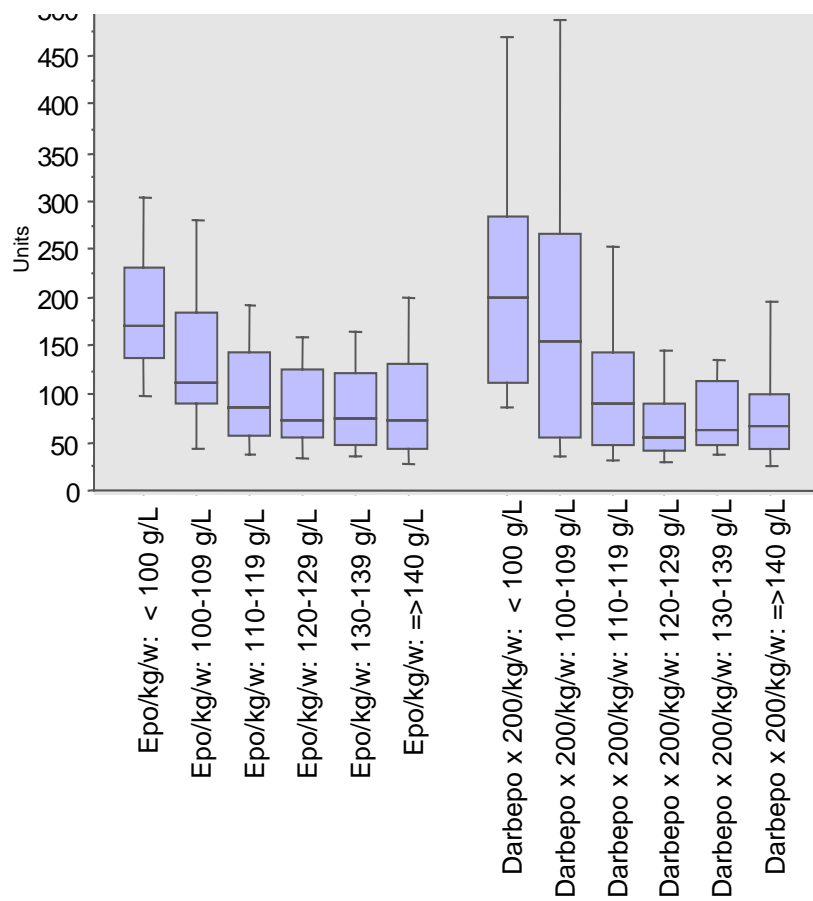


Fig 61. Epoetin- och darbepoetin doser vid olika Hb-nivåer

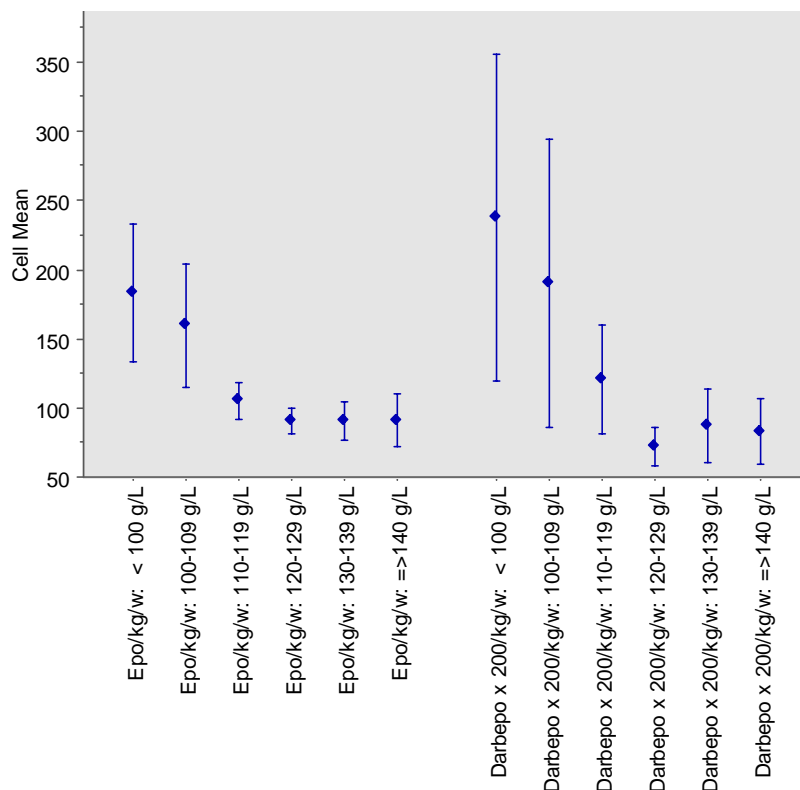


Fig 62. Epoetin- och darbepoetin doser vid olika Hb-nivåer [medelvärden och 95 % CI]

	<i>Medelv.</i>	<i>SD</i>	<i>Antal</i>	<i>Geom. Medelv.</i>	<i>Medianv.</i>
Epo/kg/w, alla Hb-grupper	103	75	392	83	81
Epo/kg/w, < 100 g/L	184	79	12	168	171
Epo/kg/w, 100-109 g/L	160	137	38	120	111
Epo/kg/w, 110-119 g/L	105	63	86	89	86
Epo/kg/w, 120-129 g/L	90	56	138	75	73
Epo/kg/w, 130-139 g/L	91	63	80	74	74
Epo/kg/w, =>140 g/L	91	59	38	74	72
Darbepo/kg/w, alla Hb-grupper	0,55	0,55	162	0,39	0,38
Darbepo/kg/w, < 100 g/L	1,19	0,98	13	0,95	1,00
Darbepo/kg/w, 100-109 g/L	0,95	0,86	13	0,60	0,78
Darbepo/kg/w, 110-119 g/L	0,60	0,53	31	0,44	0,45
Darbepo/kg/w, 120-129 g/L	0,36	0,23	45	0,30	0,28
Darbepo/kg/w, 130-139 g/L	0,44	0,40	36	0,35	0,32
Darbepo/kg/w, =>140 g/L	0,41	0,28	24	0,34	0,33
Omvandlingsfaktor, alla Hb-grupper	189			210	214
Omvandlingsfaktor < 100 g/L	155			176	171
Omvandlingsfaktor 100-109 g/L	168			199	143
Omvandlingsfaktor 110-119 g/L	174			202	190
Omvandlingsfaktor 120-129 g/L	249			250	264
Omvandlingsfaktor 130-139 g/L	207			210	234
Omvandlingsfaktor =>140 g/L	221			219	219

Tabell 5. Numeriska data motsvarande fig. 61–62

6.5 Kommentarer

SDDDB registrerar enbart två behandlingsvariabler avseende epo, typ av preparat¹ och veckodos. Således registreras varken antal dostillfällen per vecka eller administrationsväg. Registreringen ger en ögonblicksbild av vilka två huvudtyper av preparat som används och aktuell veckodos. Det finns samtidigt värden för Hb, eventuell intravenös järnbehandling, järnmättnad och ferritin.

Tidigare år har SDDDB redovisat epoanvändningen i epoekvivalenter, där en 200 enheter epoetin alfa- eller beta i beräkningarna motsvaras av ett µg darbepoetin. Denna omvandlingsfaktor bygger på en direkt massaekvivalens mellan proteindelarna i molekylerna. Denna omvandlingsfaktor har även varit vägledande för den ursprungliga prissättningen, så att produkterna i princip kostar lika mycket om jämförelsen baseras på denna faktor och på det resultat som behandlingen åstadkommer.

I nuläget håller patenträttigheterna inom EU på att gå ut för de först tillgängliga preparaten. Samtidigt har upphandlingar genomförts i ett flertal svenska landsting, med betydande kostnadsreduktion som följd. Priskonkurrens har alltså uppstått.

I detta läge har det blivit allt mer intressant för de olika företagen att framhålla specifika fördelar med det egna preparatet. Möjligheten att ge darbepoetin alfa med glesare intervaller och

¹ Epoetin [ingen åtskillnad mellan -alfa och -beta] eller darbepoetin.

i samma dos intravenöst och subkutant har betonats. En jämförande randomiserad studie mellan darbepoetin och epoetin beta har nyligen publicerats, där båda preparaten gavs subkutant en gång per vecka, och där omvandlingsfaktorn, beräknad från publikationens tabell 4, låg på 321 baserat på jämförelse av medianvärdena (304 – 354 baserat på interkvartilvärdena) [42].

Om omvandlingsfaktorn skall kunna överföras till det kliniska vardagsarbetet bör hänsyn också tas till de farmakokinetiska egenskaperna hos de olika EPO-preparaten. I ett läge där det av någon anledning är angeläget att dosera med så glesa intervaller som möjligt är det inte överraskande att dosbehovet blir mindre (och den presumtiva omvandlingsfaktorn därmed högre än 200) med darbepoetin, det preparat som har den klart längsta halveringstiden.

SDDDB förmår ge *ett* svar på frågan om hur stor dos epo-preparat som används vid ett visst samtidigt Hb-värde. Data i figurerna 48 – 52 och 58 – 62, samt tabellerna 4 och 5, visar omvandlingsfaktorer som är väl samlade kring värdet 200.

Noggranna överväganden avseende doseringsintervall, subkutan eller intravenös tillförsel, och – inte minst – uppnående av optimal järnbalans för en större andel av patienterna torde både effektmässigt och ekonomiskt vara mer fruktbara än preparatbyte utan andra åtgärder.

Detta sagt måste det också sägas att man utgående från SDDDB:s data inte vågar dra några slutsatser om dos-respons-förhållanden. Det enda man med säkerhet kan konstatera är hur data faktiskt ser ut. Ett slående exempel på detta är det faktum att patienter med lägst Hb får mest epo, något som kan tyckas vara ett omvänt dos-respons-förhållande, men där den rimliga förklaringen är att det finns ett antal nystartade eller svårt sjuka patienter i gruppen med lägst Hb och – åtminstone i en del fall – tillfälligt höga doser, medan det i den andra änden av skalan finns en ansamling av de friskaste, mest väldialyserade patienterna och dessutom ett antal patienter där Hb-värdet stigit så mycket att EPO tillfälligt är utsatt.

7 Slutkommentarer

Den tredje nationella tvärsnittundersökningen med SDDDB visar, liksom vid de två föregående undersökningarna, påtagliga skillnader mellan landets regioner i en del av de ovan redovisade variablerna.

7.1 Dialysdos

Den mängd dialys som landets patienter får varierar mellan regionerna. Konstaterandet gäller oavsett om *ordination av dialys* eller faktiskt *utförd dialys* jämförs. Det är osannolikt att skillnaderna kan förklaras av olikheter i patientsammansättningen. Även om analysen avgränsas till en ren jämförelse av URR hos patienter som dialyseras tre gånger i veckan framkommer skillnader som är både statistiskt och kliniskt signifikanta. Mätt med det vetenskapligt ”mjukare” men enligt många uppfattning kliniskt lika relevanta måttet *total dialystid per vecka* framkommer också slående skillnader.

Jämförelser av dialysdos försvåras av att SDDDB:s data inte medger korrigering för hur länge patienterna haft dialys, och heller inte för vilken GFR-nivå som behandlingen inletts. Patientsammansättningen borde vara den samma i alla regioner, men det kan inte uteslutas att det finns systematiska skillnader mellan regionerna i detta avseende. Omständigheter – t.ex. resursbrist manifesterad som otillräcklig dialyskapacitet eller stora reseavstånd – som den enskilde klinikern inte kan påverka, skulle kunna leda till beslut om tidigarelagd dialysstart, för att på så vis minimera de negativa effekterna av låg dialysdos. Detta är i så fall ett exempel på det som i litteraturen kallas *lead time bias* [43]. Hur detta förhåller sig i Sverige behöver ut-

forskas ytterligare. Koppling av data i SDDB med data i SRAU kan ge fördjupad kunskap på detta område.

En viktig fråga är i vilken utsträckning den påvisade skillnaden i dialysdos – och måluppfyllelse som andel av mätningarna med URR minst 65 procent – leder till skillnader i mortalitet. SRAU har hittills inte publicerat direkta jämförelser av mortalitetsskillnader mellan landets olika regioner. Dessutom kommer värdet av sådana jämförelser, oavsett utfall, att begränsas av att data om lead time bias saknas. En registerstudie från USA visar att en ökning på fem procent i URR skulle motsvara en minskning i årlig mortalitet på elva procent av totalmortaliteten, vilket översatt till våra mortalitetssiffror betyder att totalmortaliteten skulle kunna minskas med 2 – 3 procent. Vid URR över 70 procent gick det inte att påvisa ytterligare mortalitetsminskning [44]. Resultatet av HEMO-studien, som väger tyngre än registerstudier, visar att en dosökning av URR från 66 till 75 procent inte minskade mortaliteten [6].

Det måste vara ett centralt mål att tillse att största möjliga andel av HD-populationen dialyseras till ett URR på minst 65 procent. Här finns förbättringsmöjligheter.

7.2 Fosfat och PTH

Skillnaderna när det gäller måluppfyllelse – eller snarare bristen på måluppfyllelse – mellan regionerna är små. Däremot är det påtagligt hur låg andel av populationen som når de mål som har lagts fast i K/DOQI. De nya läkemedel som tillkommit under senare år kommer sannolikt att förbättra situationen. Som nämndes i avsnittet med redovisning av data är det dock långt ifrån klart vilka de optimala handläggningsstrategierna är. SDDB kommer sannolikt att behöva utöka sin registrering på detta område.

Ett återkommande problem för SDDB är landets kliniskt kemiska laboratorier inte redovisar PTH-värden i samma mätenhet. Trots att SDDB gjort stora ansträngningar för att få inmatade värden att bli korrekta är det ändå uppenbart att enstaka 9,5 gånger¹ för höga värden matas in i databasen. Mycket höga värden kan rensas bort vid granskning av data, men värden som är normala eller lågnormala mätt i pg/L kan lika gärna i själva verket vara felinmatade i pmol/L och då motsvara en rejäl hyperparatyroidism. Det finns ingen möjlighet för SDDB att avgöra i hur stor omfattning detta är ett problem. Kliniker som i vid granskning av egna resultat inte ”känner igen sig” måste vara medvetna om detta.

Oavsett problemet med olika mätvärden för PTH är det uppenbart att vägen är lång fram till de mål som för närvarande gäller.

7.3 Anemibehandling

Behandling med ESL, understött av adekvat järntillförsel, kan höja blodvärdet hos dialyspatienter från 60 – 80 g/L hos obehandlade patienter till värden över 100 – 110 g/L. Detta har visats leda till högre livskvalitet [45, 46], bättre fysisk prestationsförmåga [47] och regress av vänsterkammarmhypertrofi [48]. Vänsterkammarmhypertrofi används ofta som en s.k. surrogatendpoint för ökad kardiovaskulär dödlighet.

Det finns inga kontrollerade kliniska studier som visar att behandling med ESL minskar mortaliteten i dialyspopulationen, däremot antyder observationsstudier att ett högre Hb minskar morbiditet och mortalitet [49]. Under det senaste året har en studie baserad på amerikanska registerdata publicerats som påvisar ett samband mellan ESL-dos och mortalitet [50]. Højning av dialyspatienternas Hb-värden tycks alltså vara associerad med bättre överlevnad, men å andra sidan tycks höga ESL-doser – motiverade av en strävan att nå de fastställda målen –

¹ Omvandlingsfaktorn från pmol/L till pg/L

också vara associerat med sämre överlevnad. Detta kan vara ett uttryck för att patienter med inadekvat svar på ESL-behandling har en betydande comorbiditet och ökad mortalitetsrisk. I SDDDB har patienterna med lägst Hb de högsta ESL-doserna och det skulle vara av intresse att jämföra comorbiditeten mellan patientgrupper med olika Hb-nivåer.

Värdet av ESL är odiskutabelt, däremot är det optimala måalområdet – liksom den optimala ESL-doseringen – fortfarande kontroversiellt. Data från DOPPS visar att Sverige har högst Hb-värden bland deltagande länder, både avseende incidenta och prevalentia HD-patienter och att måluppfyllelsen, mätt som andel med Hb på minst 110 g/L, är bäst bland deltagarländerna [51].

Ett högt genomsnittsvärde leder i den kliniska vardagen till att ett antal patienter uppvisar så höga värden (25 procent har Hb \geq 130 g/L och 7 procent \geq 140 g/L) att det kan diskuteras om det är ett glädjeämne eller ett problem.

Baserat på de i skrivande stund aktuella priserna kostar en enhet ESL cirka 10 öre. Medelförbrukningen av ESL för en svensk HD-patient uppgår således till cirka 62 000 kr (12 000 x 52 x 0,1), medan motsvarande belopp för PD är cirka 35 000 kr. Med 2 500 HD-patienter i landet blir kostnaden för dessa cirka 245 miljoner kr och motsvarande siffra för PD-patienterna cirka 155 miljoner kr, inalles således 400 miljoner kr. Under senare år har upphandlingar genomförts i flera landsting, med rabatter i storleksordningen 25 – 30 procent.

SDDDB:s data visar att enskilda kliniker får varierande utbyte av sin ESL-användning. Skillnaderna mellan regionerna är mindre, men HD-patienterna i Södra regionen använder mer EPO än i Norra, utan att det resulterar i ett högre genomsnittligt blodvärde.

8 Litteratur

1. Pisoni RL, Greenwood RN: Selected lessons learned from the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *Contrib Nephrol* 2005, 149:58-68.
2. Lowrie EG, Laird NM, Parker TF, Sargent JA: Effect of the hemodialysis prescription of patient morbidity: report from the National Cooperative Dialysis Study. *N Engl J Med* 1981, 305(20):1176-1181.
3. Kurella M, Chertow GM: Dialysis session length ("t") as a determinant of the adequacy of dialysis. *Semin Nephrol* 2005, 25(2):90-95.
4. Gotch FA, Sargent JA: A mechanistic analysis of the National Cooperative Dialysis Study (NCDS). *Kidney Int* 1985, 28(3):526-534.
5. Gotch FA, Sargent JA, Keen ML: Whither goest Kt/V? *Kidney Int Suppl* 2000, 76:S3-18.
6. Eknoyan G, Beck GJ, Cheung AK, Daugirdas JT, Greene T, Kusek JW, Allon M, Bailey J, Delmez JA, Depner TA et al: Effect of dialysis dose and membrane flux in maintenance hemodialysis. *N Engl J Med* 2002, 347(25):2010-2019.
7. Rocco MV, Cheung AK, Greene T, Eknoyan G, for the Hemodialysis Study Group: The HEMO Study: applicability and generalizability. *Nephrol Dial Transplant* 2005, 20(2):278-284.
8. Locatelli F: Dose of dialysis, convection and haemodialysis patients outcome--what the HEMO study doesn't tell us: the European viewpoint. *Nephrol Dial Transplant* 2003, 18(6):1061-1065.
9. Levin N, Greenwood R: Reflections on the HEMO study: the American viewpoint. *Nephrol Dial Transplant* 2003, 18(6):1059-1060.
10. Depner TA: How Will the Results of the HEMO Study Impact Dialysis Practice? *Seminars In Dialysis* 2003, 16(1):8-11.
11. Gotch FA: How Will the Results of the HEMO Study Impact Dialysis Practice? *Seminars In Dialysis* 2003, 16(1):11-13.
12. Lindsay RM, Blake PG: How Will the Results of the HEMO Study Impact Dialysis Practice? *Seminars In Dialysis* 2003, 16(1):16-19.
13. Locatelli F: How Will the Results of the HEMO Study Impact Dialysis Practice? *Seminars In Dialysis* 2003, 16(1):20-21.
14. Port FK, Wolfe RA: How Will the Results of the HEMO Study Impact Dialysis Practice? *Seminars In Dialysis* 2003, 16(1):13-16.
15. Adequacy of dialysis and nutrition in continuous peritoneal dialysis: association with clinical outcomes. Canada-USA (CANUSA) Peritoneal Dialysis Study Group. *J Am Soc Nephrol* 1996, 7(2):198-207.
16. Paniagua R, Amato D, Vonesh E, Correa-Rotter R, Ramos A, Moran J, Mujais S: Effects of increased peritoneal clearances on mortality rates in peritoneal dialysis: ADEMEX, a prospective, randomized, controlled trial. *J Am Soc Nephrol* 2002, 13(5):1307-1320.
17. Prichard S: Will Peritoneal Dialysis be Left Behind? *Seminars In Dialysis* 2005, 18(3):167-170.
18. Scribner BH, Cole JJ, Ahmad S, Blagg CR: Why thrice weekly dialysis? *Hemodialysis International* 2004, 8(2):188-192.
19. II.5 Dialysis schedules. *Nephrol Dial Transplant* 2002, 17(90007):25-31.
20. Ledebro I: Convective dialysis therapies, current status and perspective. *Ther Apher Dial* 2005, 9(3):223-227.
21. Rabindranath KS, Strippoli GF, Roderick P, Wallace SA, MacLeod AM, Daly C: Comparison of hemodialysis, hemofiltration, and acetate-free biofiltration for ESRD: systematic review. *Am J Kidney Dis* 2005, 45(3):437-447.
22. Penne EL, Blankestijn PJ, Bots ML, van den Dorpel MA, Grooteman MP, Nube MJ, ter Wee PM: Resolving controversies regarding hemodiafiltration versus hemodialysis: the Dutch Convective Transport Study. *Semin Dial* 2005, 18(1):47-51.
23. Gotch FA, Levin NW: Daily dialysis: the long and the short of it. *Blood Purif* 2003, 21(4-5):271-281.
24. Leypoldt JK, Jaber BL, Zimmerman DL: Predicting Treatment Dose for Novel Therapies Using Urea Standard Kt/V. *Semin Dial* 2004, 17(2):142-145.
25. Clark WR, Leypoldt JK, Henderson LW, Mueller BA, Scott MK, Vonesh EF: Quantifying the effect of changes in the hemodialysis prescription on effective solute removal with a mathematical model. *J Am Soc Nephrol* 1999, 10(3):601-609.
26. Pierratos A, McFarlane P, Chan CT: Quotidian dialysis--update 2005. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2005, 14(2):119-124.
27. Henderson LW, Leypoldt JK, Lysaght MJ, Cheung AK: Death on dialysis and the time/flux trade-off. *Blood Purif* 1997, 15(1):1-14.
28. Babb AL, Ahmad S, Bergstrom J, Scribner BH: The middle molecule hypothesis in perspective. *Am J Kidney Dis* 1981, 1(1):46-50.
29. Johnsson E, Attman PO, Samuelsson O, Haraldsson B: Improved clearance of iohexol with longer haemodialysis despite similar Kt/V for urea. *Nephrol Dial Transplant* 1999, 14(10):2407-2412.
30. Charra B, Terrat JC, Vanel T, Chazot C, Jean G, Hurot JM, Lorriaux C: Long thrice weekly hemodialysis: the Tassin experience. *Int J Artif Organs* 2004, 27(4):265-283.
31. Bargman JM, Thorpe KE, Churchill DN: Relative contribution of residual renal function and peritoneal clearance to adequacy of dialysis: a reanalysis of the CANUSA study. *J Am Soc Nephrol* 2001, 12(10):2158-2162.
32. Bargman JM, Golper TA: The importance of residual renal function for patients on dialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2005, 20(4):671-673.
33. II. NKF-K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Peritoneal Dialysis Adequacy: update 2000. *Am J Kidney Dis* 2001, 37(1 Suppl 1):S65-S136.
34. I.3 When to start dialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2002, 17(90007):10-11.
35. Elinder CG, Stenvinkel P, Heimbürger O: Dialysbehandling är livsuppehållande - men när skall den påbörjas? *Läkartidningen* 2002, 99:520-521.
36. Block GA, Hulbert-Shearon TE, Levin NW, Port FK: Association of serum phosphorus and calcium x phosphate product with mortality risk in chronic hemodialysis patients: a national study. *Am J Kidney Dis* 1998, 31(4):607-617.

37. Eknoyan G, Levin A, Levin N: Bone metabolism and disease in chronic kidney disease. *American Journal of Kidney Diseases* 2003, 42(4):1-201.
38. Gonzalez EA, Al-Aly Z, Martin KJ: Difficulties in Achieving the K/DOQI Practice Guidelines for Bone and Mineral Metabolism. *Seminars In Dialysis* 2005, 18(3):171-174.
39. Besarab A, Bolton WK, Browne JK, Egrie JC, Nissenson AR, Okamoto DM, Schwab SJ, Goodkin DA: The effects of normal as compared with low hematocrit values in patients with cardiac disease who are receiving hemodialysis and epoetin. *N Engl J Med* 1998, 339(9):584-590.
40. Parfrey PS, Foley RN, Wittreich BH, Sullivan DJ, Zagari MJ, Frei D: Double-Blind Comparison of Full and Partial Anemia Correction in Incident Hemodialysis Patients without Symptomatic Heart Disease. *J Am Soc Nephrol* 2005, 16(7):2180-2189.
41. Furuland H, Linde T, Ahlmen J, Christensson A, Strombom U, Danielson BG: A randomized controlled trial of haemoglobin normalization with epoetin alfa in pre-dialysis and dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2003, 18(2):353-361.
42. Tolman C, Richardson D, Bartlett C, Will E: Structured conversion from thrice weekly to weekly erythropoietic regimens using a computerized decision-support system: a randomized clinical study. *J Am Soc Nephrol* 2005, 16(5):1463-1470.
43. Traynor JP, Simpson K, Geddes CC, Deighan CJ, Fox JG: Early initiation of dialysis fails to prolong survival in patients with end-stage renal failure. *J Am Soc Nephrol* 2002, 13(8):2125-2132.
44. Held PJ, Port FK, Wolfe RA, Stannard DC, Carroll CE, Daugirdas JT, Bloembergen WE, Greer JW, Hakim RM: The dose of hemodialysis and patient mortality. *Kidney Int* 1996, 50(2):550-556.
45. Eschbach JW, Abdulhadi MH, Browne JK, Delano BG, Downing MR, Egrie JC, Evans RW, Friedman EA, Graber SE, Haley et al: Recombinant human erythropoietin in anemic patients with end-stage renal disease. Results of a phase III multicenter clinical trial. *Annals Of Internal Medicine* 1989, 111(12):992-1000.
46. Beusterien KM, Nissenson AR, Port FK, Kelly M, Steinwald B, Ware JE, Jr.: The effects of recombinant human erythropoietin on functional health and well-being in chronic dialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 1996, 7(5):763-773.
47. Lundin AP, Akerman MJ, Chesler RM, Delano BG, Goldberg N, Stein RA, Friedman EA: Exercise in hemodialysis patients after treatment with recombinant human erythropoietin. *Nephron* 1991, 58(3):315-319.
48. Parfrey PS, Foley RN, Harnett JD, Kent GM, Murray DC, Barre PE: Outcome and risk factors for left ventricular disorders in chronic uraemia. *Nephrol Dial Transplant* 1996, 11(7):1277-1285.
49. Collins AJ, Li S, St Peter W, Ebben J, Roberts T, Ma JZ, Manning W: Death, hospitalization, and economic associations among incident hemodialysis patients with hematocrit values of 36 to 39%. *J Am Soc Nephrol* 2001, 12(11):2465-2473.
50. Zhang Y, Thamer M, Stefanik K, Kaufman J, Cotter DJ: Epoetin requirements predict mortality in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2004, 44(5):866-876.
51. Locatelli F, Pisoni RL, Akizawa T, Cruz JM, DeOreo PB, Lameire NH, Held PJ: Anemia management for hemodialysis patients: Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (K/DOQI) guidelines and Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS) findings. *Am J Kidney Dis* 2004, 44(5 Suppl 3):27-33.

sddb

KG Prütz
Njurmedicin, Universitetssjukhuset i Lund
22185 Lund
www.sddb.org • kg.prutz@med.lu.se