

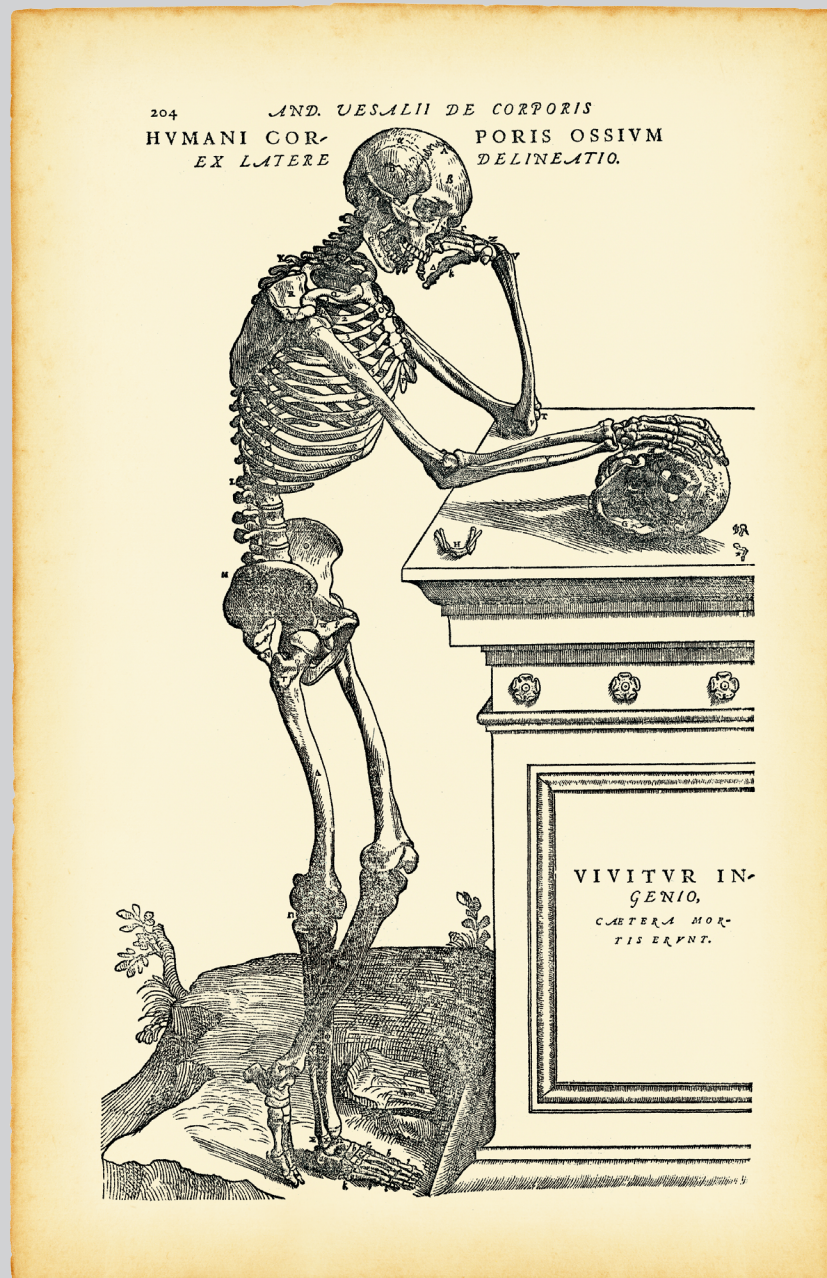
# NEFROMEDIA

Vol 8

2018

Nr 2

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



Behandling av uremisk klåda ♦ Luftföroreningar ökar risken för njursjukdom  
Diet och motion vid njursvikt ♦ Långtidsprognos vid IgA-nefropati ♦ Blodtryck  
under dialys och mortalitet ♦ Högt urat gav snabbare förlust av njurfunktionen

# Kalium vid hjärt- kärl- och njursjukdom

Kalium är den mest förekommande katjonen i kroppen och är nödvändigt för en lång rad viktiga fysiologiska funktioner, framför allt i nerver, muskler, blodkärl och hjärta. Prof Stefan Jacobson refererar en artikel som summerar aktuell kunskap om kalium.

The National Kidney Foundation (NKF) och The American Society of Hypertension (ASH) har sammanställt en rapport om kalium-homeostas vid hjärt- och njursjukdom. Kalium är den mest förekommande katjonen i människokroppen. Den distribueras till 98 % intracellulärt och endast 2 % finns extracellulärt. Kalium är nödvändigt för en lång rad viktiga fysiologiska funktioner i kroppen, framför allt i nerver, muskler, blodkärl och i hjärta.

## Kalium i kosten svårt att mäta

Det är svårt att mäta det dagliga intaget av kalium via föda. Trots att man använt noggranna födoämnesenkäter och urinsamlingar är bedömningarna osäkra och felkällorna tilltar om personen också har nedsatt njurfunktion. Studier av den allmänna befolkningen har visat att mängden kalium i kosten har betydelse bland annat för blodtryckskontrollen.

Flera undersökningar och metaanalyser har visat att det finns ett inverst samband mellan mängden kalium i kosten och blodtrycket; ju högre intaget av kalium är desto lägre ligger blodtrycket, både hos friska personer och

hos de med hypertoni. Andra studier har visat att ett ökat intag av kalium i kosten kan minska risken för stroke och mortalitet orsakad av stroke.

## Kalium vid kronisk njursjukdom

Om de ovan nämnda sambanden fortfarande är omdiskuterade så är osäkerheten ännu större om kaliums betydelse i kosten hos patienter med kronisk njursjukdom. Det beror på de risker som är förknippade med hyperkalemi vid njursvikt, men det är viktigt att komma ihåg att den renala utsöndringen av kalium inte påverkas nämnvärt förrän GFR minskar till mindre än cirka 20 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. Flera studier antyder att progresstakten av njurfunktionsnedsättning minskar vid hög kaliumutsöndring i urinen, men andra studier motsäger detta.

Vad gäller råd om intaget av kalium i kosten har man i USA rekommenderat ett dagligt intag av kalium motsvarande 4,7 gram/dygn (120 mmol/dygn) till en frisk befolkning. Det var den nivå vid vilken man noterade positiva hjärt-kärleffekter i de studier som visade att kalium har blodtryckssänkande effekt hos njurfriska personer. Hos patienter med nedsatt njurfunktion rekommenderas dock ett lägre intag av kalium, för att undvika hyperkalemi och de risker som är förknippade med detta.

Tillförlitliga data och evidens saknas för att ge rekommendation om ett specifikt kaliumintag vid njursvikt. Ett förslag som presenterats av KDOQI guidelines är att patienter med CKD stadium 1 och 2 kan ha samma rekommendationer som den njurfriska befolkningen, dvs över 4 g/dygn (över 102 mmol/dygn) medan patienter med CKD stadium 3 och 4 (GFR 15–59 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) bör reducera kaliumintaget till 2–4 g/dygn (31–102 mmol/dygn).

## Reglering av kaliumnivåer

Njurarna spelar en mycket viktig roll för kaliumbalansen i kroppen. Det första som sker efter ett högt intag av kalium i kosten är att kalium redistribueras

från det extracellulära rummet till det intracellulära. Detta sker framför allt genom beta-adrenergisk stimulering och via insulin som stimulerar Na-K-ATPas, framför allt i skelettmuskulatur. Utöver denna mekanism har njurarna en hög kapacitet att bibehålla normala kaliumnivåer i kroppen genom att öka utsöndring av kalium i urinen. Även tarmen bidrar till ökad kaliumutsöndring vid högt kaliumintag.

Situationen är lite mer komplicerad hos individer med kronisk njursvikt. Ökad renal och gastrointestinal utsöndring av kalium minskar risken för hyperkalemi vid njursvikt. Effekterna av dessa adaptiva förändringar minskar emellertid ju mer njurfunktionen sjunker, men den nivå vid vilken kapaciteten blir otillräcklig varierar mellan olika individer. Även kaliumutsöndringen i tarmen ökar vid njursvikt.

Personer med normal njurfunktion utsöndrar cirka 10 % av kalium i kosten via faeces, medan personer med GFR under 5 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> kan öka sin kaliumutsöndring i tarmen till över 20 % eller mer. Trots denna adaptiva effekt är reserverna mot att tolerera ett ökat kaliumintag lägre vid allvarlig njurfunktionsnedsättning.

## Läkemedel påverkar kaliumbalansen

Njursjuka patienter har ofta läkemedel som påverkar kaliumbalansen. Renin-angiotensin-aldosteronhämmare (RAAS-blockad) medför en ökad risk för snabb uppkomst av ibland livshotande hyperkalemi vid högt intag av kalium. Det är viktigt att vara uppmärksam på kaliumnivåerna vid behandling med ACE-hämmare eller angiotensin II-antagonist, särskilt från CKD stadium 3B (eGFR lägre än 45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>).

## Patologiskt kalium ovanligt bland friska

Patologiska kaliumnivåer är ovanliga i den friska befolkningen. Olika studier har visat att knappt 3 % av befolkningen har kaliumnivåer lägre än 3,5 mmol/l och att cirka 2 % av befolkningen har koncentrationer över 5,5 mmol/l.

• Vad vet du om de nya behandlingarna av hyperkalemi? Läs fortsättningen av referatet i Nefromedia vol 8 nr 2 sid 8 på: [www.freseniusmedicalcare.se](http://www.freseniusmedicalcare.se)



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

**Ansvarig utgivare:** VD Fredrik Gustafsson  
**Redaktör:** Dr Nils Grefberg  
**Redaktion:** Prof Stefan H Jacobson  
 Adj prof Gregor Guron  
 Dr Mattias Tejde  
 Leg. sjuksköterska  
 Eva Ingvarsdotter Larsson  
 Fresenius Medical Care  
 Sverige AB  
 Box 548  
 S-192 05 Sollentuna  
**Telefon:** 08-594 77 600  
**Fax:** 08-594 77 620  
**Epost:** [sverige@fmc-ag.com](mailto:sverige@fmc-ag.com)  
**Hemsida:** [freseniusmedicalcare.se](http://freseniusmedicalcare.se)  
 ISSN-1652-2710 Digital Center AB 2018

# Diet och motion bra vid njursjukdom

Vid övervikt och njursvikt kan icke-farmakologisk behandling i form av minskat kaloriintag och ökad fysisk träning ha positiva effekter på kroppsvikt, fettmassa och markörer för inflammation. Prof Stefan Jacobson sammanfattar en ny studie.

Antalet personer med övervikt och antalet patienter med kronisk njursjukdom ökar över hela världen. Både diabetes och högt blodtryck, som är vanligt förekommande vid övervikt, är riskfaktorer för utveckling av både hjärt-kärlsjukdom och njursjukdom. Riskfaktorer för hjärt-kärlsjukdom vid övervikt förstärks ytterligare av kronisk njursjukdom. Det har även föreslagits att "icke-traditionella" riskfaktorer såsom låggradig inflammation, förändringar i benmineralmetabolismen, påverkan på endotelceller, oxidativ stress och metaboliska faktorer spelar en roll för uppkomst av hjärt-kärlsjukdom och njursjukdom vid övervikt.

## Kost och motion påverkar riskfaktorer

Det finns en teoretisk grund för att med kost och motion påverka delar av de metaboliska riskfaktorerna och därmed förbättra riskprofilen hos överviktiga individer med risk för kardiovaskulära sjukdomar och njursjukdom. Övervikt i sig har samband med ökad oxidativ påverkan på endotelceller och förekomst av låggradig inflammation. Tidigare studier har visat att viktminskning, sjunkande BMI och minskat kroppsfett medför lägre koncentrationer av CRP och andra inflammatoriska markörer. Det har därför föreslagits att övervikt kan förstärka den inflammatoriska miljön vid kronisk njursjukdom och därmed öka risken för allvarliga kardiovaskulära komplikationer.

Tidigare studier av överviktiga patienter utan njursjukdom har visat att ett minskat kaloriintag och ökad fysisk aktivitet kan ha positiv inverkan på den metaboliska profilen och nutritionsparametrar. Samtidigt har man funnit att diet och fysiskt arbete kan ha positiva antioxidativa effekter hos överviktiga personer utan njursjukdom.

## Randomiserad och kontrollerad studie

I en randomiserad och kontrollerad studie undersöktes effekten av fysisk träning och minskat kaloriintag på den metaboliska riskprofilen, oxidativ stress, inflammation och kroppssam-

mansättning hos patienter med njursvikt. De var mellan 18 och 75 år, eGFR var 15–60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, dvs CKD stadium 3–4 och BMI var 25 eller högre.

I studien ingick 111 personer med en ålder i medeltal på 60 år. De randomiserades till fyra olika studiegrupper. Av deltagarna var 42 % kvinnor, 25 % hade diabetes och 91 % hade hypertoni och eGFR var 41 ml/min i medeltal. Av de 111 patienter som randomiserades fullföljde 92 hela studieperioden.

I samtliga fyra grupper togs blodprover och dessutom mättes längd, vikt, BMI, höft- och bukomfång samt blodtryck. Även bentäthetsmätning med DXA-undersökning gjordes och kroppssammansättning beräknades med bioimpedansmätning.

## Genomgång av kosten med dietist

Varje patient hade en genomgång av diet och kaloriintag med dietist. Energiförbrukning i vila mättes vid studiens start och efter fyra månader liksom parametrar för nutrition, metabolism, oxidativ stress och inflammation. Patienterna randomiserades till att ingå i någon av fyra studiegrupper:

- 1. Minskat kaloriintag och fysisk träning
- 2. Minskat kaloriintag
- 3. Fysisk träning
- 4. Standardbehandling

I grupp 1 och 2 minskade kaloriintaget med 10–15 %, vilket uppskattades till en minskning med cirka 300–500 kcal/dag, motsvarande en viktneidgång på cirka 0,5 kg/vecka, framförallt bestående av fettvävnad. De patienter som randomiserades till fysisk träning genomförde 30–45 minuters träningspass tre gånger per vecka under fyra månader. Olika typer av fysisk träning erbjöds och man uppskattade att cirka 200–300 kcal förbrukades per 1,6 km träning i olika typer av gång- och löpmaskiner.

Det primära effektmåttet var förändringar i kroppsvikt, fettmassa, fysisk kapacitet och oxidativ stress efter fyra månader.

Man fann en signifikant effekt av lägre kaloriintag och träning i form av minskat kroppsvikt när interventionsgrupperna 1, 2 och 3 jämfördes med standardbehandling. Den största nedgången i kroppsvikt noterades vid minskat kaloriintag medan man inte såg samma effekt hos de som tränade men hade oförändrat kaloriintag. På samma sätt sågs lägre BMI och minskat kroppsfett i de tre grupperna med fysisk träning och/eller minskat kaloriintag, jämfört med kontrollgruppen. Skillnaderna sågs främst vid lågt kaloriintag. Markörer för oxidativ stress minskade i de tre interventionsgrupperna. Minskningen sågs både vid reducerat kaloriintag och i gruppen som tränade. Man fann också en minskning av den inflammatoriska markören IL-6 bland dem som tränade och/eller hade diet. Syreupptagningsförmågan skilde sig inte mellan grupperna och det var inte heller någon skillnad i njurfunktion eller albuminutsöndring.

Jämfört med standardbehandlingen av patienter med njursjukdom och övervikt ledde således lägre kaloriintag och fysisk träning till en signifikant minskning av kroppsvikt och kroppsfett. Ett minskat kaloriintag enbart medförde också en signifikant minskning i kroppsvikt och kroppsfett, en förändring som inte sågs i gruppen som enbart tränade men hade oförändrat kaloriintag. Den kombinerade interventionen, liksom träning och minskat kaloriintag var för sig, ledde också till en signifikant minskning av markörer för oxidativ stress och inflammation.

## Sammanfattning

Denna studie visar att fyra månaders diet och fysisk träning har signifikanta, men med kliniska mått mått små, positiva effekter på kroppsvikt, fettmassa och markörer för oxidativ stress och inflammation vid njursvikt. Resultaten stödjer fortsatta initiativ för förändrad livsstil som ett icke-farmakologiskt alternativ för att förbättra metaboliska och inflammatoriska parametrar hos patienter med njursjukdom. Fler studier behövs dock om livsstil och risken för kardiovaskulära komplikationer vid njursjukdom.

Källa: Ikizler T A et al. *J Am Soc Nephrol* 2018; 29: 250–259.

# Kort rapport

## Blodtrycksförändringar under dialys påverkar patientens prognos

Nefromedia refererade 2014 (vol 6 nr 1 sid 4) en studie om blodtrycksförändringar under dialys och mortalitet. När man jämförde systoliskt blodtryck före och efter dialys fann man att både ett stigande blodtryck och ett blodtryck som sjönk med 30 mm Hg eller mer hade samband med ökad mortalitet, dvs ett U-format samband. Ett systoliskt blodtryck som sjönk med 14 mm Hg under behandlingen gav bäst prognos. En nyligen publicerad undersökning bekräftar nu det U-formade sambandet mellan blodtrycksförändringar under dialys och mortalitet.

Forskare i USA analyserade data för 112 013 patienter som behandlades med HD tre gånger per vecka. Deltagarnas ålder var 63 år i genomsnitt. I stället för att jämföra blodtryck före och efter dialys identifierades det lägsta blodtrycket som uppmättes under varje behandling. Skillnaden mellan blodtrycket före dialys och det lägsta blodtrycket registrerades i studien. Dessutom noterades antalet behandlingar med blodtrycksfall till under 90 mm Hg. Data samlades in under patientens tre första månader i behandling och uppföljning skedde efter ett, två och fem år.

Vid jämförelse med patienter vars lägsta systoliska blodtryck under dialys var 110–119 mm Hg var ett lägsta blodtryck lägre än 90 mm Hg eller 140 mm Hg eller högre, förenat med ökad risk att avlida. Vid analys av skillnaden mellan blodtryck före dialys och det lägsta blodtrycket under behandling användes en nedgång i systoliskt blodtryck på 21–30 mm Hg som referens. Patienter vars blodtryck sjönk med 50 mm Hg eller mer hade högre mortalitet, men även patienter vars blodtryck sjönk mindre än 15 mm Hg under dialys löpte ökad risk att avlida.

Patienter som drabbades av blodtrycksfall vid fler än 40 % av dialyserna hade högre dödlighet än de som aldrig hade blodtrycksfall. Sambandet var linjärt.

Slutsatsen blev att det finns ett U-format samband mellan det lägsta blodtrycket

samt graden av blodtrycksförändring under dialys och mortalitet. Det föreligger även ett samband mellan blodtrycksfall under behandlingen och dödlighet.

*Kommentar:* I teorin är allt enkelt. Ett blodtryck som sjunker obetydligt eller stiger under dialys orsakas oftast av övervätskning vilket kan korrigeras med sänkt torrsvikt. Ett kraftigt sjunkande blodtryck orsakas oftast av att patienten har druckit för mycket mellan dialyserna och har ett stort ultrafiltrationsbehov. Lösningen är att patienten dricker mindre och/eller att dialystiden förlängs så att tillräcklig mängd vätska kan avlägsnas utan en hög ultrafiltrationshastighet. Men tyvärr, det som är enkelt i teorin är inte alltid så lätt att åstadkomma i det praktiska arbetet på en dialysmottagning.

*Källa:* Chou J et al. *Nephrol Dial Transplant* 2018; 33: 149–159.

## Luftföroreningar har samband med ökad risk för njursjukdom

Jorden hotas inte bara av klimatförändringar och stigande temperatur, även luftföroreningar utgör ett hot mot hälsan. Luftföroreningar har tydliga samband med lungsjukdomar, hjärt-kärlsjukdomar och ökad dödlighet, men huruvida föroreningar i den luft vi andas påverkar risken att drabbas av njursjukdom har inte studerats tidigare. Nu visar avancerad forskning att det finns ett samband mellan luftföroreningar och risk för njursjukdom.

Det är forskare i USA som undersökt sambandet mellan luftföroreningar och njursjukdom. I inledningen nämns att det finns djurstudier och experimentella data som tyder på att luftföroreningar skulle kunna skada njurarna genom att bidra till inflammation, förvärra oxidativ stress, skada DNA och påverka den renala hemodynamiken. Det finns även epidemiologiska studier som funnit en hög förekomst av kronisk njursvikt i kolgruvedistriktet i bergskedjan Appalacherna i USA, vilket skulle kunna förklaras av luftföroreningar.

Forskarna undersökte sambandet mellan luftföroreningar och njursjukdom genom att sammanställa uppgifter från två olika databaser. Den ena är den amerikanska miljöskyddsmyndighetens databas över luftföroreningar i USA. Som mått på föroreningar i luften mättes halten av partiklar mindre

än 2,5  $\mu\text{m}$  i diameter. Mängden anges i enheten  $\text{PM}_{2,5}$ .

Den andra databasen utgår från Veterans Health Administration, som organiserar sjukvården för personer som varit anställda inom den amerikanska krigsmakten. Gruppen som studerades omfattade 2 482 737 individer och de renala effektmåtten bestod av utveckling av kronisk njursjukdom, utveckling av eGFR lägre än 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, förlust av eGFR på 30 % eller mer samt utveckling av terminal njursvikt.

Genomsnittet för den årliga koncentrationen av  $\text{PM}_{2,5}$  fastställdes för varje område vid studiens start 2004 och uppdaterades årligen. Med hjälp av studiedeltagarnas adresser kunde man fastställa varje individs exposition för  $\text{PM}_{2,5}$  under uppföljningstiden, som var 8,5 år. Med avancerade statistiska metoder kunde forskarna visa att det fanns ett tydligt samband mellan nivån av luftföroreningar i området och risken att utveckla de olika renala effektmåtten. En del av sambanden mellan  $\text{PM}_{2,5}$  och risken för njursjukdom var linjära.

Slutsatsen blev att det finns ett signifikant samband mellan exposition för  $\text{PM}_{2,5}$  och risken att drabbas av njursjukdom, sjunkande GFR och terminal njursvikt. Hur de små luftförorengingspartiklarna skadar njurarna är inte känt.

*Kommentar:* Enligt Naturvårdsverket har utsläppen i Sverige av  $\text{PM}_{2,5}$  nästan halverats sedan 1990, främst beroende på att förbättrade processer minskat föroreningarna från industrin. Även utsläppen från trafiken, där slitage på däck, bromsar och vägbanor bidrar, har minskat. Den största källan till utsläpp av små partiklar idag i Sverige är vedeldning för uppvärmning av bostäder.

*Källa:* Bowe B et al. *J Am Soc Nephrol* 2018; 29: 218–230.

## Långtidsprognos vid "godartad" IgA-nefropati

IgA-nefropati (IgAN) är den vanligaste formen av glomerulonefrit. Prognosen är högst varierande; en mindre andel läker ut fullständigt men många progredierar till terminal njursvikt. Negativa prognostiska markörer är hypertoni, högre grad av proteinuri och nedsatt njurfunktion vid diagnos. Då uppstår frågan: Kan man avsluta kontrollerna om patienten inte uppvisar de negativa markörerna? Vilken långtidsprognos

har patienter med IgAN med låggradig proteinuri och normalt GFR vid biopsitillfället? En äldre spansk undersökning visade god långtidsprognos för "godartade" fall, men uppföljningstiden var endast tio år.

Från Norge kom nyligen en studie med betydligt längre uppföljningstid. Patienter med IgAN diagnostiserad mellan 1988 och 1999 identifierades i det norska njurbiopsiregistret. Från denna grupp selekterades fall med ett eGFR över 60 ml/min och låggradig proteinuri, definierad som under 1 gram/dygn. De 145 patienter som ville och kunde ge sitt samtycke för en långtidsuppföljning inkluderades i analysen. Åldern vid biopsi var 30 år i genomsnitt. Medianvärdet för proteinuri var 0,3 gram/dygn och eGFR var över 60 ml/min. Mediantiden från biopsi till uppföljning var 22 år och då hade en femtedel av patienterna förlorat mer än 50 % av ursprungligt eGFR och fyra hade påbörjat dialys.

Det som förvånade forskarna var att patienterna med lindrigast proteinuri vid biopsi, under 0,2 gram/dygn, inte hade bättre prognos än de med proteinuri 0,2–1 gram/dygn.

I biopsiregistret fanns histopatologiska detaljer angående förekomst av mesangiella förändringar, segmentella skleroseringar och crescents. I den aktuella studien hade histopatologin märkligt nog ingen betydelse för långtidsprognosen. Trots att man hade valt ut de lindriga fallen av IgAN hade tio patienter crescents i biopsin, men inte ens detta kunde kopplas till en sämre långtidsprognos.

Författarna anser att IgAN kräver lång uppföljning. Lindrig klinisk bild vid diagnostillfället garanterade inte god prognos på lång sikt. Studien visade också att histopatologiska fynd inte var ett säkert sätt att förutsäga prognosen. Författarna föreslår att även lindriga fall av IgAN planeras för mångårig uppföljning.

Källa: Knoop T et al. *Nephrol Dial Transplant* 2017; 32: 1841–1850.

### Cystatin C är bättre markör än kreatinin vid akut njursvikt på sjukhus

"Har kreatininet vänt?" Frågan ställs ofta när sjukhusvårdade patienter drabbats av akut njursvikt. Om serumkreatinin fortsätter stiga kan det inne-

bära att man behöver planera för dialys, en resurskrävande behandling som dessutom innebär risker och obehag för patienten. Men om kreatininet börjar sjunka är prognosen bättre och patienten kommer med stor sannolikhet att klara sig utan dialys. Men är serumkreatinin rätt markör för att följa njurfunktionen? Nej, svarar forskare i USA; cystatin C är en bättre markör vid akut njursvikt.

I en retrospektiv undersökning ingick 63 sjukhusvårdade patienter med akut njursvikt, varav 33 % behövde dialys. Åldern i genomsnitt var 59 år. För samtliga patienter fanns dagliga analyser av både serumkreatinin och cystatin C dokumenterade.

I 68 % av fallen började cystatin C sjunka före kreatinin, fördelat på följande sätt:

- En dag tidigare: 46 %
- Två dagar tidigare: 16 %
- Tre dagar tidigare: 6 %

I 24 % av fallen började cystatin C och kreatinin sjunka samma dag och för 8 % av patienterna noterades att kreatinin började sjunka före cystatin C. En analys av hela materialet visade att cystatin C började sjunka i genomsnitt 0,9 dagar före kreatinin, en skillnad som var statistiskt signifikant.

Slutsatsen blev att i flertalet fall av akut njursvikt på sjukhus börjar cystatin C sjunka före kreatinin. Om fyndet kan bekräftas i prospektiva undersökningar kan det få stor betydelse för handläggningen av akut njursvikt, möjligen med kortare vårdtider och minskade kostnader som följd.

Källa: Gharaibeh K A et al. *KI Reports* 2018; 3: 337–342.

### Hög urat-nivå ger ökad progress av njursvikt och högre mortalitet

Urinsyra, dvs urat, bildas normalt i kroppen och utsöndras huvudsakligen via njurarna. Trots detta räknas inte urinsyra som ett uremiskt toxin och studier har visat att gikt, som uppstår när urat faller ut som kristaller t ex i en led, är ovanligt bland patienter i dialys.

En lång rad undersökningar har studerat sambandet mellan serumurat och risken för njursvikt, men med motsägelsefulla resultat. Likaså har studier om huruvida uratsänkande behandling med allopurinol (T Zyloric, T Allopurinol) kan minska progresstakten vid

kronisk njursvikt kommit till olika slutsatser. En ny undersökning visar nu att njurpatienter med höga nivåer av urat har sämre prognos.

Forskare i Taiwan analyserade data för 5090 individer i ett register över patienter med njursvikt i CKD stadium 3–5. De följdes under tio år och delades in i fyra grupper med ledning av upprepade mätningar av nivån av s-urat. Grupperna och den procentuella fördelningen av patienter var:

- 1. Lågt urat: 17,6 %
- 2. Måttligt förhöjt urat: 47,5 %
- 3. Måttligt förhöjt till högt urat: 29,2 %
- 4. Högt urat: 5,7 %

Under uppföljningstiden utvecklade 948 patienter njursvikt i slutstadiet. Ju högre s-urat var desto större var risken att drabbas. I grupp 3 var risken 2,5 gånger högre och i grupp 4 var risken 2,8 gånger högre vid jämförelse med grupp 1. På samma sätt fanns det ett samband mellan högre s-urat och ökad risk att avlida. Jämfört med grupp 1 var mortaliteten i grupp 3 dubbelt så hög och i grupp 4 var risken att avlida 4,5 gånger högre än för patienter i grupp 1. Man fann även att patienter med höga nivåer av s-urat som inte behandlades med uratsänkande läkemedel vid studiens start hade högre progresstakt vad beträffar njurfunktionsnedsättningen.

Slutsatsen blev att höga nivåer av s-urat har samband med ökad progress av njurfunktionsnedsättningen och högre mortalitet bland patienter med njursjukdom. De bakomliggande patogenetiska mekanismerna är okända men författarna nämner att det finns experimentella data som kopplat urinsyra till ökad oxidativ stress och inflammation. Det har även spekulerats om att höga nivåer av s-urat är en markör för andra metabola rubbningar.

I en ledare i tidskriften ger man de taiwanesiska forskarna beröm för att de använt den statistiska metoden group-based trajectory model (GBTM). Man anser att studien visat ett robust samband mellan högre nivåer av s-urat och progress av njursvikt. Att en del av de tidigare undersökningarna inte visat detta skulle kunna bero på att man använt bristfälliga statistiska metoder.

Ledarförfattarna konstaterar att de studier som undersökt effekten av uratsänkande behandling också har haft

*Fortsättning sid 7*

# Uremisk klåda har okänd orsak och det finns få fungerande behandlingar

Uremisk klåda är ett vanligt symtom bland patienter i dialys och har samband med både försämrade livskvalitet och ökad mortalitet. Forskning inom området har inte kunnat fastställa orsaken och effektiv behandling saknas. Dr Nils Grefberg sammanfattar en aktuell översikt om uremisk klåda.

Nästan hälften av patienterna i dialys drabbas av uremisk klåda (pruritus). Det typiska är att klådan uppträder varje dag, drabbar stora hudområden och har en symmetrisk utbredning. Trots att det kliar syns inga hudförändringar. Uremisk klåda har samband med dålig sömn och försämrade livskvalitet. Det finns även studier som visat att dialyspatienter med uremisk pruritus har högre mortalitet än de som inte besväras av klåda. När njurpatienter tillfrågas om vilken forskning som bör prioriteras kommer klåda högt upp på listan.

## Okänd orsak till uremisk klåda

Vad som orsakar uremisk klåda är inte känt. I en ambitiöst upplagd vetenskaplig undersökning jämfördes en lång rad lab-parametrar mellan patienter med och utan klåda, utan att man kunde fastställa några tydliga skillnader mellan grupperna. Det finns sålunda inget vetenskapligt stöd för att t ex höga nivåer av s-urea eller s-fosfat skulle vara orsaken till den uremiska klådan. Andra mekanismer som har diskuterats är inflammation i huden och hudens nerver samt uremisk neuropati. En annan teori är ökad aktivitet i receptorn för  $\mu$ -opioid sekundärt till njursvikten.

## Randomiserade och kontrollerade studier

Forskare på en universitetsklinik i Kanada har gjort en omfattande sammanställning av vetenskapliga undersökningar om behandling av uremisk klåda. En sökning i olika databaser gav 823 träffar varav bara 44 bedömdes uppfylla kriterierna för att ingå i analysen, dvs undersökningarna var randomiserade och kontrollerade. Studierna utvärderade effekten av 38 olika behandlingar av uremisk klåda bland patienter med kronisk njursvikt i stadium 3 eller högre samt patienter i dialys. I de flesta av studierna användes en VAS-skala för att bedöma den uremiska klådans intensitet.

## Läkemedel mot epilepsi har effekt

Nio undersökningar med totalt 527 patienter har undersökt effekten av gabapentin (T Gabapentin, T Neurontin) och pregabalin (kapsel Pregabalin, kapsel Lyrica) som bägge främst används vid behandling av epilepsi. Tolkningen av dokumentationen blev att gabapentin och pregabalin har en signifikant lindrande effekt vid uremisk klåda. En av undersökningarna jämförde de två preparaten, utan att finna någon skillnad.

## Mastceller och ljusbehandling

Fem undersökningar med totalt 237 patienter har studerat effekten av olika behandlingar som anses stabilisera mastceller, en typ av blodceller som finns i bland annat luftvägarna och i huden. Mastceller spelar en viktig roll vid t ex allergiska reaktioner och astma. Till läkemedel som anses stabilisera mastceller räknas kromoglicinsyra (Lomudal), nikotinamid (finns i flera multivitaminpreparat), zinksulfat och histamin  $H_1$ -antagonisten hydroxyzin (T Hydroxyzine, T Atarax). Flera av läkemedlen har i enstaka studier visat bättre effekt än placebo.

Fyra undersökningar med totalt 112 patienter har utvärderat effekten av ljusbehandling. Två studier visade att UV-B var bättre än UV-A. En grupp patienter behandlades med infrarött ljus och jämfördes med en kontrollgrupp. Ingen signifikant skillnad noterades.

## Förändrad dialysbehandling

Som nämnts ovan har man inte kunnat koppla uremisk klåda till någon specifik rubbning i lab-värderna. Trots detta är det rimligt att tro att ansamlingen av ett eller flera uremiska toxiner gör att det kliar och att effektivare dialysbehandling skulle lindra symtomet.

Fem undersökningar med sammanlagt 312 patienter har studerat effekten av

intensifierad dialys på uremisk klåda. En av dem visade att High flux-HD var bättre än hemodiafiltration och en annan fann att effekten av High flux-HD var bättre än standarddialys. Ytterligare en undersökning visade att högpermeabel dialys gav mindre klåda än behandling med lågpermeabla dialysfilter.

## Övriga läkemedelsbehandlingar

Leukotrienreceptorantagonisten montelukast (T Montelukast) används vid astma. I en undersökning av 80 HD-patienter med uremisk klåda visade montelukast signifikant bättre effekt än placebo.

Ondansetron (T Ondansetron, T Zofran) används mot illamående och kräkning vid cytostatikabehandling och efter narkos. Två randomiserade och kontrollerade studier fann ingen effekt på uremisk klåda av ondansetron.

Effekten av naltrexon (T Naltrexon), som har indikationen tilläggsbehandling vid alkoholism, har undersökts i två studier. Den ena omfattade 15 patienter som behandlades under en vecka och den andra inkluderade 23 patienter som följdes under fyra veckors behandling med naltrexon. Den mindre studien med kort uppföljningstid fann att naltrexon var bättre än placebo medan den större studien med längre uppföljning inte fann någon statistiskt signifikant effekt av naltrexon vid uremisk klåda.

Kolestyramin (pulver Questran) används bland annat vid klåda orsakad av hinder i gallvägarna. I en undersökning angav åtta av tio patienter att kolestyramin minskade klådan, men det framgick inte i rapporten om skillnaden var statistiskt signifikant.

Talidomid marknadsfördes tidigare som ett lugnande medel under namnet Neurosedyn, men försäljningen stoppades 1961 sedan man upptäckte att preparatet gav svåra missbildningar. Idag används talidomid (kapsel Thalidomide) som en del av en kombinationsbehandling vid multipelt myelom. I en undersökning av 29 patienter fann man en signifikant effekt av talidomid vid uremisk klåda.

### Extrakt av örter och akupressur

Både akupressur och en lång rad oljor, krämer, salvor och extrakt av örter har provats som behandling av uremisk klåda. Kapsaicin (kräm Capsina) används vid postherpetisk neuralgi, dvs smärta efter bältros. I två cross over-studier med 22 respektive 19 patienter jämfördes kapsaicin-kräm med kräm som innehöll placebo. Bägge undersökningarna fann en signifikant effekt av kapsaicin på uremisk klåda. Bland biverkningarna noterades brännande känsla i huden och hudrodnad.

### Metodfel kan ha påverkat resultaten

Författarna använde verktyget Cochrane Collaborations risk-of-bias tool och fann att metodfel kan ha påverkat resultaten i många av undersökningarna om uremisk pruritus. Bland annat var några studier finansierade av företag som marknadsförde den aktuella behandlingen.

Slutsatsen av litteraturgenomgången blev att dokumentationen är bristfällig och att det, med undantag för gabapentin, föreligger stor osäkerhet vad beträffar effekten av olika behandlingar av uremisk klåda. Författarna anser att avsaknaden av en optimal terapi öppnar för att man prövar olika föreslagna behandlingar, i hopp om att någon av dem ska lindra patientens klåda.

Källa: *Simonsen E et al. Am J Kidney Dis* 2017; 70: 638–655.

*Fortsättning: Kort rapport* betydande brister och att det krävs en stor och välgjord studie för att slutgiltigt få ett svar på frågan om uratsänkande behandling kan förbättra prognosen för patienter med kronisk njursjukdom och höga nivåer av urat.

Källor: *Tsai C-W et al. Nephrol Dial Transplant* 2018; 33: 231–241.  
*Zoccali C, Mallamaci F. (ledare) Nephrol Dial Transplant* 2018; 33: 193–195.

### Njursjukdom i barndomen ger ökad risk för kronisk njursvikt i vuxen ålder

Sjukdomar i njurar och urinvägar är inte ovanliga bland barn, men de flesta tillfrisknar innan de når vuxen ålder. Av patienterna på en njurmottagning för vuxna är det få som tagits över från barnklinik. Men prognosen för den som varit njursjuk som barn är inte så god som man skulle kunna tro. En stor undersökning visar nämligen att risken för njursvikt senare i livet är ökad.

Den nya undersökningen är utförd av forskare i Israel och publicerad i *New England Journal of Medicine*. Israel har välfungerande folkbokföring och sjukvårdsregister. Dessutom genomgår samtliga judiska medborgare en läkarundersökning vid månstringen inför den obligatoriska värnplikten.

Under åren 1967 till 1997 mönstrade 1 521 501 män och kvinnor med åldern 18 år i genomsnitt. De fick lämna uppgifter om tidigare sjukdomar och vid behov granskades journaler från sjukvården. Individer med sjukdomar som medför uppenbar risk för njursvikt exkluderades från den fortsatta analysen. Det gällde hypertoni, diabetes, SLE, vaskulit, reumatisk sjukdom och cancer samt nedsatt njurfunktion.

Individer med tidigare njursjukdom genomgick en utökad utredning som sedan bedömdes av en nefrolog. För att ingå i den fortsatta analysen krävdes att individen vid mönstringstillfället hade haft normalt serumkreatinin, normalt blodtryck och ingen proteinuri.

Med ledning av anamnes och journaluppgifter delades individerna med njursjukdom i barndomen in i tre diagnosgrupper. Grupperna och antalet patienter var:

- Medfödda missbildningar 3 198
- Pyelonefrit 7 231
- Glomerulära sjukdomar 8 611

Uppföljningstiden var 30 år vilket motsvarade drygt 46 miljoner person-år. I det israeliska njurregistret fann forskarna att 2 490 individer utvecklat njursvikt i slutstadiet med behov av dialys eller njurtransplantation. Av de 18 592 individerna med njursjukdom som barn utvecklade 140 terminal njursvikt. Studiens viktigaste fynd var att de med njursjukdom i barndomen hade fyra gånger högre risk att drabbas av terminal njursvikt jämfört med dem som inte drabbats av njursjukdom som barn. Den ökade risken var densamma i de tre diagnosgrupperna. Man fann också att individer med njursjukdom i barndomen utvecklade terminal njursvikt tidigare i livet än de som inte varit njursjuka som barn; åldern vid debut av njursvikt i slutstadiet var 42 år respektive 49 år, en skillnad som var statistiskt signifikant.

Slutsatsen blev att njursjukdom i barna-åren leder till ökad risk för senare utveckling av kronisk njursvikt, även om

individen som ung vuxen förefaller ha normal njurfunktion.

Källa: *Calderon-Margalit R et al. N Engl J Med* 2018; 378: 428–438.

### Är rutinmässig mätning av bioimpedans av värde vid PD?

Under det senaste decenniet har bioimpedans lanserats som en metod för att värdera om kroppen har rätt vätskehalt. Men är rutinmässig mätning av bioimpedans av värde vid PD, eller kan vi lita på klinisk bedömning? Det har forskarna bakom studien *Control of fluid balance guided by body composition monitoring in patients on peritoneal dialysis (COMPASS)* tagit reda på.

COMPASS är en prospektiv multicenterstudie utförd i Sydkorea. Den omfattade 137 PD-patienter, med åldern 51 år i genomsnitt, som var icke-anuriska, dvs de hade bevarad urinproduktion på över 500 ml per dygn. De randomiserades till två grupper som inte skilde sig åt vad beträffar t ex ålder, bakomliggande sjukdomar och duration av PD. GFR var cirka 5 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> i bägge grupperna. I interventionsgruppen, med 67 deltagare, styrdes behandlingen av klinisk bedömning och bioimpedansundersökningar och i kontrollgruppen, med 70 deltagare, styrdes behandlingen enbart av den kliniska bedömningen.

Vid uppföljning efter ett år fann man inga tydliga skillnader mellan grupperna vad avser t ex vätskestatus och restnjurfunktion. Det var heller inga skillnader vid undersökning av hjärtat med UKG eller vid mätning av artärstelheten.

Slutsatsen blev att rutinmässig undersökning av bioimpedans inte leder till förbättrad styrning av vätskebalansen hos icke anuriska PD-patienter. Man påpekar dock att fynden inte kan tillämpas på hela PD-populationen och att fler studier behövs för att klarlägga vilka patienter i PD som kan ha nytta av rutinmässig mätning av bioimpedans.

Källa: *Oh K-H et al. Perit Dial Int* 2018; 38: 131–138.

• Kan bikarbonat och acetylcystein förhindra kontrastnefropati? Läs Kort rapport Extra i *Nefromedia* vol 8 nr 2 sid 8 på: [www.freseniusmedicalcare.se](http://www.freseniusmedicalcare.se)

# Kort rapport

## Extra

### **PRESERVE-studien förenklar prevention av kontrastinducerad nefropati**

PRESERVE-studien publicerades nyligen i *New England Journal of Medicine*. Resultaten avfärdar behandlingar som dagligen har getts runt om i världen i tron om att de minskar risken för kontrastinducerad nefropati.

Flera små, inkonklusiva, undersökningar har publicerats där man studerat om behandling med natriumbikarbonat eller acetylcystein minskar risken för kontrastinducerad nefropati jämfört med standardbehandling med enbart isoton natriumklorid. Resultaten har varit minst sagt spretiga och det har inte funnits någon konsensus om dessa behandlingars kliniska roll.

PRESERVE-studien är en stor, randomiserad och dubbelblind multicenterstudie med en design som möjliggjorde separat analys av två olika interventioner. Syftet var att jämföra intravenös infusion med natriumbikarbonat mot isoton natriumklorid samt peroral behandling med acetylcystein gentemot placebo. Infusionsbehandlingen gavs både innan, under och efter jodkontrastmedelsundersökningen. Acetylcystein gavs peroralt i dosen 1 200 mg en timme före och en timme efter undersökningen. Därefter gavs 1 200 mg två gånger dagligen under de följande fyra dagarna. Majoriteten av de 5 177 patienterna kom från USA. En nackdel var att studien gjordes inom "Veterans Affairs" vilket medförde att 94 % av deltagarna var män.

Inklusionskriterier var en planerad angiografisk undersökning, i 90 % av fallen koronarangiografi, och en ökad risk för kontrastinducerad nefropati definierad som eGFR lägre än 45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> eller lägre än 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> om patienten hade diabetes. Således exkluderades patienter där angiografin gjordes akut. Ytterligare ett exklusionskriterium var eGFR lägre än 15 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>.

Den primära utfallsvariabeln var en sammansättning av död, dialyskrävande njursvikt eller kvarstående stegring

av s-kreatinin med 50 % eller mer av utgångsvärdet, mätt 90–104 dagar efter angiografin. Som sekundärt utfallsmått hade man bland annat akut kontrastinducerad nefropati definierat som en ökning av s-kreatinin med 44 µmol/l eller mer eller med 25 % eller mer 3–5 dygn efter undersökningen. Noterbart var att man inte valde akut kontrastinducerad nefropati som primärt utfallsmått utan istället valde mer kliniskt betydelsefulla långtidseffekter.

Det primära utfallsmåttet inträffade hos 110 patienter (4,4 %) som fick intravenös natriumbikarbonat jämfört med 116 patienter (4,7 %) som fick isoton natriumklorid. Skillnaden var inte signifikant. Resultaten för grupperna som fick antingen acetylcystein peroralt eller placebo var nästan identiska och det var ingen skillnad mellan grupperna avseende det primära utfallsmåttet. Det fanns inte heller några statistiskt signifikanta skillnader mellan behandlingsgrupperna avseende de sekundära utfallsmåtten. Incidensen av akut kontrastinducerad nefropati var cirka 9 % i alla grupper.

Sammantaget ger PRESERVE-studien starkt stöd för att behandling med natriumbikarbonat eller acetylcystein inte minskar risken för kontrastinducerad nefropati jämfört med isoton natriumklorid på kliniskt stabila patienter som genomgår elektiva radiologiska undersökningar med jodkontrastmedel.

*Källa: Weisbord S D et al. N Engl J Med 2018; 378: 603–614.*

### **Fortsättning: Kalium**

Vissa läkemedel är starkt associerade med rubbningar i kaliumbalansen, såsom vätskedrivande tiazider och loopdiuretika, vilka kan orsaka hypokalemi medan ACE-hämmare och angiotensin II-antagonister ibland orsakar hyperkalemi. Både hypo- och hyperkalemi är förenat med risk för hjärtrytmrubbningar, hypokalemi framför allt med förmaxflimmer och ventrikulära takykardier medan svår hyperkalemi medför korta QT-tider med risk för bradyarytmier och ventrikelflimmer.

Patienter med akut njursvikt löper särskilt stor risk i samband med hyperkalemi och faktiskt högre risk om njurfunktionen tidigare varit normal än om patienten drabbas av akut njursvikt och redan har nedsatt njurfunktion. Detta antyder att kronisk njursvikt kan medföra en långsam adaptation till högre kaliumkoncentrationer.

KDOQI guidelines rekommenderar att kalium kontrolleras inom fyra veckor efter insättning eller dosökning av ACE-hämmare eller angiotensin II-antagonist hos patienter med eGFR lägre än 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> eller om kaliumnivån ligger över 4,5 mmol/l. KDIGO guidelines från 2012 föreslår att kalium bör mätas inom en vecka efter insättning eller dosökning av RAAS-blockad. Flera studier har dock visat att många patienter uteblir från så täta kontroller.

### **Behandling vid hypo- och hyperkalemi**

Under behandling med diuretika ökar risken för hypokalemi vid högre doser och vid mer långverkande läkemedel. Hos patienter med risk för hypokalemi bör dosen diuretika hållas så låg som möjligt samtidigt som kaliumrika födoämnen rekommenderas. Räcker inte detta ges kaliumklorid peroralt eller kaliumsparande läkemedel.

Vid svår akut hyperkalemi ges intravenöst kalcium, vilket stabiliserar retledningssystemet i hjärtat och därigenom minskar risken för allvarliga arytmier. Därutöver ges insulin, glukos och beta-agonister för att öka aktiviteten i Na-K-ATPas och snabbt stimulera till ett ökat intracellulärt upptag av kalium. Behandling med intravenöst eller peroralt natriumbikarbonat rekommenderas också men är mindre effektivt, särskilt vid avancerad njursvikt.

Långtidsbehandling för att minska risken för hyperkalemi innebär peroral



behandling med kalium-bindande läkemedel eller diuretika som ökar utsöndringen av kalium i urinen. Oftast övervägs också utsättning eller sänkt dos av ACE-hämmare eller angiotensin II-antagonist.

#### Nya läkemedel vid hyperkalemi

Nya läkemedel för behandling av hyperkalemi har utvecklats de senaste åren. Sedan mer än 50 år har natriumpolystyrensulfonat (Pulver Resonium) använts som kaliumbindande läkemedel. Användningen vilar på svag vetenskaplig grund från en liten studie från 1961 av 32 patienter med hyperkalemi som fick en minskning av kaliumkoncentrationen med Resonium. Trots detta har preparatet föreskrivits i mycket stor omfattning under många år i Sverige till patienter med hyperkalemi, och med upplevd god klinisk effekt.

Patiomer-kalcium (Pulver Veltassa) är en icke absorberbar polymer som ökar utsöndringen av kalium via avföringen genom att binda kalium i mag-tarmkanalen, vilket resulterar i en sänkning av kalium i serum. Preparatet har använts i flera randomiserade studier de senaste åren med god klinisk effekt och är godkänt för användning i vissa länder, men tillhandahålls ännu inte i Sverige. Enligt Läkemedelsverket är preparatet "föremål för utökad övervakning".

Ett annat preparat för behandling av hyperkalemi är Na-zirkonium-cyclosilikat (ZS-9). Flera randomiserade kontrollerade multicenterstudier av patienter med hyperkalemi har visat lovande resultat och flera prövningar pågår. Preparatet är en selektiv oorganisk kationbytare som med hög kapacitet binder kalium i tarmen. Det binder också ammonium i tarmen vilket medför en minskning av urea i serum och en ökning av bikarbonat. Preparatet kan således ha flera gynnsamma effekter vid njursvikt. Det är ännu inte godkänt för behandling av hyperkalemi i Sverige.

#### Sammanfattning

Såväl hypo- som hyperkalemi är kliniskt viktiga och relativt vanliga tillstånd vilka är associerade med risk för allvarliga komplikationer. Snabb och effektiv behandling är viktig, särskilt för patienter med kronisk eller akut njursvikt och patienter med hjärtsvikt.

Som ovan nämnts finns ett samband mellan högt intag av kalium i kosten

och lägre blodtryck, vilket skulle kunna förhindra utveckling av kardiovaskulär sjukdom hos individer med normal njurfunktion. Situationen är dock långt mer komplicerad för patienter med njursvikt.

Nya behandlingsalternativ vid hyperkalemi kan, om de visar sig vara effektiva och tolereras väl, innebära ökade möjligheter till behandling av patienter som är i stort behov av t ex ACE-hämmare eller angiotensin II-antagonist för hypertoni och hjärtsvikt. Teoretiskt finns goda möjligheter till positiva effekter av sådan kombinationsbehandling, men innan det kan rekommenderas måste studier fokuserade på denna frågeställning genomföras.

*Källa: Kovesdy C P et al. Am J Kidney Dis 2017; 70: 884–858.*

# XENIOS

## XENIOS KONSOL - EN INTEGRERAD PLATTFORM FÖR HJÄRT- OCH LUNGSUPPORT

- Nästa generation behandlingar för hjärt- och lungsvikt på samma plattform
- Kompletta extrakorporeala support
- Brett användningsområde – från högeffektiv CO<sub>2</sub>-eliminering till fullständig oxygenering
- Patientanpassad ECMO för kort- och långtidsbehandling
- Hög säkerhetsprofil och enkelt handhavande



novalung medos i-cor

[www.xenios-ag.com](http://www.xenios-ag.com)



**FRESENIUS  
MEDICAL CARE**