

# NEFROMEDIA

Vol 10

2023

Nr 8



Målvärde saknas för s-fosfat ♦ Blod-hjärnbarriären är skadad hos dialyspatienter  
Kinesisk medicin utvärderad ♦ Uppehåll med HD över helgen har negativa effekter  
För 80 år sedan startade "Miss S" i dialys ♦ Både högt och lågt s-kalium skadligt

# Hög fosfatnivå leder till ökad dödlighet – men målvärde för s-fosfat saknas

Höga nivåer av fosfat har samband med ökad sjuklighet och dödlighet för dialyspatienter, men ingen studie har undersökt om fosfatsänkande behandling minskar denna risk. Målvärde för s-fosfat saknas och även i övrigt omgärdas regleringen av fosfat vid njursvikt av en rad frågetecken.

Fosfor är ett grundämne med beteckning- en P och förekommer som olika fosfat-föreningar i kroppen och mäts därför som s-fosfat. Kroppen innehåller cirka 0,6 kg fosfor varav 80–85 % finns i skelettet. Det dagliga intaget uppgår normalt till 800–1500 mg. Vid normal njurfunktion filtreras cirka 7 gram fosfor per dag via glomerulus, varav 80–90 % återresorberas i tubulus. Resten, cirka 700 mg, utsöndras i urinen, vilket hos friska personer motsvarar det som tas upp från tarmen.

## Feedback-system i tre organ

Fosfat regleras via feedback-system i tre organ; njurarna, bisköldkörtlarna och skelettet. Samspelet mellan de tre systemen är mycket komplext och påverkas dessutom av t ex hormonet FGF23 och proteinet Klotho samt vitamin D. Trots mycket forskning är orsaken bakom rubbningarna i kalk–fosfatbalansen vid njursvikt ofullständigt känd, men

hypotesen är att nedsatt njurfunktion leder till minskad utsöndring av fosfat via urinen, vilket rubbar balansen mellan feedback-systemen och leder till det som nu kallas *CKD-Mineral and Bone Disorder* (CKD-MBD). Vid vilken grad av njurfunktionsnedsättning denna process startar är inte klarlagt.

## Högre s-fosfat ger ökad mortalitet

Rubbningar i kalk–fosfatbalansen anses vara en viktig orsak till den höga dödligheten för patienter med njursvikt. Tidigare studier av patienter med icke dialysberoende njursvikt och av HD-patienter har visat tydliga samband mellan högre s-fosfat och ökad sjuklighet och dödlighet. Om detta samband även gäller patienter i PD har tidigare varit okänt, men nu har en undersökning i ämnet publicerats.

I en prospektiv kohort-studie analyserades data från Peritoneal Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (PDOPPS). Från PD-mottagningar i sju länder inkluderades 5 847 patienter för vilka flera mätningar av s-fosfat fanns registrerade.

Hyperfosfatemi definierades som s-fosfat över 1,78 mmol/l och noterades hos 37 % av deltagarna. Studiens viktigaste fynd var att ju högre nivån av s-fosfat var desto större var risken att drabbas av allvarlig kardiovaskulär sjukdom eller att avlida. Exempelvis var den totala mortaliteten ökad med 53 % vid s-fosfat 2,1 mmol/l eller högre vid jämförelse med nivån 1,4–1,78 mmol/l.

## Vaskulära förkalkningar

Höga nivåer av fosfat kan bland annat leda till ökad förekomst av vaskulära förkalkningar som gör att blodkärlen förlorar sin elasticitet. Hur de vaskulära förkalkningarna leder till ökad sjuklighet och dödlighet är inte helt klarlagt.

## Ingen studie om dödlighet

Med tanke på det tydliga sambandet mellan högre nivå av s-fosfat och ökad dödlighet vore det lätt att tro att fosfatsänkande terapi är en väl dokumenterad behandling – men så är inte fallet. Det finns ingen studie som utvärderat fosfatsänkande behandling med sjuklighet och dödlighet som effektmått.

Bristen på vetenskapligt stöd avspeglas i riktlinjerna från KDIGO. Beträffande behandling föreslås minskat intag av fosfat via kosten, eventuellt i kombination med annan terapi. KDIGO tillägger: *Quality of evidence: Very low.* Som mål för behandlingen skriver man: *In patients with CKD G3a–G5D, we suggest lowering elevated phosphate levels toward (i riktning mot) the normal range. Quality of evidence: Low.*

För t ex Kt/V och Hb har vi målvärden som fastställts med ledning av välgjorda vetenskapliga studier – något vi således saknar beträffande fosfat. Trots bristen på vetenskapligt stöd råder stor enighet om att högt s-fosfat bör behandlas.

## Fosfor tillsätts av livsmedelsindustrin

Fosfor finns naturligt i t ex kött och mejeriprodukter men tillsätts också av livsmedelsindustrin, bland annat som stabiliseringsmedel, för att påverka konsistens och för att binda vatten. Enligt Livsmedelsverket finns det 17 fosforhaltiga tillsatser som identifieras med E-nummer. Fosfor i tillsatser absorberas i stor utsträckning i tarmen medan växter kan innehålla fosfor i form av fytat, som absorberas i liten omfattning i tarmen.

## Viktigt med en kunnig dietist

Livsmedelsindustrins tillsatser gör det svårt för patienten att undvika fosfat, vilket belyser hur viktigt det är att en kunnig dietist är knuten till njursjukvården. Det är också viktigt att informera patienten om att ta de fosfatbindande läkemedlen på rätt sätt, dvs till maten och inte mellan måltiderna.

*Barreto Lopes M et al. (PDOPPS) Nephrol Dial Transplant 2023; 38: 193–202.*  
DOI: <https://doi.org/10.1093/ndt/gfac249>

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

**Ansvarig utgivare:** VD Fredrik Gustafsson  
**Redaktör:** Dr Nils Grefberg  
**Redaktion:** Prof Stefan H Jacobson  
Prof Gregor Guron  
Dr Mattias Tejde  
Leg. sjuksköterska  
Johan Sundholm  
**Adress:** Fresenius Medical Care Sverige AB  
Box 548  
S-192 05 Sollentuna  
08-594 77 600  
sverige@fmc-ag.com  
freseniusmedicalcare.se

**Telefon:**  
**Epost:**  
**Hemsida:**  
ISSN 1652-2710 (Print)  
ISSN 2004-7215 (Online)  
Med-Red 2023

# Förvärrade symtom och ökad risk att avlida efter det långa dialysuppehållet

Alla med erfarenhet av dialys vet det – patienterna mår inte bra av att lämnas utan dialys över helgen. Nya studier bekräftar att symtomen förvärras och att mortaliteten ökar i anslutning till det långa dialysintervallet. Nefromedia sammanfattar tre studier om helguppehållets effekter.

Njurarna fungerar alla dagar medan dialys i form av HD oftast ges tre gånger per vecka. När denna rutin etablerades i dialysens barndom på 1960-talet baserades beslutet inte på vetenskapliga studier och ingen vet hur rutinen uppstod.

## Ökade symtom och högre dödlighet

Att patienten varje vecka lämnas utan behandling över helgen har negativa effekter. En tidigare studie visade att det långa uppehållet har samband med högre mortalitet och ökad risk för inläggning på sjukhus och två nya undersökningar slår fast att både symtom och rubbningar i hjärtrytmen förvärras under helguppehållet.

## Mortalitet och sjukhusinläggningar ökade

I den tidigare publicerade studien undersöktes hur det långa uppehållet påverkar risken för akut inläggning på sjukhus samt risken att avlida.<sup>1</sup> I undersökningen ingick 5 864 HD-patienter ur det brittiska njurregistret som följdes under fem år. Risken att behöva akut vård på sjukhus var 69 % högre dagen efter helguppehållet vid jämförelse med veckans övriga dagar. Risken var särskilt hög för patienter med KOL, hjärtsvikt och vid systoliskt blodtryck högre än 150 mm Hg före dialys.

Mortaliteten i gruppen var 17,3 dödsfall per 100 person-år. Dagen efter helguppehållet var motsvarande siffra 20,5 och veckans övriga dagar var dödligheten 16,7 per 100 person-år. Skillnaderna i mortalitet och behovet av sjukhusvård var statistiskt signifikanta. Den ökade mortaliteten förklarades helt av dödsfall som inträffade utanför sjukhus medan mortaliteten för sjukhusvårdade patienter inte hade samband med det långa uppehållet. Risken för behov av akut sjukhusvård ökade signifikant under patientens sista tid i livet.

Författarna skriver att den högre risken för inläggning på sjukhus kan vara relaterad till övervätskning och att den högre dödligheten utanför sjukhus under helguppehållet kan förklaras av plötslig död orsakad av hjärtsjukdom.

## EKG-förändringar och dialysintervall

I en nyligen publicerad undersökning från USA studerades förekomsten av EKG-förändringar i samband med de korta dialysintervallen och det långa uppehållet.<sup>2</sup> I artikelns inledning påpekas att mortalitet orsakad av arytmi ökar under det långa dialysintervallet och att bradykardi är den arytmi som har tydligast samband med plötslig död.

I undersökningen ingick 60 HD-patienter med hyperkalemi i anamnesen. Hjärtrytmen följdes under en vecka och vid dialys togs EKG och lab-prover.

Hyperkalemi noterades hos 29 patienter och förekom oftare efter det långa uppehållet. Hos elva deltagare förelåg bradykardi – särskilt under det långa intervallet och under den därpå följande HD-behandlingen. Man fann inga samband mellan elektrolytrubbningar och bradykardi. Man noterade även andra störningar, t ex ventrikulära extrasystolier, men dessa fynd påverkades inte av dialysintervallets längd. Under HD förekom EKG-förändringar som har samband med ökad risk för arytmi, t ex förlängt QT-intervall.

Författarna skriver att studien bekräftar att arytmier ofta förekommer hos HD-patienter – särskilt bradykardi i samband med det långa dialysuppehållet.

## Symtom och det långa uppehållet

I en prospektiv observationsstudie, även den från USA, undersöktes hur symtom påverkas av det långa uppehållet.<sup>3</sup> Det var 97 HD-patienter som fick besvara

frågor om förekomst och svårighetsgrad av 20 olika symtom. Frågorna besvarades vid 12 tillfällen i slutet av en dialysbehandling – både efter korta och långa dialysintervall. Forskarna kunde därför jämföra hur symtombördan varierade beroende på om frågorna besvarades efter ett kort eller ett långt uppehåll. Svaren delades in i förekomst respektive svårighetsgrad av symtomen.

## Mer symtom efter det långa intervallet

Förekomsten av symtom var 37 % högre efter det långa dialysintervallet vid jämförelse med de korta intervallen. De vanligaste symtomen var:

- Trötthet: 61 %
- Muskelkramp: 59 %
- Torr hud: 53 %

De svåraste symtomen var skelettsmärta och diarré. Åtta av de 20 symtomen var signifikant mer förekommande efter helguppehållet, bland annat trötthet, muskelkramp, ömhet i musklerna, torr hud, klåda och muntorrhet.

Författarna konstaterar att symtom är vanligare efter det långa intervallet. De påpekar även att forskning om symtom måste ta hänsyn till om utvärderingen sker efter ett kort eller ett långt dialysintervall.

## Bör dialys varannan dag erbjudas?

De tre studierna bekräftar att det långa dialysintervallet har påtagliga negativa effekter. Om dialys i stället gavs varannan dag skulle det även minska problemet med övervätskning och behov av hög ultrafiltration dagen efter helguppehållet.

Det vore logiskt att skapa ett schema med dialys varannan dag – oavsett veckodag. I praktiken är detta svårt att genomföra och det kan även finnas patienter som vill fortsätta vara "dialys-lediga" över helgen. En rimlig strategi vore att dialys varannan dag erbjuds utvalda patienter, t ex de med hjärt- och/eller lungsjukdom och vid problem med övervätskning.

*Källor:* Se Nefromedia 2023 vol 10 nr 8 sid 8 på: [www.freseniusmedicalcare.se](http://www.freseniusmedicalcare.se)

# Kort rapport

## Banbrytande studie: Blod-hjärnbarriären är skadad hos patienter i dialys

Patienter med svår njursvikt och de i dialys uppvisar förändringar i hjärnan som har samband med nedsatt kognitiv funktion, men de bakomliggande mekanismerna är okända. Nu har en banbrytande studie av blod-hjärnbarriären hos patienter i dialys publicerats.

Den livsviktiga blod-hjärnbarriären reglerar vilka ämnen i blodet som passerar genom kärlväggen och når in i hjärnvävnaden. Exempelvis styrs vilka läkemedel som når hjärnan. Om permeabiliteten i barriären ökar kan skadliga ämnen i blodet passera in i hjärnan.

Blod-hjärnbarriärens permeabilitet kan mätas med MR-teknik som använder gadolinium som kontrastmedel. Ökad permeabilitet i barriären har visat sig vara en tidig markör för kognitiv nedsättning och demens. Vid nedsatt njurfunktion är gadolinium kontraindicerat och om funktionen i barriären är försämrad vid njursvikt har hittills varit okänt. Nu visar en färsk rapport från USA att blod-hjärnbarriärens permeabilitet är ökad hos patienter i dialys.

I studien ingick tio dialyspatienter som hade behandlats med PD eller HD i cirka två år. De jämfördes med tio friska kontrollpersoner. Permeabiliteten i blod-hjärnbarriären mättes med SPECT, en speciell form av dator-tomografi som använder det radioaktiva grundämnet teknetium som markör. Samtliga deltagare undersöktes med SPECT och dialyspatienternas kognitiva funktion utvärderades.

Studien visade att permeabiliteten i blod-hjärnbarriären var ökad hos dialyspatienterna. Man fann även ett samband mellan försämrad barriärfunktion och nedsatt kognitiv funktion.

Författarna skriver att detta är första gången som permeabiliteten i blod-hjärnbarriären mätts hos patienter med njursvikt i slutstadiet. De påpekar att undersökningen är en *proof of concept study*, på svenska koncepttest, dvs att den bevisar hypotesen att svår njursvikt har samband med en försämrad

funktion i blod-hjärnbarriären. Man nämner även att undersökningen visar att metoden SPECT kan mäta permeabiliteten i blod-hjärnbarriären, vilket kan utnyttjas i fortsatta studier.

Undersökningen är inte publicerad som en artikel utan som *research letter*. Det kan tolkas som att forskarna vill samla in och bearbeta mer data innan resultaten redovisas i form av en artikel.

*Kommentar:* Om fynden bekräftas innebär det ett viktigt genombrott för förståelsen av hur svår njursvikt leder till förändringar i hjärnan och nedsatt kognitiv funktion.

Bland forskargrupper runt om i världen ökar intresset för hur hjärnan påverkas av njursvikt och av dialys, vilket avspeglas i artiklar i de internationella njurmedicinska fack-tidskrifterna och även i Nefromedia.

Gupta A et al. *JASN* 2023; 34: 1508–1511. DOI: 10.1681/ASN.000000000000167

## Både högt och lågt s-kalium ger sämre prognos vid kronisk njursvikt

Kalium är viktigt för kroppen och både låg och hög nivå kan bland annat leda till störningar i hjärtrytmen och plötslig död. Av det kalium vi intar med kosten utsöndras 90 % av njurarna och vid njursvikt kan s-kalium vara förhöjt, men även normala och låga nivåer förekommer. Men vad betyder rubbningar i kaliumnivåerna för den njursjuka patientens prognos? Forskare i Nederländerna har sökt svaret på frågan.

I undersökningen ingick 1714 äldre patienter med icke dialysberoende njursvikt. Åldern var 76 ± 7 år, 42 % hade diabetes, 47 % hade känd kardiovaskulär sjukdom och 54 % behandlades med ACE-hämmare eller ARB.

Uppföljningen startade när patientens eGFR passerade 20 ml/min och fortsatte sedan under åtta år. Över 6000 analyser av s-kalium utfördes. Studiens effektmått var en kombination av död före start av njurersättande behandling eller start av sådan behandling.

Av deltagarna avled 24 % och 35 % startade njurersättande behandling. För 7 % av patienterna noterades hypokalemi med s-kalium 3,5 mmol/l eller lägre medan 13 % hade s-kalium 5,5–6,0 mmol/l och 3 % hade s-kalium över 6,0 mmol/l.

Forskarna fann ett U-format samband mellan s-kalium och risken att utveckla effektmåttet. Lägst risk noterades vid s-kalium 4,9 mmol/l. Hypokalemi hade samband med 60 % högre risk att utveckla effektmåttet och vid s-kalium över 6,0 var denna risk mer än fördubblad.

Författarna påpekar den möjliga nyttan med att förhindra höga och låga nivåer av s-kalium hos patienter med svår njursvikt. I diskussionen nämns att hypokalemi har samband med snabbare förlust av njurfunktionen vid njursvikt. I Nederländerna pågår en studie med syftet att utvärdera om tillskott av kalium vid njursvikt kan minska progress av njurfunktionsnedsättning.

de Rooij E et al. *Am J Kidney Dis* 2023; 82: 257–266. DOI: <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2023.03.008>

## Träning under dialys skyddar hjärtat...

Under pågående behandling med HD minskar blodtillförseln till vitala organ såsom hjärna och hjärta. Den försämrade genomblödningen av hjärtmuskeln kan leda till det som på engelska kallas *cardiac stunning*, vilket kan översättas med hjärtförlamning. Vid ekokardiografi syns cardiac stunning som förändrat rörelsemönster i hjärtmuskeln. En studie publicerad 2019 visade att fysisk träning under dialys kan motverka cardiac stunning. Nu bekräftar detta fynd av en ny undersökning.

I studien inkluderades 60 HD-patienter från två dialysmottagningar i Frankrike. De undersöktes med en avancerad form av ekokardiografi som genomfördes antingen under en vanlig dialys eller under HD med fysisk träning under 30 minuter. Ekokardiografi utfördes före start av HD, efter 90 minuters behandling samt 30 minuter före avslutningen av dialys.

Studiens viktigaste fynd var att fysisk träning resulterade i en signifikant minskad förekomst av störningar i hjärtmuskelväggens rörelser. Studiens slutsats blev att träning under dialys förbättrar regional rörlighet i hjärtmuskeln. Man tillägger att träning kan betraktas som en behandling för patienter i dialys.

Josse M et al. *JASN* 2023; 34: 1445–1455. DOI: [https://journals.lww.com/jasn/fulltext/2023/08000/cardioprotective\\_effect\\_of\\_acute\\_intradialytic.15.aspx](https://journals.lww.com/jasn/fulltext/2023/08000/cardioprotective_effect_of_acute_intradialytic.15.aspx)

### ...och kan ske även under den senare delen av dialysbehandlingen

En lång rad studier har visat positiva effekter av träning under dialys, men det har funnits en oro för att t ex sängcyklning under den senare delen av en HD-behandling, när mycket vätska ultrafiltrerats, skulle leda till blodtrycksfall. Denna oro är obefogad enligt en färsk undersökning från Kanada.

I artikeln rapporteras resultaten av sängcyklning under den första respektive den andra halvan av dialysbehandlingen. I undersökningen inkluderades 98 patienter som i medeltal var 65 år och som hade behandlats med HD under cirka fyra år. De lottades till sängcyklning under den första eller den andra delen av HD-behandlingen. Efter två veckor byttes tidpunkten för sängcyklning så att de som tränat tidigt i stället sängcyklade sent och vice versa, under ytterligare två veckor. Studiens primära effektmått var förekomst av blodtrycksfall definierat som en sänkning av det systoliska blodtrycket med 20 mm Hg eller mer eller systoliskt blodtryck lägre än 90 mm Hg. De sekundära effektmåtten var symtomgivande blodtrycksfall samt tid för återhämtning efter dialys.

Förekomsten av blodtrycksfall var 34 per 100 HD-timmar vid sängcyklning tidigt under behandlingen och 36 vid sängcyklning under dialysens senare del. Skillnaden var inte statistiskt signifikant. Man fann inga skillnader beträffande symtomgivande blodtrycksfall eller tid för återhämtning efter dialys.

Forskarnas slutsats blev att det inte finns något samband mellan tidpunkten för sängcyklning under HD och risken för blodtrycksfall. Genom att utnyttja även den senare delen av HD-behandlingen kan resurserna för träning utnyttjas bättre. Man föreslår också att nya studier utvärderar sängcyklning som en metod för att minska dialysrelaterade symtom.

Rossum K et al. *Kidney Int Rep* 2023; 8: 1002–1012. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ekir.2023.02.1074>

### Traditionell kinesisk medicin utvärderad vid diabetesnefropati

I Sverige är det otänkbart att en läkare skulle rådfråga en företrädare för den alternativa medicinen, men i Kina arbetar doktorer inom västerländsk medicin sida vid sida med företrädare för traditionell kinesisk läkekonst.

Västerländsk terapi baseras på att vetenskapliga undersökningar visat att t ex ett läkemedel har avsedd verkan och dessutom bör verkningsmekanismen vara känd. Kinesisk medicin baseras i stället på tradition och på observationer gjorda under flera tusen år.

Ett vanligt kinesiskt läkemedel är Rehmannia, som utvinns ur rötterna från kinesisk fingerborgsblomma. Enligt kinesisk medicin kan sjukdom orsakas av att balansen mellan de två krafterna yin och yang rubbats i kroppen. Rehmannia anses kunna återställa balansen mellan yin och yang, men det finns även teorier om att Rehmannia kan påverka bland annat immunsystemet. I Kina används Rehmannia mot en rad sjukdomar, inklusive njursjukdomar. Nu har en kombination av västerländsk standardbehandling och kinesisk medicin baserad på Rehmannia utvärderats i en vetenskaplig undersökning.

Forskare från kinesiska universitets-sjukhus inkluderade 148 patienter med diabetes typ 2 i en randomiserad studie. Deltagarna hade albuminuri och eGFR var 30–90 ml/min. Samtliga hade sedvanlig västerländsk behandling. Hälften av patienterna lottades till att dessutom få behandling enligt kinesisk medicin, baserad på Rehmannia. Effektmåtten var förändring i eGFR och albuminuri under 48 veckor.

Under uppföljningstiden var förlusten av eGFR 2,0 ml/min för deltagare med tillägg av kinesisk medicin jämfört med 4,7 ml/min för dem med enbart standardbehandling. Skillnaden var statistiskt signifikant, dock inte högradigt ( $p=0,04$ ). Graden av albuminuri ökade något mer bland patienter med enbart standardbehandling men skillnaden mellan grupperna var inte statistiskt signifikant.

De kinesiska forskarnas slutsats blev att tillägg av kinesisk medicin baserad på Rehmannia under 48 veckor stabiliserar eGFR hos diabetespatienter med njursvikt stadium 2–3 och albuminuri.

*Kommentar:* Det är intressant att en undersökning som utvärderar traditionell kinesisk läkekonst publiceras i en internationell njurmedicinsk facktidskrift. Resultaten är dock inte övertygande. För att Rehmannia ska få en roll i behandlingen av njursjukdom krävs nya undersökningar med större patientmaterial och längre uppföljningstid.

Dessutom bör de verksamma substanserna identifieras och deras verkningsmekanism kartläggas.

Chan KW et al. *CJASN* 2023; 18: 1163–1174. DOI: 10.2215/CJN.000000000000199

### Stegräknare kan hjälpa patienten att öka den fysiska aktiviteten

Tilltagande njursvikt leder till ett allt mer stillasittande liv och att på olika sätt hjälpa patienten att öka den fysiska aktiviteten är därför en viktig del i behandlingen. Nu har effekten av stegräknare undersökts av forskare i USA.

På en dialysmottagning inkluderades 55 HD-patienter i studien. Åldern var  $62 \pm 14$  år och deltagarna hade haft behandling med HD i tre månader eller mer. Alla utrustades med en stegräknare och 28 av dem randomiserades till en intervention i form av feedback och rådgivning en gång per vecka. De 27 övriga patienterna fick stegräknare men ingen feedback. Studien pågick under 12 veckor och effektmåttet var förändring i antalet steg per dag jämfört med studiens start. Av de 55 deltagarna fullföljde 46 hela undersökningen.

Studiens viktigaste fynd var att deltagare som fick feedback och rådgivning registrerade signifikant fler steg per dag efter 12 veckor vid jämförelse med dem som utrustats med en stegräknare men inte fått feedback.

Forskarna kallar undersökningen för en pilotstudie och föreslår att stegräknare utvärderas under längre tid och att effekten på dialyspatienternas hälsa undersöks.

*Kommentar:* De flesta patienter har en mobiltelefon och de flesta telefoner har en stegräknare – något som en del patienter inte känner till. Kanske kan en så enkel åtgärd som att hjälpa patienten att läsa av telefonens stegräknare och ge feedback bidra till att den fysiska aktiviteten ökar.

Malhotra R et al. *Am J Kidney Dis* 2023; 82: 75–83. DOI: <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2022.12.011>

### Kan hyperkalemi vid RAAS-blockad botas med SGLT2-hämmare?

Att hämma renin-angiotensin-aldosteronsystemet (RAAS) är av central betydelse för att bromsa progress av kronisk njursjukdom.

*Fortsättning sid 7*

# För 80 år sedan startades "Miss S" i HD av dialyspionjären Willem Kolff

Nu är det 80 år sedan "världens första dialyspatient" startades i HD på ett litet sjukhus i Nederländerna. Willem Kolffs fallrapport ger en bild av en svårt sjuk ung kvinna vars liv inte skulle kunna räddas eftersom accessproblemen gjorde att endast ett fåtal dialyser kunde genomföras.

Willem Johan Kolff föddes 1911 i Nederländerna och utbildade sig till läkare. Efter avlagd examen kunde Kolff inte få någon anställning. Orsak? Han hade gift sig. I 1930-talets Nederländerna var en gift underläkare lika otänkbart som en kvinnlig läkare. Unga doktorer skulle vara ogifta män som bodde på sjukhuset och ägnade all tid åt patienterna. Det enda arbete Kolff kunde få var som oavlönad assistent på sjukhuset i Groningen.

## Bevittnade plågsam död i uremi

Willem Kolff såg unga patienter avlida av uremi i ett utdraget och plågsamt förlopp. Kolff började samarbeta med professorn i biokemi vid universitetet i Groningen. Han arbetade med cellofan vid laboratorieförsök och man insåg möjligheten att använda membranet för att rena blodet. Kolff undersökte clearande över cellofan och beräknade hur stor yta som skulle behövas för att en tillräckligt stor mängd urea skulle avlägsnas. Samtidigt hopades orosmolnen över Europa och Hitlers arméer förberedde sig för krig.

## Tyskland invaderade Nederländerna

När Tyskland invaderade Nederländerna 1940 var den nazistiska inställningen till judar känd. Kolffs chef på medicinkliniken var jude och begick självmord tillsammans med sin hustru för att undgå att deporteras till koncentrationsläger. Han ersattes av en nederländare som sympatiserade med nazisterna, vilket fick Kolff att lämna kliniken.

Kolff lyckades få arbete som enda medicinläkare på sjukhuset i den lilla staden Kampen. Tillsammans med en ingenjör på en emaljfabrik inledde han arbetet med att bygga en dialysapparat. Tillgången på material var ett stort pro-

blem – all metall beslagtogs av tyskarna eftersom den behövdes i krigsindustrin. Kolff och hans medarbetare fick dock tag på plåt från vanliga konservburkar och från ett nedskjutet bombplan.

I ett öppet tråg placerades en trumma av trä runt vilken en 30 m lång cellofanslang lindades (se bild). Tråget fylldes med 70–100 liter dialysvätska som värmdes till 37°C. Genom att trumman roterade fördes blodet i cellofanslangen från trågets ena ände till den andra. Hela slangen var inte fylld med blod utan endast den del som var nedsänkt i dialysvätskan, som bestod av kranvatten, NaCl och glukos. Kolff påpekar i rapporten att vätskan var "ren men inte steril". Heparin användes för att förhindra att blodet koagulerade.

## "Miss S" var den första dialyspatienten

Rapporten *The artificial kidney: a dialyser with a great area*, publicerades 1944 i Acta Medica Scandinavica, en av de få medicinska tidskrifter som gavs ut under kriget. Här beskrivs "Miss S" som var en 29 årig ogift lärare vid namn Janny Schriver. Hon hade sökt en ögonläkare pga synnedsättning. Undersökningen visade *fundus hypertonicus*, dvs förändringar i ögonbotten orsakade av svår hypertoni och Miss S remitterades till en medicinklinik. Där uppmättes ett blodtryck på 245/150 mm Hg och man fann även tecken till kronisk nefrit med uremi. Tillståndet förvärrades med bland annat svåra kräkningar och Miss S skickades till Kampen för dialys.

## Näsblod orsakade uttalad anemi

Vid ankomsten till sjukhuset i Kampen hade Janny Schriver näsblod, vilket orsakade en uttalad anemi. Blodtrycket var 220/140 mm Hg och s-urea var 58 mmol/l. I status noterades att andedräkten luktade starkt av urin. Patienten

satt upp i sängen och klagade över hjärtklappning och tryckkänsla i bröstet. Anemin behandlades med transfusion av erythrocyter samtidigt som man tappade patienten på motsvarande mängd blod för att undvika lungödem.

## Dialys under sex veckor

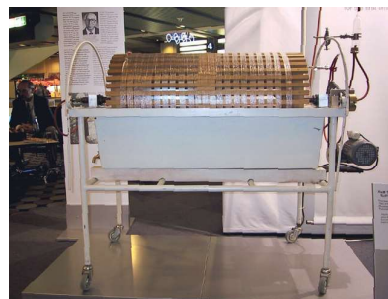
Kolffs behandling bestod av fraktionerade dialyser, dvs en portion blod leddes ut ur kroppen, dialyserades och gavs sedan tillbaka till patienten. Eftersom blodet inte cirkulerade kontinuerligt genom apparaten behövdes bara en kanyl. Janny Schriver genomgick tolv dialyser under en period på sex veckor i mars 1943.

Kolff hade inte gjort några djurförsök med dialys och medger i rapporten att han inte visste hur patienten skulle reagera på behandlingen. Av detta skäl dialyserades endast en mindre mängd blod vid de första behandlingarna, men sedan ökades mängden och vid den tionde behandlingen dialyserades 20 liter blod. I rapporten redogörs noggrant för nivån av s-urea före och efter varje dialys.

## Öroninflammation behandlad med sulfa

Miss S drabbades av en rad svåra komplikationer. Förutom besvärliga näsblödningar som krävde upprepade transfusioner drabbades hon av uremisk perikardit och dubbelsidig öroninflammation med uttalad varbildning. Infektionen svarade på behandling med sulfa, som nyligen börjat användas.

Kolff noterar att patienten ofta mädde någorlunda bra. Hon var klar i huvudet och mellan den femte och den nionde



dialysen var kräkningarna inte lika häftiga som tidigare. Vid något tillfälle orkade Miss S ta en promenad i sjukhusparken.

#### Accessproblemet gick inte att lösa

Att få tillgång till blodet var det största problemet eftersom varken shunt, AV-fistel eller CDK fanns 1943. Inför varje dialys kanylerades en ven som bara kunde användas till en behandling.

Efter tolv dialyser var alla vener förbrukade och man gjorde ett försök med friläggning av en artär, vilket resulterade i en svår blödning när heparinet gavs. Dialysen gick därför inte att genomföra och man tvingades upphöra med behandlingarna. S-urea steg snabbt och Janny Schriver avled.

#### Låg dialysdos och ingen ultrafiltration

Vid en dialysbehandling idag passerar cirka 60 liter blod genom filtret. Det är lätt att förstå att dialys av 10–20 liter blod med ett lågpermeabelt membran gav en otillräcklig dialysdos. Janny Schriver led under hela vårdtiden av en uttalad hypertoni. Blodtryckssänkande läkemedel fanns inte och Kolffs dialysapparat kunde inte ultrafiltrera vätska.

Sannolikt visste Kolff att Janny Schriver liv inte skulle kunna räddas eftersom hennes njursjukdom var kronisk. Senare under dialysens barndom inriktades därför behandlingen på patienter med akut njursvikt – med hopp om att njurfunktionen skulle återkomma innan den sista venen var förbrukad.

#### Kolff är värd vår beundran

Kolff är värd all respekt och beundran. Trots att han var ung, nyss fyllda 32 år, och hade sin första tjänst som läkare försökte han behandla en dödlig sjukdom med hjälp av en ny och obeprövad metod. Efter Janny Schriver död fortsatte Kolff försöken att rädda livet på patienter med svår njursvikt, trots att de 16 första patienter avled. Denna pionjärinsats genomfördes dessutom under svåra yttre omständigheter i det av Nazityskland ockuperade landet. Eller var detta en fördel?

#### Inga myndigheter eller etikprövning

Kolffs verksamhet hade inte kunnat genomföras idag – etikprövning och ansvarig myndighet hade satt stopp för den obeprövade metoden. Det kaos som krig och ockupation innebar kan således ha bidragit till utvecklingen av dialys som behandling av svår njursvikt.

#### Vad tänkte Janny Schriver?

Visste den unga patienten att hennes liv inte skulle gå att rädda? Eller tänkte Janny Schriver att hon som pionjärpatient banade vägen för en behandling som skulle få stor betydelse för många patienter runt om i världen? Eller var hon för sjuk för att orka tänka på framtiden?

#### Blodbank och konstgjort hjärta

Willem Kolff var inte bara en pionjär inom dialys – han startade även den första blodbanken i Europa och var dessutom en av upphovsmännen bakom det första fungerande mekaniska hjärtat; Jarvik-7. Han var större delen av sitt liv verksam i USA och avled 2009, vid 98 års ålder.

Alla som arbetar med dialys idag bör sända en tacksamhetens tanke till den unge Willem Kolff, som enträget fortsatte att behandla svårt sjuka patienter med dialys trots de första nedslående resultaten.

Nils Grefberg

#### • Fortsättning: Kort rapport

Läkemedel som används är ACE-hämmare (ACEI) och angiotensinreceptorblockerare (ARB) samt mineralokortikoid-receptorantagonister (MRA), t ex spironolakton. Samtliga dessa läkemedelsgrupper medför en risk för hyperkalemi. Risken för hög kaliumnivå är särskilt stor när MRA ges tillsammans med ACEI eller ARB och risken ökar med graden av njursvikt. Detta begränsar användningen av läkemedlen och innebär att många patienter inte får optimal behandling för att bromsa sin njursjukdom. I en översiktsartikel i det europeiska njursällskapets tidskrift diskuteras problemet.

Skiljer sig de olika MRA-läkemedlen åt avseende risken för hyperkalemi? Sedan länge används spironolakton och eplerenon, som kallas "steroida MRA". Undersökningar har inte kunnat påvisa någon säker skillnad mellan dessa preparat gällande risken för hyperkalemi. Sedan något år finns "icke-steroida MRA" på marknaden i form av finerenon (T Kerendia) och esaxerenon (ej tillgängligt i Sverige).

Det finns nu flera studier som jämfört steroida och icke-steroida MRA avseende hyperkalemi men resultaten är skiftande och en metaanalys av studier på eplerenon och finerenon fann ingen signifikant skillnad.

Kaliumbindare kan användas för att sänka kaliumvärdet så att behandlingen med ACEI/ARB + MRA kan fortsätta. Sedan minst femtio år finns pulver Resonium och senaste decenniet har pulver Lokelma och pulver Veltassa lanserats. Dessa preparat är mycket dyrare än Resonium.

Det finns många studier som visar att kaliumbindare minskar risken för hyperkalemi hos patienter som behandlas med ACEI/ARB + MRA. Men ingen av dessa undersökningar har utvärderat effekten på viktiga kliniska effektmått såsom kardiovaskulära händelser och progress av njursvikt. Patientgruppen står redan under en rejäl "pillerbörda" så artikelns författare tycker det känns tveksamt att på bred front lägga till kaliumbindare som innebär daglig behandling med pulver.

En naturlig tanke är att använda kaliumreducerad kost för att undvika hyperkalemi, men den strategin är numera ifrågasatt. Kaliumrik mat såsom frukt och grönsaker har gynnsamma kardiovaskulära effekter och fiberinnehållet är också till nytta för hälsan.

Ett vanligt sätt att motverka hyperkalemi är att lägga till tiazider eller loop-diuretika, som ökar kaliumförlusterna via urinen.

På senare år finns en ny spelare på planen; SGLT2-hämmare. I alla stora studier av SGLT2-hämmare har man noterat en minskad risk för hyperkalemi hos patienter behandlade med MRA.

Översiktsartikelns slutsats blev att kaliumbindare visserligen kan möjliggöra behandling med ACEI/ARB + MRA, men att det är smidigare att lägga till en tablett som ökar kaliumförlusterna via urinen – tiazid, loop-diuretikum eller SGLT2-hämmare.

*Parker Gregg L et al. Nephrol Dial Transplant 2023; 38: 1355–1365.*

DOI: <https://doi.org/10.1093/ndt/gfac284>

• Ny behandling mot högt blodtryck: En injektion var sjätte månad.

• Paradigmskifte: Tidskrift ges ut kontinuerligt.

Två Kort rapport Extra finns att läsa i Nefromedia 2023vol 10 nr 8 sid 8 på:

[www.freseniusmedicalcare.se](http://www.freseniusmedicalcare.se)

# Kort rapport

## Extra

### Ny behandling mot högt blodtryck: En spruta var sjätte månad

Renin-angiotensinsystemet (RAS) spelar en viktig roll för uppkomsten av hypertoni och blockad av RAS är hörnstenen i behandlingen av högt blodtryck, njursvikt och andra sjukdomar.

Startpunkten för RAS är att levern bildar angiotensinogen. Vid sjunkande blodtryck frisätter njurarna renin, som konverterar angiotensinogen till angiotensin I, som i sin tur omvandlas av *Angiotensin converting enzyme* (ACE) till angiotensin II, som har kärleksmandragande och blodtryckshöjande effekter. Det är denna omvandling som påverkas av ACE-hämmare medan angiotensin II-receptorblockerare (ARB) hindrar angiotensin II att nå receptorn.

ACE-hämmare och ARB kan i framtiden få konkurrens av ett nytt läkemedel som ingriper tidigare i den kedja av processer som utgör RAS.

Zilebesiran är ett nytt långverkande läkemedel som hämmar leverns produktion av angiotensinogen genom att påverka RNA. I en fas 1-studie ingick 107 patienter med hypertoni. De randomiserades till att få en subkutan injektion med zilebesiran i olika doser eller till placebo.

Uppföljningstiden var 24 veckor och effektmåtten var förändring av blodtrycket mätt under 24 timmar samt förändring av serumnivåerna av angiotensinogen.

En enstaka injektion med zilebesiran gav en dosberoende minskning av angiotensinogen och lägre blodtryck under hela uppföljningstiden på 24 veckor. Inga allvarliga biverkningar noterades.

*Kommentar:* Det finns situationer när kroppen måste kunna aktivera RAS och det är inte ovanligt att ACE-hämmare eller ARB sätts ut tillfälligt, t ex vid lågt blodtryck och/eller vätskebrist. I en sådan situation skulle det vara en nackdel om RAS-blockaden sträcker sig

över flera månader. Framtiden får därför utvisa vilken roll zilebesiran kommer att få i behandling av högt blodtryck.

Desai A S et al. *N Engl J Med* 2023; 389: 228–238. DOI: 10.1056/NEJMoa2208391

### Paradigmskifte: Tidskrift kommer att ges ut kontinuerligt

I hundratals år har tidskrifter alltid givits ut periodiskt, t ex en gång per vecka, var 14:e dag eller månadsvis. Nu står vi inför ett paradigmskifte.

Clinical Kidney Journal (CKJ), som är en *online only journal* och ges ut av det europeiska njursällskapet ERA, kommer från januari 2024 inte längre att ges ut månadsvis. I stället kommer accepterade artiklar att e-publiceras så snart de är färdigställda. Förändringen motiveras bland annat med att nya rön snabbare når ut till läsekreten.

Detta kan vara ett första steg i en stor omvandling av hela branschen med vetenskapliga tidskrifter. Online only journals innebär även att kostnaderna minskar och för klimatet är det en fördel att tjocka och tunga tidskrifter inte längre trycks på papper och distribueras över världen.

E-publicering ger även nya möjligheter. Redan idag är det vanligt att artiklar publicerade på en tidskrifts hemsida åtföljs av en video där den vetenskapliga undersökningen presenteras i ljud och bild.

Oktober 2023. *ERA Nephrology News Flash*.

### Källor: Helguppehållet

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

DOI: <https://doi.org/10.1038/ki.2015.141>

2. Edwards J C et al. *Hemodial Int* 2023; 27: 45–54.

DOI: <https://doi.org/10.1111/hdi.13057>

3. Chauhan K et al. *Kidney Int Rep* 2022; 7: 2630–2638.

DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ekir.2022.09.032>