

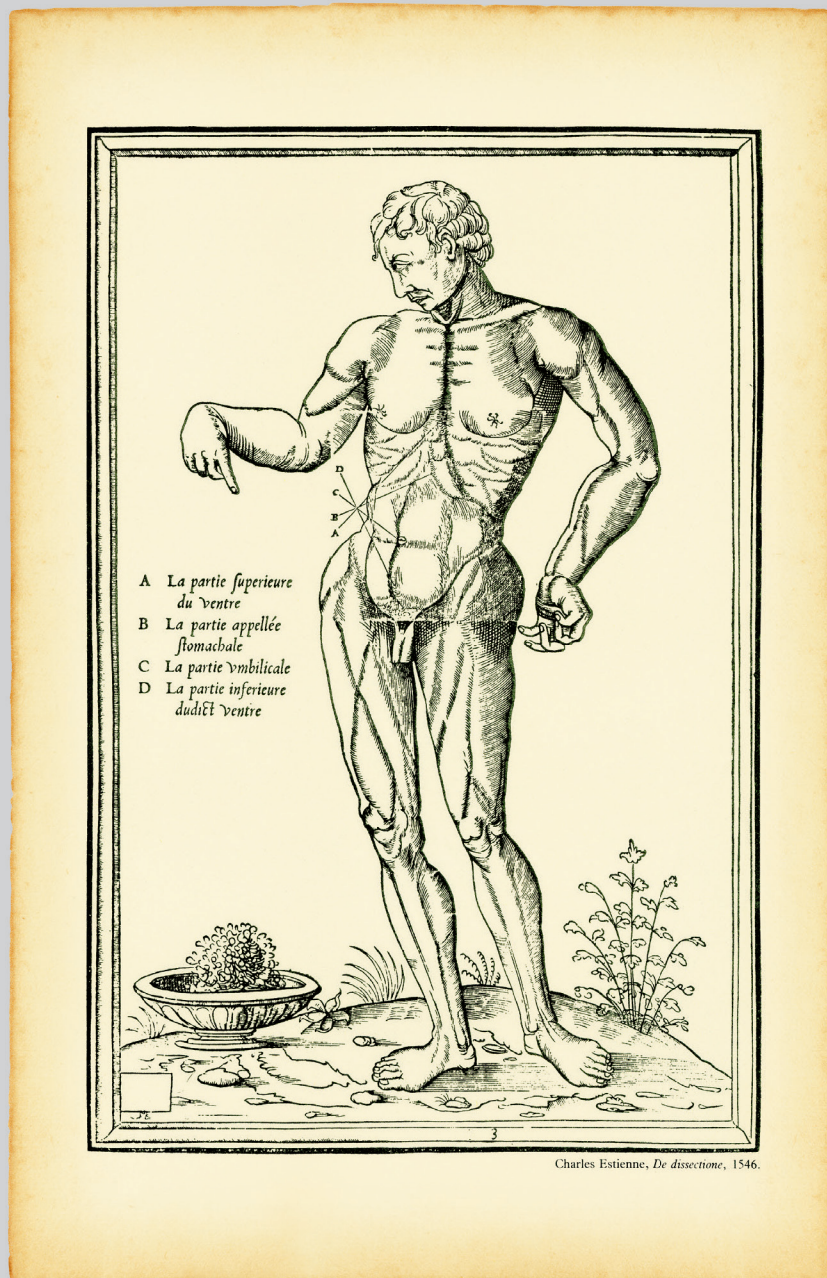
NEFROMEDIA

Vol 9

2020

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.



Covid-19 kan ge njurkomplikationer ♦ Rak eller knorrad PD-kateter?
Övervätskning försämrar nedsatt njurfunktion ♦ Minskat intag
av salt gav lägre blodtryck ♦ Kan probiotika minska graden av uremi?

Överskott på vätska ger sämre prognos både före och efter start av dialys

Att överskott på extracellulärvätska leder till ökad sjuklighet och dödlighet för patienter i dialys är välkänt. Nu visar en ny stor studie att detta även gäller patienter med icke dialysberoende njursvikt. Vätskeöverskott gav även snabbare förlust av njurfunktionen. Nefromedias redaktör sammanfattar kunskapsläget.

När njurarna är friska hålls kroppens halt av vätska inom ett mycket snävt intervall, främst tack vare samspellet mellan njurarna och hormonet ADH. För en frisk person leder ett stort intag av vätska inte till övervätskning och endast vid extremt lågt intag av vatten drabbas kroppen av uttorkning. Detta talar för att rätt vätskehalt är av stor betydelse för kroppens organ.

Redan tidigt i förloppet av kronisk njursvikt ökar halten av vätska i kroppen och patienter med njursvikt i slutstadiet och i dialys kan ha ett överskott på flera liter. Vår oförmåga att ställa in en normal vätskehalt kan vara den enskilt viktigaste orsaken till den höga mortaliteten bland patienter i dialys.

Ökad risk även vid måttlig njursvikt

Nyligen publicerades NephroTest Study från Frankrike som prospektivt undersökt sambandet mellan extracel-

lulärvätska och progress av njurfunktionsnedsättning och mortalitet bland patienter med njursvikt i stadium 1-4.¹

I undersökningen ingick 1593 patienter med en ålder i genomsnitt på 59 år. Med ledning av utsöndringen respektive distributionsvolymen för ⁵¹Cr-EDTA bestämdes GFR, som var 43,6 ml/min/1,73 m² i medeltal och mängden extracellulärvätska, som var 15,1 liter/1,73 m² i medeltal.

Under uppföljningstiden på 5,3 år utvecklade 324 deltagare njursvikt i slutstadiet och 185 avled innan de börjat med dialys. Forskarna fann ett signifikant samband mellan extracellulärvätska och risken för njursvikt i slutstadiet och även för snabbare förlust av njurfunktionen. I gruppen med extracellulärvätska över 15 liter/1,73 m² fann man ett samband mellan överskott på vätska och mortalitet.

Slutsatsen av NephroTest blev följande: I en stor kohort av noggrant undersökta patienter var extracellulärvätska en oberoende riskfaktor för progress av njurfunktionsnedsättning och mortalitet. Noggrann kontroll och behandling av vätskeöverskott är således en viktig del i vården av patienter med icke dialysberoende njursvikt.

I diskussionen påpekas att mätning av GFR och extracellulärvätska med ⁵¹Cr-EDTA är "Gold Standard" men sällan finns tillgänglig för rutin användning och man rekommenderar i stället användning av t ex bioimpedans.

Bioimpedans på njursviktsmottagningen

NephroTest-studien tillför viktig kunskap om de negativa effekterna av vätskeöverskott för patienter med icke dialysberoende njursvikt. Den som trots att ett överskott på vätska skulle kunna

bevara nedsatt njurfunktion får tänka om – NephroTest visar att förhållandet är det motsatta.

Det finns således anledning att redan i ett tidigt skede informera patienter med njursvikt om att inte dricka onödigt mycket, dvs avliva myten om att det är nyttigt att "skölja igenom" njurarna. Noggrann diuretikabehandling är hörnstenen i behandlingen och kan vid behov kompletteras med ett minskat saltintag. Mätning av bioimpedans bör ske regelbundet på njursviktsmottagningen.

Tassin-modellen gav låg mortalitet

Dödligheten bland patienter i dialys är hög och ofta anges den årliga mortaliteten vara 20-30 %. En strategi som leder till en dramatisk förbättrad överlevnad är känd sedan flera decennier, nämligen Tassin-modellen.

På dialysmottagning i den franska staden Tassin behandlades alla patienter med dialys åtta timmar tre gånger per vecka.² Hörnstenen i behandlingen var att med ultrafiltration (UF) långsamt sänka patientens vikt och samtidigt trappa ut alla blodtryckssänkande läkemedel. Det kunde ta flera månader att uppnå målet; att patienten hade normalt blodtryck både före och efter dialys utan behandling med antihypertensiva läkemedel. Att dialysen pågick under åtta timmar gjorde att UF-hastigheten kunde hållas låg, utan risk för blodtrycksfall. Resultaten var imponerande, överlevnaden efter fem år var; 87 %.

Övervätskning och inflammation

Nefromedia har tidigare refererat en undersökning om sambandet mellan överskott på vätska, inflammation och mortalitet. Studien omfattade 8883 patienter från 380 dialysmottagningar i 17 länder i Europa.³ Aldern i median var 63 år och deltagarna hade behandlats med dialys i 3,6 år i genomsnitt. Undersökningens syfte var att studera hur vätskestatus och inflammation påverkade mortaliteten för patienter i HD.

Vätskestatus bestämdes med bioimpedans som utfördes före start av en HD-



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
Karin Johansson
Adress: 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
Hemsida: freseniusmedicalcare.se
ISSN-1652-2710 Digital Center AB 2020

behandling. Graden av inflammation mättes med CRP och uppföljningstiden var 12 månader.

Med ledning av bioimpedans delades patienterna in i fem grupper. Dessa och fördelningen av patienter i procent var:

- Underskott $-1,1$ l eller lägre: 3 %
- Normalt $\pm 1,1$ l: 31 %
- Måttligt överskott $+1,1-2,5$ l: 39 %
- Svårt överskott $+2,5-5,0$ l: 23 %
- Extremt överskott $+5,0$ l eller mer: 4 %

Forskarna fann ett tydligt samband mellan övervätskning och dödlighet. När de övervätskade patienterna jämfördes med de med normalt vätskestatus fann man att risken för död ökade redan vid måttlig övervätskning och tilltog sedan så att de med extrem övervätskning hade mer än fyra gånger högre risk att avlida. Man fann även ett samband mellan övervätskning och blodtryck; ju svårare övervätskningen var desto högre var blodtrycket.

Inflammation har samband med ökad mortalitet för patienter i dialys. I undersökningen var medianvärdet för CRP 6,4 mg/l. Patienterna delades in i två grupper med ledning av om CRP var över eller under 6,0 mg/l. Samtidig förekomst av övervätskning och inflammation var förenat med ökad risk för död. Exempelvis hade patienter med extrem övervätskning men utan inflammation tre gånger högre risk att avlida jämfört med de med normalt vätskestatus, och om även inflammation förelåg var risken sex gånger högre.

Man fann även ett samband mellan överskott på vätska och inflammation. Övervätskning gav ökad mortalitet även om inflammation inte förelåg.

Bakgrunden till sambandet mellan övervätskning och inflammation är ännu okänd. En teori är att överskott på vätska gör att tarmslemhinnan svullnar och att detta skadar barriären mellan tarminnehållet och blodbanan så att mer toxiner läcker in i blodet.

Blodtrycksläkemedel och restfunktion

Överskott på vätska resulterar i högt blodtryck vilket ofta behandlas med blodtryckssänkande läkemedel i stället för korrigerande av torrviden. Det är viktigt att veta att det inte finns någon välgjord studie som visat att blodtryckssänkande läkemedel bevarar restnjurfunktionen eller förbättrar prognosen för patienter i dialys.

I en undersökning från Danmark ingick 82 patienter som nyligen startat med HD.⁴ Hälften behandlades med RAAS-blockad i form av ARB-preparatet irbesartan (t ex T Aprovel) 300 mg per dag och de övriga fick placebo. Förlusten av GFR under ett år var 1,7 respektive 1,8 ml/min/1,73 m² i aktiv grupp respektive i placebogruppen och slutsatsen blev att irbesartan inte påverkar GFR-förlusten efter start av HD.

I en annan del av undersökningen fann man att irbesartan inte minskade risken för sjuklighet eller dödlighet för patienter som nyligen startat med HD.⁵ Man fann inte heller några positiva effekter på vänsterkammarmassa, blodtryck i aorta, artärstelhet eller NT-proBNP.

Övervätskning och restnjurfunktion

Vätskebrist kan leda till försämring av njurfunktionen men det finns inget som tyder på att överskott på vätska skulle ha gynnsamma effekter för njurarna. Som nämnts ovan visade NephroTest-studien att vätskeöverskott gav snabbare förlust av nedsatt njurfunktion vid jämförelse med patienter med normalt vätskestatus.

I en studie följdes 237 vuxna PD-patienter med mätningar av GFR och bioimpedans under ett år.⁶ Man fann ingen skillnad i förlust av GFR mellan patienter med eller utan överskott på vätska. Förändringar i vätskestatus, dvs korrigerande av övervätskning eller tillkomst av vätskeöverskott, påverkade inte heller restnjurfunktion. Slutsatsen blev att studien inte gav stöd för påståendet att överskott på vätska skyddar restnjurfunktionen.

Bioimpedans eller klinisk bedömning?

Studier har visat att bioimpedans är bättre än klinisk undersökning och att metoden har god förmåga att upptäcka överskott på vätska. En konsekvens av fynden i NephroTest-studien är att bioimpedans kan rekommenderas även för patienter med icke dialysberoende njursvikt.

Ett flertal vetenskapliga undersökningar, förutom de som refererats här, har tydligt visat att vätskeöverskott leder till ökad sjuklighet och dödlighet för dialyspatienter. Experter inom området har kallat överskott på extracellulärvätska för "A Major Killer" och har påpekat att en korrekt inställd vätskehalt är det viktigaste vi kan göra för att förbättra dialyspatienternas prognos.

Längre dialystider kan behövas

Kanske är det dags att tänka i nya banor. Dagens HD-behandlingar pågår oftast cirka fyra timmar, vilket kan vara en alltför kort tid för att med rimlig UF-hastighet avlägsna tillräcklig mängd vätska. En Tassin-liknande strategi skulle kunna innebära att nystartade patienter med överskott på vätska behandlas med HD sex timmar per gång under de första månaderna, så att man med långsam sänkning av vikten och uttrappning av blodtryckssänkande mediciner kan uppnå definitionen för korrekt torrvidt, dvs normalt blodtryck före och efter dialys utan behov av anti-hypertensiva läkemedel.

En annan viktig åtgärd kan vara att förlänga dialystiden för patienter som kommer till sin behandling med ett kraftigt vätskeöverskott.

Följsamhet och dialysamnesi

För att uppnå goda resultat vid behandling med dialys krävs att patienten följer råd och ordinationer. Men under HD sjunker blodcirkulationen i hjärnan, vilket kan leda till det som kallas hjärndimma och dialysamnesi (se referat i Nefromedia 2019 vol 8 nr 7 sid 7 på www.freseniusmedicalcare.se). Patienten kan ha svårt att minnas vad som sagts under pågående dialys, något som speciellt gäller äldre patienter och om UF-hastigheten varit hög. Och om patienten drabbats av ett blodtrycksfall är det meningslöst att komma med pekpinna – patienten kommer inte att minnas vad som sagts.

Ett annat exempel på nytänkande är att ge råd via telefon, en dialysfri dag, om att minska vätskeintaget.

Studier med tydligt budskap

Studierna ger ett mycket tydligt budskap: Redan från patientens första besök på njursviktsmottagningen bör vätskestatus bedömas, t ex med bioimpedans, och eventuellt överskott på vätska ska behandlas med diuretika. Bedömningen av vätskestatus bör sedan upprepas regelbundet. Efter det att patienten börjat med dialys är inställning av korrekt torrvidt sannolikt den viktigaste åtgärden för att förbättra prognosen.

Källor: Se sid 8.

- **Covid-19:** Njurpåverkan gav högre dödlighet. Se sid 8.

Kort rapport

Stigande PTH gav förvärrade symtom vid sekundär hyperparatyroidism

Kronisk njursvikt leder till rubbningar i omsättningen av kalk och fosfat vilket stimulerar bisköldkörtlarna, med sekundär hyperparatyroidism som följd. Trots att forskare runt om i världen ägnat sig åt ämnet under många år har ingen ställt följande fråga: Vilka symtom leder sekundär hyperparatyroidism till? Nu har forskare i Kanada och USA publicerat en undersökning om sambandet mellan förändringar i nivån av bisköldkörtelhormonet PTH och symtom bland patienter i dialys.

I en prospektiv undersökning ingick 165 HD-patienter med sekundär hyperparatyroidism. Åldern var 56 år i genomsnitt. Förändringar i nivån av PTH följdes under 24 veckor. Vid flera tillfällen under uppföljningstiden besvarade deltagarna ett frågeformulär om förekomst och svårighetsgrad av olika symtom.

Forskarna fann att en stigande nivå av PTH hade samband med försämring av symtomen:

- Ömhet och stelhet i muskler
- Värk i skelett och leder
- Allmän smärta
- Trötthet
- Klåda

Studiens slutsats blev att en stigande PTH-nivå har samband med försämring av ett eller flera symtom. Man påpekar också att fynden behöver bekräftas i andra populationer innan man kan dra säkra slutsatser om hur starkt sambandet är mellan sekundär hyperparatyroidism och symtom. Om fynden bekräftas anser författarna att det kan leda till att man i det kliniska arbetet kan mäta patient-rapporterade behandlingsresultat vid sekundär hyperparatyroidism.

Kommentar: Forskarna bakom studien är påtagligt försiktiga i sina slutsatser, vilket kan vara klokt. Även om man fann ett signifikant samband mellan symtom och stigande nivå av PTH kan symtomen också ha samband med ansamlingen av uremiska toxiner och andra rubbningar i kroppens inre miljö.

Beträffande klåda finns det en stor studie som inte fann något tydligt samband mellan sekundär hyperparatyroidism och uremisk klåda.

Det är glädjande att en vetenskaplig undersökning handlar om dialyspatienternas symtom. Kunskaperna om uremiska toxiner är begränsade och den forskning som sker inriktas ofta på att undersöka t ex sambandet mellan nivån av ett toxin och risken för död och kardiovaskulär sjukdom. Fler vetenskapliga studier behövs om hur ansamlingen av giftiga slaggprodukter och övriga rubbningar i kroppens inre miljö påverkar patienternas symtom och livskvalitet.

Källa: Levy A R et al. Am J Kidney Dis 2020; 75: 373–383.

Bör PD-katetern vara rak eller knorrad?

PD-kateterns utseende är sedan länge ett hett diskussionsämne. Ska änden vara rak eller knorrad? På 90-talet kom flera rapporter om att den knorrade katetern medförde mindre risk för utflödesobstruktion och man menade att knorren höll kateterändan på plats nere i lilla bäckenet. Dessutom ansågs att inflödessmärtn minskade när man undvek "jetstrålen" som den raka katetern förmodades ge. Flera nyare studier har dock kommit fram till motsatt resultat, dvs att rak kateter fungerar bättre. Studierna har dock varit för små för att ge ett säkert svar på frågan.

Nu har en forskargrupp i Hongkong genomfört en jämförelsevis mycket stor studie med 300 patienter som rekryterades vid två sjukhus och randomiserades till att få en rak eller knorrad PD-kateter. Alla katetrar hade dubbla kuffar och opererades in av nefrologer via minilaparotomi.

Patienterna följdes i ett år. Det primära effektmåttet var utflödesobstruktion som krävde kirurgisk åtgärd. Inflammation fanns med som sekundärt effektmått. Hälften av patienterna hade diabetes och en fjärdedel hade tidigare genomgått bukkirurgi. De hade således komorbiditeter på liknande nivå som i Sverige.

Resultatet blev att sammanlagt tio patienter behövde reopereras pga utflödesobstruktion, nio i gruppen med knorrad kateter och endast en med rak kateter. Den raka katetern gav också signifikant mindre inflödessmärta.

I artikeln diskuteras studiens märkligt låga förekomst av utflödesobstruktion, totalt bara 3 % i hela gruppen. I tidigare studier har incidensen av utflödesobstruktion varit 10–15 %. Författarna hänvisar till annan forskning som visar att kliniker med många PD-patienter har lägre andel kateterkomplikationer. De menar att de två sjukhus som ingick i studien har stor PD-verksamhet vilket beror på att i Hongkong gäller "PD first". HD används endast vid en medicinsk kontraindikation mot PD.

Studien är den största någonsin med denna frågeställning och dess slutsats är att PD-katetrar med rak ände mer sällan drabbas av utflödesobstruktion jämfört med PD-katetrar med knorr på änden. En invändning kan dock vara att man utslutande studerat kinesiska patienter, det är inte säkert att studien kan generaliseras till andra populationer.

Källa: Chow K M et al. Am J Kidney Dis 2019; 75: 39–44.

Minskat saltintag gav lägre blodtryck

Påverkar saltintaget via kosten blodtrycket? Frågan är under ständig debatt och Nefromedia har tidigare refererat flera artiklar i ämnet. The Prospective Urban Rural Epidemiology (PURE) Study fann att högt intag av salt orsakar 1,6 miljoner dödsfall per år i världen, varav cirka 3 600 i Sverige. En metaanalys fann i stället ett samband mellan lågt saltintag och ökad risk för död och hjärt-kärlsjukdom (se referat i Nefromedia 2014 vol 6 nr 4 sid 3 respektive 2017 vol 7 nr 5 sid 6 på www.fresenius-medicalcare.se). Det mesta talar dock för att ett högt saltintag har samband med högre blodtryck och då inställer sig frågan: Lönar det sig att minska saltintaget? Ett flertal studier har undersökt hur ett minskat intag av salt påverkar en persons blodtryck och nu har British Medical Journal publicerat en metaanalys i ämnet.

I artikelns inledning påpekar författarna att hjärt-kärlsjukdom orsakade minst 17,8 miljoner dödsfall i världen år 2017 och att högt intag av salt har samband med högre blodtryck. WHO rekommenderar ett dagligt intag av natrium på 2 gram, vilket motsvarar 5 gram salt (NaCl) per dag.

Genom sökning i olika databaser, t ex MEDLINE och EMBASE, identifierades randomiserade studier som jämförde normalt och lågt intag av salt.

I studierna skulle kostens innehåll av salt fastställas med urinutsöndringen av natrium under 24 timmar. Effektmåttet var förändringar av systoliskt och diastoliskt blodtryck.

Forskarna fann 133 undersökningar med sammanlagt 12197 deltagare. Ett lägre saltintag resulterade i en minskning av urinutsöndringen av natrium med 130 mmol per dygn i genomsnitt. Systoliskt och diastoliskt blodtryck sjönk med 4,26 respektive 2,07 mm Hg i genomsnitt. Samtliga skillnader var statistiskt signifikanta. Ett minskat saltintag resulterade i lägre blodtryck både för personer med normalt blodtryck och för dem med hypertoni. Sambandet mellan minskat saltintag och förbättrat blodtryck var starkast för äldre personer, patienter med högt blodtryck och i icke vita populationer. Metaanalysen visade dessutom att det fanns ett så kallat dos-respons-förhållande mellan minskningen av saltintaget och förbättringen av blodtrycket. För varje minskning i natriumutsöndringen med 50 mmol per dygn sjönk systoliskt och diastoliskt blodtryck med 1,10 respektive 0,33 mm Hg.

Studiens slutsats blev att det finns ett dos-respons-förhållande mellan minskningen av saltintaget och den uppnådda sänkningen av blodtrycket och att sambandet är starkast för äldre personer, patienter med hypertoni och i icke vita populationer.

Kommentar: WHO rekommenderar således ett intag av salt på 5 gram per dag. Enligt Livsmedelsverket innehåller svensk kost i genomsnitt 11 gram per dag. Det mesta av saltet tillsätts i livsmedelsindustrin för att förbättra smaken och förlänga hållbarhetstiden.

Det bästa sättet att sänka sitt saltintag är att avstå från skräpmat och så kallade processade matvaror och i stället laga maten från råvaror i det egna hemmet.

Källa: Huang L et al. BMJ 2020; 368: m315

Får njurtransplanterade med högt BMI för lite immunsuppression?

Immunhämmande behandling är en förutsättning för transplantation av njurar och andra organ. Fram till slutet av 1970-talet baserades behandlingen vid njurtransplantation på azatioprin (t ex T Imurel) och prednisolon. Det fanns inga analyser i kliniskt bruk för bestämning av serumnivåerna av dessa läke-

medel. Doserna följde ett schema och dosen azatioprin styrdes till viss del av nivån av vita blodkroppar. Resultaten var dåliga. Trots att patienterna ofta var unga och friska fränsett njursjukdomen var 70 % åter i dialys eller döda två år efter transplantationen.

Det var först med introduktionen av cyklosporin A (t ex K Sandimmun) omkring 1980, som man i det kliniska arbetet började mäta nivån av läkemedel i blodet. Därmed kunde man också fastställa terapeutiska intervall som skulle uppnås. Resultatet blev en dramatisk minskning av akuta och kroniska rejektioner och en kraftig förbättring av både patient- och graftöverlevnad.

Idag är det rutin att utföra täta koncentrationsbestämningar och justera doser för att nå ett önskat terapeutiskt intervall. Men detta gäller inte prednisolon och mykofenolsyra (t ex T CellCept) som ofta doseras efter ett fast schema, utan anpassning till kroppsvikten.

Studier har visat att patienter med övervikt och fetma som genomgår njurtransplantation har en ökad risk för operationskomplikationer och vårdas längre tid på sjukhus. Dessutom är risken för förlust av den transplanterade njuren högre än för patienter med normal vikt. Är orsaken till detta att doseringen av immunhämmande läkemedel inte är anpassad till patienter med högt BMI? För att studera detta har forskare i Australien och Nya Zeeland använt ländernas gemensamma transplantationsregister.

Under åren 2000 till 2014 njurtransplanterades 7 919 vuxna patienter som behandlades med prednisolon och mykofenolsyra samt antingen takrolimus (t ex T Prograf) eller cyklosporin. De två senare läkemedlen doserades med ledning av blodnivåerna medan prednisolon och mykofenolsyra följde ett fast schema.

I studien utvärderades behandlingen med prednisolon och mykofenolsyra i relation till kroppsvikten genom att man vid fasta tidpunkter efter ingreppet beräknade doserna i milligram per kilo kroppsvikt. Forskarna undersökte sedan hur BMI påverkade tiden till första:

- Akuta rejektion
- Dödsfall av infektion
- Dödsfall oavsett orsak
- Förlust av njurfunktionen

Jämfört med BMI 25 hade BMI 35 samband med ökad risk för akut rejektion samt en trend mot lägre förekomst av infektionsrelaterade dödsfall. Men när man korrigerade resultaten med hänsyn till doseringen av prednisolon och mykofenolsyra i milligram per kilo kroppsvikt kunde sambanden inte längre påvisas.

Slutsatsen blev att högt BMI har samband med ökad risk för akut rejektion och minskad risk för dödlig infektion, men detta förändras vid korrigerande för immunhämning. Det tyder på att relativ underbehandling av patienter med övervikt och fetma delvis kan vara en förklaring. I diskussionen påpekar författarna att patienter med lågt BMI löper ökad risk för dödlig infektion efter njurtransplantation, vilket kan tyda på att magra patienter överbehandlas.

Källa: Flabouris K et al. Nephrol Dial Transplant 2019; 34: 2132–2143.

Högt intag av protein gav försämrad njurfunktion

Många undersökningar om hur kosten påverkar njurarna publicerades under 2010-talet, något som också avspeglats i referat i Nefromedia. Intresset för kost och njurar verkar bestå under 2020 och EDTA:s tidskrift har redan publicerat två nya undersökningar i ämnet.

En fråga som diskuterades livligt för 40 år sedan var om ett högt intag av protein ger upphov till renal hyperfiltration med åtföljande försämring av njurfunktionen. Hypotesen låg bakom den stora undersökningen Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) som presenterades på ASN-kongressen 1993. Frågeställningen var om intaget av protein påverkar progresstakten vid kronisk njursvikt.

I MDRD ingick bland annat patienter med GFR 25–55 ml/min/1,73 m² som randomiserades till kost med 1,3 eller 0,58 gram protein per kg kroppsvikt och dag. I korthet visade MDRD-studien att det inte var någon signifikant skillnad i progresstakten mellan grupperna, dvs att intaget av protein inte påverkade progressen av njurfunktionsnedsättning vid kronisk njursvikt.

MDRD jämförde således normalt och lågt intag av protein vid nedsatt njurfunktion, så frågan om friska njurar kan försämrats av ett mycket högt intag

Fortsättning sid 7

Kan behandling mot bakterier i kolon minska nivåerna av uremiska toxiner?

Många uremiska toxiner bildas när bakterier bryter ned proteiner i grovtarmen och under det senaste decenniet har intresset ökat för det som kallas The Gut-Kidney Axis. Framtidens uremibehandling kan komma att bestå av en kombination av dialys och behandling som förändrar sammansättningen av mikroorganismer i kolon. Nefromedias redaktör sammanfattar aktuell litteratur.

Det dagliga arbetet på en dialysmottagning är inriktat på att avlägsna uremiska toxiner som bildats i kroppen och ansamlats till följd av den nedsatta njurfunktionen. Det är emellertid svårt att förbättra eliminationen av uremiska toxiner med dialys, såväl med HD som med PD. Därför ökar intresset för att i stället minska bildningen av de giftiga slaggprodukterna med kosttillskott, t ex i form av probiotika, som påverkar sammansättningen av bakterier i grovtarmen.

I grovtarmen bildas uremiska toxiner som bland annat misstänks bidra till progressen vid kronisk njursvikt och leda till ökad risk för hjärt-kärlsjukdom. Dessutom leder uremi till att tarmväggen skadas så att barriären mellan det giftiga tarminnehållet och blodbanan försämras. Blodtrycksfall under dialys ger en tillfällig försämring av blodtillförseln till kolon, vilket ytterligare kan försämra barriären.

Njurfriska individer med och utan kolon jämfördes med dialyspatienter

I en studie utnyttjade forskare i USA njurfriska personer som opererat bort grovtarmen. Syftet var att identifiera och karakterisera uremiska toxiner med ursprung i kolon.¹ Man jämförde urin från 17 friska kontrollpersoner med urin från 12 individer utan påtaglig njursvikt men som hade genomgått total kolektomi. De friska personerna utsöndrade 91 ämnen som inte påträffades i urin från personer utan grovtarm. När man sedan analyserade plasma från dialyspatienter fann man höga nivåer av 60 av de 91 ämnena, vilket gjorde att dessa ämnen kunde klassificeras som uremiska toxiner. Studien ger således en tydlig information; det är i grovtarmen som merparten av de uremiska toxinerna bildas.

Fibrer i kosten och njursvikt

Stora befolkningsstudier har visat att ett högt intag av fibrer i kosten har antiinflammatoriska effekter och leder till minskad dödlighet. En studie baserad på undersökningen National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) genomfördes i USA.² Den inkluderade 14 543 individer som genomgick provtagning och intervjuades om bland annat kostvanor, rökning och eventuella sjukdomar.

Med insamlade data kunde forskarna fastställa att 5,8 % av deltagarna hade kronisk njursvikt. Man fann att för varje ökning av mängden fibrer i kosten med 10 gram per dag minskade risken för inflammation i form av stegrat CRP med 11 % för deltagare med normal njurfunktion och med 38 % för dem med kronisk njursvikt. För individer utan njursvikt fanns inget samband mellan intaget av fibrer och mortalitet men för dem med nedsatt njurfunktion noterades att ju högre intaget av fibrer var desto lägre var mortaliteten.

En ledare spekulerade om att ett högre intag av fibrer kan ha gynnsamma effekter på bakteriesammansättningen i kolon, vilket skulle kunna resultera i mindre skadlig proteinnedbrytning.³ Det skulle i sin tur leda till lägre nivåer av uremiska toxiner som man tror kan försämra nedsatt njurfunktion.

Randomiserad undersökning från Iran

I en studie som tidigare refererats i Nefromedia undersökte forskare vid ett universitetssjukhus i Iran effekten av probiotika på HD-patienter med diabetes.⁴ Studien var prospektiv, randomiserad, dubbel-blind och placebokontrollerad. De 60 deltagarna lottades till två lika stora grupper varav den ena behandlades med kapslar innehållande probiotika i form av

Lactobacillus acidophilus, Lactobacillus casei och Bifidobacterium bifidum. De övriga fick placebokapslar. Efter 12 veckor jämfördes de två grupperna och man fann att probiotika resulterade i:

- Minskad insulinresistens
- Lägre blodsocker
- Lägre HbA_{1c}
- Minskad oxidativ stress
- Lägre CRP

Skillnaderna var statistiskt signifikanta. Dessutom noterades en förbättring av nutritionsstatus mätt med Subjective Global Assessment (SGA). Slutsatsen blev att probiotika har gynnsamma effekter på glukosomsättningen och på markörer för inflammation och oxidativ stress hos diabetespatienter i dialys.

Den iranska undersökningen ägnades en ledarkommentar i tidskriften.⁵ I inledningen påpekas att det finns fler mikroorganismer i grovtarmen än det finns celler i kroppen och att grovtarmens bakterieflora utgör ett komplicerat ekosystem där de ingående mikroorganismerna omsätts inom 24–28 timmar. Många av bakterierna är anaeroba och svåra att studera i odling. Med ökad tillämpning av modern molekylärbiologisk teknik ökar nu kunskaperna om kolons mikrobiologi. Beträffande behandling med probiotika nämner ledarkommentaren att tidigare undersökningar ofta inkluderat ett begränsat antal patienter och att långtgående slutsatser är svåra att dra.

Är prebiotika ett alternativ?

Prebiotika är ämnen i kosten eller kosttillskott som inte bryts ned eller absorberas i tunntarmen och därför passerar till grovtarmen där de kan främja tillväxten av nyttiga bakterier. Till prebiotika räknas bland annat fibrer och en del sockerarter. Nu har forskare i Brasilien undersökt om prebiotika kan påverka bildningen av uremiska toxiner.⁶

Studien var prospektiv, randomiserad, placebo-kontrollerad och dubbel-blind och inkluderade 50 patienter med kronisk njursvikt. Beräknat GFR var 21 ml/min/1,73 m² i medeltal. Effekt-

måtten var bland annat förändring i serumnivåer och urinutsöndring av de uremiska toxinerna indoxylsulfat och p-cresylsulfat. Även markörer för inflammation och gastrointestinal permeabilitet undersöktes.

Under tre månader fick 24 deltagare behandling med prebiotika i form av fruktooligosackarid 12 gram per dag och 26 fick placebo.

Studien kunde inte påvisa att behandlingen resulterade i några statistiskt signifikanta skillnader mellan grupperna. Författarna anger dock att det var en trend mot lägre nivå av p-cresylsulfat i den aktivt behandlade gruppen.

Den brasilianska undersökningen kommenteras i en ledare i tidskriften.⁷ Man påpekar att det nu är 50 år sedan upptäckten att uremiska toxiner bildas av bakterier som bryter ned protein i tarmen.

Ledarförfattarna konstaterar att den aktuella studien var negativ och inte ger stöd för rekommendationer om användning av prebiotika i den kliniska vardagen. Man påpekar att några undersökningar visat effekt av en kombination av pre- och probiotika och menar att sådan behandling kan vara en mer framgångsrik strategi.

Ledarförfattaren berör även ett problem, nämligen att det med dagens metoder är svårt att visa att en åtgärd, t ex behandling med probiotika, verkligen resulterar i en förändrad sammansättning av de olika mikroorganismer som ingår i kolons bakterieflora.

Små studier med kort uppföljningstid

En genomgång av litteraturen visar att några små undersökningar med tämligen korta uppföljningstider funnit att probiotika, eventuellt i kombination med prebiotika, kan minska bildningen av uremiska toxiner i grovtarmen. Om effekterna är bestående över tid och om de har någon klinisk betydelse återstår att bevisa.

Vad händer i framtiden?

Varken HD eller PD har förändrats påtagligt under de senaste decennierna och stora genombrott som ökar eliminationen av uremiska toxiner är inte att förvänta. Flera av de giftiga slaggprodukterna från grovtarmen är starkt proteinbundna. Hos friska individer sker utsöndringen inte med glomerulär

filtration utan med tubulär sekretion. Vid njursvikt i slutstadiet är de proteinbundna uremiska toxinerna svåra att avlägsna med dialys. Därför ökar intresset för åtgärder som i stället minskar bildningen av uremiska toxiner i tarmen. Förutom pre- och probiotika har en rad andra strategier föreslagits, t ex antibiotika riktad mot proteinnedbrytande bakterier, tillförsel av genetiskt modifierade bakterier som kan bryta ned protein utan att bilda skadliga ämnen, läkemedel som blockerar de enzym som bakterierna använder för att bryta ned protein till skadliga ämnen och terapi som förstärker barriären mellan tarminnehållet och blodbanan.

Ett vanligt problem för patienter i dialys är förstoppning och det finns teorier om att detta kan leda till att mer uremiska toxiner passerar genom tarmväggen och når blodbanan. Behandling som motverkar förstoppning och ger snabbare tarmpassage kan möjligen minska nivåerna av de giftiga slaggprodukterna.

Mycket forskning återstår

Mycket forskning krävs innan behandling som minskar bildningen av uremiska toxiner i tarmen kan bli verklighet. För detta krävs undersökningar som visar att behandlingen minskar nivåerna av giftiga slaggprodukter i kroppen och att detta i sin tur leder till lägre sjuklighet och dödlighet för patienter med njursvikt och dialys.

Källor: Se sid 8.

Fortsättning: Kort rapport

av protein undersöktes inte. Nu har två studier om detta publicerats.

I en prospektiv epidemiologisk undersökning utförd i Korea ingick 9226 individer. Åldern var strax över 50 år och beräknat GFR var 90 ml/min/1,73 m². Med frågeformulär om matvanor fastställdes hur mycket protein varje deltagares kost innehöll. Deltagarna delades därefter in i fyra grupper, från lågt till högt intag av protein, där intaget i gruppen med det lägsta respektive högsta intaget var 0,6 respektive 1,7 gram protein per kg kroppsvikt och dag.

Hyperfiltration definierades med en statistisk modell och snabb förlust definierades som årlig försämring av eGFR med 3 ml/min/1,73 m² eller mer. Risken att utveckla hyperfiltration var 3,5 gånger högre i gruppen med det

högsta intaget av protein jämfört med gruppen med lägst intag. Forskarna delade sedan in deltagarna i två grupper, med respektive utan hyperfiltration. I gruppen med hyperfiltration fann man ett samband mellan högt proteinintag och snabbare förlust av GFR, medan ett sådant samband inte kunde påvisas i gruppen utan hyperfiltration. Slutsatsen blev att högt intag av protein leder till ökad risk för renal hyperfiltration och försämrad njurfunktion.

En undersökning från Nederländerna utgick från studier som visat att cirka hälften av de som drabbats av hjärtinfarkt utvecklar sjunkande njurfunktion i efterförloppet. Frågeställningen var om intaget av protein påverkar risken för försämring av njurfunktionen.

I studien ingick 2 255 patienter som genomgått hjärtinfarkt. Åldern var 60–80 år, 80 % var män, 16 % var rökare och 19 % hade diabetes. Med ett frågeformulär fastställdes hur mycket protein varje deltagares kost innehöll och hur stor andel som kom från animaliska källor respektive från växter. Njurfunktionen beräknades med två olika formler baserade på cystatin C respektive kreatinin. Uppföljningstiden var 41 månader.

Vid undersökningens start var eGFR cirka 80 ml/min/1,73 m². Det genomsnittliga intaget av protein var 71 gram per dag varav två tredjedelar var animaliskt och en tredjedel kom från växter.

Forskarna fann att ju högre intaget av protein var desto större var förlusten av njurfunktion. Deltagare med ett intag på 1,2 gram per kg kroppsvikt och dag eller högre hade dubbelt så snabbt fall i njurfunktionen som de som hade ett intag under 0,8 gram per kg kroppsvikt och dag. Sambandet var detsamma för protein från animaliska källor som för protein från växter.

Studiens slutsats blev att det finns ett signifikant samband mellan proteinintag och sjunkande njurfunktion för patienter som genomgått hjärtinfarkt.

Källor: Jhee J H et al. Nephrol Dial Transplant 2020; 35: 98–106.

Esmeijer K et al. Nephrol Dial Transplant 2020; 35: 106–115.

Kort rapport

Extra

PEXIVAS visar att plasmaferes saknar effekt vid ANCA-associerad vaskulit

För 40 år sedan lanserades filter som möjliggjorde plasmaferes med dialysmaskin. Plasmabyte, som tidigare endast utförts på blodcentraler, kunde därmed i stället ske på dialysmottagningarna. Hoppet var att ett flertal sjukdomar skulle kunna botas genom att sjukdomsframkallande ämnen i blodet avlägsnades med plasmabyte. Entusiasmen var stor i början av 1980-talet och i de njurmedicinska facktidskrifterna publicerades fall-rapporter om framgångsrik plasmaferes-behandling av allt från metastaserande cancer till ögonsjukdomar. Snart insåg man dock att förhoppningarna hade varit överdrivna och antalet sjukdomar som behandlades med plasmaferes minskade snabbt. Nu är det dags att stryka även ANCA-associerad vaskulit från den allt kortare listan över indikationer för plasmaferes.

Undersökningen PEXIVAS är den största studie av ANCA-associerad vaskulit som genomförts och är resultatet av ett världsomspännande samarbete mellan kliniker i bland annat Australien, Danmark, Frankrike, Japan, Kanada och USA. PEXIVAS presenterades redan på ERA-EDTA:s möte i Köpenhamn sommaren 2018 och refererades i Nefromedias kongressrapport. Nu, nästan två år senare, publiceras PEXIVAS, vilket sker i New England Journal of Medicine.

PEXIVAS är en öppen randomiserad studie, med 704 deltagare med allvarlig ANCA-associerad vaskulit. Medelåldern var 63 år och drygt 40 % var kvinnor. Cirka 60 % av patienterna hade positiv MPO-ANCA, 27 % hade lungblödning och cirka 9 % svår lungblödning. S-kreatinin vid diagnos var 330 $\mu\text{mol/l}$ i medeltal och cirka 20 % behövde dialys.

Deltagarna randomiserades till fyra olika behandlingar; med eller utan plasmaferes respektive med standarddos eller reducerad dos perorala steroider. Det primära effektmåttet var mortalitet eller utveckling av njursvikt i slutstadiet. Alla deltagare fick först 1–3 gram metylprednisolon intravenöst och de som lottades till de två aktiva grupperna behandlades

med sju plasmabyten inom 14 dagar och därefter antingen standarddos eller en reducerad dos steroider. De övriga fick antingen standarddos eller reducerad steroiddos men ingen plasmaferes.

Beträffande övrig immunsuppression behandlades hälften av deltagarna med intravenöst cyklofosfamid, drygt 30 % fick peroralt cyklofosfamid och cirka 15 % fick rituximab.

Det primära sammansatta effektmåttet drabbade 28,4 % av patienterna som fick plasmaferes jämfört med 31,0 % av dem som inte fick plasmaferes. Skillnaden var inte statistiskt signifikant. När man studerade olika subgrupper, t ex patienter med lungblödning, fann man inte heller några signifikanta effekter av plasmaferes. Det fanns heller inga skillnader mellan de två steroiddoser men de som fick lägre steroiddoser hade signifikant färre infektioner.

Slutsatsen blev att för patienter med ANCA-associerad vaskulit minskar plasmaferes inte risken för död eller njursvikt i slutstadiet. En lägre dos steroider ger inte sämre resultat än standarddos.

Källa: Walsh M et al. *N Engl J Med* 2020; 382: 622–631.

Källor: Övervätskning

1. Faucon A-L et al. *Kidney Int* 2019; 96: 1020–1029.
2. Jarra B et al. *Kidney Int* 1992; 4: 1286–1291.
3. Dekker M et al. *Kidney Int* 2017; 91: 1214–1223.
4. Kjaergaard K et al. *Am J Kidney Dis* 2014; 64: 892–901.
5. Peters C et al. *Kidney Int* 2014; 86: 625–637.
6. McCafferty K et al. *Kidney Int* 2014; 85: 151–157.

Källor: Probiotika

1. Mair D et al. *CJASN* 2019; 13: 1398–1404.
2. Krishnamurthy V et al. *Kidney Int* 2012; 81: 300–306.
3. Evenepoel P, Meijers B. *Kidney Int* 2012; 81: 227–229.
4. Soleimani A et al. *Kidney Int* 2017; 91: 435–442.
5. Sirich T L, Meyer T W. *Kidney Int* 2017; 91: 274–276.
6. Ramos C I et al. *Nephrol Dial Transplant* 2019; 34: 1876–1894.
7. Bres E, Koppe L. *Nephrol Dial Transplant* 2019; 34: 1812–1816.

Covid-19

Njurpåverkan gav högre mortalitet vid covid-19

Världen, och vården, har drabbats hårt av en pandemi och i början av maj hade covid-19 orsakat cirka 250 000 dödsfall i världen (www.worldometers.info). Patienter med njursvikt och de som är njurtransplanterade tillhör riskgruppen och dessutom kan covid-19 leda till akut njursvikt med behov av dialys. Mycket är ännu oklart om njurmedicinska konsekvenser av coronapandemin och det kommer att dröja lång tid innan bilden klarnar.

I april publicerade *Kidney International* en undersökning från Wuhan i Kina om njurpåverkan och mortalitet i covid-19.

I en prospektiv kohort-undersökning ingick 701 patienter med åldern 63 år i median som vårdats på en universitetssjukhus för covid-19. Av dessa avled 113 (16 %) under vårdtiden.

Vid inläggningen fördelade sig andelen patienter med tecken på njursjukdom på följande sätt:

- Proteinuri: 44 %
- Hematuri: 27 %
- Stegrat s-kreatinin: 14 %
- Stegrat s-urea: 13 %
- eGFR lägre än 60 ml/min: 13 %

Akut njursvikt drabbade 5 % av patienterna. De med njurpåverkan hade en signifikant ökad risk att avlida. Oberoende riskfaktorer för mortalitet var stegrat s-kreatinin, stegrat s-urea, proteinuri, hematuri och akut njursvikt. Slutsatsen blev att förekomsten av njurpåverkan och akut njursvikt är hög vid covid-19 och dessa komplikationer har samband med högre mortalitet.

Kommentar: Registrering av covid-19 pågår inom Svenskt Njurregister, ERA-EDTA och Scandiatransplant. Även DOPPS planerar en covid-19-studie.

Källa: Cheng Y et al. *Kidney Int* 2020; 97: 829–838.

• Nästa nummer av *Nefromedia* kommer att innehålla mer information om de njurmedicinska aspekterna på coronapandemin.