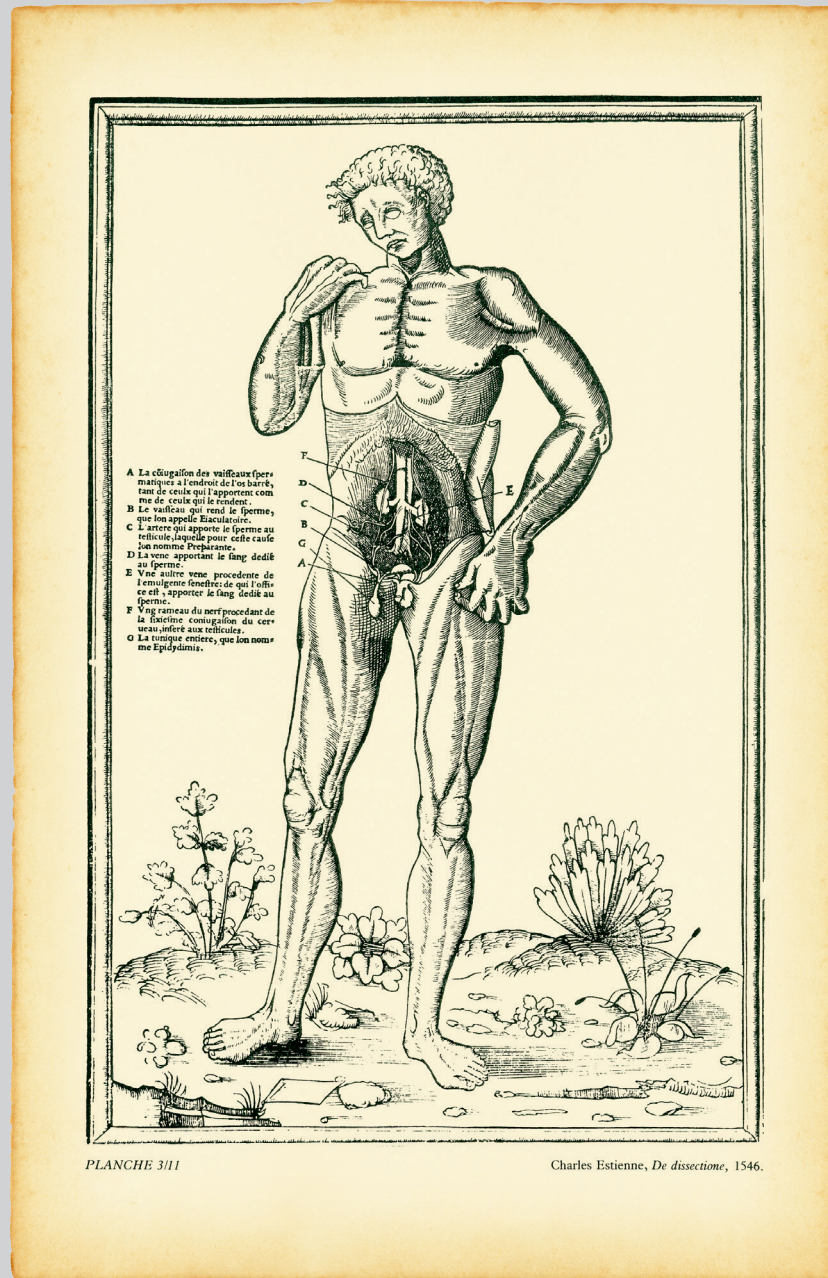


# NEFROMEDIA

Vol 9

2021

Nr 5



Saltfattig kost gav minskat behov av UF ♦ Ut med "renal" – in med "kidney"  
Kan förstoppning förvärra graden av uremi? ♦ Retransplantation av ansikte  
Fosfatbindare vid icke dialysberoende njursvikt ♦ Nyhet: DOI i Nefromedia

# Förstoppning vid njursvikt och dialys är inte bara en fråga om sämre livskvalitet

Kan förstoppning påskynda progressen av njurfunktionsnedsättning vid måttlig njursvikt? Har dialyspatienter med förstoppning högre nivåer av proteinbundna uremiska toxiner? Nefromedias redaktör sammanfattar ny kunskap om ett gam-malt men ofta förbisett problem.

Tarminnehållet i kolon innehåller höga nivåer av kalium och uremiska toxiner, varav många är proteinbundna och därför svåra att avlägsna med dialys. Att öka eliminationen genom att bota förstoppning kan därför ha många positiva effekter vid njursjukdom. Trots att förstoppning är vanligare bland patienter med njursvikt i slutstadiet än i normalbefolkningen saknas evidensbaserad terapi. En översiktsartikel om ett stort men förbisett problem kastar nytt ljus över samspelet mellan tarmen och njurarna.<sup>1</sup>

## Diagnoskriterier från Bristol och Rom

Två diagnoskriterier för avföringsrubbingar har fått sina namn från städerna Bristol och Rom. Bristol Stool Form Scale utgår från avföringens utseende, från vattnig diarré till avföring i form av små hårda klumpar. Rom-kriterierna (Rome IV criteria) är en kombination av Bristol-skalan och anamnestiska

uppgifter, bland annat om antalet tarmtömningar per vecka, behov av att krysta hårt och känslan av att tarmtömningen är fullständig eller inte.

## Förekomst av förstoppning

I normalbefolkningen anses 30 % ha problem med förstoppning någon gång under livet och förekomsten är högre hos kvinnor och bland äldre. För patienter med njursjukdom har flera observationsstudier publicerats varav de flesta innefattat patienter i olika former av dialys. En metaanalys av 30 studier omfattade över 5 000 patienter varav 3 804 behandlades med HD och 1 507 med PD. Förekomsten av förstoppning varierade i undersökningarna; vid HD mellan 1,6 % och 77 % och vid PD mellan 14 % och 90 %. Den stora variationen kan tyda på att studierna använt olika kriterier för diagnosen.

Det finns undersökningar som funnit att förstoppning är vanligare vid HD än vid PD. Skillnaden skulle bland annat kunna förklaras av att HD-patienter måste sitta stilla i sjuktransporten och under dialysbehandlingen. De tvingas då avstå från att ha avföring även om behov uppstår. Inga stora studier har undersökt förekomsten av förstoppning vid icke dialysberoende njursvikt.

## Vad orsakar förstoppning?

Förstoppning kan vara primär eller sekundär. I den senare gruppen kan en orsak såsom medicinbiverkning eller annan sjukdom identifieras. Patienter med njursjukdom har ofta andra sjukdomar, t ex diabetes, som kan försämra tarmfunktionen. Dietrestriktioner med lågt intag av fiberrik mat och vätska, stillasittande samt biverkning av läkemedel kan också ha betydelse. Ytterligare en faktor är ansamlingen av uremiska toxiner och övriga rubbingar i kroppens inre miljö.

## Tarmfloran och förstoppning

Under senare år har allt mer intresse riktats mot tarmfloran, dvs sammansättningen av olika mikroorganismer i kolon. Rubbad sammansättning, som ibland kallas dysbios, kan ha samband med både förstoppning och diarré. En minskad andel anaeroba bakterier, t ex *Lactobacillus* och *Bifidobacterium*, och samtidig ökning av skadliga bakterier tillhörande släktet *Enterobacteriaceae*, har också samband med förstoppning. Det finns teorier om att vissa typer av bakterier utsöndrar ämnen som bidrar till förstoppning. Brist på anaeroba bakterier kan försämra nedbrytningen av mat från växter med följden att bildningen av ämnen som stimulerar tarmrörelser minskar.

## Uremi ger lägre pH i grovtarmen

Surhetsgraden är en faktor som påverkar miljön i kolon. Vid njursvikt bildar bakterier ämnet ureas som bryter ned urea till ammoniak, vilket leder till lågt pH i tarminnehållet. Den sura miljön gynnar vissa bakterier medan andra missgynnas. Resultatet blir att patienter med njursvikt har en annan sammansättning av mikroorganismer i kolon än friska individer.

Det är vanligt att patienter i dialys får behandling med antibiotika, ofta med ett brett antibakteriellt spektrum, vilket kan rubba balansen mellan de olika mikroorganismer som ingår i det komplexa ekosystemet i grovtarmen.

## Förstoppning och hyperkalemi

Vid njursvikt minskar utsöndringen av kalium via urinen och samtidigt ökar transporten av kalium från blodet till tarminnehållet, vilket ökar mängden kalium i avföringen. HD-patienter har tre gånger mer kalium i avföringen än friska individer.

Eftersom avföringen är kaliumrik är det sannolikt att förstoppning kan förvärra hyperkalemi. Enligt översiktsartikeln bör patienter i dialys rekommenderas en fiberrik kost, trots det högre innehållet av kalium, eftersom sådan kost motverkar förstoppning och därmed kan sänka serumkalemi.



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  
 08-594 77 600  
 08-594 77 620  
 sverige@fmc-ag.com  
**Telefon:**  
**Fax:**  
**Epost:**  
**Hemsida:** freseniusmedicalcare.se  
 ISSN-1652-2710 Digital Center AB 2021

### **Förstoppning och progress av njursvikt**

I en studie ingick drygt 3,5 miljoner personer som varit anställda i USA:s krigsmakt, så kallade veteraner.<sup>2</sup> Drygt 90 % var män, åldern var 60 år i medeltal, 25 % hade diabetes och beräknat GFR var 60 ml/min eller högre. Med ledning av diagnoskoder och förskrivning av läkemedel mot förstoppning delades deltagarna in i tre grupper med ingen, mild eller måttlig/svår förstoppning. Efter justering för kända riskfaktorer fann forskarna att sannolikheten för debut av kronisk njursjukdom och för utveckling av njursvikt i slutstadiet samt risken för försämring av eGFR var högre bland patienter med förstoppning jämfört med deltagare med normal avföring. Ju svårare förstoppningen var desto större var risken att drabbas av försämrad njurfunktion.

Samma patientmaterial användes i en annan studie med syftet att undersöka om förstoppning påverkar risken för hjärt-kärlsjukdom och mortalitet.<sup>3</sup> Vid jämförelse med deltagare med normal avföring hade de med förstoppning 12 % högre mortalitet, 19 % högre förekomst av ischemiskt stroke och 11 % högre risk för sjukdom i hjärtats kranskärl.

### **Behandling av förstoppning**

Litteraturen om handläggning av förstoppning vid dialys är begränsad och det finns ingen evidens-baserad behandling. I översiktsartikeln nämns att patienter med njursvikt ofta avråds från fiberrik mat med motiveringen att den innehåller mycket kalium. Författarna ifrågasätter detta och refererar till en metaanalys som visade att en växtbaserad och fiberrik kost hade samband med lägre mortalitet för patienter med njursvikt.

I översiktsartikeln föreslås att den första icke-farmakologiska interventionen är att öka intaget av fiberrik mat och pröva tillskott med probiotika, t ex *Lactobacillus* och *Bifidobacterium*. Författarna medger att det vetenskapliga underlaget för rekommendationen är bristfälligt.

### **Farmakologisk behandling**

De läkemedel mot förstoppning som enligt FASS står till buds i Sverige kan delas in i sju grupper:

**Bulkmedel:** Kostfiber och linfrö samt Lunelax och Vi-Siblin som innehåller torkade fröskal som binder vätska i tarminnehållet som därmed får större volym och blir mjukare.

**Tarmirriterande medel:** Ricinolja samt bisakodyl (Dulcolax, Toilax) som innehåller ett derivat av difenylmetan som efter hydrolys leder till ökad peristaltik i grovtarmen. Natriumpikosulfat (t ex Laxoberal) bryts ned till fenoler som har laxerande effekt och även hämmar tarmens resorption av vatten, vilket gör att avföringen får ökad volym.

**Osmotiskt aktiva ämnen:** Laktulos och Duphalac innehåller laktulos som är en disackarid som i grovtarmen bryts ned till bland annat mjölksyra som binder vätska och därigenom ökar avföringens volym. Makrogol (t ex, Laxabon och Movicol) är långa polymerer som binder vätska i tarminnehållet.

**Perifera opioidreceptorantagonister:** Naloxegol är ett derivat av naloxon som används mot andningsdepression av opioider. Naloxegol, (T Moventig) används vid opioidorsakad förstoppning.

**Klymsa:** Bisakodyl (Susp Toilax) samt Mikrolax som innehåller natriumcitrat som ökar inflödet av vatten till kolon och natriumlaurylsulfoacetat som fungerar som ett ytaktivt ämne.

**Mjukgörande medel:** Flytande paraffin.

**Övriga medel:** T Vitadoron som innehåller torkade blad av smultaron och vinranka. Linaklotid (kapsel Constella) är en guanylatcyklas-C-receptoragonist som ökar aktiviteten i grovtarmen och har indikationen förstoppning vid colon irritabile.

### **Ingen evidens-baserad behandling**

Det finns få studier om farmakologisk behandling av förstoppning hos patienter i dialys. Några av dessa har visat att PD-patienter hade god effekt av fibertillskott eller fiberrik kost. I översiktsartikeln påpekas att bulkmedel och osmotiskt aktiva ämnen rekommenderas i allmänna riktlinjer, vilket även bör gälla njurpatienter. I övrigt nämner man att klorid-kanal-aktiveraren lubiproston (marknadsförs inte i Sverige) och linaklotid är intressanta eftersom de har en mer fysiologisk verkningsmekanism än flera av de medel som vanligen används.

Som framgår ovan fann en studie att förstoppning kan påskynda utvecklingen av njursvikt. Djurstudier har visat att lubiproston förbättrar tarmflora och tarmmotorik samt minskar progress av njursvikt och ansamlingen av uremiska toxiner. Liknande fynd har gjorts i djur-

studier av både laktulos och linaklotid. Författarna anser även att laktulos har färre biverkningar än andra vanliga läkemedel mot förstoppning.

Både bulkmedel och osmotiskt aktiva ämnen kan leda till gasbildning och utspänd buk. För den som sitter länge i sjuktransporten och i dialysstolen kan denna bieffekt vara ett stort problem.

Det finns ingen forskning om hur förstoppning påverkar nivån av uremiska toxiner eller sjuklighet och dödlighet i dialys. Om behandling som botar förstoppning kan förbättra prognosen för patienter i dialys har inte undersökts.

### **Förslag till handläggning**

**Diagnos:** Ställ enkla frågor enligt Romkriterierna. Vid osäkerhet om diagnosen kan palpation av buken eller en röntgenundersökning i form av buköversikt ge vägledning.

**Vid förstoppning:** Granska läkemedelslistan. Har förstoppningen debuterat eller förvärrats efter en förändring av medicineringen? Notera att det finns läkemedel som har diarré som biverkning, t ex betablockerare, vilket innebär att även utsättning av en medicin kan rubba tarmfunktionen.

**Kost:** Som framgår ovan kan det finnas anledning att rekommendera fiberrik mat. Sannolikt kan ett ökat intag av mat från växtriket motverka förstoppning.

**Levnadsvanor:** Fysisk aktivitet bör rekommenderas. Vissa patienter kan ha nytta av att byta till dialys på eftermiddagen för att kunna ägna morgonen åt att "sköta maten".

### **Övriga aspekter**

Påtagligt förändrad avföring kan tyda på en bakomliggande sjukdom, t ex cancer i kolon, och kan motivera utredning. För patienter i PD kan förstoppning försämra flödet i PD-katetern.

Som framgått i en tidigare artikel (se Nefromedia 2020 vol 9 nr 2 sid 6) kan framtidens uremivård komma att bestå av en kombination av dialys och behandling som minskar bildningen eller upptaget av proteinbundna uremiska toxiner i grovtarmen. Sannolikt kommer målet för en sådan terapi även vara att motverka förstoppning.

*Källor:* Se Nefromedia 2021 vol 9 nr 5 sid 8 på [www.freseniusmedicalcare.se](http://www.freseniusmedicalcare.se)



## Kort rapport

### Saltfattig kost gav minskad viktuppgång mellan dialyserna

Alla som arbetar med dialys vet att det är ett stort problem att HD-patienterna dricker för mycket mellan behandlingarna. Ett flertal vetenskapliga undersökningar har entydigt visat att stor viktuppgång mellan dialyserna och behov av hög ultrafiltration under behandlingarna leder till ökad sjuklighet och dödlighet. Men det är svårt att påverka vätskeintaget och många patienter vittnar om svår törst och att livskvaliteten försämras av att aldrig få dricka sig otörstig.

Salt (NaCl) bidrar till törst, men det är svårt för patienterna att minska på intaget av salt eftersom det mesta, cirka 70 %, finns tillsatt i maten från livsmedelsindustrin. Nu har forskare i USA utvärderat hur mat med lågt innehåll av salt påverkar viktuppgången mellan dialyserna.

I en prospektiv undersökning ingick 20 patienter i HD. Åldern var 55 ±12 år och BMI var 41 ±16. Under en kontrollperiod på fyra veckor åt deltagarna sin vanliga kost varefter de under ytterligare fyra veckor dagligen fick tre mål mat med lågt saltinnehåll levererat hem till bostaden.

Under perioden med lågt saltintag minskade viktuppgången mellan dialyserna med 0,8 kg, en skillnad som var statistiskt signifikant. Blodtrycket sjönk med 18/6 mm Hg och även törst och muntorrhet minskade. Bioimpedans bekräftade att övervätskningen minskade under perioden med lågt saltintag. Natrium i serum förändrades inte.

#### → Nyhet: DOI i Nefromedia

DOI (Digital Object Identifier) är en kombination av tecken som identifierar en artikel och även är en länk till artikeln på internet. Den som läser Nefromedia på dator kan genom att kopiera in den refererade artikelns DOI i webb-läsarens sökfält få upp artikeln eller en länk till artikeln på skärmen.

Dr Nils Grefberg  
nils@grefberg.com  
Redaktör Nefromedia

Forskarna kom till slutsatsen att kost med lågt saltinnehåll minskar vätskeöverskott och blodtryck. De påpekar att undersökningen är en pilotstudie och föreslår nya undersökningar med fler deltagare och längre uppföljningstid.

*Kommentar:* Det är intressant att notera att de amerikanska HD-patienternas BMI anges till 41 i medeltal. BMI 41 innebär att en person som t ex är 175 cm lång väger 125 kg.

*Källa:* Perez L M et al. *Hemodialysis Int ePubl* 2020. DOI: <https://doi.org/10.1111/hdi.12902>

### Bör patienter med icke dialysberoende njursvikt behandlas med fosfatbindare?

Observationsstudier visar att nivån av serumfosfat korrelerar till kardiovaskulär sjukdom och död hos patienter med njursvikt i stadium 3–5. Även när serumfosfat ökar inom normalområdet försämras prognosen. Det anses bero på att fosfat är centralt i processer som leder till vaskulära förkalkningar med kärlstelhet som följd, vilket i sin tur har samband med kardiovaskulär sjukdom.

Frågan är då om vi bör ge fosfatbindare till patienter med icke dialysberoende njursvikt. Nyligen publicerades studien IMPROVE-CKD, en randomiserad kontrollerad multicenterstudie. Deltagarna hade njursvikt i stadium 3b och 4, dvs GFR 45–15 ml/min. Medelvärdet var 27 ml/min. Vid studiens start var medelvärdet för s-fosfat 1,2 mmol/l. Således hade de flesta patienter en normal fosfatnivå även utan fosfatbindare. De 278 deltagarna randomiserades till att få behandling med fosfatbindaren lantankarbonat (t ex T Fosrenol) 500 mg x 3 eller placebo. Studiens längd var två år. Det primära effektmåttet var kärlstelhet mätt med puls vågshastighet. Andra effektmått var serumfosfat, PTH, FGF-23 och förkalkningsgrad i bukaorta mätt med den röntgenbaserade skattningsskattningen Agatston score.

Det primära effektmåttet kärlstelhet visade vid studiens slut ingen skillnad mellan grupperna, detsamma gällde för förkalkningsgraden i bukaorta. Lite överraskande såg man inte någon skillnad i serumfosfat mellan gruppen som fick fosfatbindare och den placebo-behandlade gruppen. Nivån av PTH och FGF-23 skilde sig inte heller.

Författarnas slutsats blev att denna undersökning, liksom tidigare studier

inom området, inte stöder användandet av fosfatbindare vid normalt eller lätt förhöjt serumfosfat hos patienter med njursvikt i stadium 3–4.

I diskussionen påpekas att de flesta studiedeltagarna hade normala fosfatvärden vid studiens start och att en behandlingseffekt kanske kunde ha visats om man endast hade inkluderat patienter med hög nivå av fosfat. Mot detta talar att subgruppsanalys av dem med förhöjt fosfat inte heller visade någon behandlingseffekt.

Det var märkligt att gruppen med fosfatbindare inte fick lägre fosfatvärden än placebogruppen. Fosfatbindare syftar ju till att minska fosfatupptaget från tarmen men enligt andra studier kan fosfatbindare leda till ett ökat uttryck av tarmväggenas natriumfosfat-cotransporter 2b, ett transportprotein som istället ökar fosfatupptaget.

En ledare i samma tidskrift påpekar att KDIGO 2017 förordade fosfatbindare redan från njursvikt i stadium 3, men menar att IMPROVE-CKD styrker att fosfatbindare inte bör användas vid icke dialysberoende njursvikt.

*Källa:* Toussaint N et al. *JASN* 2020; 31: 2653–2666. DOI: <https://doi.org/10.1681/ASN.2020040411>

### Immunterapi till njurtransplanterade – ett terapeutiskt dilemma

Sedan några år finns en ny cancerbehandling som kallas immunterapi. Läkemedlen benämns checkpointinhibitorer och utövar sin effekt via aktivering av T-lymfocyter som sedan attackerar tumören. Vi har tidigare refererat studier som visat att immunterapi medför en ökad risk för autoimmun nefrit hos njurfriska (se Nefromedia 2020 vol 9 nr 1 sid 5 på [www.freseniusmedicalcare.se](http://www.freseniusmedicalcare.se)). Frågan är vad som händer när checkpointinhibitorer ges mot malignitet hos njurtransplanterade patienter. Finns det risk för avstötning när man på detta sätt ökar aktiviteten i immunsystemet? Riktlinjer saknas för checkpointinhibitorer till transplanterade patienter eftersom studierna om cancer regelmässigt har undvikit att inkludera denna patientgrupp. Kunskapen begränsas således till fallrapporter.

En forskargrupp sökte nyligen igenom litteraturen och fann 44 beskrivna fall där njurtransplanterade patienter behandlats med immunterapi mot cancer.



De flesta hade malignt melanom och några hade lungcancer. Genomsnittstiden från transplantationstillfället till cancerdiagnosen var nio år. Immunterapi resulterade i akut rejektion hos 18 av de 44 patienterna. Mediantiden från behandlingsstart till rejektion var cirka tre veckor. Av de 18 som utvecklade rejektion slutade 15 med graftförlust.

I hälften av de 44 fallen var immunterapi framgångsrik, dvs att cancersjukdomen stabiliserades eller gick i regress och för den andra hälften progressierade tumorsjukdomen trots behandlingen med checkpoint-inhibitorer.

Hur medicineringen mot avstötning ordinerades i samband med cancerbehandlingen varierade men de flesta patienter fick sluta med eller minska dosen av kalcineurinhämmare.

I artikelns diskussion resonerar författarna kring det uppenbara dilemmat, att effektiv cancerbehandling med checkpoint-inhibitorer medför stor risk att den transplanterade njuren förstörs med kroniskt dialysbehov som följd. Onkologen, njurmedicinaren och transplantationskirurgen behöver diskutera tillsammans med patienten för att komma till ett lämpligt beslut.

*Källa: Manohar S et al. Kidney Int Rep 2020; 5: 149–158. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ekir.2019.11.015>*

### **STOP IgAN-studien 10 år: Ingen nytta med immunsuppression vid IgA-nefropati**

IgA-nefropati är den vanligaste inflammatoriska njursjukdomen och 20–40 % av patienterna utvecklar njursvikt. Trots decennier av intensiv forskning är patogenesen fortfarande inte känd och botande behandling saknas. Det har rätt osäkerhet om tillståndet ska behandlas med immunsuppression eller ej. För att få svar på frågan startade tyska forskare undersökningen The Supportive Versus Immunosuppressive Therapy for the Treatment of Progressive IgA Nephropathy (STOP IgAN) som tidigare refererats i Nefromedia. Studien har pågått i tio år och nu har nya data publicerats.

Hörnstenen i behandlingen av IgA-nefropati är det som kallas understödande terapi, dvs blockad av RAAS-systemet med maximalt tolererade doser av ACE-hämmare eller angiotensinreceptorblockerare (ARB). Effekten av sådan behandling anses vara så god att värdet av immunsuppression har

ifrågasatts. Syftet med STOP IgAN var att jämföra enbart RAAS-blockad med RAAS-blockad i kombination med immunsuppression.

STOP IgAN inkluderade patienter med IgA-nefropati och proteinuri över 0,75 g/l trots optimal understödande behandling. Den immunsuppressiva behandlingen bestod antingen av pulsar med hög dos intravenöst metylprednisolon och peroralt prednisolon under sex månader eller cytostatika i form av cyklofosamid (Sendoxan). Det primära effektmåttet var en försämring av beräknat GFR med 40 % eller mer, njursvikt i slutstadiet eller dödsfall.

Nu har data för 149 patienter, 92 % av den ursprungliga populationen, analyserats. Uppföljningstiden var 7,4 år i median. Det primära effektmåttet uppnåddes av 36 av 72 deltagare med enbart understödande behandling och 35 av 77 patienter som lottats till immunsuppression. Det var ingen skillnad vad beträffar årlig förlust av GFR mellan grupperna. Njursvikt i slutstadiet drabbade 17 deltagare med enbart RAAS-blockad och 20 i gruppen som fick tillägg med immunsuppression. I den senare gruppen avled tre deltagare och i gruppen med enbart understödande behandling avled två patienter.

Författarna konstaterar att man inte fann några skillnader i viktiga kliniska behandlingsresultat mellan patienter med IgA-nefropati som fick understödande terapi med tillägg av immunsuppression och de som enbart fick understödande behandling.

*Källa: Rauen T et al. Kidney Int 2020; 98: 1044–1052. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.kint.2020.04.046>*

### **Komplikationer sällsynta vid njurbiopsi**

Blödning är den enda allvarliga komplikationen till njurbiopsi men risken för livshotande blödning är mycket liten om än ej försumbar. Det visar en metaanalys av 87 studier. Undersökningarna var publicerade mellan 1983 och 2018 och uppfyllde uppställda kvalitetskriterier. Det totala antalet njurbiopsier var 180 000.

Den vanligaste komplikationen var hematoma, dvs blödning kring njuren synlig med ultraljud, vilket drabbade 11 % av de biopsierade patienterna. Fyndet är dock osäkert eftersom rutinmässigt ultraljud inte utförts i alla studier

som ingick i metaanalysen. De flesta av dessa hematoma var små, mindre än två cm, och saknade klinisk betydelse. Makroskopisk hematuri förekom hos 3 % och 2 % behövde blodtransfusion. Intervention såsom angiografisk embolisering eller kirurgisk nefrektomi gjordes i 0,3 % av fallen. Den allvarligaste komplikationen var död vilket drabbade 0,06 %. Gällande dödsfallen var det i flera fall osäkert om biopsiblödningen var huvudorsak då dessa patienter oftast var inlagda på sjukhus med komplex sjukdomsbild.

Metaanalysen visade också att en grövre biopsinål (16 Gauge) inte gav fler blödningar än en finare (18 Gauge), men jämförelsen var inte randomiserad och går således inte att dra någon säker slutsats av.

I samma nummer av tidskriften publicerades en stor registerstudie av 50 000 njurbiopsier gjorda i Frankrike åren 2010 till 2018. Denna studie visade liknande resultat avseende blödningsskomplikationer men analyserade också riskfaktorer. Patienter med akut njursvikt, vaskulit, trombocytopeni eller anemi hade ökad risk för allvarlig blödning efter biopsi, vilket även gällde för "sköra" patienter, mätt med så kallat Frailty index. Kvinnor hade högre risk än män.

Studierna kommenteras i en ledare i tidskriften. Man konkluderar att risken för allvarlig blödning är liten men om det finns riskfaktorer bör dessa om möjligt behandlas, t ex med blodtransfusion vid anemi och trombocyttransfusion vid trombocytopeni. Man bör etablera informerat samtycke med patienten och begränsa antalet biopsier eller överväga att avstå.

*Källa: Poggio E et al. CJASN 2020; 15: 1595–1602. DOI: <https://doi.org/10.2215/CJN.04710420>*

*Halimi JM et al. CJASN 2020; 15: 1587–1594. DOI: <https://doi.org/10.2215/CJN.14721219>*

*Koirala et al. (Ledare) CJASN 2020; 15: 1541–1542. DOI: <https://doi.org/10.2215/CJN.14890920>*

### **Ut med "renal" – in med "kidney"**

Njursjukdomar drabbar människor i alla länder i världen. En förutsättning för det internationella njurmedicinska samarbetet är att nomenklaturen för njursjukdom är tydlig och enhetlig.

*Fortsättning sid 7*

# Nyligen genomgången transplantation av njure riskfaktor för svår covid-19

Patienter som nyligen transplanterats har hög mortalitet i covid-19. SARS-CoV-2 leder till specifika förändringar i proximala tubulus. Dexametason och konvalescent-plasma har viss effekt men det finns ingen behandling som förbygger akut njursvikt vid svår covid-19.

Under hösten har ett stort antal artiklar om SARS-CoV-2 och covid-19 publicerats i de internationella njurmedicinska facktidskrifterna. I stort sett varje nummer av t ex *Kidney International*, *KI Reports*, *American Journal of Kidney Disease*, *Nephrology Dialysis Transplantation*, *JASN* och *CJASN* har innehållit artiklar med anknytning till pandemin.

## Rapport från ny databas

För att öka kunskaperna om hur coronapandemin drabbar njurpatienter har ERA skapat databasen ERACODA (European Renal Association COVID-19 Database) som samlar in information om patienter i dialys och de som njurtransplanterats. Den första rapporten från ERACODA omfattar patienter som inrapporterats fram till 1 maj 2020 och för vilka mortaliteten 28 dagar efter inläggningen på sjukhus framgick.<sup>1</sup>

Av 1 073 patienter var 305, med åldern 60 ±13 år njurtransplanterade och 768, med åldern 67 ±14 år, var dialyspatienter. Sannolikheten för mortalitet inom 28 dagar var 21 % för de transplanterade och 25 % för patienter i dialys. För de transplanterade fann man att hög ålder hade samband med mortalitet och vid dialys var hög ålder och skörhet riskfaktorer för dödlighet. Efter justering för ålder, kön och skörhet fann man ingen skillnad i mortalitet mellan patienter i dialys och de transplanterade.

Av dialyspatienterna var 148 i så gott skick att de stod på väntelista för njurtransplantation och av dessa avled endast åtta. Dödligheten var betydligt högre bland patienter som genomgått njurtransplantation under året före insjuknandet i covid-19; av 23 patienter i denna grupp avled sju inom 28 dagar.

Studiens slutsats blev att dödligheten i covid-19 är hög bland patienter som

njurtransplanterats eller behandlas med dialys. Ålder och skörhet är de viktigaste riskfaktorerna. Fyndet av hög mortalitet bland patienter som nyligen njurtransplanterats är viktigt och bör beaktas i det kliniska arbetet.

Resultaten från ERACODA är intressanta men bör ses i ljuset av att patienterna vårdades tidigt under pandemin, dvs när sjukvården var överbelastad och även saknade kunskap och erfarenhet om hur covid-19 ska behandlas. Exempelvis förefaller ingen rapporterad patient ha behandlats med antikoagulantia. Det är sannolikt att ERACODA i kommande rapporter kan visa att mortaliteten bland njurpatienter med covid-19 minskar.

## Specifika rubbningar i proximala tubulus

Nefromedia har tidigare rapporterat att flera artiklar har publicerats om patologiska förändringar i njurvävnad från tidigare njurfriska personer med covid-19 och akut njursvikt. Fyndet har talat för att olika faktorer bidrar till njurskadorna, t ex koagulationsrubbningar, läkemedelsbiverkningar, glomerulonefrit och direkta skador av SARS-CoV-2. Stort intresse ägnas nu åt de effekter viruset har i proximala tubulus.

Forskare i Belgien har undersökt 49 patienter med svår covid-19 och funnit specifika rubbningar i tubulus funktion.<sup>2</sup> Bland annat noterades lågmolekylär proteinuri, förekomst av aminosyror i urinen och defekt hantering av urinsyra och fosfat. Man fann inga tecken på ökat läckage av glukos. Slutsatsen blev att SARS-CoV-2 leder till specifika rubbningar i tubulus-funktionen.

Den belgiska studien är ett första steg på en lång och mödosam väg mot ökad förståelse för hur SARS-CoV-2 skadar njurarna och mot en framtida behandling mot akut njursvikt.

Nyligen upptäckte man att det inte bara är ACE2 utan även neuropilin-1 som SARS-CoV-2 använder som receptor för att ta sig in i tubulus-cellerna. Om ett framtida läkemedel kan hindra viruset att utnyttja neuropilin-1 och ACE2 som receptorer får framtiden utvisa.

## Dexametason och konvalescent-plasma

I en öppen undersökning ingick 6 425 patienter med svår covid-19 och behov av syrgas eller respirator. Av dessa fick 2 104 dexametason 6 mg per dag per oralt eller intravenöst och 4 321 fick standardbehandling. Mortaliteten efter 28 dagar var 22,9 % med dexametason och 25,7 % utan sådan behandling. Skillnaden var statistiskt signifikant och slutsatsen blev att dexametason minskar mortaliteten för patienter med covid-19 och behov av syrgas eller mekanisk ventilation.

I en undersökning från Argentina utvärderades effekten av konvalescent-plasma. Studien var randomiserad, dubbel-blind och placebokontrollerad och inkluderade 160 patienter med covid-19 i tidigt skede. Deltagarna var antingen äldre än 74 år eller mellan 65 och 74 år och hade då minst en riskfaktor. Inom 72 timmar efter debut av milda covid-19-symtom fick hälften av deltagarna placebo och de övriga behandlades med 250 ml konvalescent-plasma med hög titer mot SARS-CoV-2.

Av deltagare med aktiv terapi utvecklade 16 % svår lungsjukdom och i placebogruppen var andelen 31 %. Skillnaden var statistiskt signifikant och författarnas slutsats blev att tidigt insatt konvalescent-plasma minskar progressen vid covid-19.

## Lång lista över läkemedel utan effekt

I övrigt blir listan över läkemedel som visat sig sakna effekt mot covid-19 allt längre. Remdesivir (inte registrerat i Sverige) undersöktes i ACTT-1-studien som var prospektiv, randomiserad, dubbel-blind och placebokontrollerad. Av 1 062 deltagare som sjukhusvårdades för covid-19 och nedre luftvägsinfektion fick 541 remdesivir i tio dagar och 521 lottades till placebo. Tiden till tillfrisk-

ande, bland annat definierad som utskrivning från sjukhus, var 10 dagar med aktiv behandling och 15 dagar med placebo. Man fann ingen signifikant skillnad vad avser mortalitet. Slutsatsen blev att remdesivir var bättre än placebo för att förkorta tiden till tillfrisknande.

Liknande resultat redovisades i en studie där remdesivir kombinerades med baricitib (T Olumiant) som används vid reumatoid artrit och är en hämmare av januskinaserna JAK<sub>1</sub> och JAK<sub>2</sub> som påverkar intracellulära signaler.

Interleukin-6-receptorblockad med tocilizumab (Inj RoActemra) liksom hydroxiklorokin med eller utan azithromycin (T Azithromycin, ett makrolidantibiotikum) kan efter utvärdering i randomiserade studier också läggas till listan över farmakologiska interventioner som saknar effekt vid covid-19.

#### Monoklonala antikroppar mot SARS-CoV-2

En stor studie har påbörjats för att undersöka om en kombination av två monoklonala antikroppar mot SARS-CoV-2 kan förhindra svår covid-19.<sup>3</sup> I den första rapporten ingår data för 275 patienter med covid-19 utan behov av sjukhusvård. De lottades till antikroppar i dosen 2,4 eller 8 gram eller placebo.

Resultatet blev att terapi med antikroppar reducerade mängden virus i blodet. Av patienterna i placebogruppen tog 6 % kontakt med sjukvården pga covid-19-relaterade symtom jämfört med 3 % i den aktivt behandlade gruppen. Studien fortsätter och huruvida antikroppar kan förhindra svår covid-19 kommer att framgå av kommande rapporter.

#### Vaccinering med många frågetecken

Som vid tidigare utbrott, t ex av svininfluensan, uppstår en rad frågor om effekt och säkerhet vid vaccination av njurpatienter. Utvärderingen av de nya vaccinerna mot covid-19 har inte omfattat patienter med njursvikt, dialys eller njurtransplantation. Dessa patientgrupper har nedsatt funktion i immunsystemet och det är därför osäkert om vaccination ger samma skydd mot covid-19 som i en frisk befolkning. Det blir en viktig uppgift för de internationella njurmedicinska organisationerna att söka svaren på frågorna om vaccination vid njursvikt, dialys och efter transplantation.

Källor: Se *Nefromedia* 2021 vol 9 nr 5 sid 8 på: [www.freseniusmedicalcare.se](http://www.freseniusmedicalcare.se)

#### Fortsättning: Kort rapport

Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) är en världsomspännande organisation som utvecklar och implementerar evidens-baserade kliniska riktlinjer för njursjukvård.

Nu har KDIGO hållit en konsensuskonferens med målet att skapa en ny och tydligare nomenklatur. Ett viktigt mål var att göra terminologin patientcentrerad, dvs att ord och termen som används ska vara lätta att förstå för personer utan medicinsk utbildning. Före konferensen inhämtades därför synpunkter från både patienter och vårdgivare.

Den viktigaste förändringen är att *kidney* i tillämpliga fall bör användas i stället för *renal* (från latin) och *nephro-* (från grekiska). Detta gäller inte väl-etablerade termer såsom *IgA-nefropathy*. Vår medicinska specialitet kommer även i fortsättningen kallas *nephrology* och *Nefromedia* förblir *Nefromedia*.

Begreppet *end-stage kidney disease* bör inte användas, bland annat med motiveringen att tillståndet kan behandlas med dialys eller transplantation varför termen *end-stage* bör undvikas. I stället för *end-stage renal disease* (ESRD) och *end-stage kidney disease* (ESKD) föreslås *kidney failure* – med förklarande tillägg om symtom, fynd och behandling. *Kidney replacement therapy* (KRT) är den nya termen för behandlingar som ersätter njurfunktionen, dvs dialys och njurtransplantation.

Rubbningar i njurarnas funktion bör inte beskrivas med termer som *reduced* eller *abnormal*. I stället rekommenderas en mer specifik beskrivning, t ex att man anger nivån av GFR och/eller förekomst av albuminuri. Slutligen förespråkas användning av KDIGO:s definition och stadiindelning av akut njursvikt och kronisk njursjukdom.

Rapporten från konferensen publicerades i juni 2020, men en genomgång av innehållet i fem njurmedicinska faktdokument i januari 2021 visar att rekommendationerna inte följs fullt ut. *End-stage kidney disease* (ESKD) används ofta medan termen *kidney failure* inte vunnit någon större popularitet.

Källa: Levey A et al. *Kidney Int* 2020; 97: 1117–1129. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.kint.2020.02.010>

Se även: [kdigo.org](http://kdigo.org)

#### Första retransplantationen av ansikte

Det är inte bara njure, hjärta, lunga och lever som kan transplanteras, även t ex larynx, uterus, penis, insulinproducerande ö-celler och hand-arm har transplanterats och sedan 2004 finns även ansikte med på listan.

Ett transplanterat ansikte uppfattas av kroppens immunsystem som en främmande vävnad och löper risk att drabbas av rejektion. Patienten behandlas därför med immunhämmande läkemedel av samma typ som ges efter t ex njurtransplantation. På samma sätt som en transplanterad njure kan gå förlorad till följd av avstötning kan även ett transplanterat ansikte rejekteras. Nu har en plastikkirurgisk klinik i Paris publicerat en rapport som skildrar den första retransplantationen av ett ansikte.

Patienten är en man som tidigare transplanterats på grund av att hans ansikte var vanställt av svår neurofibromatos. Åtta år efter den första transplantationen utvecklade patienten utbredd nekros av den transplanterade vävnaden på grund av antikroppsmedierad kronisk rejektion. Den enda behandling som stod till buds var ny ansiktstransplantation, vilken utfördes åtta veckor efter det att det första transplantatet gått förlorat.

Av rapporten framgår att vårdförloppet komplicerades av immunologiska problem, infektioner, påverkad hjärt- och lungfunktion samt psykologiska problem. Efter nästan ett års vårdtid kunde patienten skrivas ut. I rapporten anger man att han nu har en acceptabel livskvalitet.

*Kommentar:* Transplantation av kosmetisk orsak, dvs av organ eller vävnader som inte är nödvändiga för att upprätthålla livet, har ifrågasatts.

Källa: Lantieri L et al. *Lancet* 2020; 396: 1758–1785. DOI: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(20\)32438-7](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(20)32438-7)

- Kan regelbunden mätning av blodflödet förebygga stopp i AV-fistlar?
  - Kan skrott-terapi lindra depressiva symtom hos patienter i dialys?
- Svaret på frågorna framgår av två Kort rapport Extra i *Nefromedia* på nätet. Se vol 9 nr 5 sid 8 på: [www.freseniusmedicalcare.se](http://www.freseniusmedicalcare.se)



# Kort rapport

## Extra

### Skratt-terapi minskade depressiva symtom hos HD-patienter

Depression och depressiva symtom förekommer ofta hos patienter i dialys. Faktorer såsom vetskapen om att njursvikten är livshotande och att livet upprätthålls på konstgjord väg, restriktioner beträffande kost och vätskeintag, oro för komplikationer såsom accessproblem samt hög förekomst av andra sjukdomar är några anledningar till oro och nedstämdhet. Det finns undersökningar som visat att dialyspatienter som lider av depression har ökad mortalitet.

Depression kan behandlas med antidepressiva läkemedel. Även om patienter med njursvikt inte ingår i läkemedelsprövningar av antidepressiva preparat tyder det mesta på att dialyspatienter med depression har nytta av behandling med t ex SSRI-preparat. Men depressiva symtom kan behandlas med annat än läkemedel och nu har läkare i USA utvärderat skratt-terapi.

I en randomiserad och kontrollerad undersökning ingick 151 HD-patienter från tio dialysmottagningar i norra Kalifornien. Deltagarna hade depressiva symtom och 72 av dem lottades till skratt-terapi och de övriga 79 utgjorde kontrollgrupp. Det primära effektmåttet var antalet patienter med depressiva symtom, vilket bedömdes med ett frågeformulär. Även förekomst av oro och ångest undersöktes.

Behandlingen gavs i grupp under pågående HD i form av 30 minuters skratt-terapi en gång per vecka under åtta veckor.

I gruppen med skratt-terapi minskade antalet deltagare med depressiva symtom från elva till fem och i kontrollgruppen minskade antalet från 17 till 16. Vid fortsatt uppföljning rapporterade en av tolv i gruppen som fått behandling med skratt-terapi kvarstående depressiva symtom jämfört med 7 av 17 deltagare i kontrollgruppen. Man fann inga skillnader vad beträffar oro och ångest, dialysrelaterade symtom eller allmänt välbefinnande.

Forskarnas slutsats blev att skratt-terapi under dialys kan minska antalet HD-patienter med depressiva symtom.

*Kommentar:* En något udda vetenskaplig undersökning som bör tolkas med försiktighet eftersom studien, av förklarliga skäl, inte var dubbel-blind.

*Källa:* Bennett P et al. *Hemodialysis International* 2020 ePubl. DOI: <https://doi.org/10.1111/hdi.12870>

### Kan regelbunden mätning av blodflödet förebygga stopp i AV-fistlar?

Den första AV-fisteln för dialys anlades i New York av kirurgen Keinneth Appell. Datumet var 19 februari 1965 och året därpå publicerades den legendariska artikeln med titeln: Chronic Hemodialysis Using Venipuncture and a Surgically Created Arteriovenous Fistula. Sannolikt anade inte Dr Appell att hans AV-fistel skulle komma att användas av mer än en miljon patienter över hela världen och att det skulle bildas ett internationellt vetenskapligt sällskap som anordnar access-kongresser och ger ut en tidskrift (*Journal of Vascular Access*) om olika aspekter på hans nyskapande operation.

En av många frågor som diskuteras är hur stopp i AV-fistel ska kunna förebyggas och om det lönar sig att regelbundet mäta access-flödet med syftet att tidigt upptäcka och åtgärda försämrad funktion och därigenom förhindra akuta stopp i AV-fisteln. Flera undersökningar har genomförts men ingen har visat att regelbunden övervakning med ultraljud leder till påtaglig nytta. Nu har en ny vetenskaplig undersökning sökt svaret på frågan.

The Hemodialysis Access Surveillance Evaluation (HASE) study är en randomiserad multicenterundersökning utförd i USA. HASE inkluderade 436 vuxna HD-patienter med AV-fistel eller AV-graft. Forskarna använde så kallad kluster-randomisering, där ett kluster utgjordes av ett dialys-skift. De patienter som fick dialys under ett skift som lottats till aktiv övervakning undersöktes varje månad med ultraljud och mätning av flödet i AV-fisteln. Kontrollgruppens patienter fick standardbehandling. Uppföljningstiden var i genomsnitt 15 månader.

I den aktivt övervakade gruppen inträffade 0,12 trombotiska händelser per patient jämfört med 0,23 per patient

i kontrollgruppen. Denna skillnad var statistiskt signifikant. Antalet ingrepp skiljde sig inte mellan grupperna. Det var ingen skillnad beträffande antalet eller tiden till den första trombotiska händelsen. Behovet av att få en CDK under uppföljningstiden skiljde sig inte heller mellan grupperna.

*Kommentar:* Osäkerheten om nyttan med regelbunden mätning av blodflödet i AV-fistlar består, vilket också påpekas i en ledare i tidskriften. En erfaren dialyssjuksköterska som inför varje punktion gör en noggrann undersökning av AV-fisteln och sedan följer funktionen under dialysbehandlingen är sannolikt den viktigaste faktorn för att upptäcka försämrad fistelfunktion.

*Källor:* Brescia M et al. *N Engl J Med* 1966; 275: 1089–1092. DOI: [10.1056/NEJM196611172752002](https://doi.org/10.1056/NEJM196611172752002)

Salman L et al. *Kidney Int Rep* 2020; 5: 1937–1944. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ekir.2020.07.034>

### Källor

#### Förstoppning:

1. Sumida K et al. *Kidney Int Rep* 2020; 5: 121–134. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ekir.2019.11.002>

2. Sumida K et al. *JASN* 2017; 28: 1248–1258. DOI: <https://doi.org/10.1681/ASN.2016060656>

3. Sumida K et al. *Atherosclerosis* 2019; 281: 114–120. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2018.12.021>

#### Covid-19

1. Hilbrands L et al. *Nephrol Dial Transplant* 2020; 35: 1973–1983. DOI: [org/10.1093/ndt/gfaa261](https://doi.org/10.1093/ndt/gfaa261)

2. Werion A et al. *Kidney Int* 2020; 98: 1296–1307. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.kint.2020.07.019>

3. Weinreich D et al. *N Engl J Med* 2020; epubl. DOI: [10.1056/NEJMoa2035002](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2035002)





# Svana\* din dialys

\*Svana är ett ord för alla hållbara handlingar, stora som små.  
Läs mer om hur du kan Svana ditt liv och göra skillnad på [svanen.se/svana](http://svanen.se/svana)

Information om Svanenmärkta PD-produkter hittar du på [www.freseniusmedicalcare.se](http://www.freseniusmedicalcare.se)



**FRESENIUS  
MEDICAL CARE**

Fresenius Medical Care Sverige AB • Box 548, 192 05 Sollentuna, Sverige  
Tel: +46 (0) 8 - 594 77 600 • Fax: +46 (0) 8 - 594 77 620 • Epost [sverige@fmc-ag.com](mailto:sverige@fmc-ag.com)  
[www.freseniusmedicalcare.se](http://www.freseniusmedicalcare.se)

