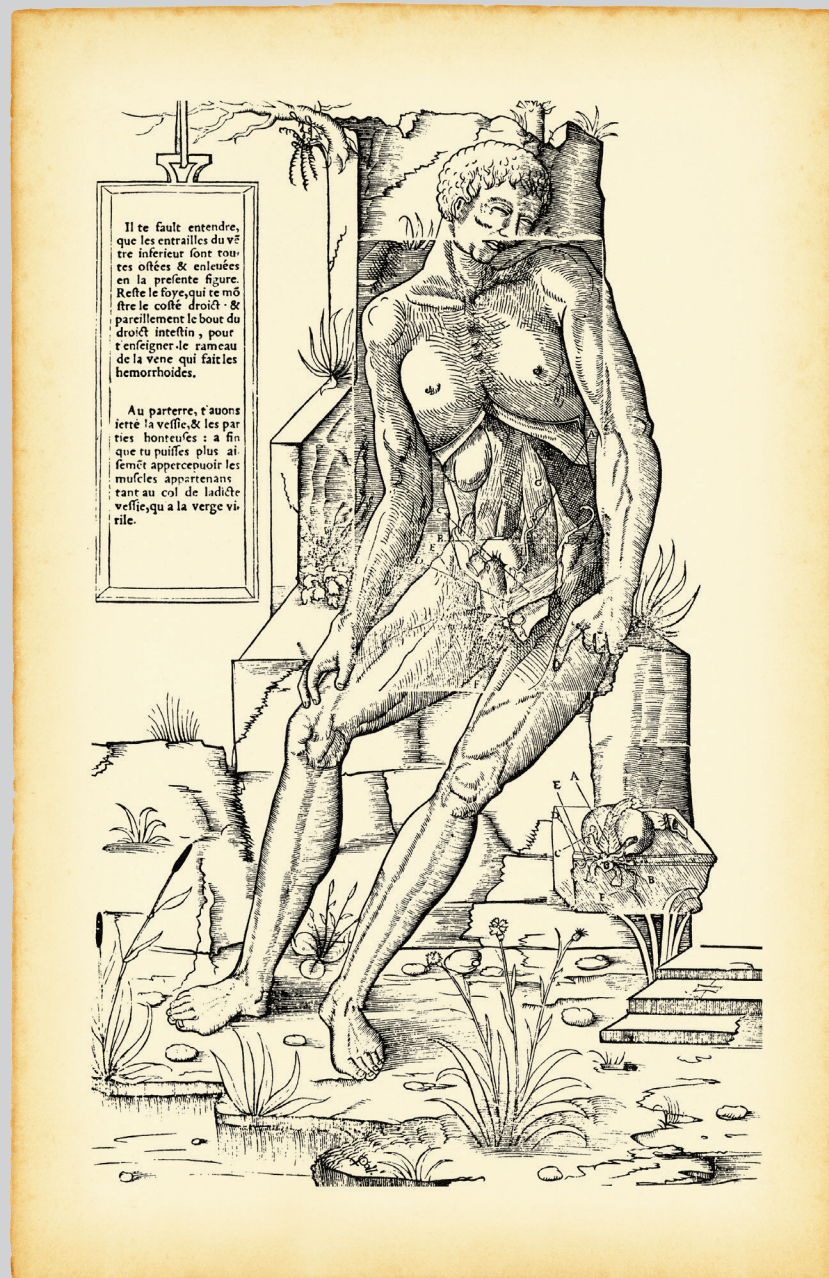


NEFROMEDIA

Vol 10

2023

Nr 6



Individanpassad start av dialys ♦ Ger HDF mindre trötthet efter dialys?
Fysisk aktivitet bromsar njursvikt ♦ Kan transplantation av avföring minska
garden av uremi? ♦ ACE-hämmare saknar skyddande effekt vid dialys

Transplantation av avföring kan ge en lägre grad av uremi vid svår njursvikt

Uremiska toxiner som bildas när protein bryts ner av skadliga bakterier i grovtarmen är svåra att avlägsna med dialys. Att byta ut tarmfloran med transplantation av "frisk" avföring skulle kunna minska bildningen av toxiner – men även andra interventioner kan bli aktuella i framtiden.

Vid svår njursvikt kan dialys avlägsna tillräckligt mycket av de slaggprodukter som bildas i kroppen för att tillståndet inte ska bli livshotande. Dialys är effektivt för att avlägsna små vattenlösliga toxiner. Större ämnen, i synnerhet de som är bundna till blodets plasma-proteiner och normalt utsöndras med tubulär sekretion, blir dock kvar i kroppen trots dialys.

Vi mäter det vi kan avlägsna med dialys

I den kliniska vardagen mäter vi kreatinin och urea, som vi kan avlägsna med dialys – medan vi blundar för de slaggprodukter vi inte kan eliminera. Detsamma gäller njurfunktionen – vi mäter ofta GFR men aldrig den tubulära funktionen.

Eftersom dagens dialysmetoder inte kan avlägsna proteinbundna uremiska toxiner ökar intresset för att minska nivåerna med andra metoder – vilket

kan ske antingen med minskad bildning eller med ökad elimination.

Protein kan nå grovtarmen

Protein bryts normalt ner av pankreas-enzymerna i tunntarmen, men efter en måltid med t ex mycket kött, kan protein nå grovtarmen. Det gynnar tillväxten av proteinnedbrytande bakterier och ökar bildning av uremiska toxiner.

Patienter med kronisk njursvikt har förlängd så kallad transit-tid, dvs det tar lång tid innan det man ätit lämnar grovtarmen som avföring. Detta, i kombination med rubbningar i sammansättningen av mikroorganismer i kolon, bidrar till förändrad nedbrytning av proteiner och ökad bildning av uremiska toxiner.

Proteinreducerad kost minskar bildningen av toxiner

När en patient med måttlig eller svår njursvikt minskar intaget av protein sjunker s-urea och patienten rapporterar ofta att uremisymtomen minskat, detta trots att GFR inte påverkats. Ett proteinintag motsvarande 0,6 gram per kilo kroppsvikt och dag kan göra att patienter med svår njursvikt kan vänta med att starta dialys, med bibehållen god livskvalitet. Det är viktigt att sådan kostbehandling sköts av en kunnig dietist.

Fibrer i kosten och njursvikt

Stora befolkningsstudier har visat att ett högt intag av fibrer i kosten har antiinflammatorisk effekt och leder till minskad dödlighet. I en undersökning från USA ingick 14 543 individer och av dessa hade 5,8 % kronisk njursvikt. Man fann att för varje ökning av mängden fibrer i kosten med 10 gram per dag minskade risken för inflammation med 11 % för deltagare med normal njurfunktion och med 38 % för dem med

kronisk njursvikt. För dem med nedsatt njurfunktion hade högre intag av fibrer samband med lägre mortalitet. Fyndet tyder på att ett högre intag av fibrer kan ha gynnsamma effekter på bakteriesammansättningen i kolon, vilket skulle kunna resultera i mindre skadlig proteinnedbrytning och därmed lägre nivåer av uremiska toxiner.

Probiotika och uremiska toxiner

Prebiotika är ämnen i kosten eller kosttillskott som inte bryts ner eller absorberas i tunntarmen och därför passerar till grovtarmen där de kan främja tillväxten av nyttiga bakterier. Till probiotika räknas bland annat fibrer och en del sockerarter. I en studie från Brasilien undersöktes om prebiotika kan påverka bildningen av uremiska toxiner. Studien var prospektiv, randomiserad, placebo-kontrollerad och dubbel-blind och inkluderade 50 patienter med njursvikt. Beräknat GFR var 21 ml/min i medeltal. Effektmått var förändring i serumnivåer och urinutsöndring av indoxylsulfat och p-cresylsulfat, dvs toxiner som bildas i grovtarmen.

Under tre månader fick 24 deltagare prebiotika i form av fruktooligosackarid 12 gram per dag och 26 av dem fick placebo. Studiens resultat blev negativt; man kunde inte påvisa att probiotika minskade bildningen av uremiska toxiner i kolon.

Antibiotika hade påtaglig effekt

Försök med probiotika har således inte visat någon tydlig effekt på uremiska toxiner. Motsatsen, dvs antibiotika, tycks däremot påverka bildningen av slaggprodukter i grovtarmen. Forskare i USA och Belgien genomförde en placebokontrollerad undersökning av tio HD-patienter. Först behandlades fem av deltagarna med antibiotikum i form av vancomycin 250 mg per oralt en gång per vecka och de övriga fick placebo. Efter 12 veckor byttes behandlingen så att de som fått aktiv terapi fick placebo och de övriga fick vancomycin.

Blodprover tagna före dialys visade att aktiv behandling resulterade i en signifikant minskning av plasma-



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
 Johan Sundholm
 Fresenius Medical Care
 Sverige AB
 Box 548
 S-192 05 Sollentuna
 08-594 77 600
Telefon: sverige@fmc-ag.com
Epost: freseniusmedicalcare.se
Hemsida:

ISSN-1652-2710 Med-Red 2023

nivåerna av sju uremiska toxiner som bildas i kolon, t ex hippursyra, p-cresylsulfat och indoxylsulfat.

Avancerade analyser av avföring

Omfattande och avancerade analyser av prover från avföring visade att 54 bakteriearter förändrades signifikant under studien. Forskarna fann även tydliga samband mellan vissa typer av bakterier och nivåerna i blodet av olika uremiska toxiner, t ex fenylsulfat.

Studien är den första som visat att behandling som förändrar sammansättningen av mikroorganismer i kolon kan påverka bildningen av uremiska toxiner på ett påtagligt sätt. Undersökningen väcker dock flera frågor. Leder behandlingen till lägre sjuklighet och dödlighet för dialyspatienter? Är effekten på tarmfloran bestående under längre tid? Är det rimligt att använda antibiotika med brett spektrum på denna indikation – med tanke på risken för utveckling av multiresistenta bakterier?

Förbättra eliminationen med dialys

Alla dialysformer; PD, HD och hemodiafiltration (HDF) har god förmåga att avlägsna små vattenlösliga ämnen, men ju större molekylerna är desto svårare har de att passera över dialysmembranet eller bukhinnan. Proteiner i blodet är så stora att de inte avlägsnas vid dialys, vilket innebär att uremiska toxiner som är bundna till plasmaproteiner är svåra att eliminera med dialys.

HDF leder till bättre avlägsnande av β_2 -mikroglobulin, som tillhör gruppen middle molecules, än vanlig HD. Men är HDF effektivare beträffande proteinbundna uremiska toxiner? I en multicenterstudie som var prospektiv men inte randomiserad ingick 97 patienter. Av dessa behandlades 37 med HDF, 42 med högpermeabel HD och 18 med lågpermeabel HD.

Sex proteinbundna uremiska toxiner

Vid studiens start och efter 12 månader togs blodprover före dialys för analys av β_2 -mikroglobulin och sex proteinbundna uremiska toxiner, bland annat p-cresylsulfat och indoxylsulfat. För proteinbundna uremiska toxiner analyserades både total nivå och den fria fraktionen och proteinbindningsgraden i procent beräknades.

Proteinbindningsgraden var över 90 % för flera av de undersökta ämnena. Efter 12 månader fann man inga skillnader

vid avser total nivå, fri fraktion eller graden av proteinbindning mellan de tre dialysformerna. Studiens slutsats blev att HDF saknar effekt på proteinbundna uremiska toxiner.

Läkemedel kan öka eliminationen

Kan läkemedel frisätta proteinbundna toxiner så att eliminationen ökar vid dialys? Ibuprofen är ett NSAID-preparat som är starkt proteinbundet och använder samma bindningsställe på albuminmolekylen som de uremiska toxiner indoxylsulfat och p-cresylsulfat.

I en undersökning ingick 18 HD-patienter. Efter start av dialys gavs 800 mg ibuprofen som infusion i artärslangen. Före, under och efter infusionen togs prover från artär- och venblod samt från dialysatet och nivåerna av bland annat indoxylsulfat, p-cresylsulfat, kreatinin och urea analyserades.

Infusion av ibuprofen resulterade i en ökning av eliminationen av indoxylsulfat från 6 till 20 ml/min och för p-cresylsulfat från 4 till 15 ml/min. Skillnaderna var statistiskt signifikanta. Mängden indoxylsulfat och p-cresylsulfat ökade i dialysatet medan nivåerna i serum sjönk. Eliminationen av kreatinin och urea påverkades inte.

Ibuprofen är således ett NSAID-preparat och kan medföra biverkningar. Ett forskningsfält skulle kunna vara att skapa nya proteinbundna molekyler som inte medför risk för biverkningar.

Aktivt kol har studerats

Försök har gjorts att öka eliminationen av uremiska toxiner via tarmen med hjälp av aktivt kol. Tanken är att aktivt kol adsorberar uremiska toxiner, som sedan lämnar kroppen med avföringen. Försök med preparatet AST-120 har dock inte varit framgångsrika. Ett problem är att patienterna måste inta ett stort antal kapslar med aktivt kol – med betydande biverkningar från mag-tarmkanalen som följd.

Transplantation av avföring

De alternativa behandlingar som redovisats ovan har antingen begränsad effekt eller är förenade med nackdelar. Det kan vara orsaken till intresset för transplantation av avföring.

En artikel har nyligen publicerats i ERA:s tidskrift med titeln: *Is there a place for faecal microbiota transplantation in chronic kidney disease?*

I inledningen påpekar författarna att grovtarmen innehåller bakterier, svamp, virus och parasiter vilka bildar ett komplext ekosystem med stor betydelse för en rad av kroppens funktioner, t ex för immunförsvaret.

Förändrad sammansättning av bakterier

Vid njursvikt sker en stor förändring av grovtarmens *microbiota*, dvs sammansättningen av olika mikroorganismer, vilket kallas *dysbios*. Exempelvis ökar andelen bakterier som bryter ner protein till uremiska toxiner. Det sker även en minskning av anti-inflammatoriska bakterier och en ökning av pro-inflammatoriska mikroorganismer.

Många av de uremiska toxiner som bildas i tarmen är således starkt proteinbundna och därmed svåra att avlägsna med dialys. Att ersätta den dysbiotiska tarmfloran med transplantation av avföring från friska personer ser sig därför logisk.

Faecal microbiota transplantation (FMT)

Författarna föreslår att transplantation av avföring, *Faecal microbiota transplantation (FMT)*, skulle kunna korrigera den uremiska dysbios som således har en rad negativa effekter för patienterna.

FMT används redan vid svår *Clostridium difficile*-infektion och vid inflammatoriska tarmsjukdomar. Avföringen tillförs oftast som lavemang men kan även ges per oralt som kapslar eller via sond i duodenum. Förbehandling med bredspektrum-antibiotika och noggrann rengöring av kolon med laxering och lavemang bör föregå behandlingen med FMT.

En rad frågetecken kvarstår, t ex vid vilket stadium av kronisk njursvikt som FMT bör påbörjas och hur många transplantationer med "frisk" avföring som behövs för att normalisera grovtarmens tarmflora.

Nya metoder kommer att utvärderas

Oavsett om transplantation av avföring blir en framtida behandling eller ej står det klart att många forskargrupper nu utvärderar nya metoder för att minska bildningen eller öka eliminationen av de uremiska toxiner som är svåra att avlägsna med dialys.

Källa FMT: *Benech N, Koppe L. Nephrol Dial Transplant* 2022; 37: 2303–2306. DOI: <https://doi.org/10.1093/ndt/gfac277>

Kort rapport

Ingen skillnad mellan HD och HDF beträffande trötthet efter dialys

Det vore lätt att tro att en dialyspatient mår som bäst timmarna efter en behandling – när kroppen är som ”renast” men alla med erfarenhet av HD vet att det är tvärt om; efter en dialys känner sig många patienter trötta. Orsakerna till tröttheten är ofullständigt kända men troligen har förändrade nivåer av elektrolyter och vätskemängd betydelse.

Trötthet efter dialys kan beskrivas dels med graden av trötthet, dels med hur ofta den uppträder och hur länge tröttheten består. Patienter som är utmattade under lång tid har sämre prognos än de som hämtar sig snabbt efter dialys.

När hemodiafiltration (HDF) infördes fanns förhoppningen att metoden skulle göra att patienterna mätte bättre än med vanlig HD. Men är tröttheten efter dialys mindre efter HDF än efter vanlig HD? Italienska forskare har sökt svaret på frågan.

I undersökningen ingick 335 patienter varav 252 hade behandling med HD och de resterande 83 behandlades med HDF. Alla fick besvara frågor om förekomst, intensitet och duration av trötthet efter dialys.

Det var 204 patienter som svarade att de besvärades av trötthet efter dialys. Tiden till återhämtning var 180 minuter i median. Man fann inga skillnader mellan HD- och HDF-behandlade patienter. I diskussionen påpekar författarna att flera tidigare undersökningar i ämnet genomförts, varav de flesta kommit till samma resultat som den nu aktuella studien, dvs att det inte är någon skillnad mellan HD och HDF vad beträffar trötthet efter dialys.

Bossola M et al. *Hemodial Int* 2023; 27: 55–61. DOI: <https://doi.org/10.1111/hdi.13058>

För 100 år sedan: Patient med svår uremi ”botad” med pleura-dialys

Fram till mitten av 1900-talet fanns ingen dialys och läkarna stod maktlösa när en patient med svår uremi gick en kvalfull död till mötes. Det är inte förvånande att dåtidens doktorer försökte

hjälpa en drabbad patient – trots att effektiva metoder saknades. För 100 år sedan rapporterade den tyske läkaren Georg Ganter om behandling med pleura-dialys vid svår uremi.

Fallrapporten med titeln *Über die Beseitigung giftiger Stoffe aus dem Blute durch Dialyse* publicerades 1923 i *Münchener Medizinische Wochenschrift* – en tidskrift som startades 1886 och som ges ut än idag. Ganter beskriver en medelålders man som kommer till sjukhuset med symtom tydande på svår uremi. Vid undersökning av patienten noterade Ganter att det fanns pleura-vätska i den ena lungsäcken. Han punkterade lungsäcken och aspirerade cirka 750 ml vätska som han sedan ersatte med samma mängd NaCl-lösning.

Georg Ganter skriver att patienten blev botad – alla symtom försvann och han kunde återvända hem. Ganter tillägger dock: ”Senare blev jag informerad om att patienten avlidit i hemmet, varav jag drar slutsatsen att min behandling endast hade tillfällig effekt”.

Under resten av 1920-talet och under 1930-talet gjorde andra läkare försök med dialys och i sina rapporter hänvisade de ofta till att Ganter hade noterat att behandling med dialys gav en tillfällig förbättring.

Ganter G. *Münchener Medizinische Wochenschrift* 1923; 70: 1478–1480.

Binjureinsufficiens vanligt bland njurtransplanterade patienter

Under de drygt 60 år som njurtransplantationer genomförts har ett stort antal olika immunhämmande läkemedel kommit och gått i behandlingen för att minska risken för rejektion, men bara prednisolon har använts under alla sex decennierna. En av många biverkningar är att behandling med prednisolon leder till att de egna binjurarna minskar sin produktion av kortisol, vilket leder till binjureinsufficiens. En ny rapport visar att sviktande funktion i binjurarna är vanligare än man tidigare trott.

I en undersökning från Irland ingick 67 njurtransplanterade patienter som behandlades med prednisolon under lång tid. De undersöktes med så kallat Synacthen-test samt med blodprov på morgonen för analys av plasma-kortisol.

För 48 (73 %) av deltagarna visade Synacthen-testet bristande funktion

i binjurarna. Dessa patienter hade högre daglig dos prednisolon; 4,9 mg i genomsnitt, jämfört med de med bevarad funktion i binjurarna vars dos var 4,2 mg per dag i genomsnitt. Även den kumulerade dosen prednisolon var högre bland dem med binjuresvikt än bland dem med normala binjurar. Plasma-kortisol i morgonprov var 143 nmol/l vid binjuresvikt jämfört med 303 nmol/l bland de övriga patienterna. Skillnaden var statistiskt signifikant.

Forskarnas slutsats blev att binjureinsufficiens bland njurtransplanterade patienter är vanligare än man tidigare trott och att ett morgonprov med analys av kortisol i plasma kan användas som screening.

Kommentar: Sviktande funktion i binjurarna bör identifieras och patienten ska informeras om behovet av höga doser kortison vid svår sjukdom. Detta är viktigt även på dialysmottagningen eftersom patienter som förlorat funktionen i en transplanterad njure och påbörjat dialys kan ha binjuresvikt.

Tomkins M et al. *Nephrol Dial Transplant* 2023; 38: 236–245. DOI: <https://academic.oup.com/ndt/article/38/1/236/6585675>

Fysisk träning gav minskad förlust av njurfunktionen hos äldre patienter

Mer än var tredje person över 70 års ålder har kronisk njursjukdom med eGFR lägre än 60 ml/min, dvs njursvikt stadium 3–5. Dessa personer har ofta sämre fysisk arbetskapacitet. Njursvikt har även samband med ökad risk för kardiovaskulär sjukdom och död samt för nedsatt kognitiv förmåga. Risken ökar även för frakturer i samband med fall och för behov av sjukhusvård. Behandling med tex ACE-hämmare och SGLT2-hämmare kan bromsa njurfunktionsnedsättningen, men har också biverkningar.

Förändringar i levnadsvanor för att minska risken för njursvikt vore att föredra, men hittills har välgjorda randomiserade studier av effekter av fysisk aktivitet på njurfunktionen hos äldre personer saknats. Flera tidigare observationsstudier har visat ett troligt samband mellan ökad fysisk aktivitet och långsammare minskning av njurfunktionen, särskilt hos äldre individer.

I den randomiserade studien *The Lifestyle Interventions and Independence for Elders (LIFE)* inkluderades

des 1199 personer med rörelseproblem. Åldern var mellan 70 och 89 år (i medeltal 79 år) och 67 % var kvinnor. Av deltagarna randomiserades 596 till måttligt intensiv fysisk träning som bland annat uppskattades med stegmätare. Kontrollgruppen, med 603 deltagare, fick utbildning om fysisk aktivitet. Njurfunktionen mättes med cystatin C. Personerna följdes under två år och det primära effektmåttet var förändring av GFR.

Personer som lottades till mer fysisk aktivitet hade en signifikant långsammare minskning av njurfunktionen än kontrollgruppen. Färre personer i träningsgruppen hade snabb sänkning av njurfunktionen, definierad som minskning av GFR med mer än 6 % per år.

Läkare och sjuksköterskor bör ordinera måttligt intensiv fysisk aktivitet till äldre personer eftersom det förefaller minska takten med vilken njurfunktionen sjunker. Stegmätare kan användas för att studera om patienterna följer ordinationen.

Shlipak M et al. JAMA Intern Med. 2022; 182: 650–659. DOI: 10.1001/jamainternmed.2022.1449

ACE-hämmare och ARB ger inget skydd mot hjärt-kärlsjukdom vid dialys

Blockad av renin-angiotensinsystemet (RAS) med ACE-hämmare eller angiotensinreceptor-blockerare (ARB) är hörnstenen i behandlingen av hypertoni och minskar risken för hjärt-kärlsjukdom. Men de stora studier som visat detta har inte inkluderat patienter i dialys och frågan uppstår därför: Minskar RAS-blockad risken för kardiovaskulär sjukdom för patienter i dialys? Nej, blir svaret i en metaanalys.

Forskare från Grekland sökte i databaserna PubMed, MEDLINE och Cochrane och fann fem randomiserade och kontrollerade undersökningar som omfattade totalt 1582 dialyspatienter. I studierna jämfördes ACE-hämmare eller ARB med placebo eller så jämfördes deltagare som fick eller inte fick tilläggsbehandling med RAS-blockad.

Resultatet av metaanalysen blev att behandling med ACE-hämmare/ARB inte har samband med lägre risk för kardiovaskulär sjukdom, död av hjärt-kärlsjukdom eller död oavsett orsak för patienter i dialys.

Kommentar: RAS-blockad minskar således inte risken för hjärt-kärlsjukdom för patienter i dialys och skyddar inte heller restnjurfunktionen. I en studie jämfördes ARB-preparatet irbesartan med placebo hos patienter som nyligen startat HD. Under en uppföljningstid på ett år sjönk GFR med cirka 1,7 ml/min i bägge grupperna.

Georgianos P et al. Nephrol Dial Transplant 2023; 39: 203–211. DOI: https://academic.oup.com/ndt/article-abstract/38/1/203/6693715

Är äggvitan i vanliga ägg den bästa proteinkällan för patienter i dialys?

Vid svår njursvikt stiger serumfosfat vilket ökar risken för kardiovaskulära förkalkningar och död. Ett sätt att sänka nivån av serumfosfat är att minska fosfatintaget i kosten. Fosfat finns främst i proteinrika livsmedel. Dialyspatienter tenderar att bli undernärda och anses därför behöva proteinrik kost, som dock kan höja fosfatnivån. Det bästa vore om man kunde använda en proteinkälla med lågt fosfatintag och en sådan existerar faktiskt: äggvitan i vanliga ägg. Halten fosfor per gram protein är mycket låg i äggvita jämfört med andra proteinkällor såsom kött, fisk och fågel. Nu har en forskargrupp från Iran gjort den hittills största studien av äggvita till dialyspatienter.

I studien inkluderades 150 HD-patienter med s-fosfat över 1,8 mmol/l. Hälften lottades till att få inta sex äggvitor tre gånger per vecka under åtta veckor. Den andra hälften var kontrollgrupp. Båda grupperna ordinerades fosfat-reducerad kost av dietist.

Sex äggvitor väger 200 gram och innehåller totalt 24 gram protein. Det framgår inte hur äggvitan tillagades, bara att en deltagare avbröt studien då hon tyckte att äggvitan hade en obehaglig doft.

Resultatet blev att genomsnittet för s-fosfat minskade från 2,4 till 1,5 mmol/l i äggvitegruppen men var oförändrat i kontrollgruppen. Skillnaden var statistiskt signifikant. Man såg också att serumalbumin steg i äggvitegruppen och totalt kolesterol sjönk signifikant. Forskarnas slutsats blev att äggvita kan vara en lämplig proteinkälla för dialyspatienter.

Kommentar: Studien pågick bara i åtta veckor och man undrar hur äggvita skulle tolereras i längden i verkliga livet

på en dialysmottagning och om den kan tillagas så att den blir välsmakande.

Azmandian J et al. Hemodial Int 2022; 26:555-561. DOI: https://doi.org/10.1111/hdi.13028

Global Burden of Disease Study: Glomerulonefrit ökar i världen

Efter diabetes och hypertoni är glomerulonefrit den tredje vanligaste orsaken till kronisk njursvikt med behov av njurersättande behandling. Global Burden of Disease Study är ett nätverk med över 3 000 forskare från 150 länder som kartlägger olika sjukdomars globala förekomst, utveckling och konsekvenser. Nyligen publicerades en rapport om glomerulonefrit för året 2019.

Globalt insjuknade 606 300 personer i glomerulonefrit under 2019 och drygt 17 miljoner patienter levde med diagnosen. Antalet dödsfall orsakade av glomerulonefrit var 183 700. Antalet förlorade funktionsjusterade levnadsår (Disability-adjusted life-years, DALYs) som är ett mått på för tidig död och funktionsnedsättning, uppgick till cirka sju miljoner.

Jämfört med 1990 ökade incidensen med 77 %, prevalensen med 81 %, dödsfallen med 100 % och DALYs med 66%. En del av detta kan förklaras av att världens befolkning både ökat och blivit äldre. Sjukdomsbördan var koncentrerad till länder med lågt sociodemografiskt index. I centrala Latinamerika var sjukdomsbördan högre än väntat i relation till sociodemografiskt index.

Medelålders och äldre personer stod för merparten av den globala sjukdomsbördan orsakad av glomerulonefrit, men det högsta nyinsjuknandet noterades bland barn mellan 1 och 4 år. Bördan av kronisk njursjukdom orsakad av glomerulonefrit var hög i t ex Latinamerika och de angränsande delarna av Sydamerika samt i Ryssland, Mellanöstern och Asien medan Europa, Kanada, Kina och Australien hade låg incidens och prevalens.

Skillnaderna speglar att god tillgång till välfungerande sjukvård har samband med lägre förekomst av glomerulonefrit. I rapporten nämns även att 80 % av de patienter som får njurersättande behandling finns i Japan, Europa och Nordamerika, vilket innebär att en stor majoritet av personer som utvecklar

Fortsättning sid 7 spalt 2

Individanpassad start av dialys med en eller två behandlingar per vecka

Internationella riktlinjer rekommenderar start av dialys med tre HD-behandlingar per vecka. Mycket talar dock för att en mer individanpassad start med två dialyser per vecka kan ha stora fördelar. Prof Stefan Jacobson sammanfattar diskussionen.

Sedan många år rekommenderas så gott som alla patienter som startar behandling med HD att redan från början ha tre dialysbehandlingar per vecka. I undantagsfall startar patienter med god restnjurfunktion med färre dialyser per vecka, men detta är mer undantag än regel på de flesta svenska kliniker.

Undvika övervätskning

Det finns många goda skäl till strategin "one size fits all" och de starkaste argumenten är att undvika övervätskning och hypertoni, snabbt mildra uremiska symtom och effektivt korrigera rubbningar i elektrolytbalans och metaboliska faktorer.

Ett annat argument är att patienten också ska förstå att effektiv dialys innebär att man behandlas (minst) tre gånger per vecka – så att patienten inte invaggas i tron att man kan ha färre behandlingar och ändå ha bra dialys på längre sikt. Nationella och internationella riktlinjer rekommenderar också start med tre dialyser per vecka.

Fördelar med standardisering

Standardiserad dialysstart har fördelen att vara enkel, lätt att förklara, har stöd i vetenskapliga studier och innebär mindre arbete för att övervaka symtom och laboratoriefynd under den initiala fasen av dialys. Emellertid har en del läkare och forskare på olika håll i världen börjat ifrågasätta denna strategi och förordat en mer individanpassad och personcentrerad vård, som för vissa patientgrupper kan innebära start av HD med dialys två eller endast en gång per vecka. En del menar att detta ingår som en del i det som kallas precisionsmedicin.

Patienterna är inte homogena

Patienter som närmar sig behov av dialys är på inget sätt homogena, utan tvärtom oftast heterogena. Bland de faktorer som kan skilja sig finns t ex

orsaken till njursvikt, restnjurfunktion, urinproduktion, grad av övervätskning, metaboliska rubbningar, elektrolytrubbningar och olika grad av samsjuklighet såsom diabetes och hjärt-kärlsjukdom. Patientens egen upplevelse av sin uremi och symtom varierar också. Därutöver kan en del patienter ha egna önskemål om målet med sin dialysbehandling och en egen uppfattning om den tid de vill spendera i dialys per vecka.

Incremental hemodialysis

Begreppet *incremental hemodialysis* (iHD), som i vissa fall vantolkats till att innebära två dialyser per vecka, innebär i själva verket att vissa patienter påbörjar sin HD-behandling med en stegvis ökande intensitet, bland annat beroende på grad av urinproduktion och restnjurfunktion.

I ett tidigt skede kan många patienter ha urinproduktion över 0,5 liter per dygn, inte vara övervätskade och inte ha grava störningar i laboratorieparametrar. I vissa studier uppgår andelen patienter i denna grupp till 30–50 % av alla nystartade patienter. De hade kunnat starta dialys med färre än tre behandlingar per vecka.

Avtagande restnjurfunktion

Efter den tidiga fasen utvecklar så gott som alla patienter avtagande restnjurfunktion och minskande urinproduktion. Då ökas behandlingsintensiteten till vanligen tre dialyser per vecka. I vissa fall finns då också behov av fler HD-behandlingar per vecka och eventuellt hemodiafiltration.

I den terminala fasen, oftast många år efter start av dialys, då en del patienter utvecklat en hög sjukdomsburda och uttalade symtom, återgår en del patienter till färre behandlingar per vecka, så kallad *decremental hemodialysis* (dHD) och eventuellt väljer de att

upphöra med dialysbehandling och övergå till palliativ vård.

Begreppet *decremental hemodialysis* har också använts för patienter som långsamt återfår sin njurfunktion i den tidiga fasen av dialys.

Fördelar med iHD

Bland de fördelar som ofta nämns av dem som förordar *incremental hemodialysis* ingår längre tid med bevarad restnjurfunktion efter dialysstart, eftersom tidigare studier visat att "överbehandling" med dialys tre gånger per vecka till dem med lägre dialys-behov, kan innebära risk för blodtrycksfall och ischemiska skador på njurarna med avtagande urinproduktion och hypertoni som följd. En konsekvens av det är att elimineringen av medelstora uremiska toxiner genom njurarna minskar, vilket kan öka risken för komplikationer.

Tid att anpassa livet till dialys

En annan fördel som lyfts fram är att patienter som stegvis ökar sin dialysfrekvens får tid att anpassa sitt liv till dialysbehandling under längre tid. Andra fördelar är färre stick i kärl-accessen, bättre utnyttjande av kapaciteten på dialysmottagningen och lägre kostnader.

Det ekonomiska argumentet får dock aldrig vara avgörande. Det är viktigt att påpeka att de patienter som startar med färre dialyser per vecka kan vara i behov av mer mediciner, t ex diuretika och kaliumbindare. Ibland krävs vissa restriktioner i kosten.

Risk för otillräcklig dialys

Bland de nackdelar som redovisats med iHD finns risken för otillräcklig dialys vilket kan leda till övervätskning, hypertoni, elektrolytrubbningar såsom hyperkalemi och ökad risk för allvarliga komplikationer. Andra motargument är att patienten kan vara ovillig att senare acceptera en ökning av antalet dialyser per vecka. En annan farhåga är att patienter som inte är lämpliga för iHD kan få för låg dos dialys i initialskedet.

Standardisering innebär mindre arbete

Standardisering av start av dialys tre gånger per vecka innebär ofta mindre arbete för sjuksköterskor och läkare, eftersom behovet av mätningar av urinvolym och restnjurfunktion minskar. Det faktum att endast små selekterade grupper av patienter startar med iHD idag kan också bero på avsaknad av vetenskapligt stöd i form av väl genomförda studier. Även om observationsstudier visat fördelar med iHD är många skeptiska. De anser att det varit patienter med bra restnjurfunktion och god urinproduktion som valts ut till iHD och att detta är anledningen till att studier visat positiva resultat.

Observationsstudie från Frankrike

I en nyligen publicerad fransk observationsstudie tog man fasta på hur patienter väljs ut för att starta HD med olika dialysfrekvens. I studien ingick alla patienter som påbörjade HD på en dialysenhet under åren 2017–2021. Under den perioden ändrade enheten sin strategi för start av HD och införde iHD och dHD på ett systematiskt sätt.

Patienterna indelades i tre kategorier: de som startade med iHD i form av HD 1–2 gånger per vecka, de som startade med standardbehandling med tre dialyser per vecka och de som startade med tre behandlingar men som senare fick färre än tre dialyser per vecka, dvs dHD.

Resultaten jämfördes

Behandlingsresultaten jämfördes med två andra grupper patienter som startade med dialys – dels patienter från samma enhet som påbörjade behandling under åren 2015–2017, dvs innan införandet av de nya behandlingsalternativen, dels matchade patienter med samma sjukdomsbild ur det franska njurregistret Renal Epidemiology and Information Network (REIN).

Av 158 patienter som började med HD under åren 2017–2021 startade 58 % med iHD, 33 % med standard-HD och 9 % med dHD. Det var inga skillnader i ålder, kön, komorbiditetsindex, subjective global assessment (SGA), BMI eller bakomliggande njursjukdom mellan grupperna. Patienterna som startade med standard-HD hade signifikant lägre eGFR; 5 ml/min, jämfört med de som startade med iHD; 7 ml/min.

De som startade med standard-HD påbörjade oftare sin behandling inneliggande på sjukhus och patienter med iHD

hade oftare haft fler kontakter på predialysmottagningen före start av dialys.

Hälften hade färre behandlingar

Studien visade att cirka 50 % av de som startade med iHD fortfarande hade färre än tre behandlingar per vecka efter ett år. Efter två år var denna andel cirka 35 %. Man fann inga skillnader i överlevnad mellan gruppen som startade dialys under åren 2017–2021, jämfört med gruppen från samma dialysmottagning under åren 2015–2017 och inte heller någon skillnad i överlevnad jämfört med matchade patienter ur njurregistret. Inte heller var det några skillnader i behov av sjukhusvård eller tid till första sjukhusinläggning.

I och med införandet av behandling med iHD på enheten genomfördes färre dialyser jämfört med om alla patienter skulle ha fått tre dialyser per vecka. Detta innebar lägre kostnader och dessutom skapades fler luckor i schemat på dialysmottagningen.

Man sammanfattade att en mer individanpassad start av HD kunde införas på dialysmottagningen och att 66 % av patienterna kunde erbjudas iHD eller dHD i stället för tre dialyser per vecka. På andra håll i världen har man tidigare uppskattat att denna andel patienter är cirka 50 %. Överlevnaden i dialys på enheten skiljde sig inte från perioden innan man införde iHD och dHD och inte heller i jämförelse med matchade patienter i njurregistret.

Minska kontraindikationerna

Man förespråkar ett förhållningssätt där man inte primärt ska söka efter kandidater för iHD utan i stället fokusera på att minska kontraindikationerna mot iHD genom en väl fungerande predialysvård som möjliggör en stegvis och mer fysiologisk start av dialys.

Murea M. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2021; 30: 85–92. DOI: 10.1097/MNH.0000000000000667

Torreggiani M et al. *Kidney Int Rep* 2022; 7: 1049–1061. DOI: 10.1016/j.ekir.2022.02.010. eCollection 2022 May

Fortsättning: Kort rapport

njursvikt i slutstadiet saknar tillgång till dialys och transplantation.

Hu J et al. *CJASN* 2023; 18: 60–71. DOI: https://journals.lww.com/cjasn/fulltext/2023/01000/global_regional_and_national_burden_of_ckd_due.11.aspx

Nytt läkemedel mot svårbehandlat högt blodtryck

I förra numret av Nefromedia refererades studien PRECISION som visade att endotelin-antagonisten aprocitan hade måttlig effekt på blodtrycket vid resistent hypertoni. Ett nytt preparat med en helt annan verkningsmekanism verkar mer lovande enligt en färsk rapport.

I decennier har aldosteronreceptorblockeraren spironolakton använts för behandling av högt blodtryck. Ett alternativ till blockad av receptorn är att hämma produktionen av aldosteron, vilket dock stött på problem eftersom enzymet aldosteron-syntetas är mycket likt det enzym som producerar livsviktigt kortisol i binjurarna. Nu lanseras det nya läkemedlet baxdrostat, som selektivt hämmar aldosteron-syntetas utan att påverka produktionen av kortisol.

Fas 2-studien BrigHTN är en placebo-kontrollerad multicenterstudie som utvärderade effekt och säkerhet av selektiv hämning av aldosteron-syntetas med baxdrostat vid resistent hypertoni. De 248 deltagarna hade blodtryck 130/80 mm Hg eller högre trots behandling med tre eller fler antihypertensiva läkemedel, varav ett diuretikum. Baxdrostat gavs i doserna 0,5 mg, 1 mg och 2 mg per dag och jämfördes med placebo. Effektmåttet var förändring av blodtrycket efter tolv veckor.

Resultatet visade att baxdrostat gav en dosberoende sänkning av blodtrycket. I den högsta dosen var sänkningen av det systoliska blodtrycket 20 mm Hg jämfört med 9 mm Hg i placebogruppen. Två patienter som behandlades med baxdrostat utvecklade hyperkalemi med s-kalium 6,0 mmol/l. I övrigt inträffade inga allvarliga biverkningar och man fann inga tecken till påverkan på binjurarnas produktion av kortisol.

Forskarnas slutsats blev att patienter med resistent hypertoni som fick baxdrostat hade en dosrelaterad sänkning av blodtrycket

Freeman M W et al. *N Engl J Med* 2023; 388: 395–405. DOI: 10.1056/NEJMoa2213169

• Behövs njurbiopsi vid PLA₂R-positiv membranös nefropati? Se Kort rapport Extra i Nefromedia 2023 vol 10 nr 6 sid 8 på www.freseniusmedicalcare.se

Kort rapport

Extra

Behövs njurbiopsi vid PLA₂R-positiv membranös nefropati?

Membranös nefropati är den vanligaste orsaken till nefrotiskt syndrom hos vuxna. Primär membranös nefropati orsakas hos 70–80 % av patienterna av antikroppar riktade mot fosfolipas A₂-receptor (PLA₂R) på podocyter i glomeruli. I resterande fall är antikropparna riktade mot andra strukturer i glomeruli, såsom trombospodin och semaforin eller andra mer sällsynta glomerulära strukturer.

Patienter med sekundär membranös nefropati kan ha malignitet, autoimmun sjukdom, infektion eller mediciner såsom NSAID som orsak till en liknade sjukdomsbild som vid den primära formen.

Den antikropp som studerats mest är PLA₂R och flera tidigare studier har visat att nivån av PLA₂R korrelerar med sjukdomsaktivitet och grad av proteinuri vid primär membranös nefropati. Nivån av PLA₂R är också associerad med chans till spontan remission, risk för recidiv av nefrotiskt syndrom och svar på immunsuppressiv behandling.

Njurbiopsi med ljusmikroskopisk undersökning och immunfluorescens, samt eventuellt elektronmikroskopi, är "Gold Standard" för att diagnosticera membranös nefropati. Njurbiopsi är dock en invasiv och kostsam åtgärd som är förknippad med risk för komplikationer. Allvarliga händelser relaterade till njurbiopsi har rapporterats förekomma i cirka 1–4% av fallen och risken är ökad hos patienter som sjukhusvårdas för sin grundsjukdom.

Patienter med nefrotiskt syndrom orsakat av membranös nefropati har också en ökad risk för tromboemboliska komplikationer som kan kräva behandling med antikoagulation, vilket ytterligare kan komplicera det praktiska genomförandet av njurbiopsi. Således skulle ett enkelt diagnostiskt test för att ställa diagnosen primär membranös nefropati utan njurbiopsi kunna underlätta både för patienten och för sjukvården.

Tidigare studier har visat att patienter som har positiva PLA₂R-antikroppar både med kvantitativ ELISA-teknik och med semikvantitativ immunfluorescens, har primär membranös nefropati i nära 100% av fallen.

För patienter med membranös nefropati, bibehållen njurfunktion och utan misstanke om sekundär sjukdom, tillför inte njurbiopsi någon ytterligare information för diagnostik, bedömning och behandling. KDIGO har därför föreslagit att njurbiopsi kan undvikas hos vissa subgrupper av patienter med misstänkt membranös nefropati.

Ytterligare studier har visat att hos cirka 100 patienter med positiva PLA₂R-antikroppar och GFR över 60 ml/min tillförde inte njurbiopsi något som förändrade diagnosen eller handläggningen. I samma patientgrupp, men med eGFR lägre än 60 ml/min visade njurbiopsi förekomst av interstitiell nefrit hos en patient.

Man sammanfattade att hos patienter med nefrotiskt syndrom och bibehållen njurfunktion utan andra samtidiga njursjukdomar eller diabetes, och positiva PLA₂R-antikroppar både med ELISA och immunfluorescens, kan diagnosen primär membranös nefropati fastställas utan behov av njurbiopsi.

I en kommentar till artikeln framhölls att vi nog bör fortsätta att njurbiopsiera patienter med misstänkt membranös nefropati som har låg risk för komplikationer, inte minst för att säkerställa att njurvävnad finns att tillgå för framtida mer specifika studier som ytterligare kan klarlägga de ännu okända patofysiologiska mekanismer som orsakar sjukdomen.

Bobart S et al. CJASN 2021; 16: 1833-1839.

DOI: 10.2215/CJN.05480421