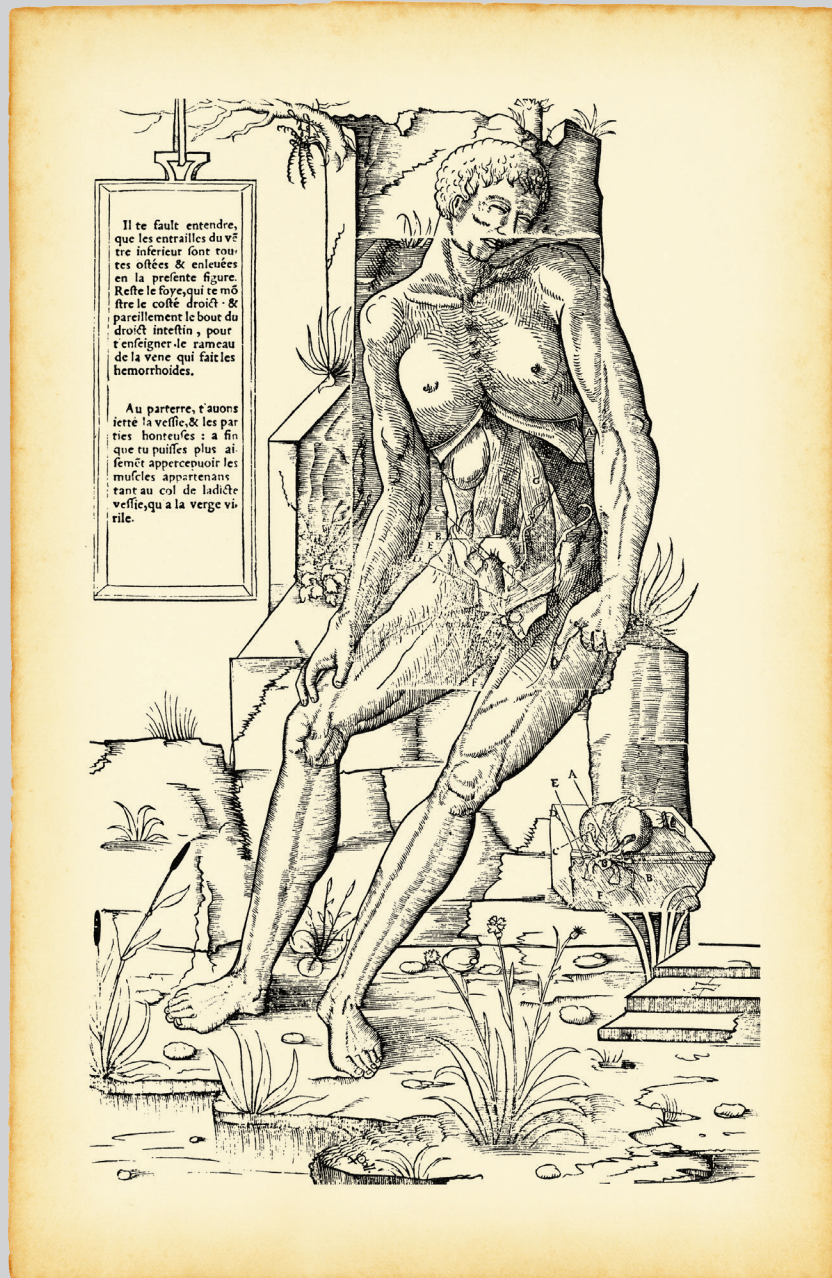


NEFROMEDIA

Vol 11

2024

Nr 4



Varför dialysvätskeflöde 500 ml/min? ♦ Läkemedel vid njursvikt och dialys
Smak- och luktsinnet förändras av njursvikt ♦ Kyla eller EMLA mot sticksmärta?
Vad vill patienten veta om sin prognos? ♦ Vitamintillskott onödigt vid njursvikt

Vitaminer bör inte ges rutinmässigt till patienter med njursvikt och dialys

Vitaminer är livsnödvändiga för en rad viktiga processer i kroppen och svår brist kan leda till allvarliga sjukdomar såsom skörbjugg, beriberi och pellagra. Men behöver patienter med njursvikt och dialys tillskott av de vanliga vitaminerna? Nej, blir svaret i en färsk översiktsartikel.

Kan njursvikt och dialys orsaka vitaminbrist? Patienter med njursvikt kan ha dålig aptit och dessutom ordinerats inskränkningar i kosten. Trots att nytan med kaliumfattig kost nu ifrågasätts (se referatet från ASN i Nefromedia 2024 vol 11 nr 1) kan det finnas patienter som undviker frukt och grönsaker med tanke på kaliuminnehållet. Dialys kan eliminera vissa vitaminer och bidra till brist. Så frågan uppstår: Bör vitaminer ordineras till patienter med njursvikt?

143 vetenskapliga undersökningar

Forskare från Hong Kong och USA har läst 143 vetenskapliga undersökningar i ämnet. I detta referat sammanfattas rekommendationer för "vanliga" vitaminer, medan vitamin D, K och B₁₂ inte tas upp i referatet.

I inledningen påpekar författarna att vi mäter nivåerna av folsyra, B₁₂ och vitamin D men att plasmanivåerna av

övriga vitaminer sällan eller aldrig analyseras. Det råder osäkerhet om vilken laboratoriemetod som bör användas och hur nivåerna av olika vitaminer ska tolkas. Det är t ex inte säkert att plasmanivån speglar kroppens depåer av ett vitamin. Det finns heller inga välgjorda studier som utvärderat risk och nytta med tillskott av de vanliga vitaminerna till patienter i dialys.

Vitamin A

Brist på vitamin A, retinol, är sällsynt men kan bland annat leda till försämrat mörkerseende. Vid njursvikt är nivån av vitamin A förhöjd och mycket hög nivå har samband med ökad risk för frakturer, ateroskleros, hjärt-kärlsjukdom och diabetes. Tillskott av A-vitamin rekommenderas inte. Författarna påpekar att tillskott även i låg dos kan vara skadligt vid njursvikt.

Vitamin B

Vitamin B omfattar en grupp vitaminer, t ex B₁ tiamin, B₂ riboflavin, B₃ niacin och B₇ biotin. Kunskaperna är begränsade om nivåer och risken för brist vid njursvikt i olika stadier.

Som exempel kan vitamin B₁ tiamin nämnas. Brist anses kunna föreligga vid njursvikt och kan förvärras av dialys. Svår brist leder till sjukdomen beriberi med symtom såsom trötthet och dålig aptit, dvs symtom som liknar de vid uremi. Vid misstanke om otillräckligt intag rekommenderas tillskott.

Vitamin C

Vitamin C, askorbinsyra, är en antioxidant och har viktiga funktioner för syntesen av t ex kollagen och neurotransmittorer. Svår brist leder till skörbjugg. Patienter med njursvikt i alla stadier anses ha lägre nivåer av C-vitamin än friska personer. Vitamin C avlägsnas av dialys och låga

nivåer har rapporterats hos dialyspatienter. Tillskott av vitamin C kan förbättra depåerna av vitaminet och påverka markörer för oxidativ stress, men det finns ingen studie som visat att tillskott förbättrar patienternas prognos. Rekommendationen är att vitamin C bör ordinerars vid misstanke om otillräckligt intag via kosten.

Vitamin E

Vitamin E, α -tokoferol, är en antioxidant. Vitamin E avlägsnas inte av dialys. Studier har visat att tillskott av vitamin E kan förbättra markörer för inflammation. Någon effekt på prognosen för patienter med njursvikt har inte visats. Rutinmässigt tillskott av vitamin E rekommenderas inte.

Multivitamin

Flera undersökningar har utvärderat nyttan med multivitaminpreparat till patienter i dialys. En metaanalys kom till slutsatsen att det inte finns stöd för rutinmässig ordination av multivitamin till patienter i dialys.

Slutsats: Inget stöd för vitamintillskott

Slutsatsen blev följande: Aktuella data ger inte stöd för rutinmässig ordination av vitaminer till patienter med njursvikt. Beslut om tillskott ska vara individuellt och baserat på en bedömning av patientens kostintag, risken för bristtillstånd, nutritionstatus och samsjuklighet. För alla patienter bör kosten utvärderas regelbundet och goda matvanor som tillför vitaminer från en hälsosam kost bör uppmuntras.

Viktigt med dietist

Artikeln belyser vikten av en kunnig dietist. Det är således endast patienter med ensidig kost som kan bli aktuella för tillskott. En ordination bör ske med ledning av en kostanamnes som kartlägger vilka vitaminer patienten riskerar att utveckla brist på.

Patienter kan använda vitaminpreparat utan att berätta det. Det finns anledning att fråga patienterna om detta och poängtera att vitamin A är olämpligt.

Källa: Se Nefromedia på nätet.



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

Ansvarig utgivare: VD Fredrik Gustafsson
Redaktör: Dr Nils Grefberg
Redaktion: Prof Stefan H Jacobson
 Prof Gregor Guron
 Dr Mattias Tejde
 Leg. sjuksköterska
 Johan Sundholm
 Fresenius Medical Care
 Sverige AB
 Box 7038 164 07 Kista
Adress:
Telefon: 08-594 77 600
Hemsida: freseniusmedicalcare.se
E-post: sverige@freseniusmedicalcare.com

ISSN 1652-2710 (Print)
 ISSN 2004-7215 (Online)
 Med-Red 2024

Glykerade proteiner har samband med sämre prognos vid njursvikt och dialys

Svår njursvikt leder inte bara till uremi utan bland annat till att proteiner glykeras, vilket kan förändra deras funktion. Även bildningen av så kallade AGEs ökar, vilket leder till högre dödlighet för patienter i dialys. Sambanden är komplexa konstaterar Nefromedias redaktör

I den kliniska vardagen mäter vi nivåerna av uremiska toxiner i blodet och avlägsnar dem med dialys. Men de rubbningarna som uppstår vid svår njursvikt är betydligt mer komplexa. Två exempel är glykerade proteiner i blodet och AGEs i vävnader.

AGEs har diskuterats i decennier

I decennier har glykerade proteiner i form av *Advanced Glycation End products*, AGEs, dykt upp i debatten om den höga dödligheten vid njursvikt. En annan rubbning är att blodets proteiner glykeras, dvs "försockras". Ju mer glykerat ett protein blir, desto mer förändras strukturen, vilket kan försämra funktionen. Glykerade proteiner är ett förstadium till AGEs. Förutom högt blodsocker kan bildningen av AGEs ökas av rökning och inflammation. AGEs utsöndras delvis av njurarna och ansamlas vid nedsatt njurfunktion – de räknas därför till de uremiska toxinerna.

Glykerat albumin ger sämre prognos

Nyligen publicerades en studie från USA med 3 110 deltagare varav hälften hade diabetes.¹ I genomsnitt var åldern 59 år, eGFR 42 ml/min och glykerat albumin 18,7 % vid studiens start. Effektmåttet var utveckling av terminal njursvikt, hjärt-kärlsjukdom och mortalitet.

Under uppföljningstiden på 7,9 år inträffade 980 fall av terminal njursvikt, 968 kardiovaskulära händelser och 1084 dödsfall. Studien visade att högre nivå av glykerat albumin hade samband med ökad risk för utveckling av samtliga tre effektmått.

Sambanden noterades för patienter både med och utan diabetes och för dem med diabetes kvarstod sambanden efter justering för HbA_{1c}. Vad beträffar kardiovaskulär sjukdom och död fann man

ett J-format samband – även låg nivå av glykerat albumin var förenat med ökad risk att utveckla dessa effektmått.

Studiens slutsats blev att nivån av glykerat albumin hade ett oberoende samband med terminal njursvikt, kardiovaskulär sjukdom och död vid njursjukdom med eller utan diabetes.

En prognostisk markör

I diskussionen beskriver författarna glykerat albumin som en prognostisk markör, vilket kan tolkas som att nivån är ett mått på graden av "försockring" av andra proteiner i kroppen. Glykerat albumin har samband med bland annat ökad oxidativ stress och aktivering av inflammatoriska processer samt är en precursor, dvs ett förstadium, till AGEs.

AGEs och prognos för patienter i dialys

Patienter i dialys har förhöjda nivåer av AGEs på grund av ökad produktion och nedsatt elimination via njurarna samt ineffektivt avlägsnande via dialys. Även kontakten mellan blodet och dialysmembranet anses kunna öka produktionen av AGEs. Men hur påverkar AGEs överlevnaden för patienter i dialys? En brittisk forskargrupp har mätt AGEs i huden för att söka svaret på frågan.

Fluorescens innebär att ett ämne tar upp ljus och sedan återutsänder det. Undersökningsmetoden *Skin Autofluorescence* (SAF) kan mäta mängden AGEs i huden, vilket anses spegla förekomsten av AGEs i kroppen i övrigt.

I en prospektiv observationsstudie ingick 120 HD-patienter med åldern 65 ± 14 år.² SAF mättes vid studiens start samt efter 3, 6, 9, 12 och 24 månader, vilket gjorde det möjligt att beräkna utvecklingen av AGEs. Effektmåttet var mortalitet oavsett orsak och uppföljningstiden var 42 månader.

Under studien avled 59 (49 %) av deltagarna. Följande faktorer hade samband med högre mortalitet:

- Ålder
- Rökning
- Lägre s-albumin
- SAF vid studiens start
- Ökningen av SAF under studien

Slutsatsen blev följande: Både en stigande SAF-trend och nivån av SAF vid studiens start var oberoende prediktorer för mortalitet. Att följa SAF kan ha klinisk nytta. Strategier för att förbättra patienternas prognos genom att minska eller förhindra ökning av SAF bör undersökas i prospektiva studier.

Kommentar i tidskriften

Den brittiska undersökningen kommenteras i tidskriften.³ Mekanismerna bakom sambandet mellan AGEs och ökad mortalitet är ofullständigt kända. I kommentaren påpekas att det finns ett komplext samspel mellan bland annat AGEs, oxidativ stress och inflammation och att sambanden kan vara dubbelriktade. Dessa rubbningar skulle i sin tur kunna leda till malnutrition – som har tydliga samband med ökad mortalitet för patienter i dialys.

Mycket är oklart – Nobelpris ger hopp

Glykering av proteiner och AGEs i vävnader leder således till sämre prognos för njurpatienter. Många frågor återstår att besvara. Varför skiljer sig nivåerna av glykerade proteiner och AGEs mellan olika patienter? Är utvecklingen olika vid behandlingsformerna HD, HDF och PD? Kan vi förebygga utveckling av glykerade proteiner och AGEs? Kan metoder utvecklas som avlägsnar redan bildade AGEs?

Nobelpriset 2024 tilldelades forskning om AI och om hur AI kan kartlägga proteiners struktur. Sannolikt kan dessa nya rön användas för att studera glykerade proteiner och AGE och på längre sikt bidra till att metoder utvecklas som kan förebygga och behandla glykerade proteiner och AGEs.

Källor: Se Nefromedia 2024 vol 11 nr 4 sid 8 på: freseniusmedicalcare.se

Kort rapport

Bör dialysvätskeflödet höjas eller sänkas?

Vid diskussion om dialyseffektivitet påpekar vi gärna betydelsen av ett högt blodflöde – men dialysvätskeflödet nämns sällan. Standardinställningen 500 ml/min började användas redan på 1960-talet och ifrågasätts inte. Nu har två undersökningar publicerats – den ena föreslår att ett högre flöde utvärderas medan den andra förespråkar ett lägre dialysvätskeflöde.

En forskargrupp i Kanada har publicerat en artikel med titeln: *The impact of dialysate flow rate on haemodialysis adequacy: a systematic review and meta-analysis*.

I databaserna Embase, MEDLINE och Cochrane sökte forskarna efter randomiserade och kontrollerade undersökningar samt observationsstudier som jämförde högt (800 ml/min) eller lågt (300 ml/min) dialysvätskeflöde med standardflödet 500 ml/min. Totalt identifierades 3118 undersökningar varav endast fyra var så välgjorda att de kunde ingå i metaanalysen.

Jämfört med standardflödet 500 ml/min ökade ett högt flöde, dvs 800 ml/min, Kt/V med 0,08, vilket var statistiskt signifikant. Även urea reduction ratio (URR) ökade. Man fann inga uppgifter om viktiga kliniska effektmått såsom överlevnad, symtom eller fysisk och kognitiv funktion.

Studiens slutsats blev att ett högre dialysvätskeflöde ökade urea-baserade markörer för dialyseffektivitet. Ny välgjord forskning behövs för att utvärdera kliniska, ekonomiska och miljömässiga effekter av högre dialysvätskeflöde.

Njurläkare vid ett universitetssjukhus i Polen upptäckte att man på en dialys-satellit under en månads tid använt ett dialysvätskeflöde på 300 ml/min. Orsaken angavs ha varit "administrativa problem".

I en retrospektiv undersökning ingick 24 HD-patienter från dialys-satelliten. Effekterna av dialysvätskeflöde 500 respektive 300 ml/min analyserades. Kt/V var cirka 1,25 och man fann inga

signifikanta skillnader vad beträffar Kt/V och URR mellan perioderna med dialysvätskeflöde 300 respektive 500 ml/min. Däremot var s-kalium mätt före dialys signifikant högre under perioden med lägre dialysvätskeflöde.

Författarna medger att antalet patienter är lågt och att uppföljningstiden är kort. Man anser att lägre dialysvätskeflöde bör utvärderas i större undersökningar, som ett led i arbetet för att minska njursjukvårdens vattenförbrukning och klimatpåverkan.

Kommentar: Dialys 4 timmar tre gånger per vecka leder vid dialysvätskeflöde 300, 500 och 800 ml/min till en årlig förbrukning av cirka 11 000, 19 000 och 30 000 liter dialysvätska per patient. En ökning av dialysvätskeflödet bör ske endast om det har tydliga positiva effekter för patienterna och ett minskat flöde får inte resultera i försämrade dialyseffektivitet.

Iman Y et al. Clin Kidney J 2024; 17: sfae163. DOI: <https://doi.org/10.1093/cjk/sfae163>.

Rydzewska-Rosolowska A et al. Clin Kidney J 2024; 17: sfae238. DOI: <https://doi.org/10.1093/cjk/sfae238>

Vad vill patienten med njursjukdom veta om sin framtid?

Patienter med njursvikt i olika stadier går en oviss framtid till mötes och har all anledning att fundera över hur resten av livet kommer att gestalta sig. Så vad vill njurpatienten egentligen veta om framtiden?

En forskargrupp i Nederländerna har nyligen publicerat en artikel med titeln: *Dealing with an uncertain future: a survey study on what patients with chronic kidney disease actually want to know*.

I ett samarbete mellan forskargruppen och den nederländska patientföreningen skapades en enkät som patienter med njursvikt i olika stadier ombads besvara.

Enkäten delades ut till 393 patienter och besvarades helt eller delvis av 163 deltagare. Av dessa hade 45 icke dialysberoende njursvikt, 26 behandlades med dialys och 92 var njurtransplanterade. Åldern var 64 år i medeltal.

Av deltagarna tänkte 56 % ibland och 35 % ofta på framtiden. Hälften av patienterna svarade att de diskuterade framtiden med sin njurläkare medan

20 % angav att de inte gjorde det, men skulle vilja göra det. Ett viktigt fynd var att 15 % svarade att de föredrog att inte ha ett samtal om sin framtid.

Patienter med icke dialysberoende njursvikt ville få information om prognosen beträffande njurfunktionen, graden av energi och hälsorelaterad livskvalitet. Förutom dessa ämnen ville patienter i dialys diskutera fysisk aktivitet medan de njurtransplanterade patienterna ville få information om prognosen för funktionen i transplantatet samt om biverkningar till medicineringen. Andra ämnen som patienterna ville få information om var lab-värden, symtom och fysisk funktion.

Frågor om förväntad livslängd ingick inte i enkäten. I diskussionen antyder författarna att dessa frågor kan tas upp i kommande forskning. Man påpekar även att bara 163 av 393 patienter besvarade enkäten och att det största bortfallet var bland patienter i dialys. Man medger att patienter som besvarade enkäten kan skilja sig från de som inte gjorde det, vilket kan ha påverkat resultatet.

Kommentar: Ställ frågan: Funderar du ofta på din framtid? Om svaret blir ja bör patienten erbjudas samtal. Vad beträffar patienter i HD bör samtalet inte ske under pågående behandling eftersom dialys leder till försämrade blodtillförsel till hjärnan, vilket kan göra det svårt att både förstå och minnas vad som sägs.

Milders J et al. Clin Kidney J 2024; 17: sfae225. DOI: <https://doi.org/10.1093/cjk/sfae225>

Förändrat smak- och luktsinne kan ha samband med malnutrition vid dialys

Det är lätt att blanda ihop lukt och smak. De fyra grundsmakerna sött, surt, beskt och salt uppfattar vi med tungans smaklökar, vilket både ger oss smakerna och varnar oss om ett skadligt ämne kommer in i munnen. Men det är främst tack vare luktsinnet vi uppfattar att något "smakar" gott. Luktsinnets *area olfactoria* återfinns högt upp i näsan och kan enligt ny forskning uppfatta cirka en miljon olika dofter.

I förra numret av Nefromedia refererades en studie som visade att patienter med njursvikt hade nedsatt förmåga att uppfatta smaken av salt. En ny undersökning visar att förändringar

i smak- och luktsinnet kan bidra till malnutrition för patienter i dialys.

I studien, utförd i Turkiet, med titeln *Relationship between altered taste and smell with malnutrition among hemodialysis patients*, ingick 149 HD-patienter. De besvarade frågeformuläret *The Taste and Smell Dysfunction Questionnaire* och för att bedöma nutritionen användes två olika index.

Drygt hälften av patienterna bedömdes ha risk för malnutrition och ju längre patienten hade behandlats med dialys, desto större var risken för malnutrition.

Förändrad smak eller lukt rapporterades av 40 % av deltagarna. Studiens viktigaste fynd var att förändrat smak- och luktsinne hade ett statistiskt säkerställt samband med ökad risk för malnutrition – ju större förändringen var desto högre var risken för malnutrition.

Kommentar: Förändrad smak och lukt nämns sällan i artiklar om symtom och livskvalitet vid njursvikt – undersökningen tillför därför viktig kunskap. Störningar i smak och lukt skulle – via försämrad nutrition – kunna bidra till den höga dödligheten för patienter i dialys. Hur njursvikt leder till förändringar i smak och lukt är inte känt, men det är rimligt att tro att ansamlingen av uremiska toxiner har betydelse.

Özkan I et al. *Hemodial Int* 2024; 28: 58–366. DOI: <https://doi.org/10.1111>

Blodtryck mätt i hemmet speglar HD-patientens prognos

I den allmänna befolkningen finns det ett samband mellan högt blodtryck och ökad risk att avlida. För patienter i dialys har observationsstudier funnit att även lågt blodtryck har samband med ökad mortalitet – dvs så kallad omvänd epidemiologi. Men stämmer detta och är det blodtryck mätt på dialysmottagning eller i hemmet som ger bäst information om HD-patientens prognos? Grekiska forskare har svar på frågorna.

I en studie ingick 146 patienter med ålder 64 år i genomsnitt och som hade behandlats med HD i cirka två år. Forskarna analyserade systoliskt blodtryck, dels mätt på dialysmottagning före och efter HD-behandling under två veckor, dels blodtryck mätt morgon och kväll i hemmet under en vecka. Effektmåttet var mortalitet oavsett orsak och uppföljningstiden var 38 månader.

Under uppföljningstiden avled 44 (31 %) av patienterna. Resultaten visade att blodtryck mätt på dialysmottagning inte hade samband med mortalitet. Där emot hade blodtryck mätt i hemmet ett tydligt samband med risken att avlida.

Deltagarna delades in i kvartiler och man fann att sambandet var U-format: Mortaliteten var lägst i kvartil 2, med systoliskt blodtryck i hemmet på 128–137 mm Hg. Jämfört med denna grupp hade patienter i kvartil 1 (blodtryck 105–128 mm Hg) och i kvartil 4 (blodtryck över 150 mm Hg) mer än tre gånger högre risk att avlida. Sambanden kvarstod efter justering för andra faktorer som kan påverka mortaliteten.

Slutsatsen blev att genomsnittet av en veckas mätning av systoliskt blodtryck i hemmet hade ett oberoende samband med total mortalitet för patienter i HD. Blodtryck mätt på dialysmottagning gav ingen information om prognosen.

Kommentar: Att högt blodtryck leder till sämre prognos är inte förvånande. Varför lågt blodtryck har samband med ökad mortalitet för patienter i dialys är inte känt och frågan diskuteras inte i artikeln. Hjärtsjukdom, skörhet och för lågt satt torrsvikt skulle kunna vara möjliga förklaringar.

Kontogiorgos I et al. *Ther Apher Dial* 2024; 28: 697–705. DOI: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/1744-9987.14142>

Är kyla bästa sättet att lindra smärta vid stick i AV-fistel?

Alla som arbetar med dialys vet att många patienter är "stickrädda" och upplever smärta och obehag när AV-fisteln kanyleras. Studier har visat att cirka 20 % av patienterna upplever betydande smärta. En tidigare undersökning visade att musik i hörlurar lindrade obehaget vid stick i AV-fisteln, se *Nefromedia* 2022 vol 10 nr 4 sid 5. Nu har forskare vid en vårdhögskola i Bagdad i Irak utvärderat tre metoder för att lindra sticksmärta.

Undersökningen genomfördes vid nio dialysmottagningar i Irak och omfattade 1 041 patienter. Deltagarna lottades till en av tre behandlingar; EMLA-kräm, lidocain-spray eller kyla i form av ispåse. De jämfördes med patienter som inte fick smärtlindring. Efter kanylering skattade patienterna graden av smärta med en VAS-skala.

Resultatet blev att kyla i form av ispåse gav bäst smärtlindring följt av EMLA-kräm. Slutsatsen blev att kyla med is är en snabb och billig metod för att lindra smärta vid kanylering av AV-fistlar.

Al-Jubouri M et al. *Hemodial Int* 2024; 28: 270–277. DOI: <https://doi.org/10.1111/hdi.1>

Intensiv behandling av hypertoni vid hög risk för hjärt-kärlsjukdom

För 80 år sedan ansågs högt blodtryck vara "essentiellt" – det var det blodtryck den individen behövde för att upprätthålla normal genomblödning. En brittisk professor påpekade: "The greatest danger to a man with a high blood pressure lies in its discovery, because then some fool is certain to try and reduce it."

Idag vet vi bättre – högt blodtryck ska behandlas, men det råder osäkerhet om till vilken nivå det bör sänkas vid hög risk för hjärt-kärlsjukdom. En stor undersökning med denna frågeställning publicerades nyligen i *The Lancet*.

I studien från Kina jämfördes intensiv behandling, dvs med systoliskt blodtryck under 120 mm Hg som mål, med standardbehandling med systoliskt blodtryck lägre än 140 mm Hg som mål. För att ingå i studien skulle deltagarna ha hög risk för hjärt-kärlsjukdom, vilket definierades som genomgången stroke eller förekomst av diabetes. Det sammansatta effektmåttet bestod av hjärtinfarkt, ingrepp i hjärtats kranskärl, sjukhusvård för hjärtsvikt, stroke och död av kardiovaskulär sjukdom.

Av 11 255 deltagare randomiserades 5 624 till intensiv behandling och 5 631 till standardvård. Uppföljningstiden var 3,4 år. Under studien var det systoliska blodtrycket i de två grupperna 119 respektive 135 mm Hg i medeltal.

I gruppen med intensiv behandling utvecklade 547 (9,7 %) av deltagarna effektmåttet jämfört med 623 (11,1 %) med standardbehandling. Skillnaden var statistiskt signifikant, dock inte höggradigt. Det var inga skillnader vad avser allvarliga biverkningar såsom hypotension, elektrolytrubbningar, fallolyckor eller akut njursvikt.

Kommentar: SPRINT-studien, publicerad 2015, omfattade patienter med hög kardiovaskulär risk men utan diabetes.

Fortsättning sid 7 spalt 2

Läkemedel vid njursvikt och dialys ger hög risk för fel dos och biverkningar

Njursvikt och dialys påverkar i hög utsträckning kroppens omsättning av läkemedel och risken för biverkningar är stor – bland annat eftersom blod-hjärnbarriären är försämrad. Tre översiktsartiklar ger en god inblick i ämnet och varnar för att läkemedel kan orsaka nedsatt kognitiv funktion.

Patienter med njursvikt och de i dialys har ofta andra sjukdomar och därför en omfattande medicinering. Det är välkänt att nedsatt njurfunktion gör att läkemedel som utsöndras via njurarna bör ordineras i reducerad dos. Mindre känt är att även andra läkemedel kan påverkas av njursvikt och att försämrad funktion i blod-hjärnbarriären kan leda till att läkemedel som inte borde passera barriären kan nå hjärnvävnaden. En översiktsartikel i tre delar om läkemedel vid njursvikt och dialys har nyligen publicerats.

Farmakokinetik vid nedsatt njurfunktion

Kroppens hantering av läkemedel, dvs det som kallas farmakokinetik, kan beskrivas som:

- Absorption
- Distribution
- Metabolisering
- Elimination

Både nedsatt njurfunktion i sig och den ansamling av uremiska toxiner som orsakas av njursvikten kan påverka kroppens hantering av läkemedel.

De läkemedel som tas upp via tarmen och når blodet elimineras via njurarna eller metaboliseras i levern. Att läkemedel som utsöndras via njurarna kan ackumuleras vid nedsatt njurfunktion är lätt att förstå och ofta finns det tydlig information i FASS om detta och rekommendationer om reducerad dos eller förlängd dosintervall.

Många läkemedel transporteras i blodet bundna till albumin. Vid njursjukdom kan denna funktion påverkas på tre sätt: av låga nivåer av albumin, av förändringar i albuminmolekylen och om uremiska toxiner har bundit till de ställen det aktuella läkemedlet skulle binda till.

Läkemedel fritt i blodet

En patient med njursjukdom kan således ha en större andel av läkemedlet fritt i blodet än vad som är fallet hos personer utan njursjukdom, vilket kan öka risken för biverkningar. Mycket talar även för att enzymer som metaboliserar läkemedel i levern, t ex CYP450, har nedsatt funktion vid njursvikt. Även ämnen som krävs för att läkemedel ska transporteras in och ut ur cellerna kan påverkas av uremiska toxiner.

Sammantaget påverkar njursvikt metabolismen av många läkemedel, inte bara de som elimineras av njurarna utan också de som metaboliseras på annat sätt. Resultatet kan bli överdosering, men även underbehandling kan förekomma – båda med negativa effekter för patienten.

Nedbrytning av ett läkemedel i levern kan resultera i aktiva metaboliter som är beroende av njurarna för sin elimination och dessa ämnen kan således ansamlas vid njursvikt. Ett exempel är morfin som omvandlas i levern till metaboliter som ackumuleras vid nedsatt njurfunktion och kan orsaka andningsdepression.

Läkemedel och dialys

Behandling med dialys kan påverka ett läkemedels farmakokinetik. Det finns fyra faktorer som avgör hur ett läkemedel påverkas av dialys:

- Molekylvikt
- Vattenlöslighet
- Proteinbindningsgrad
- Distributionsvolym

Ett läkemedel som i hög utsträckning avlägsnas med dialys kännetecknas av att det har låg molekylvikt, är vattenlösligt, inte är bundet till blodets proteiner och har liten distributionsvolym. Ett ämne som i liten grad elimineras av dialys kän-

netecknas av egenskaperna att det har hög molekylvikt, inte är vattenlösligt, är bundet till blodets proteiner samt har stor distributionsvolym.

Elimination av läkemedel vid dialys

För läkemedel som avlägsnas med dialys styrs eliminationen av blodflödet, dialysvätskeflödet och dialysmembranets egenskaper samt hur länge och hur ofta behandlingen pågår – dvs de faktorer som ingår i bedömningen av dialyseffektivitet. Även restnjurfunktionen kan bidra till elimineringen av ett läkemedel.

Vid ordination av läkemedel är det viktigt att veta hur eliminationen påverkas av njursvikt med eller utan dialys och ofta finns god information i FASS. I del 1 av den refererade artikelserien finns en tabell som omfattar cirka 130 läkemedel med uppgifter om hur läkemedlet påverkas av dialys och rekommendationer om dosjustering vid nedsatt njurfunktion och dialys.

Nedsatt kognitiv funktion som biverkan

Del 2 av artikelserien fokuserar på risken att läkemedel orsakar eller förvärrar nedsatt kognitiv funktion hos patienter med njursvikt i olika stadier. I inledningen påpekas att nedsatt kognitiv funktion innefattar en rad olika funktioner såsom minne, planering, språk, förståelse och verkställande.

Vid nedsatt kognitiv funktion kan en eller flera av dessa funktioner vara drabbade. Utredning kan bidra till att förstå orsaken till försämringen. Exempelvis kan undersökning av hjärnan med PET-kamera visa om det finns tecken på Alzheimers sjukdom, som är vanligare bland patienter med njursvikt än i den allmänna befolkningen.

Hur njursvikt bidrar till nedsatt kognitiv funktion är delvis okänt men bland faktorer som nämns finns uremiska toxiner, anemi och hyperparatyroidism. Dessutom har patienter med njursvikt ofta vaskulära förändringar och det kan därför vara svårt att avgöra hur mycket uremi och andra rubbningar orsakade

av njursvikt bidrar till försämrad kognitiv funktion. En annan faktor som anses ha betydelse är att njurpatienter ofta har många andra sjukdomar och därmed en stor börda av läkemedel.

Skadad blod-hjärnbarriär

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

Med stigande ålder ökar permeabiliteten i barriären. Nedsatt funktion i blod-hjärnbarriären är en tidig markör för demens. Många tillstånd som är vanliga hos patienter med njursjukdom, t ex diabetes och hypertoni, har samband med försämrad blodcirkulation i hjärnan, vilket kan försämma funktionen i blod-hjärnbarriären.

Antibiotika vid njursvikt

Del 3 av artikelserien handlar om antibiotika, som man föredrar att kalla *antibacterials*. Författarna påminner om att njursvikt leder till nedsatt immunförsvar – aktiviteten i immuncellerna är nedsatt och nivåerna av antikroppar i blodet är låga. Dessutom leder förekomst av t ex CDK och PD-katetrar till ökad infektionsrisk. Antibiotikabehandling är vanligt bland patienter med njursvikt i olika stadier och författarna påminner om att antibiotika bland annat kan orsaka allvarliga rubbningar i tarmfloran.

Antibiotika kan orsaka biverkningar från CNS såsom förvirring, hallucination och kramper, vilket sammanfattas i en tabell i artikeln. Man påpekar värdet av att följa nivåerna av antibiotika i blodet och bifogar en tabell med data om neurotoxiska nivåer för sex olika klasser av antibiotika.

Artikeln beskriver de problem som är förknippade med antibiotikabehandling med fokus på patienter med njursvikt och dialys, men ger inga rekommendationer om vilka preparat som bör användas eller undvikas i dessa patientgrupper.

Läkemedel och kognitiv funktion

I den allmänna befolkningen har t ex opioider, antidepressiva och lugnande läkemedel samband med nedsatt kognitiv funktion, men sambanden har inte

studerats hos patienter med njursvikt. Det finns anledning att ifrågasätta all nyinsättning av läkemedel hos patienter med njursvikt och överväga att avsluta behandling som kan vara av tveksamt värde eller misstänks orsaka biverkningar.

En patient kan ha svårt att själv uppfatta försämring eller förbättring av de kognitiva funktionerna. Det kan därför finnas anledning att, med patientens medgivande, fråga närstående om t ex minnet eller andra funktioner förändrats efter det att ett läkemedel satts in, en dosering ändrats eller en läkemedelsbehandling avslutats.

Som nämnts ovan är opioider, antidepressiva och lugnande preparat exempel på läkemedel som har samband med nedsatt kognitiv funktion i den allmänna befolkningen. Av artikeln framgår inte om även andra läkemedelsgrupper bör misstänkas orsaka nedsatt kognitiv funktion vid njursvikt och dialys.

Huvudförfattarna till de tre artiklarna är farmakologer. En tydligare inriktning mot kliniska problem i den njurmedicinska vardagen hade gjort artikelserien ännu mer läsvärd.

Läkemedel – en svår balansgång

Läkemedelsbehandling vid njursvikt och dialys är en svår balansgång. Samtidigt som vi inte ska undanhålla patienten en värdefull behandling måste risken för biverkningar ständigt beaktas. I värsta fall sätts en medicin in på oklara grunder, dosen är inte anpassad till njurfunktionen och proteinbindningen är lägre än normalt vilket leder till en hög fri fraktion av läkemedlet i blodet. Om permeabiliteten i blod-hjärnbarriären är ökad kan det leda till hög koncentration av läkemedlet i hjärnan – med t ex försämrad kognitiv funktion som följd.

Källor: Se Nefromedia på nätet.

Fortsättning. Kort rapport

Man fann liknande resultat, dvs att intensiv behandling minskade risken för hjärt-kärlsjukdom. I SPRINT noterades fler allvarliga biverkningar, t ex akut njursvikt och elektrolytrubbningar, vid intensivt behandling.

Liu J et al. *Lancet* 2024; 404: 245–255. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(24\)01028-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(24)01028-6)

Kan infusion av aminosyror förebygga akut njursvikt efter hjärtoperation?

Akut njursvikt är en fruktad komplikation efter stora kirurgiska ingrepp. Ett antal förebyggande behandlingar har utvärderats men ingen åtgärd har haft tydlig effekt. Nu lanseras infusion av aminosyror som en förebyggande behandling.

Minskad genomblödning av njurarna anses vara den patofysiologiska bakgrunden till akut postoperativ njursvikt. Infusion av aminosyror ökar njurarnas genomblödning och skulle därför kunna förebygga postoperativ akut njursvikt.

PROTECTION är en intentionell dubbel-blind undersökning som inkluderade 3 511 vuxna patienter som skulle genomgå hjärtkirurgi med hjärt-lungmaskin varav 1 759 deltagare lottades till infusion av aminosyror och 1 752 lottades till placebo i form av Ringerlösning. Det primära effektmåttet var utveckling av akut njursvikt.

Akut försämring av njurfunktionen drabbade 474 patienter (26,9 %) i den aktivt behandlade gruppen och 555 (31,7 %) i placebogruppen. Skillnaden var statistiskt signifikant, dock inte höggradigt. Andelen patienter med behov av dialys efter operationen var 1,4% i gruppen behandlad med aminosyror och 1,9% i placebogruppen. Det var ingen skillnad i överlevnad efter 30 dagar.

Studiens slutsats blev att infusion av aminosyror minskade förekomsten av akut njursvikt för patienter som genomgått hjärtkirurgi.

Kommentar: Forskarna bakom PROTECTION hoppades sannolikt att skillnaderna mellan aktiv behandling och placebo skulle bli större.

Landoni G et al. *N Engl J Med* 2024; 391: 687–698. DOI: [10.1056/NEJMoa2403769](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2403769)

- Metaanalys: Inställning av torrsvikt med ledning av ultraljud av lunga. Se Kort rapport Extra i Nefromedia 2024 vol 11 nr 4 sid 8 på: [freseniusmedicalcare.se](https://www.freseniusmedicalcare.se)

I anslutning till referatet sammanfattar Nefromedias redaktör aktuella synpunkter på definition och bestämning av torrsvikt.

Kort rapport

Extra

Metaanalys: Bestämning av torrsvikt med ledning av ultraljud av lunga

På den europeiska njurkongressen i Paris 2012 var den stora nyheten att ultraljud av lunga kan påvisa övervätskning. Dr Carmine Zoccali från Italien hade upptäckt att övervätskning leder till svullnad av bindväven i lungorna, dvs det som kallas interlobulära septa. På ultraljud syns detta som så kallade B-linjer. Han förutspådde att undersökningen skulle bli rutin på alla dialysmottagningar.

Det har nu gått mer än 12 år sedan metoden introducerades och ett flertal studier har utvärderat nyttan av bestämning av torrsvikt med ledning av ultraljud av lunga. Nu har en metaanalys i ämnet publicerats.

En forskargrupp från Egypten sökte i olika databaser och fann 33 studier med totalt 2301 deltagare. Metaanalysen visade att inställning av torrsvikt med ledning av ultraljud av lunga resulterade i minskat antal B-linjer och minskad diameter i vena cava inferior efter dialys. Man fann även ett samband mellan antalet B-linjer och vena cava inferiors diameter, både före och efter dialys.

Slutsatsen av metaanalysen blev att ultraljud av lunga är effektivt för att upptäcka övervätskning och för att bedöma svaret på ultrafiltration för patienter i HD.

Kommentar: En av studierna i metaanalysen var initierad av Dr Zoccali. I den ingick patienter i HD med hög risk för kardiovaskulär sjukdom. Samtliga genomgick regelbunden undersökning med ultraljud av lunga före dialys. För 183 deltagare i den aktiva gruppen styrdes inställningen av torrsvikten av ultraljud av lunga och i kontrollgruppen, med 180 deltagare, hölls resultatet hemligt och torrsvikten ställdes in på sedvanligt sätt.

Det sammansatta primära effektmåttet bestod av död oavsett orsak, hjärtinfarkt och svår hjärtsvikt. De sekun-

dära måtten var livskvalitet och vänsterkammarmassa.

Under uppföljningstiden på 1,5 år visade ultraljud av lunga regress av övervätskning hos fler deltagare i den aktiva gruppen jämfört med i kontrollgruppen. Skillnaden var statistiskt signifikant. Däremot noterades inga skillnader i de primära eller sekundära effektmåtten mellan grupperna.

Definition av torrsvikt

Det finns ingen allmänt accepterad definition av torrsvikt. I information riktad till patienter anges ofta att torrsvikt är den normala kroppsvikten utan överskott på vätska. Ett annat förslag är att torrsvikt innebär att patienten har normalt blodtryck före och efter dialys – ibland med tillägget att patienten inte ska ha behandling med läkemedel mot högt blodtryck.

Fastställande av torrsvikt

Det finns ett flertal förslag på hur torrsvikt ska bestämmas såsom mätning av bioimpedans, ultraljud av lunga och mätning av vena cava inferior med ultraljud. Även lab-prover, t ex hjärtsviktmarkören NT-proBNP har utvärderats. Ingen av dessa undersökningar betraktas som *Gold Standard* eller referensmetod.

En definition av korrekt torrsvikt är således att patienten har normalt blodtryck före och efter dialys utan behandling med blodtryckssänkande läkemedel. Kanske är det som ibland kallas Tassin-metoden det bästa sättet att fastställa rätt torrsvikt (se Nefromedia 2017 vol 7 supplement 1 sid 4 spalt 2).

Tassin-metoden innebär långsam sänkning av torrsvikten med väl avvägd ultrafiltration samtidigt som de blodtryckssänkande läkemedlen minskas och till slut sätts ut. När patienten har normalt blodtryck före och efter dialys utan behov av blodtryckssänkande läkemedel har korrekt torrsvikt uppnåtts.

Källa: (Metaanalys) Elgenidy A et al. *Hemodial Int* 2024; 28: nr 2. DOI: <https://doi.org/10.1111/hdi.13141>

Källa: Vitaminer

Wang A et al. *Am J Kidney Dis* 2024; 83: 370–385. DOI: <https://doi.org/10.1053/ajkd.2023.09.005>

Källor: Glykerade proteiner

1. Tang M et al. *Am J Kidney Dis* 2024; 84: 329–338. DOI: [https://www.ajkd.org/article/S0272-6386\(24\)00683-8/fulltext?dgcid=raven_jbs_etoc_email](https://www.ajkd.org/article/S0272-6386(24)00683-8/fulltext?dgcid=raven_jbs_etoc_email)

2. Viramontes-Hörner D et al. *Kidney Int Rep* 2024; 7: 2110–2116. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ekir.2024.03.020>

3. McIntyre N. *Kidney Int Rep*. 2024; 9: 2335–2336. DOI: [https://www.kireports.org/article/S2468-0249\(24\)01776-5/full-text](https://www.kireports.org/article/S2468-0249(24)01776-5/full-text)

Källor: Läkemedel vid njursvikt

Del 1: Liabeuf S et al. *Clin Kidney J* 2023; 16: 2365–2377. DOI: <https://doi.org/10.1093/ckj/sfad241>

Del 2: Hafez G et al. *Clin Kidney J* 2023; 16: 2378–2392. DOI: <https://doi.org/10.1093/ckj/sfad239>

Del 3: Liabeuf S et al. *Clin Kidney J* 2024; 17: sfae174. DOI: <https://doi.org/10.1093/ckj/sfae174>