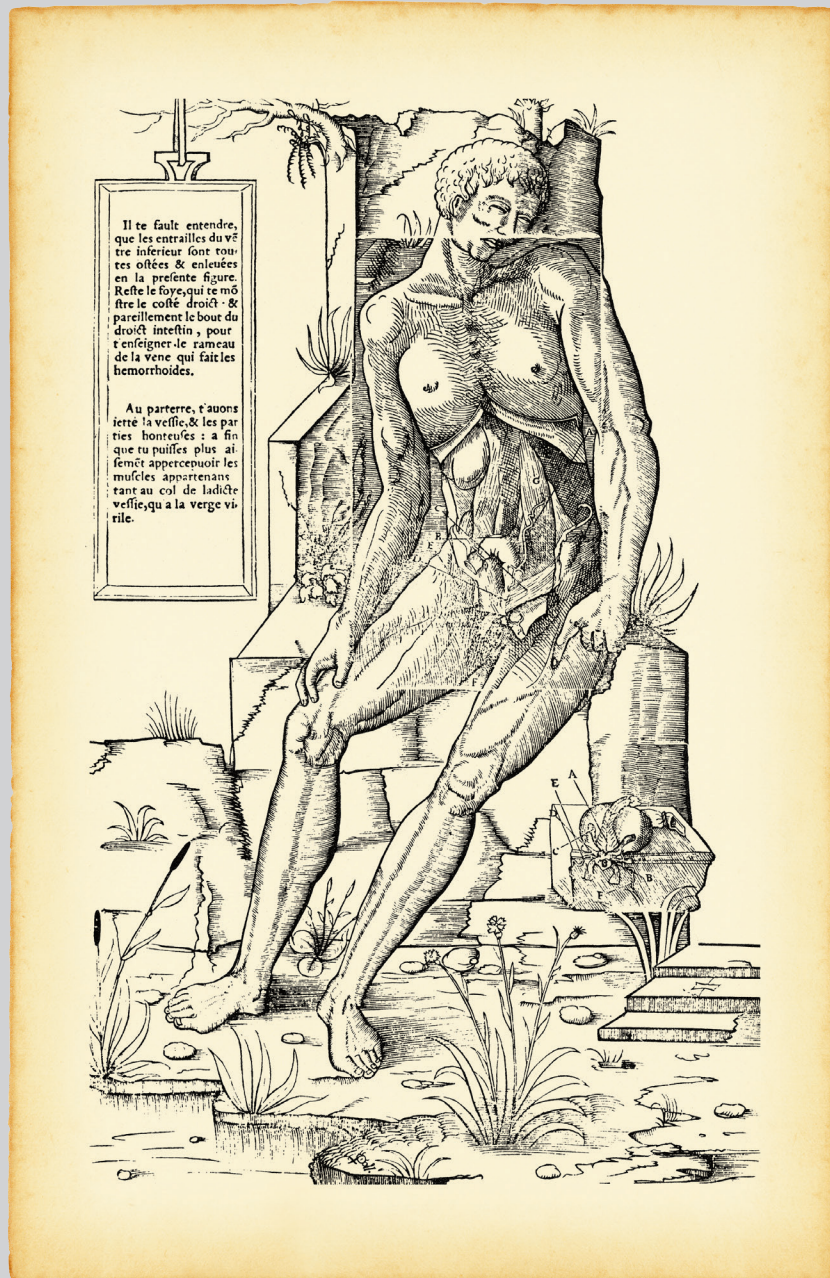


NEFROMEDIA

Vol 10

2022

Nr 4



Hög mortalitet efter övergång till dialys ♦ Musik bra mot sticksmärta
Samspelet mellan patient och AV-fistel ♦ Är urea ett uremiskt toxin?
Inlagring av natrium och mortalitet ♦ Dialysmembranet har viktig roll

Övergång till dialys – kritisk period med hög sjuklighet och dödlighet

Tiden efter start av dialys kännetecknas av såväl försämrade fysisk funktion som hög sjuklighet och dödlighet. Nu ökar intresset för övergångsfasen, dvs den sista tiden på njursviktsmottagningen och den första tiden efter start av dialys. Nefromedias redaktör sammanfattar litteraturen om ofta förbisedda problem.

Dialys är en livsuppehållande behandling för patienter med svår njursvikt men innebär även stora påfrestningar för en redan sjuk kropp. Flera studier har visat att tiden efter start av dialys kännetecknas av både försämrade funktion och hög sjuklighet och dödlighet.

Transition – övergång till dialys

Begreppet övergång, på engelska *transition*, har börjat användas under senare tid. Transition markerar att det inte bara handlar om att starta dialys utan att det är en övergång från behandlingsformen predialysvård till behandlingsformen dialysvård.

I en artikel med titeln: *The Transition From the Pre-ESRD to ESRD Phase of CKD: Much Remains to Be Learned*¹ påpekas att övergångsfasen är en kritisk period under vilken många viktiga beslut om patientens behandling fattas, t ex om val av dialysform och access samt när och hur dialys ska påbörjas.

Det finns ingen enhetlig definition av övergångsfasen. För patienter på njursviktsmottagningen går det inte att fastställa hur långt det är till dialysstart, men kanske skulle man kunna förespråka att en patient som fått en dialysaccess anlagd är i övergångsfasen. Studier om patienter som påbörjat dialys har ofta haft en uppföljningstid på ett år efter dialysstarten.

Försämrade funktion och hög dödlighet

–Jag blir säkert mycket piggare när den där dialysbehandlingen kommer igång! Många äldre patienter med svår kronisk njursvikt, och även deras anhöriga, har ofta stora förväntningar på vad dialys kan göra. De hoppas att behandlingen ska gjuta nytt liv i den åldrade och sjuka kroppen. Tyvärr infrås förhoppningarna sällan, start av dialys vid hög ålder leder istället ofta till en tydlig funktionsförsämring.

I en undersökning från USA ingick 3702 äldre personer som bodde på vårdhem och som påbörjade behandling med HD.² För samtliga deltagare fanns uppgifter om funktionsstatus tre månader före och tre månader efter start av dialys. Funktionen bedömdes som behovet av hjälp för att klara sju olika dagliga aktiviteter.

Försämrade funktionsstatus

Tre månader efter start av dialys hade funktionsstatus försämrats för 61 % av deltagarna och efter ett år uppvisade 87 % försämrade status. Mortaliteten ett år efter start i dialys var 58 %.

Studiens slutsats blev att start av dialys hade samband med en kraftig och bestående försämring av funktionsstatus.

I en annan undersökning ingick 187 patienter som deltar i studien *Geriatric Assessment in Older Patients Starting Dia-*

lysis study.³ Åldern var 76 år i genomsnitt. I samband med att patienten började med dialys utvärderades funktionsstatus och graden av skörhet med metoderna *Fried Frailty Index* och *Groningen Frailty Indicator*.

Ny bedömning efter sex månader

Efter sex månader i dialys gjordes en ny bedömning och då utvärderades även de närståendes situation. Försämring definierades som förlust av en eller flera domäner i ADL-status.

Vid uppföljningen hade 40 % försämrats, 34 % hade oförändrat ADL-status, 18 % hade förbättrats och 8 % hade avlidit. Andelen patienter som utgjorde en stor börda för närstående hade ökat från 23 % till 38 %. Hög ålder och skörhet vid studiens start hade samband med ökad risk för försämrade funktionsstatus.

Slutsatsen blev att för patienter som är 65 år eller äldre och som startar dialys är funktionsförsämring mycket vanlig. Sköra patienter och de med hög ålder löper ökad risk för funktionsförsämring. Start av dialys ökar bördan för den anhörige som vårdar patienten.

Risk för kardiovaskulär sjukdom och död

I en undersökning ingick HD-patienter från 300 dialysmottagningar i Europa.⁴ Av de 6308 deltagarna drabbades 1449 av 2405 kardiovaskulära händelser under de första två åren efter övergång från predialysvård till HD.

Studiens viktigaste fynd var att förekomsten av kardiovaskulär sjukdom var betydligt högre under det första året; 30 per 100 person-år, jämfört med förekomsten under det andra året efter dialysstart; 19 per 100 person-år. När kardiovaskulär sjukdom delades upp i hjärtinfarkt, stroke, perifer vaskulär sjukdom och hjärtsvikt fann man att förekomsten var högst under de första månaderna efter start av dialys.

Observationsstudie från DOPPS

I en observationsstudie från DOPPS undersöktes risken att avlida under den första tiden efter övergång till dialys.⁵ I studien ingick 86886 patienter som



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
Prof Gregor Guron
Dr Mattias Tejde
Leg. sjuksköterska
Johan Sundholm

Adress: Fresenius Medical Care
Sverige AB
Box 548
S-192 05 Sollentuna

Telefon: 08-594 77 600
E-post: sverige@fmc-ag.com

Hemsida: freseniusmedicalcare.se
ISSN-1652-2710 Med-Red 2022

startat HD på dialysmottagningar i elva länder. Åldern var 63 år i medeltal och den vanligaste bakomliggande sjukdomen var diabetes med 35 %.

Forskarna delade in tiden efter start av HD i tidig fas: 0–120 dagar, intermediär fas: 121–365 dagar och sen fas: över 365 dagar.

Hög risk att avlida under de fyra första månaderna

Antalet dödsfall per 100 patient-år var i tidig fas 26,7, i intermediär fas 16,9 och i sen fas 13,7. Risken att avlida var således högst under de fyra första månaderna. Det var igen skillnad mellan dödligheten i intermediär och sen fas. Ytterligare analys visade att risken att avlida var högst under de två första månaderna efter dialysstart. Mortaliteten under den tidiga fasen var högre för äldre patienter, kvinnor och för dem med diabetes.

Slutsatsen blev att risken att avlida är hög under den första tiden i HD. I diskussionen nämner författarna att orsaken skulle kunna spegla en dåligt fungerande predialysvård, t ex med hög användning av CDK. En annan orsak kan vara att patienter tidigt efter starten väljer att upphöra med dialys. I hela materialet orsakades 14 % av dödsfallen av att dialysbehandlingen hade upphört.

Övervätskning är en riskfaktor

I en studie från USA ingick 461 patienter som påbörjat behandling med dialys i form av HD.⁶ Genom granskning av journalerna fastställdes anledningen till dialysstart. Under uppföljningstiden på 2,4 år i median avled 183 patienter. Studiens viktigaste fynd var att patienter som startade dialys på grund av övervätskning hade högre mortalitet än patienter som startade dialys på grund av uremisymtom eller försämrade lab-värden.

Översikt om det första året i dialys

I en översiktsartikel med titeln *The first year on haemodialysis: a critical transition*⁷ diskuteras aspekter på den höga mortaliteten efter övergången från predialysvård till dialys. Bland annat nämns att övervätskning är en viktig orsak till hypertoni, vänsterkammahypertrofi och mortalitet för patienter i dialys. Det finns få undersökningar om hur korrigering av vätskestatus påverkar patienternas prognos under det första året i dialys.

Hypertoni är en viktig orsak till den höga förekomsten av hjärt-kärlsjukdom för patienter i dialys. Det finns inga stora studier som kartlagt hur blodtrycket utvecklas efter start av dialys och hur hypertoni påverkar mortaliteten under det första året i behandling. Beträffande hjärtfunktionen finns det undersökningar som visat såväl försämring som förbättring under det första året i dialys. Även avseende nutrition är bilden oklar och fler undersökningar behövs. I översiktsartikeln nämns även värdet av fysisk aktivitet för patienter i dialys.

Orsaken är okänd

Vi vet således att övergången från predialysvård till dialysvård har samband med försämrade fysisk funktion och hög sjuklighet och dödlighet – men vi vet inte varför.

En förklaring till den höga sjukligheten och dödlighet kan vara att den enskilde patienten inte får en optimalt individ-anpassad start av dialys, dvs rätt dialysform med rätt access, i rätt tid och på rätt sätt. Tidpunkten för start bör baseras på en sammanvägning av eGFR och andra lab-värden samt en allsidig bedömning av vätskestatus och uremisymtom samt med lyhördhet för patientens synpunkter. Det finns inget som tyder på att start av dialys vid högre eGFR skulle minska mortaliteten under det första året i behandling.

Hur ska dialys påbörjas?

Under senare år har intresset ökat för det som på engelska kallas *Incremental dialysis*, dvs mjukstart i HD med färre än tre behandlingar per vecka. Det finns ännu ingen vetenskapligt grundad rekommendation om vilka patienter som är lämpliga för mjukstart, men ofta föreslås att de bör ha välbevarad restnjurfunktion och god diures.

Decremental dialysis innebär start med tre behandlingar per vecka som sedan sänks till två eller färre dialyser per vecka. Patienter med övervätskning och hypertoni skulle sannolikt ha nytta av att starta behandling med fler än tre dialyser per vecka.

Går viktig information förkortad?

Hur sker övergången från njursviktsmottagningen till dialysmottagningen? Läkare, sjuksköterska, dietist, sjukgymnast och andra yrkesgrupper på njursviktsmottagningen har ofta ingående kunskaper om den enskilde patienten. Om njursviktsmottagningen och dialys-

mottagning tillhör olika vårdenheter är det viktigt att denna information förs vidare till de som tar över ansvaret för patientens vård efter start av dialys.

Det finns en risk att patienten och de närstående har en övertro på vad behandlingen med dialys kan åstadkomma och därför inte inser att råd om vätskekarens, kost och fysisk aktivitet måste följas även efter start av dialys.

En möjlig förklaring kan vara att äldre och sköra patienterna inte klarar av de påfrestningar som start av dialys i form av HD innebär. HD beskrivs ibland som en ofysiologisk behandling, bland annat eftersom patienten blir övervätskad tre gånger per vecka. Under HD med hög ultrafiltration försämrades blodcirkulationen i vitala organ såsom tarmar, hjärta och hjärna. Dessutom påverkas ett flertal viktiga komponenter i blodet, t ex koagulationsfaktorer, komplement och blodceller, negativt av kontakten med det främmande materialet i slangar och filter.

Man kan spekulera om att äldre och kärlsjuka patienter är extra känsliga för de negativa effekterna av HD.

Är PD skonsammare än HD?

De studier som refererats ovan har enbart inkluderat patienter som startat HD och frågan uppstår därför om hur funktion och mortalitet utvecklas under det första året efter start av PD, som ofta beskrivs som en mer skonsam form av dialys.

Det finns inga stora studier som jämfört funktion, sjuklighet och dödlighet mellan patienter som startat PD respektive HD. Frågan diskuteras inte i de ovan refererade artiklarna.

...much remains to be learned

Den artikel som citerat ovan påpekar således att vi har mycket att lära om hur övergångsfasen påverkar patienterna. Vi behöver fler välgjorda vetenskapliga studier som kartlägger vilka patienter som löper stor risk att försämrades under den första tiden i dialys.

Det är av stor vikt att alla yrkesgrupper på dialysmottagningen är medvetna om att den första tiden i behandling är kritisk och att nystartade patienter bör ägnas särskild uppmärksamhet.

Källor: Se Nefromedia 2022 vol 10 nr 4 sid 8 på: www.freseniusmedicalcare.se

Kort rapport

AV-fisteln påverkar patienten och patienten påverkar AV-fisteln

Det sker ett samspel mellan patienten och AV-fisteln enligt två nya studier. Den ena fann att patientrelaterade faktorer har betydelse för AV-fistelns prognos och den andra fann att AV-fistelns blodflöde påverkar patientens risk att drabbas av hjärt-kärlsjukdom.

I en prospektiv kohortstudie från Taiwan undersöktes hur skörhet påverkar risken för trombos i AV-fisteln. I undersökningen ingick 761 HD-patienter från nio dialysmottagningar. Åldern var 66 år i medeltal, 82 % hade AV-fistel och 18 % hade AV-graft. Effektmåttet var förekomst av trombos i accessen under en uppföljningstid på 30 månader.

Deltagarnas grad av skörhet bedömdes med följande fem kriterier: Ofrivillig viktnedgång, svaghet, låg fysisk aktivitet, utmattning och låg gånghastighet. Av deltagarna uppfyllde 35 % en eller två kriterier och bedömdes vara pre-sköra medan 31 % bedömdes vara sköra och 34 % bedömdes inte vara sköra. Skörhet hade samband med högre ålder, kvinnligt kön, diabetes, lågt BMI och stroke.

Under uppföljningstiden drabbades 161 (21 %) av patienterna av trombos i sin access, fördelat på följande sätt:

- Icke sköra: 14 %
- Pre-sköra: 20 %
- Sköra: 30 %

Den högre förekomsten av trombos bland sköra patienter var statistiskt säkerställd och studiens slutsats blev att sköra patienter löper ölad risk att utveckla trombos i AV-fistel eller AV-graft.

Fynden belyser att det är lättare att få en AV-fistel att fungera bra om patienten inte är äldre och/eller skör. Men AV-fisteln kan ses som en kortslutning av kärlsystemet och kan bli en påfrestning för hjärtat – speciellt vid höga blodflöden. Detta har studerats i en nyligen publicerad undersökning från Nederländerna.

Studiens syfte var att kartlägga sambandet mellan blodflödet i AV-fisteln och risken för död orsakad av kardiovasku-

lär sjukdom under en uppföljningstid på fyra år.

I undersökningen ingick 165 HD-patienter med åldern 70 ± 12 år varav 146 hade AV-fistel och 19 hade AV-graft. Blodflödet i accessen mättes med spädningsteknik.

Under uppföljningstiden avled 79 deltagare och resultatet av 5 208 mätningar av blodflödet analyserades. Ett initialt blodflöde lägre än 900 ml/min hade samband med fyra gånger högre risk att avlida av hjärt-kärlsjukdom under uppföljningstiden. Även efter fyra år var denna risk högre för deltagare med blodflöde i accessen under 900 ml/min jämfört med dem med access-blodflöde 900 ml/min eller högre. Ytterligare analyser visade även att patienter vars blodflöde i accessen ökade mellan mätningarna löpte ökad risk att avlida av hjärt-kärlsjukdom.

Studiens slutsats blev att undersökning av nyanlagda AV-fistlars blodflödeskaraktäristik kan bidra till ökad förståelse av kardiovaskulär mortalitet bland patienter i HD.

Lou C-M et al. *Am J Kidney Dis* 2022; 80: 353–363. DOI: <https://doi.org/10.1053/ajkd.2021.12.017>

Yadav R et al. *Nephrol Dial Transplant* 2022; 37: 1751–1757. DOI: <https://doi.org/10.1093/ndt/gfab242>

Inlagring av natrium i vävnad har samband med ökad mortalitet

Som vi tidigare rapporterat i Nefromedia har flera forskargrupper som använt den nya röntgentekniken ^{23}Na MRI påvisat att natrium i fast form finns inlagrad i t ex hud och muskelvävnad vid njursvikt – både hos patienter i dialys och vid icke dialysberoende njursvikt (se referat i Nefromedia 2021 vol 9 nr 8 sid 4 på www.freseniusmedicalcare.se).

Efter njurtransplantation går inlagringen av natrium i regress och ^{23}Na MRI-bilden normaliseras.

Nu har forskare i Kanada publicerat en ny studie i ämnet. Med ^{23}Na MRI beräknades förekomsten av natrium i fast form i huden hos 42 HD-patienter och 10 PD-patienter. Undersökningens effektmått var allvarlig kardiovaskulär sjukdom eller död orsakad av hjärt-kärlsjukdom och uppföljningstiden var 529 dagar i medeltal.

Forskarna delade in deltagarna i fyra grupper; från låg till hög nivå av natrium i fast form i huden. Man fann ett samband mellan hjärtsvikt och inlagring av natrium i huden.

I statistiska analyser fann man att hög nivå av natrium i huden hade samband med ökad risk för kardiovaskulär sjukdom och död. För patienter i HD fann man ett samband mellan högre nivå av natrium i hud och lägre s-albumin. Man fann även ett samband mellan nivån av natrium i dialysvätskan och inlagring av natrium i huden – HD-patienter som behandlats med 137 mmol/l i dialysvätskan hade en lägre grad av natriuminlagring i huden än deltagare som dialyserats med natrium 140 mmol/l i dialysvätskan. Skillnaden var statistiskt signifikant.

Slutsatsen blev att för dialyspatienter har hög nivå av natrium i huden samband med sämre prognos och kan bli ett mål för behandling.

I diskussionen påpekar författarna att detta är den första undersökning som påvisat ett samband mellan inlagring av natrium i vävnad och ökad risk för kardiovaskulär sjukdom och död.

Kommentar. De nya rönen om natrium i fast form, även kallat *water free sodium*, väcker en rad frågor. Bör patienter med njursjukdom rekommenderas saltfattig kost redan tidigt i förloppet av kronisk njursvikt? Kan SGLT2-hämmare, som minskar den tubulära återresorptionen av natrium, förbygga inlagringen? Bör HD-patienter behandlas med lägre nivå av natrium i dialysvätskan?

Salerno S R et al. *Clin Kidney J* 2022; 15: 1129–1136. DOI: <https://doi.org/10.1093/ckj/sfac021>

Bör immunhämningen sättas ut när den transplanterade njuren slutat fungera?

Trots att njurtransplantationer utförts i mer än 60 år återstår många frågor att besvara. En av dessa är vad som bör ske med den immunhämmande behandlingen när funktionen i njuren gått förlorad och patienten börjat med dialys. Om immunhämningen sätts ut slipper patienten biverkningar och risker relaterade till behandlingen, t ex ökad risk för infektion, malignitet och kardiovaskulär sjukdom. Å andra sidan kan utsättning resultera i rejektion och ökad bildning av anti-HLA-antikroppar som kan försvåra möjligheten att hitta

en passande njure vid en eventuell ny transplantation.

Frågan har diskuterats i decennier och det finns inga välgjorda studier som ger vägledning. Rekommendationer från vetenskapliga sällskap varierar. Det brittiska transplantations-sällskapet föreslår att immunhämningen bibehålls om patienten förväntas genomgå en ny njurtransplantation inom ett år.

Nu har forskare i Kanada publicerat en prospektiv multicenterstudie i ämnet. I den ingick 269 patienter från 16 centra. Deltagarna hade förlorat funktionen i den transplanterade njuren och påbörjat dialys. Forskarna följde den immunhämmande behandlingen och studiens effektmått var död, sjukhusvård för infektion, rejektion och utveckling av anti-HLA-antikroppar. Uppföljningstiden var 558 dagar i median.

De flesta, 65 % av patienterna, fortsatte med immunhämmande behandling, 20 % fortsatte med bara kortison och 15 % slutade med all immunhämning. Under uppföljningstiden inträffade 33 dödsfall, 143 patienter vårdades för infektion och 21 rejektioner noterades.

Patienter som fortsatte med immunhämning hade lägre mortalitet vid jämförelse med dem som slutade med immunhämmande läkemedel eller behöll enbart kortison. Förekomsten av infektion och rejektion samt utvecklingen av antikroppar var lika mellan grupperna.

Forskarnas slutsats blev att immunhämmande behandling som bibehålls längre än ett år efter det att transplantatet slutat fungera inte har samband med högre risk för död eller sjukhusvård för infektion men förhindrar inte rejektion eller utveckling av anti-HLA-antikroppar.

Kommentar: Studien belyser hur lite vi vet om risk och nytta med immunhämmande behandling efter det att funktionen i transplantatet upphört. Undersökningen har flera brister: Av metodbeskrivningen framgår inte på vilka grunder beslutet om fortsatt medicinerings fattades. Man kan spekulera om att skillnaden i mortalitet orsakades av att det var de friskaste patienterna, de som var aktuella för ny transplantation, som fick behålla immunhämningen medan den sattes ut för sköra patienter.

Forskarna har inte heller tagit hänsyn till doseringen vid fortsatt immunhäm-

ning. Det framgår inte om patienterna bibehöll normala doser eller om immunhämningen sänktes till en låg nivå.

I avsaknad av vetenskap får sunt förnuft fortsätta råda beträffande immunhämmande behandling för patienter vars transplantat slutat fungera.

Knoll G et al. JASN 2022; 22: 1182–1192. DOI: <https://doi.org/10.1681/ASN.2021121642>

Modern behandling minskar risken för njursvikt vid reumatoid artrit

Behandling av högt blodtryck förebygger många fall av kronisk njursvikt orsakad av hypertensiv nefropati och för patienter med diabetes, både typ 1 och typ 2, har modern behandling minskat risken att utveckla svår njursvikt. Diabetes och hypertoni är inte de enda sjukdomar för vilka förbättrad behandling minskar risken för njursjukdom – av en färsk rapport framgår att risken för njurkomplikationer minskar även vid reumatoid artrit (RA).

RA är en systemisk inflammationssjukdom som kan leda till njursvikt på flera sätt; den inflammatoriska processen kan drabba njurarna och långvarig RA kan leda till sekundär amyloidos med njurengagemang. Troligen har även patienter med RA utvecklat njursvikt till följd av biverkningar av läkemedel som tidigare använts. RA-patienter som utvecklar njursvikt och startar i dialys är ofta svårt sjuka och vårdkrävande.

Modern behandling av RA baseras på så kallade biologiska läkemedel som kallas *biologic disease-modifying anti-rheumatic drugs* (bDMARD). Exempel på preparat är tocilizumab (Inj RoActemra) och abatacept (Inj ORENCIA).

I en studie från Japan ingick 423 RA-patienter som behandlats med DMARD och följdes i fem år. Bara 34 (8,6 %) utvecklade kronisk njursjukdom. Riskfaktorer för njurpåverkan var högre CRP och användning av NSAID-preparat medan behandling med tocilizumab hade samband med minskad risk för njursjukdom.

Studiens slutsats blev att kontroll av inflammation bidrar till att minska utvecklingen av kronisk njursjukdom för patienter med RA.

Kommentar: Behandlingen av andra inflammatoriska systemsjukdomar såsom SLE och mikroskopisk polyangit

har också förbättrats tack vare moderna läkemedel. Sannolikt kommer även patienter med dessa diagnoser att minska inom njursjukvården.

Hanaoka H et al. Clin Kidney J 2022; 15: 1373–1378. DOI: <https://doi.org/10.1093/cjk/sfac036>

Musik kan minska smärta och obehag vid stick i AV-fistel

Alla som arbetar på en dialysmottagning vet att det finns patienter som är "stickrädda" och upplever smärta och obehag när AV-fisteln ska kanyleras. Studier har visat att cirka 20 % av HD-patienterna upplever betydande smärta, trots användning av kräm för ytanestesi. Det finns även rapporter om att sticksmärta varit en bidragande orsak till att patienter valt att upphöra med dialysbehandlingen.

Det finns undersökningar som visat att patienter som lyssnat på musik upplevt effekt mot smärta orsakad av cancer. Nu har forskare i Japan undersökt om musik kan minska smärtan vid punktion av AV-fistlar.

I studien ingick 121 patienter som besvärades av sticksmärta. De försågs med hörlurar och fick antingen lyssna på ett svagt brus eller på en pianokonsert. Dialyssjuksköterskan som kanylerade AV-fisteln kunde inte höra vad patienten lyssnade på och visste således inte om det var musik eller brus. Deltagarna observerades under 12 dialyser och studiens effektmått var grad av sticksmärta, oro och stress, vilket angavs med en VAS-skala. Även förändringar i blodtrycket registrerades.

Det viktigaste fyndet var att musik hade samband med 12 % mindre sticksmärta. Skillnaden var statistiskt signifikant. Blodtryck, oro och stress påverkades inte av om deltagaren lyssnade på musik eller ej.

Studiens slutsats blev att musik minskade graden av smärta vid kanylering för patienter i dialys men att blodtryck, oro eller stress inte påverkades.

Inayama E et al. CJASN 2022; 17: 1337–1345. DOI: <https://doi.org/10.2215/CJN.00360122>

• Naturkatastrofer kan drabba dialyspatienter hårt. Se Kort rapport Extra i Nefromedia 2022 vol 10 nr 4 sid 8 på www.freseniusmedicalcare.se

Vad är ett uremiskt toxin och är urea skadligt eller bara en nyttig markör?

Vad kännetecknar ett uremiskt toxin och är hög nivå av urea i kroppsvätskorna skadligt eller är urea bara en ofarlig slaggprodukt som fungerar bra som markör för graden av uremi? Nefromedia sammanfattar kunskapsläget.

Uremi leder både till symtom såsom illamående, smärta och klåda samt till ökad risk för komplikationer, t ex hjärt-kärlsjukdom. Men vilka är de uremiska toxinerna och hur leder de till symtom och förvärrad kärlsjukdom?

Definition av toxiner enligt EUTox

Friska njurar utsöndrar cirka 1800 olika ämnen och av dessa har cirka 100 identifierats och klassificerats som uremiska toxiner. De kan delas in i tre grupper: Små vattenlösliga ämnen, medelstora molekyler (middle molecules) och proteinbundna uremiska toxiner. Arbetsgruppen EUTox Group (www.uremic-toxins.org) har föreslagit följande kriterier för att ett ämne ska betecknas som ett uremiskt toxin:

- Nivån i kroppsvätskorna ska vara kraftigt ökad vid njursvikt
- En hög nivå ska vara relaterad till ett eller flera uremiska symtom
- Nivåer som ses vid uremi ska ha en trolig biologisk effekt i cellodling eller djurförsök
- En trolig biologisk mekanism ska förklara sambandet mellan toxinet och uremiska manifestationer

Exempel på uremiska toxiner är p-cresylsulfat, indoxylsulfat och hippursyra, dvs ämnen som inte analyseras i den kliniska vardagen. Kreatinin anses inte vara ett uremiskt toxin. Många anser att vatten är ett toxin eftersom det ansamlas i kroppen vid njursvikt, vilket leder till ökad sjuklighet och dödlighet. Natrium har även börjat betraktas som ett toxin eftersom det inlagras i fast form i vävnaderna vid njursvikt.

Så vad är egentligen urea?

Urea är ett organiskt ämne med den kemiska formeln $\text{CH}_2\text{N}_2\text{O}$, där N står för

kväve. Proteiner består av aminosyror och när dessa bryts ner i levern bildas ammoniak. I det som kallas ureacykeln omvandlas ammoniak till urea.

Urea är vattenbindande och ingår under namnet karbamid i fuktbevarande krämer, t ex Fenuril och Canoderm, som till cirka 5 % består av urea.

Urea är en liten vattenlöslig molekyl som lätt kan passera in och ut ur kroppens celler. Nivåerna anses därför vara desamma intra- och extracellulärt. Urea utsöndras med glomerulär filtration och har länge använts som ett mått på graden av uremi. Till skillnad från kreatinin påverkas inte ureanivån av muskelmassan men däremot av mängden protein som bryts ner i kroppen.

Patienter med njursvikt har ofta en typisk andedräkt; *fetor uremicus*. I utandningsluften från dialyspatienter har man identifierat cirka 500 olika flyktiga ämnen, varav de flesta sjunker i samband med dialys. Exempel på dessa ämnen är kväveoxid, kolmonoxid och svavelväte samt ammoniak. Urea bryts ned till ammoniak och bidrar på så sätt till fetor uremicus.

S-urea är ett användbart lab-prov

När en patient med måttlig eller svår njursvikt minskar kostens innehåll av protein sjunker nivån av urea och patienten rapporterar ofta att de uremiska symtomen lindrats, vilket bekräftar att lab-provet s-urea avspeglar graden av uremi.

Analys av urea i serum har även andra användningsområden. Nedgången av urea under en dialys; *Urea Reduction Ratio* (URR), är ett alternativ till Kt/V för att bedöma dialyseffektivitet. Riktlinjer anger att sänkningen av urea under en dialys, dvs URR, bör vara minst 65 %.

S-urea kan också användas för att bedöma om en patient har ett tillräckligt intag av protein. Ett lågt s-urea före dialys bör väcka misstankar om att intaget av protein via kosten är otillräckligt.

Uremisk frost och dysekvilibrium

Vid långvarig svår uremi och mycket höga nivåer av urea kan ämnet falla ut i form av små vita kristaller på huden, vilket kallas uremisk frost.

Den högsta nivån av s-urea som en patient överlevt är 163,9 mmol/l, vilket uppmättes hos en 42-årig dansk man. Vid så höga nivåer kan dialys leda till dysekvilibrium-syndrom. Orsaken anses vara att HD sänker den extracellulära nivån av urea mer än den intracellulära. Eftersom urea är vattenbindande dras vatten in i cellerna som svullnar. Det leder till hjärnödem och kramper, vilket drabbade den danske patienten under den första dialysen.

En markör eller en giftig slaggprodukt?

I en artikel i ERA:s tidskrift diskuteras frågan om ureas eventuella toxiska effekter. Patienter med njursvikt löper högre risk att drabbas av hjärt-kärlsjukdom än vad som förklaras av traditionella riskfaktorer. Uremi i sig kan således bidra till ateroskleros. I artikeln påpekas att urea leder till det som kallas karbamylering, dvs att karbamyl byggs in i proteiner och förändrar deras struktur och funktion. Studier har visat att patienter i dialys har dubbelt så höga nivåer av karbamylerade plasmaproteiner som friska personer.

I artikeln föreslås att karbamylering av plasmaproteiner leder till en förändrad funktion som bidrar till förvärrad kärlsjukdom, dvs är en bidragande orsak till den höga förekomsten av kardiovaskulär sjukdom hos patienter med njursvikt. Om så är fallet skulle urea uppfylla kriterierna för att vara ett uremiskt toxin.

Debatten om urea kommer att gå vidare. Det vi vet med säkerhet är att mer forskning behövs för att öka kunskaperna om de uremiska toxinerna.

Dialysmembranets egenskaper är viktiga för HD-patientens prognos

Det är dialysmembranets förmåga att avlägsna uremiska toxiner som gör att dialys fungerar som livsuppehållande behandling vid svår njursvikt. Många aspekter på dialysmembran diskuterades på ett symposium.

Under de 60 år som kronisk njursvikt behandlats med dialys har det skett en snabb medicin-teknisk utveckling som inte bara omfattat dialysmaskinen utan även dialysmembranet. I dialysens barndom fanns det filter som vägde 40 kilo – att jämföra med dagens cirka 100 gram.

Moderna dialysmembran har en komplex struktur och samtidigt pågår forskning för att ytterligare förbättra membranets egenskaper. Det framgick av symposiet *Life/2022*.

Life Nephrology Campus

För två år sedan startade *Life Nephrology Campus* (nephrologycampus.com) med föreläsningar, så kallade webinarer (web-seminarier) fritt tillgängliga via nätet tack vare ekonomiskt stöd från Fresenius Medical Care. Det senaste symposiet handlade om dialysmembranet.

Mötets ordförande var prof Peter Stenvinkel från Stockholm, som i det inledande föredraget påpekade att åldrande har samband med en rad sjukdomar som är relaterade till levnadsvanorna såsom övervikt, diabetes, hypertoni och rubbade blodfetter. En gemensam faktor bakom många av dessa tillstånd är en lågaktiv inflammation som anses bidra till för tidigt åldrande. För att tydliggöra detta samband har man satt samman orden *inflammation* och *ageing* (åldrande) och skapat begreppet *inflammageing*.

För tidigt åldrande vid kronisk njursvikt beror bland annat på den uremiska miljön, oxidativ stress, inflammation, hyperfosfatemi och överskott på salt och vätska.

Nu finns det metoder för att bedöma den biologiska åldern med en "biologisk klocka". Patienter med njursvikt som utreddes inför njurtransplantation

med levande givare visade sig ha en biologisk ålder som var fem år högre än den kronologiska åldern.

Dialysmembranet har centrala roll

Två viktiga aspekter belyser dialysmembranets centrala roll för patientens prognos; dels har dialys bara en begränsad påverkan på alla de rubbningar som drabbar patienter med svår njursvikt, dels bidrar dialys i sig till sjuklighet och dödlighet eftersom behandlingen har skadliga effekter, främst orsakade av att kontakten mellan blod och dialysmembran leder till en rad negativa effekter. Med andra ord – om dialysmembranet kan utvecklas så att eliminationen av uremiska toxiner förbättras samtidigt som membranet blir mer biokompatibelt, skulle dialyspatienternas prognos kunna förbättras väsentligt.

Komplext semipermeabelt membran

Det kan vara lätt att tro att ett dialysmembran bara är ett semipermeabelt, dvs halvgenomsläppligt membran – men då underskattar man hur komplext det är. Under symposiet gjordes flera genomgångar av egenskaper som karakteriserar ett dialysmembran såsom:

- Material
- Struktur
- Yta
- Tjocklek
- Diffusionskapacitet
- UF-kapacitet
- Biokompatibilitet
- Säkerhet
- Kostnad

Dessutom kan membraner vara hydrofila, dvs binda vatten, eller hydrofoba, dvs inte binda vatten. En viktig aspekt är det som kallas *cut-off* och som anger gränsen för hur stora molekyler som kan passera membranet. Det är önskvärt att avlägsna större uremiska toxiner, så kallade *middle molecules*, vilket högermeabla membran med hög cut-off

kan göra. Å andra sidan bör patienten inte förlora albumin och andra värdefulla ämnen under behandlingen och därför har de flesta membran cut-off lägre än albumins molekylstorlek.

Fiberns längd och diameter

Ytterligare en aspekt är dialysfiberns längd och dess inre diameter, som mäts i mikrometer (μm), dvs en miljondels meter. Exempelvis leder en minskning av den inre diametern från 200 μm till 175 μm till högre flödesmotstånd, vilket ökar konvektivt clearance. Ytterligare en aspekt är antalet fibrer i filtret och hur tätt de är packade. Under varje dialys samverkar dessutom dialysfiltrets egenskaper med behandlingsparametrar, t ex blodflöde och transmembrantryck samt dialysvätskans sammansättning, temperatur och flödes hastighet.

Negativa effekter av dialys

Begreppet biokompatibilitet beskriver i vilken grad ett konstgjort material påverkar kroppens blod och vävnader. Trots att moderna dialysmembran är betydligt mer biokompatibla än t ex cuprofan som tidigare användes, leder varje dialys till aktivering av blodets cytokiner, komplement och koagulationsfaktorer. Dessutom sker en påverkan på blodcellerna.

De negativa effekterna är en av orsakerna till den höga sjukligheten och dödligheten för patienter i dialys. Att denna negativa påverkan upprepas fler än 150 gånger per år tydliggör hur viktigt det är att förbättra dialysmembranets biokompatibilitet. Ett exempel är att membran med α -tokoferol, dvs E-vitamin, minskar trombocytadhesion och komplementaktivering.

Glomerulus – men inte tubulus

Dialysmembranet efterliknar glomerulus funktion, dvs en passiv filtration, men inte tubulus, som reglerar kroppens inre miljö genom att återresorbera exakt rätt mängd av t ex salt och vatten från primärurinen. Denna funktion kan endast till viss del efterliknas genom ultrafiltration och reglering av saltnivån i dialysvätskan.

Kort rapport

Extra

Naturkatastrofer och krig kan kosta dialyspatienter livet

I det vardagliga arbetet på en dialysmottagning är det sällan vi tänker på hur utsatta dialyspatienterna egentligen är. Den livsuppehållande behandlingen är helt beroende av en välfungerande infrastruktur med pålitlig tillgång till el, rent vatten och transporter. Ur ett globalt perspektiv har många dialyspatienter avlidit till följd av att krig eller naturkatastrofer slagit ut nödvändig infrastruktur.

Efter Iraks invasion av Kuwait 1990 drabbades dialyspatienterna hårt, hälften avled till följd av kriget. Orsakerna var dels att striderna hindrade resor till och från dialysmottagningarna, dels att de irakiska soldaterna plundrade sjukhusen och stal dialysapparater och annan utrustning. Ytterligare en anledning var att en del av personalen på de kuwaitiska dialysmottagningarna var gästarbetsare från andra länder, varav många snabbt lämnade Kuwait när invasionen inleddes.

Jordbävningar kan bli en svår prövning för patienter i dialys. Inte nog med att infrastruktur i form av el och rent vatten kan slås ut, vid en jordbävning kan antalet fall av svår akut njursvikt öka dramatiskt. Orsaken är att många personer kan ligga fastklämda lång tid under raserade byggnader. Kombinationen av vätskebrist och frisättning av stora mängder myoglobins från skadad muskelvävnad kan leda till dialyskrävande akut njursvikt, även hos unga och tidigare friska personer.

Naturkatastrofer i form av orkaner kan också utgöra ett hot mot dialyspatienternas liv. Orkanen Katrina drabbade New Orleans 2005 och orsakade 1 800 dödsfall. På stadens dialysmottagningar behandlades då 457 patienter med HD. Många tvingades fly in i landet för att överleva och för att hitta en dialysmottagning som kunde ta emot dem. Hälften av patienterna missade

en dialys och 17 % missade tre eller fler behandlingar. Efter orkanen Katrina utvecklade var fjärde dialyspatient från New Orleans ett fullt utvecklat post-traumatiskt stressyndrom.

Nyligen har en rapport publicerats som visar att orkaner leder till ökad dödlighet för patienter i dialys. Det är forskare i USA som använt det amerikanska njurregistret USRDS för att kartlägga sambandet mellan orkaner och mortalitet.

Studien inkluderade 187 388 patienter med åldern 65 år i genomsnitt. De hade påbörjat behandling med dialys under åren 1997 till 2017 och var bosatta i 108 områden i USA som är kända för att drabbas av orkaner. Definitionen för orkan var vindhastighet över 118 km/h.

Under uppföljningstiden inträffade 27 orkaner som drabbade 29 849 patienter och totalt inträffade 105 398 dödsfall. Studien visade att risken att avlida ökade med 13 % under en period på 30 dagar efter det att patientens hemort drabbats av en orkan.

Blum M F et al. *JASN* 2022; 33; 1757–1766.

DOI: <https://doi.org/10.1681/ASN.2021111520>

Källor: Övergång till dialys

1. Sharief S et al. *Am J Kidney Dis* 2017; 69: 8–10. DOI: <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2016.10.001>
2. Tamura M et al. *N Engl J Med* 2009; 361: 1539–1547. DOI: [10.1056/NEJMoa0904655](https://doi.org/10.1056/NEJMoa0904655)
3. Goto N A et al. *CJASN* 2019; 14: 1039–1047. DOI: <https://doi.org/10.2215/CJN.13131118>
4. Eckardt K-U et al. *Kidney Int* 2015; 88: 1117–1125. DOI: <https://doi.org/10.1038/ki.2015.117>
5. Robinson B et al. *Kidney Int* 2014; 85: 158–165. DOI: <https://doi.org/10.1038/ki.2013.252>
6. Rivara M B et al. *Am J Kidney Dis* 2017; 69: 41–50. DOI: [10.1053/j.ajkd.2016.06.024](https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2016.06.024)
7. Broers N et al. *Clin Kidney J* 2015; 8: 271–277. DOI: <https://doi.org/10.1093/ckj/sfv021>