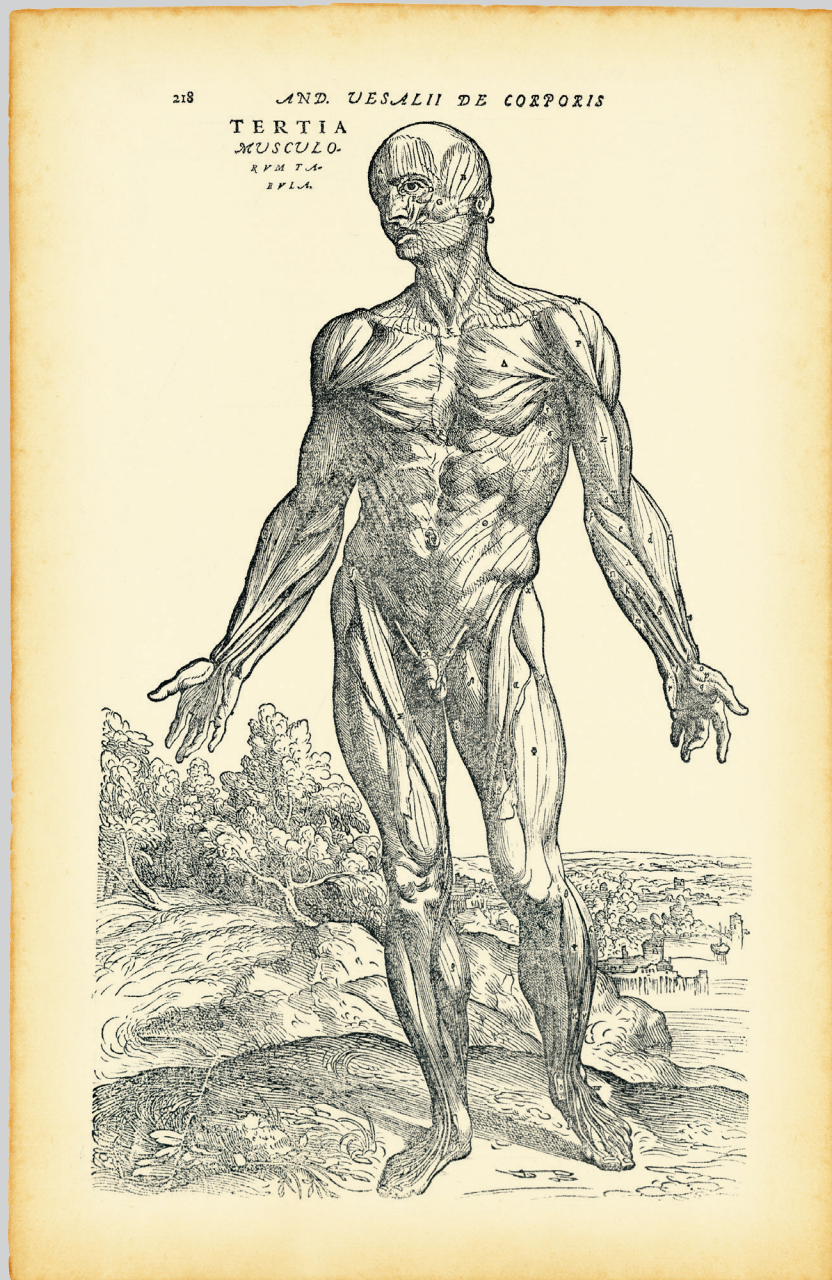


# NEFROMEDIA

Vol 11

2024

Nr 2



Apati är en nyupptäckt riskfaktor ♦ Njursvikt ger ökad risk för sömnapné  
60 år sedan första svenska njurtransplantationen ♦ Smärtlindring vid njursvikt  
Den raka PD-katetern är bäst ♦ Bör vi ge vitamin K till patienter i dialys?

# Hur ska vi lindra smärta vid njursvikt och dialys när Ketogan försvinner?

Hur ska vi behandla smärta vid svår njursvikt och vid dialys? Frågan har ställts på sin spets eftersom Ketogan (ketobemidon) avregistreras. Dr Mattias Tejde har läst aktuell litteratur inom området och gör en genomgång av vilka alternativ till Ketogan som står till buds när en njurpatient drabbas av svår smärta.

Smärta är vanligt hos dialyspatienter. Undersökningar visar att 60 % har måttlig eller svår långvarig smärta medan andelen i normalbefolkningen är 20 %. Skillnaden kan möjligen förklaras av ökad förekomst av diabetesneuropati, perifer kärlsjukdom och kotkompressioner. Det finns också dialysrelaterade smärtor såsom muskelkramp eller sticksmärta.

## Viktigt med smärtanalys

En smärtanalys måste göras innan man väljer analgetika. Är smärtan nociceptiv, dvs orsakad av vävnadsskada, eller neuropatisk? Exempel på nociceptiv smärta är fraktur, gikt eller bensår och exempel på neuropatisk smärta är diskbräck och diabetesneuropati. Nociceptiv smärta lindras av traditionella analgetika såsom paracetamol och opioider medan neuropatisk smärta kräver andra läkemedel såsom epilepsimediciner, t ex gabapentin, eller tricykliska antidepressiva, t ex amitriptylin. Opioider vid neuropatisk smärta ger dålig smärtlindring..



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  
 08-594 77 600  
**Telefon:** sverige@fmc-ag.com  
**Epost:** freseniusmedicalcare.se  
**Hemsida:** ISSN 1652-2710 (Print)  
 ISSN 2004-7215 (Online)  
 Med-Red 2024

## Behandling av nociceptiv smärta

Perifert verkande analgetika såsom paracetamol är förstahandsval vid nociceptiv smärta. Vid svårare smärttillstånd behövs opioider men paracetamol bör ändå ingå i behandlingen eftersom kombinationen gör nytta. Det har debatterats om paracetamol medför risker vid njursvikt, men översiktsartiklar inom området menar att det är "relativt säkert" att använda upp till 4 gram paracetamol per dag trots svår njursvikt.

## Val av opioid vid njursvikt

**Morfin** bör undvikas helt vid svår njursvikt. Anledningen är att morfin via levern omvandlas till metaboliter (nedbrytningsprodukter) som ackumuleras vid njursvikt. Dessa metaboliter kan orsaka andningsdepression och i värsta fall koma.

Av samma skäl rekommenderas inte heller kodein (ingår i t ex T Citodon) som i kroppen omvandlas till just morfin. Ketogan har haft en välmotiverad plats vid njursvikt eftersom toxiska nedbrytningsprodukter saknas.

**Tramadol** är en svag opioid som till 90 % utsöndras via njurarna. Nedbrytningen varierar mycket mellan individer, därför är det svårt att förutsäga effekten. Dialyspatienter bedöms tåla högst 50 mg x 2. Tramadol avlägsnas av hemodialys.

**Buprenorfin** används oftast som veckopläster (t ex Norspan). Denna opioid bryts ned via levern och ombildas till metaboliter som mestadels utsöndras via avföringen. Metaboliterna bedöms inte utgöra någon risk vid svår njursvikt eller dialys.

Vanlig startdos är 5 mikrogram/timme. Studier har visat att upp till 70 mikrogram/timme tolereras av patienter i dialys. Buprenorfin uppvisar fenomenet "tak-

effekt" som gör att andningsdepression i princip inte uppstår även om dosen är hög. Buprenorfin avlägsnas inte av dialys.

**Fentanyl** är en mycket stark opioid med tredagarsplåster (t ex Durogesic) som vanligaste beredningsform. Fentanyl ackumuleras inte vid njursvikt. Nedbrytningen sker i levern och metaboliterna saknar effekt. Eftersom fentanyl är kraftigt proteïnbundet avlägsnas det inte av dialys. Fentanyl är mycket beroendeframkallande.

**Oxikodon** är 1,7 gånger starkare än morfin. Vid akut smärtlindring rekommenderas oavsett njurfunktion 1 mg intravenöst eller 5 mg subkutant. Denna opioid elimineras huvudsakligen via urinen och ackumuleras således vid njursvikt. Vid långvarigt bruk rekommenderas därför försiktig dosering och helst förlängt dosintervall. Metaboliter ackumuleras vid njursvikt men har sällan toxisk effekt. Oxikodon är en liten molekyl (molekylvikt 315 Dalton) och avlägsnas därför av dialys. En studie på HD-patienter visade att plasmakoncentrationen av oxikodon minskade med 54% av HDF och med 22% av lågpermeabel HD. Trots detta var det ovanligt att patienten krävde påfyllnadsdos efter dialys.

## Slutsatser

Buprenorfin via plåster verkar vara den säkraste opioiden vid svår njursvikt och dialys eftersom den uppvisar "tak-effekt" och inte avlägsnas vid dialys.

Fentanyl via plåster fungerar också vid svår njursvikt och dialys men på grund av kraftig beroendepotential bör användningen reserveras till palliativa situationer. Oxikodon ackumuleras vid njursvikt och kräver försiktighet vid långtidsbruk. Oxikodon är ändå det rimligaste alternativet i tablettform och för injektion. Om behandling med oxikodon inte kan avslutas inom några veckor bör man gå över till plåster buprenorfin.

*Källor: Coluzzi F et al. Ther Clin Risk Manag. 2020; 16: 821–837. DOI: 10.2147/TCRM.S262843*

*Soltysik A et al. Palliative Medicine in Practice 2022; 16: 156–166. DOI: 10.5603/PMPL.2022.0010*

# Apati – förbisedd riskfaktor för sämre prognos vid njursvikt och dialys

Apati, dvs likgiltighet eller håglöshet, har i nya undersökningar visat sig ha tydliga samband med ökat behov av sjukhusvård och högre mortalitet, både för patienter på njursviktsmottagning och för patienter i dialys. Nefromedia sammanfattar studier om en nyligen upptäckt riskfaktor.

Av en artikel i förra numret av Nefromedia framgick att skörhet har samband med sämre prognos både för patienter med icke dialysberoende njursvikt och för patienter i dialys. Sköra njurpatienter uppvisar ofta tecken på apati – ett tillstånd som nu tilldrar sig forskarnas intresse.

Apati kan beskrivas som håglöshet eller uppgivenhet, men också som ointresse för planering inför framtiden och likgiltighet för vad som väntar i livet. Den som är verksam inom njursjukvården kan känna igen patienten – oengagerad och likgiltig inför sin sjukdom och dess behandling.

## Apati vid icke dialysberoende njursvikt

I en prospektiv observationsstudie om apati ingick 180 patienter med icke dialysberoende njursvikt från fem njurmottagningar i Nederländerna.<sup>1</sup> Deltagarna var 65 år eller äldre och eGFR var 20 ml/min eller lägre. Uppföljningstiden var fyra år och effektmåten var fysisk och kognitiv funktion samt mortalitet.

Vid undersökningens start bedömdes förekomsten av apati med ett frågeformulär som ingår i ett geriatriskt depressionsindex. Symtom på apati förelåg hos 64 (36 %) av patienterna varav hälften inte uppvisade tecken på depression. Vid studiens start hade apati samband med skörhet, nedsatt motorik, sämre fysisk funktion, större hjälpbehov och lägre livskvalitet.

## Högre risk att avlida

Studiens viktigaste fynd var att symtom på apati hade samband med två gånger högre risk att avlida under uppföljningstiden. Däremot hade apati inget samband med förändringar av fysisk eller kognitiv funktion eller med livskvalitet.

Studiens slutsats blev att apati är vanligt bland patienter med njursvikt och har samband med lägre fysisk och kognitiv

funktion samt med sämre livskvalitet och högre mortalitet. I diskussionen påpekar författarna att det är skillnad på apati och depression. Det finns ingen etablerad behandling med läkemedel mot apati och man avråder från antidepressiva mediciner. Eftersom apati har samband med funktionsnedsättning skulle åtgärder riktade mot denna nedsättning möjligen kunna ha effekt.

Studien kommenteras i en ledare i tidskriften.<sup>2</sup> Man påpekar att den tillför viktig kunskap om psykologiska symptom hos äldre patienter med svår njursvikt. Författarna till ledaren föreslår att äldre njursjuka patienter behandlas med personcentrerad och multidisciplinär vård där även psykolog och expert inom geriatrik bör ingå.

## Apati och trötthet hos patienter i dialys

I en studie från Italien ingick 139 HD-patienter.<sup>3</sup> Förekomst av apati undersöktes med *Apathy Evaluation Scale* och trötthet bedömdes med *Fatigue Severity Scale*. Dessutom undersöktes aktiviteter i dagliga livet (ADL) samt förekomst av depression. Resultaten visade ett starkt samband mellan trötthet och apati. Trötthet hade även samband med lägre ADL-funktion och depression samt med högre grad av samsjuklighet. Författarna skriver att nya studier bör undersöka om apati har ett orsakssamband med trötthet hos patienter i dialys.

## Apati hos patienter i dialys

En studie från Kina om apati hos patienter i dialys har nyligen publicerats i en tidskrift om psykiatri.<sup>4</sup> I den prospektiva undersökningen ingick 647 HD-patienter som var strax över 60 år i medeltal och som hade behandlats med dialys under cirka sju år i genomsnitt. Deltagarna undersöktes med *Apathy Evaluation Scale* och följdes därefter under tre år. Effektmåten var vård på sjukhus och total mortalitet.

Vid studiens start hade 43 % av deltagarna pågående apati och under uppföljningstiden inträffade 394 inläggningar på sjukhus och 169 dödsfall. Man fann att patienter med apati hade större risk att behöva sjukhusvård och högre mortalitet vid jämförelse med dem utan apati. Skillnaderna var statistiskt signifikanta och kvarstod efter justering för andra faktorer som hade kunnat påverka resultaten.

Undersökningens slutsats blev att apati var mycket vanligt bland patienter i dialys och hade ett oberoende samband med ökad risk för sämre behandlingsresultat. I diskussionen påpekar forskarna att studien är den första som utforskat sambandet mellan apati och prognos för patienter i dialys. Författarna nämner att studier av andra sjukdomar, t ex stroke, Parkinsons sjukdom och demens, har visat tydliga samband mellan apati och sämre prognos.

Författarna skriver också att de bakomliggande mekanismerna som gör att apati leder till sämre prognos inte har undersökts. Man spekulerar om att apati kan ha samband med sämre följsamhet till medicinering och mindre intresse för hälsosamma levnadsvanor. Författarna nämner även att det inte finns någon etablerad farmakologisk behandling av apati. Icke-farmakologiska alternativ såsom fysisk träning, musik och sällskapsdjur har föreslagits.

## Riskfaktorn apati introduceras

De refererade studierna är viktiga eftersom de introducerar apati som en viktig riskfaktor för sämre prognos vid njursvikt och dialys. Varför apati är vanligt vid njursvikt är inte känt.

Möjliga orsaker till apati kan vara att patienterna ofta är äldre och sjukliga och många av dem lider även av smärta. Kan medicinska faktorer ha betydelse för utveckling av apati? Kan det finnas ett samband mellan apati och den gåtfulla inflammation som drabbar många patienter med njursvikt? Eller kanske patienten är trött och håglös på grund av dålig sömnkvalitet orsakad av obstruktiv sömnapné – se Kort rapport på sid 4 i detta nummer av Nefromedia.

Fortsättning sid 6 spalt 3

# Kort rapport

## För 60 år sedan genomfördes den första njurtransplantationen i Sverige

Världens första lyckade njurtransplantation genomfördes i USA 1954 då en ung kvinna fick en ny njure av sin enäggstvilling. Tio år senare, 6 april 1964, genomfördes den första njurtransplantationen i Sverige. Kirurgen Curt Franksson utförde ingreppet på Serafimerlasarettet i Stockholm. En pappa donerade en njure till sin 17-årige son och njuren fungerade i 2,5 år. Serafimerlasarettet ligger på Kungsholmen, i närheten av Stockholms stadshus, men fungerar inte längre som sjukhus. Idag bedrivs främst öppenvård i lokalerna.

Den första transplantationen på Sahlgrenska sjukhuset i Göteborg genomfördes 6 april 1965. En 27-årig man donerade en njure till sin bror. I Skåne skedde den första operationen i Lund 1968, men verksamheten flyttade senare till Malmö. I Uppsala startade transplantationsverksamheten 1969.

Under de första åren var resultaten dåliga trots att patienterna var unga och friska frånsett njursjukdomen. Två år efter operationen var cirka 70 % av patienterna döda eller behandlades med dialys. Detta berodde på en kombination av bristfällig vävnadstypning och ineffektiv immunhämmande behandling. Fram till 1980 bestod immunhämningen av peroralt kortison och azatioprin (T Imurel) som ibland kompletterades med regelbundna infusioner av kortison i hög dos. Vid misstanke om rejektion gavs ytterligare stora mängder kortison och även strålbehandling mot njuren förekom. Behandlingen ledde till svåra komplikationer, bland annat en ökad risk för infektioner med både bakterier och virus, såsom cytomegalovirus.

Den bristande effekten av immunhämningen gjorde att man eftersträvade god överensstämmelse i vävnadstyperna. För att öka möjligheten för detta skapades Scandiatriansplant, en samarbetsorganisation med alla nordiska transplantationscentra. Om en njure som tillvaratagits i t ex Uppsala hade full överensstämmelse i vävnadstyperna, så kallad A-match, med en patient på väntelistan i Oslo, skickades njuren med flyg till den mottagande kliniken.

Denna "resebyråverksamhet" sköttes i t ex Uppsala av jourhavande njurmedicinare och innebar mycket arbete för att få logistiken att fungera. Det var viktigt att hålla den kalla ischemi-tiden, dvs den tid njuren saknade blodcirkulation, så kort som möjligt, vilket ledde till stor tidspress.

När en njure fanns tillgänglig för transplantation kunde det vara svårt att få kontakt med patienten på väntelistan. Mobiltelefoner fanns inte – bara den fasta telefonin. Ibland fick polisen hjälpa till att hitta patienten. Senare övertogs många arbetsuppgifter av en ny yrkesgrupp; transplantationskoordinatorer.

När kalcineurinhämmare i form av cyklosporin (Sandimmun) introducerades omkring 1980 förbättrades resultaten dramatiskt – från att färre än hälften till att nio av tio av ingreppen lyckades. Detta blev inledningen på en snabb utveckling av behandlingen mot avstötning. Genom att med nya läkemedel specifikt hämma de delar av immunsystemet som orsakar rejektion, utan att påtagligt försämra försvaret mot infektioner, förbättrades både transplantat- och patientöverlevnaden.

Transplantationsverksamhetens stora utmaning är tillgången till organ. Under senare år har njurar tillvaratagits även från avlidna donatorer, dvs efter konstaterat dödsfall. Om vi i framtiden inte kommer att behöva tillvarata njurar från avlidna eller levande givare avhandlas på sid 7 i detta nummer av Nefromedia.

## Sömnapné drabbar varannan patient med njursvikt och dialys

Trötthet är vanligt bland patienter i dialys, två olika studier angav förekomsten till 54 % respektive 66 %. När en dialyspatient klagar över trötthet ligger det nära till hands att skylla på njursvikten, men då finns risken att man förbiser en annan diagnos: obstruktiv sömnapné.

Sömnapné, även kallat obstruktiv sömnapné (OSAS) drabbar 4 % av männen och 2 % av kvinnorna i normalbefolkningen. Sömnapné orsakas av att tungan faller bakåt och blockerar luftvägen under sömn. När syrebristen når en kritisk nivå vaknar den drabbade, vilket kan ske upprepade gånger under natten. Resultatet blir fragmenterad sömn, dvs dålig sömnkvalitet, och trötthet dagtid, vilket kan öka risken för t ex trafikolyckor. Dessutom har ob-

struktiv sömnapné syndrom samband med ökad risk för hjärt-kärlsjukdom och förkortad livslängd.

Misstanke om sömnapné kan väckas av närstående som sover i samma rum som patienten och noterar orolig sömn. Diagnosen kan bekräftas med polysomnografi som är en neurofysiologisk sömnregistrering där man analyserar sömntid, sömnstadier, uppvaknanden och antal apnéer, dvs andningsuppehåll. Den vanligaste behandlingen av sömnapné är så kallad CPAP-utrustning – att patienten sover med en andningsmask som ger ett övertryck i luftvägarna.

Hur vanlig är sömnapné bland patienter med njursjukdom och hur bör diagnosen ställas? En italiensk forskargrupp sökte i databaserna OVID/MEDLINE och PubMed efter undersökningar om sömnapné vid njursvikt i olika stadier. Undersökningarna använde frågeformulär respektive polysomnografi eller liknande apparatur för att ställa diagnosen sömnapné.

Man fann 32 studier som inkluderat patienter med icke dialysberoende njursvikt. En sammanställning visade att 57 % av patienterna var drabbade av sömnapné. Analys av data från 91 studier med patienter i dialys visade att förekomsten var 49 %. Ett viktigt fynd var att studier som använde polysomnografi eller andra apparater för att ställa diagnosen fann högre förekomst av sömnapné än undersökningar som förlitade sig på frågeformulär.

Studiens slutsats blev att sömnapné är vanligt bland patienter med njursvikt och de i dialys och att frågeformulär underskattar förekomsten av sömnapné i denna patientgrupp. Fyndet visar att det finns behov av objektiva metoder för att ställa diagnosen sömnapné.

I diskussionen påpekar författarna att sömnapné har samband med ökad risk för kardiovaskulär sjukdom och mortalitet både för patienter med icke dialysberoende njursvikt och för patienter i dialys. Man nämner även att orsaken till den höga förekomsten av sömnapné vid njursvikt är okänd. Man anger ansamling av vätska och uremiska toxiner som möjliga förklaringar.

*Pisano A et al. Clin Kidney J 2024; 17: sfad179. DOI: <https://doi.org/10.1093/ckj/sfad179>*

### Rak eller knorrad PD-kateter?

PD-kateterns utseende är ett återkommande diskussionsämne – ska änden vara rak eller knorrad? Tanken med den knorrade katetern var att den skulle hålla sig bättre på plats nere i lilla bäckenet och på så vis minska risken för utflödesobstruktion. Studier har dock mestadels visat motsatt resultat, dvs att rak kateter fungerar bättre. (Se Nefromedia 2020 vol 9 nr 2 sid 4).

Nu har en kinesisk forskargrupp analyserat frågan. Litteratursökning utfördes via engelskspråkiga och kinesiska databaser och man identifierade tio randomiserade studier som uppfyllde de fastställda kvalitetskriterierna. Studierna omfattade 977 patienter varav hälften hade fått rak och hälften knorrad ände på PD-katetern. Man utförde en metaanalys där det viktigaste effektmåttet var hur många katetrar som blev dislocerade med utflödesobstruktion som följd.

Resultatet blev att 15 % av de knorrade katetrarna drabbades av dislokation jämfört med 8 % av de raka katetrarna. Skillnaden var statistiskt signifikant. Man jämförde också risken för reoperation, dvs kateterborttagning, och fann att risken var signifikant större att PD-katetrar med knorrad ände krävde reoperation.

Författarnas slutsats blev att raka PD-katetrar är bättre än knorrade om man vill undvika dislokation och utflödesobstruktion.

*Kommentar:* Man kan ifrågasätta studiens relevans eftersom en ny grupp PD-katetrar saknas i jämförelsen: självlokaliserande PD-katetrar, så kallade tungstenskatetrar. (Se Nefromedia 2017 vol 7 nr 5 sid 4 på: freseniusmedicalcare.s).

Zou et al. *Ther Apher Dial* 2023; 27: 937–948. DOI: <https://doi.org/10.1111/1744-9987.13996>

### Vitamin K minskar inte vaskulära förkalkningar vid njursvikt

Vaskulära förkalkningar, dvs arterioskleros, drabbar kärlväggen i artärer och arterioler. Patienter med njursvikt är hårt drabbade eftersom rubbningar i kalk-fosfatomsättningen bidrar till utveckling och progress av förkalkningar. För patienter med njursvikt finns det ett samband mellan förkalkningar och sämre prognos.

Kalk är röntgentätt och med röntgenundersökningar kan man följa utvecklingen av förkalkningarna och t ex bedöma effekten av en behandling.

Begreppet vitamin K omfattar en grupp vitaminer, t ex vitamin K<sub>1</sub> och vitamin K<sub>2</sub>. I kosten finns god tillgång på vitamin K<sub>1</sub> i t ex kål och bladgrönsaker och vitamin K<sub>2</sub> finns bland annat i kött, äggula och mejeriprodukter. Vitamin K<sub>3</sub> är en metabolit som bildas i kroppen.

Vitamin K är nödvändigt för karboxylering av proteiner i koagulations-systemet men även för karboxylering av matrix Gla-protein (MGP) som påverkar mineraliseringsprocesser.

MGP bildas i muskelceller i kärlväggen. Karboxylerat MGP binder kalciumjoner och motverkar på så sätt förkalkning. Nedsatt karboxylering av MGP resulterar i stigande nivå av underkarboxylerat MGP, som därför används som en markör för risken för vaskulär förkalkning. Såväl brist på vitamin K som njursvikt har samband med högre nivåer av underkarboxylerat MGP. För patienter med njursvikt och de i dialys leder brist på vitamin K till högre mortalitet. Mot denna bakgrund borde behandling med vitamin K kunna motverka vaskulära förkalkningar och förbättra prognosen för patienter med njursvikt. Så tycks det dock inte vara enligt en metaanalys.

En forskargrupp i Rumänien sökte i olika databaser efter studier om effekten av vitamin K vid njursvikt. Man fann elva randomiserade undersökningar med totalt 830 deltagare, varav de flesta behandlades med HD. I de olika studierna jämfördes vitamin K i olika doser eller med placebo.

Vitamin K-behandling, speciellt med vitamin K<sub>1</sub>, förbättrade vitamin K-depåerna och resulterade i lägre nivå av underkarboxylerat MGP. Mortalitet eller graden av kärlförkalkningar påverkades inte.

Författarna påpekar att vitamin K sänkte nivån av förkalknings-markören underkarboxylerat MGP och föreslår att nya välgjorda undersökningar genomförs för att klarlägga om vitamin K kan motverka vaskulära förkalkningar.

*Kommentar:* Brist på vitamin K är mycket sällsynt och i FASS finns inga perorala läkemedel med vitamin K – endast Inj Konaktion Novum som innehåller

all-rac-fytomenadion, dvs vitamin K<sub>1</sub>. Indikationen är reversering av anti-vitamin K-läkemedel såsom T Waran. I hälsokostbutiker och på nätet finns vitamin K i tablettform att köpa.

Andrian T et al. *Clin Kidney J* 2023; 16: 2738–2749. DOI: <https://doi.org/10.1093/ckj/sfad255>

### Värmeböljor ökar risken att drabbas av akut njursjukdom

Den globala uppvärmningen kan leda till fler och värre värmeböljor vilket ökar risken att drabbas av sjukdom. Av rapporten från ASN-kongressen i förra numret av Nefromedia framgick att värmeböljor har samband med ökad dödlighet både för patienter med kronisk njursjukdom och för dialyspatienter. Sambanden var särskilt tydliga vid hög ålder. En ny studie visar att höga temperaturer även ökar risken att behöva söka vård akut för njursjukdom.

En forskargrupp i USA undersökte sambandet mellan extremt höga temperaturer och besök på akutmottagningar för njursjukdom. I undersökningen ingick 1 114 322 personer som under åren 2005–2018 sökt vård på en akutmottagning i delstaten New York.

Extrem värme definierades som daglig temperatur högre än den 90:e percentilen för månaden. Med ledning av ICD-koder fastställdes om ett akutbesök orsakades av njursjukdom.

Med en avancerad statistisk metod kunde forskarna beräkna hur extrem värme påverkade sannolikheten för att ett besök på akutmottagningen hade njursjukdom som huvuddiagnos. Resultatet blev att risken var 1,7 % högre dagen efter debut av extrem värme och 3,1 % högre dagen därpå. Skillnaderna var statistiskt signifikanta. Även under de därpå följande dagarna noterades en ökad risk för att behöva uppsöka en akutmottagning för njursjukdom. Ju längre värmeböljan pågick desto högre var risken. Sambandet var tydligast under maj och september med upp till 5,1 % ökad risk för besök på akutmottagning för njursjukdom, medan siffrorna för sommarmånaderna var mellan 1,5 % och 2,7 %. Akut njurskada, njursten och urinvägsinfektion var de vanligaste diagnoserna.

Studiens slutsats blev följande: Exponering för extrem värme har ett signifikant samband med en dosberoende

ökning av risken för besök på akutmotagning för njursjukdom.

Qu Y et al. *Am J Kidney Dis* 2023; 81: 507–516. DOI: <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2022.09.005>

### Faktorer bakom försämrad livskvalitet vid njursvikt kan påverkas

Njursvikt leder till en påtagligt försämrad livskvalitet. Nu har en brittisk forskargrupp kartlagt vilka faktorer som orsakar försämringen och funnit att många av dem är möjliga att påverka.

I undersökningen med namnet *The National Unified Renal Translational Research Enterprise Chronic Kidney Disease (NURTuRE-CKD)* ingick 2996 deltagare med icke dialysberoende njursvikt. Vid studiens start insamlades uppgifter om bland annat sociodemografi, labvärden och kliniska data. För att kartlägga livskvalitet användes bland annat *Hospital Anxiety and Depression score (HADS)* och *EuroQol-5D*. Genom att analysera det omfattande materialet med avancerade statistiska metoder fann forskarna att följande faktorer hade samband med försämrad livskvalitet:

- Fetma (BMI över 30)
- Depression och oro
- Smärta
- Hb lägre än 100 g/l
- Låg muskelmassa.

Sambanden var statistiskt signifikanta. Rökning hade samband med försämrad egenvård och de som behandlades med prednisolon hade nedsatt förmåga att klara dagliga aktiviteter. Även polyfarmaci, definierat som tio eller fler läkemedel, hade samband med nedsatt livskvalitet. Behandling med RAS-blockad (ACE-hämmare eller ARB) hade samband med mindre problem med rörlighet och vanliga aktiviteter.

Forskarnas slutsats blev att många av de faktorer som leder till försämrad livskvalitet för patienter med njursvikt är möjliga att påverka.

*Kommentar:* Undersökningen NURTuRE-CKD har en hemsida ([nurturebio-bank.org](http://nurturebio-bank.org)) som tyder på att studien är en del i ett större projekt med syftet att kartlägga symtom och livskvalitet hos patienter med njursvikt i olika stadier.

Phillips T et al. *Clin Kidney J* 2024; 17: sfae010. DOI: <https://doi.org/10.1093/ckj/sfae010>

### Börja med PD – fortsatt med hem-HD

I förra numret av Nefromedia refererades en studie som visade att PD-patienter med otillräcklig dialyseffekt hade nytta av att stöttas med en HD-behandling per vecka. En ny studie visar att hem-HD är ett bra alternativ när en PD-patient måste byta behandling.

I Kanada innebär *Integrated Home Dialysis* att patienten startar med PD och sedan byter till hem-HD när PD inte ger tillräcklig effekt. Nu har resultaten av integrerad hem-dialys utvärderats.

I en registerstudie ingick alla patienter som under åren 2005 till 2018 startade med PD eller hem-HD i Kanada. Syftet var att jämföra patienter som startade med PD och senare övergick till hem-HD (PD+hem-HD) med de som startade med hem-HD som första behandling. Effektmåttan var mortalitet oavsett orsak samt övergång till annan dialysform, dvs HD på dialysmottagning eller PD.

Forskarna fann 163 patienter som efter 1,9 år i median i PD bytte till hem-HD och 711 patienter som startat njurersättande behandling med hem-HD. Forskarna analyserade data med olika statistiska modeller. Den ena visade likartade resultat för patienter som startat med hem-HD och de som behandlats med PD+hem-HD.

Med en annan statistisk metod fann man att gruppen PD+hem-HD hade lägre risk för mortalitet eller övergång till annan dialysform jämfört med patienter som startat med hem-HD som första behandling.

Forskarna skriver att resultaten ger stöd för användning av integrerad hem-dialys för patienter som påbörjar njurersättande behandling.

Desbiens L-C et al. *Am J Kidney Dis* 2024; 83: 47–57. DOI: [https://www.ajkd.org/article/S0272-6386\(23\)00779-5/fulltext](https://www.ajkd.org/article/S0272-6386(23)00779-5/fulltext)

- Stoppad RAS-blockad förbättrar inte sviktande njurfunktion – men är det skillnad mellan ACE-hämmare och ARB?
- Sänker renal denervering högt blodtryck även vid njursjukdom?

Det finns två Kort rapport Extra att läsa i Nefromedia 2024 vol 11 nr 2 sid 8 på: [freseniusmedicalcare.se](https://www.freseniusmedicalcare.se)

*Fortsättning: Apati*

### Leder apati till sämre följsamhet?

Hur apati leder till sämre prognos är således inte känt. Som nämnts ovan kan apati ha samband med sämre följsamhet till råd och rekommendationer. I studien om apati hos patienter i dialys framgår inte dödsorsakerna. Övervätskning är en känd riskfaktor för mortalitet och man kan spekulera om att patienter med apati är mindre benägna att följa råden om vätske-restriktion.

Apati kan även ha samband med lägre fysisk aktivitet och bristande intresse att följa råd om träning och nutrition. Ytterligare en möjlig förklaring är att patienter med apati kan välja att upphöra med dialysbehandlingen.

### Apati – vanligt men förbiset

Apati är således vanligt bland patienter både på njursviktsmottagningen och på dialysmottagningen, men tillståndet har sällan uppmärksamats. Ett första steg kan vara att, med respekt för patientens integritet, få en uppfattning om livssituationen. Om patienten saknar glädjeämnen i livet är det svårt att hjälpa honom eller henne. Om apatin däremot orsakas av tilltagande trötthet och fysisk försämring skulle förbättrad nutrition och fysisk träning kunna få patienten att känna att krafterna återkommer, vilket skulle kunna lindra apatin.

### Hur bemöter vi en patient med apati?

Hur bör vi bemöta en patient med apati som inte följer råd och rekommendationer? Och vad gör vi om patienten med apati vill avstå från att starta dialys eller upphöra med påbörjad behandling? För alla yrkesgrupper inom njursjukvården finns det många obesvarade frågor om hur vi bör bemöta en njursjuk medmänniska med symtom på apati.

1. Voorend C et al. *Am J Kidney Dis* 2024; 83: 162–172. DOI: <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2023.07.021>

2. Burrows B et al. (*Ledare*) *Am J Kidney Dis* 2024; 83: 133–135. DOI: <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2023.10.004>

3. Bossola M et al. *Ther Apher Dial* 2022; 26: 932–940. DOI: <https://doi.org/10.1111/1744-9987.13784>

4. Fang Y et al. *Psychiatry* 2023; 14. DOI: <https://doi.org/10.3389/psyt.2023.1007977>

# Framtidens transplantationer: Njurar odlade i gris eller bioartificiella organ?

En intensiv kapplöpning pågår i världen för att lösa bristen på organ för transplantation. Blir det njurar från genmodifierade grisar, mänskliga njurar som utvecklats i laboratorier eller bioartificiella organ som kommer att revolutionera njursjukvården? Nefromedias redaktör spanar in i framtiden.

För drygt 30 år sedan spirade förhoppningarna om att bristen på njurar för transplantation skulle lösas med organ från grisar, dvs xenotransplantation. Men grisenjuren uppfattas som en främmande vävnad av mottagarens immunsystem, vilket resulterar i rejektion. För att minska denna risk används nu genetiskt manipulerade grisar som donatorer.

Flera forskargrupper arbetar med experiment där njurar från genmodifierade grisar transplanteras till hjärndöda patienter som vårdas i respirator på IVA. Grisenjuren opereras sedan ut och undersöks, t ex beträffande tecken till rejektion.

## Fransk forskargrupp

En forskargrupp i Frankrike har nu gjort en omfattande kartläggning av det immunologiska svaret i grisenjurar som varit transplanterade till människa.<sup>1</sup> Artikelns titel är *Immune response after pig-to-human kidney xenotransplantation: a multimodal phenotyping study*.

Forskarna fann tidiga tecken på antikroppsmedierad rejektion karakteriserad av mikrovaskulär inflammation vilket sågs främst i glomerulus. Bland övriga fynd fanns aktivering av makrofager, endotelceller och komplement. Författarna skriver att trots avsaknad av hyperakut rejektion tyder fynden på förekomst av antikroppsmedierad avstötning vid transplantation från gris till människa.

Fyndet tyder på att det kan komma att dröja länge innan transplantation av njurar från genetiskt modifierade grisar kan bli verklighet. Nya immunhämmande läkemedel kan behöva utvecklas för att motverka rejektion av grisenjurar.

## Mänsklig njure odlad i gris

Förra året spreds en nyhet över världen: Kinesiska forskare hade lyckats få mänsklig vävnad att tillväxa i livmodern på en sugga. Metoden innebär att genförändrade grisembryon och mänskliga stamceller implanteras i grisarnas livmoder. Efter en månad hade grisfostren utvecklat njurar med mänskliga egenskaper.

## Njurar odlade i laboratorium

Om en hel människa kan utvecklas ur en äggcell och en spermie borde det vara möjligt att skapa en njure i laboratorium. Med studier i embryologi har man funnit en ansamling av celler kallad metanefriskt rudiment, som under fosterstadiet utvecklas till njurar. I en artikel med titeln *Growing a new human kidney* beskrivs bland annat hur så kallade pluripotenta stamceller kan omvandlas till njurvävnad.<sup>2</sup> Förhoppningen är att i framtiden kunna odla mänskliga njurar i laboratorium.

## 3D-bioprinting och bioartificiella njurar

Ett företag i USA arbetar med det som kallas *sacrificial writing in functional tissue* (SWIFT). Metoden möjliggör framställning av vaskulariserad njurvävnad med hjälp av multimateriell 3D-bioprinting. Om, och i så fall när, metoden kan framställa njurar som kan användas för transplantation är svårt att förutsäga.

Forskning pågår med målet att skapa en konstgjord njure som kan opereras in i kroppen. Ett exempel är en apparat som bygger på principen att efterlikna den mänskliga njuren. Blodet cirkulerar genom apparaten med hjälp av kroppens normala blodtryck. Silikonmembran med mikroskopiska hål fungerar som glomerulus och det ultrafiltrat som bildas går vidare till en "bioreaktor"

med odlade tubulusceller som återvinner det som kroppen behöver. Implanterbara bioartificiella njurar har prövats i djurstudier. Enligt företagets hemsida ([pharm.ucsf.edu/kidney](http://pharm.ucsf.edu/kidney)) ska apparaten kunna fungera utan antikoagulation.

Det kan vara svårt att få anastomoser mellan blodkärl och det främmande materialet i en apparat att fungera. Det är oklart vilken roll den bioartificiella njuren kommer att få i framtiden.

## Vad kommer att ersätta dialys?

Dialys i form av HD tre gånger per vecka kräver resor till och från en dialysmottagning och är dessutom en ofysiologisk behandling. Ansamlingen av uremiska toxiner och av vätska som kräver ultrafiltration leder till ökad sjuklighet och dödlighet.

Allt talar för att vi i framtiden kommer att ha ett eller flera alternativ till dialys, sannolikt i form av njurar med mänskliga egenskaper framställda i laboratorier eller odlade i djur. Om dessa organ dessutom saknar antingen skulle de kunna transplanteras utan att mottagaren behöver behandlas med immunhämmande läkemedel. Eller blir lösningen på problemet med kronisk njursvikt en innovation som vi idag inte ens kan göra oss en föreställning om?

## Dialys 1962–2062

Världens första dialysmottagning, Artificial Kidney Center, öppnade 1962 i Seattle i USA. Kommer vi år 2062 att betrakta dialys som en 100 år lång parentes i medicinhistorien? Kanske har vi då en i stort sett obegränsad tillgång till njurar för transplantation eller njurersättande apparater. De lokaler som tidigare inhytte dialysmottagningar används kanske då för andra ändamål. Frågan är inte om, utan när, dialysmottagningarna kan börja avvecklas.

1. Loupy A et al. *Lancet* 2023; 402: 1158–1169. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(23\)01349-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(23)01349-1)

2. Woolf A. *Kidney Int* 2019; 96: 871–882. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.kint.2019.04.040>

# Kort rapport

## Extra

### Stoppad ACE-hämmare eller ARB bättrar inte sviktande njurfunktion

När en patient påbörjar behandling med RAS-blockad, dvs ACE-hämmare eller angiotensinreceptorblockerare (ARB), noteras ofta en initial sänkning av njurfunktionen. Det anses bero på att RAS-blockaden leder till en vidgning av de post-glomerulära (efferenta) arterioler och därmed lägre blodtryck i glomerulus. Utsättning av RAS-blockad borde teoretiskt ge en tillfällig förbättring av njurfunktionen och många njurläkare har haft som vana att sänka dosen eller helt sätta ut ACE-hämmare eller ARB när patienten närmar sig dialys – i tron att detta leder till en förbättrad njurfunktion så att starten av dialys kan skjutas upp. Men är det så? Tidigare undersökningar i ämnet har kommit till motstridiga resultat.

STOP-ACEi var en öppen multicenterstudie utförd i Storbritannien i vilken patienter med svår njursvikt randomiserades till att sätta ut eller fortsätta med RAS-blockad. I den ursprungliga studien fann man att utsatt RAS-blockad inte förbättrade sviktande njurfunktion. I en efteranalys har forskargruppen nu undersökt om resultaten skilde sig mellan ACE-hämmare och ARB.

För att ingå i studien skulle patienterna ha eGFR lägre än 30 ml/min och en årlig nedgång av eGFR med 2 ml/min eller mer under de två föregående åren samt ha haft behandling med ACE-hämmare eller ARB under mer än sex månader.

Uppföljningstiden var tre år och det primära effektmåttet var förändring av eGFR och bland de sekundära effektmåtten fanns tid till utveckling av terminal njursvikt samt ett sammansatt effektmått bestående av mer än 50 % minskning av njurfunktionen, start av njurersättande behandling, sjukhusvård, hjärt-kärlsjukdom och mortalitet.

De 403 deltagarnas ålder var drygt 60 år i medeltal och eGFR var cirka 18 ml/min. Av patienterna behandlades 222 med ACE-hämmare och 181 med ARB. Hälften av deltagarna randomi-

serades till fortsatt RAS-blockad och för de övriga stoppades behandlingen.

Efter tre år var eGFR 10,4 ml/min hos patienter som stoppat ACE-hämmare och 12,0 bland dem som fortsatte med ACE-hämmare. För de med ARB var motsvarande siffror 9,7 respektive 10,2 ml/min. Man fann att fler patienter som satte ut ACE-hämmare progredierade till terminal njursvikt jämfört med de som fortsatte med behandlingen. Detta samband noterades inte för deltagare med ARB, men författarna påpekar att antalet patienter var lågt och att fyndet är osäkert. Beträffande hjärt-kärlsjukdom drabbades 22 deltagare som slutat med ACE-hämmare av 46 kardiiovaskulära händelser och bland dem som fortsatte med ACE-hämmare drabbades 29 deltagare av 50 händelser. I gruppen med ARB fann man liknande resultat. Det var inga skillnader i risken för olika typer av kardiiovaskulära sjukdomar mellan de som hade behandlats med ACE-hämmare eller ARB.

Slutsatsen av efteranalysen av STOP-ACEi blev att resultatet ger stöd för fortsatt behandling med ACE-hämmare eller ARB vid svår njursvikt. Man tillägger att nya prospektiva och randomiserade undersökningar bör genomföras.

*Bhandari S et al. Kidney Int 2024; 105: 200–208. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.kint.2023.09.012>*

### Renal denervering sänkte blodtrycket även för patienter med njursjukdom

För 75 år sedan fanns inga läkemedel mot högt blodtryck. Utvalda patienter kunde erbjudas splanknektomi, ett kirurgiskt ingrepp som innebar att de sympatiska nerverna till njurarna avlägsnades i blodtryckssänkande syfte. Behandlingsprincipen väcktes till liv när kateterburen renal denervering med radiovågor lanserades 2009. Resultaten i de första studierna vara positiva men sedan kom studien Symplicity HTN-3 med slutsatsen att metoden saknade effekt. Det negativa resultatet ifrågasattes dock, bland annat eftersom Symplicity HTN-3 delvis var utförd på centra i USA med bristande erfarenhet av att katetrisera njurartärer.

SPYRAL HTN-OFF MED var en sham-kontrollerad undersökning som inkluderade patienter med måttligt förhöjt blodtryck som inte behandlades med antihypertensiva läkemedel. Studien visade att renal denervering hade blod-

tryckssänkande effekt. Samma slutsats kom SPYRAL HTN-ON MED till. Den studien omfattade 80 patienter med resistent hypertoni. Alla genomgick renal angiografi. I 38 fall blockerades njurarnas nerver och 42 deltagare utgjorde kontrollgrupp i vilken ingen denervering utfördes. Efter 24 och 36 månader var blodtrycket lägre i den aktiva gruppen.

Renal denervering har således blodtryckssänkande effekt – men gäller detta även patienter med njursjukdom?

En forskargrupp i Tyskland följde 174 patienter som genomgått renal denervering på grund av hypertoni. Effektmåtten var eGFR och blodtryck mätt både på mottagning och ambulatoriskt under 24 timmar. Uppföljningen skedde efter 6 och 12 månader.

Definitionen för njursjukdom var känd diagnos och/eller eGFR 15–59 ml/min och/eller albuminuri. Patienter med njursjukdom hade eGFR 59 ml/min i genomsnitt och 38 % hade eGFR under 45 ml/min. För deltagare utan njursjukdom var eGFR 87 ml/min i medeltal.

Renal denervering sänkte blodtrycket efter 6 och 12 månader i bägge grupperna. Exempelvis var systoliskt och diastoliskt blodtryck mätt på mottagning 15 respektive 6 mm Hg lägre efter 12 månader i gruppen med njursjukdom. Det var inga skillnader beträffande den blodtryckssänkande effekten mellan patienter med och utan njursjukdom och man fann inga signifikanta förändringar i eGFR under uppföljningstiden.

Slutsatsen blev att renal denervering är en effektiv och säker behandling vid hypertoni och njursjukdom.

*Günes-Altan M et al. Clin Kidney J 2024; 17: sfad237. DOI: <https://doi.org/10.1093/ckj/sfad237>*