

NEFROMEDIA

Vol 8

2019

Nr 7

Nefromedia är en tidskrift om dialys och njursjukvård, utgiven av Fresenius Medical Care Sverige AB. Refererade artiklar är publicerade i erkända internationella medicinska facktidskrifter.



Tankeförmåga och minne försämras under HD ♦ Rapport från EDTA
Är vegetarisk kost bra vid njursvikt? ♦ Mycket är oklart om IgA-nefropati
Start av dialys med HD två eller tre gånger per vecka? ♦ Fråga om energi

Rapport från årets ERA-EDTA-kongress

Korrigerig av acidosis vid icke dialysberoende njursvikt ger bättre bevarad njurfunktion, ett "skörhets-index" kan identifiera vilka äldre patienter som inte har nytta av dialys och intravenöst järn ökar inte risken för infektioner. Många intressanta studier presenterades på ERA-EDTA:s kongress. Gregor Guron och Stefan Jacobson rapporterar från Budapest.

Årets möte med ERA-EDTA hölls i Budapest, en vacker stad vid Donau, fylld med historia, vackra byggnader och många restauranger. Kongressbyggnaden låg utanför staden och dit tog man sig i värmen med tunnelbana och buss, vilket inte alltid var enkelt.

Linagliptin minskade inte kärlsjukdom

Vid "Late breaking trials" presenterades flera intressanta undersökningar. CAR-MELINA-studien undersökte effekten av DPP-4-hämmaren linagliptin (T Glyxambi, T Jentadueto, T Trajenta) vid typ 2-diabetes. Deltagarna hade njursvikt i stadium 1-4, dvs eGFR ner till 15 ml/min och proteinuri, även med nefrotiskt syndrom.

I studien screenades drygt 12 000 patienter varav 3 494 randomiserades till linagliptin 5 mg/dag och 3 485 fick placebo. Linagliptin gavs utöver standardbehandling. Andra diabetesmediciner såsom insulin kunde också läggas till utifrån behov.

De kardiovaskulära effekterna av linagliptin vid typ 2-diabetes har nyligen publicerats

(JAMA 2019; 321: 69-71). I den analysen fann man ingen skillnad mellan linagliptin och placebo vad avser kardiovaskulär sjukdom.

I den sekundära analysen som nu presenterades fokuserade man på njurfunktion hos patienter med normoalbuminuri (20%), mikroalbuminuri (42%) eller makroalbuminuri (38% av deltagarna). Av de sistnämnda hade 10% nefrotiskt syndrom. Man fann ingen signifikant skillnad i kardiovaskulära effektmått eller mortalitet mellan linagliptin och placebo. Inte heller fann man skillnader vad avser effekt på njurfunktion. Graden av albuminuri minskade signifikant mer med linagliptin jämfört med placebo och HbA_{1c} var signifikant bättre. Det var inga skillnader i förekomst av hypoglykemi eller allvarliga biverkningar, men patienter med nefrotiskt syndrom hade fler biverkningar av linagliptin än de som inte hade nefrotiskt syndrom.

Sammanfattningsvis visar denna stora välgjorda studie av patienter med typ 2-diabetes och proteinuri att behandling med linagliptin under två år inte minskar risken för kardiovaskulära händelser, hjärtsvikt, njurfunktionsförsämring eller mortalitet jämfört med placebo. Studien visar dock att linagliptin är en säker behandling som tolereras väl av patienter med typ 2-diabetes med njurfunktionsnedsättning.

Effekter av högre standardbikarbonat

En undersökning som visade intressanta effekter var en multicenterstudie i vilken man randomiserade patienter till behandling med natriumbikarbonat och ett högre standardbikarbonat. När njurfunktionen sjunker minskar njurarnas förmåga att utsöndra syror vilket leder till en metabolisk acidosis och därmed ökad risk för fortsatt njurfunktionsförsämring och insulinresistens, påverkan på muskler och benmineralisering samt ökad mortalitet. Riktlinjer rekommenderar att acidosis korrigeras med bikarbonat, men det saknas stora studier av effekten på njurfunktion, skelettmuskulatur och överlevnad.

I studien UBI (Use of Bicarbonate in chronic renal Insufficiency) ingick patienter med GFR under 60 ml/min och metabolisk acidosis från tio njurmedicinska kliniker i Italien. De randomiserades till natriumbikarbonat eller standardbehandling. Inklusionskriterierna ingick att patienterna skulle vara över 18 år, ha CKD stadium 3-5 och ett standardbikarbonat mellan 18 och 24 mmol/l.

Studien var öppen, både patienter och läkare visste om patienterna fick natriumbikarbonat eller ej. Patienterna randomiserades till att antingen få standardbehandling eller behandling med natriumbikarbonat med standardbikarbonat 24-28 mmol/l som mål. Natriumbikarbonat gavs två gånger per dag och dosen ökades succesivt tills dess patienterna nådde målet. Totalt randomiserades 795 patienter och i den slutliga analysen ingick 376 patienter som behandlats med natriumbikarbonat och 364 som fick standardbehandling. Åldern i grupperna var densamma och det var inte heller några väsentliga skillnader i blodtryckskontroll och förekomst av andra sjukdomar. Vid studiens start var standardbikarbonat 21,4 mmol/l i standardgruppen och 21,7 mmol/l i aktiv grupp. Dosen natriumbikarbonat var 6 gram/dag i genomsnitt.

Lägre risk för dubblerat s-kreatinin

Under den tre år långa uppföljningstiden fann man en signifikant lägre risk för dubblerat s-kreatinin (dvs cirka halverad njurfunktion) i gruppen som behandlades med natriumbikarbonat jämfört med standardbehandling. Skillnader mellan grupperna var så stora som 64% lägre risk för halverad njurfunktion. Man fann också signifikant lägre risk för start av dialys. Även mortaliteten var lägre i gruppen som fick natriumbikarbonat liksom antalet sjukhusvistelser och sjukhusdagar.

Eftersom patienter som får höga doser natrium också har risk att utveckla hypertoni undersöktes även effekten på blodtrycket. Man fann inga signifikanta förändringar i systoliskt eller diastoliskt blodtryck hos de som fick natriumbikarbonat. Ett förvånande fynd var att 24-timmars utsöndring av natrium i urinen inte ökade signifikant hos de patienter som fick natriumbikarbonat.

Studien har flera styrkor i och med att den är stor och randomiserad och att uppföljningstiden var lång. Det faktum att både läkare och patient kände till behandlingen är naturligt



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

Ansvarig utgivare: VD Fredrik Gustafsson
Redaktör: Dr Nils Grefberg
Redaktion: Prof Stefan H Jacobson
 Adj prof Gregor Guron
 Dr Mattias Tejde
 Leg. sjuksköterska
 Eva Ingvarsdotter Larsson
 Fresenius Medical Care
 Sverige AB
 Box 548
 S-192 05 Sollentuna
Telefon: 08-594 77 600
Fax: 08-594 77 620
Epost: sverige@fmc-ag.com
Hemsida: freseniusmedicalcare.se
 ISSN-1652-2710 Digital Center AB 2019

vis en svaghet. Dock var det så att de patienter som lottades till standardbehandling också i viss mån fick natriumbikarbonat för korrigerande av grav acidosis, ett faktum som i så fall skulle tala för mindre skillnader mellan behandlingsgrupperna.

Man sammanfattade att korrigerande av acidosis med natriumbikarbonat är säkert och att det minskar risken för progress av njursvikt och mortalitet i CKD stadium 3–5.

Index kan identifiera sköra patienter

Under senare år har man allt oftare diskuterat hur äldre, sköra och multisjuka patienter med kronisk njursvikt bör behandlas. Det finns studier som visar att behandlingsresultaten för dessa patienter är lika bra och ibland till och med bättre om de får så kallad "aktiv konservativ uremivård" i stället för dialys. Man har noterat att de äldre och multisjuka som progredierar långsamt mot njursvikt i slutstadiet är en grupp i vilken man i större omfattning skulle kunna individualisera behandlingen och att patienten skulle kunna välja ett av två likvärdiga behandlingsalternativ.

Forskargrupper från England har varit särskilt aktiva inom detta område. Nyligen har ett elektroniskt "frailty index" (eFI) utvecklats och visats kunna förutsäga mortalitet hos sköra patienter på sjukhem i England. Instrumentet är idag fritt tillgängligt för husläkare.

Från en region i England insamlades journaldata från 1998 för 492 dialyspatienter med en medelålder på 59 år och med längsta uppföljningstid på 18 år. Under uppföljningstiden avled 267 patienter och mediantiden till död var 5,8 år efter start av dialys. När "frailty index" inkluderades i en multivariat analys fann man ett starkt samband mellan parametrarna i eFI och risk för mortalitet. Man sammanfattade att eFI kan vara ett viktigt redskap för att bedöma prognosen för patienter med dialys. Longitudinella studier av sköra och multisjuka njurpatienter bedömda med eFI pågår i England.

Intravenöst järn ökar inte infektionsrisk

PIVOTAL-studien presenterades på ASN 2018 (se referatet i Nefromedia vol 8 nr 4 sid 10 på www.freseniusmedicalcare.se). I den randomiserades 2 141 dialyspatienter till behandling antingen med hög dos järn; 400 mg/mån med maximal nivå av ferritin på 700 µg/l och/eller TSAT under 0,40 eller till låg dos järn; 0–400 mg/månad. Vid årets EDTA presenterades sekundära effektmått bestående av incidens av infektion, sjukhusvård på grund av infektion och mortalitet på grund av infektion. Resultatet har emottetts

med intresse eftersom man förknippar järnbehandling med ökad risk för infektioner.

Studien visade inget samband mellan hög dos eller låg dos järn vad beträffar risk för infektioner och risk för mortalitet på grund av infektioner. Man fann en signifikant ökad risk för kardiovaskulär händelse hos patienter som under de föregående 30 dagarna vårdats för infektion. På samma sätt fann man ett samband mellan tidigare infektion och sjukhusvård på grund av infektion. Dock fann man inget samband mellan dosen järn och risk för infektion i någon av grupperna och heller inte något samband mellan nivån av s-ferritin och TSAT och risken för infektion.

Spelar kalium i kosten någon roll?

Sedan länge används dietrestriktioner för att motverka hyperkalemi vid njursvikt. Sambandet mellan intag av olika födoämnen och förekomst av hyperkalemi är dock oklart. I en studie från Brasilien samlade man information om födointaget under tre dagar i samband med ett besök hos dietist. Hyperkalemi definierades som s-kalium över 5 mmol/l. I studien ingick 96 patienter med eGFR 18 ml/min i medeltal, varav 60 hade normalt kalium och 36 hade hyperkalemi. Medelåldern var 67 år, 52 % var män, 33 % hade diabetes, medel-BMI var 26 och 15 % hade eGFR under 15 ml/min.

I studien kunde man inte finna något samband mellan hyperkalemi och kaliumintag i kosten eller intag av frukt, grönsaker och andra födoämnen associerade med högt kalium. Patienter med diabetes hade högre risk för hyperkalemi liksom de med lägre serumkalcium.

De restriktioner vi ibland ger patienterna, t ex minskat intag av nyttigt vegetarisk kost, för att undvika hyperkalemi kan således vara verkningslösa och kan behöva omprövas, särskilt som många av dessa produkter har positiva effekter på hälsan.

Tablett eller injektion mot renal anemi?

Daprodustat är en Hypoxia-Inducible Factor (HIF)-Prolyl hydroxylas-inhibitor (PHI) som ökar den endogena produktionen av erythropoietin, på samma sätt som vid syrebrist hos friska personer. Det är en av fem olika typer HIF-stabiliserare som prövas i fas 3-studier.

Tidigare studier har visat att HIF-stabiliserande behandling ökar Hb både hos predialyspatienter och dialyspatienter. Förutom att upprätthålla adekvat EPO-produktion medför behandlingen också en förbättrad järnmetabolism och lägre nivåer av hepcidin. Behandling med HIF stabilisatorer vid

renal anemi har visat sig fungera väl även hos patienter med samtidig inflammatorisk sjukdom.

En studie från Japan jämfördes daprodustat med epoetin beta (Inj Mircera) i en randomiserad och kontrollerad öppen undersökning som pågick under ett år. Både patienter som tidigare haft och de som inte haft behandling med erythropoesstimulerande läkemedel (ESL) deltog i studien. Patienterna skulle ha njursvikt i stadium 3–5 och Hb 80–110 g/l om de inte tidigare behandlats med ESL och Hb 90–130 g/l för dem som haft ESL. De skulle också ha ferritin över 100 ng/ml eller TSAT högre än 20 %. Det primära effektmåttet var Hb 110–130 g/l efter 40–52 veckors behandling med daprodustat respektive epoetin beta. Totalt randomiserades 299 patienter och 149 av dem fick daprodustat i tablettform och 150 fick injektioner med epoetin beta varannan till var 4:e vecka. Medelåldern i bägge grupperna var cirka 70 år och cirka två tredjedelar var män. Majoriteten hade CKD stadium 4–5 och knappt 60 % av deltagarna i bägge grupperna hade tidigare haft behandling med ESL.

Studien visade att med daprodustat nås samma Hb-nivåer, cirka 120 g/l, som med epoetin beta. Av patienterna med daprodustat nådde 92 % målnivån för Hb under vecka 40 till vecka 52. Under behandling med daprodustat sjönk nivåerna av ferritin, TSAT och hepcidin, vilket indikerar en förbättrad järnomsättning. Det var ingen skillnad i andelen patienter som hade peroral järnbehandling och inte heller någon skillnad i doser av järn.

Studien visar att daprodustat i tablettform har samma effekt som injektioner med epoetin beta för att uppnå en Hb-nivå mellan 110 och 130 g/l hos patienter med CKD stadium 3–5. Att ferritin, TSAT och hepcidin sjönk indikerar ett förbättrat järnutnyttjande och minskande järnförråd. Det var ingen skillnad i biverkningar och daprodustat tolererades väl.

Njursvikt och kotkompression

Ofta förbises förekomst av kotkompressioner hos patienter med kronisk njursvikt och dialys. Även odiagnostiserade kotfrakturer påverkar både fysisk kapacitet och livskvalitet samt har samband med ökad risk för mortalitet.

Prevalensen och incidensen av kotfrakturer och kotkompressioner hos patienter med kronisk njursvikt är okänd.

- Referatet fortsätter på sid 8.

Kort rapport

Dialysstart med HD två gånger per vecka gav bättre bevarad restnjurfunktion

Trots att dialys har funnits i mer än 50 år råder det ingen enighet om huruvida behandlingen bör påbörjas med tre dialyser per vecka eller "mjukstarta" med HD två gånger per vecka. Nu har forskare vid en brittisk universitets-klinik jämfört de två metoderna.

Undersökningen är en retrospektiv analys av patienter som startat HD vid den aktuella kliniken under 20 års tid. Av dessa behandlades 154 patienter med två dialyser per vecka i minst tre månader under det första året efter start av dialys. De jämfördes med 411 patienter som behandlades med tre dialyser per vecka från start. Jämfört med dem med tre dialyser per vecka från start var patienterna i gruppen med två behandlingar per vecka yngre (59 år jämfört med 62 år i genomsnitt), oftare kvinnor, hade lägre vikt och mindre förekomst av diabetes och perifer kärlsjukdom.

Restnjurfunktionen mätt som ureaclearance var något över 5 ml/min vid dialysstart och skilde sig inte mellan grupperna. För de som startade med två dialyser per vecka undersöktes restnjurfunktionen varje månad och behovet av att öka antalet dialyser till tre per vecka bedömdes.

I en statistisk modell som tog hänsyn till övrig sjuklighet fann man inga skillnader mellan gruppen med två respektive tre dialyser per vecka beträffande s-kalium, s-fosfat eller Kt/V. Patienter som startade med tre dialyser per vecka hade större förlust av restnjurfunktion än de som startade med två dialyser per vecka. Överlevnaden, beräknad med hänsyn till ålder och övriga sjukdomar, var bättre i gruppen som startade med två dialyser per vecka.

Slutsatsen blev att start av dialys med två behandlingar per vecka är säkert och har samband med bättre bevarad restnjurfunktion och lägre mortalitet. Man påpekar att randomiserade studier behöver genomföras.

Kommentar: En intressant undersökning som dock bör tolkas med försiktighet

eftersom den är en retrospektiv observationsstudie. Forskarna skriver att överlevnaden beräknades med hänsyn tagen till ålder och övriga sjukdomar. Trots det finns möjligheten att det var "friskare" patienter som valdes ut för start med två dialyser per vecka och att de som uppfattades som "sjukare" behandlades med tre dialyser per vecka från start.

Källa: Kamal R M K et al. Nephrol Dial Transplant 2019; 34: 1017–1025.

Många frågetecken omger IgA-nefropati trots 50 års forskning

IgA-nefropati (IgAN) är den globala nefrologins sorgebarn. Trots att sjukdomen är den vanligaste inflammatoriska njursjukdomen och orsakar många fall av terminal njursvikt är patogenesen höljd i dunkel och specifik terapi saknas.

Världens ledande experter inom området träffas regelbundet och det senaste mötet om IgAN var det 15:e i ordningen och hölls i Buenos Aires i september 2018. Det innebar att IgAN-forskarna kunde fira sjukdomens 50-årsjubileum. Det var nämligen 1968 som Jean Berger och medarbetare först beskrev njurinflammationen med deposition av immunglobulin A, en sjukdom som under de första åren kallades Morbus Berger. En rapport från mötet om IgAN har nu publicerats.

Rapporten bekräftar att patogenesen för IgAN fortfarande är okänd, trots fem decenniers forskning. En av de frågor som diskuterades var om IgAN är en enhetlig sjukdom eller om det rör sig om flera olika tillstånd som har deposition av immunglobulin A som gemensam nämnare.

Biomarkörer är av stort intresse vid diagnostik av njursjukdomar. Nyligen visade en stor undersökning att njurbiopsi inte längre behövs för att ställa diagnosen membranös nefropati om patienter med typisk klinisk bild uppvisar PLA₂R-antikroppar (se referat från EDTA i detta nummer av Nefromedia på www.freseniusmedicalcare.se). Vad beträffar IgAN diskuteras flera olika biomarkörer, t ex Gd-IgA1-specifika autoantikroppar, men ingen av dessa räcker för diagnos. Njurbiopsi krävs fortfarande.

Vid diskussioner om behandling av IgAN slog man fast att understödande terapi i form av ACE-hämmare eller

ARB samt hälsosamma levnadsvanor förblir basen i omhändertagandet. Detta gäller oavsett kliniska symtom, fynd i njurbiopsin och svårighetsgraden av proteinuri. Vad beträffar steroider visade studierna STOP-IgAN och TESTING att höga kortisondoser minskade graden av proteinuri, men att detta gav så allvarliga biverkningar att behandlingen inte kan rekommenderas. Detsamma gäller för cyklofosamid (T Sendoxan). Fiskolja lanserades vid mitten av 1990-talet som behandling av IgAN, men denna terapi nämns inte i rapporten från mötet.

Den typiska kliniska bilden vid IgAN innefattar förvärrad hematuri och proteinuri i samband med halsinfektioner. Detta har fått många njurläkare att rekommendera tonsillektomi vid recidiverande halsinfektioner hos patienter med IgAN. Även värdet av detta diskuterades på mötet, med slutsatsen att det saknas vetenskapligt stöd för att rekommendera tonsillektomi.

Under rubriken framtida terapier nämndes behandlingar som riktar sig mot lymfvävnaden i tunntarmens mukosa i form av peroralt kortison i slow releaseberedning. En annan ny behandlingsprincip är komplement-hämning och en tredje möjlig terapi är tyrosinkinashämmare.

Rapporten från IgAN-mötet visar således att patogenesen är lika oklar idag som för 50 år sedan. Njurbiopsi krävs för diagnos och ACE-hämmare är den enda rekommenderade läkemedelsbehandling.

Källa: Trimarchi H et al. Kidney Int 2019; 95: 750–756.

ABO-inkompatibel njurtransplantation gav sämre resultat

Under många år var oförenliga blodgrupper ett absolut hinder för transplantation med en närstående som givare. Om patienten med njursvikt t ex hade blodgrupp A och ett donationsvilligt syskon hade blodgrupp B fanns ingen möjlighet till transplantation. Det var först under 1990-talet som man fann en lösning på problemet, nämligen att med immunadsorption minska nivåerna av blodgruppsantikroppar i mottagarens serum och sedan ge kraftfull immunhämning efter transplantationen för att minska bildningen av nya antikroppar. Men blodgrupperna förblir oförenliga och högre doser av

immunhämmande läkemedel leder till ökad risk för allvarliga biverkningar, t ex svåra infektioner. En metaanalys publicerad i *The Lancet* visar nu att blodgrupps-inkompatibel njurtransplantation ger sämre resultat än blodgruppsförenlig transplantation.

Genom sökning i olika databaser identifierade forskarna alla undersökningar som jämförde blodgrupps-inkompatibel och kompatibel njurtransplantation och som hade en uppföljningstid på minst ett år. Effektmåtten var total mortalitet och graft-överlevnad.

Av 1 264 undersökningar kunde 40 ingå i analysen. De flesta patienterna hade inkluderats i studierna under 2000-talets första decennium. Av 65 063 patienter som njurtransplanterats hade 7 098 genomgått blodgrupps-inkompatibel transplantation.

Mortaliteten efter 1, 3 och 5 år var signifikant högre bland patienter som genomgått inkompatibel transplantation. Graft-överlevnaden var signifikant lägre ett och tre år efter blodgrupps-inkompatibel transplantation jämfört med blodgruppsförenlig transplantation, men efter fem år fanns det ingen skillnad. Det var ingen skillnad i mortalitet mellan de båda grupperna efter åtta år.

Forskarnas tolkning av resultaten blev följande: Trots förbättrad förberedande behandling leder blodgrupps-inkompatibel transplantation till högre dödlighet och sämre graft-överlevnad än vanlig transplantation under de tre första åren efter operationen. Först efter fem år är resultaten beträffande patient- och graft-överlevnad lika. Ökad uppmärksamhet på infektion, rejektion och blödning kan förbättra vården.

I diskussionen föreslår författarna att blodgrupps-inkompatibel transplantation undviks med hjälp av program för parvisa njurbyten (dvs att donatorn i par A ger sin njure till mottagaren i par B och att den friska personen i par B donerar till den sjuka i par A).

Källa: *Scurt F et al. Lancet* 2019; 393: 2059–2072.

Har transplanterade patienter som återgår i dialys sämre prognos?

Överlevnaden i dialys har förbättrats under senare år men mortaliteten är fortfarande hög. Förekomst av hjärt-

kärtsjukdom och hög ålder är exempel på faktorer som har samband med sämre prognos. Patienter som varit njurtransplanterade men som återgår i dialys på grund av att transplantatet slutat fungera utgör en speciell grupp. De har ofta varit njursjuka under många år och dessutom behandlats med immunhämmande läkemedel, inklusive kortison. Det finns en uppfattning inom dialysvården att tidigare transplanterade patienter har sämre prognos än de som inte varit transplanterade. Men är detta myt eller sanning? Spanska forskare har studerat frågan.

Forskarna gjorde en retrospektiv analys av 5 216 patienter som behandlades med HD vid 65 spanska dialysmottagningar mellan 2009 och 2014. Överlevnadstiden i hela gruppen var 4,9 år i median. Med den statistiska metoden propensity score matching skapades två jämförbara populationer, den ena bestod av 240 tidigare transplanterade HD-patienter och i den andra ingick 480 HD-patienter som inte genomgått transplantation. Resultatet blev att överlevnaden var densamma i de båda grupperna.

Forskarna kom till följande slutsats: Vid jämförelse av korrekt matchade patientgrupper har transplanterade patienter som återgår i dialys samma överlevnad som dialyspatienter som inte genomgått transplantation.

Källa: *Varas J et al. Nephrol Dial Transplant* 2019; 34: 667–672.

Endotelin-receptorantagonist minskade risken för njursvikt vid diabetes typ 2

Bland många nya läkemedel som lanserats för att förebygga komplikationer från hjärta, blodkärl och njurar vid diabetes typ 2 finns den selektiva endotelin 1-receptorantagonisten atrasentan (tillhandahålls för närvarande inte i Sverige). I tidigare mindre studier med kort uppföljningstid har resultaten varit lovande och nu har SONAR, som är en stor undersökning inriktad på njurkomplikationen vid diabetes typ 2, publicerats.

SONAR är en dubbel-blind, randomiserad och placebo-kontrollerad studie utförd på 689 vårdinrättningar i 41 länder. I undersökningen ingick vuxna patienter med diabetes typ 2 och njursjukdom. Deltagarna hade beräknat GFR 25–75 ml/min/1,73 m² och albumin/kreatinin-kvot 300–5 000 mg/g. För att inkluderas skulle deltagarna även

ha behandlats med ACE-hämmare eller ARB i maximalt tolererade doser under minst fyra veckor.

I en inledande del av undersökningen behandlades alla deltagare med atrasentan i dosen 0,75 mg per dag. De patienter vars albuminuri minskade med 30 % eller mer och som inte uppvisade tecken till vätskeretention (så kallade responders) inkluderades i den fortsatta undersökningen. Effektmåttet var en sammansättning av dubblerat s-kreatinin eller njursvikt i slutstadiet definierad som eGFR lägre än 15 ml/min/1,73 m², dialys, njurtransplantation eller dödsfall till följd av njursvikt.

Mellan åren 2013 och 2017 screenades 11 087 patienter varav 5 117 inkluderades i studiens första del. Av dessa var 2 648 responders och hälften av dem randomiserades till atrasentan i dosen 0,75 mg per dag och de övriga behandlades med placebo. Uppföljningstiden var 2,2 år i median.

Av patienterna i atrasentan-gruppen utvecklade 79 (6,0 %) det sammansatta renala effektmåttet jämfört med 105 (7,9 %) i placebogruppen. Skillnaden var statistiskt signifikant. Vätskeretention och anemi är kända biverkningar till endotelin 1-receptorantagonister och var också vanligare bland deltagarna i atrasentan-gruppen än bland placebo-gruppens patienter.

Tolkningen av SONAR blev att atrasentan minskar risken för renala händelser hos patienter med diabetes typ 2 och kronisk njursjukdom. Resultaten tyder på att endotelin 1-receptorantagonister kan ha en potentiell roll för att skydda njurfunktion hos patienter med diabetes typ 2 med hög risk att drabbas av njursvikt i slutstadiet.

Kommentar: Med tanke på att SONAR bara inkluderade "responders" hade forskarna sannolikt hoppats på att skillnaden mellan aktiv behandling och placebo skulle bli större än 1,9 %.

Källa: *Heerspink H et al. Lancet* 2019; 393: 1937–1947.

• En "energi-fråga" kan ge besked om patientens prognos. Se Kort rapport Extra i *Nefromedia* vol 8 nr 7 sid 8 på www.freseniusmedicalcare.se

Bör patienter med kronisk njursvikt rekommenderas en vegetarisk kost?

Kan vegetarisk kost förebygga njursjukdom och minska progresstakten vid njursvikt? Under det senaste året har flera artiklar i de internationella njurmedicinska tidskrifterna tagit upp frågan. Det vetenskapliga stödet är dock svagt. Det konstaterar Dr Nils Grefberg, som sammanfattar kunskapsläget.

Artiklar och studier i den njurmedicinska fackpressen har föreslagit att en mer vegetarisk inriktad kost kan ha gynnsamma effekter på njurarna. I en översiktsartikel i EDTA:s tidskrift diskuterar franska nefrologer olika aspekter på vegetarisk kost och njursjukdom.¹ I inledningen påpekas att diabetes typ 2, hypertoni och metabolt syndrom, som orsakar många fall av njursvikt i världen, är ovanliga tillstånd i befolkningar som lever vegetariskt.

Lägre nivåer av uremiska toxiner

För patienter med njursvikt har vegetarisk kost samband med lägre grad av inflammation, minskad oxidativ stress, lägre grad av metabolisk acidosis och lägre nivåer av uremiska toxiner. Författarna nämner även att det finns undersökningar som visat att en växtbaserad kost både kan förebygga uppkomst av njursjukdom och minska progresstakten vid njursvikt.

Samspelet mellan tarm och njurar

Ett intressant avsnitt i artikeln handlar om det som kallas The Gut-Kidney Axis, dvs samspelet mellan tarm och njurar. Sambandet är dubbelriktat; i tarmen bildas uremiska toxiner som bland annat misstänks bidra till progressen vid kronisk njursvikt. Njursvikt, å sin sida, gör att tarmens barriär skadas. När tarmväggen "läcker" kan t ex endotoxiner från tarmbakterier komma in i blodet och skada kroppen.

Protein bryts normalt ned i tunntarmen men det finns teorier om att en proteinrik måltid leder till att protein når grovtarmen. Detta skulle gynna tillväxten av proteinnedbrytande bakterier med ökad bildning av uremiska toxiner som följd.

Förlängd transit-tid

Patienter med kronisk njursvikt har förlängd så kallad transit-tid, dvs det tar lång tid innan det man ätit lämnar

grovtarmen som avföring. Detta kan, i kombination med rubbad sammansättning av olika bakterier i kolon, bidra till förändrad nedbrytning av proteiner och ökad bildning av uremiska toxiner.

Som stöd för teorierna nämner författarna till översikten en undersökning av 32 patienter med icke dialysberoende njursvikt. Studien visade att en lågproteindiet, där proteinet dessutom kom från växtriket, ledde till sänkta nivåer av det uremiska toxinet indoxylsulfat.

Vegetarisk kost vid diabetes typ 2

Flera nya undersökningar har publicerats om vegetarisk kost och njursjukdom. En av dessa är DIABetes and Life-style Cohort Twente-1 (DIALECT-1).² Det är en prospektiv observationsstudie utförd i Nederländerna som inkluderade 420 patienter med diabetes typ 2. Ett stort antal uppgifter om levnadsvanor registrerades och deltagarna fick även besvara ett omfattande frågeformulär om kostvanorna. Den nu aktuella studiens effektmått var utveckling av nedsatt njurfunktion definierad som beräknat GFR lägre än 60 ml/min/1,73 m².

Med ledning av svaren kunde forskarna fastställa både hur mycket protein kosten innehöll och hur stor andel av proteinet som kom från vegetabiliska respektive animaliska källor. Data analyserades i flera avancerade statistiska modeller och visade att en högre andel vegetabiliskt protein hade samband med lägre risk att utveckla nedsatt njurfunktion. Forskarnas slutsats blev att ett högre intag av vegetabiliskt protein har samband med lägre risk för njurfunktionsnedsättning vid diabetes typ 2.

Befolkningsstudie från USA

En populationsbaserad prospektiv undersökning från USA har nyligen publicerats.³ I den ingick 14 686 vuxna individer från normalbefolkningen som

följdes i en studie om ateroskleros. Med fyra olika frågeformulär fastställdes i hur hög grad varje deltagares kost var växtbaserad eller animalisk. Under en uppföljningstid på 24 år inträffade 4 343 fall av kronisk njursjukdom. Deltagare som höll en hälsosam växtbaserad kost hade signifikant lägre risk att drabbas av kronisk njursjukdom än de som i minst utsträckning höll sig till en hälsosam växtbaserad kost. Man fann även samband mellan växtbaserad kost och lägre progresstakt av njurfunktionsnedsättning. Studien slutsats blev att en hälsosam växtbaserad kost har gynnsamma effekter på njurarna.

Svagt vetenskapliga stöd

Det vetenskapliga stödet för att en vegetarisk kost skulle ha gynnsamma effekter på njurarna är svagt eftersom prospektiva randomiserade undersökningar saknas, vilket även påpekas i översikten i EDTA:s tidskrift. I observationsstudier finns möjligheten att de som äter en vegetarisk kost har mer hälsosamma levnadsvanor än andra personer, vilket kan påverka studieresultatet.

Trots att en växtbaserad kost har en rad teoretiska fördelar finns det inte tillräckligt vetenskapligt stöd för att aktivt rekommendera den till patienter med njursjukdom. Men om patienten själv tar initiativet och vill övergå till en mer växtbaserad kost är det rimligt att tillmötesgå önskemålet.

Om vetenskapen är splittrad beträffande vegetarisk kost vid njursjukdom är den helt enig på en annan viktig punkt: För patienter med njursvikt leder god nutrition till hög överlevnad medan malnutrition har samband med ökad dödlighet. En övergång till en mer vegetarisk kost får inte leda till att patienten blir undernärd eller drabbas av proteinbrist. En eventuell kostförändringen måste därför ske med stöd av en kunnig dietist och med ökad uppmärksamhet på lab-prover som speglar nutritionsstatus.

Källor: Se sid 8.

Nedsatt blodflöde i hjärnan under HD försämrar tankeförmågan och minnet

Blodcirkulationen i hjärnan sjunker under dialys vilket leder till akut försämring av de kognitiva funktionerna. Patienterna kan ha svårt att förstå information och dialys-amnesi gör att de inte minns vad som sagts. Att föra diskussioner och ge information under pågående HD-behandling bör starkt ifrågasättas.

Begreppet dialys-amnesi myntades av en person med dubbla insikter i dialys; Peter Lundin (1944–2001) från USA, som var både dialyspatient och njurläkare. När han började läkarutbildningen trodde han att dialysbehandlingarna var lämpliga tillfällen för inläsning av kurslitteratur. Men Peter Lundin upptäckte snabbt att det han läste under pågående HD mindes han inte dagen därpå, vilket han kallade dialys-amnesi.

Dialys-amnesi har fått förnyad aktualitet sedan undersökningar visat att blodcirkulationen i hjärnan minskar under HD och att detta leder till både akut och långsiktig försämring av de kognitiva funktionerna.

PET-CT före och under dialys

Nefromedia har tidigare refererat en undersökning om hur HD påverkar blodcirkulationen i hjärnan (se vol 8 nr 3 sid 4 på www.freseniusmedicalcare.se). Forskare undersökte 15 HD-patienter med PET-CT, utförd före och strax efter start av dialys samt under slutfasen av behandlingen.¹ Under dialys sjönk den cerebrala blodcirkulationen med 10 %, vilket var statistiskt signifikant. Man fann ett samband mellan ultrafiltrationshastigheten och graden av försämring av blodflödet i hjärnvävnaden.

Doppler och kognitiv funktion under HD

I en ny studie utförd i Glasgow i Skottland ingick 97 HD-patienter.² Delta-garnas ålder var 59 år i genomsnitt och de hade behandlats med dialys under 1,8 år i median. Ingen hade känd cerebrovaskulär sjukdom eller kognitiv nedsättning. Ultraljud med Doppler användes för att mäta blodflödets hastighet i hjärnans artärer under en hel HD-behandling. De kognitiva funktionerna studerades samtidigt med ett väl validerat protokoll. Förändringar i hjärnan bedömdes med MR vid studiens start och efter 12 månader.

Forskarna fann att blodflödeshastigheten i hjärnans artärer minskade signifikant under HD och att minskningen hade samband med ultrafiltrationsvolymen. Man fann även ett samband mellan den procentuella nedgången i blodflödet och försämringen av de kognitiva funktionerna under pågående HD. En mindre grupp av patienterna undersöktes även efter 12 månader. Då fann man att den procentuella nedgången i blodflödeshastigheten vid studiens start hade samband med fortsatt försämring av kognitiv funktion och med ökad förekomst av så kallade vitsubstansförändringar i hjärnan. Tolv patienter transplanterades under uppföljningstiden. Vid undersökning med fungerande transplantat fann man att minnet förbättrats signifikant. MR visade ingen försämring av vitsubstansförändringarna i hjärnan.

Slutsatsen blev att HD leder till en övergående nedgång i det cerebrala blodflödet vilket har samband med en försämring av de kognitiva funktionerna. Undersökning med MR visar att de cerebrovaskulära förändringarna progredierade hos patienter som fortsatte i dialys men inte hos de som njurtransplanterats.

Resultatet kan bli "hjärn-bedövning"

I diskussionen skriver forskarna att den försämrade blodtillförseln till hjärnan kan resultera i vad man på engelska kallar cerebral stunning, vilket kan översättas med "hjärn-bedövning". Sambandet mellan försämringen av blodflödet och ultrafiltrationsvolymen innebär att patienter som har svårt att hålla vätskerestriktionen är särskilt utsatta. De kan därför ha svårt att minnas uppmaningar om minskat vätskeintag de fått under pågående dialys.

Författarna påpekar att kognitiv nedsättning är vanlig bland patienter i dia-

lyls och att det även finns ett samband mellan kognitiv nedsättning och ökad mortalitet. Intensiv dialys förbättrar inte nedsatt kognitiv funktion.

Författarna skriver att en viktig konsekvens av studiens fynd är att detaljerade diskussioner inte bör ske under pågående HD-behandling eftersom patienten kan ha svårt att förstå informationen och att minnas vad som sagts.

Svårigheter att både förstå och minnas

Studiens viktigaste budskap är att patienten kan ha svårt att både förstå och att minnas vad som sagts under pågående HD. Detta nämns även i en tidigare artikel om dialys och kognitiv störning, där det påpekas att pågående HD sannolikt är den sämst valda tiden för att kommunicera med patienten.³

För patienterna är det ingen nyhet att hjärnan påverkas under dialys. På ett amerikanskt nätforum för patienter kan man läsa följande: On dialysis, you may have a hard time thinking clearly, a problem some call "brain fog". Patienten upplever alltså att det är svårt att tänka klart under dialys pga "hjärn-dimma". Och den som undrat varför en del patienter är passiva under dialys och halvsover i stället för att t ex läsa en bok, kan nu sluta fundera. Orsaken är försämrat blodflöde i hjärnvävnaden.

Vårt arbetssätt bör ändras

Vårt arbetssätt på dialysmottagningen behöver omprövas i ljuset av de nya rönen. Att läkare, sjuksköterskor, dietister, sjukgymnaster och andra yrkesgrupper diskuterar med patienten och ger råd under pågående HD bör starkt ifrågasättas. Det bör ses som en spännande utmaning att skapa helt nya sätt att kommunicera med HD-patienterna, så att viktiga diskussioner inte sker under pågående hjärn-dimma eller att värdefull information går förlorad på grund av dialys-amnesi.

Källor: Se sid 8.

Dr Nils Grefberg
nils@grefberg.com

Kort rapport

Extra

En fråga om energi kan ge besked om dialyspatientens prognos

På en dialysmottagning kan det finnas behov av att få en uppfattning om hur länge patienten kommer att överleva. Ibland är det patienten själv eller en anhörig som ställer frågan. Svaret från vården baseras oftast på en sammanvägning av sjukdomsbörda och ålder. Men även patienten själv kan bidra med värdefull information, det visar en nyligen publicerad undersökning.

I en studie ingick 3 667 HD-patienter som deltar i den japanska delen av DOPPS. De fick ta ställning till följande fråga: Hur lång tid under de senaste fyra veckorna hade du mycket energi? Procentandelen patienter som valde de olika svarsalternativen fördelades på följande sätt:

- Ingen tid: 20 %
- Lite tid: 21 %
- En del tid: 29 %
- Mestadels: 24 %
- All tid: 6 %

Låg självrapporterad energi hade samband med takykardi och användning av läkemedel mot sömnsvärighet, oro och depression. Mycket energi hade samband med högre nivå av Kt/V, s-albumin och BMI. Som väntat fann man ett samband mellan högre grad av energi och bättre överlevnad. Slutsatsen blev att svaret på en fråga om självrapporterad energi har samband med komplikationer och med påverkbara faktorer.

Kommentar: En enkel fråga även till läkare och sjuksköterskor kan ge mycket information. Nefromedia har tidigare refererat en studie om "förvånad-frågan" (se vol 7 2017 nr 7 sid 5 på www.freseniusmedicalcare.se).

Förvånad-frågan (The Surprise Question) kan lyda: "Skulle du bli förvånad om den här patienten avlider inom de närmaste 12 månaderna?" En undersökning omfattade äldre patienter med kronisk njursvikt i stadium 4 och 5. Personalen på njursviktsmottagningen fick ta ställning till förvånad-frågan med möjlighet att svara ja, neutral eller

nej. Slutsatsen blev att förvånad-frågan har måttlig till god tillförlitlighet vid njursvikt i stadium 4 och 5.

Att ställa "energi-frågan" till patienten och "förvånad-frågan" till dialysmottagningens personal skulle kunna vara ett sätt att med enkla frågor få en uppfattning om patientens prognos.

Källa: Kurita N et al. *Am J Kidney Dis* 2019; 73: 486–495.

Källor: Vegetarisk kost vid njursvikt

1. Chauveau P et al. *Nephrol Dial Transplant* 2019; 34: 199–207.
2. Oosterwijk M et al. *KI Reports* 2019; 5: 710–719.
3. Hyunju K et al. *CJASN* 2019; 14: 682–691.

Källor: Cerebralt blodflöde under HD

1. Polinder-Bos H et al. *JASN* 2018; 29: 1317–1325.
 2. Findlay M D et al. *CJASN* 2019; 30: 147–158.
 3. Myrray A M. *Adv Chronic Kidney Dis* 2008; 15: 123–132.
- Internet: Sök på t ex dialysis fog*

Fortsättning: ERA-EDTA 2019

Höga PTH-nivåer har betraktats som en riskfaktor. I en studie från Nederländerna fann man förekomst av kotfrakturer och kotkompressioner vid slätröntgen hos 146 patienter med dialys. Efter en medianuppföljningstid på 1,8 år fann man nya frakturer hos 70 patienter varav 23 hade genomgått njurtransplantation. Bentäthetsmätningar gjordes med datortomografi och PTH-nivåer bestämdes. Åldern var 52 år i medeltal, 37 % var män och deltagarna hade dialysbehandlats drygt två år.

Studien visade att kotfrakturer och kompressioner förekom hos 50 av 146 patienter (34 %) och hos 20 av 70 patienter (29 %) fann man tillkomst av nya kotfrakturer under observationstiden. Man fann inget samband mellan bentäthet och förekomst av frakturer eller incidens av nya frakturer. Patienter med PTH-nivåer över 30 pmol/l hade signifikant ökad risk att ha kotkompressioner liksom patienter med låga PTH-nivåer (under 11 pmol/l) även om den sistnämnda associationen inte var statistiskt signifikant.

Man konstaterade att såväl prevalens som incidens av kotfrakturer är hög hos dialyspatienter och att riskerna inte korrelerar med bentäthet mätt med datortomografi. Den lägsta risken för kotfrakturer var vid PTH-nivåer omkring 29 pmol/l.

Njurbiopsi vid membranös nefropati?

Kan man avstå från njurbiopsi när patienten är anti-PLA₂R-positiv i serum? En studie (Bobart SA, *Kidney Int* 2019 95: 429–438) från Mayo-kliniken presenterades där man rutinmässigt under flera år mätt PLA₂R-antikroppar på alla patienter som utreds för nefrotiskt syndrom. Man identifierade 132 patienter med positiv serologi för anti-PLA₂R som genomgått njurbiopsi. För att definieras som anti-PLA₂R-positiv krävdes en positiv analys både med immunofluorescens och med ELISA (över 2 E/ml). Alla dessa patienter uppvisade tecken på membranös nefropati (MN) i biopsin tydande på en mycket hög specificitet för positiv anti-PLA₂R. Efter exklusion av 35 individer med sekundär MN kvarstod 60 patienter med eGFR över 60 ml/min/1,73 m² och 37 med eGFR lägre än 60 ml/min/1,73 m².

Vad fick man då för additiv information från njurbiopsin hos dessa anti-PLA₂R-positiva patienter med primär MN? Hos patienter med eGFR över 60 ml/min/1,73 m² hade en individ, med känd diabetes, tecken på diabetesnefropati, och en hade tecken på sekundär FSGS. De histologiska fynden hos dessa två patienter påverkade inte valet av behandling och bedömdes inte ha klinisk betydelse. Hos patienter med eGFR under 60 ml/min/1,73 m² fann man utöver MN andra histologiska diagnoser hos fem patienter och dessa bedömdes ha klinisk betydelse.

Författarna föreslog en diagnostisk algoritm där de med eGFR över 60 ml/min/1,73 m², positiv serologi för anti-PLA₂R och negativ utredning för sekundära former av MN, inte behövde genomgå njurbiopsi såvida det inte fanns klinisk misstanke om annan samtidig njursjukdom. En svaghet med studien var att den var retrospektiv. Det är viktigt att beakta att det i studien krävdes ett positivt test för anti-PLA₂R med både ELISA och immunfluorescens-teknik för att patienten skulle klassificeras som anti-PLA₂R-positiv. På de flesta kliniker i Sverige görs inte båda analyserna och det finns också ett behov av internationell standardisering av metoderna.

Är antikroppar mot THSD7A associerade med malignitet?

En intressant föreläsning om membranös nefropati hölls under en CEPD-kurs om glomerulära sjukdomar som gick av stapeln dagen innan EDTA-mötet startade. CEPD står för Continuous Education and Professional Development och kurserna är en europeisk motsvarighet till postgraduatekurserna som brukar föregå ASN-kongressen i USA.

Ungefär 3 % av alla patienter med biopsiverifierad MN är positiva för anti-THSD7A

(thrombospondin type 1 domain-containing 7A). I de första studierna som publicerades inom området såg man en ökad förekomst av maligniteter hos anti-THSD7A-positiva patienter och hade förhoppningar om att kunna använda testet för att hitta de med malignitetsorsakad MN. Forskare har nyligen identifierat och karaktäriserat 49 anti-THSD7A-positiva individer i en stor kohort av patienter med biopsiverifierad MN (Kidney Int 2019; 95: 666–679). Av dessa hade endast åtta patienter (16 %) malign sjukdom. När man jämförde anti-THSD7A-positiva patienter med och utan malignitet fann man att de med malign sjukdom var signifikant äldre, 76 jämfört med 54 år. Justerat för åldern var inte frekvensen av malign sjukdom hos de anti-THSD7A-positiva patienterna särskilt hög. Dessutom utvecklade endast tre av åtta patienter malign sjukdom under de två första åren efter att de fått diagnosen MN.

Sammantaget finns det i dagsläget inga bevis för att malignitetsrisken är högre hos patienter som är anti-THSD7A-positiva jämfört med de som är anti-PLA₂R-positiva.

Serum/plasma-albumin och antikoagulation

I KDIGO guidelines anges att man ska överväga antikoagulation vid s/p-albumin under 25 g/l men det står inget om hur albuminkoncentrationen ska mätas. Referensmetoden för analys av s/p-albumin är immunteknik kombinerat med nefelometri eller turbidimetri men på många sjukhus används kolorimetriska metoder med bland annat bromkresolgrönt (BCG).

Föredragshållaren samlade plasma och serum från patienter med MN och nefrotiskt syndrom och mätte albumin-koncentrationen med de olika metoderna (Kidney Int 2019; 95: 1514–1517). Intressant var att den kolorimetriska analysen med BCG gav ett värde på albuminkoncentrationen som var i genomsnitt 6,2 g/l högre än om mätningen gjordes på samma prover med referensmetod. Ett relativt stort antal patienter som borde ha behandlats med antikoagulation (enligt referensmetoden) fick alltså inte någon behandling pga att analysen gjordes kolorimetriskt med BCG.

Vad som är rätt "cut off-värde" för att starta antikoagulation för de olika mätmetoderna vet vi inte och därför går det inte att säga vad som är rätt och fel. Förhoppningsvis kommer denna studie bidra till att analysmetoden för albumin på sikt blir mer enhetlig och standardiserad.

På frågan om användning av NOAK hos patienter med nefrotiskt syndrom svarade

föredragshållaren att det ännu inte finns några studier som dokumenterat vare sig profylaktiska effekter eller säkerhet.

Det finns fallrapporter som visat att patienter med MN och nefros utvecklat ventromboser under pågående behandling med faktor Xa-hämmare. Eftersom faktor Xa-hämmare har mycket hög proteinbindning i plasma så kan farmakokinetiken påverkas betydligt vid nefrotiskt syndrom och därför behövs studier i just denna population. (Se även översikten om NOAK vid njursjukdom i Nefromedia 2019 vol 8 nr 5).

Nyheter om ANCA-associerad vaskulit

Mårten Segelmark från Linköping föreläste under CEPD-kursen om ANCA-associerad vaskulit och fokuserade på aktuella studier som undersökt olika steroiddoser vid induktionsbehandling. Trenden går mot lägre doser och kortare behandlingstider.

PEXIVAS-studien, som ännu inte har publicerats, har tidigare diskuterats i Nefromedia. PEXIVAS visade att behandling med lågdos steroider inte var sämre än standarddos men gav signifikant färre infektioner. Värt att notera är att den standarddos av steroider som användes i PEXIVAS är klart högre än de doser som använts i tidigare EUVAS-studier och de doser som vi brukar använda i Sverige.

Faktum är att det lågdos-protokoll som användes i PEXIVAS inte skiljer sig så mycket åt, åtminstone under de två första behandlingsmånaderna, jämfört med doserna i vårdprogrammet från Skånes universitetssjukhus som många av oss tillämpar. Resultaten från PEXIVAS ger dock stöd för att vi kan sänka steroiddoserna ytterligare.

Mårten Segelmark lyfte fram intressanta resultat från en single-centre observationsstudie från London där man kombinerat cyklofosfamid med rituximab under induktionsbehandlingen och endast gett steroider under två veckor (R Pepper et al. Rheumatology 2019; 58: 260–268).

Det var 49 patienter med aktiv ANCA-associerad vaskulit som fick två doser av rituximab (1 g x 2) i kombination med sex pulsar av cyklofosfamid i låg dos (500–750 mg per dos). Steroider gavs endast under de två första veckorna. Efter tre månader startades underhållsbehandling med enbart azatioprin i dosen 1–2 mg/kg/dag.

Protokollet är tilltalande då det innebär betydligt lägre doser av både glukokortikoider och cyklofosfamid. Efter sex månader var 96 % av patienterna i remission. Jämfört

med matchade kontroller i tidigare EUVAS-studier, där man använt högre doser av steroider och cyklofosfamid, sågs färre infektioner och färre fall av nydebuterad diabetes. Resultaten är lovande men självklart behöver detta behandlingsprotokoll utvärderas i en randomiserad kontrollerad studie.

Lovande experimentella studier för att bromsa ADPKD

Ett mycket spännande föredrag handlade om en ny behandlingsprincip för att bromsa progress av ADPKD. Forskningen befinner sig fortfarande på experimentell nivå men resultaten är mycket positiva. Vid ADPKD komprimerar de tillväxna cystorna intilliggande kärl vilket leder till regional vävnadshypoxi som i sin tur uppreglerar transkriptionsfaktorn Hypoxia-Inducible Factor 1 α (HIF-1 α). HIF-1 α uttrycks i de epitelceller som utkläder cystorna och aktivering av HIF-1 α leder till accelererad tillväxt av cystorna. Därigenom uppstår en ond cirkel där regional hypoxi driver cysttillväxt via HIF-1 α .

I en djurmodell för ADPKD på möss (Pkd 1 gen knock-out) kunde man genom att blockera HIF-1 α kraftigt minska tillväxten av cystorna och nästan normalisera njurarnas storlek och utseende (Kraus et al. Kidney Int 2018; 94: 887–899). Ytterligare stöd för hypotesen fick man när man behandlade dessa ADPKD-möss med en HIF-stabiliserare som ökar aktiviteten av HIF-1 α . Dessa möss fick en mycket snabb tillväxt av cystorna, kraftigt förstörade njurar och njursvikt. I uppföljande försök har man lyckats att identifiera den kloridkanal som man tror är orsak till cysttillväxt vid HIF-1 α -aktivering. Målsättningen nu är att ta fram ett läkemedel som hämmar antingen HIF-1 α eller den kloridkanal som aktiveras och att undersöka om detta preparat kan bromsa sjukdomen hos patienter med ADPKD.

En annan implikation av denna forskning är att det finns en teoretisk risk att behandling med så kallade HIF-stabiliserare (propylhydroxylas-hämmare) skulle kunna ha ökad cysttillväxt som biverkan hos patienter med ADPKD. Propylhydroxylas-hämmare håller nu på att introduceras för behandling av renal anemi.

IgA-nefropati och tarmfloran

Under senare år har sambandet mellan tarmflora, immunitet i tarmmukosa och aktivitet av sekretoriskt IgA vid IgA-nefropati diskuterats. I en italiensk studie samlades blod och faeces från 44 patienter med IgA-nefropati och 23 patienter med Henoch-Schönlein purpura. Studien visade att mängden av B-lymfocyter aktiverade

i tarmen var signifikant högre hos patienter med IgA-nefropati och Henoch-Schönlein purpura, vilket stärker hypotesen att samspellet mellan tarmmukosa, tarmflora och B-lymfocyter spelar en viktig roll för uppkomst och prognos vid IgA-nefropati och Henoch-Schönlein purpura. Fynden kan också stödja de rapporter om positiva effekter som setts vid behandling med kortison (budesolid) i slow release-beredning.

Nytt läkemedel minskade hyperkalemi

Två nya läkemedel för behandling av hyperkalemi vid njursvikt har introducerats det senaste året; Lokelma och Veltassa. Vid årets EDTA-kongress presenterades DIALIZE, den första randomiserade dubbelblinda och placebokontrollerade studien av natrium-zirkoniumcyklosilikat (Pulver Lokelma) för att minska incidensen av hyperkalemi före dialys. Det finns inga tidigare välgjorda studier av effekten av kaliumbindande behandling.

Lokelma binder kalium i tarmen och absorberas inte. I studien randomiserades 196 HD-patienter med en medelålder på 58 år och behandling med dialys tre gånger per vecka till att få Lokelma eller placebo under åtta veckor. För att ingå i studien skulle patienterna ha s-kalium över 5,4 mmol/l efter det långa dialysuppehållet och över 5,0 mmol/l efter ett kort uppehåll. Dialysatkoncentrationen av kalium skulle vara 3 mmol/l eller lägre.

Patienterna randomiserades till Lokelma eller placebo och under de första fyra veckorna titrerades dosen Lokelma och placebo från 5 till 10 eller 15 g/dag för att nå ett s-kalium mellan 4 och 5 mmol/l efter minst tre av fyra långa dialysuppehåll. Totalt randomiserades 92 patienter till att få Lokelma och 96 patienter fick placebo.

Studien visade att av de som tidigare hade hyperkalemi efter det långa dialysuppehållet hade 41 % av de som behandlades med Lokelma ett s-kalium mellan 4 och 5 mmol/l. Av de som fick placebo nådde endast en patient samma behandlingsmål. Majoriteten behandlades med Lokelma 5 eller 10 g/dag och under behandling låg s-kalium efter det långa dialysuppehållet på cirka 5 mmol/l. Det var inga skillnader i biverkningar mellan Lokelma och placebo och de flesta rapporterna gällde gastrointestinala problem som drabbade 20 % i Lokelmagruppen jämfört med 17 % i placebogruppen. Det var inte någon skillnad i hypokalemi och inte heller i viktuppgång mellan dialyserna.

DIALIZE är den första randomiserade placebokontrollerade studien som utvärderat

behandling av hyperkalemi hos HD-patienter. Den publicerades samma dag i JASN.

- År 2020 hålls ERA-EDTA:s kongress i Milano 6–9 juni.

Är det sant att halva ens gamla liv tar slut när man blir dialyspatient?



NEJ! DET ÄR INTE SANT!

Se dokumentärerna om våra hemdialyspatienter på:
www.freseniusmedicalcare.se



**FRESENIUS
MEDICAL CARE**