

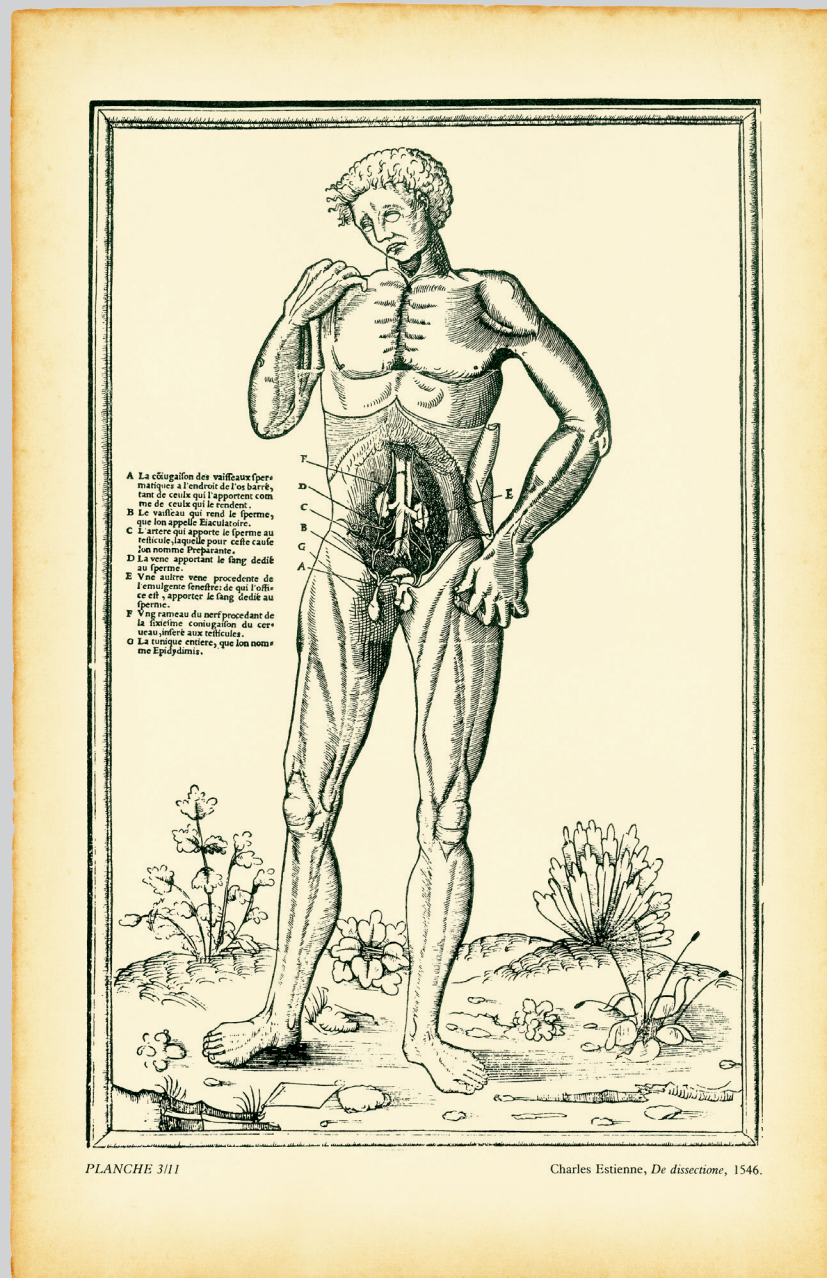
# NEFROMEDIA

Vol 8

2019

Nr 8

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



Vad bör styra beslutet om start av dialys? ♦ Rapport från ASN-kongressen  
Relativ blodvolym och prognos ♦ Oro och ångest gav högre mortalitet  
PD fungerar vid levercirros ♦ Kan vi lita på blodtryck mätt före dialys?

# Terapi vid kalcifylaxi och klåda i fokus på årets amerikanska njurkongress

Klåda och kalcifylaxi är två komplikationer till svår njursvikt som hittills saknat behandling. På årets ASN-kongress presenterades nya behandlingar vid dessa tillstånd. Om detta och annat rapporterar prof Stefan Jacobson.

Årets möte med American Society of Nephrology (ASN) hölls i Washington DC, en stad med stora grönområden, många museer och vackra historiska byggnader. Det är alltid roligt att vara njurmedicinare och särskilt i år, eftersom ASN innehöll många intressanta presentationer och flera viktiga kliniska studier med positiva resultat.

## Advancing American Kidney Health

Ett viktigt beslut som nyligen fattats i den amerikanska kongressen är programmet "Advancing American Kidney Health", som innebär en kraftfull satsning på personcentrerad njurmedicinsk vård för patienter med njursjukdom, njursvikt, dialys och vid njurtransplantation. Programmet, som undertecknats av presidenten, innebär bland annat en satsning på förbättrad preventiv njurmedicinsk vård i USA men också en tydlig inriktning mot en ökning av hem-dialys, både PD och hem-HD, samt njurtransplantation före start av dialys.



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

Förutom kliniska läkemedelsstudier diskuterades också aspekter kring individanpassad personcentrerad vård och patientens möjligheter att välja att avstå från dialys och i stället välja en aktiv njursviktsvård med andra personliga mål än de rent medicinska.

## Behandling av uremisk klåda

Vid "Late breaking trials" presenterades KALM 1-studien av effekter av difelikefalin hos HD-patienter med klåda. Denna placebo-kontrollerade fas 3-studie publicerades samma dag i New England Journal of Medicine.

Måttlig till svår klåda förekommer hos 20–40 % av patienter som behandlas med dialys. Detta inverkar på sömnkvalitet och livskvalitet samt medför ökad risk för depression och död. Det finns idag ingen effektiv behandling mot svår klåda vid njursvikt.

Difelikefalin är en ny syntetisk peptid som verkar på kappa-opioid-receptorer i sensoriska neuron och i immunceller. I KALM-studien randomiserades 189 patienter till difelikefalin 0,5 µg/kg intravenöst tre gånger per vecka efter dialys, medan 188 patienter fick injektion med placebo. Det primära effektmåttet var andelen patienter som fick en förbättring av sin klåda, mätt med den validerade skala som hudläkare använder; The worst itching intensity numeric rating scale (WI-NRS).

Det var ingen skillnad i ålder mellan grupperna och bägge hade behandlats med HD under cirka 4,5 år och upplevt klåda under cirka 3,5 år. Knappt hälften av patienterna hade någon form av behandling mot klåda vid studiens start, vanligen antihistaminer. Det var ingen skillnad i nivåerna av bilirubin, kalcium eller fosfat mellan grupperna.

Studien visade att 51 % av patienterna som behandlades med difelikefalin

fick en minst 3-gradig förbättring av klåda under 12 veckor, jämfört med 28 % av patienterna som behandlades med placebo. Skillnaden var statistiskt signifikant. En 4-gradig förbättring i WI-NRS-skalan uppnåddes hos 39 % med difelikefalin jämfört med 18 % i placebo-gruppen. Skillnaden var statistiskt signifikant. Effekten av behandlingen var snabb och redan efter en vecka såg man en signifikant förbättring av klådan hos patienter i behandlingsgruppen. Effekten av difelikefalin var också oberoende av om patienten tidigare hade haft någon form av behandling mot klåda eller ej. Biverkningar var sällsynta och milda utan kliniska konsekvenser.

Sammanfattningsvis visar denna, för dialyspatienterna mycket viktiga studie, att behandling med difelikefalin medför en signifikant förbättring av klåda, vilket också medförde förbättrad livskvalitet. Behandlingseffekten uppträdde redan efter en vecka och varade under minst 12 veckor. Studien är fortfarande pågående och i början av nästa år kommer resultaten från 52 veckors behandling att presenteras.

## Ny behandling mot kalcifylaxi

Kalcifylaxi vid allvarlig kronisk njursvikt och dialys är ovanligt men potentiellt livshotande. Patienter med kalcifylaxi utvecklar kärlförkalkningar som täpper till små kärl i huden vilket resulterar i mycket smärtsamma utbredda och svårbehandlade sår. Effektiv behandling saknas och tidigare har ingen randomiserad kontrollerad behandlingsstudie av dialyspatienter med svår kalcifylaxi genomförts.

Warfarin (T Waran), som är en vitamin K-antagonist ger upphov till en minskning av vitamin K vilket i sin tur minskar nivån av gamma-karboxylerat matrix Gla-protein (MGP), som är en endogen hämmare av kalcifiering.

Hypotesen i denna fas 2-studie var att fytonadion, det vill säga vitamin K<sub>1</sub>, minskar plasmanivån av inaktivt, icke karboxylerat MGP och därigenom lindrar kalcifylaxi-orsakad smärta och minskar sårbildningen.

I studien ingick 26 patienter med kalcifylaxi, som diagnostiserats via hudbiopsi. De randomiserades till att få peroralt fytonadion 10 mg eller placebo tre gånger per vecka i samband med dialys under 12 veckor. Det var inga signifikanta skillnader i ålder, förekomst av komorbiditeter, tid i dialys eller serumnivåer av kalcium, fosfat, PTH, albumin eller karboxylerat MGP före studiens start. Knappt hälften av patienterna i bägge grupperna hade tidigare haft behandling med warfarin. Alla hade behandling med intravenöst natriumtiosulfat och 62 % av deltagarna i fytonadion-gruppen hade cinakalcet (T Mimpara) jämfört med 38 % i placebo-gruppen.

Under behandling med fytonadion minskade icke-karboxylerat MGP signifikant samtidigt som storleken på såren och smärtintensiteten minskade. Ingen i fytonadion-gruppen avled inom 12 veckor vilket däremot 31 % i placebo-gruppen gjorde. Skillnaden var statistiskt säkerställd. Minskningen i icke karboxylerat MGP korrelerade signifikant med minskningen i sårstorlek och smärta.

Denna intressanta fas 2-studie visade således att behandling med fytonadion peroralt minskar icke karboxylerat MGP och ger en signifikant förbättring av sårstorlek och smärta. En större fas 3-studie är nu under planering. (I Sverige finns vitamin K1 tillgängligt som fytomenadion i form av inj Kona-kion).

### **Minskar behandling med allopurinol risken för njursvikt?**

I två kliniska studier utvärderades effekten av uratsänkande behandling med allopurinol (T Allopurinol, T Zyloric) på progresstakten vid kronisk njursvikt.

I den ena studien ingick patienter med CKD stadium 3–4 med albuminuri och tecken till progress av njursjukdom med minskning i eGFR över 3 ml/min de senaste 12 månaderna. Det var 185 patienter som randomiserades till behandling med allopurinol 100 mg 1–3 tabletter per dag och 181 patienter fick placebo. Det primära effektmåttet var förändring av eGFR under två års behandling.

Resultatet visade ingen skillnad mellan grupperna vad avser förändring av njurfunktion. Serumnivån av urat var

signifikant lägre i behandlingsgruppen, men det var inga skillnader i utsöndring av albumin i urinen eller blodtryck mellan grupperna. Slutsatsen blev att allopurinol inte påverkar risken för progress av njursvikt.

I en annan studie med liknande upplägg ingick patienter med typ 1-diabetes. Det var 263 patienter som randomiserades till behandling med allopurinol 200 mg dagligen och 267 patienter fick placebo. eGFR i bägge grupperna var mellan 65 och 70 ml/min. Under behandling sjönk s-urat med 35–40 % i allopurinol-gruppen men var oförändrat i placebo-gruppen. Efter tre år var det ingen skillnad i njurfunktion mellan grupperna och inte heller någon skillnad i progresstakt.

Således torde behandling med allopurinol kunna avskrivas som kandidat till att bromsa njurfunktionsnedsättning vid njursvikt.

### **Nya fosfatbindare innehåller järn**

Järnbrist och anemi är vanligt vid njursvikt och dialys. Dialyspatienter med anemi behandlas ofta med intravenöst järn, men eftersom en del patienter har höga ferritinnivåer svarar de dåligt på sådan behandling, samtidigt som det också finns risk för infektioner och andra komplikationer.

En ny järninnehållande fosfatbindare, järn-citrat, har studerats under senare år och i en ny undersökning gavs järn-citrat till 25 patienter med s-ferritin över 1 000 ng/ml och samtidigt TSAT lägre än 30 %. Patienterna fick järn-citrat i dosen 210 mg, 2 tabletter i samband med måltid, minst 6 tabletter per dag. Dosen av järn-citrat kunde förändras utifrån det kliniska svaret på Hb-nivåer och järnstatus.

### **Doserna av ESL kunde minskas**

Efter tre månaders behandling med järn-citrat hade TSAT ökat till 36 % (31 % ökning) och s-ferritin minskat från 1 169 ng/ml till 1 075 ng/ml i medeltal (15 % minskning). Doserna av ESL kunde minskas med 52 %.

Det var få biverkningar av behandlingen och diarré var den vanligaste. Studien visar att järn-citrat som fosfatbindare kan öka järndepåerna hos HD-patienter som samtidigt har högt ferritin och lågt TSAT vilket medför ett halverat behov av ESL för behandling av renal anemi.

### **En ny fosfatbindare med unik verkningsmekanism**

En annan ny fosfatbindare är tenapanor. Den har en unik verkningsmekanism genom att den "tätar" epitelet lokalt i tarmen, vilket minskar det paracellulära upptaget av fosfat, som är den primära absorptionsvägen. Tidigare kontrollerade randomiserade studier av tenapanor har visat att serumfosfat sjunker signifikant hos patienter med njursvikt och dialys.

I en ny randomiserad dubbelblind placebokontrollerad studie ingick HD-patienter som tidigare behandlats med fosfatbindare tre gånger dagligen, men som trots det hade ett s-fosfat över 1,8 mmol/l. Dessa patienter randomiserades till att antingen få tenapanor 30 mg eller placebo två gånger per dag under fyra veckor, som tillägg till befintlig behandling med fosfatbindare. Det primära effektmåttet var förändring av serumfosfat i behandlingsgruppen jämfört med placebo-gruppen.

Totalt behandlades 117 patienter med tenapanor och 119 med placebo, som tillägg till befintlig behandling mot hyperfosfatemi. Det var ingen skillnad i fosfatnivåer eller koncentrationer av FGF23 mellan grupperna före behandling. Man fann att de patienter som fick tillägg av tenapanor till befintlig behandling uppnådde signifikant större minskning av serumfosfat (medel 0,3 mmol/l) jämfört med de som behandlades med placebo. Signifikant fler patienter i behandlingsgruppen, jämfört med placebo-gruppen, uppnådde ett s-fosfat lägre än 1,7 mmol/l. Även FGF23-nivåerna sjönk signifikant mer med tenapanor än med placebo.

Man sammanfattade att tilläggsbehandling med tenapanor minskar s-fosfat med 0,23–0,7 mmol/l och att signifikant fler patienter når en målnivå på s-fosfat lägre än 1,7 mmol/l med tenapanor. Det faktum att FGF23 sjunker kan ha positiva effekter på den kardiovaskulära risken. Man tillade också att tenapanor kan användas både som monoterapi och i kombination med andra fosfatbindare

- Har SGLT2-hämmare effekt mot hjärtsvikt och vid njursjukdom hos patienter utan diabetes? Om detta och mycket annat kan du läsa i Nefromedia vol 8 nr 8 sid 8 på:

[www.freseniusmedicalcare.se](http://www.freseniusmedicalcare.se)

## Kort rapport

### Vilken förändring av relativ blodvolym ger bäst överlevnad i dialys?

Det överskott på vätska som ansamlas i kroppen mellan dialysbehandlingarna finns både i blodbanan och extracellulärt i olika vävnader. När vatten avlägsnas under dialys med ultrafiltration (UF) minskar mängden vätska i blodbanan, vilket leder till att vätskan i vävnaderna sugas in i blodet, så kallad återfyllnad. Vid hög UF-hastighet räcker återfyllnaden inte till varvid blodvolymen minskar så mycket att risken för blodtrycksfall ökar.

Mätning av den relativa blodvolymen (RBV) är ett hjälpmedel för att upptäcka om blodvolymen sjunker för mycket. Men vilken förändring av RBV ger bäst prognos? Forskare i Nederländerna och USA har sökt svaret på frågan.

I en undersökning inkluderades 842 HD-patienter för vilka RBV registrerats under sex månader. Under en uppföljningstid på 31 månader avled 249 (30 %) av deltagarna. Det intervall av RBV per timme som hade samband med bäst överlevnad var:

Första timmen: 93–96 %

Andra timmen: 89–94 %

Tredje timmen: 86–92 %

Cirka en tredjedel av patienterna hade RBV inom de gynnsamma intervallen och två tredjedelar hade högre RBV, dvs blodvolymen minskade inte lika mycket. Grupperna med RBV inom respektive över de gynnsamma intervallen skilde sig inte åt beträffande ålder, kön, blodtryck före dialys eller viktuppgång mellan behandlingarna.

När man jämförde patienter med liten förändring av blodvolymen; RBV över 92 % under den tredje timmen, med gruppen med RBV 86–92 % under den tredje timmen, fann man att de senare patienterna var yngre och hade en högre UF-volym och UF-hastighet samt lägre blodtryck efter dialys. Antalet blodtrycksfall skilde sig inte mellan grupperna.

Slutsatsen blev att specifika RBV-intervall har samband med lägre total mortalitet i dialys.

Studien kommenteras i en ledare i tidsskriften. I inledningen påpekas att överskott på extracellulärvätska är en viktig orsak till den höga dödligheten bland patienter i dialys.

Problemet med övervätskning är svårt att lösa. En studie visade att UF-hastigheter högre än 13 ml/kg/h har samband med ökad mortalitet (se referatet i Nefromedia 2017 vol 7 nr 5 sid 2 på [www.freseniusmedicalcare.se](http://www.freseniusmedicalcare.se)). En lösning vore att förlänga dialystiden, vilket dock orsakar logistiska problem på dialysmottagningen och ofta leder till protester från patienten.

Ledaren spekulerar i att den högre dödligheten bland patienter med liten förändring av RBV kan ha orsakats av dold övervätskning. Avslutningsvis föreslår ledarförfattaren att prospektiva randomiserade studier utvärderar olika strategier för att uppnå optimal vätskebalans hos patienter i dialys.

**Källa:** Preciado P et al. *Nephrol Dial Transplant* 2019; 34: 1401–1408.

**Van Buren P. (Ledare)** *Nephrol Dial Transplant* 2019; 34:1251–1253.

### Blodtryck före dialys speglar inte blodtrycket mellan behandlingarna

Blodtrycket mäts alltid före start av en HD-behandling och det ligger nära till hands att tro att det uppmätta blodtrycket ger god information om patientens blodtryck mellan dialyserna. Så är det dock inte. Det visar en undersökning utförd av en arbetsgrupp inom ERA-EDTA.

I studien ingick 396 HD-patienter med åldern 64 år i genomsnitt. De undersöktes med ambulatorisk blodtrycksmätning som startade i samband med en dialysbehandling och sedan pågick under 48 timmar.

Hypertoni ansågs föreligga om patienten behandlades med blodtryckssänkande läkemedel eller om blodtrycket före dialys var 140/90 eller högre respektive 130/80 eller högre vid ambulatorisk mätning.

Förekomsten av hypertoni var mycket hög; 84 % vid ambulatorisk mätning och 89 % vid mätning före dialys. Det var ingen god överensstämmelse mellan de två mätmetoderna.

Totalt behandlades 290 av deltagarna med blodtryckssänkande läkemedel,

9 % hade normalt blodtryck och 13 % hade välbehandlad hypertoni enligt bägge mätmetoderna. Hos 46 % fann man okontrollerad hypertoni enligt båda metoderna. White coat hypertension (hypertoni före dialys men normalt ambulatoriskt blodtryck) förelåg hos 18 % och maskerad hypertoni (normalt blodtryck före dialys men högt ambulatoriskt blodtryck) noterades hos 14 %. Ett anmärkningsvärt fynd var att 22 % av patienterna hade enbart nattlig hypertoni medan 1 % hade högt blodtryck enbart dagtid.

Slutsatsen blev att 48-timmars ambulatorisk blodtrycksmätning visar att högt blodtryck är mycket vanligt bland patienter i dialys och att överensstämmelsen med mätning av blodtrycket före start av dialys är dålig. Cirka en tredjedel av patienterna har antingen white coat hypertension eller maskerad hypertoni. Fynden ger stöd för rekommendationer om användning av ambulatorisk blodtrycksmätning i denna patientgrupp.

**Källa:** Sarafidis P A et al. *Nephrol Dial Transplant* 2019; 34: 1542–1548.

### Oro leder till ökad dödlighet i dialys

Oro och ångest är vanligt bland patienter i dialys. En bidragande orsak kan vara vetskapen om att njursjukdomen är livshotande och att livet upprätthålls med en maskin. Att känna ständig ångslan leder till påtaglig försämring av livskvaliteten. Dessutom visar ny forskning att dialyspatienter med oro och ångest har sämre prognos.

I en prospektiv undersökning ingick 687 patienter som behandlades med dialys vid tio dialysmottagningar i Nederländerna. Förekomst av depression respektive oro och ångest undersöktes med Beck Depression Inventory respektive med Beck Anxiety Inventory.

Av patienterna hade 22 % symtom på oro och ångest och 42 % uppvisade tecken till depression. Under en uppföljningstid på tre år avled 172 patienter. Forskarna fann att oro och ångest hade samband med högre total mortalitet. Sambandet var tydligt; ju högre graden av oro och ångest var desto större var risken att avlida. Oro och ångest hade även samband med inläggning på sjukhus och med längre vårdtider.

Forskarnas slutsats blev följande: Oro och ångest har ett oberoende samband

med ökad total mortalitet och sjukhusvård. Oro och ångest är en kliniskt relevant riskfaktor för sjuklighet och dödlighet bland patienter i dialys och motiverar mer forskning om utredning och behandling.

I en ledarkommentar i tidskriften påpekas att depression är vanligt bland patienter i dialys och att ångest ofta förekommer vid detta tillstånd. Tidigare undersökningar har funnit samband mellan depression och ökad mortalitet bland patienter i dialys.

Ångest kan leda till att patienten betar sig avvikande och kan vara en orsak till t ex dålig följsamhet till ordinationer. Mer forskning behövs om hur depression och ångest ska utredas och behandlas i denna patientgrupp.

*Kommentar:* Hur kan fynden förklaras? Leder oro och ångest till ökad dödlighet, t ex genom högre nivåer av stresshormoner och dålig följsamhet till ordinationer, eller är det svårt sjuka patienter med dålig prognos som lider mest av oro och ångest?

*Källa: Schouten R W et al. Am J Kidney Dis 2019; 74: 158–166.  
Kimmel P, Cukor D. (Ledare) Am J Kidney Dis 2019; 74: 145–147.*

### Bör patienter med cystinjuror screenas för intrakraniella aneurysm?

Cystinjuror (ADPKD) är en vanlig orsak till kronisk njursvikt och dialys. Sjukdomen drabbar inte bara njurarna. Cystor kan utvecklas även i andra organ såsom levern. En fruktad yttring av ADPKD är intrakraniella aneurysm som leder till kraftigt ökad risk för subaraknoidalblödning vilket kan leda till döden eller ge svåra neurologiska resttillstånd. Intrakraniella aneurysm förekommer hos cirka 8–12 % av patienterna med cystinjuror och hos cirka 2–3 % av normalbefolkningen.

Aneurysm kan upptäckas med t ex MR-angio och åtgärdas med ett endovaskulärt ingrepp som minskar risken för att det försvagade blodkärlet brister och orsakar en intrakraniella blödning. En återkommande fråga inom njurmedicinen är om patienter med ADPKD bör screenas för förekomst av intrakraniella aneurysm. En studie och en litteraturgenomgång från den prestigefyllda Mayo-kliniken i USA belyser frågan. Den som hoppas få handfast vägledning blir dock besviken.

Forskarna utgick från 3000 patienter med ADPKD som behandlats på Mayo-kliniken mellan 1989 och 2017. Av dessa hade 812 undersökts med MR-angio och inkluderades i analysen. Hos 75 patienter (9 %) påträffades ett eller flera aneurysm. Ålder, kön och ras påverkade inte förekomsten av aneurysm medan rökning och högt blodtryck hade samband med ökad förekomst. Årftlighet för subaraknoidalblödning noterades hos 29 % av dem med påvisat aneurysm, jämfört med 11 % bland dem utan påvisat aneurysm. Skillnaden var statistiskt signifikant.

De flesta upptäckta aneurysm var små; under 4 mm i diameter. Under en uppföljningstid på 668 patient-år genomgick sju patienter förebyggande åtgärd mot ett aneurysm. Ingen patient med känt aneurysm drabbades av intrakraniell blödning medan två patienter utan tecken till aneurysm vid screening drabbades av en subaraknoidalblödning.

Författarna gjorde även en omfattande litteraturgenomgång och kom till följande slutsats: Studien och litteraturen medger inte en tydlig konklusion om huruvida bred eller riktad screening medför nytta vid ADPKD.

*Källa: Sanchis I M et al. CJASN 2019 14: 1151–1160.*

### CRENCE-studien bekräftar att SGLT2-hämmare har njurskyddande effekter

SGLT2-hämmare har utvecklats för att sänka blodsockernivåerna hos patienter med typ 2-diabetes. Flera stora studier har visat att de minskar risken för kardiovaskulära händelser och mortalitet och subgruppsanalyser har visat skyddande effekter på njurfunktionen.

I CRENCE, en ny randomiserad dubbelblind studie, behandlades patienter med typ 2-diabetes med kanagliflozin (T Invokana) 100 mg dagligen eller placebo. Alla hade njursjukdom med eGFR 30–90 ml/min och albuminuri samt behandling med renin-angiotensinblockad. Undersökningen var planerad som en långtidsstudie men den avbröts i förtid efter det att 4 400 patienter randomiserats och följts under 2,6 år i median.

Den relativa risken att uppnå det sammansatta primära effektmåttet, som var start av dialys, transplantation, minskat eGFR till under 15 ml/min,

dubbling av s-kreatinin eller död på grund av njur- hjärt- eller kärlsjukdom, var 30 % lägre i kanagliflozin-gruppen jämfört med placebo-gruppen. Skillnaden var starkt statistiskt signifikant.

Den relativa risken att uppnå det njurspecifika sammansatta effektmåttet, som bestod av njursvikt i slutstadiet, dubbling av s-kreatinin eller död av njursjukdom, var 34 % lägre med kanagliflozin. Den relativa risken att utveckla svår kronisk njursvikt var 32 % lägre i gruppen med kanagliflozin. Samtliga skillnader var starkt statistiskt signifikanta.

De som behandlades med kanagliflozin hade också lägre risk för kardiovaskulär mortalitet, hjärtinfarkt och stroke och också lägre risk för sjukhusvård på grund av hjärtsvikt. Ytterligare analyser visade att kanagliflozin också minskade albuminuri.

Man noterade ett liknande mönster vad beträffar njurfunktionsförändring som efter insättning av ACE-hämmare eller ARB, dvs en initial sänkning av GFR som sedan åtföljs av en mer stabil njurfunktion.

CRENCE visar att patienter med typ 2-diabetes och kronisk njursjukdom som behandlas med SGLT2-hämmaren kanagliflozin har signifikant lägre risk att utveckla njursvikt och kardiovaskulära komplikationer. Kanagliflozin kan vara en effektiv behandling för att skydda njurarna och hjärt-kärlsystemet hos patienter med typ 2-diabetes och kronisk njursjukdom.

I en kommentar i samma tidskrift konstateras att detta är en välgjord studie. Man uppskattar att om 1 000 patienter behandlas med kanagliflozin under 2,5 år kommer 22 av dessa att skyddas från att utveckla det primära effektmåttet, det vill säga njursvikt och kardiovaskulär händelse.

*Källa: Perkovic W et al. N Engl J Med 2019; 380: 2295–2306.  
Ingelfinger J, Rosen C. (Ledare) N Engl J Med 2019; 380: 2371–2373.*

• Fungerar PD vid levercirros och njursvikt? Läs Kort rapport Extra i Nefromedia vol 8 nr 8 sid 8 på: [www.freseniusmedicalcare.se](http://www.freseniusmedicalcare.se)

# Bör beräknat GFR eller graden av uremi avgöra tidpunkten för start av dialys?

När i förloppet av kronisk njursvikt är det dags att starta dialys? Under det senaste decenniet har beräknat GFR använts, vilket kan ifrågasättas. I stället bör svårighetsgraden av uremi och övriga rubbningar i kroppens inre miljö avgöra. Det anser Nefromedias redaktör efter en genomgång av litteraturen.

Trots att dialys använts i mer än 50 år råder det ingen enighet om när i förloppet av kronisk njursvikt som behandlingen bör påbörjas och inte heller på vilka grunder beslutet ska fattas.

## Absoluta indikationer för start av dialys

Fram till 1970-talet fanns dialys enbart i liten skala på ett fåtal sjukhus i Sverige och resursbristen gjorde att många patienter startade dialys sent i förloppet. GFR som mått på njurfunktionen användes inte. Ibland väntade man tills patienten utvecklade någon av de komplikationer som uppfattades som absoluta indikationer för start av dialys såsom ihållande kräkningar, lungödem, blödningar, livshotande hyperkalemi samt neuropati, encefalopati och perikardit.

I många fall användes strikt protein-reducerad kost för att fördröja behandlingsstarten tills en dialysplats blev tillgänglig. Följden kunde bli att patienten led av malnutrition och hade förlorat stor del av muskelmassan när dialys väl påbörjades.

## Överlevde trots s-kreatinin 2 785 µmol/l och s-urea 163,9 mmol/l

En individ vars njurar har slutat fungera och som inte får behandling med dialys avlider till följd av grav uremi. På vilket sätt de höga nivåerna av uremiska toxiner och övriga rubbningar leder till döden är inte klarlagt. Men människokroppen verkar tåla mycket svår uremi, det framgår av en fallrapport från ett sjukhus i Danmark.<sup>1</sup>

Patienten var en 42-årig arbetslös man som hade varit sängliggande den senaste månaden när han kom till sjukhuset.

Lab-proverna visade:

S-kreatinin 2 785 µmol/l

S-urea 163,9 mmol/l

S-kalium 7,0 mmol/l

Standardbikarbonat 11,9 mmol/l

Patienten startades i HD och drabbades av dysekvilibriumsyndrom med kramper under den första behandlingen. Han överlevde och kunde senare skrivas ut från sjukhuset, men förblev beroende av dialys.

## Är ett eGFR-värde svaret på frågan?

Fram till början av 2000-talet påbörjades dialys på kliniska grunder, dvs en sammanvägning av graden av uremi och övriga rubbningar i kroppens inre miljö samt patientens symtom. Men med introduktionen av olika formler för beräkning av njurfunktionen mätt som GFR väcktes förhoppningen att beslutet om start av dialys skulle kunna fattas på basen av ett numeriskt värde, något som skulle kunna ingå i riktlinjer och förenkla beslutet om dialysstart. Dessutom kunde studier genomföras där man med eGFR definierade vad som var "tidig" och "sen" start av dialys, något som är svårt om starten sker på basen av en klinisk bedömning.

## IDEAL-studien är den enda som jämfört tidig och sen start

IDEAL-studien, som presenterades på EDTA-kongressen 2010, är den enda prospektiva och randomiserade undersökningen om tidig och sen start av dialys som genomförts.<sup>2</sup> Den omfattade 828 patienter i Australien och Nya Zeeland som hade GFR 10–15 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> beräknat enligt Cockcroft-Gault-formeln. Åldern var 60,4 år i medeltal. Man randomiserade 404 patienter till tidig start vid eGFR 10–15 ml/min och 428 till sen start vid eGFR 5–7 ml/min. HD och PD användes i ungefär lika stor omfattning.

Patienterna med tidig start påbörjade dialys i medeltal 1,8 månader efter randomiseringen och i den sena gruppen var tiden till start av dialys i medeltal 7,4 månader.

## Startade dialys tidigare än planerat

Ett problem med IDEAL var att 75 % av patienterna som randomiserats till sen start påbörjade dialys tidigare än planerat pga symtom på uremi, dvs efter en bedömning på kliniska grunder. Medel-GFR i de två grupperna vid start av dialys var enligt Cockcroft-Gault-formeln 12 respektive 9,8 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> vilket enligt MDRD-formeln motsvarar 9 respektive 7,2 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>.

Sälunda påbörjade gruppen med sen start dialys cirka sex månader senare och vid ett eGFR som var ungefär 2 ml/min lägre än i den tidiga gruppen.

Under uppföljningstiden på 3,6 år i median inträffade 152 dödsfall i gruppen med tidig start och 155 i gruppen med sen start. Skillnaden var inte statistiskt signifikant. Forskarna fann inte heller några skillnader i total mortalitet, infektioner eller död orsakad av hjärt-kärlsjukdom. Slutsatsen av IDEAL-studien blev att tidig start inte leder till lägre sjuklighet eller minskad dödlighet.

## Involvera patienten i beslutet

Lämplig tidpunkt för start av dialys diskuterades på ett symposium på EDTA:s kongress för några år sedan. Bland annat diskuterades felkällor vid beräkning av GFR och en talare påpekade att MDRD-formeln inte är tillförlitlig för patienter med liten muskelmassa.

Ingen av talarna kunde ge ett tydligt svar på frågan om när dialys bör påbörjas. En föredragshållare föreslog att bristen på vetenskapligt grundade riktlinjer gör att vi i större utsträckning bör involvera patienten i beslutet genom att ge information om för- och nackdelar med tidig respektive sen start av dialys.

## Rapport från KDIGO-konferens

Nyligen publicerades slutsatserna från Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference.<sup>3</sup> Avsnittet om tidpunkt för start av dialys inleds på följande sätt: A specific estimated glomerular filtration rate (eGFR) value for initiating dialysis in the absence of symptomatic kidney failure has not been established.

Senare i konferensrapporten skriver man att beslutet att starta dialys vanligen övervägs vid fynd och symtom som kan orsakas av uremi, t ex perikardit, anorexi, svårbehandlade rubbningar i syra-basbalansen och elektrolyter, trötthet, viktnedgång, klåda och blödning. Vidare nämns övervätskning, hypertoni, malnutrition samt neurologiska fynd och symtom. Om patienten så önskar kan man i vissa fall avvakta med start av dialys och behandla symtom och rubbningar med intensiv medicinsk terapi.

Rapporten från KDIGO:s konferens innehåller således ingen diskussion om start av dialys med eGFR som beslutsunderlag.

### Dialysstart för barn och ungdomar

I en nyligen publicerad undersökning använde forskarna njurregistret i USA (USRDS) för att studera relationen mellan njurfunktion vid start av dialys och mortalitet bland barn och ungdomar.<sup>4</sup> Undersökningen omfattade 9 963 pediatrika patienter med ålder mellan 1 och 17 år (13 år i median). I gruppen som helhet startades behandlingen vid eGFR 7,8 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>.

Under en uppföljningstid på 1,4 år i median inträffade 696 dödsfall. Jämfört med start vid eGFR mellan 5 och 7 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> hade de som startade med eGFR under 5 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> lägre mortalitet och de som startade med eGFR över 15 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> hade högre risk att avlida. Studiens slutsats blev att högre eGFR vid start av dialys har samband med ökad mortalitet.

Undersökningen kommenteras i en ledare i tidskriften.<sup>5</sup> Man nämner att även andra registerstudier funnit ett samband mellan dialysstart vid högre eGFR och ökad dödlighet. Ledaren påpekar att sambandet kan vara svårt att tolka eftersom det sannolikt är patienter med hög sjukdomsborða och dålig prognos som startar dialys med bättre bevarad njurfunktion, medan man vågar vänta längre om patienten ger ett friskare och starkare intryck. Detta kallas på engelska för *selection bias*, och nämns av ledarförfattarna som en möjlig förklaring till att retrospektiva observationsstudier funnit att patienter som startar dialys med bättre bevarad njurfunktion har högre dödlighet än de som påbörjar behandling med lägre GFR.

Avslutningsvis nämner ledarförfattarna att tidpunkten för dialysstart måste

bestämmas med hänsyn till risk och nytta samt att vården bör ha en patientcentrerad inriktning.

### Intag av protein och start vid lägre GFR

Många uremiska toxiner bildas när protein bryts ned och följaktligen finns det ett samband mellan intaget av äggviteämnen i kosten och nivån av uremiska toxiner i kroppen. I det kliniska arbetet illustreras detta tydligt när en patient med njursvikt börjar med proteinreducerad kost. I lab-listan ser man en sänkning av s-urea (men inte av s-kreatinin) och ofta säger sig patienten må betydligt bättre.

En studie som visade att dialys kan startas vid betydligt lägre GFR om patienten använder en proteinfattig kost har publicerats i EDTA:s tidskrift.<sup>6</sup> I inledningen påpekas att proteinfattig kost motverkar många av de metabola rubbningar som orsakas av njursvikt, t ex acidosis och hyperfosfatemi. Undersökningen bekräftade att proteinrestraktion gör att dialys kan påbörjas vid lägre GFR och behandlingsstarten kan därigenom fördröjas.

I en ledarkommentar nämndes att det har varit känt i många decennier att nedbrytningen av protein i kroppen genererar uremiska toxiner.<sup>7</sup> Ledaren påpekar att en kost med 0,6 gram protein per kilo kroppsvikt inte medför några risker och föreslår att proteinreducerad kost införs i riktlinjer för predialysvård.

Dialys kan sålunda påbörjas vid olika nivåer av njurfunktion beroende på om patienten använder proteinreducerad kost eller ej. Det är en anledning att ifrågasätta eGFR som beslutsunderlag för att påbörja behandling med dialys.

### Utsatt RAAS-blockad kan senarelägga dialysstarten

I stort sett alla patienter med kronisk njursvikt behandlas med RAAS-blockad i form av ACE-hämmare eller angiotensinreceptorblockerare (ARB). Eftersom RAAS-blockad leder till en sänkning av det intraglomerulära blodtrycket kan utsättning av läkemedlet förbättra njurfunktionen. Det visades i en undersökning från England.<sup>8</sup>

I studien ingick 52 patienter på en njursviktsmottagning. Åldern var 73 år och eGFR var 16 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> i genomsnitt. Samtliga hade behandling med ACE-hämmare eller ARB. RAAS-blockaden sattes ut vid studiens start.

Efter 12 månader hade eGFR stigit till 27 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, en ökning som var statistiskt signifikant.

Att reducera dosen eller att sätta ut ACE-hämmare eller ARB kan således fördröja behovet av dialysstart. Det kan övervägas t ex när man väntar på att en AV-fistel ska mogna eller för äldre och sköra patienter, för vilka man i det längsta vill undvika att starta behandling med dialys.

### Beräknat GFR har inte infriat förväntningarna

Beräkning av GFR har felkällor och det finns även data som tyder på att GFR inte är ett bra mått på ansamlingen av proteinbundna uremiska toxiner. Som nämnts ovan kan dialys startas vid olika nivåer av njurfunktion beroende på i vilken utsträckning patienten använder proteinreducerad kost.

Den viktigaste invändningen är dock att det inte är ett lågt GFR i sig som skadar patienten utan konsekvenserna, dvs ansamlingen av giftiga slaggämnen och övriga svåra rubbningar i kroppens inre miljö.

Beräkning av eGFR erbjuder således inte ett numeriskt värde som på ett enkelt sätt talar om när det är dags att starta dialys. I stället bör beslutet grundas på en sammanvägning av symtom, status, lab-prover och nutritionsparametrar samt patientens synpunkter. Det kallas läkekonst och baseras på klinisk erfarenhet. Beslutsunderlaget är komplext vilket gör det svårt att genomföra vetenskapliga studier där starten definieras som "tidig" eller "sen".

Källor: 1. Novosel M K et al. *Nephrol Dial Transplant Plus* 2008; 1: 32-33.

2. Cooper B A et al. *N Engl J Med* 2010; 363: 609-619.

3. Chan C et al. *Kidney Int* 2019; 96: 37-47.

4. Okuda Y et al. *Am J Kidney Dis* 2019; 73: 797-805.

5. Nehus E, Mitsnefes M. *Am J Kidney Dis* 2019; 73: 762-764.

6. Bellizzi V et al. *Nephrol Dial Transplant* 2015; 30: 71-77.

7. Fouque D, Mitch W E. *Nephrol Dial Transplant* 2015; 30: 6-8.

8. Ahmed A et al. *Nephrol Dial Transplant* 2010; 25: 3977-3982.

Nils Grefberg

# Kort rapport

## Extra

### PD fungerar vid levercirros och njursvikt

Dialyskrävande njursvikt hos patienter med samtidig levercirros är ett terapeutiskt dilemma. Det finns en vanlig föreställning att PD hos dessa patienter skulle vara förknippad med ökad risk för peritonit, malnutrition och kateterkomplikationer. Finns det fog för den rädslan? Vad säger forskningen på området? En översiktsartikel från USA sammanfattar det vetenskapliga läget.

HD är den vanligaste dialysformen för patienter med både levercirros och njursvikt. Dock är det oklart om det är det lämpligaste valet för dessa patienter som ofta är hemodynamiskt instabila och har koagulationsrubbnings. Leversjukdomen medför en generellt minskad vaskulär resistens vilket resulterar i kroniskt lågt blodtryck som gör det svårt att tåla det vätske borttag som sker under en dialys. När det gäller koagulationsrubbnings så medför HD behov av heparintillförsel vilket ökar risken för blödningskomplikationer. Å andra sidan kan det vara riskabelt att operera in en PD-kateter om leversjukdomen orsakat en uttalad brist på koagulationsfaktorer, vilket kan yttra sig som spontanförhöjt PK.

Flera studier har jämfört HD med PD vid cirros där PD varit förknippad med lägre mortalitet trots att graden av leversjukdom mätt med så kallad Child-Pugh score varit lika i de båda grupperna. Dock har samtliga studier varit retrospektiva och icke-randomiserade vilket gör att man inte kan dra säkra slutsatser. Annan forskning har jämfört PD vid cirros med PD hos individer utan leversjukdom och inte funnit någon skillnad avseende risken för kateterkomplikationer såsom läckage och obstruktion.

Hur ska man handlägga ascites? En beprövad modell är att starta PD direkt efter PD-kateterinläggningen och använda svaga lösningar och fyllnadsvolym 1 000 ml och dränera 1 200 ml. Andra författare föreslår att man börjar med att dränera fem liter ascites och sedan startar PD.

Gällande intravenös tillförsel av albumin går råden isär. Det rekommenderas, dock inte av alla.

PD kan leda till albuminförluster via dialysatet och man kan befara att situationen blir värre vid samtidig leversjukdom. Några mindre studier har, som förväntat, visat att patienterna med cirros hade lägre s-albumin vid PD-start men att värdet sedan var stabilt. En teori är att PD-vätskan ger ett mottryck mot övertrycket i vena porta vilket skulle minska bildningen av ascites och därmed minska albuminförlusterna.

Levercirros medför en ökad risk för spontan bakteriell peritonit, vilket anses bero på att tarmbakterier tar sig ut i buk-hålan via tarmväggen eller blodbanan. Detta har skapat tvivel om huruvida PD är lämpligt, men intressant nog visade studier ingen ökad peritonitrisk hos cirrospatienter jämfört med leverfriska PD-patienter.

Hos "vanliga" PD-patienter orsakas peritonit mestadels av grampositiva bakterier och intressant nog var de peritonitersakande bakterierna oftast grampositiva även i cirrosgruppen. Detta tyder på att spontan bakteriell peritonit med gramnegativa bakterier inte orsakar PD-peritonit i cirrosgruppen.

Översiktsartikelns slutsats blev att större studier saknas men att tillgänglig evidens ändå stöder användandet av PD till patienter med njursvikt och levercirros.

Källa: Khan S et al. *Perit Dial Int* 2018; 38: 397-401.

### Fortsättning: ASN 2019

#### SGLT2-hämmare vid typ 2-diabetes

Under de senaste åren har en lång rad kliniska studier visat att SGLT2-hämmare empagliflozin, dapagliflozin och kanagliflozin i studierna EMPA-REG, DECLARE, CANVAS och CREDENCE, har positiva effekter på hjärt-kärlsjukdom samt njurskyddande effekter.

Utöver att SGLT2-hämmarna sänker blodsocker och förbättrar HbA<sub>1c</sub> har de en diuretisk och natriuretisk effekt som sänker blodtryck och minskar glomerulär hyperfiltration. Tidigare studier har visat att patienter med diabetes typ 2 och eGFR över 60 ml/min har goda effekter av sådan behandling med minskad risk för kardiovaskulär sjukdom, död och progress av njursvikt.

Den nyligen publicerade CREDENCE-studien om behandling med kanagliflozin (T Invokana) visade att preparatet även förefaller ha samma goda effekter vid ett GFR lägre än 30 ml/min och också hos patienter med makroalbuminuri.

Vid årets ASN-möte presenterades en substudie av CREDENCE. I denna hade man studerat patienter med typ 2-diabetes och ett eGFR under 30 ml/min. Av deltagarna hade 84 randomiserats till kanagliflozin och 90 till placebo. Under behandlingen sjönk urinalbumin signifikant och minskningen av eGFR under cirka 2,5 års behandling var signifikant lägre i kanagliflozin-gruppen, jämfört med placebo. Risken att utveckla terminal njursvikt var också signifikant lägre med kanagliflozin. Man såg samma gynnsamma effekt på risk för kardiovaskulär mortalitet som man i tidigare studier sett i hela studiepopulationen.

Även om denna subgrupp är liten, visar studien viktiga resultat med en signifikant långsammare njurfunktionsnedsättning med kanagliflozin jämfört med placebo. Man fann inte några skillnader i biverkningar mellan grupperna.

I en subanalys av DECLARE-studien, i vilken patienter med typ 2-diabetes randomiserades till dapagliflozin (t ex T Forxiga) eller placebo, fann man att dapagliflozin medförde en långsammare försämring av njurfunktion i hela studiepopulationen på 17 160 patienter liksom i alla subpopulationer och intressant nog också hos patienter med normal njurfunktion, liksom hos diabetespatienter med normal utsöndring av albumin i urinen. Resultaten anses möjliggöra behandling med SGLT2-hämmare även till patienter med nedsatt njurfunktion utan diabetes.

#### SGLT2-hämmare även vid hjärtsvikt

Vid sessionen "Late breaking trials" presenterades ytterligare en studie av effekter av dapagliflozin på njurfunktionen hos patienter både med och utan typ 2-diabetes och samtidig hjärtsvikt med nedsatt ejektionsfraktion. I en tidigare studie fann man att dapagliflozin signifikant minskar risken för försämring av hjärtsvikt, mortalitet av alla orsaker och kardiovaskulär död, både hos patienter med och utan typ 2-diabetes.

Målsättningen i den nu presenterade studien var att undersöka om dapagliflozin också skyddar njurarna. Man använde ett sammansatt primärt



njurrelaterat effektmått bestående av utveckling av terminal njursvikt, död orsakad av njursvikt eller minst 50 % minskning av njurfunktionen. I en sekundär analys jämfördes patienter med eGFR över och under 60 ml/min. Totalt randomiserades 4 744 patienter, varav 2 371 fick placebo och 2 373 behandlades med dapagliflozin 10 mg dagligen. Inklusionskriterierna var symtomatisk hjärtsvikt med ejektionsfraktion under 40 % samt förhöjt NT-proBNP. Bland exklusionskriterier fanns eGFR under 30 ml/min. Av patienterna hade 1 926 eGFR under 60 ml/min och 2 816 hade eGFR över 60 ml/min. De med eGFR under 60 ml/min var äldre, hade högre NT-proBNP, oftare diabetes, mer diuretikabehandling och mindre ofta behandling med ACE-hämmare, ARB eller spironolakton. Uppföljningstiden var 24 månader.

Studien visade att patienter som randomiserades till dapagliflozin hade signifikant lägre risk för kardiovaskulär död, akut hjärtsvikt och sjukhusvård på grund av hjärtsvikt. Man fann signifikanta skillnader både vid eGFR över och under 60 ml/min. Effekten på det primära effektmåttet var signifikant för alla patienter med ett eGFR mindre än cirka 80 ml/min och effekten föreföll vara bättre ju lägre njurfunktionen var. När det primära sammansatta njurrelaterade effektmåttet analyserades fann man 29 % lägre risk i dapagliflozin-gruppen, men skillnaden var inte statistiskt signifikant.

Dapagliflozin hade effekt oavsett om patienten hade diabetes eller ej. Såsom i tidigare studier fann man att dapagliflozin medförde en initial sänkning av eGFR under de första veckornas behandling, men att kurvan därefter planar ut med en långsammare minskning av njurfunktionen jämfört med placebo. Det var inga signifikanta skillnader vad avser biverkningar.

Denna mycket viktiga studie visade således att dapagliflozin är effektivt för att minska risken för försämring av hjärtsvikt, kardiovaskulär död och mortalitet av alla orsaker både hos patienter med normal njurfunktion och hos dem med ett eGFR under 60 ml/min.

Dapagliflozin tolererades väl både hos patienter med och utan njursvikt och episoder av akut njursvikt minskade i hela populationen som behandlades med dapagliflozin.

### Antikroppar mot interleukin 6

Patienter med kronisk njursvikt och dialys har ofta nedsatt svar på ESL, vilket anses orsakas av inflammation via produktion av hepcidin. Ziltivekimab är en ny antikropp mot interleukin 6 (IL-6). I en randomiserad placebokontrollerad dubbelblind studie ingick 53 patienter med förhöjda nivåer av IL-6. Tolv lotades till placebo och 41 till tre olika doser av ziltivekimab varannan vecka under 12 veckor.

Behandling med ziltivekimab medförde en signifikant sänkning av CRP, en höjning av serumalbumin och ett minskat behov av ESL jämfört med placebo. Effekten var dosrelaterad. Framtiden får utvisa om denna strategi kommer att få en plats i behandlingen av dialyspatienter med anemi och inflammation.

### Takrolimus eller steroider vid minimal change-nefropati?

Sedan länge är behandling med hög dos steroider standardterapi vid minimal change-nefropati. Ofta krävs höga doser, ibland under lång tid och den totala kortisondosen kan bli mycket hög.

Till en prospektiv randomiserad öppen multicenterstudie rekryterades patienter med minimal change-nefropati från sex kliniker i England. Alla hade nefrotiskt syndrom och de randomiserades till att få takrolimus (tex T Program) 0,05 mg/kg 2 gånger per dag eller prednisolon 1 mg/kg dagligen, max 60 mg, per dag. Det primära effektmåttet var komplett remission av nefrotiskt syndrom efter åtta veckor och i det sekundära effektmåttet ingick remission efter 16 och 26 veckor, antal recidiv av nefrotiskt syndrom, förändring i njurfunktion och biverkningar. Totalt randomiserades 25 patienter till att få prednisolon och 25 fick takrolimus. Åldern var 42 år i medeltal, eGFR var 98 ml/min, urinalbumin/kreatininindex 826 och s-albumin var 18 g/l.

Andelen patienter som uppnådde komplett remission efter åtta veckor var 84 % med prednisolon och 68 % med takrolimus. Efter 1,5 år var andelen med komplett remission 92 % i prednisolon-gruppen och 88 % i takrolimus-gruppen, dvs igen signifikant skillnad.

Vad beträffar biverkningar fann man 0,72 händelser per patient i prednisolon-gruppen och 0,74 i takrolimus-gruppen. Det var inte heller någon skillnad i antal recidiv efter att patienten hade

uppnått komplett remission. Ytterligare analyser visade att andelen patienter som gått i komplett remission efter fyra veckor var signifikant högre, 64 %, i prednisolon-gruppen jämfört med 24 % i takrolimus-gruppen. Det var emellertid ingen signifikant skillnad i andelen patienter med total remission, dvs komplett eller partiell remission, som var 80 % med prednisolon och 76 % i takrolimus-gruppen. Inte heller var det någon skillnad i graden av albuminuri eller njurfunktion.

Det här är den första kontrollerade randomiserade multicenterstudien av patienter med minimal change-nefropati som behandlats med ett steroidfritt protokoll. Takrolimus i monoterapi kan således vara ett effektivt alternativ till steroider vid nydebuterad minimal change-nefropati.

### Tio års uppföljning av STOP-IgAN

Behandling av IgA-nefropati diskuterades dels vid en poster-session om nya kliniska studier och dels vid ett lunchsymposium. STOP-IgAN-studien av patienter med IgA-nefropati och proteinuri kunde inte visa att immunsuppressiva läkemedel tillsammans med RAAS-blockad och god blodtrycks-kontroll minskade risken för njurfunktionsnedsättning under tre års uppföljning. Vid årets ASN presenterades långtidsresultaten av undersökningen. Studiens primära effektmått var tid till första sammansatta händelse bestående av död av alla orsaker, utveckling av njursvikt, njursvikt i slutstadiet eller en minskning av eGFR med minst 40 % jämfört med vid studiestart.

Initialt randomiserades 80 patienter till sedvanlig understödande behandling tex med ACE-hämmare, medan 82 patienter därutöver fick immunsuppressiv behandling med kortison enbart eller i kombination med cyklofosfamid eller azatioprin.

I den 10-årsuppföljning som nu presenterades ingick 70 patienter i standard-gruppen, vilka jämfördes med 74 patienter som fick immunsuppression. Median-uppföljningstiden var 7,4 år. Det var ingen skillnad i studiens primära effektmått mellan behandlingsgrupperna och inte heller i risken att utveckla kronisk njursvikt, njursvikt i slutstadiet eller för mer än 40 % minskning av eGFR. Inte heller var det någon skillnad

i årlig förlust av GFR och inte heller vad avser effekter på proteinuri.

I en multivariat statistisk analys fann man att njurfunktion vid start av studien och grad av proteinuri var de enda faktorerna som kunde prediktera det primära effektmåttet, medan behandlingsalternativen inte gav samma information. I studien kunde man inte finna några signifikanta skillnader mellan de som fick ACE-hämmare eller ARB med god blodtrycks kontroll jämfört med de som därutöver behandlades med steroider eller cytostatika.

#### **Biopsifynd vid IgA-nefropati**

Vid ett lunchsymposium diskuterades STOP-IgAN och man gav också en allmän översikt i ämnet. Intressant är att det är mycket svårt att utifrån den kliniska bilden förutsäga hur den histologiska bilden ser ut vid IgA-nefropati. Patienter med mycket lindriga symtom och laboratoriefynd kan ha crescents vid njurbiopsi, medan andra med mer uttalade symtom kan ha en varierad bild.

I en intressant studie njurbiopserades individer med mycket få urinfynd i samband med inskrivning till militärtjänst i Norge. Man kunde på så sätt identifiera en grupp med lindrig IgA-nefropati. Efter 25 års uppföljning hade 25–30 % av personerna fortsatt inga besvär. Hälften hade kvarstående eller ökad proteinuri, men väl bevarad njurfunktion medan 20 % hade utvecklat CKD stadium 2–3 och 5 % av dessa individer, med en mycket benign form av IgA-nefropati 20–25 år tidigare hade nu utvecklat CKD stadium 4–5 och njursvikt i slutstadiet. Det talar för att patienter med IgA-nefropati måste följas under mycket lång tid eftersom det inte finns någon faktor som initialt kan prediktera vilka 5 % med lindriga fynd som kommer att utveckla njursvikt.

#### **Nya behandlingar vid IgA-nefropati**

Bland nya intressanta preparat som kan komma att provas vid IgA-nefropati nämndes klorokin, som haft positiva effekter i en kinesisk studie, samt sparsentan och SGLT2-hämmare. Däremot förespråkades inte prednisolon i större omfattning eftersom en randomiserad kontrollerad studie avbröts i förtid pga sämre resultat i behandlingsgruppen. Dock kan patienter med snabbt sjunkande njurfunktion och/eller nefrotiskt syndrom vara aktuella för steroidbehandling.

En annan rekommendation var att inte njurbiopsera patienter med IgA-nefropati och makroskopisk hematuri i akutstadiet. Om man gör så kommer man att finna crescents och det ökar "risken" för att vi sätter in immunsuppressiv behandling och steroider, vilket vi kommer att uppleva ha god effekt. Man anser att man bör avvakta med njurbiopsi tills det akuta stadiet med hematuri har passerat. En njurbiopsi kommer då sannolikt visa lindrigare fynd.

#### **Rituximab och mykofenolsyra utan effekt vid IgA-nefropati**

Såsom vid andra glomerulära sjukdomar har även rituximab (inj Mab-thera) studerats vid IgA-nefropati. Behandlingen visade inga effekter. Likaledes har mykofenolsyra (t ex T CellCept) studerats med negativt resultat. Viss tilltro sätts till behandling med budesonid i NEFECON-studien. Rekrytering av patienter till studien pågår och flera svenska kliniker är involverade. Likaså diskuteras behandling med hämmare av komplementsystemet och tyrosinkinaser-inhibitorer.

#### **SLE-nefrit med allvarlig sjukdom**

Standardbehandling vid SLE-nefrit med allvarligt sjukdomsförlopp och snabbt sjunkande njurfunktion är sedan många år cyklofosfamid i kombination med steroider. Patienter med lindrigare sjukdomsbild behandlas ofta med mykofenolsyra i kombination med kortison.

B-lymfocyter anses spela en central roll i patogenesen för SLE-nefrit. För några år sedan presenterades LUNAR-studien i vilken patienter med SLE-nefrit WHO klass 3–5 randomiserades till mykofenolsyra plus rituximab eller mykofenolsyra och placebo under ett år. Det primära effektmåttet var andelen patienter som uppnådde komplett remission, partiell remission eller inget behandlingssvar.

Studien kunde inte visa någon statistisk säkerställd skillnad med tillägg av rituximab till mykofenolsyra jämfört med tillägg av placebo. Resultaten har diskuterats mycket och en del har ansett att den uteblivna effekten av rituximab kan bero på att behandlingstiden och uppföljningstiden var för kort. Andra hänvisar till att subanalyser visat att de patienter som uppnådde en komplett eliminering av B-celler med rituximab hade positiv effekt av behandling, medan de patienter hos vilka B-celler

fortfarande kunde detekteras, inte hade samma goda effekt.

Vid årets "Late breaking trials" presenterades en ny randomiserad och kontrollerad fas 2-studie av effekter av obinutuzumab som tillägg till mykofenolsyra och steroider hos patienter med proliferativ SLE-nefrit. Tidigare studier av anti-CD 20-antikroppar har visat varierande resultat vid SLE och andra allvarliga tillstånd. Man har därför diskuterat om en mer kraftfull B-cellshämning krävs för att få en bättre effekt vid hematologiska sjukdomar och vid svår SLE.

Obinutuzumab är en ny anti-CD 20 monoklonal antikropp med en kraftigare effekt på B-lymfocyter vilket resulterar i en bättre och mer långvarig eliminering av B-celler i blod och vävnader. Obinutuzumab har också visats ha bättre effekter än rituximab vid olika hematologiska B-cells-maligniteter.

I den nya NOBILITY-studien som nu presenterades randomiserades 63 patienter med SLE-nefrit WHO klass 3–5 till obinutuzumab 1000 mg i kombination med mykofenolsyra och 62 patienter fick mykofenolsyra plus placebo. Uppföljningstiden var två år. Av patienterna hade 78 % respektive 71 % SLE WHO klass 4. Bägge grupperna fick mykofenolsyra i dosen 2 g dagligen och under ett års tid fick bägge grupperna cirka 4 gram prednisolon.

Av deltagarna fullföljde 92 % behandlingen under 76 veckor i obinutuzumabgruppen jämfört med 84 % i placebogruppen. Tillägg av cyklofosfamid på grund av bristande behandlingseffekt gavs till 3 % av patienterna med obinutuzumab jämfört med 10 % av de med placebo.

Andelen som uppnådde komplett remission, dvs ingen proteinuri, normalt serumkreatinin och inga cylindrar i sediment, var signifikant högre, 40 %, i behandlingsgruppen jämfört med placebo gruppens 18 %. Andelen som uppnådde komplett eller partiell remission efter ett år var högre med obinutuzumab, 56 %, än med placebo, 36 %. Efter 1,5 år var motsvarande resultat 51 % respektive 29 %. Bägge skillnaderna var statistiskt signifikanta.

Behandling med anti-CD 20 resulterade också i stegrad koncentration av C<sub>3</sub> och C<sub>4</sub> samt lägre grad av proteinuri. När

man jämförde behandling i denna studie med den tidigare LUNAR-studien fann man att andelen med låga CD19-nivåer efter 2, 24 och 52 veckor var 96 %, 93 % och 94 % med obinutuzumab medan motsvarande siffror för LUNAR med rituximab var 52 % och 48 %. Det var ingen skillnad i biverkningar mellan grupperna. Infusionsrelaterade biverkningar var något vanligare med obinutuzumab medan infektioner var vanligare i placebogruppen.

Denna viktiga studie visar således att obinutuzumab i kombination med mykofenolsyra resulterade i signifikant bättre behandlingssvar än med placebo. Utöver att den kliniska bilden förbättrades minskade också graden av proteinuri samtidigt som serologin förbättrades. Behandling med obinutuzumab resulterade i en snabb och komplett eliminering av perifera B-lymfocyter. Behandlingssvaret upp till två år kommer att redovisas inom kort och en stor internationell fas 3-studie planeras under 2020.

#### **HIF stabilisatorer mot renal anemi**

En behandling med anknytning till årets Nobelpris i medicin är HIF stabilisatorer, dvs läkemedel som selektivt påverkar hypoxia inducible factor prolyl hydroxylase. De har provats i olika studier av anemi vid kronisk njursvikt och dialys. Dessa perorala tabletter höjer Hb genom att öka den endogena produktionen av erytropoietin och samtidigt minskar koncentrationen av hepcidin, vilket innebär en Hb-höjande effekt även hos patienter med inflammatorisk sjukdom. Roxadustat har nu godkänts vid renal anemi i Kina och Japan.

Vid årets "Late breaking trials" presenterades en sammansatt analys av effekt och säkerhet med behandling med roxadustat vid njursvikt och dialys. Roxadustat har visats höja Hb mer än placebo vid njursvikt och andra studier har också visat att det har en likvärdig effekt vid njursvikt som andra erythropoes-stimulerande läkemedel har.

Totalt har roxadustat givits till cirka 4 300 patienter med kronisk njursvikt utan dialys och till cirka 3 900 med dialys. I studier av patienter med kronisk njursvikt gav roxadustat under ett års tid en ökning av Hb till målområdet 100–120 g/l oavsett om patienten hade järnbrist eller ej.

Hos dialyspatienter har roxadustat

jämförts med epoetin-alfa under ett år. Dessa studier har visat att roxadustat höjer Hb till målnivån på ett mer effektivt sätt än epoetin. Behandlings-effekten var signifikant bättre med roxadustat än med epoetin, både för patienter med lågt CRP och hos dem med inflammation och högt CRP. Patienter med roxadustat behövde också lägre dos intravenöst järn än de som fick epoetin-alfa. Både vid njursvikt och hos patienter i dialys medförde roxadustat att patienterna behövde färre blodtransfusioner än vid behandling med placebo respektive epoetin-alfa.

#### **Njurfunktionen sjönk långsammare**

Andra nya intressanta fynd var att hos cirka 2 500 patienter med eGFR över 15 ml/min medförde behandling med roxadustat att njurfunktionen sjönk signifikant långsammare under ett år, jämfört med placebo. Nivån av LDL-kolesterol var signifikant lägre med roxadustat än med placebo.

Risken för kardiovaskulära händelser har också analyserats. Hos patienter med kronisk njursvikt utan dialys fann man ingen skillnad i risk för mortalitet, hjärtinfarkt eller stroke mellan roxadustat och placebo. Däremot fann man signifikant lägre risk för mortalitet av alla orsaker, hjärtinfarkt, stroke, sjukhusvård på grund av angina eller hjärtsvikt, hos knappt 2 000 patienter som behandlades med roxadustat jämfört med lika många som fick epoetin-alfa.

Patienter som är nystartade i HD är en särskild riskgrupp för komplikationer och mortalitet. I denna grupp fann man 30 % lägre risk för allvarlig kardiovaskulär händelse hos patienter som behandlades med roxadustat jämfört med epoetin-alfa. Sammanfattningsvis är resultaten av behandling med roxadustat lovande, men stora och längre studier behövs innan HIF-stabilisatorerna kan få sin plats i den kliniska vardagen.

#### **Ny behandling av acidosis vid njursvikt**

Metabolisk acidosis vid njursjukdom medför ökad risk för progress av njursvikt, ökad muskel-katabolism och högre mortalitet. Veverimer är en ny peroral, selektiv, icke absorberad polymer som eliminerar saltsyra i magtarmkanalen.

I en randomiserad blind multicenterstudie ingick 196 patienter med eGFR 20–40 ml/min som hade acidosis med standardbikarbonat 12–20 mmol/l. De

randomiserades till Veverimer eller placebo under 40 veckor. Signifikant fler patienter med Veverimer fick en stegring av s-bikarbonat som också låg högre i behandlingsgruppen än i placebogruppen under hela studien. Olika mått på livskvalitet och fysisk funktion inklusive muskelstyrka var signifikant bättre i gruppen som fick Veverimer jämfört med placebo. Färre patienter med Veverimer utvecklade det sekundära sammansatta effektmåttet död, start av dialys, eller mer än halverad njurfunktion, än de som lottades till placebo. Färre patienter med Veverimer än med placebo avslutade behandlingen och färre i behandlingsgruppen upplevde också biverkningar.

Studien antyder att ny behandling av acidosis vid njursjukdom kan medföra långsammare progress av njursvikt samtidigt som muskelkraft och fysisk kapacitet förbättras.

#### **Evolozumab vid njursvikt**

I FOURIER-studien, som presenterades vid ERA-EDTA tidigare i år, och som nyligen publicerats fann man att behandling med den humana monoklonala antikroppen mot PCSK9, evolozumab, vid njursvikt i stadium 2–5 minskade nivån av LDL-kolesterol med 55–60 % i alla njursviktsgrupper och att behandlingen också minskade risken för kardiovaskulära händelser.

Vid ASN presenterades en ny studie av 52 patienter med njursvikt och eGFR 51 ml/min i medeltal. De hade genomgått undersökning med datortomografi där man funnit totalt 155 instabila plack i kranskärnen. De behandlades med evolozumab intravenöst varannan vecka under sex månader. Under behandling med PCSK9-hämmaren sjönk LDL-kolesterol och triglycerider samtidigt som HDL steg signifikant. Evolozumab stabiliserade och minskade plack i kranskärnen, vilket skulle kunna innebära en minskad risk för progress av ateroskleros. Fler studier med dessa preparat planeras.

# 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](http://www.freseniusmedicalcare.se)

