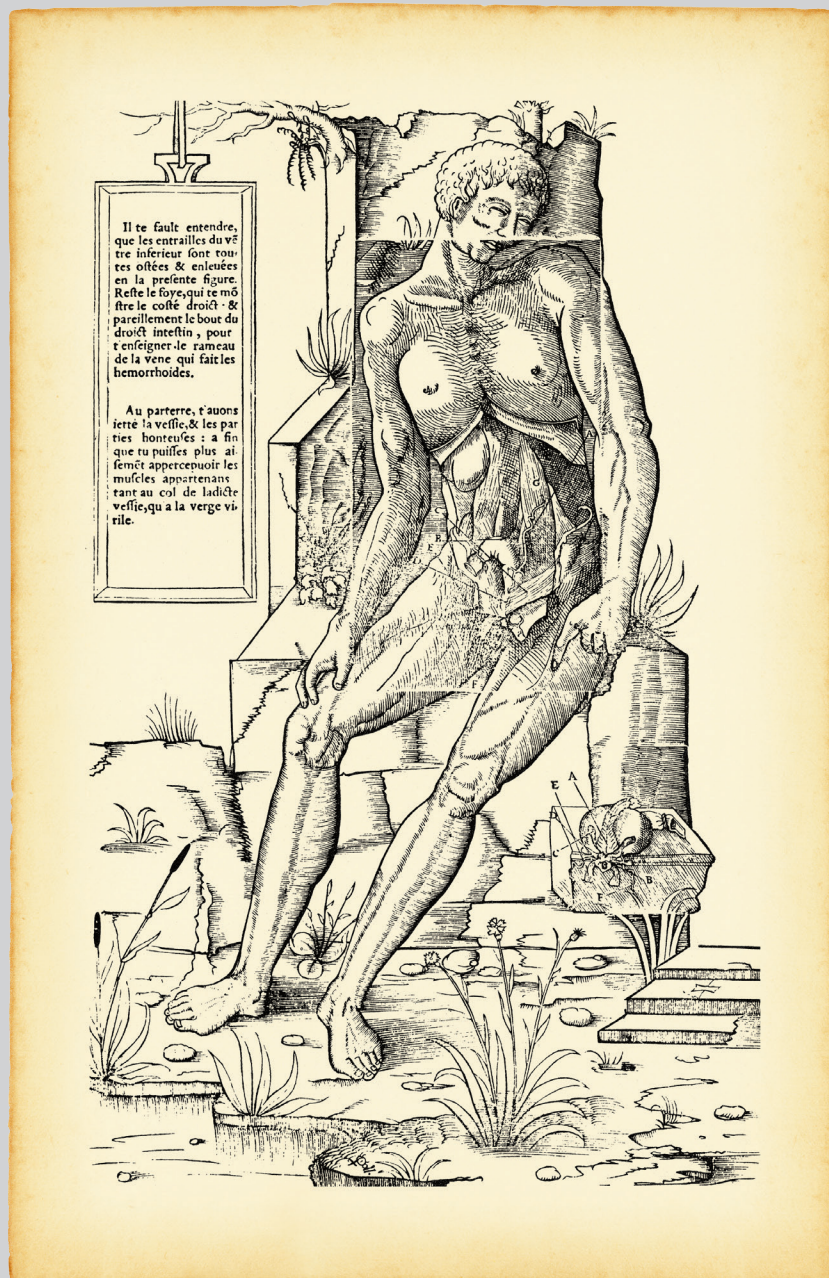


# NEFROMEDIA

Vol 9

2020

Nr 3



Rapport från virtuell EDTA-kongress ♦ Bör vi mäta även tubulär sekretion?  
Covid-19 drabbar njurarna ♦ Överskott på vätska ger förvärrad hypertoni  
Prover var 4:e eller var 6:e vecka? ♦ Bör ACE-hämmare sättas ut vid lågt GFR?

# Framtidens njursjukvård i fokus på ERA-ETDA:s virtuella njurkongress

Årets europeiska njurkongress hölls via internet. Ett symposium handlade om hur njursjukvården kommer att se ut om 10 år och en ny definition av njursjukdom, som tar hänsyn till åldern, presenterades. Om detta och annat rapporterar Prof Stefan Jacobson.

Många läkare, sjuksköterskor och andra yrkesgrupper hade sett fram emot att delta vid det 57:e mötet med ERA-EDTA i Milano i början av juni. Utöver ny kunskap ser många också fram emot att träffa kollegor, vilket ger möjligheter till nya nätverk och samarbeten, utbyte av erfarenheter och möjlighet till att reflektera över rutiner på den egna kliniken.

## Presentationer på nytt sätt

På grund av pandemin beslöt arrangörerna att genomföra årets ERA-EDTA-möte som en virtuell kongress. Ett omfattande arbete startades tidigt för att möjliggöra kunskapsutbyte och presentationer på ett nytt sätt och ERA-EDTA är att gratulera till denna virtuella kongress. De tekniska problemen medför att interaktionen mellan moderatorer och publik blir sämre. Vi hoppas att konceptet kan vidareutvecklas även ommånga även fortsättningsvis uppskattar en fysisk kongress.

Det finns fördelar med att ha en virtuell kongress. Man kan se alla de presentationer man är intresserad av, antingen i direktsändning eller senare. Det finns naturligtvis positiva effekter för miljön med mindre resande, men också ekonomiska konsekvenser för de städer som tar på sig att anordna stora kongresser, tex i form av uteblivna hotellbokningar.

Det kommande mötet med American Society of Nephrology (ASN) i höst kommer också att vara virtuellt.

## Åldersanpassad definition av njursvikt

En internationell forskargrupp med även svenska deltagare har nyligen föreslagit en ny åldersanpassad definition av kronisk njursjukdom, där GFR under 75 ml/min innebär njursjukdom för personer yngre än 40 år, lägre än 60 ml/min för personer mellan 40 och 65 år och under 45 ml/min för de som är över 65 år. Bakgrunden till denna nya definition är att risken för mortalitet ökar vid ett GFR lägre än 75 ml/min hos personer under 40 år medan samma risk inte ökar för personer över 65 års ålder.

Man tar således hänsyn till den fysiologiska nedsättningen av njurfunktion vid stigande ålder, samtidigt som man underlättar för tidig diagnos av yngre personer som har ett GFR som är för lågt för deras ålder. Risken för överdiagnostik av kronisk njursjukdom hos äldre personer minskar. Förslaget har inte mottagits utan diskussion, men många förefaller idag vilja anpassa sig till den nya definitionen.

## Njurmedicinsk vård om 10 år

Vid ett seminarium diskuterades hur njursjukvården kan komma att se ut om 10 år. Med dagens definition av kronisk njursjukdom har 850 miljoner människor i världen någon form av njursjukdom; 10,4 % av alla män och

11,8 % av alla kvinnor. Med denna definition är det dubbelt så många människor i världen som har kronisk njursjukdom som de som har diabetes.

## Mer dialysvård i privat regi

En annan aspekt är hur njursjukvården kan komma att vara organiserad om 10 år. I en internationell enkätundersökning ansåg mer än hälften av deltagarna att dialysmottagningar i allt större omfattning kommer att ägas och drivas av privata dialysföretag. Samtidigt förutsågs man att njurmedicinare kommer att arbeta med fler uppgifter än bara dialys, ett arbetssätt som är rutin i vårt land men inte på många andra håll i världen. På frågan om mer personcentrerad vård ansåg drygt hälften att detta förhållningssätt kommer att öka, men inte så mycket som många kanske hoppats. Inte heller trodde man i enkäten att bioartificiella njurar eller transgena njurar för transplantation kommer att vara i bruk om 10–20 år.

Kommer vi att använda oss mer av telemedicin de kommande åren? Många tror att video-mottagningar kommer att öka eftersom arbetssättet har positiva effekter för patienten, kliniken och för samhället.

## Kan antalet nya patienter i dialys avta?

Kommer den njurskyddande behandlingen i framtiden vara så mycket bättre att ökningen av antalet nya patienter i dialys kan komma att avta? Många är förhoppningsfulla och tror på positiva effekter av en ökad användning av SGLT2-hämmare, som i nya studier har visat att de är njurskyddande även hos patienter utan diabetes. Den nya randomiserade och placebokontrollerade DAPA-CKD-studien stoppades i förtid eftersom behandling med dapagliflozin (T Forxiga) på ett övertygande sätt minskade risken för njurfunktionsnedsättning och kronisk njursvikt hos patienter med njursjukdom utan diabetes. Stora förhoppningar knyts också till endotelin-blockad med atrasentan (ej tillgänglig i Sverige) som i SONAR-studien minskade risken för njurfunktionsnedsättning och kronisk njursvikt vid typ 2-diabetes.



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  
 Karin Johansson

**Adress:** 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 2020

I nyligen presenterade studier har man antagit att antalet patienter med kronisk njursjukdom, de med behandling med HD eller PD samt de med njurtransplantat kommer att öka mer procentuellt per år än jordens befolkning kommer att öka i procent. Det finns dock förhoppning om att de nya medicinerna kan komma att förändra denna bild.

### Stamceller vid njursjukdom

Behandling med stamceller vid njursjukdom är en terapi som inger stora förhoppningar. Sådan behandling skulle kunna minska både inflammatoriska processer och fibrosutveckling. Nya experimentella studier har visat att behandling med stamceller ökar det renala blodflödet och filtrationshastigheten samt minskar det systoliska blodtrycket och graden av proteinuri.

Ny behandling som stabiliserar hypoxia inducible factor (HIF) vid renal anemi, t ex roxadustat, har en positiv inverkan på järnmetabolismen och minskar koncentrationen av hepcidin. Vid renal anemi och samtidig inflammation har HIF-stabilisatorer bättre effekt på Hb än erythropoetin (EPO). Behandlingen medför också mer fysiologiska koncentrationer av erythropoetin i blodet än behandling med EPO. Man har också noterat positiv effekt på lipidmetabolismen med sänkta kolesterolnivåer. Behandlingen är enkel eftersom det är en tablett.

### Artificiell intelligens och njursjukvård

I vilken mån kommer artificiell intelligens påverka vården av njursjuka patienter de kommande 10–20 åren? Det finns förhoppningar om att HD-behandlingen kan bli mer individualiserad och effektiv genom inmatning av olika patientdata såsom torrsvikt, lab-värden, dialysat-koncentrationer och behandlingstid i olika algoritmer som styr behandlingen.

Övervakning med bioimpedans och ultraljudsundersökning av lungor kan relateras till patientens symtom, blodtryck och vätskebalans och med prediktiva algoritmer kan detta bidra till en säkrare och mer individualiserad dialysbehandling.

En väst som patienterna har på sig, och som mäter vätskeansamling via elektroder har också provats. Informationen skickas via en smartphone till en dator som tolkar informationen och förändrar patientens ordinationer.

Nya metoder för att prediktera prognos i enskilda patientgrupper kan komma att underlätta och individualisera behandlingen. Sådana verktyg finns redan i bruk för t ex IgA-nefropati.

Olika typer av bärbar dialysutrustning har diskuterats länge och nu finns en innovativ variant som skulle kunna bäras på underarmen. Det är intressant att diskutera framtida möjligheter och sannolikt kommer också helt nya, idag okända behandlingar att bli tillgängliga.

### Effekt av betablockad vid njursvikt

Cirka 10–15 % av patienter med hjärtsvikt har CKD stadium 4–5 med GFR lägre än 30 ml/min. Dessa patienter är uteslutna ur många randomiserade läkemedelsstudier. Betablockad är viktig i behandlingen vid hjärtsvikt och reducerad ejektionsfraktion (HFrEF). Få patienter med CKD stadium 4 har ingått i randomiserade studier med betablockad och data från observationsstudier är osäkra.

I en studie undersöktes hur stor andel patienter med HFrEF och njurfunktionsnedsättning som fick betablockad och om de fick den rekommenderade måldosen. Man undersökte också om betablockad förbättrar behandlingsresultaten hos patienter med HFrEF och avancerad njursvikt.

Ur det svenska hjärtsviktsregistret hämtades data för åren 2000–2017. Alla patienter med eGFR under 30 ml/min för vilka det också fanns information om ejektionsfraktion inkluderades och sjukhusvård och mortalitet under fem år analyserades. I undersökningen inkluderades 7298 patienter varav 3775 hade HFrEF och eGFR under 30 ml/min, 2009 patienter hade bevarad ejektionsfraktion och eGFR under 30 ml/min medan 1 514 patienter hade så kallad midrange ejektionsfraktion och eGFR under 30 ml/min. I gruppen med HFrEF var medianåldern 80 år hos de som fick betablockerare och 82 år hos de som inte fick betablockerare. Andelen kvinnor var 36 % i bägge grupperna och eGFR var 25 respektive 24 ml/min i median. Majoriteten av patienterna hade också hypertoni, ischemisk hjärtsjukdom och/eller förmaksflimmer. Knappt 40 % av patienterna hade diabetes. Den vanligaste behandlingen var diuretika och RAAS-blockad. Av patienterna hade 53 % metoprolol, 41 % bisoprolol och 6 % carvedilol.

Av patienterna fick 26 % måldoser av respektive preparat, 36 % fick 50–99 % av måldoser och 38 % fick mindre än hälften av måldosen.

### Hög mortalitet i gruppen med HFrEF

Resultaten i registerstudien visade att under en uppföljningstid på fem år var mortaliteten i gruppen med HFrEF så hög som 75 % och avsevärt högre än hos motsvarande grupp patienter med CKD stadium 3. Man fann också att patienter med CKD stadium 4 och HFrEF som behandlades med betablockad hade 15 % lägre risk för mortalitet, vilket man inte såg hos patienter med avancerad njursvikt och bevarad ejektionsfraktion och inte heller hos de med midrange ejektionsfraktion.

Man analyserade också ett sammansatt effektmått som bestod av kardiovaskulär död eller sjukhusvård på grund av hjärtsvikt. Man fann samma mönster med en signifikant lägre risk för patienter med CKD stadium 4 och HFrEF om de behandlades med betablockad.

Sammanfattningsvis fann man att en hög andel (89 %) av patienterna med HFrEF och CKD stadium 4 använde betablockad trots avsaknad av data från randomiserade studier. En hög andel patienter fick inte den rekommenderade måldosen och mortaliteten i hela gruppen var hög under en observationsperiod på fem år.

Man fann också att behandling med betablockad signifikant minskade risken för mortalitet och det sammansatta effektmåttet hos patienter med HFrEF och CKD stadium 4. Man fann inte samma positiva effekter av betablockerare jämfört med övrig behandling hos CKD 4-patienter med bevarad ejektionsfraktion eller i midrange-gruppen. I den efterföljande diskussionen ställdes bland annat frågor om skälen till de olika doserna av betablockad, biverkningar och blodtryckskontroll. Dessa data är inte alltid tillgängliga i stora register. Analyser av överlevnad i relation till dosen betablockerare är ännu inte genomförd, men pågår.

• Kongresreferatet fortsätter i Nefromedia på nätet. Där finns nya rön om IgG4-njursjukdom, SLE-nefrit, IgA-nefropati, ANCA-associerad vasculit och mycket annat. Se Nefromedia 2020 vol 9 nr 3 sid 9–14 på:  
[www.freseniusmedicalcare.se](http://www.freseniusmedicalcare.se)

## Kort rapport

### Överskott på vätska ger förvärrad hypertoni vid måttlig njursvikt

Överskott på vätska leder till försämrad prognos för patienter i dialys. I förra numret av Nefromedia refererades studien NephroTest från Frankrike, som visade att sambandet mellan övervätskning och mortalitet även gäller patienter med icke dialysberoende njursvikt. Överskott på vätska hade även samband med snabbare förlust av njurfunktionen. I en annan undersökning fann forskarna bakom NephroTest att vätskeöverskott vid icke dialysberoende njursvikt även orsakar resistent och okontrollerad hypertoni.

I den nu aktuella studien undersöktes sambandet mellan extracellulärvätskan och blodtrycket hos patienter med måttlig njursvikt. I undersökningen ingick 2 015 deltagare med åldern 59 år i medeltal. GFR var 42 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> i genomsnitt. Med distributionsvolymen för <sup>51</sup>Cr-EDTA bestämdes mängden extracellulärvätska, som var 16 liter i medeltal.

Blodtrycket beräknades som medelvärdet av tre mätningar på mottagning. Definitionen för hypertoni var behandling med blodtryckssänkande läkemedel eller blodtryck 140/90 mm Hg eller högre. Okontrollerad hypertoni definierades som blodtryck 140/90 mm Hg eller högre trots behandling och resistent hypertoni definierades som okontrollerad hypertoni trots behandling med tre blodtryckssänkande läkemedel, varav ett vätskedrivande preparat, eller behandling med fyra eller fler antihypertensiva läkemedel oavsett blodtryck.

Man fann att 88 % av deltagarna hade högt blodtryck. Av dessa hade 44 % okontrollerad hypertoni och 32 % hade resistent hypertoni. Följande faktorer hade samband med okontrollerad hypertoni:

- Extracellulärvätska
- Diabetesnefropati
- Albuminuri
- Högre ålder
- Avsaknad av aldosteronhämmare

Resistent hypertoni hade samband med bland annat extracellulärvätska, lägre GFR och högre BMI.

I slutsatsen skriver författarna att högre nivå av extracellulärvätska är en oberoende riskfaktor för både okontrollerad och resistent hypertoni vid kronisk njursvikt, vilket talar för att denna patientgrupp bör behandlas med diuretika.

*Kommentar:* En studie med ett viktigt budskap: Redan tidigt i förloppet av kronisk njursvikt bör patientens vätskestatus bedömas med t ex bioimpedans och vid behov bör kraftfull diuretika-behandling sättas in. Tyvärr kan behandlingen motverkas av myter som florerar i befolkningen, och även bland vårdpersonal, t ex att det är nyttigt att dricka mycket om man är njursjuk och att den som behandlas med vätskedrivande läkemedel måste dricka extra mycket för att inte bli uttorkad. Tydlig, gärna skriftlig information till patienten om normalt vätskeintag är en viktig del av behandlingen.

*Källa: Vidal-Petiot E et al. J Am Heart Assoc. 2018; 7: e010278*

### Varför mäter vi bara den ena av njurarnas två renande funktioner?

Njurarna renar blodet på två olika sätt; med glomerulär filtration och med tubulär sekretion. I det dagliga arbetet är det bara GFR som mäts, vilket ger ett mått på eliminationen av små, vattenlösliga ämnen som inte är bundna till plasmaproteiner. Men GFR är inte ett bra mått på eliminationen av de slaggprodukter som utsöndras med sekretion i proximala tubulus. Denna del av njurarnas renande funktioner är viktig och bör ägnas större intresse, det anser forskare i USA som nyligen publicerat en studie i ämnet.

I en undersökning baserad på data från The Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC) Study ingick 3 416 deltagare med njursvikt. Åldern var i genomsnitt 58 år, hälften hade diabetes och beräknat GFR var 43 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> i median. Genom att analysera plasmanivåer och urinutsöndring av ett antal ämnen som utsöndras med tubulär sekretion kunde eliminationen (clearance) för varje toxin fastställas. Studiens effektmått var mortalitet oavsett orsak och försämring av njurfunktionen, definierad som en nedgång i GFR med 50 % eller mer eller utveckling av njursvikt i slutstadiet.

Resultaten visade att lägre utsöndring av ämnen som avlägsnas med tubulär sekretion hade samband med både mortalitet och progress av njurfunk-

tionsnedsättningen. Sambanden var oberoende av GFR och albuminuri. Sex ämnen, bland annat indoxylsulfat, xantosen och kynurensyra, hade signifikanta samband med försämring av njurfunktionen. Lägre elimination av fyra andra ämnen, bland annat hippurat, hade samband med mortalitet. I slutsatsen skriver författarna att mätning av tubulär utsöndring ger information om njurarna utöver vad man får med mätning av GFR.

*Kommentar:* En intressant undersökning som belyser vikten av att se njurarnas renande funktion som två olika processer; filtration och sekretion. Kommer nästa generation njurmedicinare att nöja sig med att mäta bara GFR? Kanske kommer njurfunktionen i framtiden att beskrivas med både GFR och TSR, där den senare förkortningen står för Tubular Secretion Rate.

*Källa: Chen Y et al. JASN 2020; 31: 817–827.*

### Bör ACE-hämmare sättas ut när GFR är lägre än 30 ml/min?

ACE-hämmare och angiotensin II-receptorblockerare (ARB) är hörnstenar i behandlingen av hypertoni, hjärtsvikt och kronisk njursjukdom med albuminuri. Fördelarna med ACE-hämmare och ARB måste dock vägas mot potentiella risker såsom hemodynamiskt orsakade förändringar i njurfunktion, akut njursvikt och hyperkalemi.

I stora observationsstudier har man tidigare funnit att mer än hälften av de patienter som påbörjar behandling med ACE-hämmare eller ARB avslutar den inom fem år efter första förskrivning och att avslutad behandling är vanligare vid avancerad njursvikt. KDIGO guidelines föreslår att ACE-hämmare och ARB temporärt sätts ut vid GFR lägre än 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> om patienten har riskfaktorer för njursvikt. Samtidigt rekommenderar KDIGO, lite inkonsekvent, att man inte rutinmässigt avslutar all behandling med ACE-hämmare och ARB om GFR är under 30 ml/min, eftersom behandlingen är njurskyddande. Det finns också motsägelsefulla data i litteraturen om för- och nackdelar med fortsatt behandling med ACE-hämmare och ARB vid tilltagande njursvikt.

I en retrospektiv studie inkluderades patienter som påbörjade behandling med ACE-hämmare eller ARB och hos vilka eGFR under pågående behandling minskade till under 30 ml/min. Andelen

patienter som avslutade behandling inom sex månader efter att eGFR sjunkit under 30 ml/min utvärderades. Man undersökte också sambandet mellan avslutande av ACE-hämmare eller ARB och mortalitet under de kommande fem åren, liksom förekomst av allvarlig kardiovaskulär händelse eller utveckling av terminal njursvikt.

I studien inkluderades 3909 patienter, 62 % var kvinnor och åldern var 74 år i medeltal. För 1 235 patienter (32 %) avslutades behandlingen med ACE-hämmare eller ARB inom sex månader efter att eGFR sjunkit under 30 ml/min. Av de som avslutade behandlingen avled 35 % under en observationstid på 2,9 år, jämfört med 29 % av dem som fortsatte behandling. Skillnaden var inte statistiskt signifikant.

I en avancerad statistisk modell där man jämförde individer som antingen fullföljde eller avslutade behandlingen med ACE-hämmare eller ARB när GFR sjunkit under 30 ml/min, fann man att avslutad behandling medförde 39 % ökad risk för mortalitet och 37 % ökad risk för kardiovaskulär händelse, jämfört med fortsatt behandling. Skillnaderna var statistiskt säkerställda. Det var ingen signifikant skillnad i risk för utveckling av terminal njursvikt mellan patienter som fullföljde eller avslutade behandling med ACE-hämmare eller ARB.

Författarna menar att studien visar att det är en fördel att fullfölja behandling med ACE-hämmare eller ARB hos patienter som utvecklar eGFR lägre än 30 ml/min och att detta förefaller att ha samband med minskad risk för död eller kardiovaskulära komplikationer, utan att risken för terminal njursvikt ökar.

Källa: Qiao Y et al. *JAMA Intern Med*, 2020; 180: 718–726.

### Rutinprover var 4:e eller var 6:e vecka på dialysmottagningen?

En väl inarbetad rutin på många dialysmottagningar är att kontrollera rutinprover var fjärde vecka eller en gång per månad. Så sent som förra året refererade Nefromedia en studie som ifrågasatte denna rutin (se vol 8 nr 6 sid 8 på [www.freseniusmedicalcare.se](http://www.freseniusmedicalcare.se)). I den undersökningen förlängdes intervall mellan rutinprovtagningarna från fyra till sex veckor. Under uppföljningstiden förändrades inte andelen patienter som uppfyllde behandlingsmålen för Hb och

s-fosfat och slutsatsen blev att ett längre intervall mellan provtagningarna inte försämrar behandlingsresultaten men sparar tid och pengar. Nu har en ny undersökning om olika provtagningsintervall publicerats – nu med så kallade hårda effektmått.

Den nya undersökningen är en retrospektiv kohort-studie som inkluderade alla HD-patienter i provinsen Ontario i Kanada. Syftet var att jämföra olika provtagningsintervall och det primära effektmåttet var mortalitet oavsett orsak och de sekundära effektmåtten var allvarlig hjärt-kärlsjukdom, sjukhusvård oavsett orsak och hyperkalemi.

Vid studiens start i april 2011 inkluderades totalt 7 454 patienter varav 5 335 behandlades på 17 dialysmottagningar där prover togs var fjärde vecka och de övriga 2 119 behandlades på åtta mottagningar med provtagning var sjätte vecka. Patienterna följdes till mars 2017.

Antalet dödsfall per 1 000 patient-år var 185 bland patienter med provtagning varje månad och 150 bland dem med provtagning var sjätte vecka. Skillnaden var dock inte statistiskt signifikant. Man fann således inget samband mellan tätare provtagning och lägre risk för mortalitet. Det var inte heller någon skillnad mellan grupperna vad beträffar risken att drabbas av de sekundära effektmåtten.

Författarna anser att intervallet mellan provtagningarna bör övervägas noga och att hänsyn bör tas till hur sjukvårdens resurser utnyttjas bäst. I diskussionen påpekar forskarna att undersökningen är retrospektiv och man föreslår att prospektiva och randomiserade studier undersöker hur olika provtagningsintervall påverkar behandlingsresultaten vid dialys.

Studien kommenteras i en ledare i tidskriften. Inledningsvis påpekas att det var i slutet av 1800-talet som laboratorieprover började användas för att ställa diagnos. Rutinen med provtagning en gång per månad saknar vetenskaplig bakgrund och ingen vet hur den uppstått. Ledarförfattarna tar inte ställning till vilket intervall som bör användas utan föreslår nya studier i ämnet.

*Kommentar:* Varför välja antingen var fjärde eller var sjätte vecka när man i stället kan välja både och? Intervall mellan provtagningarna på en dialys-

mottagning kan individualiseras, med längre intervall för stabila patienter och tätare provtagning för dem med komplicerad sjukdom eller för patienter vars behandling förändrats.

Källor: Thomas A et al. *Am J Kidney Dis* 2020; 75: 471–479.

Lacson E, Meyer K B. (Ledare) *Am J Kidney Dis* 2020; 75: 465–467.

### Kan behandling med natriumtiosulfat minska vaskulära förkalkningar?

Natriumtiosulfat är en substans som ursprungligen användes vid cyanidförgiftning. Under det senaste decenniet har detta läkemedel kommit att användas mot kalcifylaxi hos dialyspatienter, ett fruktat tillstånd med nekrotiska sår som oftast är lokaliserade på underbenen. Kalcifylaxi har mycket hög mortalitet men flera fall-serier har visat god effekt av natriumtiosulfat på sårsläkning och överlevnad, varför behandlingen används vid många kliniker i Sverige.

Det har även funnits idéer om att behandla vaskulära förkalkningar med natriumtiosulfat. Vaskulära förkalkningar leder till stela artärer vilket belastar hjärtat och är en känd riskfaktor för kardiovaskulär sjukdom och död. En del dialyspatienter har så utbredda förkalkningar i bäckenartärerna att njurtransplantation inte är möjlig.

Nu har en tysk-serbisk forskargrupp gjort en studie som inkluderade 60 HD-patienter med påvisade vaskulära förkalkningar. Hälften av patienterna lottades till att få infusion med natriumtiosulfat 25 gram/1,73 m<sup>2</sup> kroppsytta och de övriga utgjorde placebogrupp och fick 100 ml NaCl-lösning. Infusionerna gavs under de 15 sista minuterna av varje dialyssession under sex månader. Det primära effektmåttet var förändringen av förkalkningsgraden i buk- aorta mätt med den röntgenbaserade skattningsmetoden Agatston score.

Resultatet blev att Agatston score i buk- aorta ökade lika mycket i båda grupperna under studieperioden. Således var det en negativ studie sett till det primära effektmåttet, men flera positiva effekter sågs på de sekundära effektmåtten. Exempelvis minskade förkalkningsgraden i bäckenartärerna i gruppen med aktiv behandling jämfört med placebogruppen. Vidare bromsades utvecklingen av hjärtklaffsförkalkningar i gruppen som fick natriumtiosulfat och

*Fortsättning sid 7*

# Coronaviruset ger njurkomplikationer

Bland HD-patienter med covid-19 skiljer sig sjukdomsbilden kraftigt mellan olika patienter och för tidigare njurfriska personer med covid-19 finns det ett samband mellan start av respiratorvård och debut av akut njursvikt. En obduktionsstudie från Kina har beskrivit de skador viruset orsakar i njurvävnaden. Nefromedia sammanfattar aktuella studier.

Den första pandemin på över 100 år har redan efter ett halvår resulterat i en stor mängd vetenskapliga undersökningar och under sommaren har de internationella njurmedicinska facktidskrifterna fyllts av artiklar om covid-19. I början av augusti gav en sökning på nätet på covid-19 5,7 miljarder träffar och en sökning på covid-19 renal disease gav 120 miljoner träffar. Förlaget Elsevier, som ger ut *Kidney International* och cirka 2 000 andra vetenskapliga tidskrifter, har gjort ett stort antal artiklar om covid-19 tillgängliga via internet utan kostnad.

## ACE-hämmare och covid-19

Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) är rikligt förekommande på celler i lungorna och andra vävnader. Djurstudier har visat att coronaviruset, SARS-CoV2 använder ACE2 som en funktionell receptor för att ta sig in i cellen. ACE-hämmare och angiotensin-receptorblockerare (ARB) ökar uttrycket av ACE2 vilket har lett till hypotesen att patienter med sådan behandling skulle löpa ökad risk att drabbas av covid-19 och/eller att utveckla svåra komplikationer. Två observationsstudier som nyligen publicerats i *New England Journal of Medicine* (vol 382 nr 25) motsäger dock hypotesen.

I en fall-kontroll-studie från Lombardiet i norra Italien ingick 6 272 patienter med covid-19 och svåra lungkomplikationer. De matchades med 30 759 kontrollpersoner från det regionala sjukvårdsregistret. I båda grupper var andelen män 63 % och åldern var 68 ±13 år.

Behandling med ACE-hämmare eller ARB var vanligare bland patienter med covid-19 än bland kontrollpersoner, men även förekomsten av hjärt-kärlsjukdom var högre. Man fann därför inga bevis för att behandling med ACE-hämmare eller ARB påverkar risken att drabbas av covid-19.

I en undersökning från New York studerades sambandet mellan behandling med olika läkemedel mot högt blodtryck och sannolikheten att ha ett positivt test för covid-19 och risken för lungkomplikationer med behov av respiratorvård. De fem undersökta läkemedelsklasserna var: ACE-hämmare, ARB, beta-blockerare, kalciumantagonister och tiazid-diuretika.

Av 12 594 undersökta personer uppvisade 5 894 ett positivt test för covid-19 och 1 002 av dem drabbades av lungkomplikationer som krävde respiratorvård. Man fann inga tydliga samband mellan behandling med någon av de fem typerna av läkemedel och sannolikheten för positivt covid-19-test eller för risken att drabbas av svåra lungkomplikationer.

Således finns det inget som tyder på att RAAS-blockad eller annan antihypertensiv behandling skulle påverka sannolikheten att insjukna i covid-19 eller risken för svåra komplikationer. ACE2 tilldrar sig nu stort intresse bland forskare. Genom att påverka denna receptor skulle coronavirusets förmåga att ta sig in i cellen kunna minskas.

## Covid-19 bland patienter i dialys

*Kidney International*s juli-nummer (vol 98 nr 1) innehöll fyra intressanta rapporter om njurkomplikationer vid covid-19, bland annat en rapport från den norditalienska staden Brescia, som drabbades hårt av pandemin. I mars tillsattes en arbetsgrupp med namnet Brescia Renal COVID Task Force som nu publicerat sin första rapport.

Av Brescias 643 HD-patienter hade 94 (15 %) positivt test för covid-19. Vid diagnostillfället vårdades 57 av dessa på sjukhus medan 37 sköttes polikliniskt. En majoritet behandlades med antivirala läkemedel och/eller hydroxiklorokin. Bland dem som vårdades på sjukhus drabbades 79 % av svår lungkomplika-

tion i form av Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) och 42 % avled. I gruppen som vårdades polikliniskt vid diagnostillfället utvecklade 5 % ARDS och 8 % avled. I hela gruppen HD-patienter med positivt test för covid-19 avled 29 %. Riskfaktorer för mortalitet var feber, hosta och CRP över 50 mg/l vid insjuknandet. Ischemisk hjärtsjukdom och ålder över 70 år samt feber och dyspné vid insjuknandet hade samband med ökad risk för ARDS.

Slutsatsen blev att bland HD-patienter med covid-19 varierar sjukdomsbilden kraftigt mellan olika patienter. Risken för ARDS och död är hög för de som behöver sjukhusvård vid diagnostillfället.

I en rapport från Spanien ingick 36 patienter i HD med bekräftad covid-19-diagnos. Av dessa utvecklade 18 en svår sjukdom med uttalad hypoxi varav 11 avled. Riskfaktorer som i den allmänna befolkningen har samband med hjärt-kärlsjukdom skilde sig inte mellan de som avled och de som överlevde covid-19. Patienter med högre CRP och de som hade behandlats med dialys under lång tid löpte ökad risk att avlida.

## Covid-19 och akut njursvikt

I förra numret av *Nefromedia* refererades en studie från Wuhan som visade att akut njursvikt drabbade 5 % av patienter med svår covid-19 och ledde till hög dödlighet. Riskfaktorer för mortalitet var stegrat s-kreatinin, stegrat s-urea, proteinuri, hematuri och akut njursvikt. Slutsatsen blev att förekomsten av njurpåverkan och akut njursvikt är hög vid covid-19 och dessa komplikationer leder till högre mortalitet.

En undersökning från New York omfattade 5 449 vuxna patienter utan känd njursjukdom som vårdats på IVA för covid-19. Av dessa utvecklade 1 993 (37 %) försämrad njurfunktion vilket för häften av patienterna debuterade inom ett dygn efter intubation och start av respiratorvård. Av de med akut njurfunktionsnedsättning behövde 14 % behandling med dialys.

Forskarna fann att 90 % av de som utvecklade njurfunktionsnedsättning var beroende av respirator. Följande riskfaktorer hade samband med akut njursvikt:

Hög ålder, diabetes, hjärt-kärlsjukdom och hypertoni.

En av tre patienter som drabbades av njurkomplikationer avled och studiens slutsats blev att akut njursvikt är vanligt vid covid-19 och debuten har ett tidsmässigt samband med start av respiratorvård. Prognosen är dålig.

### **SARS-CoV2 påträffat i njurvävnad från avlidna med covid-19 och njursvikt**

Patologer i Wuhan i Kina har undersökt njurarna från 26 patienter som avlidit i covid-19 med svåra lungkomplikationer och multipel organsvikt. Nio av dessa hade även njurkomplikationer. Ljuskopier visade diffusa skador och nekros i proximala tubulus och en del kapillärer var blockerade av aggregerat av erythrocyter. Man fann inga tecken till vaskulit, interstitiell inflammation eller blödning. Elektronmikroskopi visade kluster av coronaliknande partiklar med så kallade spikes i tubulusepitel och podocyter. Virusets funktionella receptor, ACE2, var uppregerad.

Fyndet visar en direkt skadande effekt av SARS-CoV2 på njurvävnaden. Även andra faktorer såsom hypoxi, koagulationsrubbningar, läkemedel och rhabdomyolys orsakad av hyperventilation kan ha bidragit till skadorna.

- Nefromedia kommer att fortsätta bevaka forskningen om covid-19 och återkommer till ämnet i nästa nummer.

Nils Grefberg

*Fortsättning från sid 5: Kort rapport* dessa patienter fick också minskad puls-vågshastighet, ett mått på kärlstelhet.

I artikeln diskuteras varför effekten på olika kärlsegment skiljer sig så markant. Man kommer inte fram till något säkert svar men tror att behandlingstiden kan ha varit för kort för att påverka förkalkningarna i bukaorta. Författarna ifrågasätter också om det var rätt att administrera studieläkemedlet i slutet av pågående dialys, detta eftersom natriumtiosulfat är synnerligen dialyserbart och torde ha större effekt om det gavs efter behandlingen.

Enligt tidigare erfarenheter är illamående den vanligaste biverkningen av natriumtiosulfat men ingen patient avbröt studien pga biverkningar och man behövde inte sänka dosen hos någon deltagare. Metabolisk acidosis har

tidigare rapporterats som en vanlig biverkan men förekom inte i studien.

Slutsatsen blev att natriumtiosulfat motverkar förkalkningar i bäckenkärl och hjärtklaffar hos dialyspatienter samt minskar kärlstelheten.

*Kommentar:* Eftersom natriumtiosulfat löser upp förkalkningar kan man befara att bentätheten påverkas. Det är en begränsning att data om detta saknas.

Natriumtiosulfat används sen många år mot livshotande kalcifylaxi, ofta med god effekt. Här utvärderades behandlingen på en annan indikation och den gynnsamma effekten på bäckenkärlen är lovande, men det framgår inte om förbättringen gjort njurtransplantation möjlig hos någon av patienterna. Möjligen kommer ytterligare data från detta material i uppföljande artiklar. Skelettparametrar behöver undersökas eftersom natriumtiosulfat kan befaras påverka bentätheten.

*Källa: Djuric P et al. Nephrol Dial Transplant 2020; 35: 162–169.*

### **Vätska intravenöst minskar inte njurkomplikationer av röntgenkontrast**

En övergående och oftast mild njurfunktionspåverkan är vanligt efter intravenös tillförsel av jod-innehållande kontrastmedel i samband med röntgenundersökningar. Trots det oftast godartade förloppet rekommenderas olika preventiva åtgärder för att minska riskerna hos patienter med nedsatt njurfunktion och/eller andra riskfaktorer.

Internationella riktlinjer rekommenderar i allmänhet intravenös volymexpansion före kontrasttillförsel, antingen med NaCl-lösning eller med natriumbikarbonat. Vanligen används det sistnämnda eftersom studier har visat att intravenös tillförsel av natriumbikarbonat en timme före injektion av kontrastmedel till patienter med kronisk njursjukdom har samma effekt som NaCl-lösning under pågående undersökning och är mer praktiskt och kostnadseffektivt. Trots att dessa förebyggande protokoll använts länge finns få analyser av effektivitet och bieffekter, t ex risken för hjärtsvikt efter tillförsel av NaCl-lösning.

I den nederländska randomiserade multicenterstudien KOMPAS ingick 523 patienter med CKD stadium 3. Medianåldern var 74 år och 64 % var män. Del-

tagarna randomiserades till att antingen inte få någon hydrering före tillförsel av kontrast eller till hydrering med 250 ml natriumbikarbonat en timme före elektiv datortomografi.

Av deltagarna lottades 262 till att inte få någon preventiv vätskebehandling och 261 patienter hydrerades före tillförsel av kontrast. Det primära effektmåttet var stegring av s-kreatinin 2–5 dagar efter kontrasttillförseln och de sekundära effektmåtten inkluderade stegring av s-kreatinin upp till två veckor efter röntgen, insjuknande i hjärtsvikt eller njursvikt med behov av dialys samt hälsorelaterade kostnader.

Jämfört med före undersökningen var ökningen av s-kreatinin efter 2–5 dagar i medeltal 3 % i gruppen som inte fick hydrering och 3,5 % i gruppen patienter som fick natriumbikarbonat intravenöst. I medeltal steg s-kreatinin med 3,5% i båda grupperna 7–14 dagar efter tillförsel av kontrastmedel. Det var ingen statistisk skillnad mellan grupperna.

Akut njursvikt definierades som en stegring av s-kreatinin med mer än 25 %, vilket inträffade hos 2 % av patienterna som inte fick hydrering, jämfört med 1,5 % av de som ingick i natriumbikarbonatgruppen. Skillnaden var inte signifikant. Ingen patient behövde dialys och ingen utvecklade hjärtsvikt. Kostnaden för hydrering med natriumbikarbonat uppskattades till € 119 per patient jämfört med € 0 i gruppen som inte hydrerades före undersökningen. Övriga kostnader var desamma.

Denna välgjorda, kontrollerade och randomiserade studie av patienter med kronisk njursvikt i stadium 3 som genomgick datortomografi med intravenös kontrast visar således att hydrering före undersökning inte är nödvändig ur patientsäkerhetssynpunkt. Att avstå från intravenös tillförseln av natriumbikarbonat är säkert och kostnads-effektivt.

*Källa: Timal R J et al. JAMA Intern Med 2020; 180: 533–541.*

- Obehandlad hypertoni fick konsekvenser för världshistorien. Läs om detta och om historiska aspekter och aktuella trender beträffande behandling av högt blodtryck. Se Kort rapport Extra i Nefromedia 2020 vol 9 nr 3 sid 8 på [www.freseniusmedicalcare.se](http://www.freseniusmedicalcare.se)

# Kort rapport

## Extra

### Malign hypertoni fick allvarliga konsekvenser för världshistorien

I år är det 75 år sedan Jalta-konferensen hölls. Ledarna för de segrande stormakterna möttes på Krim och beslutade hur det krigshärjade Europa skulle delas upp efter andra världskriget. De tre makthavarna var Josef Stalin, Winston Churchill och Franklin D Roosevelt. Den kortvuxne diktatorn Stalin, bara 163 cm lång, låg bakom massavrättningar av miljontals personer och Churchill var känd för sin höga alkoholkonsumtion. Roosevelt representerade den stormakt som inte anfallits av Tyskland men som kommit till Europas undsättning. I kraft av detta borde den amerikanske presidenten ha haft ett avgörande inflytande över förhandlingarna. Så blev det inte och orsaken var en svår hypertoni.

Franklin D Roosevelt föddes 1882 och var president i USA från 1933. Diagnosen hypertoni ställdes 1937 och två år senare noterades proteinuri. I februari 1941 var blodtrycket 188/105 mm Hg. Trots det dröjde det till mars 1944 innan det mättes på nytt och då var det 186/108 mm Hg. Roosevelts läkare ställde diagnoserna hypertensiv hjärtsjukdom, hjärtsvikt och akut bronkit. Ordinationerna blev digitalis, vikttnedgång, saltfattig kost, vila och minskat cigarrett-rökande.

Ett år senare reste Roosevelt till Jalta-konferensen. Vid ett tillfälle uppmättes blodtryck till 260/150 mm Hg. Andra deltagare i konferensen, t ex Churchill, häpnade över hur sjuk den amerikanske presidenten var och noterade att Roosevelt verkade ointresserad av förhandlingarna och agerade påfallande passivt. I april 1945 var Roosevelt tillbaka i USA. Blodtrycket var nu 300/190 mm Hg och kort därefter avledd presidenten i en massiv hjärnblödning. Han var då 63 år.

För 75 år sedan fanns ingen behandling av hypertoni fränsett saltfattig kost och vila. Det fanns även många experter som hävdade att ett högt blodtryck var "essentiellt", dvs att det var det blodtryck den individen behövde för att upprätthålla normal genomblödning. Det illustreras av följande uttalande från

1931 av en tongivande engelsk professor: ...the greatest danger to a man with a high blood pressure lies in its discovery, because then some fool is certain to try and reduce it.

De beslut som fattades på Jalta ligger till grund för hur Europa ser ut än idag. Man kan spekulera i vad konferensen lett till om Roosevelt fått effektiv behandling för sin hypertoni och kunnat delta i förhandlingarna med full kraft.

### Hypertonibehandling: Historiska aspekter och aktuella trender

Mätning av systoliskt och diastoliskt blodtryck med hjälp av manschett och stetoskop beskrevs 1905 av den ryske läkaren Korotkoff. De första läkemedlen mot högt blodtryck var tiazid-diuretika som började användas under 1950-talet. Under 1960-talet utvecklades betablockeraren propranolol (t ex T Inderal) av britten James W Black, som tilldelades Nobelpriset i medicin 1988 för upptäckten. Den första ACE-hämmaren captopril (t ex T Capoten), utvecklad av läkemedelsföretaget Squibb i USA, kom 1975 och kalciumantagonisten felodipin (t ex T Plendil) patenterades 1978. Den första angiotensin II-antagonisten var losartan, som började marknadsföras 1995 under namnet Cozaar.

Det enda läkemedlet mot hypertoni som lanserats sedan millennieskiftet är reninhämmaren aliskiren (T Rasilez). Det används bara i liten omfattning eftersom en studie visade ökad risk för stroke, njurpåverkan och hyperkalemi vid behandling med aliskiren.

**Icke-farmakologiska behandlingar** har utvärderats under de senaste decennierna, nämligen renal denervering, stimulering av sinus karotikus och arteriovenös anastomos.

**Renal denervering.** Redan för 70 år sedan behandlades svår hypertoni med splanektomi; ett kirurgiskt ingrepp vid vilket njurarnas sympatiska nerver avlägsnades. I början av 2000-talet återupptogs metoden, nu i form av kateterburen radiofrekvensablation av njurarnas sympatiska nerver. Symplicity HTN-1, publicerad 2009, visade att denervering resulterade i en sänkning av blodtrycket med 32/12 mm Hg. Metoden fick sedan en snabb spridning men 2014 publicerades Symplicity HTN-3 som blev ett dråpslag eftersom man inte fann några skillnader mellan aktiv grupp och sham-gruppens patienter

som bara genomgått angiografi. Men Symplicity HTN-3 kritiserades. Den utfördes i USA och ofta på centra med begränsad erfarenhet av renal denervering. Utebliven eller begränsad effekt av denervering kan orsakas av onormal anatomi, dvs att nerverna inte ligger där man riktar radiovågorna. Ett problem är att det inte går att mäta om, och i så fall hur mycket, nerverna blockerats. Senare studier talar dock för att renal denervering har effekt vid hypertoni men det är ännu oklart vilken roll metoden kommer att få i framtiden.

**Baroreceptorstimulering.** Sinus karotikus i halspulsådern är kroppens egen blodtrycksmätare. Genom att stimulera sinus karotikus kan baroreceptorerna luras att tro att blodtrycket är högt varvid signaler skickas till hjärnan och utlöser en blodtryckssänkande reflex. Den ursprungliga metoden innebar att en liten dosa opererades in under huden, ungefär som en pacemaker. En elektrod från dosan lades in i sinus karotikus som stimulerades elektriskt med 1–6 volt. En studie utföll dock negativt eftersom blodtrycket sjönk även för patienter vars stimulator inte var aktiv.

MobiusHD innebär en mekanisk stimulering av baroreceptorerna i form av ett självexpanderande nät av nitinol (nickel-titan) som tänjer ut sinus karotikus. Resultaten från studien CALM-FIM\_EUR publicerades 2017 och visade god effekt vid resistent hypertoni. Framtiden får utvisa om stimulering av baroreceptorerna är ett värdefullt tillskott till behandlingen av hypertoni.

**Arteriovenös anastomos.** The ROX Coupler (ROX-kopplingen) är ett implantat som skapar en förbindelse mellan de stora blodkärlen i ljumskan. Katetrar läggs in i arteria och vena femoralis. Där kärlen löper intill varandra sticks en nål från venen till artären och via en ledare placeras implantatet så att en anastomos förbinder artären och venen.

Resultaten av studien ROX CONtROL HTN publicerades 2015 och visade att metoden hade effekt vid svårbehandlad hypertoni. Ett problem var dock att 12 av 44 patienter som fick ROX-kopplingen utvecklade stenosis i venen, vilket krävde ballongvidgning. Framtiden för ROX-kopplingen är oviss.

Dr Nils Grefberg  
nils@grefberg.com



## Fortsättning: ERA-EDTA

### Blodtrycksfall under dialys

Studier har visat att upp till två tredjedelar av HD-patienterna drabbas av blodtrycksfall under dialys. Hypotoni utgör en risk för AV-fisteln, kan leda till för låg dialysdos och försämrad genomblödning i vitala organ samt öka risken för hjärt-kärlsjukdom och död. Studier har visat att risken för kardiovaskulära händelser och mortalitet är högre under dialysdagar och särskilt dagen efter det längre dialysuppehållet. Sambandet mellan hypotoni i relation till dialysdag har tidigare undersökts men med motsägelsefulla resultat.

En studie undersökte sambandet mellan veckodag och hypotoni under dialys för patienter med HD tre gånger per vecka. Två grupper med patienter inkluderades. Den ena bestod av 1 846 patienter som ingick i HEMO-studien i vilken patienter randomiserades till fyra olika kombinationer av standarddos eller högdos dialys och låg- eller högpermeabelt dialysmembran. I den andra gruppen ingick 975 patienter från dialysmottagningar i USA tillhörande DaVita. Det primära effektmåttet var systoliskt blodtryck lägre än 90 mm Hg under dialys om systoliskt blodtryck före dialys var under 160 mm Hg eller systoliskt blodtryck lägre än 100 mm Hg om blodtrycket före dialys var högre än 160 mm Hg. Tidigare studier har visat att dessa nivåer har samband med ökad risk för kardiovaskulära händelser och mortalitet. Det sekundära effektmåttet var blodtrycksfall på mer än 20 mm Hg under dialys.

Patienterna i HEMO-studien hade en ålder på 58 år i medeltal, jämfört med 60 år i DaVita-gruppen. I HEMO-studien var 56 % kvinnor jämfört med 44 % i den andra gruppen. Systoliskt blodtryck före dialys var 152 mm Hg i HEMO-studien och 150 mm Hg i DaVita-gruppen. Under HD den första dagen i veckan (måndag eller tisdag) var risken för hypotoni under dialys signifikant högre än någon av de andra dagarna i veckan i HEMO-gruppen men inte i DaVita-gruppen. När det sekundära effektmåttet analyserades fann man en signifikant ökning av blodtrycksfall dialysdag två eller tre under veckan i båda grupperna.

Sammanfattningsvis fann man en signifikant ökad risk för blodtrycksfall under dialys nummer två eller tre

i veckan, jämfört med måndag eller tisdag. Framtida undersökningar får visa om förändrad dialysordination i relation till veckodag kan minska risken för hypotoni under HD.

### Ämne från bönor kan minska förkalkningar i koronarkärl

Den första delen av Calipso-studien presenterades vid American Heart Association (AHA) hösten 2019 och delar har också publicerats i tidskriften *Circulation*. Preparatet SNF472 är en intravenös beredning av myo-inositol-hexafosfat (IP6, fytat) som selektivt binder hydroxyapatitkristaller och därigenom minskar tillväxten av kärlförkalkningar. Molekylen finns naturligt i bönor och fiberrik mat, men absorberas dåligt i tarmen vilket leder till låg nivå i serum. Ämnet kan nu tillföras intravenöst.

Bakgrunden till studien är att koronarkärlförkalkningar är vanligt hos patienter med kronisk njursvikt och dialys och har samband med ökad risk för hjärt-kärlsjukdom och död. En minskad progress av koronarkärlförkalkningar har visat sig ge lägre risk för mortalitet i observationsstudier och i meta-analyser.

I Calipso-studien ingick HD-patienter från 65 mottagningar i USA, England och Spanien. Patienterna skulle ha behandlats med HD under mer än sex månader, inte haft någon kardiovaskulär händelse under senare tid och ha koronarkärlförkalkningar, mätt vid datortomografi med metoden Agatston score, på 100–3500.

I undersökningen inkluderades 274 patienter som dialysbehandlades tre gånger per vecka. De randomiserades till behandling med SNF472 i dosen 600 mg eller 300 mg intravenöst vid dialys. Övriga deltagare fick placebo. Det primära effektmåttet var förändring i volymen koronarkärlförkalkningar och bland sekundära effektmått ingick förändring av förkalkningsindex i aorta och hjärtklaffar. Man studerade också förekomst av kardiovaskulära sammansatta effektmått, mortalitet och biverkningar.

Åldern i de tre grupperna var cirka 64 år, cirka 40 % var kvinnor, cirka 65 % hade diabetes, drygt 40 % hade arteriosklerotisk kärlsjukdom, 60 % respektive 30 % behandlades med icke kalciuminnehållande respektive kalci-

uminnehållande fosfatbindare. I övrigt behandlades cirka 30 % med kalciummetikum, drygt hälften med vitamin D, cirka 6 % med Waran och cirka 60 % med statiner. Uppföljningstiden var 52 veckor. Av totalt 274 patienter analyserades 50 som fick SNF472 i dosen 600 mg, 61 som fick SNF472 i dosen 300 mg och 49 patienter som fick placebo.

### Signifikant mindre förkalkning

Studien visade att patienter som behandlades med SNF472 hade signifikant mindre förändring av förkalkningsvolymen efter 52 veckor än patienter behandlade med placebo. Vid analys av det sekundära effektmåttet fann man att förändringen av förkalkningsvolymen var signifikant lägre både bland de som fick SNF472 600 mg och de som fick 300 mg än i placebogruppen.

I en subgruppsanalys fann man en positiv effekt av SNF472 i alla undergrupper. Effekten var statistiskt signifikant för män, de med diabetes, patienter som inte hade en icke-kalciuminnehållande fosfatbindare, de som inte hade behandling med Waran och patienter som inte behandlades med statiner.

I ytterligare en analys av patienter som fick minst 80 % av den planerade studiedosen fann man ännu tydligare skillnader mellan grupperna. Någon form av biverkan observerades hos 85–90 % av patienterna men det var inte någon skillnad mellan grupperna. Det var ingen skillnad i kardiovaskulär död, hjärtinfarkt, stroke eller hjärtsvikt mellan de tre grupperna. Man sammanfattade att Calipso-studien visar att behandling med SNF472 minskar progress av koronarkärlförkalkningar signifikant mer än placebo under en observationstid på 52 veckor.

De förbättrade resultaten sågs i samtliga subgrupper. Behandlingen var också effektiv hos patienter både med och utan andra läkemedel som kan påverka förkalkningarna. Framtida studier får visa om behandling med SNF472 också leder till mindre risk för hjärt-kärlsjukdom och kardiovaskulär mortalitet hos dialyspatienter.

### Blockad av komplement vid aHUS

Ravulizumab är en human monoklonal antikropp som blockerar i komplementsystemet. Det är en vidareutveckling av eculizumab och har förlängd halveringstid. Ravulizumab är godkänt i Sverige under namnet Ultomiris för

behandling av paroxysmal nattlig hemoglobinuri (PNH) och i USA för hemolytiskt uremiskt syndrom (aHUS).

Vid ERA-EDTA presenterades resultat av behandling med ravulizumab till patienter med aHUS, med en median-uppföljningstid på 72 veckor. I studien ingick 58 patienter med aktiv trombotisk mikroangiopati som tidigare inte behandlats med komplementhämmare. Patienterna fick behandling med ravulizumab dag 1 samt efter två veckor och därefter var åttonde vecka under upp till 4,5 år. Doserna anpassades till patientens kroppsvikt. Av patienterna avbröt 7 % deltagandet första halvåret och ytterligare 8 % det andra halvåret.

#### **Normalisering av antalet trombocyter**

Det primära effektmåttet var ett komplett svar i form av normalisering av trombocytantal och laktatdehydrogenas (LDH) samt 25 % förbättring av s-kreatinin jämfört med utgångsvärdet. För komplett remission krävdes att alla dessa tre faktorer uppfylldes vid två separata tillfällen med mer än 28 dagars intervall. Studien visade att efter ett halvår hade 34 % av patienterna uppnått komplett remission. Mediantiden till komplett remission var 86 dagar. Fram till sista uppföljningen hade 61 % nått komplett remission, 80 % hade uppnått normalisering av blodparametrar, 86 % av trombocytantal, 84 % av LDH och 63 % hade mer än 25 % förbättring av s-kreatinin.

Inga oväntade biverkningar inträffade. De vanligaste allvarliga biverkningarna var pneumoni och hypertoni som bäge drabbade tre patienter. Ingen patient hade meningokockinfektion och inga dödsfall noterades under uppföljningsperioden. Alla patienter fick initial behandling med antibiotika-profylax och vaccin mot meningokockinfektion.

Behandlingsresultaten är lovande för man anser det troligt att preparatet kommer att bli godkänt på denna indikation i Europa inom kort. Vidare studier får visa dess plats i den framtida behandlingsarsenalen.

#### **Är rituximab effektivt även i låg dos?**

Nefrotiskt syndrom vid minimal change-nefropati anses ha samband med störd lymfocytfunktion, såväl på T-cellsnivå som för B-lymfocyter. Betydelsen av cirkulerande faktorer och antikroppar som påverkar podocyt-funktion och glomerulär permeabilitet

har diskuterats och nyare studier har visat att behandling mot B-celler kan ha positiva effekter. Behandling med steroider har använts sedan lång tid, ofta med goda resultat, men leder ofta till frekventa återfall av nefros och till biverkningar. B-celler spelar också en viktig roll i patogenesen för primär membranös nefropati med subepiteliala immundepositioner i glomeruli.

#### **Längre tid till remission**

Membranös nefropati tar längre tid att nå remission med behandling än minimal change-nefropati och kräver oftare kombinationsbehandling med steroider, cyklofosamid eller cyklosporin med risk för allvarliga biverkningar. Hos barn med nefrotiskt syndrom har behandling med rituximab avsevärt förbättrat prognosen, medan positiva kontrollerade data för vuxna patienter inte är lika entydiga. Standarddosen för rituximab är 375 mg/m<sup>2</sup> en gång i veckan under fyra veckor.

Erfarenheter har extrapolerats från behandling av patienter med lymfom. Vid icke maligna tillstånd, såsom vid glomerulonefrit, kan mängden störd B-cells-population möjligen vara lägre, vilket skulle kunna möjliggöra lägre behandlingsdoser. Lägre doser rituximab har också provats vid reumatoid artrit.

I en öppen prospektiv studie från Indien var den primära målsättningen att studera det kliniska svaret på låg dos rituximab för att underhålla remission hos vuxna patienter med nefrotiskt syndrom. Bland de sekundära effektmåtten ingick antalet recidiv av nefrotiskt syndrom. I studien inkluderades patienter med steroidberoende, frekvent återkommande episoder med nefrotiskt syndrom och däremellan partiell eller komplett remission, liksom patienter med idiopatisk membranös nefropati och proteinuri över 4 g/dygn med ett eGFR över 30 ml/min.

#### **Dosen rituximab var 100 mg**

Låg dos innebar i denna studie en dos med 100 mg rituximab. Effektmåttet var att CD19-positiva B-celler skulle utgöra mindre än 1 % av det totala antalet lymfocyter. I studien inkluderades 35 patienter, 30 med frekventa recidiv av nefros och fem hade membranös nefropati. Patienterna fick 100 mg rituximab vid ett tillfälle och det kliniska svaret samt antalet CD19-positiva B-celler analyserades efter en, tre, sex och tolv månader.

Återfall av nefrotiskt syndrom behandlades med prednisolon peroralt i dosen 1 mg/kg i sjunkande doser enligt KDIGO guidelines. Patienter med frekvent återkommande nefrotiskt syndrom som inkluderades i studien hade en ålder i medeltal på 30 år, medan de med membranös nefropati i medel var 55 år gamla. S-kreatinin var 100–115 µmol/l i bägge grupperna.

Resultaten visade att hos de patienter som hade frekventa recidiv av nefrotiskt syndrom och som fick rituximab 100 mg vid ett tillfälle var 29 i komplett remission efter en och tre månader och 25 patienter hade komplett remission efter sex månader och de var också steroidfria. Efter ett år var 21 av 30 patienter i komplett remission efter en enda dos rituximab, nio patienter behövde ytterligare en dos och en patient svarade inte på behandling även efter den andra dosen. Behovet av steroidbehandling sjönk signifikant året efter en engångsdos av rituximab.

#### **Antalet CD19-positiva B-celler minskade**

Efter behandling med rituximab sjönk antalet CD19-positiva B-celler efter fyra veckor och tiden i medeltal till återkomst av mer än 1 % CD19-positiva B-celler var tre månader. Det var en statistiskt signifikant skillnad mellan antalet CD19-positiva B-celler hos patienter som fick återfall jämfört med de som förblev i remission av nefrotiskt syndrom.

Vid idiopatisk membranös nefropati var svaret på behandling med låg dos rituximab långsammare och sämre. Efter en månad hade antalet CD19-positiva B-celler sjunkit och efter tre månader såg man en minskning av proteinuri och ökning av serumalbumin. Efter sex månader hade två patienter nått komplett remission och tre partiell remission och efter ett år var tre patienter i komplett remission. En patient svarade inte på behandlingen och en patient hade recidiv efter åtta månader.

Sammanfattning och diskussion avbröts på grund av att tiden överskridits och vi får avvakta eventuell publikation för att närmare studera de möjligheter som finns för behandling av nefrotiskt syndrom med låg dos rituximab.

#### **IgG4-njursjukdom**

IgG4-relaterad sjukdom är ett systemiskt inflammatoriskt tillstånd med utveckling av fibros, som kan påverka

många olika organsystem inklusive njurarna. I en fransk retrospektiv multicenterstudie inkluderades patienter med IgG4-relaterad njursjukdom. Patienter med isolerad retroperitoneal fibros exkluderades.

Data samlades från journaler, röntgenbilder och njurbiopsier samt beträffande behandlingsresultat. Från perioden 2000–2019 inkluderades 74 patienter. Medelåldern var 65 år, 64 % var män och tid till diagnos var drygt två år. Alla hade någon grad av tubulointerstitiell fibros, 16 % hade glomerulonefrit, 54 % lymfadenopati, 49 % autoimmun pankreatit, 23 % lungengagemang och 20 % hade leverpåverkan. IgG4 i serum var förhöjt hos 86 % av patienterna med en mediannivå på 5 g/l.

Av patienterna hade 84 % hypergam-maglobulinemi, 32 % hade lågt C3, 32 % lågt C4, 35 % hade positiv ANA och 20 % positiv ANCA. CRP var i medeltal 52 mg/l. Av de 74 patienterna hade 62 tubulointerstitiell nefrit och 12 hade också glomerulärt engagemang. 65 % av patienterna hade akut njursvikt eller nedsatt njurfunktion medan 15 % hade bevarad njurfunktion. eGFR vid njurbiopsi var 26 ml/min och urin-albumin/kreatinin-index var 60 mg/mmol.

#### **Datortomografi visade onormala fynd**

Datortomografi av njurar genomfördes hos 89 % av patienterna och hos 59 % fann man onormala fynd. Positronemissionstomografi (PET) visade patologiska fynd hos 87 patienter. Av patienterna fick 66 (89 %) behandling med kortison och 14 % fick dessutom rituximab. Uppföljningstiden var 29 månader i medeltal. Man fann att eGFR vid uppföljning var 45 ml/min och att 11 % utvecklade terminal njursvikt, 10 % hade avlidit, 23 % hade utvecklade diabetes och 12 % hade haft en infektion.

Man sammanfattade att IgG4-relaterad njursjukdom är en tubulointerstitiell nefrit som i 16 % av fallen involverar glomeruli. Sjukdomen svarar på behandling med steroider. Cirka 1/3 av patienterna drabbades av sjukdomsrecidiv och majoriteten hade kvarvarande njurfunktionsnedsättning. Cirka 20 % utvecklade terminal njursvikt eller avled under uppföljningsperioden.

Oberoende riskfaktorer för återfall av sjukdomen var låga komplementnivåer och antal drabbade organsystem. Patienter med nedsatt njurfunktion

vid uppföljningens slut var äldre, hade högre s-kreatinin vid diagnos och också högre nivåer av IgG4. Även om denna njursjukdom är ovanlig är det viktigt att känna till den och överväga diagnosen vid oklart njurengagemang.

#### **Bör SLE-nefrit med stegrad serologi utan symtom behandlas?**

SLE-nefrit karakteriseras av återkommande sjukdomsrecidiv och perioder däremellan med få eller inga kliniska symtom. Patienter med ökad recidivfrekvens har högre risk för framtida njurfunktionsnedsättning och njursvikt och får därför aggressiv behandling med höga doser immunsuppressiva läkemedel med risk för toxicitet. Det är således av stor vikt att försöka minska risken för recidiv av SLE-nefrit.

Innan patienten utvecklar ett fullt sjukdomsrecidiv ses ofta reaktivering av olika serologiska parametrar. Dock är det fortfarande oklart hur sådan serologisk aktivitet ska behandlas när patienten fortfarande är symtomfri. Det finns retrospektiva data som antyder att tidig immunsuppressiv behandling vid ökad serologisk aktivitet minskar risken för recidiv av SLE-nefrit.

I en prospektiv, randomiserad och kontrollerad studie av patienter med SLE-nefrit och asymtomatiskt serologiskt recidiv ingick patienter med WHO-klass III eller IV med eller utan samtidig förekomst av WHO-klass V. Titern av anti-dsDNA var över 100 enh/ml med eller utan förändring av komplementnivåer och med avsaknad av kliniska tecken till återkomst av SLE-nefrit.

Patienterna randomiserades till att antingen få tidig immunsuppressiv behandling, trots avsaknad av symtom eller till kontrollgruppen. Behandlingsgruppen fick ökad dos prednisolon till 0,5 mg/kg/dag och dosen mykofenolsyra ökades till 1 g/dag, azatioprin ökades till 75 mg/dag och doserna minskades därefter under 12–16 veckor till tidigare dosering. Alla patienter med kliniska tecken till aktivering av SLE-nefrit exkluderades.

Man följde upp patienterna var tredje månad upp till två år. Vid kontrollerna noterades kliniska symtom, laboratorieparametrar och ny njurbiopsi genomfördes vid kliniska tecken till recidiv. Det primära effektmåttet var sjukdomsrecidiv inom två år och bland sekundära effektmått noterades sjuk-

domsrecidiv inte relaterat till njursjukdom under 24 månader, förändringar av laborativvärden och serologi. Totalt randomiserades 35 patienter, varav 18 till behandlingsgruppen och 17 till kontrollgruppen.

Efter 12 veckor fann man att behandlingsgruppen hade en minskning av anti-dsDNA och en ökning av C3-nivåer jämfört med kontrollgruppen. Efter nio månader fann man att behandlingsgruppen hade signifikant lägre risk för kliniska recidiv. Det var ingen skillnad i förekomst av biverkningar vilket tolkades bero på att man använde låga doser immunsuppression i behandlingsgruppen när det serologiska svaret ökade. Dessa doser var cirka hälften av de man använde vid ett kliniskt recidiv av SLE-nefrit.

#### **Tidig behandling minskar recidivrisken**

Sammanfattningsvis visade denna studie att tidig immunsuppressiv behandling av symtomfria patienter med SLE-nefrit, men med stegrad serologi, minskar risken för kliniska recidiv och recidiv med njurengagemang. Behandlingen var säker och tolererades väl. Om dessa fynd bekräftas även i den kompletta analysen är det ett viktigt bidrag till behandlingen av patienter med SLE-nefrit. Denna strategi skulle kunna minska risken för recidiv med njurengagemang, minska risken för höga kumulativa doser cellgifter och därmed möjligen kunna förbättra prognosen.

#### **Antikroppar och recidivrisk vid ANCA-associerad vaskulit**

I en spansk studie analyserades om regelbunden kontroll av MPO- och PR3-antikroppar korrelerar till sjukdomsaktivitet och om en ökning av dessa antikroppstitrar kan förutsäga ett framtida sjukdomsrecidiv med njurengagemang. Data samlades från en retrospektiv spansk multicenterstudie av patienter med ANCA-associerad vaskulit (GLOSEN-studien). Patienterna hade ANCA-associerad vaskulit med njurengagemang.

Man mätte MPO-antikroppar och PR3-antikroppar regelbundet. Remission av sjukdom definierades som frånvaro av sjukdomsaktivitet med underhållsbehandling med prednisolon i dosen 7,5 mg/dag eller lägre. Recidiv av sjukdomsaktivitet definierades som återkomst av hematuri samt en stegring av s-kreatinin på mer än 25 %.

Totalt inkluderades 171 patienter och efter exklusion av olika skäl analyserades 113 av dessa. Åldern var 64 år i medeltal och fördelningen mellan könen var lika. Av deltagarna hade 75 % MPO-antikroppar och 25 % PR3-antikroppar. Sjukdomsrecidiv med njurengagemang drabbade 54 patienter och 59 patienter hade inget recidiv. Det var ingen skillnad i ålder, kön eller antikroppsfördelning mellan de som fick recidiv med njurengagemang jämfört med de som inte fick recidiv.

#### **Följdes under fem år**

Patienterna följdes i medeltal under fem år och under den perioden noterades 16 episoder med recidiv med njurengagemang i PR3-gruppen och 42 bland dem med MPO-antikroppar. När man studerade MPO-antikroppar tre månader före sjukdomsrecidiv fann man att de med recidiv och njurengagemang hade signifikant högre MPO-titrar än de som fick recidiv utan njurengagemang.

Vid analys av stegringen av MPO-antikroppar sex månader före recidiv med njurengagemang fann man också att MPO-titerns ökning var större vid recidiv med njurengagemang än bland de som hade recidiv med annat organengagemang. Liknande mönster fann man också för PR3-antikroppar både tre och sex månader före ett sjukdomsrecidiv.

Man sammanfattade att en stegring av MPO-antikroppar är en användbar och känslig markör för att prediktera recidiv med njurengagemang hos patienter med ANCA-associerad vaskulit. En tydligt förhöjd MPO-nivå kan prediktera ett kommande recidiv med njurengagemang. PR3-antikroppar är inte användbara på samma sätt eftersom små förändringar i PR3-antikroppar över den normala nivån predikterar sjukdomsrecidiv.

#### **ATACICEPT vid IgA-nefropati**

IgA-nefropati är den vanligaste formen av primär glomerulonefrit och upp till 40 % av patienterna progredierar till terminal njursvikt inom 20 år. Kvarstående proteinuri över cirka 1 g/dygn och hypertoni är associerat med ökad risk för progress. Vid IgA-nefropati deponeras cirkulerande IgA-innehållande immunkomplex i glomeruli.

Det primära substratet för dessa immunkomplex är undergalactosylerat IgA1 som stimulerar till bildning av

IgA- och IgG-autoantikroppar. Processen anses starta med en inflammation och stimulering av B-celler i tarmmukosan med utsöndring av undergalactosylerat IgA1 som leder till bildning av immunkomplex vilka deponeras i det glomerulära mesangiet och leder till njurskada, vilken manifesterar sig i form av mesangiocellsproliferation, inflammation, podocytskada, glomeruloskleros och tubulointerstitiell fibros.

#### **ATACICEPT binder lymfocytstimulatorer**

ATACICEPT är ett humant protein som binder lymfocytstimulatorer (BLYS) och en proliferationsligand (APRIL). På så sätt hämmas B-cellsaktivering och produktion av immunglobulin. Tidigare studier har visat att behandlingen minskar Ig-nivåer och att den tolererades väl.

Nu presenterades en 24-veckors interimsanalys av en fas 2-studie av effekt och säkerhet av ATACICEPT för att minska nivån av undergalactosylerat IgA1 hos patienter med IgA-nefropati och proteinuri på 1 g/dag eller mer. Patienter som inkluderades skulle ha stabil sjukdom med optimal dos av ACE-hämmare eller ARB under minst åtta veckor. Patienter med eGFR under 35 ml/min, de med mer än 50 % glomeruloskleros och patienter med blodtryck över 140/90 mm Hg exkluderades. Totalt randomiserades 30 patienter, varav 10 till placebo-grupp, 10 till gruppen ATACICEPT 25 mg och 10 patienter fick ATACICEPT 75 mg.

Det primära effektmåttet var förändring av proteinuri efter 48 veckor och det sekundära effektmåttet inkluderade förändring i eGFR, Ig-nivåer och nivån av undergalactosylerat IgA1.

I denna interimsanalys ingick 16 patienter varav fem fick placebo, sex fick ATACICEPT 25 mg och fem fick ATACICEPT 75 mg. eGFR var 55 ml/min, åldern i medeltal var drygt 40 år och sjukdomsdurationen drygt två år. Tid från senaste biopsi varierade mellan knappt ett år och knappt två år. Av patienterna i de olika grupperna hade 20–30 % tidigare fått behandling med steroider.

#### **Urinutsöndringen av albumin minskade**

Studien visade att behandling med ATACICEPT på ett dosrelaterat sätt minskade urinutsöndringen av albumin med 19 % i gruppen som fick ATACICEPT 25 mg och med 25 % i gruppen som fick ATACICEPT 75 mg. Man fann

också tydliga sänkningar i nivån av IgA, IgG och IgM med 30–70 % bland patienter som fick ATACICEPT 75 mg.

Intressant nog noterades också 25 % minskning av undergalactosylerat IgA1 i gruppen patienter som fick ATACICEPT 25 mg och 60 % minskning bland dem som fick 75 mg. Inga allvarliga biverkningar noterades.

Interimanalysen av denna intressanta studie visade således att efter 24 veckor med ATACICEPT minskade graden av proteinuri med båda doserna och signifikant mer än i placebo-gruppen.

Man fann också en dosrelaterad minskning av IgA, IgG, IgM och Gd-IgA1. Man föreslår att ATACICEPT kan vara en viktig ny behandling för patienter med IgA-nefropati och proteinuri. I den efterföljande diskussion spekulerade man i att tidig behandling med ATACICEPT skulle kunna minska bildningen av de immunkomplex som skadar njurarna och därmed förbättra prognosen.

En annan fråga som diskuterades var om behandlingen bara ska ges initialt eller om den ska ges intermittent och under lång tid. Data från 48 veckors behandling kommer att publiceras inom kort. Således finns det antligen ett lovande nytt behandlingsalternativ för patienter med IgA-nefropati.

# 6008 CAREsystem

We take care of the complexity –  
so you can take care of what matters.



The new 6008 CAREsystem offers a simplified design to deliver advanced dialysis and enable better care for patients.

**6008 CAREsystem**  
**More care. Less complexity.**



**FRESENIUS  
MEDICAL CARE**

Fresenius Medical Care Sverige AB  
Box 548, 192 05 Sollentuna, Sverige  
[www.freseniusmedicalcare.se](http://www.freseniusmedicalcare.se)