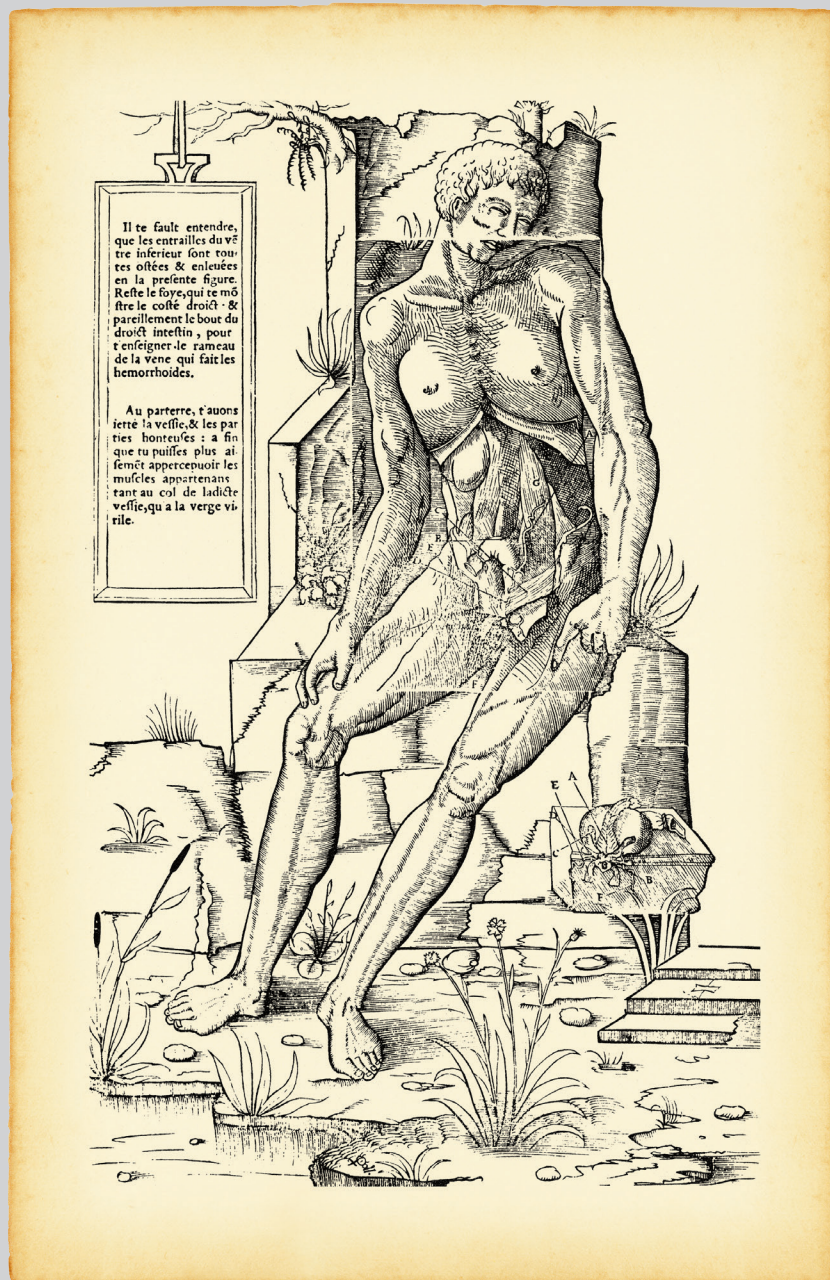


NEFROMEDIA

Vol 11

2024

Nr 3



Njurpatienter kunde inte känna smaken av salt ♦ FLOW på ERA i STHLM
Livskvalitet efter start av dialys ♦ Uremisk klåda ger ökad dödlighet ♦ Överskott
på vätska leder till högt blodtryck under HD ♦ Medicina curiosa gavs ut år 1684

FLOW och SELECT presenterades på europeisk njurkongress i Stockholm

Studierna FLOW och SELECT var huvudnumren när den europeiska njurkongressen hölls i Stockholm. Andra teman var start av dialys med HD två gånger per vecka, livskvalitet med HDF respektive HD och behandling av IgA-nefropati. Prof Gregor Guron och prof Stefan Jacobson rapporterar.

Årets möte med European Renal Association (ERA) hölls i maj i ett soligt Stockholm. Mötet var välbesökt med deltagare från hela världen och var mycket välarrangerat. Flera studier om njurskyddande effekter av läkemedel presenterades, t ex FLOW och SELECT, och rön te stor uppmärksamhet – se sida 6 i detta nummer av Nefromedia.

Start av dialys med HD två gånger per vecka

Under senare år har *Incremental hemodialys* introducerats och används allt mer. Det innebär att patienter med kvarvarande restnjurfunktion startar HD på ett långsamt sätt – med dialys två gånger per vecka, så länge de har restnjurfunktion och urinproduktion.

I en prospektiv, icke randomiserad multicenterstudie inkluderades patienter som startade dialys åren 2018–2021 med HD två respektive tre gånger per vecka.

De följdes upp efter 1, 3, 6, 12 och 24 månader avseende mortalitet, sjukhusvård, hyperkalemi, okontrollerat blodtryck och behov av erythropoietin (EPO).

Totalt inkluderades 203 patienter varav 133 startade med HD tre gånger per vecka och 70 deltagare startade med två dialyser per vecka. I medeltal var åldern 67 år, 56 % hade diabetes och 54 % hjärtsjukdom. eGFR i median vid studiens start var 6 ml/min. I median var diuresen 500 ml per dygn med högre urinproduktion bland dem som startade med två behandlingar per vecka. Hb var 96 g/l i medeltal och 42 % startade behandling med en AV-fistel. Tiden dialys per vecka var i medeltal 12 timmar vid start med tre dialyser och åtta timmar per vecka vid start med dialys två gånger per vecka.

Kvarvarande urinproduktion

Man fann att kvarvarande urinproduktion efter 1, 3, 6 och 12 månader var signifikant högre vid dialys två gånger per vecka. Viktuppgång mellan dialyserna och blodtrycksnivåer skiljde sig inte mellan grupperna.

Patienter med dialys två gånger per vecka behövde mer blodtryckssänkande behandling, hade högre kaliumnivåer och större behov av EPO. Man fann inga skillnader i överlevnad eller sjukhusvård mellan grupperna.

Man konstaterade att HD två gånger per vecka, vid kvarstående restnjurfunktion, medför samma överlevnad och samma behov av sjukhusvård som behandling tre gånger per vecka.

Hopp för njurtransplanterade med antikroppsmedierad rejektion

Antikroppsmedierad rejektion är en av de vanligaste orsakerna till förlust av njurtransplantat och evidensbaserad

behandling saknas. Behovet av nya behandlingar är med andra ord stort.

Under sessionen "Late breaking clinical trials" presenterades resultat från en randomiserad, dubbel-blind, placebo-kontrollerad fas 2-studie av 22 patienter med antikroppsmedierad rejektion. Elva deltagare fick infusioner av den monoklonala antikroppen felzartamab och elva fick placebo under sex månader. Deltagarna observerades därefter under ytterligare ett halvår.

Protokoll-biopsier av transplantaten gjordes 24 och 52 veckor efter behandlingsstart. Det primära utfallsmåttet var säkerhetsdata, men man utvärderade även effektmått såsom histologiska förändringar jämfört med utgångsbiopsin.

Ingen ökad infektionsrisk

Felzartamab var väl tolererat, utan ökad infektionsrisk, men inte oväntat såg man fler övergående infusionsrelaterade reaktioner hos de som fick aktiv behandling. Efter 24 veckors behandling hade de histologiska tecknen på antikroppsmedierad rejektion gått i komplett regress hos nio av elva patienter med felzartamab-behandling jämfört med två av elva i placebogruppen, en statistisk säkerställd skillnad.

Efter 52 veckor hade sex av elva deltagare med felzartamab-behandling fortsatt inga histologiska tecken på antikroppsmedierad rejektion men tre patienter hade utvecklat tecken på återkomst av antikroppsmedierad rejektion efter att behandlingen avslutats.

Molekylärbiologiska tecken

Vidare kunde man se att felzartamab minskade molekylärbiologiska tecken på antikroppsmedierad rejektion och sänkte koncentrationen av NK-celler i blodet. Något förvånande var att felzartamab orsakade endast en måttlig, icke signifikant, sänkning av donatorspecifika antikroppar i plasma jämfört med placebo. Studien var inte designad för att undersöka effekter på hårda kliniska effektmått såsom förändringar i GFR eller transplantatöverlevnad. *Fortsättning sid 7 spalt 3*



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

Ansvarig utgivare: VD Fredrik Gustafsson
Redaktör: Dr Nils Grefberg
Redaktion: Prof Stefan H Jacobson
 Prof Gregor Guron
 Dr Mattias Tejde
 Leg. sjuksköterska
 Johan Sundholm
Adress: Fresenius Medical Care
 Sverige AB
 Box 7038
 164 07 Kista
 08-594 77 600
 freseniusmedicalcare.se
 freseniusmedicalcare.se
Telefon:
E-post:
Hemsida:
 ISSN 1652-2710 (Print)
 ISSN 2004-7215 (Online)
 Med-Red 2024

Uremisk klåda har samband med kardiovaskulär sjukdom och död

Uremisk pruritus, dvs klåda, drabbar ofta patienter i dialys men förekommer även tidigt i förloppet av kronisk njursvikt. Tre nya studier och en ledarkommentar kastar nytt ljus över ett symtom som inte bara försämrar livskvaliteten – klåda har även samband med högre sjuklighet och dödlighet.

Allt fler forskargrupper intresserar sig nu för uremisk klåda, vilket avspeglas i de internationella njurmedicinska facktidskrifterna. Att även patienter med måttlig njursvikt kan vara drabbade framgår av en studie från USA.

Icke dialysberoende njursvikt

Undersökningen omfattade 1951 patienter med icke dialysberoende njursvikt som inte hade klåda när de inkluderades i studien.¹ Debut och svårighetsgraden av klåda följdes med frågeformuläret KDQOL-36. På skalan 1–5 användes 3 eller högre som definition av måttlig till svår klåda. Deltagarna följdes även med lab-prover, inklusive eGFR.

Under uppföljningstiden, som var sex år i median, utvecklade 34 % av deltagarna måttlig till svår uremisk pruritus. Forskarna fann att följande faktorer hade samband med klåda:

- Lägre eGFR
- Högre ålder
- Högre BMI
- Depressiva symtom

Man fann att även diabetes, rökning, användning av opioider och nivån av PTH hade samband med klåda. Lågt s-kalcium hade samband med lägre förekomst av uremisk pruritus medan nivån av s-fosfat inte påverkade risken att drabbas av klåda. Studiens slutsats blev att en betydande andel av patienterna med icke dialysberoende njursvikt utvecklar måttlig till svår pruritus. Även om lägre eGFR hade samband med denna risk utgör andra sjukdomar, särskilt depressiva symtom, möjliga riskfaktorer för klåda.

Restnjurfunktion och utveckling av klåda

Forskare från Nederländerna har undersökt hur restnjurfunktion mätt som eGFR, dialysdos och s-fosfat påverkar förekomsten av klåda hos patienter i dialys.² I undersökningen ingick 1 256

patienter i HD och 670 patienter i PD. De följdes till transplantation, död eller som längst i tio år. Vid studiens start var deltagarnas ålder 60 år i median och eGFR var 3,4 ml/min.

Cirka 70 % av patienterna besvärades av klåda och det var ingen skillnad mellan behandlingsformerna HD och PD. Tolv månader efter start av dialys hade högre eGFR och lägre nivå av s-fosfat samband med mindre besvär av klåda. Dialysdosen mätt som Kt/V hade inte samband med uremisk pruritus.

Klåda och symtom följdes under ett år

I en undersökning från DOPPS följdes patienter i HD för att undersöka sambandet mellan uremisk klåda och symtom i form av depression, sömnsvårighet och utmattning.³

I studien ingick 7 976 HD-patienter från 21 länder. De hade besvarat frågor om klåda vid två tillfällen med cirka ett års mellanrum och de kunde därför delas in i fyra grupper: Klåda som debuterade under uppföljningstiden, klåda som upphörde under uppföljningstiden, klåda under hela uppföljningstiden samt ingen klåda under uppföljningstiden.

Av deltagarna hade 51 % klåda vid något av utvärderingstillfällena och 22 % hade besvär vid bägge tillfällena.

Patienter som utvecklade klåda under studien rapporterade tilltagande besvär av de tre symtomen depression, sömnsvårighet och utmattning medan deltagare vars klåda upphörde rapporterade att de tre symtomen minskade. De utan klåda eller med klåda under hela uppföljningstiden rapporterade att de tre symtomen var oförändrade under uppföljningstiden. Man fann inga rubbningar i lab-värden som hade samband med utvecklingen av klåda.

Jämfört med deltagare utan klåda hade de med klåda under hela studien 29 % högre total mortalitet, 17 % högre risk för sjukhusvård och 48 % högre risk för kardiovaskulär sjukdom.

Ledare i tidskriften

Undersökningen från DOPPS kommenteras i en ledare i tidskriften.⁴ I inledningen påpekas att forskningen om uremisk klåda ökar som ett resultat av ett tilltagande intresse för patienternas symtom och livskvalitet.

Mekanismerna bakom sambandet mellan klåda och depression har inte kartlagts och vi saknar strategier för att hjälpa den drabbade patienten. I ledaren påpekas att faktorer som dialyseffektivitet, uremiska toxiner, rubbningar i kalk-fosfatbalansen och hyperparatyroidism har föreslagits som orsak till uremisk klåda. DOPPS-undersökningen fann dock inga samband mellan lab-värden och klåda och andra studier i ämnet har kommit till motstridiga resultat. Enligt ledaren bör de nämnda faktorernas betydelse för uppkomst av uremisk klåda ifrågasättas.

Mycket är oklart om uremisk klåda

Uremisk pruritus är ett stort problem och många frågor återstår. Orsaken är okänd och ingen vet varför den ena patienten är hårt drabbad medan den andra aldrig besväras av klåda. Flera undersökningar har påvisat ett samband mellan klåda och högre mortalitet, men mekanismerna bakom sambandet är höljda i dunkel.

Det finns ingen effektiv terapi mot uremisk pruritus trots att ett stort antal behandlingar utvärderats. Enligt en översiktsartikel rekommenderas gabapentin 100 mg per dag till patienter med icke dialysberoende njursvikt. Difelikefalin (inj Kaprivia) är ett nyligen registrerat läkemedel mot uremisk klåda. Det är en syntetisk peptid som verkar på receptorer i sensoriska neuron. Indikationen är måttlig till svår klåda hos vuxna patienter i HD.

Källor: Se *Nefromedia* 2024 vol 11 nr 3 sid 9 på: freseniusmedicalcare.se

Kort rapport

Stigande blodtryck under dialys talar för att patienten är övervätskad

Nefromedia har tidigare refererat studier om blodtrycksförändringar under dialys och mortalitet – se Nefromedia 2014 vol 6 nr 1 sid 4 och 2018 vol 8 nr 2 sid 4. I den ena undersökningen jämfördes systoliskt blodtryck före och efter dialys. Man fann ett U-format samband, både stigande blodtryck och blodtryck som sjönk med 30 mm Hg eller mer hade samband med ökad mortalitet. Ett systoliskt blodtryck som sjönk med 14 mm Hg under HD gav bäst prognos.

I den andra undersökningen fann man att patienter vars blodtryck sjönk med mindre än 15 mm Hg under dialys löpte ökad risk att avlida.

Om blodtrycket inte sjunker, eller stiger, under dialys tyder det på att patienten är övervätskad. Denna slutsats baseras på att en sänkning av torrvikten ofta leder till att blodtrycket inte längre stiger under dialys. Ett objektivt bevis har hittills saknats, men nu har sambandet mellan övervätskning och högt blodtryck under dialys bekräftats med bioimpedans.

I artikelns inledning nämner författarna att definitionen för *intradialytisk hypertension* är att blodtrycket är högre efter dialys än före. Tillståndet drabbar 5–15 % av HD-patienterna och har samband med ökad risk för kardiovaskulär sjukdom och död. Övervätskning anses vara en viktig orsak till intradialytisk hypertoni och syftet med den aktuella studien var att kartlägga sambandet mellan vätskestatus och blodtrycksförändringar under HD-behandling.

I undersökningen från USA ingick 234 HD-patienter med ålder 50 ±14 år som ingått i en tidigare publicerad studie. Blodtryck före och efter dialys samt data från mätningar av bioimpedans utförd före dialys analyserades. Uppföljningstiden var ett år.

Tecken på övervätskning vid bioimpedans hade samband med både högre blodtryck efter dialys och med intradialytisk hypertoni. Patienter med tecken på övervätskning hade lägre risk för blodtrycksfall under dialys.

Slutsatsen blev att fynd av övervätskning vid bioimpedans hade ett oberoende samband med högre blodtryck efter dialys och med intradialytisk hypertoni.

Kommentar: På varje dialysmottagning bör det vara en väl inarbetad rutin att jämföra blodtryck före och efter behandling med HD. Om blodtrycket är högre efter dialys än före bör en sänkning av torrvikten övervägas.

Elsayed E et al. CJASN 2024; 19: 329–335. DOI: https://journals.lww.com/cjasn/fulltext/2024/03000/association_of_bioimpedance_parameters_with.11.aspx

Äldre dialyspatienter har bättre mental livskvalitet än yngre

Forskning om de njursjuka patienternas livskvalitet ökar och i allt fler vetenskapliga studier är nu *Patient-reported outcome measures* (PROMs) de viktigaste effektmåtten. I förra numret av Nefromedia refererades en undersökning om symtom vid icke dialysberoende njursvikt. Nu har en studie om livskvalitet hos patienter som påbörjat dialys publicerats.

En forskargrupp i Nederländerna undersökte hur hälsorelaterad livskvalitet och symtom utvecklades under patientens första år i dialys. I studien ingick 774 deltagare som påbörjade behandling med HD på dialysmottagning. Av dessa var 381 under 70 år och definierades som yngre medan 393 var 70 år eller däröver och definierades som äldre.

Deltagarna följdes med frågeformulären *Short Form Health Survey* och *Dialysis Symptom Index*, som de besvarade när de började med dialys samt efter 3, 6 och 12 månader.

Studien visade att symtombördan hade stor inverkan på livskvaliteten. De fem vanligaste symtomen var:

- Trötthet
- Muskelkramper
- Torr hud
- Sömnsvårighet
- Bristande sexlust

Man fann också att fysisk och mental hälsorelaterad livskvalitet samt symtom var oförändrade under det första året i dialys. Patienter över och under 70 år rapporterade samma fysiska livskvalitet men de äldre upplevde bättre mental livskvalitet och lägre symtombörda vid jämförelse med de yngre patienterna. Däremot resulterade en ökad symtom-

börda i en större försämring av den fysiska livskvaliteten för de äldre jämfört med för de yngre patienterna.

Studiens slutsats blev följande: Äldre patienter upplever bättre mental livskvalitet och en (icke signifikant) lägre symtombörda jämfört med yngre patienter. De äldre patienternas fysiska livskvalitet försämrades snabbare med tilltagande symtombörda.

I diskussionen skriver författarna att de tror att åldrande och sjukdomar har gett de äldre patienterna erfarenheter som gör att de har lättare att anpassa sig till livet som dialyspatient.

van Oevelen M et al. Nephrol Dial Transplant 2024; 39: 436–444. DOI: <https://doi.org/10.1093/ndt/gfad179>

Njursvikt försämrar förmågan att känna hur salt maten är

Salt, surt, sött och beskt är de fyra grundsmakerna som vi känner med tungan. Patienter med njursvikt klagar ibland på att mat och dryck inte smakar lika gott som när de var friska. Ansamling av uremiska toxiner verkar således påverka smaksinnet.

Förmågan att känna smakerna är viktig för att vi ska kunna undvika mat och dryck som kan vara olämplig. Kostens innehåll av salt (NaCl) är omdebatterad men många experter rekommenderar att patienter med njursvikt bör undvika mat med högt innehåll av salt. Det kan dock vara svårt – enligt ny forskning leder njursvikt till försämrad förmåga att känna hur salt maten är.

Forskare i Japan har undersökt hur de fyra grundsmakerna uppfattas. I undersökningen deltog 125 friska personer och 70 patienter med icke dialysberoende njursvikt och med eGFR 25 ml/min i medeltal. Med impregnerade testremsor undersöktes förmågan att uppfatta de fyra grundsmakerna; dels vid vilken nivå smaken kunde identifieras, dels vid vilken nivå smaken var så stark att den väckte motvilja. Beträffande salt impregnerades testremsorna med NaCl i nio koncentrationer; från 0,3 % till 20 %.

Man fann att 10 % av patienterna med njursvikt saknade förmåga att identifiera salt – inte ens den högsta koncentrationen av NaCl uppfattades som salt. Patienter med njursvikt upplevde även mindre motvilja mot de högre

nivåerna av salt vid jämförelse med de friska deltagarna. Det var ingen skillnad beträffande hur söt smak identifierades eller väckte motvilja mellan patienterna och de friska deltagarna.

Slutsatsen blev att resultaten bekräftar att människan har motvilja mot smaken av hög nivå av salt men att denna funktion är försämrad hos patienter med njursvikt. Det kan medföra att patienter med njursvikt har nedsatt motstånd mot högt saltintag.

I diskussionen påpekar forskarna att fynden talar för att patienten själv inte kan bedöma matens innehåll av salt men att det ännu är oklart om detta leder till högre intag av salt.

Okuno-Ozeki N et al. *Kidney Int Rep* 2024; 9: 1254–1264. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ekir.2024.02.1393>

Bör en nyanlagd AV-fistel övervakas med ultraljud?

KDOQI:s riktlinjer rekommenderar inte ultraljudsövervakning av nyanlagda AV-fistlar eftersom vetenskapligt stöd saknas. En liten randomiserad studie i ämnet visade inte signifikant nytta av ultraljudsövervakning.

Nu har en brittisk studie publicerats. Det är en prospektiv undersökning av AV-fistlar, både på överarm och underarm, där man gjorde postoperativt ultraljud av AV-fisteln varannan vecka till vecka 10. Studien hade ingen kontrollgrupp. Syftet var dels att utvärdera om ultraljud kunde identifiera AV-fistlar som inte mognar, dels att kartlägga om åtgärder grundade på ultraljudsresultat kunde leda till förbättrad fistelöverlevnad.

I studien inkluderades 333 nyanlagda AV-fistlar varav 65 % kunde användas för dialys efter tio veckor. De ultraljudsmått som bäst förutsade fistelmognad var blodflöde och fistelns diameter. Undersökningen vecka 4 visade sig ge optimal förutsägelse. Dock var det prediktiva värdet en besvikelse – endast 60 %. Det innebär att 40% av AV-fistlarna med dålig prognos enligt ultraljud ändå mognade.

Författarnas slutsats blev att det inte lönar sig med ultraljudsövervakning av nyanlagda AV-fistlar. Man bedömde också att det inte är rimligt att starta en randomiserad kontrollerad studie eftersom det skulle krävas flera tusen

studiedeltagare för att kunna påvisa den lilla nytta som möjligen kan finnas.

Kommentar: Att rutinmässigt följa nya AV-fistlar med ultraljud verkar således inte vara meningsfullt. Däremot är vanlig klinisk kontroll med palpation och auskultation högst rimligt. Vid dålig utveckling bör ultraljud utföras, vilket behövs för diskussion med kärllkirurg.

Richards J et al. *Kidney Int Rep* 2024; 9: 1005-1019. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ekir.2024.01.011>

Protonpumpshämmare kan leda till försämrad njurfunktion

Det svenska läkemedelsföretaget Hässle syntetiserade 1979 ämnet 5-Metoxi-2-[[[4-metoxi-3,5-dimetyl-2-pyridyl)metyl]sulfanyl]bensimidazol, mer känt som protonpumpshämmaren omeprazol. Att behandla magsår med läkemedel i stället för operation innebar ett paradigmskifte. Nu visar dock en studie och en ledarkommentar att protonpumpshämmare kan försämra njurfunktionen.

I COMPASS-studien jämfördes två behandlingar med antikoagulation på risken för hjärt-kärlsjukdom, men även effekten av protonpumpshämmaren pantoprazol utvärderades. Av de deltagarna som hade randomiserats till pantoprazol eller placebo hade 8 991 undersökts med eGFR vid två tillfällen med drygt tre års mellanrum och ingick i en efteranalys. I medeltal var åldern 67 år och eGFR 75 ml/min vid studiens start.

Det viktigaste fyndet var att den årliga försämringen av eGFR var 1,41 ml/min i placebogruppen och 1,64 ml/min med pantoprazol. Skillnaden var statistiskt signifikant och studiens slutsats blev att pantoprazol resulterade i en större nedgång i eGFR vid jämförelse med placebo.

Studien kommenteras i en ledare med titeln: *Proton Pump Inhibitors and CKD. The Evidence Builds*. Här påpekas att flera observationsstudier, bland annat från Stockholm, funnit samband mellan protonpumpshämmare och försämring av njurfunktionen. De bakomliggande mekanismerna är okända.

Lonnie P et al. *JASN* 2024; 35: 901–909. DOI: 10.1681/ASN.0000000000000356
Morgan G et al. (ledare) *JASN* 2024; 35: 833–834. DOI: 10.1681/ASN.0000000000000398

Den första medicinska tidskriften gavs ut i London år 1684

Idag finns det cirka 30 000 medicinska facktidskrifter i världen och deras betydelse för att sprida vetenskapliga rön går inte att överskatta. Världens första medicinska tidskrift hette *Medicina curiosa Or a Collection of Many Curious Medicinal Observations* och gavs ut i London 17 juni 1684, men lades ner efter bara två nummer.

New England Journal of Medicine publiceras sedan 1812 av Massachusetts Medical Society i USA och The Lancet har givits ut i England sedan 1823. Läkartidningen grundades 1904. Medscape General Medicine blev 1999 världens första *online-only journal*.

Tidskrifterna ges ut av förlag, t ex Elsevier, med huvudkontor i Amsterdam, som publicerar cirka 2000 tidskrifter inom medicin och naturvetenskap.

Världens tidskrifter står inför stora förändringar. Som Nefromedia tidigare rapporterat ges allt fler tidskrifter ut enbart i digital form. Exempelvis är Hemodialysis International nu en *online-only journal*. Clinical Kidney Journal publiceras inte längre månadsvis – nu uppdateras hemsidan kontinuerligt.

Digital publicering innebär stora fördelar såsom inga kostnader för tryckning och att tunga tidskrifter inte längre transporteras över världen. Många förlag utnyttjar det digitala mediets möjligheter och publicerar en video i anslutning till artikeln där författaren presenterar studien.

Artiklarnas sammanfattning, dvs *abstract*, är alltid tillgänglig men ofta krävs prenumeration för att läsa hela studien. En del artiklar publiceras dock som *free* eller med *open access* – dvs fritt tillgängliga. Tidskriften *Kidney International Reports*, som ges ut av det internationella njurmedicinska sällskapet ISN, har tagit steget fullt ut och är en *open access journal* – allt innehåll är fritt tillgängligt via tidskriftens hemsida.

DOI (Digital Object Identifier) är en kombination av tecken som identifierar en vetenskaplig artikel och är en länk till den på internet. Den som läser Nefromedia på dator kan kopiera in en refererad artikels DOI i webb-läsarens sökfält och då få upp artikeln eller en länk till den.

Semaglutid minskar risk för njursvikt både vid diabetes typ 2 och vid övervikt

Den 24 maj riktades den medicinska världens blickar mot Stockholm och ERA-kongressen där studierna FLOW och SELECT presenterades. Semaglutid minskar risken för njursvikt och död vid diabetes typ 2 och skyddar njurarna vid övervikt. Prof Stefan Jacobson sammanfattar.

Vid ERA-kongressen presenterades två viktiga studier om effekter av glukagonlik peptid-1 (GLP-1) analogen semaglutid (t ex inj Ozempic) hos patienter med njursjukdom och diabetes typ 2 respektive med obesitas. Direkt efter presentationen publicerades FLOW-studien i New England Journal of Medicine. Från den tidigare publicerade SELECT-studien presenterades nu resultat med semaglutid på njurfunktionen. Den studien publicerades samma dag i Nature Medicine.

FLOW-studien en milstolpe

I FLOW-studien undersöktes effekten och säkerheten av subkutan behandling med semaglutid i dosen 1 mg per vecka för att minska risken för njurfunktionsnedsättning, njursvikt och mortalitet hos patienter med typ 2-diabetes och kronisk njursjukdom.

Diabetes typ 2 är den vanligaste orsaken till kronisk njursjukdom i många länder. RAS-blockad och SGLT2-hämmare tillsammans, eller i kombination med en selektiv antagonist av mineralkortikoidreceptorn (MRA) såsom finerenon (T Kerendia) skyddar njurarna och minskar risken för kardiovaskulära sjukdomar hos patienter med kronisk njursjukdom och diabetes typ 2. Trots dessa behandlingar fortsätter många patienter att progrediera till kronisk njursvikt med hög risk för mortalitet av kardiovaskulära orsaker.

I FLOW-studien lottades patienter med diabetes typ 2 och kronisk njursjukdom med eGFR 50–75 ml/min och urinalbumin-kreatinin-index (Ualb/krea) 300–5000 mg/g (30–500 mg/mmol) eller eGFR 25–50 ml/min och Ualb/krea 100–5000 mg/g (10–500 mg/mmol) till semaglutid 1 mg per vecka eller placebo. Det primära effektmåttet var

sammansatt och bestod av start av njurersättande behandling, njursvikt med eGFR lägre än 15 ml/min, mer än 50 % minskning av eGFR eller död på grund av kardiovaskulär sjukdom eller njursjukdom. Flera sekundära effektmått utvärderades också. Totalt lottades 3 533 deltagare varav 1 767 behandlades med semaglutid och 1 766 med placebo under en medianuppföljningstid på 3,4 år. Studien avbröts i förtid då säkerhetskommittén fann att semaglutid gav signifikant bättre effekt på det primära effektmåttet än placebo.

Diabetes i mer än 15 år

I medeltal var åldern i grupperna cirka 67 år, kroppsvikten 90 kg och blodtrycket 139/76 mm Hg. Mer än 50 % av patienterna hade haft diabetes i mer än 15 år, 23 % hade haft hjärtinfarkt eller stroke och cirka 20 % hade hjärtsvikt. Medel-eGFR vid studiestart var 77 ml/min och knappt 70 % av deltagarna hade makroalbuminuri med Ualb/krea över 30 mg/mmol. Vad beträffar övrig behandling hade mer än 95 % RAS-blockad och cirka 15 % hade SGLT2-hämmare. Drygt 60 % hade insulin.

Patienterna hade således många kardiovaskulära riskfaktorer och enligt KDIGOs riskkalkylator hade 68 % av deltagarna mycket hög risk för progress av njursjukdom, utveckling av njursvikt eller kardiovaskulära händelser och mortalitet.

Lägre risk för det primära effektmåttet

Behandling med semaglutid medförde 24 % lägre risk för det primära effektmåttet jämfört med placebo. Skillnaden var höggradigt statistiskt signifikant. Antalet patienter som behövde behandlas under tre års tid för att undvika det primära effektmåttet var 20. Likaså gav

semaglutid signifikant lägre risk för mer än 50 % minskning av eGFR, njursvikt med eGFR under 15 ml/min, start av njurersättande behandling, död av njursjukdom eller död av kardiovaskulära orsaker. Risken för död av alla orsaker var 20 % lägre med semaglutid. Graden av albuminuri minskade signifikant med semaglutid jämfört med placebo och så även kroppsvikten – skillnaden var 4,1 kg mellan grupperna. Man fann inga skillnader i allvarliga biverkningar och inte heller någon skillnad i andelen patienter som avbröt studien.

Kardiovaskulära händelser minskade

Man sammanfattade att semaglutid till patienter med kronisk njursjukdom och diabetes typ 2 minskar risken för allvarlig njursjukdom signifikant, samtidigt som risken för allvarliga kardiovaskulära händelser och död också minskar. Behandlingen förlångsamar också den årliga förlusten av eGFR med i medeltal 1,16 ml/min. Biverkningarna är få.

Tidigare studier av GLP-1-analoger vid diabetes typ 2 har visat förbättrad blodsockerkontroll, minskad kroppsvikt och minskad risk för kardiovaskulära komplikationer. FLOW-studien förstärker dessa fynd. Eftersom tre andra behandlingsalternativ; RAS-blockad, SGLT2-hämmare och MRA, också visat positiva effekter vid kronisk njursjukdom och diabetes typ 2 behöver läkare och patienter överväga hur dessa läkemedel ska prioriteras och i vilken ordning de ska inkluderas i behandlingen. Även om SGLT2-hämmare haft positiva effekter för njurfunktionen har effekterna vad avser kardiovaskulära händelser och mortalitet inte varit lika tydliga. Författarna menar att FLOW-studie styrker att använda semaglutid tillsammans med andra alternativ. Andra studier har visat additiva effekter av kombinationen SGLT2-hämmare och semaglutid hos patienter med diabetes typ 2 och njursjukdom.

Semaglutid vid övervikt utan diabetes

Övervikt och obesitas är riskfaktorer för sjunkande njurfunktion och utveckling av albuminuri. Detta samband ses

främst hos patienter med diabetes och kardiovaskulära sjukdomar. Dock ses samma samband också hos personer utan diabetes. Studier med mer än fyra miljoner deltagare utan diabetes har visat att obesitas ökar risken för njursvikt stadium 3–5. En ökning av BMI med 5 enheter höjer risken för kronisk njursjukdom med 49 %.

Obesitas och risk för njursjukdom

De mekanismer som antas vara involverade i risken för njursjukdom vid obesitas är delvis desamma som vid diabetes; t ex glomerulär hyperfiltration med utveckling av fokal segmentell glomeruloskleros. Lägre kroppsvikt, t ex med GLP-1-analoger, skulle kunna minska denna risk. Metaanalyser av stora kardiovaskulära studier av GLP-1-analoger vid diabetes typ 2 och kardiovaskulär sjukdom har visat positiva effekter på njurfunktionen, men det är fortfarande oklart om t ex semaglutid har positiv effekt vid övervikt utan diabetes.

SELECT-studien har tidigare visat att semaglutid 2,4 mg subkutant per vecka har samband med 20 % minskad risk för allvarliga kardiovaskulära händelser hos patienter med känd hjärt-kärlsjukdom och BMI över 27 men utan diabetes. I den nu aktuella substudien visades resultat vad avser njurfunktion.

Inklusionskriterierna var ålder över 45 år, BMI över 27 och kardiovaskulär sjukdom definierad som en eller fler av följande kriterier: genomgången hjärtinfarkt, stroke eller perifer vaskulär sjukdom med symtom. Exklusionskriterier var diabetes och terminal njursvikt. Av patienterna hade 20 % antingen eGFR under 60 ml/min eller Ualb/krea över 30 mg/g (cirka 3 mg/mmol) vid studies start. Medianuppföljningstiden var 182 veckor och 97 % fullföljde studien.

Totalt lottades 8803 patienter till semaglutid och 8801 till placebo. Det primära effektmåttet inkluderade fem komponenter: utveckling av njursvikt med eGFR under 15 ml/min, mer än 50 % minskning av eGFR eller utveckling av makroalbuminuri, start av njurersättande behandling och död av kronisk njursjukdom

Studien visade att 1,8 % av patienterna som lottades till semaglutid utvecklade effektmåttet jämfört med 2,2 % av dem med placebo. Detta innebar 22 % minskad risk, vilket var signifikant. De två mest kraftfulla effekterna sågs

på minskning av risken för albuminuri och minskning av risken för över 50 % förlust av eGFR. Resultatet påverkades inte av ålder, kön, njurfunktion, grad av albuminuri eller kroppsvikt, vilket indikerar att semaglutid hade positiva effekter i dessa subgrupper. I placebo-gruppen sjönk eGFR med 1,61 ml/min efter två år jämfört med 0,86 ml/min med semaglutid. För dem med eGFR under 60 ml/min var skillnaden mellan grupperna efter två år 2,19 ml/min.

Semaglutid minskade albuminuri

Över hela studien minskade eGFR med 0,78 ml/min per år med semaglutid jämfört med 1,17 ml/min per år med placebo. Semaglutid minskade också graden av albuminuri signifikant mer än placebo. Effekten av semaglutid var oberoende av behandling med RAS-blockad. Som i tidigare studier med RAS-blockad och SGLT2-hämmare såg man en initial minskning av eGFR med semaglutid, jämfört med placebo. Efter 20 veckor var eGFR åter lika i de bägge grupperna.

Studien tyder på att cirka 80 % av effekten på eGFR hade samband med en minskning av kroppsvikten. Man fann fler gastrointestinala biverkningar i gruppen som fick semaglutid jämfört med placebo. Det var ingen skillnad i förekomst av akut njursvikt.

Författarna sammanfattade att semaglutid hos patienter med övervikt utan diabetes hade samband med 22 % minskad risk för ett sammansatt effektmått beträffande njurfunktionen. Personer med övervikt eller obesitas och hög kardiovaskulär risk kan ha nytta av GLP-1-analog även om de inte har diabetes. Prevention av kronisk njursjukdom är en viktig hörnsten i behandlingen.

FLOW- och SELECT-studierna har på ett övertygande sätt visat att semaglutid hos patienter med kronisk njursjukdom och diabetes eller obesitas utan diabetes har tydliga njurskyddande effekter. Hur och när preparatet ska inkluderas i behandlingen av dessa patientgrupper får framtida studier utvisa, men många vid ERA-mötet förordade en kombinationsbehandling med RAS-blockad, SGLT2-hämmare, MRA och GLP-1 -analog.

Perkovic V et al. N Engl J Med 2024; 391: 109–121. DOI: 10.1056/NEJMoa2403 Colhoun H et al Nature Med 2024; 30: 2058–2066. DOI:https://doi.org/10.1038/s41591-024-03015-5

Fortsättning ERA-kongressen

Sammantaget visade felzartamab god säkerhet och uppmuntrande positiva effekter på patienter med antikroppsmedierad rejektion, som förhoppningsvis kommer att resultera i fas 3-studier som leder till konklusiva resultat på hårda kliniska effektmått. (*Mayer K et al N Engl J Med 2024; 391: 122-132.*)

DOI: 10.1056/NEJMoa240076

Livskvalitet med HDF och HD jämförd

I CONVINC-studien, en internationell prospektiv randomiserad och kontrollerad studie, jämfördes effekt och säkerhet av högdos hemodiafiltration (HDF) med högpermeabel HD. Studien visade minskad mortalitet i gruppen som fick HDF. Bland de sekundära effektmåtten fanns livskvalitetsparametrar.

Totalt lottades 677 patienter till HD och 683 till HDF. Grupperna var jämförbara vad avser fysisk funktion vid studiens start och patienterna följdes upp under 30 månader. Under studien försämrades livskvaliteten i bägge grupperna. Man fann dock signifikanta skillnader beträffande fysisk och kognitiv funktion samt smärta och möjlighet att delta i sociala aktiviteter, som var gynnsammare med HDF jämfört med HD.

CONVINCE-studien visade således att livskvaliteten försämrades långsammare för HDF-patienter än för HD-patienter.

Hjärtsvikt är vanligt vid njursjukdom

I en studie undersöktes förekomst av hjärtsvikt; dels med bevarad ejektionsfraktion (EF), dels med reducerad EF, hos patienter med njursvikt. I studien inkluderades 3008 patienter under perioden 2012–2019 och 55 % av dem var män. I medeltal var åldern 68 år, eGFR vid start 48 ml/min och uppföljningstiden 3,2 år.

Man fann att 26 % av patienterna hade hjärtsvikt och av dessa hade 42 % bevarad EF, 11 % lätt reducerad EF och 15 % reducerad EF. I övriga fall saknades uppgifter. Bland dem som hade hjärtsvikt var andelen patienter med diabetes och hypertoni högre. Risken för mortalitet var 3,5 gånger högre hos dem med hjärtsvikt och fem gånger högre i gruppen med reducerad EF. Risken för start av njurersättande behandling var 1,6 gånger högre.

• *Referatet fortsätter i Nefromedia 2024 vol 11 nr 3 sid 8 på: freseniusmedicalcare.se*

Fortsättning: ERA-kongressen

Man sammanfattade att hjärtsvikt är vanligt hos patienter med kronisk njursjukdom och man betonade betydelsen av att tidigt upptäcka och behandla hjärtsvikt vid njursjukdom.

Antikoagulantia vid förmaksflimmer

Patienter med kronisk njursvikt har ökad risk för både tromboemboliska sjukdomar och blödning. Behandling med antikoagulantia vid förmaksflimmer i denna grupp är därför en utmaning. Det finns få studier om effekter av direktverkande peroral antikoagulantia (DOAK) hos patienter med avancerad njursvikt och dialys och resultaten är motsägelsefulla. DOAK är därför inte godkända i Europa för denna grupp av patienter.

I det stora franska njurregistret REIN undersöktes effekterna av förskrivning av DOAK respektive Waran. Patienter med förmaksflimmer som hade påbörjat behandling med peroral antikoagulantia mellan åren 2012 och 2020 studerades. Det primära säkerhetsmålet var förekomst av stor blödning och det primära effektmålet var uppkomst av tromboembolisk händelse.

Totalt inkluderades 8 954 patienter varav 483 hade fått DOAK och 8 471 Waran som en förstagångsförskrivning efter start av dialys. Efter en uppföljningstid på 1,7 år i median hade 2 567 patienter haft en tromboembolisk händelse och 1 254 hade haft en blödning.

Lägre risk för tromboembolisk händelse

Efter statistisk justering fann man 34 % lägre risk för tromboembolisk händelse vid behandling med DOAK jämfört med Waran. Man fann också 32 % minskad risk för blödning med DOAK, men skillnaden var inte signifikant.

Det faktum att man noterade lägre risk för tromboembolism och en icke signifikant lägre risk för blödning talar enligt författarna för att en europeisk konsensusgrupp bör diskutera behandling med antikoagulantia hos patienter med terminal njursvikt.

Finsk studie om förmaksflimmer

I FINACAP-studien ingår patienter i Finland med förmaksflimmer mellan 2004 och 2018. I en substudie inkluderades 4 148 deltagare med nydebuterat förmaksflimmer, njursvikt stadium 4–5 och eGFR 22 ml/min i medeltal. Upp-

följningstiden var som mest 730 dagar. Av deltagarna hade 1 940 ingen behandling med antikoagulantia, 1 658 hade Waran och 550 hade DOAK, företrädesvis apixaban (T Eliquis).

Under uppföljningstiden drabbades 3,5 % av patienterna av ischemisk stroke. Jämfört med ingen antikoagulation (referens) var risken för ischemisk stroke 58 % lägre hos patienter som behandlades med Waran och 72 % lägre vid behandling med DOAK.

Man sammanfattade att hos patienter med avancerad njursjukdom och nydebuterat förmaksflimmer är risken för ischemisk stroke lägst hos dem som behandlas med DOAK och högst hos patienter som inte har någon peroral antikoagulation. Patienter med Waran har en risk däremellan.

Nya behandlingar av IgA-nefropati

Under de senaste åren har det skett en explosion av nya studier på patienter med IgA-nefropati. Flera föreläsningar handlade om detta, bland annat en översikt om pågående studier och de läkemedelskandidater som finns i "pipeline". En betydelsefull orsak till den snabba utvecklingen är att inter-nationella läkemedelsmyndigheter godkänt minskad proteinuri som ett surrogat-utfallsmått i studier av patienter med glomerulära sjukdomar. Det innebär att det går snabbare och blir billigare för företagen att få fram studieresultat som kan ligga till grund för ett godkännande från myndigheterna.

KDIGOs riktlinjer för behandling av IgA-nefropati, som kom 2021, har på förhållandevis kort tid blivit inaktuella och är i behov av uppdatering.

Late breaking clinical trials

Under "Late breaking clinical trials" presenterades två studier av patienter med IgA-nefropati.

Interim-resultat från fas 3-studien ALIGN presenterades. Patienter med IgA-nefropati och eGFR 30 ml/min/1,73 m² eller högre, proteinuri på 1 g/d eller mer samt med behandling med maximalt tolererad dos av ACE-hämmare eller ARB randomiserades till behandling med antingen atrasentan eller placebo. Atrasentan är en selektiv endotelin-A-receptor-antagonist som i tidigare studier visat sig kunna minska albuminuri vid olika glomerulära sjukdomar..

Det primära utfallsmålet i ALIGN var förändring i proteinuri efter nio månader jämfört med studiens start. I interim-analysen som presenterades på ERA ingick 270 patienter (av totalt 340) som man hade data på. Förändringen i proteinuri efter nio månader var -38 % i atrasentan-gruppen och -3 % i placebo-gruppen. Skillnaden var statistiskt signifikant.

Minskningen av albuminuri var tydlig redan efter fyra veckors behandling vilket talar för hemodynamiska mekanismer. Perifera ödem och anemi var något vanligare hos patienter med atrasentan-behandling, vilket är biverkningar som är kända sedan tidigare och sannolikt orsakade av vätskeretention.

Studien pågår och vi får invänta de slutliga resultaten där man även kommer att redovisa effekter på eGFR. Interims-resultaten är lovande men det ska påpekas att ingen av patienterna i interim-analysen hade behandling med SGLT2-hämmare, vilket försvårar tolkningen av resultaten.

Zigakibart är en monoklonal antikropp

Resultat från en fas 1/2-studie av patienter med IgA-nefropati som behandlats med zigakibart presenterades. Zigakibart är en monoklonal antikropp som binder till, och inaktiverar, APRIL (A-PRoliferation-Inducing Ligand). APRIL är ett protein som stimulerar utmognad och överlevnad av B-celler, bland annat i tarmslemhinnan.

Patienter med IgA-nefropati har i tidigare studier visat sig ha förhöjda nivåer av APRIL i blodet. Zigakibart skulle kunna ha positiva effekter vid IgA-nefropati genom att inhibera de B-celler i tarmslemhinnan som bildar defekt, undergalaktosylerat, IgA. Behandlingsprincipen är tilltalande eftersom den selektivt angriper det vi tror är roten till det onda vid IgA-nefropati; tarmens produktion av undergalaktosylerat IgA.

Studien som presenterades på ERA var i tidig fas och det fanns ingen placebo-behandlad kontrollgrupp. Syftet var att undersöka zigakibarts farmakokinetik, säkerhet och effekt på proteinuri. Inklusionskriterierna var likartade de ovan beskrivna för ALIGN-studien.

Lägre proteinuri

Behandling med zigakibart ledde till gradvis lägre proteinuri och ett år efter behandlingsstart hade proteinurin

sjunkit med cirka 50 %. Parallellt med den minskade proteinurin sågs en sänkning av plasmakoncentrationerna av undergalaktosylerat IgA med cirka 70 %.

Resultaten stödjer hypotesen att specifik behandling som hämmar B-cellernas produktion av undergalaktosylerat IgA kan bromsa förloppet vid IgA-nefropati. En global, placebo-kontrollerad fas 3-studie med zigakibart vid IgA-nefropati (BEYOND) har nu startats.

Anti-CD38-behandling vinner mark

Under mötet presenterades mycket lovande resultat från två fas 2-studier där man studerat effekterna av felzartamab, en monoklonal antikropp riktad mot CD38, på njurtransplanterade patienter med antikropsmedierad rejektion (se ovan) och på patienter med IgA-nefropati. CD38 uttrycks framför allt på plasmaceller och NK-celler (Natural Killer-celler) och behandlingen slår ut dessa celltyper som har betydelse vid antikropsmedierad rejektion och flera immunmedierade njursjukdomar. I dagsläget har anti-CD38-behandling endast indikationen multipelt myelom och används inte inom njurmedicinen.

Interim-resultat från IGNAZ-studien presenterades. IGNAZ är en randomiserad, dubbel-blind, placebo-kontrollerad fas 2a-studie av 48 patienter med IgA-nefropati, eGFR 30 ml/min eller högre, proteinuri på 1 g/d eller högre och behandling med maximalt tolererad dos av ACE-hämmare eller ARB.

Patienterna randomiserades till felzartamab-behandling enligt tre olika protokoll eller till placebo.

Behandling med felzartamab under fem månader resulterade i signifikanta sänkningar av U-protein/kreatinin med 35 % vid sex månader och med 38 % efter 15 månader, jämfört med studiens start. Man såg även att plasma-IgA sjönk snabbt med cirka 30 %.

Tendens till stabilisering av eGFR

Man fann en tendens till stabilisering av eGFR i felzartamab-gruppen jämfört med placebo. Även i den här studien var biverkningarna få och framför allt infusionsrelaterade. Man planerar att presentera studien i sin helhet till årsskiftet. Resultaten tyder på att plasmaceller har patofysiologisk betydelse vid IgA-nefropati. Terapi riktad mot denna celltyp förtjänar att studeras vidare.

Är gåtan "minimal change disease" löst?

Vi har fortfarande otillräcklig kunskap om mekanismerna bakom uppkomsten av minimal change disease (MCD) och steroid-känsligt nefrotiskt syndrom hos barn, trots att sjukdomarna är relativt vanliga och utgör majoriteten av nefrotiska syndrom hos barn och unga vuxna. Det har länge pratats om en cirkulerande "permeabilitets-faktor" som emellertid har varit svår att identifiera och som gäckat forskarna.

Under "Late breaking clinical trials" presenterades ett imponerande arbete där man kunde visa att en hög andel av patienterna med ovannämnda sjukdomar har antikroppar mot proteinet nefrin, som är en viktig del av podocyternas slit-membran. Intakt nefrin är en förutsättning för normal glomerulär funktion och mutationer i proteinet leder till massiv albuminuri (kongenital finländsk nefros).

Ökade mätmetodens känslighet

Nyckeln till framgång var att forskargruppen lyckades öka mätmetodens känslighet och därmed kunde påvisa och kvantifiera lägre nivåer av anti-nefrin-antikroppar än tidigare. Sammantaget analyserade de anti-nefrin-antikroppar i plasma från 539 patienter, varav 357 vuxna och 182 barn, med olika typer av glomerulära sjukdomar. Hos vuxna hade 44 % av patienterna med diagnosen MCD och 9 % av patienterna med primär FSGS, anti-nefrin-antikroppar. Hos barn med idiopatiskt nefrotiskt syndrom var motsvarande siffra 52 %.

Om man begränsade urvalet till enbart dem med nefrotisk grad av proteinuri som inte stod på immunosupprimerande läkemedel var prevalensen av anti-nefrin-antikroppar cirka 70 % hos vuxna med MCD och 90 % hos barn med idiopatiskt nefrotiskt syndrom.

Inga antikroppar vid IgA-nefropati

Däremot kunde man inte påvisa anti-nefrin-antikroppar hos patienter med IgA-nefropati, SLE-nefrit, ANCA-associerad småkärlsvaskulit eller hos friska kontroller. Vidare fann man en tydlig korrelation mellan nivåerna av anti-nefrin-antikroppar och sjukdomsaktivitet i form av graden av albuminuri.

Några patienter hade följts longitudinellt med upprepade provtagningar och hos dem såg man tydligt att lägre antikropskoncentrationer sammanföll

med remission, t ex efter behandling med rituximab, och att stigande nivåer åtföljdes av recidiv.

För att verkligen utvärdera om anti-nefrin-antikroppar kan orsaka nefrotiskt syndrom immuniserade forskarna friska möss mot nefrin. Som förväntat utvecklade mössen anti-nefrin-antikroppar och nefrotiskt syndrom. Den histologiska bilden i glomeruli var snarlik den hos patienter med MCD.

Intressant är att antikropparna inte ger upphov till någon direkt vävnadsskada utan endast "minimale förändringar". Effekterna av anti-nefrin-antikropparna är därför främst funktionella.

"Anti-nefrin-podocytopeni"

Forskarna bakom studien föreslår att de glomerulära sjukdomar som orsakas av anti-nefrin-antikroppar ska utgöra en egen entitet och förslagsvis kallas "anti-nefrin-podocytopeni". I framtiden skulle analys av anti-nefrin-antikroppar kunna användas på ungefär samma sätt som vi idag mäter antikroppar mot PLA₂-receptorn vid membranös nefropati. (Hengel F E et al. *N Engl J Med* 2024; 391: 422–433. DOI: 10.1056/NEJMoa2314471

Källor: Klåda

1. Wulczyn K et al. *CJASN* 2023; 18: 193–203. DOI: 10.2215/CJN.09480822
2. Lengton R et al. *Nephrol Dial Transplant* 2023; 38: 1508–1518. DOI: <https://doi.org/10.1093/ndt/gfac341>
3. Sukul N et al. *Am J Kidney Dis* 2023; 82: 666–676. DOI: <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2023.04.008>
4. Wulczyn K, Steele D. *Am J Kidney Dis* 2023; 83: 647–649. DOI: <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2023.08.004>