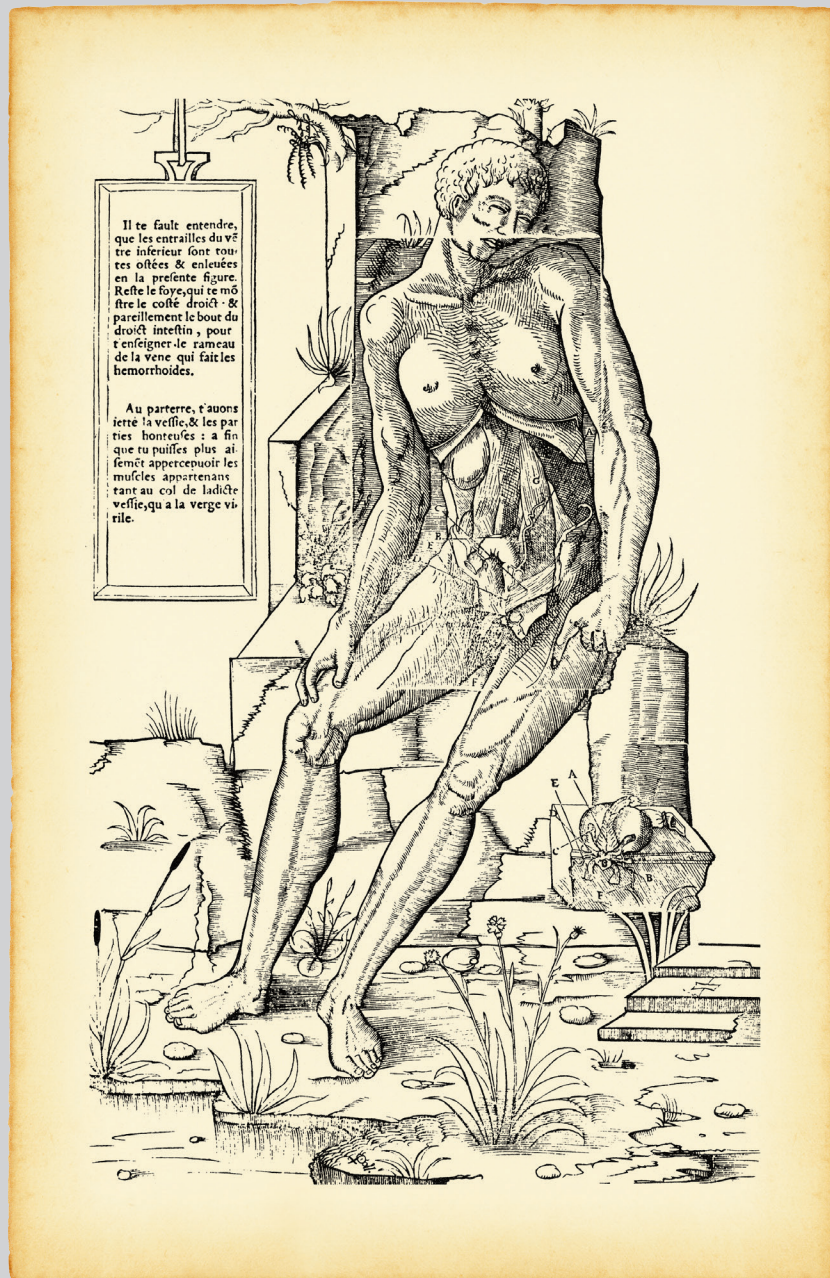


NEFROMEDIA

Vol 10

2022

Nr 1



Dialysmottagningen fyller 60 år! ♦ Träning under dialys skyddar hjärtat
Rapport från ASN-kongressen ♦ Tidig start av HD och PD bör undvikas
Gen orsakar dålig UF vid PD ♦ eGFR kan underskatta graden av uremi

Jubileum: För 60 år sedan öppnade världens första dialysmottagning

I år är det 60 år sedan verksamheten startade vid dialysmottagningen Artificial Kidney Center i USA – världens första mottagning med poliklinisk dialysbehandling för patienter med kronisk njursvikt. En förutsättning var Scribner-shunten som gjorde det möjligt att ge dialys under lång tid.

Dialyspionjärerna, t ex Willem Kolff i Nederländerna och Nils Alwall i Sverige, behandlade endast patienter med akut njursvikt, dvs de med hög sannolikhet att återfå god njurfunktion. Orsaken var att varje dialys krävde friläggning av blodkärl och när alla vener var förbrukade fanns ingen möjlighet till fortsatt behandling. Det är i ljuset av detta man bör se betydelsen av Scribner-shunten, som gjorde det möjligt att ge upprepade dialyser under lång tid.

Shunt av teflon på underarmen

Belding Scribner (1921–2003), njurläkare i Seattle, hade insett att de glaskanyler och gummislangar som tidigare använts inte fungerade för kronisk dialys och AV-fisteln var ännu inte uppfunnen. Med det nya materialet teflon skapades det som kom att kallas Scribner-shunten. Den bestod av kanyler som lades in i en artär och i en ven på underarmen. Efter varje dialys kopplades slangarna ihop

med ett mellanstycke så att blodflödet genom shunten bibehölls till nästa dialys. Denna access var ett genombrott eftersom den gjorde det möjligt att ge upprepade dialyser under lång tid. Bland shuntens nackdelar fanns risken för att mellanstycket lossnade, vilket resulterade i en blödning som snabbt kunde bli livshotande eftersom dåtidens patienter led av svår anemi. Det låga blodvärdet bidrog dock till att minska risken att blodet koagulerade i shunten. Det förekom även rapporter om patienter som begick självmord genom att öppna shunten och förblöda.

Clyde Shields var den första patienten

Den första patienten med kronisk njursvikt som påbörjade behandling med dialys hette Clyde Shields. Han var 39 år, frisk frånsett njursjukdomen och arbetade som mekaniker på Boeing-fabriken i Seattle. Den första dialysen genomfördes 19 mars 1960. Patienten hade då svår hypertoni och Scribner insåg att detta delvis orsakades av övervätskning. Med ultrafiltration korrigerades vätskestatus och blodtrycket förbättrades. Ett annat sätt att motverka hypertoni var att ha en låg nivå av natrium i dialysvätskan – 130 mmol/l eller lägre var vanligt i dialysens barndom. Att patienterna klarade av så låga nivåer berodde på att dåtidens dialys hade låg effektivitet eftersom dialysmembranet var lågpermeabelt och blod- och dialysvätskeflödena var låga.

Clyde Shields behandlades med HD under elva år. Efter hans död visade

obduktionen att han hade utbredd hjärt-kärlsjukdom, vilket bidrog till insikten att kronisk njursvikt ger upphov till en rad följsjukdomar.

Artificial Kidney Center öppnade 1962

Scribner och hans medarbetare vid University of Washington Hospital startade fler patienter med kronisk njursvikt i dialys och 1962 öppnade sjukhuset världens första dialysmottagning: Artificial Kidney Center. Verksamheten växte och 1964 behandlades 11 patienter. Personalen bestod då av tre läkare, fem sjuksköterskor och fem tekniker.

Nyheten att svår njursvikt nu kunde behandlas och inte längre var en dödlig sjukdom spreds snabbt i USA och eftersom Artificial Kidney Center var landets enda dialysmottagning blev antalet patienter som ville få dialys mycket stort. För att öka kapaciteten startades verksamhet med hem-HD. Dessutom inrättade sjukhuset Seattle dialysis screening committee, med uppdraget att bestämma vilka patienter som skulle accepteras för dialys och vilka som skulle nekas behandling. I en tidningsartikel kallades detta för Life or Death Committee. Artikelken väckte stor uppmärksamhet och ledde till en intensiv debatt om huruvida det var rimligt att välja mellan svårt sjuka patienter och på vilka grunder besluten skulle fattas. Detta blev upptakten till ämnet medicinsk etik.

Scribner tog upp svåra frågor

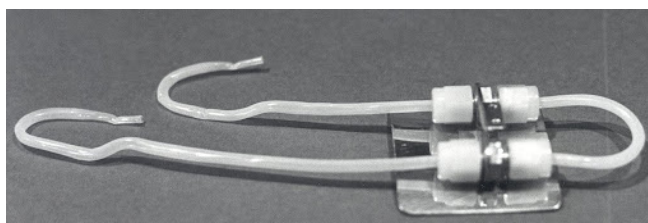
Vid en kongress i USA 1964 tog Scribner upp svåra frågor såsom urval av patienter för dialys, etiska aspekter på att upphöra med dialys och död med värdighet – frågor som fortfarande är aktuella på alla dialysmottagningar.

Dr Nils Grefberg



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 Med-Red 2022



Scribner-shunt med mellanstycket på plats.

Sängcykling under pågående dialys har positiva effekter för hjärtat

Kan sängcykling under pågående dialys förbättra prognosen för patienter i HD? Frågan tilldrar sig stort intresse bland forskare och ett flertal undersökningar har publicerats. Två av dessa visar att träning under HD skyddar hjärtat. Nefromedias redaktör sammanfattar aktuella studier.

Behandling med HD har en rad negativa effekter i kroppen, särskilt vid hög ultrafiltration (UF). Hjärtmuskeln kan drabbas av det som på engelska kallas *cardiac stunning*, vilket kan översättas med hjärtförlamning. Orsaken anses vara syrebrist i hjärtmuskeln pga nedsatt blodcirkulation i kranskärnen.

Hjärtförlamning syns vid ultraljud (UKG) som störningar i hjärtmuskelväggens rörelser. Nu visar två undersökningar att den negativa effekten på hjärtat motverkas av träning under pågående dialys.

Undersökning från Kanada

I en undersökning från Kanada ingick 19 patienter med åldern 57 ± 12 år.¹ De undersöktes med UKG under två dialyser; dels en vanlig behandling, dels en dialys med 30–60 minuters sängcykling under de första timmarna av dialystiden. UKG visade att antalet störningar i hjärtmuskeln rörelser var signifikant färre under HD med träning jämfört med när deltagarna inte sängcyklade.

I en brittisk studie ingick 20 otränade HD-patienter med ålder 59 ± 11 år.² De behandlades med HD 4–5 timmar tre gånger per vecka och viktuppgången mellan dialyserna var mindre än 3 kg. Varje deltagare genomförde först ett arbets-EKG med maximal ansträngning, bland annat för att utesluta ansträngningsutlösta arytmier. Sedan undersöktes de vid två tillfällen med UKG under dialys; dels under en vanlig behandling, dels under HD med sängcykling under 30 minuter.

Fysisk träning gav en signifikant minskning av störningar i hjärtmuskeln rörlighet. Biomarkören troponin skilde sig inte mellan dialyser med och utan fysisk träning. Studiens slutsats blev

att 30 minuters sub-maximal träning under dialys är tillräcklig för att ge en hjärtskyddande effekt.

Kommentar om träning under dialys

I en ledarkommentar till den brittiska studien diskuteras olika aspekter på fysisk träning under HD.³ Patienter i dialys har stort behov av träning och timmarna under behandlingen borde utnyttjas för ändamålet. Eftersom det tidigare varit känt att dialys kan leda till syrebrist i hjärtmuskeln har det funnits en oro för att ansträngningen skulle vara farlig. Mot denna bakgrund inger den brittiska studien tillförsikt eftersom den visar att cykling under dialys minskar tecken på försämrade syresättning av hjärtmuskeln.

Blodvolymen sjunker under dialys

Under HD med UF sjunker den relativa blodvolymen och därmed minskar fyllnaden av vänster kammare. För att kompensera för detta ökar pulsen, vilket leder till kortare diastolisk fas – den tid under vilken fyllnaden av kranskärnen sker. HD med UF kan därför orsaka syrebrist i hjärtmuskeln, vilket kan leda till sjunkande blodtryck, särskilt om patienten har autonom dysfunktion och därför inte kan svara med ökad hjärtfrekvens.

Dialyspatienter behöver träning. En studie visade att HD-patienter var hälften så fysiskt aktiva som åldersmatchade friska personer. De nya rönen ger viktig information om säkerheten vid träning under pågående dialys.

Ledarkommentaren påpekar dock att antalet undersökta patienter var lågt, att deltagarna inte hade tecken till kardiovaskulär sjukdom och att UF-hastigheten var lägre än 500 ml per timme. Fynden i den brittiska studien är därför inte tillämpliga för alla HD-patienter.

Vänsterkammarmassan minskade

En av riskfaktorerna för hjärt-kärlsjukdom för patienter i dialys är vänsterkammarrhypertrofi. CYCLE-HD-studien undersökte om träning under dialys kan minska vänsterkammarmassan, mätt med MR av hjärtat.⁴ Forskarna analyserade data för 101 HD-patienter varav 50 var kontrollpatienter och 51 ingick i den aktiva gruppen med sängcykling under HD i minst 30 minuter tre gånger per vecka under sex månader.

Resultatet visade att de som tränade hade en signifikant minskning av vänsterkammarmassan jämfört med kontrollgruppen. Inga allvarliga arytmier noterades och slutsatsen blev att sängcykling minskar vänsterkammarmassan, är säkert, går att genomföra och tolereras väl.

Träning under HD är kostnadseffektiv

Det är viktigt att analysera kostnad och nytta när en ny behandling införs och en retrospektiv analys av data från CYCLE-HD har genomförts.⁵ Ur olika vårddatabaser hämtades uppgifter om studiedeltagarnas kostnader för kontakter med sjukhus och primärvård samt för läkemedel. När resultaten justerades för Quality-Adjusted Life Year (QALY) fann forskarna att det var en mycket hög sannolikhet för att träning under pågående dialys är kostnadseffektiv och minskar deltagarnas kostnader för sjukvård.

Stor studie om sängcykling pågår

En stor undersökning har startat med namnet: PrEscription of Intra-Dialytic Exercise to Improve quALity of Life in Patients With Chronic Kidney Disease (PEDAL).

PEDAL är en brittisk multi-centerstudie som är prospektiv, randomiserad och kontrollerad. Studiens 335 deltagare lottas antingen till standardbehandling eller till fysisk träning under dialys. Effektmåten är bland annat livskvalitet, fysisk förmåga, blodtryck och artärstelhet.

Källor: Se Nefromedia 2022 vol 10 nr 1 sid 8 på www.freseniusmedicalcare.se

Kort rapport

Tidig start av HD och PD har samband med ökad mortalitet

Frågan om när en patient med svår njursvikt bör påbörja dialys diskuteras ofta. Under de första 50 åren med dialysbehandling vid kronisk njursvikt fattades beslutet efter en samlad bedömning av symtom och graden av uremi, ofta mätt som nivån av s-urea, samt en värdering av andra rubbningar relaterade till det uremiska syndromet, t ex hyperkalemi, acidosis och övervätskning. Denna bedömning fungerade bra men var svår att utvärdera vetenskapligt. Efter införandet av beräknat GFR blev det möjligt att genomföra studier där nivån av eGFR vid start av dialys relaterades till sjuklighet och dödlighet efter det att dialys påbörjats. Nu visar två färskare rapporter att start av såväl HD som PD vid högre eGFR har samband med högre mortalitet.

I en studie från USA ingick 676196 patienter som startat HD mellan åren 2006 och 2014. Syftet var att undersöka sambandet mellan eGFR vid start av dialys och total och kardiovaskulär mortalitet efter dialysstarten. Tidpunkten för start definierades på följande sätt:

- Tidig: eGFR 13,0 ml/min eller högre
- Intermediär: eGFR 8,7–12,9 ml/min
- Sen: eGFR lägre än 8,7 ml/min

Jämfört med patienter i den sena gruppen hade de i den intermediära gruppen 42 % högre total mortalitet och i den tidiga gruppen var dödligheten 93 % högre. Även risken att avlida av hjärt-kärlsjukdom var signifikant högre i grupperna med intermediär och tidig start jämfört med gruppen med sen start.

Studiens slutsats blev följande: Tidig start av dialys har samband med ökad total och kardiovaskulär dödlighet. Våra observationer ger stöd för att starta dialys senare i relation till eGFR-värdet.

En studie från Kina använde en liknade metod för att undersöka sambandet mellan eGFR vid start av PD och total och kardiovaskulär mortalitet efter start av dialys. Patientmaterialet bestod av 2133 individer som startat PD åren 2006 till 2016. Åldern var 47 år i medeltal, 60 % var män och 25 % hade diabetes. I den kinesiska undersökningen definierades

tidpunkten för dialysstart på följande sätt:

- Tidig: eGFR 7,5 ml/min eller högre
- Intermediär: eGFR 5–7,5 ml/min
- Sen: eGFR 5 ml/min eller lägre

För äldre patienter, de med ålder 65 år eller högre, hade tidig start av PD samband med högre total och kardiovaskulär dödlighet medan något sådant samband inte fanns för patienter under 65 år. Forskarnas slutsats blev att man inte fann något samband mellan de tre nivåerna av eGFR och mortalitet för yngre patienter som startat PD medan tidig start hade samband med högre total och kardiovaskulär dödlighet för äldre patienter.

Kommentar: De två studierna är varken prospektiva eller randomiserade och bör därför tolkas med viss försiktighet. Det går inte att utesluta att de patienter som det behandlande teamet på njursviktsmottagningen valt att starta tidigt har haft en mer komplex sjukdomsbild och varit skörare än de patienter där man vågat vänta längre med att börja med dialys. En annan invändning är att eGFR inte är ett mått på ansamlingen av tubulärt utsöndrade uremiska toxiner – se nästa Kort rapport i detta nummer av Nefromedia.

Trots invändningarna tillför de två studierna värdefull kunskap: Dialys bör inte påbörjas vid högre nivå av eGFR.

Bozorgmehri S et al. Hemodialysis Int 2021; 25: 188–197.

DOI: <https://doi.org/10.1111/hdi.12912>
Peng Y et al. Clin Kidney J 2021; 14: 1649–1656.

DOI: <https://doi.org/10.1093/ckj/sfaa214>

eGFR kan underskatta graden av uremi vid svår njursvikt

Njurarna renar blodet på två olika sätt; med glomerulär filtration och med tubulär sekretion, men vi mäter bara den ena funktionen, dvs GFR. Kreatinin och urea är små, vattenlösliga ämnen som utsöndras med glomerulär filtration. Om beslut att starta dialys fattas enbart på basen av eGFR sker således ingen bedömning av den tubulära funktionen eller mätning av nivåerna av proteinbundna uremiska toxiner som utsöndras med sekretion i tubulus.

Forskare i USA har nu genomfört en undersökning med frågeställningen om eliminationen (clearance) av uremiska toxiner som utsöndras med tubulär sekretion kan vara sämre än eGFR. I inledningen påpekar man att nyligen

publicerade studier funnit att patienter med njursvikt kan uppvisa påtagliga skillnader mellan tubulär sekretion och glomerulär filtration.

Prover från plasma och urin analyserades från 19 patienter med svår njursvikt och eGFR 7 ± 2 ml/min samt från friska personer. Man fann 39 ämnen som utsöndras med sekretion i tubulus. Studiens viktigaste fynd var att den tubulära sekretionen av t ex p-cresylsulfat, indoxylsulfat och hippurat varierade mellan patienterna med svår njursvikt.

Studiens slutsats blev följande: Sekretoriskt clearance av många ämnen är reducerat mer än GFR vid svår njursvikt. Nedsatt sekretion av dessa ämnen kan bidra till uremiska symtom för patienter som närmar sig dialys.

Kommentar: Det är en viktig upptäckt att eGFR bara delvis speglar graden av uremi vid svår njursvikt. I framtiden kan mätning av tubulär sekretion och/eller nivån av tubulärt utsöndrade toxiner komma att ingå i bedömningen av behovet att starta dialys.

Mair R D et al. JASN 2021; 32: 2877–2877.
84DOI: <https://jasn.asnjournals.org/content/32/11/2877>

Genetisk orsak till dålig ultrafiltration vid PD har identifierats

Överskott på vätska är ett vanligt problem för patienter i PD och orsaken är ofta att för lite vätska avlägsnas med ultrafiltration (UF). När PD i form av CAPD började användas i större omfattning på 1980-talet blev det uppenbart att förmågan till UF varierade mellan olika patienter och att de med dålig UF hade ökad risk att behöva byta till HD. Så varför skiljer sig förmågan till UF mellan olika patienter? En gen-variant kan vara förklaringen enligt en studie.

Genen AQP1 kodar för proteinet aquaporin i vattenkanaler i olika membran, bland annat i njurarna. Hypotesen för den aktuella studien var att varianter av AQP1 kan förklara varför vissa PD-patienter har sämre UF än andra.

I djurförsök och cellodlingar identifierades olika varianter av AQP1-genen och prover från 1 851 patienter i PD analyserades. AQP1-varianten rs2075574 visade sig ha samband med förmågan till UF. Mellan 10 % och 16 % av PD-patienterna hade genotypen TT och uppvisade lägre UF än de med genotypen CC.

Under en uppföljningstid på drygt 30 månader avled 15 % av studiedeltagarna och 31 % överfördes till HD. Risken att utveckla det sammansatta effektmåttet död och byte till HD var signifikant högre för patienter med genotypen TT jämfört med de med CC-genotypen. Även den totala mortaliteten var högre för patienter med TT-genotypen.

Studiens slutsats blev att en vanlig variant av AQP1 har samband med minskad UF och ökad risk för mortalitet och byte till HD för patienter i PD.

Kommentar: I framtiden kommer genetikerna att kunna ge vägledning om en patient med en viss sjukdom kommer att ha nytta av en viss terapi eller ej. Beträffande AQP1 får framtiden utvisa om testning för TT-varianten kommer att styra valet mellan PD och HD.

Morelle J et al. *N Engl J Med* 2021; 385: 1570–1580. DOI: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2034279>

ACE-hämmare och ARB minskar risken att utveckla diabetes typ 2

I december 1985 publicerade japanska forskare den banbrytande studien som visade att ACE-hämmare minskar proteinuri oberoende av effekten på blodtrycket. Sedan dess har en lång rad undersökningar visat att blockad av renin-angiotensinsystemet (RAS) med ACE-hämmare eller angiotensinreceptorblockerare (ARB) har ett flertal positiva effekter förutom att sänka blodtrycket. Nu har ytterligare en gynnsam effekt upptäckts – behandling med ACE-hämmare eller ARB minskar risken att utveckla diabetes typ 2.

I en metaanalys publicerad i *The Lancet* har forskare vid universitetet i Oxford analyserat individuella patientdata från 145 939 deltagare i 19 randomiserade och kontrollerade undersökningar om behandling av högt blodtryck. Syftet var att utvärdera hur fem olika typer av blodtryckssänkande läkemedel påverkar risken att utveckla diabetes typ 2.

Under en uppföljningstid på 4,5 år i median inträffade 9 883 fall av nyinsjuknande i diabetes typ 2. En sänkning av det systoliska blodtrycket med 5 mm Hg minskade risken för diabetes typ 2 med 11 %. När fem olika typer av antihypertensiva läkemedel jämfördes med placebo fann man att både ACE-hämmare och ARB minskade risken

för nyinsjuknande i diabetes. Kalciumantagonister saknade effekt medan betablockerare och tiazid-diuretika ökade risken för diabetes typ 2.

Forskarnas tolkning blev att behandling av hypertoni är en effektiv strategi för att förebygga nyinsjuknande i diabetes typ 2. Etablerade antihypertensiva läkemedel har olika effekt på diabetes, varav ACE-hämmare och ARB leder till de mest gynnsamma resultaten.

Nazarzadeh M et al. *Lancet* 2021; 398: 1803–1810. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)01920-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)01920-6)

Var tredje patient i HD kan ha dold hypertoni enligt ny studie

Patienter i HD tillbringar bara cirka 7 % av all tid på dialysmottagningen men trots det baseras behandlingen på mätningar och observationer gjorda på mottagningen och inte i hemmet, där patienter tillbringar den mesta tiden. Det finns spekulationer om att dialyspatienter i framtiden kommer att bära sensorer med sändare som rapporterar in mätvärden till dialysmottagningen, vilka kan göra vården bättre och mer individualiserad. Redan nu kan det finnas anledning att registrera blodtrycket i hemmet – det visar en ny undersökning som kom till slutsatsen att var tredje HD-patient har dold hypertoni.

I en studie från USA ingick 97 HD-patienter med högt blodtryck. Under ett år genomförde de minst sex mätningar av blodtrycket i hemmet en dialysfri dag.

Forskarna fann att flertalet patienter hade ett systoliskt blodtryck i hemmet som var detsamma eller lägre än det som uppmättes före dialys, men för knappt en tredjedel av patienterna var blodtrycket i hemmet högre – skillnaden var i genomsnitt 9,7 mm Hg. För patienter utan hypertoni i hemmet sjönk blodtrycket under dialysbehandlingen men för de med hypertoni i hemmet steg blodtrycket under dialys med ultrafiltration (UF). Viktuppgången mellan dialyserna skilde sig inte mellan grupperna. Undersökning av hjärtat visade att vänsterkammarmassan var högre i gruppen med högt blodtryck i hemmet.

Studiens slutsats blev att nästan en tredjedel av patienterna hade högre blodtryck i hemmet än före dialys. Dessa patienter hade större vänsterkammarmassa tydande på att blodtrycket var underbehandlat.

Kommentar: Stigande blodtryck under dialys med UF är ett tydligt tecken på övervätskning. En alternativ tolkning av studiens fynd är därför att mätning av blodtrycket i hemmet kan användas för att upptäcka dolt vätskeöverskott.

Miskulin D C et al. *Am J Kidney Dis* 2021; 78: 640–648. DOI: [https://www.ajkd.org/article/S0272-6386\(21\)00665-X/fulltext](https://www.ajkd.org/article/S0272-6386(21)00665-X/fulltext)

Kosten bör innehålla mindre salt och mer kalium

I förra numret av *Nefromedia* refererades en studie från Kina som visade att så kallat mineralsalt med 75 % natriumklorid och 25 % kaliumklorid minskade risken för hjärt-kärlsjukdom. Att vi bör vara återhållsamma med salt (NaCl) och öka intaget av kalium bekräftas i en ny stor undersökning.

I en stor metaanalys ingick 10 709 friska personer som ingått i sex prospektiva studier. Åldern var 52 ± 13 år och uppföljningstiden var 8,8 år i median. Effektmåttet var kardiovaskulär händelse definierad som dödlig eller icke dödlig hjärtinfarkt, revaskularisering och stroke. För att beräkna kostens innehåll av natrium och kalium hade varje deltagare samlat urin under 24 timmar vid minst två tillfällen.

Under uppföljningstiden inträffade 571 kardiovaskulära händelser. Studiens resultat blev att hög utsöndring av kalium hade samband med lägre risk att drabbas av hjärt-kärlsjukdom medan hög utsöndring av natrium hade samband med ökad risk för kardiovaskulär sjukdom. Utsöndringen av natrium var i median 3 270 mg och för varje 1 000 mg ökning av dygnsutsöndringen av natrium ökade risken för kardiovaskulär sjukdom med 18 %.

Studiens slutsats blev följande: Högre intag av natrium och lägre intag av kalium, mätt med upprepade dygnsamlingar, hade på ett dosberoende sätt samband med ökad kardiovaskulär risk. Fynden kan stödja ett minskat intag av natrium och ett ökat intag av kalium från nuvarande nivåer.

Ma Y et al. *N Engl J Med* 2021. DOI: [10.1056/NEJMoa2109794](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2109794)

• Polypiller mot hypertoni med fyra läkemedel i låga doser – en bra ide? Se Kort rapport Extra i *Nefromedia* 2022 vol 10 nr 1 sid 8 på: www.freseniusmedicalcare.se

Kliniskt viktiga studier presenterades på den amerikanska njurkongressen

Kan dialys påbörjas med HD bara två gånger per vecka? Ska patienter med cystnjurar dricka extra mycket? Hur bra fungerar egentligen AV-fistlar som anlagts perkutant? Många kliniskt relevanta studier presenterades på den senaste ASN-kongressen. Prof Stefan Jacobson rapporterar.

American Society of Nephrology (ASN) höll sin kongress i San Diego, men mötet blev så gott som helt virtuellt. Det är roligt att se att presentationer av symposier, studier och posters utvecklas från möte till möte, med allt bättre kvalitet och möjligheter till interaktion via chattfunktioner. Detta ökar behållningen av mötet, även om det inte helt motsvarar diskussionerna vid en vanlig konferens. Det är också roligt att hela det njurmedicinska området lyfts genom att många kliniska undersökningar med hög kvalitet presenteras.

Ska start av dialys ske med HD två eller tre gånger per vecka?

”Incremental hemodialysis” – det vill säga start av HD med två behandlingar per vecka, följt av ökning till tre per vecka när restnjurfunktionen upphör, är en ovanlig strategi vid dialysstart på många håll i världen. Retrospektiva undersökningar och observationsstudier av patienter med bevarad restnjurfunktion som startat med HD två gånger per vecka, följt av tre dialyser per vecka när njurfunktionen upphör, har visat att behandlingen är säker och kan medföra mindre risker än start med HD tre gånger per vecka.

I en amerikansk studie randomiserades patienter med eGFR över 5 ml/min och urinvolym över 0,5 l/dag till att antingen starta med HD tre gånger per vecka eller att starta med två dialyser per vecka. De behandlades med loop-diuretika, natriumbikarbonat och kaliumbindare. Efter sex veckor med två dialyser per vecka övergick de till HD tre gånger per vecka. Följsamheten till behandlingen var nära 100 % i bägge grupperna.

Man fann att det var färre sjukhusvistelser och färre dödsfall i den grupp som randomiserats till att starta med

HD två gånger per vecka, jämfört med de som startade med tre dialyser per vecka. Även urinvolymen och kreatininclearance var bättre bevarad i gruppen som startade med dialys två gånger per vecka.

Man sammanfattade att en ökande dos dialys – från två till tre gånger per vecka, med strikta kriterier är genomförbart, men att större multicenterstudier krävs för att avgöra säkerhet och effektivitet på längre sikt.

Bör patienter med polycystisk njursjukdom dricka mycket?

Det är sedan tidigare känt att vasopressin bidrar till tillväxt av njurcystor hos patienter med polycystisk njursjukdom (ADPKD). Ett ökat intag av vatten minskar urinomsolaliteten och frisättningen av vasopressin, vilket teoretiskt skulle kunna bidra till en långsammare tillväxt av njurcystor. Effekten av sådan behandling under lång tid har emellertid inte studerats.

I en studie från Australien undersöktes hypotesen att ett ökat intag av vatten för att minska urinomsolaliteten till 270 mOsmol/kg eller lägre, minskar tillväxten av cystor i njurarna. Patienter med ADPKD och en ålder mellan 18 och 67 år och eGFR 30 ml/min eller högre randomiserades till ett ökat vätskeintag för att minska 24-timmars urinomsolalitet till 270 mOsmol/kg eller lägre, eller till kontrollgruppen med fritt vätskeintag oavsett urinomsolalitet.

Det primära effektmåttet var den årliga förändringen av njurvolym från studiens start till månad 18 och efter tre år. Det var 92 patienter som randomiserades till ökat vätskeintag och 92 patienter till fritt vätskeintag. Det var ingen skillnad i ålder, könsfördel-

ning eller blodtryck mellan grupperna. eGFR var 78 ml/min och urinvolymen var cirka 2,2 liter i bägge grupperna vid studiens start.

Under studien minskade urinomsolaliteten signifikant i gruppen med högt vätskeintag och urinvolymen var signifikant högre än i kontrollgruppen. Studier av följsamhet till ordinationen visade dock att 24-timmars urinomsolalitet lägre än 300 mOsmol/kg under mer än 50 % av undersökningstillfällena endast förekom hos 52 % av patienterna som rekommenderades ett högt vätskeintag jämfört med hos 17 % bland de som hade ett fritt vätskeintag.

Ingen skillnad i tillväxt av njurvolym

Man fann ingen signifikant skillnad i tillväxt av njurvolym mellan de bägge behandlingsgrupperna; 7,8 % hos patienterna som drack fritt jämfört med 6,8 % hos de med högt vätskeintag. Även minskningen i eGFR och biverkningar var lika mellan grupperna.

Man sammanfattade att ett ökat vätskeintag för att minska urinomsolaliteten inte minskade progresstakten av njurtillväxt eller minskning av eGFR under tre år hos patienter med ADPKD. Man spekulerade i att anledningen till den uteblivna effekten kan vara att endast hälften av patienterna som rekommenderades ett högt vätskeintag uppnådde en minskad urinomsolalitet vilket medförde en mindre minskning av frisättningen av vasopressin.

Man konstaterade också att det dagliga vätskeintaget före studiens start var relativt högt i bägge grupperna, med en dygnsurin på drygt 2 liter. Sammanfattningsvis finns idag inte ett tydligt vetenskapligt stöd för att rekommendera ett högt vätskeintag till patienter med ADPKD.

Hur bra fungerar AV-fistlar som anlagts perkutant?

En tidigare studie, Ellipsys Pivotal Trial, visade att en AV-fistel kan anläggas perkutant i proximala arteria radialis via vägledning med ultraljud. Vid ASN

presenterades en 5-årsuppföljning av resultaten. Kortfattat går den perkutana anläggningen av AV-fistel till på följande sätt: Med ledning av ultraljud nås venen i armbågsvecket med en kanyl som därefter punkterar arteria radialis proximalt. En ledare förs genom nålen och appliceras i arteria radialis varefter en tunn kateter placeras över ledaren. Därefter förs Ellipsys-katetern in och anläggs på plats så att en AV-fistel bildas. En ballongkateter appliceras och dilaterar anastomosen. Ledare och nål tas bort och "operationen" avslutas med att ett plåster appliceras över insticksstället. För den intresserade finns förloppet på video via www.medtronic.com

I den första studien resulterade ingreppet i en välfungerande AV-fistel i 86 % av fallen och utan allvarliga komplikationer. Efter 100 dagar kunde AV-fisteln användas för dialys med två nålar och efter fem år fungerade cirka 90 % av AV-fistlarna. Man sammanfattade att perkutan anläggning av AV-fistel är säkert och effektivt samt att AV-fisteln kan fungera under lång tid med få sekundära komplikationer. Medicinere som är intresserade av intervention, t ex de kardiologer som utför PCI, skulle kunna etablera metoden i kliniken.

Tiazid-diuretikum är effektivt vid hypertoni och njursvikt

Patienter med njursvikt exkluderas ofta ur studier av antihypertensiva läkemedel. De flesta riktlinjer rekommenderar loop-diuretika i stället för tiazider vid njursvikt och hypertoni.

I den placebokontrollerade dubbelblinda CLICK-studien inkluderades patienter med njursvikt stadium 4 (eGFR 15–30 ml/min). Blodtryckskontrollen vid 24-timmars mätning var inte optimal trots behandling med ACE-hämmare eller betablockerare. Patienterna randomiserades till tiazidpreparatet klortalidon (T Hygropax) eller till placebo i stigande doser och det primära effektmåttet var blodtryckskontroll efter 12 veckor. I det sekundära effektmåttet ingick albuminuri samt nivåer av NT-pro BNP, renin, aldosteron och total kroppsvätska. Dosen klortalidon ökades vid behov från 12,5 mg till 25 mg och 50 mg.

Vid undersökningens start var eGFR 23 ml/min i medeltal och graden av albuminuri lika i bägge grupperna. Det var inga skillnader i systoliskt och

diastoliskt blodtryck före studiens start; mätning under 24 timmar visade i medeltal 140/72 mm Hg i placebogruppen och 143/75 mm Hg i gruppen som randomiserats till klortalidon. Antalet övriga blodtrycksmediciner var drygt tre i bägge grupperna. Cirka 60 % hade loop-diuretika och 99 % hade antingen RAS-blockad eller betablockerare.

Det var 140 patienter som fullföljde studien under 12 veckor. Förändringen i blodtryck från studiens start var -0,5 mm Hg i placebogruppen och -11 mm Hg i gruppen med klortalidon. Skillnaden var högggradigt statistiskt signifikant. Urinutsöndringen av albumin minskade signifikant i gruppen som fick klortalidon. Biverkningar i form av hypokalemi, stegrad s-kreatinin, hyperglykemi, hyperurikemi och yrsel förekom oftare i gruppen med klortalidon.

Man sammanfattade att klortalidon är effektivt hos patienter med njursvikt stadium 4 som inte har optimal blodtryckskontroll. Minskningen av albuminuri antyder att behandlingen också har en skyddande effekt på hjärta, kärl och njurar. Undersökningen publicerades samma dag (Agarwal R et al. *N Engl J Med* 2021; 385: 2507–2519).

Vitamin K minskade progress av kärlförkalkningar

Patienter i dialys har låga nivåer av vitamin K och hög risk för kardiovaskulära förkalkningar. Kärlförklaringar kan förhindras av Matrix Gla-protein (MGP), som aktiveras av vitamin K.

I VitaVask-studien undersöktes om tillägg av vitamin K₁ påverkar progressen av kärlförkalkningar i aorta och koronarkärl. VitaVask är en prospektiv öppen multicenter-studie av patienter med kända koronarkärlförkalkningar. De randomiserades till standardbehandling eller tillägg av 5 mg vitamin K₁ peroralt tre gånger per vecka. Det primära effektmåttet var progress av kärlförkalkningar, mätt med dator-tomografi, under 18 månader. I det sekundära effektmåttet ingick också mortalitet.

Totalt randomiserades 60 HD-patienter varav 20 tyvärr lämnade studien innan start och slutligen fick endast 17 patienter vitamin K₁ medan 23 patienter ingick i kontrollgruppen. Studien stoppades tidigt på grund av den långsamma rekryteringen.

Kärlförkalkningar i torax ökade signifikant under studien, men progresstakten minskade med 56 % i gruppen som fick vitamin K₁ jämfört med kontrollgruppen. Koronarkärlförkalkningar ökade signifikant i kontrollgruppen men var oförändrade i gruppen med vitamin K₁.

Man sammanfattade att trots stort bortfall kunde tilläggsbehandling med vitamin K₁ korrigera bristen på K-vitamin hos patienter i HD, vilket medförde en säker och kostnadseffektiv minskning av progresstakten av kardiovaskulära förkalkningar i denna högriskgrupp.

Kan magnesium minska kärlförkalkningar?

Kärlförkalkningar är vanliga vid allvarlig njursvikt och bidrar till ökad risk för kardiovaskulära händelser. Höga nivåer av serum-magnesium har visat sig ha samband med lägre risk för kardiovaskulära händelser och experimentella studier har visat att magnesium hämmar kärlförkalkningar vid njursvikt.

Studien MAGiCAL-CKD från Danmark är en randomiserad, dubbel-blind, placebokontrollerad prövar-initierad klinisk studie av effekten av magnesium till patienter med eGFR 15–45 ml/min.

I MAGiCAL-CKD randomiserades 48 patienter med eGFR 25 ml/min i median till peroral behandling med magnesiumhydroxid 15 mmol 2 gånger dagligen eller till placebo under ett år. Njurtransplanterade patienter eller de som genomgått koronar bypass-operation exkluderades.

Det primära effektmåttet var skillnad i koronarkärlförkalkning efter ett år och de sekundära effektmåtten var förändring i kalcium, fosfat och PTH samt biverkningar.

Under studien steg magnesium-nivån signifikant i behandlingsgruppen. Det var dock inga skillnader i utbredning av förkalkningar i koronarkärlen efter ett år. Man sammanfattade att tillägg av magnesium till patienter med njursvikt stadium 3B–4 inte minskade progressen av kärlförkalkningar, trots att serum-nivåerna av magnesium steg.

• Referatet fortsätter i Nefromedia på nätet, bland annat med nyheter om SGLT2-hämmare och om behandling av inflammatoriska njursjukdomar. Se Nefromedia 2022 vol 10 nr 1 sid 8 på www.freseniusmedicalcare.se

Kort rapport

Extra

Polypiller mot hypertoni med fyra läkemedel i låga doser

Det är viktigt att patienter med högt blodtryck sköter sin behandling och tar ordinerade läkemedel. Många anti-hypertensiva läkemedel kan ge biverkningar som gör att patienten slutar ta sin medicin. Risken för detta ökar om dosen är hög – så varför inte behandla högt blodtryck med ett flertal läkemedel i mycket låga doser? Forskare i Australien har skapat ett polypiller som nu har utvärderats.

Undersökningen QUARTET är en randomiserad och dubbel-blind fas 3-studie som inkluderade patienter med högt blodtryck. Deltagarna var antingen obehandlade eller hade monoterapi mot hypertoni.

Det nya pillret, som kallas Quadpill, består av fyra läkemedel; en angiotensinreceptorblockerare (ARB), en kalciumantagonist, ett tiazid-liknande diuretikum och en betablockerare, alla i doser som motsvarar en fjärdedel av den normala dosen. Quadpill innehåller:

- Irbesartan 37,5 mg
- Amlodipin 1,25 mg
- Indapamid 0,625 mg
- Bisoprolol 2,5 mg

Quadpill jämfördes med monoterapi i form av ARB-preparatet irbesartan i normaldosen 150 mg. Om blodtryck inte var tillräckligt kontrollerat kunde ytterligare behandling i form av amlodipin 5 mg läggas till. Effektmåtten var blodtryck, säkerhet och tolererbarhet.

De 591 deltagarna var 59 år i genomsnitt, 82 % var vita, 12 % hade asiatisk härkomst och 6 % angav annan etnisk tillhörighet. Vid studiens start var blodtrycket 141/85 mm Hg i medeltal.

Av deltagarna randomiserades 300 till Quadpill och de övriga 291 till monoterapi med irbesartan. Efter 12 veckor hade 15 % av de som behandlades med Quadpill fått tillägg med amlodipin jämfört med 40 % i gruppen med monoterapi. Blodtrycket var 6,9 mm Hg lägre i Quadpill-gruppen än i kontrollgruppen och fler patienter i den aktiva gruppen,

76 %, hade välkontrollerat blodtryck jämfört med 58 % i kontrollgruppen. Motsvarande siffror efter 52 veckor var 7,7 mm Hg samt 81 % respektive 62 %. Sju allvarliga biverkningar inträffade i Quadpill-gruppen jämfört med tre i kontrollgruppen.

Studiens slutsats blev följande: En strategi med tidig behandling med en fast kombination av fyra läkemedel i kvartsdoser uppnådde och bibehöll bättre kontroll av blodtrycket än den vanliga strategin med monoterapi. Studien visar att en Quadpill-baserad strategi är enkel, effektiv och tolereras väl.

Chow C K et al. *Lancet* 2021; 398: 1043–1052.

DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)01922-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)01922-X)

Källor: Sängcykling

1. Penny J D et al. *Nephrol Dial Transplant* 2019; 34: 1917–1923.

DOI: <https://doi.org/10.1093/ndt/gfy376>

2. McGuire S et al. *Clin Kidney J* 2021; 14: 1335–1344. DOI: <https://doi.org/10.1093/ckj/sfz159>

3. Graham-Brown M et al. (kommentar) *Clin Kidney J* 2021; 14: 1297–1300.

DOI: <https://doi.org/10.1093/ckj/sfab018>

4. Graham-Brown M et al. *Kidney Int* 2021; 99: 1478–1486.

DOI: <https://doi.org/10.1016/j.kint.2021.02.027>

5. March D S et al. *Kidney Int Rep* 2021; 6: 1548–1557.

DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ekir.2021.02.036>

Fortsättning: ASN-kongressen

SGLT2-hämmare vid svår njursvikt

Patienter med hjärtsvikt har samtidigt ofta njursvikt, vilket försämrar prognosen. Tidigare studier har visat att SGLT2-hämmare minskar risken för kardiovaskulära komplikationer och förlångsammnar minskning av njurfunktion.

TEMPEROR-Preserved-studien inkluderades patienter med kronisk hjärtsvikt (NYHA klass II–IV) och ejektionsfraktion (EF) över 40 %, med eller utan diabetes, och med eGFR ned till 20 ml/min. I analysen som presenterades på ASN studerades patienter som hade eGFR under 60 ml/min eller en ökad albuminutsöndring i urinen.

Det var 5988 patienter som randomiserades till SGLT2-hämmaren empagliflozin (T Glyxambi, T Jardiance, T Synjardy) 10 mg per dag eller till placebo. eGFR var 46 ml/min, 49 % av patienterna hade ingen albuminuri, 31 % hade mikroalbuminuri och 20 % hade makroalbuminuri. Åldern var 74 år i medeltal och 80 % hade RAS-blockad. Uppföljningstiden var drygt två år och det sammansatta primära effektmåttet var kardiovaskulär död eller sjukhusvård för hjärtsvikt och de sekundära effektmåtten var första och återkommande sjukhusvård för hjärtsvikt och förändring i njurfunktion. Substudien av patienter med eGFR lägre än 60 ml/min visade att empagliflozin resulterade i 20 % lägre risk att uppnå det primära sammansatta effektmåttet. Njurfunktionen bevarades bättre hos de som behandlades med empagliflozin och risken för progress till makroalbuminuri var signifikant lägre jämfört med placebo. Det var inga väsentliga skillnader i biverkningar.

Man sammanfattade att behandling med empagliflozin minskade risken för kardiovaskulära händelser och minskade progresstakten för njurfunktionsnedsättning vid nedsatt njurfunktion ned till eGFR 20 ml/min. Behandling med empagliflozin var också associerad med en lägre risk för akut njurskada och progress till makroalbuminuri, oavsett om patienten hade normal eller nedsatt njurfunktion. Empagliflozin tolererades väl även hos patienter med kraftigt nedsatt njurfunktion.

Aktivt D-vitamin utan effekt för patienter på IVA

Minskade nivåer av såväl 25-OH vitamin D som 1,25-OH vitamin D är vanligt hos svårt sjuka patienter och låga nivåer av vitamin D har också samband med högre risk för akut njursvikt. I djurstudier har tillägg av 25-OH vitamin D och 1,25-OH vitamin D minskat risken för akut njursvikt. I tidigare randomiserade undersökningar av effekter av vitamin D hos svårt sjuka patienter har man i huvudsak förskrivit 25-OH vitamin D, tex kolekalciferol, vilket inte alltid konverteras till aktivt vitamin D vid svår sjukdom.

Nu presenterades en dubbel-blind randomiserad studie av 150 svårt sjuka patienter med hög risk för akut njursvikt som gavs höga doser av 25-OH vitamin D och 1,25-OH vitamin D. Patienterna randomiserades i tre

grupper till att få 25-OH vitamin-D (kalcidiol) 400 µg dag 1 och 200 µg dag 2–5, 1,25-OH vitamin D (kalcitriol) 4 µg per dag under fem dagar eller placebo. Det primära effektmåttet var sammanfattat och bestod av död, start av dialys och förändring i s-kreatinin inom sju dagar. Åldern var 65 år i medeltal och 61 % var män. Drygt 80 % var intuberade och drygt 50 % hade vasoaktiva läkemedel vid randomiseringstillfället.

Mediantiden från inläggning på IVA till randomisering var en dag. Nivåerna av 25-OH vitamin D och 1,25-OH vitamin D var 17 ng/l respektive 27 pg/ml och ökade till 57 respektive 91 pg/ml i de grupper som fick vitamin D. Dock såg man inga effekter i risk för det primära eller det sekundära effektmåttet mellan de tre grupperna. Man sammanfattade att aktivt vitamin D inte minskar risken för akut njursvikt hos IVA-patienter.

Undervisning av kardiologer minskade kontrastmängden vid koronarangiografi

Akut njursvikt orsakad av kontrastmedel är en vanlig komplikation till koronarangiografi och perkutan koronar intervention (PCI). I en studie från Kanada randomiserade man kardiologer involverade i koronarangiografi till en intervention i form av undervisning och beslutstöd om kontrastvolym, intravenös vätsketillförsel samt återkommande diskussion och feedback för att minska frekvensen av akut njursvikt efter koronarangiografi.

Effekten av utbildningen studerades på patienter över 18 år som inte hade dialys och som hade en risk på över 5 % att utveckla akut njursvikt i samband med koronarangiografi. Det primära effektmåttet var förekomst av akut njursvikt enligt KDIGO:s kriterier. Det var 31 kardiologer som genomförde interventionen och i uppföljningen ingick 6 449 patienter med en ålder på 70 år och eGFR 63 ml/min i medeltal.

Effekten av den randomiserade utbildningen blev att andelen patienter som fick en högre kontrastvolym under angiografen minskade signifikant – från 41 % till 29 % och andelen patienter med hemodynamiskt styrd intravenös tillförsel av vätska ökade från 35 % till 42 %. Incidensen av akut njursvikt sjönk signifikant från 9,2 % före interventionen till 8,2 % efter utbildningen.

Man sammanfattade att utbildning, beslutstöd och uppföljning för kardiologer

som genomför PCI medförde att patienterna får mindre mängder kontrast, större mängder intravenös vätska och att frekvensen akut njursvikt minskar.

Kan aferes förbättra kognitiv funktion?

Tidigare studier har visat att förhöjda nivåer av beta-2 mikroglobulin (β 2M) hos HD-patienter kan ha en negativ inverkan på kognitiva funktioner. Hos patienter med HD är nivåerna av β 2M upp till 60 gånger högre än hos personer med normal njurfunktion. Kognitiva störningar är också vanliga hos dialyspatienter och behandling för att minska risken för kognitiv påverkan behövs.

AKST₁₂₁₀ är ett aferes-filter som eliminerar β 2M från plasma under dialys samtidigt som andra proteiner behålls. Prekliniska studier där man tillfört β 2M till möss visar tydlig tillkomst av nervpåverkan, som man däremot inte såg efter tillförsel av plasma som förbehandlats med AKST₁₂₀. Det antyder att elimination av β 2M kan ha betydelse.

I en randomiserad dubbel-blind multicenterstudie ingick patienter över 40 års ålder som behandlats med HD i mer än ett år och som hade genomgått test med Montreal Cognitive Assessment (MoCA) och haft ett värde som tyder på kognitiv nedsättning. De randomiserades till behandling med AKST₁₂₀ i tre månader eller till kontrollgrupp. AKST₁₂₀ seriekopplades med dialysfiltret och i kontrollgruppen hade man ett täckt surrogatfilter utan blodkontakt.

Vid varje besök följdes säkerhetsaspekter, kognitiv funktion och plasmanivåerna av β 2M. Det primära effektmåttet var förekomst av behandlingsrelaterade biverkningar och allvarliga biverkningar och bland sekundära effektmått ingick följsamhet till behandling, förändring av β 2M, uppskattning av dagliga aktiviteter och mätning av kognitiv funktion.

Data som presenterades på ASN visade att behandling med AKST₁₂₁₀ är säker och tolereras väl. Frekvensen biverkningar var låg och följsamheten var 90 %. Laboratoriedata, resultat av kognitiva tester och bedömning av livskvalitet samt analys av β 2M kommer att presenteras under 2022.

Tablett eller spruta mot renal anemi?

Vid ASN-mötet presenterades två kontrollerade randomiserade studier från ASCEND, The Anemia Studies in

Chronic kidney disease: Erythropoiesis via a Novel prolyl hydroxylase inhibitor, Daprodustat. Nu redovisades resultat från patienter med dialys respektive de med njursvikt stadium 3–5.

Tidigare studier har visat att patienter med kronisk njursvikt och dialys som behandlas med erythropoietin (EPO), särskilt i höga doser, har en ökad risk att drabbas av stroke, hjärtinfarkt och andra komplikationer. Flera tidigare studier har visat att hypoxia-inducible factor (HIF) prolyl hydroxylase inhibitors (PHI) är lika effektiva som EPO för att nå målnivåer för Hb.

Daprodustat och darbepoetin jämfördes

I studien av patienter med kronisk njursvikt jämfördes daprodustat med darbepoetin. Det var 3 872 patienter som randomiserades och Hb före start av studien var lika i grupperna. Uppföljningen efter ett halvt år och efter ett år visade att ökningen av Hb var lika i bägge grupperna. Även allvarliga kardiovaskulära händelser i form av hjärtinfarkt och stroke samt död av andra orsaker var också lika mellan grupperna. Studien visade således att peroral behandling med daprodustat var likvärdig med injektion med darbepoetin för att upprätthålla Hb-nivåer hos patienter med njursvikt stadium 3–5.

I den andra studien ingick dialyspatienter med ett Hb mellan 80 och 115 g/l vilka randomiserades till daprodustat eller epoetin alfa om de hade HD och darbepoetin om de hade PD. De primära effektmåtten var förändring i Hb efter ett halvt och ett år samt första allvarliga kardiovaskulära händelse. I dialysstudien inkluderades 2 964 patienter som hade ett Hb på 104 g/l i medeltal vid studiens start.

Förändringen i Hb efter ett år var lika i de två grupperna. Under en uppföljningstid på 2,5 år inträffade en allvarlig kardiovaskulär händelse hos 25 % av patienterna som behandlades med daprodustat jämfört med 27 % hos de som behandlades med EPO.

Man sammanfattade att daprodustat var likvärdigt med EPO hos patienter i dialys. Artiklarna publicerades samma dag i New England Journal of Medicine.

Har steroider en roll vid IgA-nefropati?

IgA-nefropati är en immunkomplex-medierad sjukdom med förekomst av förändrade glykosylerade antikroppar

mot IgA1 och IgG. Patogenesen stödjer teoretiskt användning av immunsuppressiv behandling, men tidigare studier har visat motsägelsefulla resultat. TESTING står för Therapeutic Evaluation of Steroids in IgA Nephropathy Global Study och är en prövar-initierad dubbel-blind och randomiserad studie som genomfördes i Australien, Kina, Kanada och Indien.

IgA-nefropati och proteinuri

I TESTING inkluderades patienter med IgA-nefropati och proteinuri på 1 g/dag eller mer samt eGFR mellan 20 och 120 ml/min. Efter tre månaders optimerad behandling med RAS-blockad randomiserades patienterna till prednisolon 0,6–0,8 mg/kg/dag (max 48 mg/dag) under två månader, följt av en successiv minskning av dosen under 6–8 månader. Den andra gruppen patienter lottades till placebo på motsvarande sätt.

Tidigt i studien noterade säkerhetskommittén en ökad förekomst av allvarliga biverkningar, framför allt infektioner, bland patienter som fick steroider och dosen prednisolon minskades då till 0,4 mg/kg/dag (max 32 mg/dag) med en successiv minskning. Profylax mot pneumocystis jirovecii lades till.

Det primära effektmåttet var sammansatt och bestod av 40 % minskning av eGFR eller utveckling av en terminal njursvikt med behov av dialys eller transplantation. I de sekundära effektmåtten ingick bland annat årlig minskning av eGFR och minskning av proteinuri. Totalt randomiserades 503 patienter varav 257 fick behandling med prednisolon och 246 fick placebo. Åldern var i medeltal cirka 38 år i bägge grupperna och 60 % var män. Blodtrycket var cirka 125/80 mm Hg i bägge grupperna och knappt hälften av patienterna hade hypertoni. Av deltagarna fullföljde 86 % behandlingen.

Lägre risk att uppnå effektmåttet

Efter en observationstid på 4,2 år hade patienter som behandlades med prednisolon 47 % lägre risk att uppnå det sammansatta effektmåttet, jämfört med patienter som fick placebo. Skillnaden var högradigt signifikant. Även de olika sekundära effektmåtten, med olika grad av minskning av njurfunktionen, var signifikant bättre i steroidgruppen jämfört med patienter som fick placebo. Det var ingen skillnad i mortalitet mellan grupperna. Eftersom steroiddosen

minskades under studien undersökte man även subgruppen som fick en lägre dos och även här såg man en tydlig skillnad gentemot placebogruppen. Biverkningar var dock signifikant vanligare i gruppen som fick steroider jämfört med placebogruppen, särskilt allvarliga infektioner.

Risken för biverkningar var mindre med den lägre dosen steroider under den senare delen av studien. För varje 100 patienter behandlade med steroider i 2,5 år undkom knappt 14 patienter det primära effektmåttet. "Priset" för detta var knappt åtta patienter som drabbades av allvarliga biverkningar. I subgruppen som fick den lägre dosen steroider såg man också en tydlig effekt på det primära effektmåttet samtidigt som biverkningarna minskade.

Författarna sammanfattade att behandling med steroider minskar risken för njursvikt och terminal njursvikt hos patienter med IgA-nefropati som trots behandling med RAS-blockad har proteinuri på mer än 1 g/dag. De allvarliga biverkningarna uppträdde framför allt med de högre doserna prednisolon.

Telitacicept vid IgA-nefropati

Telitacicept (ej registrerat läkemedel i Sverige) är ett nytt protein som neutraliserar B-lymfocytstimulator (BLyS) och proliferation-inducing ligand (APRIL).

I en dubbel-blind, randomiserad, placebokontrollerad fas 2-studie ingick patienter med IgA-nefropati och albuminuri över 0,75 g/dygn, trots behandling med RAS-blockad. Patienterna randomiserades till tre grupper: telitacicept 160 eller 240 mg subkutant eller placebo under 24 veckor.

Det primära effektmåttet var minskning av proteinuri och det sekundära måttet var förändring i eGFR. Totalt randomiserades 44 patienter och resultaten visade att telitacicept i den högre dosen resulterade i 49 % minskning i proteinuri och den lägre dosen gav 25 % minskning. Ingen förändring i eGFR noterades och biverkningar var samma mellan grupperna.

Telitacicept påverkar två faktorer

Man sammanfattade att behandling med telitacicept, som påverkar två faktorer som man tror är viktiga i patogenesen för IgA-nefropati, minskar graden av proteinuri hos patienter med hög risk. Framtida studier får visa om

detta också resulterar i bättre bevarad njurfunktion.

Symposier om SLE-nefrit

Vid två symposier diskuterades behandling av SLE-nefrit. I USA har belimumab (Inj Benlysta) godkänts för behandling av SLE med nefrit och i januari 2021 godkändes kalcineurin-hämmaren voclosporin.

Vid symposierna poängterades betydelsen av att göra njurbiopsi vid sjukdomsdebut, men att också överväga rebiopsi vid tecken till recidiv. Nyligen publicerade studier har visat att även lågradig proteinuri hos patienter med SLE-nefrit inte utesluter sjukdomsaktivitet i njurarna. Njurbiopsi är också viktigt för att finna tillstånd som inte behöver aggressiv immunsuppression, såsom SLE-nefrit WHO klass 2 och patienter som har kroniska förändringar utan aktiv inflammation.

Komplett remission definieras enligt KDIGO som minskning av proteinuri till under 50 mg/mmol och stabilisering eller förbättring av njurfunktionen med 10–15 % från utgångsvärdet, inom 6–12 månader efter start av behandling. Partiell remission definieras som minskning av proteinuri med minst 50 % eller till under 300 mg/mmol inom 0,5–1 år. Terapi-resistens föreligger när varken partiell eller komplett remission uppnås vid behandling.

De faktorer som är mest betydelsefulla för patienten är naturligtvis att bevara njurfunktionen så länge som möjligt samt att förhindra sjukdomsrecidiv och permanent organskada. Målet är också att minska risken för sjukhusvård och mortalitet och toxicitet relaterad till behandlingen, samt att förbättra livskvalitet och möjligheten till bibehållen fertilitet.

Hur ska målen uppnås?

Dosen steroider och immunsuppressiva läkemedel bör vara så låg som möjligt för att minska risken både för organskada och för komplikationer till terapin såsom infektioner.

I KDIGO guidelines 2021 rekommenderas induktionsbehandling vid SLE WHO klass 3 och 4. Den består av intravenöst metylprednisolon 0,25–0,5 g/dag under tre dagar följt av peroralt prednisolon 0,6–1 mg/kg per dag, minskande till 7,5 mg/dag efter tre månader, i kombination med antingen intravenöst

cyklofosfamid 500 mg vid sex tillfällen varannan vecka enligt Euro lupus eller peroral mykofenolsyra 2–3 g/dag under sex månader. Vid god effekt rekommenderas underhållsbehandling med mykofenolsyra 1–2 g/dag eller azatioprin 1,5–2 mg/kg/dag. Om inte någon av dessa tolereras rekommenderas behandling med takrolimus.

Vid ett annat symposium diskuterades hur belimumab (Imf Benlysta) bör användas i klinisk praxis.

Proliferativ SLE-nefrit

Vid proliferativ SLE-nefrit WHO klass 3 och 4 ges initialt metylprednisolon i kombination med mykofenolsyra 2–3 g/dag eller cyklofosfamid enligt Euro lupus som ovan beskrivits, i kombination med prednisolon under tre månader. Om proteinurin minskar mer än 25 % och njurfunktionen är stabil eller förbättrad rekommenderas fortsatt behandling med mykofenolsyra i reducerad dos och om Euro lupus givits rekommenderas övergång till mykofenolsyra. Om proteinurin däremot inte minskar med mer än 25 % och njurfunktionen är påverkad rekommenderas alternativ behandling.

Om proteinurin uppgår till mindre än 3 g/dygn rekommenderas mykofenolsyra i kombination med prednisolon samt tillägg av belimumab 10 mg/kg/månad. Om graden av proteinuri däremot är högre (över 3 g/dygn) rekommenderas tillägg av kalcineurin-hämmaren voclosporin (ej registrerad i Sverige). Alla patienter bör om möjligt ha behandling med hydroxiklorokin (T Plaquenil).

Effekt av kalcineurin-hämmare

Vad beträffar kalcineurin-hämmare är de "gamla" (cyklosporin och takrolimus) nefrotoxiska och medför risk för diabetes samt hårtillväxt och gingival hyperplasi, samtidigt som koncentrationerna måste mätas och styras. En ny kalcineurin-hämmare, voclosporin har utvecklats ur en struktur liknande cyklosporin A. Den anses ha en fyrfaldigt ökad effekt jämfört med cyklosporin. Dosen är också konstant vilket medför att koncentrationer inte behöver följas.

I AURORA-studien jämfördes voclosporin i dosen 23,7 mg 2 gånger dagligen i kombination med mykofenolsyra och steroider, med placebo i kombination med samma preparat under två år. Steroiddosen reducerades relativt snabbt och det primära effektmåttet uppnåd-

des signifikant mer ofta i voclosporin-gruppen än i placebo-gruppen, samtidigt som alla sekundära effektmått också talade för voclosporin. Man poängterade vikten av att inte använda steroider för länge och att inte använda höga doser.

Tidigare studier har inte visat övertygande resultat vid behandling av SLE-nefrit med rituximab (Imf Mabthera). Subgruppsanalyser visar dock att de patienter som behandlades med rituximab och som uppnådde komplett bortfall av CD19-positiva celler hade signifikant högre möjlighet att nå komplett remission, jämfört med patienter med inkomplett försvinnande av CD19-positiva celler. Den nya monoklonala antikroppen obinutuzumab (Inf Gazyvaro) har signifikant bättre kapacitet att påverka CD19-positiva celler redan efter två veckor, men också upp till ett år, jämfört med rituximab.

NOBILITY-studien

I NOBILITY-studien jämfördes obinutuzumab med placebo under två år hos patienter med SLE WHO klass 3 eller 4 och proteinuri. Behandling med obinutuzumab förbättrade eGFR, minskade proteinurin, anti-dsDNA och komplement jämfört med placebo. En ny fas 3-studie, REGENCY pågår.

Vid WHO SLE klass 5 och låggradig proteinuri rekommenderas åtgärder för att minska risken för komplikationer såsom trombos och ödem i första hand samt behandling med RAS-blockad och god blodtrycks kontroll. Den immunsuppressiva behandlingen styrs i dessa fall av symtom som inte kommer från njurarna. Patienter med WHO klass 5 och nefrotiskt syndrom ska behandlas med RAS-blockad i kombination med mykofenolsyra, cyklofosfamid, kalcineurin-hämmare, rituximab eller azatioprin.

Avacopan vid ANCA-associerad vaskulit

Avacopan (ej registrerat läkemedel i Sverige) är en selektiv C5a-receptor-hämmare vars effekt vid ANCA-associerad vaskulit tidigare studerats i ADVOCATE-studien som publicerats (N Engl J Med 2021; 384: 599–609). I denna randomiserade och kontrollerade undersökning av patienter med ANCA-associerad vaskulit lottades deltagarna till avacopan peroralt i dosen 30 mg x 2 eller prednisolon i minskande doser. Alla patienter hade antingen cyklofosfamid följt av azatioprin eller

rituximab som grundbehandling. Det primära effektmåttet i originalstudien var en minskning av symtom enligt Birmingham Vasculitis Activity Score.

Efter ett år hade signifikant fler patienter med avacopan uppnått det primära effektmåttet, jämfört med patienter som behandlades med prednisolon.

Fynd relaterade till njurfunktionen

Vid ASN-mötet presenterades en subgruppsanalys av fynd relaterade till njurfunktion. Inklusionskriterier var granulomatös polyangit (GPA) eller mikroskopisk polyangit (MPA) med positiv PR3/MPO-ANCA. Patienter med eGFR under 15 ml/min exkluderades. Bland studiens sekundära effektmått ingick förändring i njurfunktion och albuminuri. Det var 166 patienter som randomiserades till avacopan i kombination med antingen rituximab eller cyklofosfamid medan 164 patienter fick prednisolon i kombination med antingen rituximab eller cyklofosfamid. eGFR var 51 respektive 53 ml/min i de bägge grupperna.

Avacopan minskade graden av proteinuri signifikant snabbare under de första fyra veckorna jämfört med prednisolon, men det var ingen skillnad i albuminuri efter ett år. eGFR förbättrades signifikant mer i gruppen som fick avacopan jämfört med prednisolon, både efter ett halvt år och efter ett års uppföljning. Det var ingen skillnad i biverkningar mellan grupperna.

Författarna sammanfattade att njur-engagemang vid ANCA-associerad vaskulit är vanligt och att behandling för att förbättra njurfunktionen har högsta prioritet. Avacopan medförde en snabbare minskning av proteinuri och hematuri samtidigt som njurfunktionen förbättrades – särskilt bland dem som hade eGFR under 30 ml/min.

Efter presentationen diskuterades hur avacopan bör användas i den kliniska vardagen och om preparatet även kan ha positiv effekt hos patienter med eGFR under 15 ml/min, dvs de som exkluderades i studien. En annan fråga som kom upp var om långtidsbehandling med avacopan kan ha positiva effekter på njurfunktion och utveckling av fibros i njurparenkymet.



Välkommen hem!

Vid kronisk njursjukdom finns det inte en perfekt behandling. Det handlar mer om att välja rätt behandling vid rätt tidpunkt och plats. Med vår portfölj för peritonealdialys och hemhemodialys erbjuder vi mer än en modern behandling. Vi erbjuder också stöd i beslutsprocesser, utbildningslösningar vid behandlingsstart och vid daglig hantering av dialys. Vi är här för att stötta er vid varje steg på patientens resa!

Nu introducerar vi NxStage® System One™ i vårt utbud för hemhemodialys.

- En behandling utformad med tanke på patientens behov med en blodkassett för enklare hantering
- Då maskinen är portabel har patienten frihet att dialysera i hemmets alla rum
- Möjlighet till val av två olika varianter av dialysat: päsar och framställning av dialysat på plats med PureFlow™ SL