

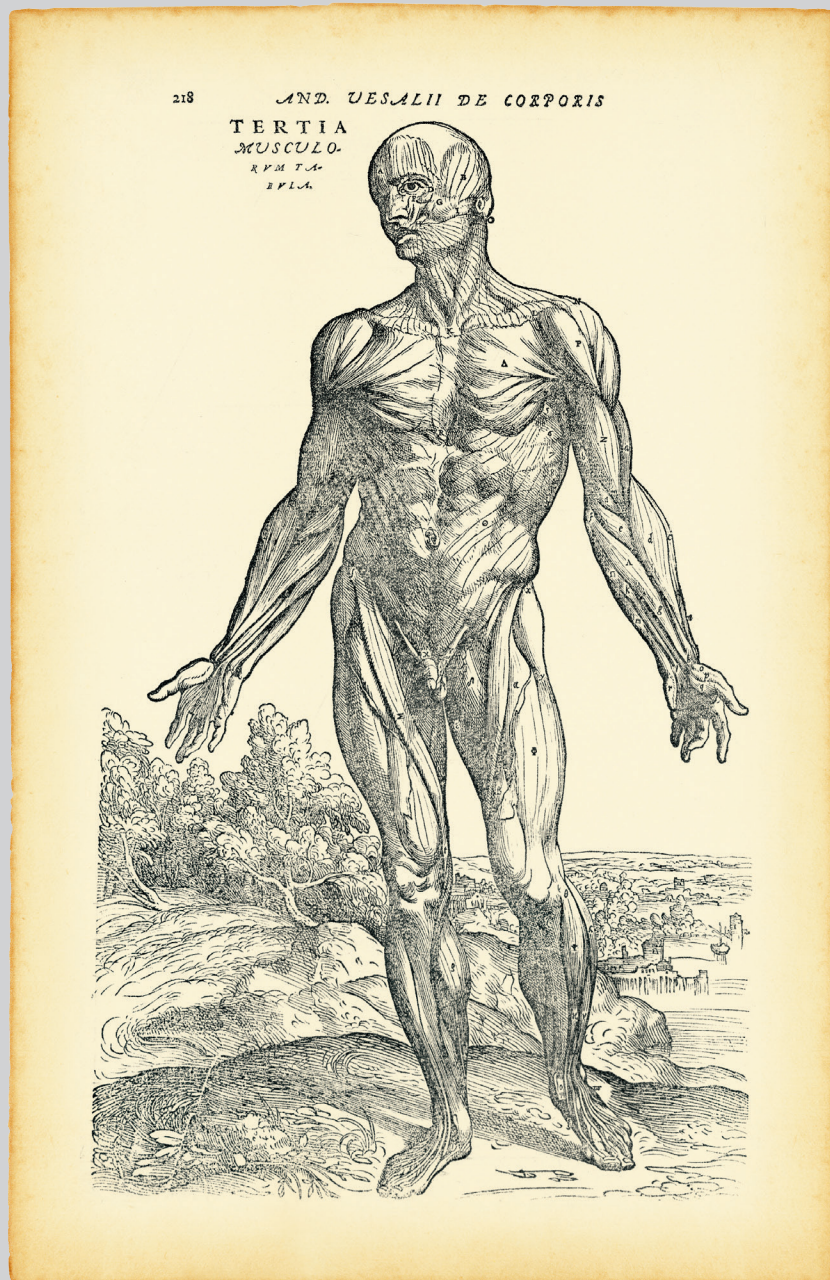
NEFROMEDIA

Vol 10

2022

Nr 3

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



Uremisk neuropati ger försämrad livskvalitet ♦ Rapport från ERA 2022
Levnadsvanor och mortalitet i HD ♦ Nytt försök transplantera grisljura
100 år med insulin ♦ Bör patienter med njursjukdom dricka mycket?

ERA 2022: Aspirin minskar risken för hjärt-kärlsjukdom vid njursvikt

Torrviktsbestämning med bioimpedans bidrar inte till bättre bevarad restnjurfunktion för nystartade HD-patienter. Aspirin minskar risken för hjärt-kärlsjukdom vid njursvikt. Om detta och mycket annat rapporterar Gregor Guron och Stefan Jacobson från årets europeiska njurkongress.

Det 59:e mötet med European Renal Association (ERA) hölls i Paris och var ett så kallat hybridmöte, med 7000 deltagare varav cirka 1200 deltog virtuellt. Till ERA 2022 hade 1372 abstrakts skickats in från 76 länder.

Framtidens viktiga frågor

Mötet öppnades av ERA:s president, professor Christoph Wanner. De frågor han tror kommer att få större betydelse i framtiden är bland annat klimatets påverkan på sjukdomar, inklusive njursjukdomar, samt hur det faktum att vi lever allt längre påverkar njurfunktion och njursjukdomar.

Professor Annette Bruchfeld från Linköping var ordförande i den vetenskapliga kommittén som sammanställde programmet. Inledningsvis presenterade hon flera av de mest intressanta symposierna, bland annat om etik vid njursjukdom, preventiva åtgärder för att förhindra njursvikt och nya möjligheter

att förebygga risker hos patienter med njursjukdom, med eller utan diabetes.

Bioimpedans och renal restfunktion

Att bevara den renala restfunktionen är värdefullt för patienter med dialysbehandling. Flera observationsstudier har visat att hög ultrafiltrationshastighet leder till snabbare förlust av restfunktionen, sannolikt genom att orsaka hypoperfusion av njurarna.

Den randomiserade BISTRO-studien, som genomfördes på 34 dialysmottagningar i Storbritannien, presenterades på mötet. Studiens hypotes var att undersökningar med bioimpedansspektroskopi (BIS) skulle kunna leda till förbättrad bedömning av patientens vätskestatus jämfört med sedvanlig klinisk bedömning och därigenom förhindra hypovolemi och blodtrycksfall under dialysbehandlingen, vilket borde bevara restfunktionen.

Det var 439 HD-patienter som randomiserades till bedömning av vätskestatus med vägledning av BIS (BIS-gruppen) eller utan BIS (kontroller). För patienterna som ingick i BIS-gruppen blev läkarna instruerade att inte ultrafiltrera mer än till den "normal-hydrerade" kroppsvikten enligt BIS-mätningen, dvs den kroppsvikt då varken över- eller under-hydrering föreligger. Alla studiedeltagare undersöktes med BIS enligt ett prespecifierat schema men resultaten tillämpades bara för deltagare i BIS-gruppen. Patienternas grupp-tillhörighet var av förklarliga skäl inte blindad för studiepersonalen. Studien var prövarinitierad och inte sponsrad av industrin. Den BIS-apparatur som användes var Fresenius BCM.

Endast patienter som startat dialys inom tre månader och som hade en urinvolym över 500 ml per dygn eller GFR högre än 3 ml/min inkluderades. Det primära

utfallsmåttet var tid till anuri definierad som urinvolym lägre än 100 ml per dygn eller lägre än 200 ml under det korta dialysuppehållet.

Ingen skillnad mellan grupperna

Resultaten visade ingen statistiskt säkerställd skillnad mellan grupperna avseende risken för att utveckla anuri. Inte heller såg man någon skillnad i hastigheten med vilken GFR försämrades. Incidensen av anuri var betydligt lägre än vad man hade beräknat och därmed förlorade studien statistisk power. Man hade behövt betydligt fler patienter i studien för att få konklusiva resultat.

Ett intressant och oväntat fynd var att ultrafiltrationshastigheten inte skiljde sig åt mellan grupperna. Detta förklarades av att den kliniska bedömningen av patientens torrsvikt låg väldigt nära den "normal-hydrerade" kroppsvikten beräknad med BIS. Med andra ord gjorde läkaren ungefär samma bedömning av patientens torrsvikt som apparaten.

Globala aspekter på etik vid njursjukdom

Vid ett symposium diskuterades ojämlikheter i världen och som exempel framhölls att personer från socioekonomiskt svaga grupper har större risk att utveckla kronisk njursjukdom, de har snabbare progress till kronisk njursvikt och dessutom en högre risk att avlida av kronisk njursvikt. Därutöver visades exempel på att färgade, personer med asiatiskt ursprung och personer från etniska minoritetsgrupper har större risk att utveckla njursjukdom, högre progresstakt till kronisk njursvikt och dessutom lägre chans att genomgå njurtransplantation.

Ett exempel från Afrika visade att nästan 90 % av doktorer inom njurmedicin upplevt brist på resurser, vilket medfört svåra behandlingsval. Nära 40 % av doktorerna rapporterade att de tvingats välja att dialysera en patient och nedprioritera en annan på grund av brist på resurser.

Trots att njursjukdom är vanlig och lätt att diagnostisera med plasma-kreatinin och urinprov är dessa enkla tester inte



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 548
 S-192 05 Sollentuna

Telefon: 08-594 77 600
Epost: sverige@fmc-ag.com

Hemsida: freseniusmedicalcare.se

ISSN-1652-2710 Med-Red 2022

tillgängliga för stora grupper människor i världen. Resultaten av dessa tester dokumenteras inte, vilket gör det omöjligt att säkert fastställa prevalensen av njursjukdom globalt. Detta påverkar även beräkningar av mortalitet orsakad av njursvikt eftersom många patienter registreras som avlidna på grund av hjärt-kärlsjukdom, men där njursjukdom och njursvikt spelat en avgörande roll. Detta bidrar också till att hjärt-kärlsjukdom är i större fokus vad gäller stöd och finansiering av forskning än t ex kronisk njursjukdom.

Minska risken för njursjukdom

Preventiva åtgärder för att minska risken för njursjukdom och njursvikt är viktiga och vid föredraget underströk man betydelsen av samverkan kring njursvikt med kollegor som omhändertar närliggande sjukdomar såsom hypertoni, övervikt, diabetes och hjärt-kärlsjukdom.

En annan faktor som belystes var hur klimatförändringar påverkar risken för njursjukdom i olika delar av världen. Det påpekades också att dialysvården i sig bidrar till stor klimatpåverkan, t ex genom förbrukningsmaterial och transporter. Det är viktigt att njursjukvården också bidrar till att minska klimatpåverkan vilket skulle kunna göras genom återanvändning av vissa av våra plastprodukter och genom klimatvänliga transporter.

Avslutningsvis presenterades nya satsningar, bland annat genom engagemang från International Society of Nephrology och allt starkare patientorganisationer med ökade möjligheter att påverka beslut att stärka forskningen kring njursjukdom och njursvikt.

Aspirin vid njursjukdom

Vid en session med "Late breaking trials" presenterades resultat från studien TIPS-3 i vilken man undersökte om aspirin (acetylsalicylsyra) har skyddande effekt som primärprevention mot kardiovaskulär sjukdom hos patienter med kronisk njursjukdom.

Patienter med kronisk njursjukdom och ett GFR lägre än 60 ml/min har en dubblad risk att utveckla kardiovaskulär sjukdom jämfört med personer utan njursjukdom. I studien TIPS-3 undersöktes om aspirin är effektivt för att förebygga kardiovaskulär sjukdom hos patienter med njursvikt som tidigare inte haft hjärt-kärlsjukdom. Pati-

enterna randomiserades till ett "poly-pill" eller placebo. I ett "poly-pill" ingick 100 mg atenolol, 10 mg ramipril, 25 mg hydroklortiazid och 40 mg simvastatin i samma kapsel, dvs en kombination av läkemedel som ofta används för att förebygga och behandla hjärt-kärlsjukdomar hos personer med normal njurfunktion.

Aspirin eller placebo

Därefter randomiserades patienter med "poly-pill" till att antingen få placebo eller aspirin och även placebogruppen randomiserades till att i steg två få aspirin eller placebo. Aspirin gavs i dosen 75 mg per dag, motsvarande t ex T Trombyl 75 mg. Totalt ingick 5 712 deltagare i studien varav 2 859 behandlades med aspirin och 2 853 med placebo. Av patienter som fick aspirin hade 502 njursvikt, definierad som eGFR under 60 ml/min och i placebogruppen var motsvarade antal patienter 481. Medelföljningstiden var 4,6 år.

I två tidigare studier har man visat att patienter med känd hjärt-kärlsjukdom har mindre risk att utveckla hjärtinfarkt om de behandlas med aspirin, och den mest positiva effekten fann man då hos patienter med eGFR under 45 ml/min.

I TIPS-3 ingick 983 patienter utan tidigare känd hjärt-kärlsjukdom med eGFR under 60 ml/min (eGFR var 47 ml/min i medeltal). Åldern var 67 år och blodtrycket 148/84 mm Hg i medeltal. Av patienterna hade 84 % hypertoni och 36 % hade diabetes. De randomiserades till att få aspirin 75 mg per dag eller placebo. Det primära effektmåttet var hjärtinfarkt, stroke eller död på grund av kardiovaskulär sjukdom.

Risken minskade

Studien visade att risken för det primära effektmåttet minskade med 43 % hos patienter som randomiserades till aspirin jämfört med placebo. Skillnaden var höggradigt signifikant.

Hos patienter utan hjärt-kärlsjukdom och eGFR över 60 ml/min fann man emellertid ingen signifikant skillnad mellan de som randomiserades till aspirin jämfört med de som fick placebo. Ytterligare analyser visade att med sjunkande eGFR ökade den positiva effekten av aspirin. Man fann ingen ökad risk för mag-tarmblödning eller annan blödning, vare sig hos patienter med normal eller hos dem med nedsatt njurfunktion.

I en ytterligare analys av hela patientpopulationen visade man att de som hade eGFR lägre än 60 ml/min och som primärt randomiserades till att få "poly-pill" och aspirin i steg 2 hade 63 % lägre risk att utveckla hjärtinfarkt, stroke, kardiovaskulär död eller hjärtsvikt jämfört med de patienter med eGFR under 60 ml/min som randomiserades att i steg ett få placebo och även placebo i steg två. Skillnaden var höggradigt signifikant. Motsvarande positiva effekter fann man inte hos patienter med eGFR över 60 ml/min.

Man sammanfattade att aspirin minskar risken för kardiovaskulär sjukdom hos personer med kronisk njursjukdom, det vill säga primär prevention, och att risken för blödning var låg.

Graviditet vid njursjukdom och njursvikt

Tidigare avråddes många kvinnor med allvarlig njursvikt att bli gravida, men nu påpekas att rollen som njurmedicinare bland annat består i att ge råd, att anpassa medicinering, planera för lämplig tidpunkt och under graviditeten behandla hypertoni och proteinuri samt vara uppmärksam på tidiga tecken till preeklampsi, njurfunktionsförsämring och recidiv av grundsjukdom. I samband med förlossning är det viktigt att undvika akut njursvikt genom god kontroll av vätskebalans samt noggrann uppföljning av blodtryck och njurfunktion efter partus.

Antalet gravida kvinnor med kronisk njursjukdom stadium 3–5 har tredubblats i höginkomstländer under de senaste decennierna, men också ökat i låginkomstländer. Antalet förstagångsföderskor bland kvinnor över 30 års ålder har tredubblats under de senaste 20 åren och antalet förstagångsföderskor över 40 års ålder har dubblats de senaste 20 åren. Vi kommer i framtiden att se allt fler kvinnor med kronisk njursjukdom och graviditetsönskan samt gravida kvinnor med kronisk njursvikt.

Riskerna under graviditet ökar med lägre njurfunktion och vid njursvikt stadium 3–5 är hypertoni, proteinuri, övervätskning och aktiv systemsjukdom riskfaktorer för allvarliga komplikationer under och efter graviditet.

• Referatet från ERA 2022 fortsätter på nätet. Se Nefromedia 2022 vol 10 nr 3 sid 9 på: www.freseniusmedicalcare.se

Kort rapport

Uremisk neuropati kan bidra till minskad fysisk aktivitet vid njursvikt

Vid njursvikt leder ansamlingen av uremiska toxiner och övriga rubbningar till att ett flertal funktioner försämras. Ett exempel är perifer neuropati, som är vanlig bland patienter med kronisk njursvikt. Symtomen från fötterna kan vara nedsatt känsel, försämrad motorik och parestesier, t ex stickningar. Diagnosen är lätt att ställa med en stäm-gaffel som sätts mot en malleol. Om patienten inte kan avgöra om stäm-gaffeln vibrerar eller ej föreligger perifer neuropati. Det enda som kan bota uremisk neuropati är njurtransplantation.

I förra numret av Nefromedia refererades en studie som visade att tilltagande njursvikt har samband med ett allt mer stillasittande liv. En färsk undersökning visar nu att perifer neuropati kan vara en del av förklaringen.

Forskare i Australien genomförde en prospektiv observationsstudie i vilken 109 patienter med kronisk njursvikt och eGFR mellan 15 och 60 ml/min ingick. Graden av neuropati undersöktes och normal och maximal gånghastighet bedömdes. Deltagarna besvarade även frågeformuläret SF-36 om livskvalitet.

Resultaten visade att perifer neuropati var vanlig; 40 % hade mild neuropati och 37 % hade måttlig till svår neuropati. Tilltagande grad av neuropati hade samband med försämring av både normal och maximal gånghastighet. Sambandet kvarstod även efter det att forskarna tagit hänsyn till om patienterna hade diabetes eller ej. Perifer neuropati hade även samband med sämre livskvalitet, bland annat beroende på nedsatt fysisk funktion.

Slutsatsen blev att måttlig till svår neuropati är vanlig bland patienter med kronisk njursvikt stadium 3–4 och har samband med försämrad gånghastighet och nedsatt livskvalitet. Detta tyder på att neuropati är en viktig bidragande orsak till försämrad fysisk funktion vid kronisk njursvikt, oberoende av om patienten har diabetes eller ej.

Kommentar: En studie som tillför värdefull kunskap. Uremisk neuropati är

således vanlig redan vid måttlig njursvikt och drabbar även många patienter i dialys. Det kan vara viktigt för den drabbade patienten att få information om varför både känsel och motorik i fötterna kan vara nedsatt. Uremisk neuropati bör inte leda till minskad fysisk aktivitet – på både njursvikts- och dialysmottagningar bör patienter med neuropati erbjudas hjälp av sjukgymnast och arbetsterapeut för att bibehålla god gångförmåga.

Arnold R et al. Nephrol Dial Transplant 2022; 37: 713–719.

DOI: <https://doi.org/10.1093/ndt/gfab043>

Metaanalys: Transponerad basilika är ett bättre alternativ än AV-graft

När en AV-fistel på underarmen slutat fungera blir nästa lösning vanligen en överarmsfistel mellan arteria brachialis och vena cefalika. När detta inte är möjligt behövs ett tredje alternativ. Valet står då mellan AV-graft, t ex loopgraft, och överarmsfistel som använder basilikavenen, vilket kallas "transponerad basilika". Det är oklart vilken av dessa lösningar som är bäst. Senaste riktlinjerna från KDOQI tar inte ställning i frågan.

Nu har en amerikansk forskargrupp analyserat frågan. Litteratursökning utfördes via olika databaser och man kunde identifiera 23 studier som uppfyllde uppställda kvalitetskriterier. Studierna omfattade totalt 2800 patienter. Hälften fick en transponerad basilikafistel och hälften fick AV-graft,, varav 80 % var lokaliserade på överarmen.

Forskarna utförde en metaanalys där effektmåttet var hur många AV-fistlar som fungerade för dialys ett år och två år efter fisteloperationen. Efter två år var det dubbelt så hög sannolikhet att basilikafistlarna fungerade jämfört med AV-graft. Inom gruppen AV-graft var det ingen skillnad i funktion om de var placerade på över- eller underarmen.

Forskarnas slutsats blev att transponerade basilikafistlar är det lämpligaste tredjehandsalternativet som dialys-access. Resultaten från denna metaanalys bör dock tolkas försiktigt då flertalet av de ingående studierna var små och inte randomiserade.

Haddad D et al. J Vasc Access 2022; 23: 32–41.

DOI: <https://doi.org/10.1177/1129729820970789>

Hur påverkar sjunkande njurfunktion symtomen vid kronisk njursvikt ?

Det är symtomen som försämrar njurpatienternas livskvalitet och det är därför viktigt att öka kunskaperna om de uremiska symtomen. Intresset för forskning om symtom, dvs det som på engelska kallas *symptom science*, har ökat under senare år, vilket även avspeglats i referat i Nefromedia. Nu har forskare i USA undersökt hur avtagande njurfunktion påverkar utvecklingen av uremiska symtom.

Forskarna analyserade data för 3685 deltagare i undersökningen Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC). eGFR mättes vid sex tillfällen och i samband med varje provtagning besvarade deltagarna ett frågeformulär om uremiska symtom. För varje rapporterat symtom angav patienten svårighetsgraden med en skala från 1 till 100 poäng.

Vid starten var eGFR 44 ±15 ml/min. De fyra vanligaste symtomen och andelen drabbade patienter var:

- Smärta 57 %
- Trötthet 52 %
- Parestesier 45 %
- Klåda 42 %

Studiens viktigaste fynd var att en minskning av eGFR med 5 ml/min medförde en försämring av symtom med bara två eller färre poäng. Man fann inget linjärt samband mellan njurfunktion och symtom.

Studiens slutsats blev att förekomsten av uremiska symtom är hög vid kronisk njursvikt och varierar över tid. Nedgång i eGFR har samband med förvärrade symtom, men graden av försämring är liten och den kliniska betydelsen är osäker.

I diskussionen nämner författarna att den bristande överensstämmelsen mellan sjunkande eGFR och symtomutveckling gör att man kan spekulera om att andra faktorer än uremi har betydelse för symtombördan.

Vulczyn KE et al. CJASN 2022; 17: 496–506.
DOI: <https://doi.org/10.2215/CJN.13010921>

"Green deal" ska göra njursjukvården i Europa mer hållbar

Alla som arbetar på en dialysmottagning vet det – när arbetsdagen är slut finns det en stor mängd plastavfall. Allt fler röster höjs nu för att njursjuk-

vården måste bli mer klimatanpassad. På fjolårets världskongress, WCN 2021, presenterades ett initiativ från Australien: *Green Nephrology Action Team*, vars mål är att göra njursjukvården miljövänlig. Bland annat har man tagit fram riktlinjer för miljövänliga dialysmottagningar och vid varje kongress med det australienska njursällskapet ingår en programpunkt om klimatanpassad njursjukvård. På årets WCN diskuterades *Sustainable kidney care*, dvs hållbar njursjukvård. Nu har *European Green Deal* lanserats, en europeisk motsvarighet till initiativet från Australien.

The European Kidney Health Alliance (EKHA) är en organisation med syftet att förebygga njursjukdom och förbättra vården av patienter med njursjukdom i Europa. Enligt EKHA finns det ett dubbel-riktat samband: Klimatförändringarna har negativa effekter för njurarna och njursjukvården har negativa effekter på klimatet.

Inom ramen för European Green Deal föreslår EKHA en lång rad åtgärder för att minska njursjukvårdens inverkan på klimatet. Bland förslagen finns fler patienter i PD och HD i hemmet, förbättrade metoder för att sortera och återvinna engångsmaterial samt system för att registrera njursjukvårdens klimatpåverkan. En artikel med titeln: *The European Green Deal and nephrology: a call for action by the European Kidney Health Alliance (EKHA)* har publicerats i det europeiska njursällskapet ERA:s tidskrift *Nephrology Dialysis Transplantation*. Den har utsetts till månadens artikel och finns på tidskriftens hemsida.

Vanholder R et al. Nephrol Dial Transplant epubl 27 april 2022.
DOI: 10.1093/ndt/gfac160

Hälsosamma levnadsvanor har samband med lägre mortalitet för patienter i dialys
Trots stora framsteg är mortaliteten fortfarande hög bland patienter i dialys och något genombrott beträffande dialys-teknik eller läkemedelsbehandling är inte att förvänta. Därför är intresset stort för andra faktorer som kan förbättra överlevnaden och nu visar en ny studie att levnadsvanorna har betydelse för dialyspatienternas prognos.

Undersökningen DIET-HD är en multinationell studie med svenskt deltagande. Den nu aktuella undersökningen

är en prospektiv kohortstudie med 5483 deltagare som hade behandlats med HD under 3,6 år i median. Effektmåttet var total och kardiovaskulär mortalitet under en uppföljningstid på 3,8 år.

Deltagarna hade lämnat kompletta uppgifter om sina levnadsvanor. Graden av hälsosamma levnadsvanor bedömdes genom en sammanvägning av följande fyra faktorer:

- Rökning
- Kost
- Fysisk aktivitet
- Blodtryck

Deltagarna delades in i tre grupper; låg, måttlig och hög grad av hälsosamma levnadsvanor. Under uppföljningstiden inträffade 2 163 dödsfall varav 826 orsakades av hjärt-kärlsjukdom.

Vid jämförelse med ohälsosamma levnadsvanor hade måttlig grad av hälsosamma levnadsvanor samband med 25 % lägre total mortalitet och för dem med hög grad av hälsosamma levnadsvanor var mortaliteten 36 % lägre. För kardiovaskulär dödlighet var motsvarande siffror 27 % respektive 35 % lägre mortalitet vid jämförelse med deltagare med låg grad av hälsosamma levnadsvanor.

Forskarna konstaterar att hälsosamma levnadsvanor har samband med lägre total och kardiovaskulär mortalitet för patienter i dialys. Sambandet är dosberoende.

Su G et al. Am J Kidney Dis 2022; 79: 688–698.
DOI: <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2021.07.022>

Bör patienter med kronisk njursjukdom rekommenderas att dricka mycket?

–Har du fel på njurarna? Då ska du dricka mycket! Världen är full av självutnämnda njurexperters som gärna ger goda råd. Men stämmer det? Är det verkligen bra att ”skölja igenom” njurarna vid njursjukdom? Nej, blir svaret i en färsk rapport – lagom är bäst.

Forskare i Frankrike analyserade data för 1265 deltagare i undersökningen Chronic Kidney Disease–Renal Epidemiology and Information Network. I median var åldern 69 år och beräknat GFR var 32 ml/min i genomsnitt. Deltagarnas vätskeintag beräknades på tre sätt: Med intervjuer, med urinsamling under 24 timmar och med mätning av urinens osmolalitet (vid högt vätske-

intag, dvs utspädd urin, sjunker urin-osmolaliteten). Studiens effektmått var försämring av njurfunktionen och risken för utveckling av svår njursvikt.

I median var det dagliga vätskeintaget 2,0 liter och urinvolymen 1,9 liter. Urinens osmolalitet var 374 ±104 mosmol/l. Forskarna fann att risken att utveckla svår njursvikt ökade signifikant med sjunkande urin-osmolalitet, dvs vid mer utspädd urin.

För att undersöka hur intaget av rent vatten påverkar risken för njursvikt använde forskarna deltagare som drack 1,0–1,5 liter vatten per dag som referensgrupp. Jämfört med dessa hade både de som drack mindre än 0,5 liter per dag och de som drack mer än 1,5 liter vatten per dag ökad risk att utveckla svår njursvikt. Man fann även ett signifikant samband mellan högt intag av vatten och snabbare progress av njurfunktionsnedsättningen.

Slutsatsen blev följande: För patienter med njursvikt förefaller sambandet mellan intag av rent vatten och progress till njursvikt vara U-format. Såväl lågt som högt intag verkar inte vara gynnsamt vid njursvikt.

Kommentar: Vid polycystisk njursjukdom bidrar vasopressin till tillväxt av njurcystor. Högt vätskeintag och låg urin-osmolalitet leder till minskad frisättning av vasopressin, vilket skulle kunna ge långsammare tillväxt av cystorna. I en undersökning som presenterades på senaste ASN-kongressen (se referat i *Nefromedia* 2022 vol 10 nr 1 sid 6 på www.freseniusmedicalcare.se) randomiserades patienter med cystnjuror till normalt eller högt intag av vätska. Urin-osmolaliteten minskade signifikant i gruppen med högt vätskeintag men det var ingen skillnad i tillväxt av njurcystor mellan de bägge grupperna.

Det finns således inget vetenskapligt stöd för påståendet att patienter med njursjukdom bör dricka mycket.

Wagner S et al. Nephrol Dial Transplant 2022; 37: 730–739.
DOI: <https://doi.org/10.1093/ndt/gfab036>

- Har renal denervering effekt vid resistent hypertoni?
- Nytt försök transplantatera grisnjure. Det finns två Kort rapport Extra att läsa i *Nefromedia* 2022 vol 10 nr 3 sid 8 på www.freseniusmedicalcare.se

Efter 100 år med insulin kan nefropati vid diabetes typ 1 förebyggas effektivt

I år är det 100 år sedan insulinet upptäcktes, men det är först under de senaste decennierna som komplikationerna till diabetes typ 1 har kunnat förebyggas. Beträffande njurkomplikationen har utvecklingen gått från uppgivenhet och ointresse till effektiv förebyggande behandling.

För 100 år sedan var diabetes typ 1 en sjukdom som snabbt ledde till döden. Den kanadensiske fysiologen Frederick Banting (1891–1941) kände till att patologen Paul Langerhans från Tyskland hade beskrivit öar av celler utspridda i bukspottskörteln och att dessa öar sannolikt hade betydelse för kroppens omsättning av glukos. I Toronto ställdes ett laboratorium till Bantings förfo- gande och läkarstudenten Charles Best anställdes som medhjälpare.

Banting och Best utvecklade en metod med vilken de kunde utvinna ett ämne ur de Langerhanska öarna. Det fick namnet insulin, efter *insula*, som betyder ö på latin. Den första injektionen gavs 11 januari 1922 till den 14-årige patienten Leonard Thompson. Hans blodsocker sjönk och ett av medicin- historiens största genombrott var ett faktum. Banting tilldelades Nobelpriset i medicin 1923. Han omkom i en flyg- olycka vid 50 år ålder 1941.

Senkomplikationerna blev uppenbara

När diabetes typ 1 inte längre snabbt ledde till döden blev det snart uppen- bart att sjukdomen gav upphov till svåra komplikationer från t ex ögon, nerver och njurar, främst orsakade av förändringar i blodkärlen. Många patienter blev svårt synskadade redan i unga år till följd av diabetisk retino- pati. Förändringar i större blodkärl ledde till försämrad blodcirkulation i fötterna vilket resulterade i svårläkta sår. Många patienter tvingades till amputation av fot eller underben.

Diabetes typ 1 ledde ofta även till autonom neuropati vilket kunde få svåra följder. Ett exempel är diabetisk gastropares.¹ Den mat patienten åt låg kvar i många timmar i den förlamade magsäcken, tills dess att den kräktes upp. Gastroparesen ledde till malnutri-

tion och gjorde även att behandlingen med måltidsinsulin resulterade i hypo- glykemi eftersom maten inte nådde ut i tarmarna. Autonom neuropati gjorde också att män med diabetes drabbades av sexuell dysfunktion och förlorade förmågan till erektion redan i unga år.

De kvinnor med diabetes typ 1 som lyckades bli gravida födde ofta barn med hög födselvikt, med stor risk för komplikationer i samband med förloss- ningen. Barn till mammor med diabetes typ 1 och dålig metabol kontroll löpte ökad risk att födas med missbildningar.

Nefropati – dödlig men okänd komplikation

Den dödligaste komplikationen var nefropati. Ofta angavs att av dem som drabbades av diabetes typ 1 före puberteten avled 50 % i njursvikt och vid senare debut avled 30 % till följd av diabetesnefropati.

Trots de förödande konsekvenserna förblev den diabetiska njursjukdomen tämligen okänd under lång tid. Som exempel kan boken *Handbok om diabetes* nämnas. En upplaga utgiven tidigt under 1970-talet omfattade cirka 200 sidor text varav bara en halv sida ägnades åt njurkomplikationen. I ett engelsk- språkigt standardverk konstaterades kortfattat att komplikationen förekom. Den enda åtgärd som föreslogs var att sjukhusvårdade patienter borde ha tillgång till en egen toalett eftersom kräkningarna brukade bli svåra.

Riktlinjer för behandling av hypertoni vid diabetes typ 1 saknades och många patienter var rökare. Det fanns medicin- kliniker i Sverige där s-kreatinin inte ingick i de prover som rutinmässigt togs vid diabetespatienternas besök. Tillkomst av hypertoni eller proteinuri medförde sällan någon åtgärd under de första 50 åren med insulin.

Dåliga resultat med dialys

I början av 1970-talet ökade antalet patienter i dialys, men de som accepterades för behandling var unga och friska fränsett njursjukdomen. Frågan om huruvida patienter med diabetes kunde ha nytta av dialys väcktes. "Svaret" på frågan kom i den ansedda tidskriften JAMA, som 1972 publicerade en artikel med titeln: *The Sad Truth About Hemo- dialysis in Diabetic Nephropathy*.² Man beskrev nio patienter med diabetes typ 1 som startats i HD. Mortaliteten efter ett år var 78 % och slutsatsen blev följande: Dialys för patienter med diabetes kan betraktas som en palliativ åtgärd med låg sannolikhet för långsiktig överlev- nad eller förbättrad livskvalitet.

Svårt sjuka och mycket vårdkrävande

Under 1980-talet ökade antalet pati- enter med diabetes inom njursjukvården i Sverige. När dessa patienter nu fick behandling med dialys och inte längre avled av njursvikt fortsatte de övriga diabeteskomplikationerna att förvärras. På njurmedicinska vårdavdelningar och dialysmottagningar vårdades många svårt sjuka diabetespatienter med kom- plicerade vårdbehov och dålig prognos.

Det fanns långvårdskliniker i Sverige som inrättade "ungdomsavdelningar" där bland andra patienter med dia- betes typ 1 sedan barndomen vårdades i livets slutskede. De var blinda och amputerade, de hade haft stroke och hjärtinfarkt, de hade dialysberoende njursvikt – och många av dem hade inte ens uppnått 30 års ålder.

Vad tänkte föräldrarna? De som under många år och med dåtidens förutsätt- ningar skött sitt barns diabetes. Lade de skulden för komplikationerna på sig själva? Hade någon läkare, i sin egen frustration över komplikationerna, sagt att föräldrarna hade misslyckats med att sköta sitt barns behandling?

DCCT och betydelsen av metabol kontroll

Under 70 år diskuterade diabetesexper- ter den metabola kontrollens betydelse för risken att utveckla diabetiska sen- komplikationer. Vid den amerikanska

njurkongressen ASN 1993 presenterades den stora undersökningen *The Diabetes Control and Complications Trial* (DCCT), som slog fast att god metabol kontroll minskar risken för komplikationer vid diabetes typ 1.³

När njursjukvården i världen började behandla patienter med diabetes typ 1 och njursjukdom väcktes intresset både för att förebygga komplikationen och för att förlångsamma progressen till svår njursvikt. Det var sedan länge känt att proteinuri i form av positiv Albustix var liktydigt med nefropati och att tillståndet inte kunde botas. Man sökte därför efter ett potentiellt botbart förstadium.

Vägen till förebyggande behandling

The Lancet publicerade 1982 en studie som visade att förekomst av mikroalbuminuri föregick debuten av klinisk diabetesnefropati.⁴ Samtidigt ökade även förståelsen för sambandet mellan högt blodtryck och utveckling och progress av njursjukdom vid diabetes.

Det största genombrottet kom 1985 när japanska forskare publicerade den banbrytande studien som visade att ACE-hämmaren captopril (T Capoten) minskade proteinuri vid diabetesnefropati.⁵ Undersökningen blev startskottet för den forskning som kom att visa att blockad av renin-angiotensin-systemet (RAS) och aggressiv behandling av hypertoni har njurskyddande effekter vid såväl diabetes som vid andra njursjukdomar.

Bättre prognos vid manifest nefropati

God metabol kontroll och strikt behandling av blodtrycket med RAS-blockad kan således förhindra uppkomsten av nefropati vid diabetes typ 1. Men även för patienter som utvecklade komplikationen har prognosen förbättrats betydligt. Under de första 50 åren med insulin var överlevnaden efter debut av proteinuri bara 5–7 år. GFR kunde således minska med mer än 15 ml/min per år.

Med modern behandling kan njurfunktion bevaras under lång tid. En studie från Danmark omfattade 497 patienter som haft diabetes typ 1 i 30 år och manifest nefropati i åtta år. Under 1990-talet var förlusten av GFR 4 ml/min per år, vilket sjönk till 3,3 ml/min per år under perioden 2000–2010. Det är sannolikt att introduktionen av SGLT2-hämmare kan leda till att njurfunktionen bevaras ännu bättre för patienter med diabetes typ 1 och nefropati.

Endast snabbinsulin fanns tillgängligt

Under de första decennierna fanns insulin endast i ren form, dvs det vi idag kallar snabbinsulin. Det var först under 1950-talet som medel- och långverkande insulin blev tillgängligt. Dåtidens patienter skötte således sin diabetes typ 1 med snabbinsulin och utan möjlighet att kontrollera nivån av blodsocker i hemmet. Att många av dessa tidiga diabetespatienter inte utvecklade allvarliga komplikationer är en gåta.

Viktiga framsteg inom medicin-teknik

Under de första decennierna med insulin saknades således möjligheten att mäta blodsockernivån i hemmet, det skedde endast vid besöken på sjukhus. Det var välkänt att många patienter tog lägre dos insulin än ordinerat för att slippa drabbas av insulinkänningar och att de höjde dosen inför läkarbesöket för att inte "få skäll" av doktorn.

Det var först 1965 som testremsan Dextrostix lanserades och gjorde det möjligt för patienterna att mäta nivån av blodsocker i hemmet. Dextrostix avlästes först visuellt men kompletterades senare med en apparat som gav ett svar i siffror. Utvecklingen har sedan gått snabbt till dagens bärbara sensorer som ger patienten möjlighet att läsa av aktuell blodsockernivå i sin mobiltelefon.

Inga engångssprutor

Under de första decennierna med insulin fanns inga engångsprodukter. Patienterna använde sprutor av glas och metall som de steriliserade genom att koka dem i en kastrull på spisen i köket. Sprutorna var graderade med streck som patienten använde för att beskriva dosen: "Jag tog fem streck".

En viktig medicin-teknisk landvinning var introduktionen av lätthanterliga engångssprutor och insulinpennor. Under senare år har den medicin-tekniska utvecklingen möjliggjort kontinuerlig infusion av insulin, där dosen styrs av en sensor som läser av aktuell nivå av blodsocker.⁶ Detta, i kombination med att läkemedelsindustrins forskning resulterat i allt bättre insulin, har också bidragit till att förbättra den metabola kontrollen och därmed minska risken för njursjukdom och andra komplikationer vid diabetes typ 1.

Transplantation vid diabetes typ 1

För cirka 40 år sedan började allt fler patienter med diabetes typ 1 accepteras för njurtransplantation. Många

utvecklade svåra komplikationer till den immunhämmande behandlingen, som då innefattade höga doser kortison. Mortaliteten var hög, speciellt om den nya njuren förlorades till följd av avstötning, men även vid god funktion i transplantatet var dödligheten i hjärt-kärlsjukdom hög.

I Minneapolis i USA genomfördes de första försöken att bota typ 1-diabetes med transplantation av pankreas 1966 och med transplantation av isolerade ö-celler 1980. Dessa behandlingsformer har dock inte blivit den framgång man hoppades på. Ett problem är att orsaken till diabetes typ 1 ännu är delvis okänd. Man vet att det är en autoimmun process som förstör de insulinproducerande cellerna, men varför immunförsvaret angriper den egna vävnaden är ännu inte klarlagt. Därför finns risken att transplanterade ö-celler förstörs på samma sätt som de nativa ö-cellerna förstördes vid sjukdomens debut.

Ö-celler eller hel pankreas som transplanterats löper risk att drabbas av avstötning och därför krävs immunhämmande behandling, med de biverkningar och risker detta medför. Sannolikt kommer den medicin-tekniska utvecklingen i form av kontinuerlig insulintillförsel styrd av blodsockernivån, dvs artificiell pankreas, att bli så effektiv att transplantation som behandlingsmetod vid diabetes typ 1 kommer att minska i betydelse.

Viktiga team på diabetesmottagningarna

Sammantaget har en lång rad framsteg inom forskning, läkemedelsutveckling och medicin-teknik, tillsammans med kunniga och engagerade medlemmar i teamen på diabetesmottagningarna, lett till att nefropati orsakad av diabetes typ 1 nu minskar som orsak till behov av dialys och transplantation.

För den som är verksam inom njursjukvården idag kan det finnas anledning att reflektera över utvecklingen. För 50 år sedan ansågs dialys vara meningslös vid diabetes och för 25 år sedan var vården hårt belastad av många svårt sjuka patienter med diabetes typ 1 – en diagnos som kommer att vara ovanlig i framtidens njursjukvård.

Nils Grefberg
nils@grefberg.com

Källor: *Se Nefromedia 2022 vol 10 nr 3 sid 8 på: www.freseniusmedicalcare.se*

Kort rapport

Extra

SPYRAL HTN-ON MED: Renal denervering har effekt vid svårbehandlad hypertoni

När renal denervering lanserades 2009 för behandling av resistent hypertoni var entusiasmen stor. Sedan kom studien Symplicity HTN-3 med slutsatsen att effekten var densamma som med placebo. Det negativa resultatet ifrågasattes dock, bland annat eftersom Symplicity HTN-3 delvis var utförd på centra i USA med bristande erfarenhet av att katetrisera njurartärer. Ett problem med ingreppet är att det inte går att mäta om, eller hur mycket, de sympatiska njurnerverna blockerats.

Multicenter-studien SPYRAL HTN-OFF MED är en randomiserad och sham-kontrollerad undersökning som publicerades 2020. Den inkluderade patienter med måttligt förhöjt blodtryck som inte behandlades med antihypertensiva läkemedel eller patienter vars medicinering sattes ut. Studien visade att renal denervering har blodtryckssänkande effekt.

Nyligen publicerades resultaten av SPYRAL HTN-ON MED i *The Lancet*. Undersökningen utfördes vid centra i Australien, Grekland, Japan, Storbritannien, Tyskland, USA och Österrike och inkluderade 80 patienter med resistent hypertoni. Trots behandling med ett, två eller tre antihypertensiva läkemedel var det systoliska blodtrycket mätt på mottagning 150–180 mm Hg och det diastoliska blodtrycket var 90 mm Hg eller högre. Ambulatoriskt systoliskt blodtryck mätt under 24 timmar var 140–170 mm Hg.

Alla deltagare genomgick renal angiografi och i 38 fall genomfördes radiofrekvens-ablation av njurarnas nerver. För 42 deltagare som utgjorde kontrollgrupp utfördes ingen denervering.

Efter 24 och 36 månader var ambulatoriskt blodtryck i den aktiva gruppen lägre än vid studiens start och även lägre vid jämförelse med blodtrycket i kontrollgruppen. Vid ambulatorisk mätning efter 36 månader var föränd-

ringen i systoliskt blodtryck -18,7 mm Hg i den aktiva gruppen och -8,6 mm Hg i kontrollgruppen, dvs en skillnad på 10 mm Hg. Efter 36 månader var ambulatoriskt diastoliskt blodtryck 5,9 mm Hg lägre i den aktiva gruppen jämfört med kontrollgruppen. Antalet läkemedel mot hypertoni var i medeltal 2,13 i gruppen som genomgått renal denervering och 2,55 i kontrollgruppen.

Forskarnas tolkning av fynden blev att renal denervering med radiovågor, vid jämförelse med ett sham-ingrepp, leder till en kliniskt värdefull sänkning av blodtrycket som består under 36 månader, oberoende av medicinering med antihypertensiva läkemedel och utan allvarliga komplikationer.

Kommentar: Förutom renal denervering har tre andra metoder för icke-farmakologisk behandling av hypertoni utvärderats: Elektrisk stimulering av sinus karotikus, mekanisk stimulering av sinus karotikus med MobiusHD samt ROX COUPLER, ett implantat som skapar en anastomos mellan en artär och en ven i ljumsken. Dessa tre metoder har haft begränsad framgång.

Manfoud F et al. Lancet 2022; 399: 1401–1410. DOI: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(22\)00455-X](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(22)00455-X)

Nytt försök transplantera njure från gris pågick i 54 timmar

För cirka 30 år sedan spirade förhoppningarna om att bristen på njurar för transplantation skulle lösas med organ från gen-manipulerade grisar, så kallad xeno-transplantation (*xeno* kommer från grekiska och betyder främmande). Entusiasmen svalnade dock snabbt, bland annat beroende på farhågor om att några av de virus grisar bär på skulle överföras till mottagaren och sedan aktiveras av den immunhämmande behandlingen och leda till att mottagaren drabbades av helt nya och hittills okända sjukdomar.

Ett annat problem är att grisnjuren uppfattas som en främmande vävnad av mottagarens immunsystem, vilket resulterar i hyperakut rejektion. Den bakomliggande mekanismen är att människan har xeno-antikroppar riktade mot antigenet alfa-1,3-galaktosyltransferas i grisens vävnad.

Nu rapporterar forskare från New York om ett nytt försök med xeno-

transplantation. Grisar som genom genetisk manipulation med så kallad knock out-teknik saknade antigenet alfa-1,3-galaktosyltransferas användes som donatorer.

I den nu publicerade rapporten skildras hur njurar från gen-modifierade grisar transplanterades till två hjärndöda patienter som vårdades i respirator på IVA.

Efter operationen genomfördes njurbiopsier och njurfunktionen följdes med mätning av eGFR och urinvolym. Förloppet följdes under 54 timmar.

I båda fallen började den transplanterade grisnjuren producera urin när blodcirkulationen återställdes. S-kreatinin sjönk och mätning av eGFR visade att patienternas njurfunktion ökade. Njurbiopsier som utfördes efter 6, 24, 48 och 54 timmar visade inga tecken till hyperakut eller antikropps-medierad rejektion.

Slutsatsen blev att genetiskt modifierade njurar från gris förblev livskraftiga och fungerande i hjärndöda mottagare under 54 timmar utan tecken på hyperakut rejektion.

Montgomery R A et al. N Engl J Med 2022; 386: 1889–1898. DOI: [10.1056/NEJMoa2120238](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2120238)

Källor: Insulin 100 år

- Nilsson P H. J Diabetes Complications 1996; 10: 113–122. DOI: [10.1016/1056-8727\(96\)00001-3](https://doi.org/10.1016/1056-8727(96)00001-3)*
- Ghavamian M et al. JAMA 1972; 222: 1386–1389. DOI: [10.1001/jama.1972.03210110026007](https://doi.org/10.1001/jama.1972.03210110026007)*
- The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. N Engl J Med 1993; 329: 977–986. DOI: [10.1056/NEJM199309303291401](https://doi.org/10.1056/NEJM199309303291401)*
- Viberti C C et al. Lancet 1982; 319: 1430–1432. DOI: [10.1016/s0140-6736\(82\)92450-3](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(82)92450-3)*
- Taguma Y et al. N Engl J Med 1985; 313: 1617–1620. DOI: [10.1056/NEJM198512263132601](https://doi.org/10.1056/NEJM198512263132601)*
- Sperling M, Laffel L. N Engl J Med 2022; 386: 1155–1164. DOI: [10.1056/NEJMcp2112175](https://doi.org/10.1056/NEJMcp2112175)*

Fortsättning: ERA 2022

Informationen om preventivmedel

Många njurmedicinare brister i informationen om preventivmedel till kvinnor med njursvikt, ofta på grund av att man inte frågar om detta. Det är viktigt att påminna om att alla yngre kvinnor med njursvikt kan bli gravida, även kvinnor i dialys. Därför bör diskussionen om preventivmedel alltid ingå i information om konsekvenser av njursjukdom.

En genomgång av en stor grupp dialyspatienter i London visade att 122 kvinnor var i åldern 18–40 år. Knappt 50 % av dem hade regelbundna menstruationer, men endast 22 % använde preventivmedel. Av kvinnor som var i dialys uppgav 15 % att de hade försökt bli gravida.

Oplanerade graviditeter hos kvinnor i dialys innebär ofta medicinska problem med ökad risk för komplikationer. Kvinnor med kronisk njursjukdom har lägre hormonnivåer, särskilt om de tidigare fått behandling med immunsuppression såsom cyklofosfamid. Många kvinnor med kronisk njursjukdom har behandling med RAS-blockad i form av ACE-hämmare eller angiotensinreceptor-blockerare (ARB). Dessa preparat bör sättas ut hos kvinnor som planerar gravitet och hos de som blir gravida bör preparaten sättas ut snarast. Dock visar nya studier att det troligen inte är RAS-blockaden under den första trimestern som ökar risken för missbildningar hos barnet, utan blodtryckskontrollen i sig.

Hypertoni kan ge missbildningar

Svår hypertoni i första trimestern har samband med risk för kongenitala missbildningar, vilket behandling med ACE-hämmare inte har. Vid graviditetsönskan rekommenderar man nu att fortsätta med ACE-hämmare eller ARB fram till graviditeten är känd.

Immunsuppressiva läkemedel såsom mykofenolsyra bör avslutas mer än sex veckor före konception och ersättas med steroider och azatioprin. Cyklofosfamid bör avbrytas mer än sex månader före konception och kan ersättas med cyklosporin, takrolimus och i vissa fall azatioprin. Rituximab bör också avslutas fyra månader före graviditet. Mediciner som kan sättas in under graviditet är t ex hydroxyklorokin (T Plaquenil) hos patienter med SLE-nefrit, eftersom

läkemedlet minskar risken för hjärtbiverkningar. Alla kvinnor med kronisk njursjukdom och graviditet bör behandlas med aspirin 75 eller 150 mg per dag för att minska risken för preeklampsi. Många behandlas också med T Levaxin och folsyra. Behandling av hypertoni och diabetes bör optimeras. Behandling med prednisolon, kalcineurin-inhibitorer (t ex cyklosporin) och azatioprin kan fortsätta. Blodtrycksbehandlingen optimeras vanligen med labetalol (T Trandate) i kombination med andra läkemedel i samråd med obstetiker.

Graviditet och transplantation

En annan fråga som ofta diskuteras är om en kvinna med njursvikt bör vänta med att bli gravid tills hon blivit njurtransplanterad och njurfunktionen därmed blivit mycket bättre. Dock kan många kvinnor ha relativt kraftigt nedsatt njurfunktion under lång tid, vilket kan innebära att när de väl transplanteras är de inte längre i fertil ålder. För patienter med en systemsjukdom bör de vara i stabil remission under minst sex månader innan de blir gravida.

En studie från England ingick 159 kvinnor med kronisk njursjukdom stadium 3–5 som genomgått 178 graviditeter. Av patienterna hade 47 % njursvikt stadium 3A (eGFR 45–59 ml/min), 38 % var i stadium 3B (eGFR 30–44 ml/min) och 15 % var i stadium 4–5 (eGFR lägre än 30 ml/min). Medianvärdet för kreatinin före graviditet var 140 µmol/l (mellan 104 och 457 µmol/l), 79 % hade hypertoni och 24 % hade ett fungerande njurtransplantat. Av kvinnorna födde 98 % levande barn och 56 % födde före vecka 37 och 26 % födde före graviditetsvecka 34. Drygt en tredjedel av de nyfödda barnen behövde neonatal intensivvård. En riskfaktor för födsel före graviditetsvecka 34 var hypertoni. Om patienten dessutom hade mindre än 10 % minskning av plasma-kreatinin under graviditeten, ökade risken för tidig födsel ännu mer.

Risken för att föda barn med en födelsevikt mindre än den 10:e percentilen ökade för kvinnor med dygnsalbuminuri över 1 gram, vilket var av större betydelse än graden av kronisk njursvikt. Under graviditeten startade 3 % av kvinnorna med dialys och ett år efter partus hade 46 % förlorat minst 25 % av njurfunktionen eller hade behov av dialys. Detta var vanligare vid njursvikt stadium 4–5 före graviditet. Inom ett år efter partus hade 7 % startat med

dialys. eGFR i median före graviditeten var 24 ml/min och mediantiden till start av dialys var 39 veckor post partum.

De faktorer som starkast predikerade för sjunkande njurfunktion efter graviditet var hypertoni, högt urinalbumin och mindre än 10 % minskning av plasma-kreatinin under graviditeten. För en kvinna med njursvikt stadium 3A förkortas tiden till start av dialys med 1,7 år, kvinnor i stadium 3B har förkortad tid till behov av dialys med 2,1 år och för kvinnor i stadium 4–5 förkortas tiden till start av dialys med 4,9 år. Transplanterade kvinnor förlorade cirka 4,5 år med fungerande transplantat.

Kvinnor med preeklampsi utvecklar stigande proteinuri, förvärrad hypertoni, minskad njurfunktion och barnet blir ofta tillväxthämmat. Vid allvarlig njursvikt kan dialys övervägas, vanligen i form av daglig HD.

App för screening av njursjukdom

I den prospektiva randomiserade studien THOMAS undersöktes två olika strategier för tidig upptäckt och behandling av kronisk njursjukdom. Hittills har screening endast använts i begränsad omfattning för patienter med diabetes, hypertoni och kardiovaskulär sjukdom, men stora grupper individer med dessa sjukdomar genomgår inte screening för albuminuri. Detta bidrar till att kronisk njursvikt ofta upptäcks sent – när njurfunktionen redan är kraftigt påverkad, vilket i sin tur begränsar möjligheterna till preventiva åtgärder. En möjlighet att tidigt upptäcka kronisk njursjukdom är att screena personer för förekomst av albuminuri, som också är en stark riskfaktor för progress av kronisk njursjukdom.

Hypotesen i THOMAS-studien var att screening för albuminuri i den allmänna befolkningen kan möjliggöra tidig upptäckt av kronisk njursjukdom och därmed också insättande av tidiga åtgärder.

Den specifika målsättningen var att undersöka värdet av screening i den allmänna befolkningen. Deltagarna randomiserades till två olika screeningmetoder. Studien genomfördes i Nederländerna och totalt inbjöds drygt 15 000 personer mellan 45 och 80 års ålder att delta i studien. De randomiserades till att antingen mäta albuminuri på vanligt sätt med urinsamling eller med en

eHÅLSA-metod baserad på en app. De patienter som hade albuminuri över 3 mg/mmol i två tester erbjöds därefter ett besök på en sjuksköterskemottagning där man mätte BMI, blodtryck, blodfetter, blodsocker och eGFR. De personer som hade patologiska fynd vid denna undersökning remitterades i steg tre till allmänläkare för uppföljning.

Traditionell mätning

De personer som randomiserades till traditionell mätning av urinalbumin fick ett rör hemskickat med en speciell polymer för mätning av albumin och kreatinin i urinen. Röret skickades därefter till studieledningen via post. De som randomiserades till eHÅLSA-metoden laddade ned en app i sin smartphone och använde en urinsticka. Genom en färganalys kunde patientens smartphone ge besked om förekomst av albuminuri eller ej.

Det första effektmåttet för studien var andel personer i den allmänna befolkningen som valde att delta i undersökningen. Med den klassiska metoden valde 59 % att delta och det var ingen större skillnad mellan män och kvinnor. Något fler i den högre åldersgruppen valde att delta jämfört med yngre. Med eHÅLSA-metoden valde 44 % att delta med små skillnader mellan könen. Däremot var det fler yngre som valde att delta om de erbjöds detta alternativ.

Totalt inbjöds 7 552 personer att delta i den traditionella metoden och 7 522 personer att delta med eHÅLSA-metoden. Med den klassiska metoden var 5,3 % av testerna positiva och med upprepat prov fastställdes att 3,3 % av individerna hade ökad albuminuri. Med eHÅLSA-metoden hade 13 % positiv urintesterna i första steget och förhöjd albuminuri fastställdes hos 5,1 %. Studien visade också att 91 % av de som genomgick klassisk testning hade "sann" albuminuri i steg två, medan motsvarande siffra för eHÅLSA-metoden endast var 37 %. Detta innebär att specificiteten för eHÅLSA-metoden var för låg.

Man fann också att hos 62 % av personerna som hade albuminuri mätt med den klassiska metoden, var albuminuri tidigare inte känd. Nyupptäckt albuminuri fann man också hos 35 % av dem med högt blodtryck, 25 % av individer med högt kolesterol, 20 % vid typ 2-diabetes och hos 22 % av personer med nedsatt njurfunktion och eGFR

lägre än 60 ml/min. Dock fann man att endast 57 % av dem som remitterades till husläkare infann sig till besöket. Av de personer som kom till ett sådant besök fick 59 % råd om förändrade levnadsvanor och 37 % fick farmakologisk behandling. Avslutningsvis bedömde man att screening för albuminuri i den allmänna befolkningen är kostnads-effektiv mätt som kvalitetsjusterade levnadsår (QALY).

Sammanfattningsvis konstaterades att detta är den första stora prospektiva studie av albuminuri i den allmänna befolkningen. Den eHÅLSA-app man använt medförde ett lågt deltagande och metoden behöver utvecklas för att bli mer specifik. Med den klassiska metoden påvisades albuminuri på ett säkrare sätt. Screening av den allmänna befolkningen för albuminuri bör övervägas, men ytterligare studier behövs för att säkert fastställa effekten. En nederländsk studie har nyligen beviljats 10 miljoner euro i forskningsstöd för att genomföra en ny större studie av förekomst av njursjukdom i den allmänna befolkningen.

DIAMOND-studien stukades av pandemin

Under sessionen "Late breaking clinical trials" presenterades resultat från DIAMOND-studien med fokus på subgruppen av patienterna med eGFR under 60 ml/min/1,73 m². Syftet med undersökningen var att studera effekterna av kaliumbindaren patiomer (Pulver Veltassa) på patienter med hjärtsvikt med sänkt ejektionsfraktion (HFrEF) och hyperkalemi med serumkalium över 5,0 mmol/l. Studien var primärt en hjärtsviktsstudie men nästan 50 % av patienterna hade eGFR under 60 ml/min. eGFR under 30 ml/min var ett exklusionskriterium.

När studien planerades och startade hade man "hårda" kliniska utfallsmått och ville undersöka om patiomer kunde minska risken för kardiovaskulär död eller sjukhusvård jämfört med placebo. På grund av pandemin försvårades rekryteringen och fler än beräknat avbröt studien. Tyvärr ledde detta till att man reviderade utfallsmåtten och i stället primärt studerade effekterna på serumkalium. Studien hade ett ovanligt upplägg; "withdrawal design", där alla patienter under run in-fasen fick behandling med patiomer samtidigt som hjärtsviktsbehandlingen optimerades. Därefter randomiserades 878 deltagare till antingen placebo, dvs

"withdrawal" av patiomer, eller fortsatt behandling med patiomer.

Noterbart var att 85 % av patienterna under run in-fasen uppnådde rekommenderade måldoser av RAAS-inhibitorer, vilket är en relativt hög andel. Efter randomisering steg serumkalium som förväntat i placebogruppen medan nivån var väsentligen oförändrad i patiomer-gruppen, vilket resulterade i en signifikant skillnad i serumkalium mellan grupperna. Skillnaden i serumkalium mellan behandlingsgrupperna var signifikant mer uttalad hos patienterna med lägre GFR. Dessutom minskade behandling med patiomer risken för hyperkalemi (s-kalium över 5,5 mmol/l) och för dosreduktion av mineralkortikoidreceptor-antagonister, med 35–40 %. Patiomer hade få biverkningar men risken för hypokalemi var ökad jämfört med placebo.

Resultaten av studien var ganska väntade och det är bara att beklaga att man inte lyckades inkludera tillräckligt många patienter för att kunna utvärdera effekterna på kliniskt viktiga händelser. Det kanske viktigaste fyndet var att patiomer möjliggjorde att fler patienter med HFrEF kunde få adekvat behandling med mineralkortikoidreceptor-antagonister.

Påverkades resultaten i DAPA-CKD av dosen ACE-hämmare och ARB?

Nya resultat presenterade från DAPA-CKD-studien, som vid det här laget bör vara bekant för de flesta av läsarna. I korthet visade originalstudien att SGLT2-hämmaren dapagliflozin (T Forxiga, T Qtern, T Xigduo) minskade risken för njursvikt hos patienter med kronisk njursjukdom och ökad albuminuri, oavsett om de hade typ 2-diabetes eller inte. I DAPA-CKD skulle alla patienter vid randomiseringstillfället stå på en stabil, maximalt tolererad dos av antingen ACE-hämmare eller ARB som grundbehandling.

Resultaten från DAPA-CKD har i viss mån ifrågasatts eftersom alla patienter inte medicinerades med fulldos av ACE-hämmare eller ARB. Man skulle kunna tro att den renoprotektiva effekten av dapagliflozin var mindre hos de patienter som verkligen stod på maximala doser.

I den aktuella post hoc-analysen delades patienterna upp i fyra kategorier: de med maximal måldos av ACE-hämmare

eller ARB (29 % av alla patienter), de med mer än 50 % men mindre än 100 % av måldos (43 %), de med 0 % till under 50 % av måldos (25 %), och de som inte medicinerade med ACE-hämmare eller ARB (3 %).

Resultaten visade att de reno- och kardio-protektiva effekterna av dapagliflozin inte skiljde sig åt mellan dessa grupper. Även den bromsande effekten av dapagliflozin på GFR-förlust var oberoende av doseringen av ACE-hämmare eller ARB.

Konklusionen blev att dapagliflozin, hos patienter med kronisk njursjukdom, har kardio-renala skyddseffekter oavsett underliggande dosering av ACE-hämmare eller ARB.

Nya teorier om orsakerna till minimal change-nefropati

En njurpatolog från Harvard Medical School i USA höll en intressant föreläsning om patofysiologin vid minimal change-nefropati, den vanligaste orsaken till nefrotiskt syndrom hos barn och unga vuxna.

Nya spännande resultat presenterades (se Watts AJB et al, J Am Soc Nephrol. 2022; 33: 238–252). Den gängse teorin om sjukdomens uppkomst är att dysfunktionella T-celler producerar en permeabilitetsfaktor som ökar genomsläppligheten för större molekyler i glomerulära kapillärer, vilket leder till nefrotiskt syndrom. Man har dock aldrig lyckats identifiera denna permeabilitetsfaktor.

Med immunfluorescens har föredragshållaren kunnat påvisa färgning för IgG i podocyter från cirka 60 % av alla patienter med aktiv minimal change-nefropati. Med olika tekniker har man kunnat se att IgG co-lokaliserar med proteinet nefrin, som utgör en viktig del av slit-membranet som löper mellan podocyternas fotutskott. Fynden är förenliga med en autoimmun mekanism där patienten bildar auto-antikroppar (IgG) mot nefrin, vilket leder till skada på podocyternas slit-membran och höggradig proteinuri.

Att skador på nefrin kan leda till nefrotiskt syndrom är känt sedan slutet av 1990-talet då man kunde fastställa att mutationer i genen som kodar för nefrin orsakade medfött nefrotiskt syndrom.

Föredragshållarens forskargrupp gick vidare med att mäta anti-nefrin-anti-

kroppar i blodet hos patienter med minimal change-nefropati och nefrotiskt syndrom. Cirka 30 % hade klart förhöjda nivåer av antikroppar mot nefrin. Dessutom kunde man se ett tydligt samband mellan antikropps nivåerna i blodet och sjukdomsaktivitet. När sjukdomen behandlades och gick i remission sjönk antikropps nivåerna och vid recidiv ökade de.

Sammantaget är fynden väl förenliga med en autoimmun patogenes och antikroppsmedierad skada på podocyter hos en hög andel av patienterna med minimal change-nefropati.

Kanske kommer vi i framtiden, på patienter med nefrotiskt syndrom, att mäta anti-nefrin-antikroppar i klinisk vardag och få samma vägledning som vi idag får av att analysera antikroppar mot PLA₂-receptorn.

Bikarbonat till njurtransplanterade

I flera tidigare studier och i meta-analyser har effekter av behandling med alkali, t ex bikarbonat, studerats hos patienter med kronisk njursvikt. Sammantaget indikerar dessa studier att njurfunktionen bevaras bättre om patienter med njursvikt behandlas med bikarbonat. Även risken för progress till njursvikt förefaller minska hos patienter med njursjukdom som behandlats med bikarbonat. Motsvarande studier har tidigare inte utförts på patienter som njurtransplanterats. Det finns dock andra studier som visar att en hög andel, 12–58 % av njurtransplanterade patienter har laboratoriemässiga tecken till metabolisk acidosis vid ett eGFR mellan 50 och 66 ml/min. Detta uppträder således vid njurfunktionsnivåer där metabolisk acidosis inte är vanligt hos icke njurtransplanterade patienter.

I en prövar-initierad prospektiv placebokontrollerad studie från Schweiz ingick patienter som genomgått njurtransplantation och haft stabil njurfunktion de senaste sex månaderna. eGFR var mellan 15 och 89 ml/min och standardbikarbonat var lägre än 22 mmol/l. De randomiserades till bikarbonat 1,5–4,5 gram per dygn eller till placebo. Uppföljningstiden var två år och det primära effektmåttet var förändring i eGFR efter två år.

I studien ingick 242 patienter som antingen fick natriumbikarbonat eller placebo. Patienterna kontrollerades i samband med rutinåterbesök på

transplantationsmottagning var tredje månad. Resultatet visade att förändringen i eGFR efter två års behandling var densamma hos patienter som behandlades med natriumbikarbonat jämfört med de som fick placebo, trots att nivån av standardbikarbonat var signifikant högre bland dem som fick natriumbikarbonat. Det sistnämnda indikerar god följsamhet till respektive behandling. Dessutom gjordes en lång rad olika subgruppsanalyser för att se om behandlingen skulle ha en bättre effekt i några specifika patientgrupper, men man fann inte heller här några skillnader.

Man sammanfattade att behandling med natriumbikarbonat under två år inte bevarade njurfunktionen bättre än placebo hos vuxna njurtransplanterade patienter, trots förekomst av metabolisk acidosis före studien start.

Nya behandlingar vid SLE-nefrit

Tidigare talade man ofta om induktionsbehandling och underhållsbehandling av patienter med SLE-nefrit och menade då att vissa läkemedel ges som induktion vid akut SLE-nefrit och att andra läkemedel används i underhållsbehandlingen. Numera startar många patienter med samma läkemedel som sedan ingår i underhållsbehandlingen och i framtiden kan det bli alltmer så. I stället talar man nu om initial behandling för att bromsa den akuta inflammationen och efterföljande behandling för att bevara njurfunktion så länge som möjligt.

I behandlingskonceptet ingår åtgärder för att snabbt få kontroll på SLE-sjukdomen med initial immunsuppressiv behandling, för att komma över i en fas med efterföljande immunsuppression. Detta kombineras med annan njurskyddande behandling, profylax mot akut njursvikt, god blodtryckskontroll och åtgärder för att nå maximal effektivitet av läkemedel samtidigt som biverkningsriskerna minimeras.

De nya behandlingalternativ som diskuterades vid ett symposium på ERA 2022 var belimumab (Inf Benlysta) som långtidsbehandling i kombination med steroider i låg dos och mykofenolsyra. Ett annat alternativ är initial behandling med voclosporin i kombination med steroider i låg dos och mykofenolsyra i sjunkande doser. Voclosporin är en ny kalcineurin-hämmare som inte marknadsförs i Sverige men som sannolikt kommer att godkännas i Europa på

under 2022. Ytterligare ett alternativ är obinutuzumab (Inf Gazyvaro) som är en mer potent B-cells-hämmare än rituximab och som ges som infusion i kombination med steroider och mykofenolsyra. För denna behandling saknas dock långtidsdata. Därutöver prövas interferon-hämmare vid SLE-nefrit.

Belimumab ges som en infusion i specifika tidsintervall och påverkar B-celler genom anti-BAFF. Det har visats minska sjukdomsaktiviteten och antalet recidiv vid SLE samt förlångsammars minskningen av GFR. Belimumab är ett alternativ vid SLE-nefrit WHO klass 4 och 5, men har sannolikt mindre effekt hos patienter med höggradig proteinuri.

På symposiet rekommenderade man, om kostnaden inte är ett problem, belimumab till alla patienter vid start av behandling, men annars som ett alternativ vid recidiv av SLE-nefrit.

Nytt behandlingsalternativ

Ett annat nytt behandlingsalternativ är voclosporin i tablettform, med effekter på T-celler och som därutöver har anti-proteinurisk effekt via påverkan på podocyter i glomeruli. Preparatet minskar proteinuri men information saknas ännu om effekt vid sjukdomsrecidiv och långtidseffekter på njurfunktionen. Voclosporin kan vara ett alternativ vid recidiv av SLE-nefrit hos patienter med ökad proteinuri och till patienter med SLE-nefrit WHO klass 5.

Obinutuzumab är en antikropp mot CD 20 som är mer potent än rituximab för att minska antalet B-celler. Preparatet ges som en infusion med bestämda tidsintervall. Antiproteinurisk effekt har noterats efter sex månader liksom bibehållen njurfunktion efter två års behandling. Biomarkörer för SLE såsom autoantikroppar och komplementfaktorer, minskar under behandling med obinutuzumab, men ingen information finns ännu om effekten vid recidiv av SLE-nefrit. Obinutuzumab kan vara ett alternativ vid proliferativ SLE-nefrit (WHO klass 3–5) och hos patienter med ökad proteinuri. Man betonade också betydelsen av samtidig njurskyddande behandling med RAAS-blockad samt behandling med SGLT2-hämmare, även om säkra data ännu saknas.

Studien WIN-Lupus presenterades

Vid SLE-symposiet presenterades även data från studien WIN-Lupus som pågick under 10 år i Frankrike.

Patienter med SLE-nefrit som haft underhållsbehandling med immunsuppression under 2–3 år, i kombination med hydroxyklorokin och som varit i stabil remission under minst ett år, randomiserades till att antingen fortsätta med mykofenolsyra eller azatioprin under ytterligare två år eller till att trappa ut behandlingen under tre månader.

Patienterna följdes under ytterligare två år. Det primära effektmåttet var recidiv av SLE-nefrit och bland de sekundära måtten ingick svåra renala eller extrarenala recidiv av SLE, förändring av njurfunktion, sjukdomsaktivitet, biverkningar och livskvalitet. Den övergripande målsättningen med studien var att undersöka om man kan minska läkemedelsbiverkningar, t ex infektioner, med förkortad immunsuppressiv behandling.

Totalt inkluderades 96 patienter med SLE-nefrit, som haft immunsuppressiv behandling i 2–3 år och som varit i remission i ytterligare minst ett år, varav 48 fick fortsatt behandling med mykofenolsyra eller azatioprin medan 48 patienter trappade ut behandlingen under tre månader.

Den senaste analysen

I den senaste analysen ingick 40 patienter med fortsatt immunsuppression och 44 patienter som avbröt behandlingen. Åldern var cirka 37 år i medeltal, drygt 80 % var kvinnor och patienterna hade haft sin SLE-sjukdom i 8–9 år. Majoriteten i bägge grupperna hade initialt fått lågdos intravenöst cyklofosfamid (Euro lupus-regim) och resterande patienter hade fått standardbehandling med mykofenolsyra.

Som underhållsterapi hade 75–80 % mykofenolsyra och cirka 20–25 % hade azatioprin. Serum-kreatinin var cirka 70 $\mu\text{mol/l}$ i bägge grupperna med eGFR mellan 95 och 100 ml/min. Graden av albuminuri var låg, cirka 55–60 % hade anti-DNA-antikroppar och 10 % hade låga C3-värden.

Det var inga signifikanta skillnader i värden mellan den grupp som randomiserades till att fortsätta behandling med immunsuppression jämfört med den grupp som randomiserades till att trappa ut behandlingen.

Det primära effektmåttet, recidiv av SLE-nefrit, noterades hos 13 % av patienterna som fortsatte med

immunsuppression jämfört med hos 27 % av dem som avbröt behandlingen. Skillnaden var dock inte statistiskt signifikant, möjligen beroende på för låg statistisk power i studien. Recidiv av svår SLE-nefrit fann man hos 13 % med fortsatt immunsuppression jämfört med hos 32 % av dem som avbröt behandlingen. Denna skillnad var statistiskt säkerställd.

Det var inga skillnader i biverkningar mellan grupperna och inte heller några skillnader i sjukdomsaktivitet, njurfunktion eller livskvalitet. Patienter med recidiv av SLE-nefrit hade vid start av studien mer albuminuri, lägre serum-albumin, lägre Hb och lägre C3-nivåer.

Man sammanfattade att WIN-lupus är den första randomiserade studien som belyser utsättande av immunsuppression vid SLE-nefrit. Patienter som randomiserades till att avbryta immunsuppressionen hade högre risk för allvarliga SLE-recidiv jämfört med de som fortsatte med immunsuppression. Ett viktigt budskap var att majoriteten av patienterna som avbröt behandling inte hade några recidiv.

Således kvarstår att finna markörer som identifierar patienter hos vilka den immunsuppressiva behandlingen kan utsättas efter 2–3 år.

Vid den efterföljande diskussionen betonades att en ny njurbiopsi innan utsättande av behandling sannolikt hade varit av värde och möjligen indikerat att den immunsuppressiva terapin borde ha fortsatt hos en del patienter som randomiserats till avbrytande. På så sätt och i kombination med nya biomarkörer, kan man möjligen identifiera patienter med SLE-nefrit för vilka immunsuppressionen kan sättas ut.

Vaskulit med eller utan ANCA jämfördes

ANCA är en biomarkör för vaskulit med njurengagemang. Vaskulit med crescent-nefrit kan dock också påvisas hos patienter som är ANCA-negativa. I en studie jämfördes den kliniska bilden, biopsifynden och de kliniska resultaten hos patienter med ANCA-positiv respektive ANCA-negativ systemisk vaskulit med njurengagemang.

Tidigare studier har också visat att nivån av ANCA inte alltid är associerad med den kliniska sjukdomsbilden och heller inte alltid till sjukdomens svårighetsgrad.

I en retrospektiv analys från England följde man patienter med ANCA-positiv eller ANCA-negativ systemisk vaskulit med njurengagemang åren 2006–2016 fram till 2021. Alla patienter hade "pauci-immun" glomerulonefrit. Det primära effektmåttet i jämförelsen var den kliniska bilden, histopatologiska fynd, kliniskt utfall och mortalitet.

I studien inkluderades 146 patienter som nyligen diagnostiserats med vaskulit med njurengagemang varav 32 var ANCA-negativa och 114 var ANCA-positiva, antingen med PR₃-ANCA eller MPO-ANCA. ANCA-positiva patienter var signifikant äldre, men det var ingen skillnad i könsfördelning eller njurfunktion vid insjuknandet. Samma andel patienter hade njur- respektive lungengagemang, men fler ANCA-positiva patienter hade öron-näsa-halsengagemang än de ANCA-negativa.

ANCA-negativa patienter var mestadels män med lägre ålder och med lägre eGFR och färre extrarenala organengagemang än de ANCA-positiva. Det var inga skillnader i den histopatologiska bilden vid njurbiopsi mellan ANCA-positiva och ANCA-negativa patienter. ANCA-positiva patienter hade dock en högre andel normala glomeruli än ANCA-negativa patienter.

Högre risk för mortalitet

Vad beträffar de kliniska resultaten fann man att risken för mortalitet var tre gånger högre för ANCA-negativa patienter jämfört med ANCA-positiva patienter. Risken för utveckling av terminal njursvikt var fem gånger högre för ANCA-negativa patienter. Det var ingen skillnad i tid till remission, men risken för recidiv var signifikant högre bland ANCA-positiva patienter, detta trots att ANCA-negativa och ANCA-positiva patienter fick liknande induktionsbehandling med cyklofosamid eller rituximab och liknande underhållsbehandling.

Man sammanfattade att ANCA-negativa patienter var yngre, hade färre extrarenala manifestationer och högre risk för njursjukdom med en femfaldigt ökad risk för terminal njursvikt. Frånvaro av positiv ANCA-serologi ska inte medföra förändrad behandling och kliniska studier behövs för att öka förståelsen om skillnader mellan ANCA-positiva och ANCA-negativa patienter med systemisk vaskulit och njurengagemang.