

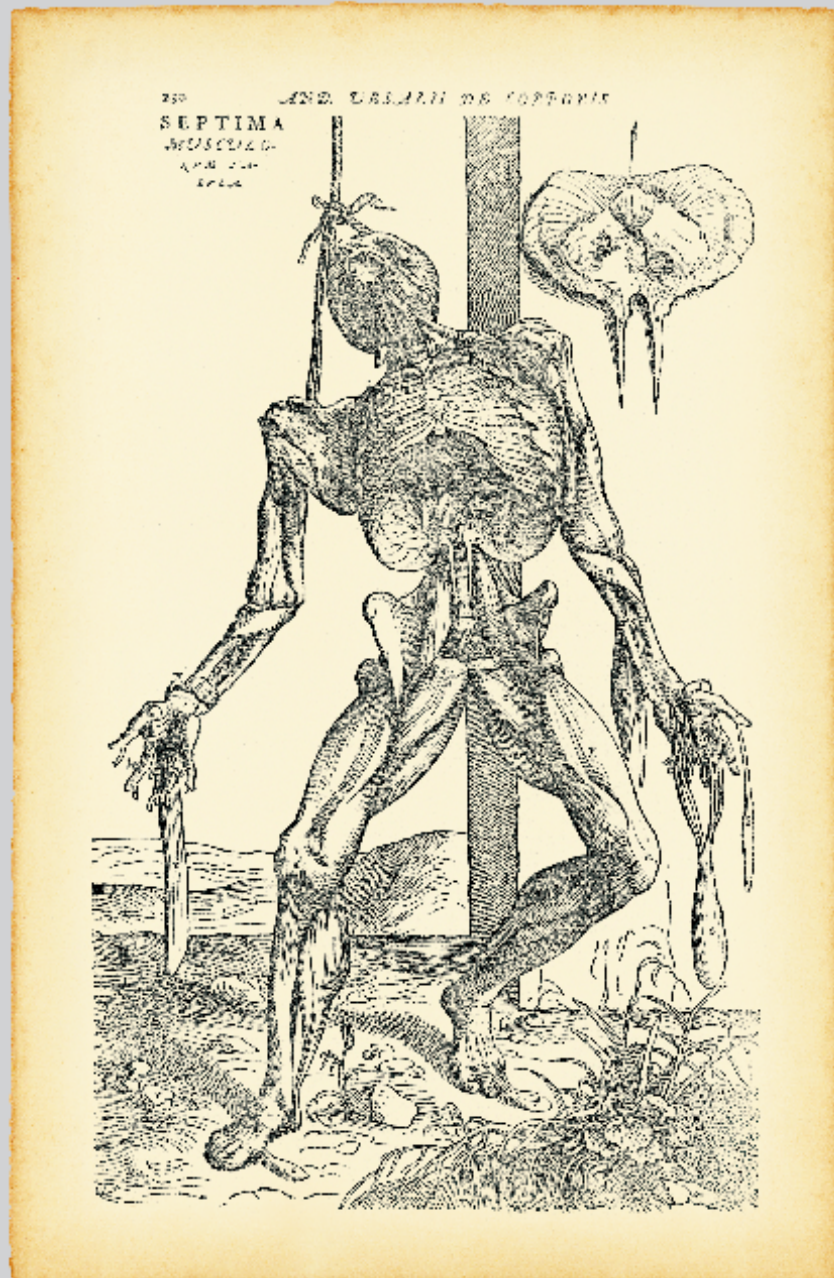
NEFROMEDIA

Vol 7

2016

Nr 4

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



Rapport från ASN-kongressen ♦ Tandlossning och progress av njursvikt
Bör vi ge statiner till dialyspatienter? ♦ Frekvent HD gav lägre mortalitet
Långtidsuppföljning av njurdonatorer ♦ Tidig eller sen start av dialys på IVA?

American Society of Nephrology höll sin 50:e vetenskapliga kongress

På årets amerikanska njurkongress presenterades bland annat nyheter om behandling av myelomnjure, diagnostik av idiopatisk membranös nefropati och effekten av folsyra på progresstakten vid kronisk njursvikt. Gregor Guron och Stefan Jacobson rapporterar från mötet i Chicago.

Vid årets möte med American Society of Nephrology (ASN) firades och uppmärksammades att detta var det 50:e vetenskapliga mötet. Antalet medlemmar och deltagare vid konferensen har ökat och i år deltog knappt 15 000 personer vid mötet. Det allmänna intrycket var att det inte var några stora genombrott i behandlingen av någon specifik sjukdom, men att kunskapen om patogenes och patofysiologi för många sjukdomstillstånd ökar. Ett bra exempel på det är att kunskapen om idiopatisk membranös nefropati ökat de senaste åren, både vad det gäller uppkomstmekanismer och hur behandlingen kan styras.

Kunskap om komplementsystemet

Även kunskapen om komplementsystemets betydelse vid njursjukdom har ökat och vi kan i framtiden komma att se nya, specifika och effektiva komplementhämmare och andra läkemedel som på olika sätt interfererar med komplementsystemet i den dagliga vården

av njursjuka patienter. De som trodde sig kunna glömma hur det invecklade komplementsystemet fungerar kan således behöva fräscha upp sina kunskaper.

Nytt om myelomnjure

Patienter med multipelt myelom har hög risk att drabbas av akut njursvikt, bland annat på grund av att fria lätta kedjor bildar cylindrar som fastnar i njurens tubuli. Överlevnaden vid akut myelom hänger nära samman med om behandlingen av akut njursvikt lyckas.

På senare år har en ny typ av högpermeabelt dialysmembran använts som kan avskilja större proteiner än de konventionella högpermeabla membranerna och därigenom till viss del också eliminera fria lätta kedjor. Några retrospektiva studier har visat positiva resultat men hittills har man saknat kontrollerade randomiserade studier.

Vid årets möte presenterades två studier, en från Frankrike och en från England, vilka patienter med akut myelom randomiserats till intensiv HD-behandling, antingen med konventionella högpermeabla dialysmembran eller med de nyare membranerna. I den franska studien ingick 98 patienter som utöver sedvanlig behandling med cytostatika och kortison också fick dialys under fem timmar åtta gånger under de första tio dagarna, därefter var tredje dag med endera membrantypen.

Studien visade ingen skillnad i dialysberoende efter tre månader, men efter sex månader kunde 60 % av patienterna som fick den extra högpermeabla dialysbehandlingen avsluta sin dialys jämfört med 38 % i gruppen patienter som fick konventionell högpermeabel HD.

I den engelska studien randomiserades 90 patienter till endera behandlingen enligt ovan och de följdes under två år.

I denna studie fann man emellertid inte att den nyare formen av extra högpermeabel dialys gav bättre behandlingsresultat. Dock fann man att de patienter som återfick sin njurfunktion och blev oberoende av dialys hade markant bättre överlevnad efter två år än de som fortfarande var dialysberoende. Frågan om nyttan av denna nya extra högpermeabla behandlingsform är således fortfarande obesvarad.

Kan folsyra bromsa njursvikt?

I en kontrollerad och randomiserad dubbel-blind studie från Kina ingick drygt 15 000 patienter med ett eGFR över 30 ml/min, vilka antingen fick behandling med 10 mg enalapril i kombination med 0,8 mg folsyra (7 545 patienter) eller endast 10 mg enalapril (7 559 patienter). Det primära effektmåttet var minskat eGFR med 30 % eller mer eller till ett eGFR under 60 ml/min om eGFR vid studiens start var högre än 60 ml/min, eller en minskning av eGFR på 50 % eller mer om eGFR var under 60 ml/min.

Patienterna följdes i 4,4 år i median. Det primära effektmåttet uppnåddes hos 164 patienter som fick enbart enalapril, jämfört med 132 patienter som även fick folsyra. De som fick behandling med folsyra hade 25 % lägre risk att uppnå de primära effektmåtten och de hade också signifikant långsammare minskning av eGFR per år. Denna intressanta iakttagelse bör stimulera andra forskare till liknande undersökningar för att visa om de positiva resultaten kan upprepas.

Samma grupp redovisade ytterligare en studie av 14 538 patienter med hypertoni utan proteinuri som också randomiserades till behandling med 10 mg enalapril eller till behandling med 0,8 mg folsyra i kombination med 10 mg enalapril. Det primära effektmåttet i denna studie var uppkomst av proteinuri i form av positiv urinsticka. Man fann inga skillnader mellan behandlingsgrupperna vad avser uppkomst av proteinuri, men bland de 1 866 patienter som hade diabetes föreföll behandling med folsyra minska risken för uppkomst av proteinuri med 37 %. Sådana effekter sågs inte bland patienter utan diabetes.



Nefromedia är en tidskrift för information om dialys och njursjukvård, utgiven av Fresenius Medical Care Sverige AB. Refererande artiklar är publicerade i erkända internationella medicinska facktidskrifter. Urvalet av artiklar och referatets 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
Leg. sjuksköterska
Eva Ingvarsdotter
Fresenius Medical Care
Sverige AB
Box 458
S-192 51 Sollentuna
Telefon: 08-594 77 600
Fax: 08-594 77 620
Epost: sverige@fmc-ag.com
Hemsida: freseniusmedicalcare.se
ISSN-1652-2710 Digital Center AB 2016

Njurskyddande effekt av läkemedel mot diabetes typ 2

I somras publicerades resultaten av LEADER-studien (Liraglutide Effect and Action in Diabetes: Evaluation of Cardiovascular Outcome Results) i New England Journal of Medicine. Det huvudsakliga syftet med studien var att undersöka effekten av GLP-1 (glucagonlike peptide-1) analogen liraglutid (t ex inj Victoza) på kardiovaskulära händelser hos patienter med diabetes typ 2 och en relativt hög kardiovaskulär risk. Studien omfattade 9 340 patienter och var placebokontrollerad. Det primära effektmåttet var kardiovaskulära händelser definierat som antingen kardiovaskulär död, icke-fatal hjärtinfarkt eller icke-fatal stroke. Uppföljningstiden var i genomsnitt 3,8 år och den dagliga mediandosen av liraglutid var 1,78 mg.

Antalet kardiovaskulära händelser visade sig vara signifikant lägre i liraglutid-gruppen jämfört med placebo (13 % riskreduktion). Dessutom var den totala mortaliteten signifikant lägre i liraglutid-gruppen (15 % riskreduktion).

Under "Late-breaking trials sessionen" på årets ASN-möte i Chicago presenterades "njur-resultaten" från LEADER-studien som då ännu inte publicerats. I studien hade man pre-specifierat ett renalt utfallsmått som definierades som antingen nytillkommen makroalbuminuri (tU-albumin över 300 mg/d eller U-ACR över 30 mg/mmol), dubblering av s-kreatinin och samtidig sänkning av eGFR till under 45 ml/min/1,73m², start av aktiv uremivård eller död till följd av njursjukdom.

Vid studiens start hade ungefär 23 % av patienterna eGFR som var lägre än 60 ml/min/1,73m², 26 % hade mikroalbuminuri och 10 % hade makroalbuminuri. I genomsnitt var eGFR vid start cirka 75 ml/min/1,73m².

Vilken blev effekten på njurarna?

Vilken blev effekten av randomiseringen på det renala utfallsmåttet? I liraglutid-gruppen utvecklade 268 patienter (5,7 %) det renala utfallsmåttet jämfört med 337 patienter (7,2 %) i placebo-gruppen (22 % riskreduktion, p=0,003). Även om det var numeriskt färre patienter i liraglutid-gruppen som utvecklade dubblering av s-kreatinin eller behövde starta med aktiv uremivård jämfört med placebo-gruppen så var inte effekten på dessa variabler signifikant då de analyserades individuellt. Där-

emot så var det signifikant färre patienter i liraglutid-gruppen som utvecklade makroalbuminuri (26 % riskreduktion, p=0,004) och det var effekten på denna variabel som drev den signifikanta effekten på det kombinerade renala utfallsmåttet. Ur njursynpunkt var liraglutid väl tolererat och det fanns ingen signifikant skillnad mellan grupperna avseende akut njurskada.

Vad kan förklara liraglutids renoprotektiva effekt? Även om man inom båda behandlingsarmarna skulle uppnå "standard of care" vid diabetes typ 2 så uppstod signifikanta skillnader mellan grupperna. I liraglutid-gruppen var den metabola kontrollen bättre och HbA_{1c} var 0,4 procentenheter lägre än i placebo-gruppen mått efter 36 månader. Dessutom så sågs en signifikant mer uttalad viktnedgång i liraglutid-gruppen. Systoliskt blodtryck var 1,2 mm Hg lägre i liraglutid-gruppen jämfört med placebo-gruppen efter 36 månader. Samtliga dessa skillnader kan ha bidragit till liraglutids renoprotektiva effekter.

Minskad risk för njurskada vid diabetes typ 2

Sammantaget visade LEADER-studien att behandling med GLP-1-analogen liraglutid kunde minska risken för njurskada vid diabetes typ 2 jämfört med placebo. Den huvudsakliga riskreduktionen sågs för variabeln nytillkommen makroalbuminuri, som får betraktas som en relativt "mjuk" och mindre betydelsefull variabel jämfört med dubblering av s-kreatinin eller start av aktiv uremivård.

Den njurskyddande effekten av liraglutid var klart mindre än den som tidigare har setts av SGLT-2-hämmaren empagliflozin vid diabetes typ 2 (se Kort rapport på sid 5 i detta nummer av Nefromedia). En fördel med liraglutid är att den kan användas vid njursvikt medan effekten av SGLT-2-hämmare sannolikt avtar vid sänkt GFR.

Symposium om SLE-nefrit

Vid ett symposium om SLE-nefrit diskuterades aspekter kring diagnostik och behandling. Man poängterade bland annat betydelsen av att göra njurbiopsi och betonade att de kliniska fynden inte alltid överensstämmer med den morfologiska bilden i njurarna. Även patienter med få eller inga kliniska fynd kan vid njurbiopsi ha uttalade morfologiska förändringar som kan kräva specifik terapi.

I en presentation förespråkades att vi bör förkorta behandlingen med steroider vid akut SLE-nefrit och dessutom snabbt minska doserna. I de flesta stora randomiserade studierna av patienter med SLE-nefrit ges initialt höga doser metylprednisolon följt av höga doser steroider per oralt under relativt lång tid. Emellertid finns inga eller få studier som visar att sådan behandling har mer positiva effekter än andra regimer. Tvärtom kan högdos steroider medföra allvarliga komplikationer från skelettet och även ge ökad risk för infektioner och kardiovaskulär sjukdom.

Argument för rituximab

Flera forskare argumenterar för att behandling med rituximab (inj Mabthera) har positiva terapeutiska effekter vid SLE nefrit, och att det kan vara steroidsparande. I några engelska studier har patienter med allvarlig SLE-nefrit getts två doser rituximab (1 g vardera) och metylprednisolon 500 mg under dag 1 och dag 15, följt av behandling med mykofenolatmofetil (t ex T CellCept) i dosen 500 mg x 2, med serumkoncentration mellan 1,4 och 2,4 mg/l. Inga perorala steroider gavs under uppföljningen. Efter tre år hade 90 % av patienterna komplett eller partiell remission och efter åtta år noterades man att 77 % av patienterna aldrig hade behövt steroidbehandling.

Sammanfattningsvis visade studien att behandling med rituximab och mykofenolatmofetil ledde till bevarad njurfunktion samtidigt som steroiddoserna kunde hållas väldigt låga. De patienter som fick återfall av sjukdom hade SLE klass IV eller klass V och kunde åter uppnå remission med behandling enligt ovan, utan ny behandling med perorala steroider.

De patienter som hade sämst behandlingsresultat var de som hade sämst njurfunktion vid start av behandling. Den intresserade kan läsa mer om RITUXILUP-studien.

"High impact clinical trials"

Vid en session om "high impact clinical trials" redovisades en studie av patienter med SLE-nefrit som fick låg dos steroider och i vilken effekter av en ny kalcineurinhämmare (voclosporin), som tillägg till konventionell behandling med mykofenolatmofetil 2 g dagligen, studerades. Voclosporin anses ha bättre effektivitet än cyklosporin
Fortsättning sid 6

Kort rapport

Parodontit som riskfaktor för progress av kronisk njursvikt

På senare år har det kommit flera studier om sambandet mellan dålig tandhälsa och njursjukdom. Man har funnit att parodontit (tandlossning) är vanligare bland patienter med svår njursvikt än i normalbefolkningen. Skillnaden skulle kunna bero på malnutrition, inflammation och muntorrhet. Samband verkar också finnas åt det andra hållet, alltså att parodontit ökar risken att drabbas av kronisk njursjukdom och även kan förvärra kronisk njursvikt. Det vore naturligtvis intressant om ett sådant samband kunde fastslås eftersom tandhälsan går att påverka.

Den aktuella undersökningen är en analys av data från MrOS, som studerade förekomst och riskfaktorer för osteoporos och frakturer hos äldre män. I analysen ingick 761 individer, med åldern 73,4 år i genomsnitt, som hade bevarad njurfunktion vid start, med eGFR över 60 ml/min.

Strax efter studiestart gjordes ett tandläkarbesök och 35 % bedömdes ha allvarlig parodontit. Efter i genomsnitt 4,9 år kontrollerades eGFR igen. Då hade 56 individer utvecklat njursvikt, definierad som eGFR under 60 ml/min och eGFR-förlust mer än 5 ml/min per år. De som hade allvarlig parodontit hade mer än dubbelt så hög risk att utveckla njursvikt. Även efter justering för andra riskfaktorer var skillnaden fortfarande statistiskt säker.

Författarna till studien diskuterar möjliga mekanismer. Parodontit är en kronisk lokal bakteriell infektion i munhålan, men bakterierna eller deras toxiner kan komma in i den systemiska cirkulationen. Där uppstår ett immunsvär med en inflammatorisk kaskad som kan skada njurarna. Det finns också en känd koppling mellan parodontit och hjärt-kärlsjukdom, där mekanismerna anses vara inflammation, endotel-dysfunktion och förändrad lipidmetabolism. Förvärrad hjärt-kärlsjukdom har i sin tur kända negativa effekter på njurarna.

Denna studie skapar alltså en hypotes att det finns ett samband mellan parodontit

och progress av kronisk njursvikt. Dock är detta en observationsstudie. Man har justerat för flera viktiga riskfaktorer såsom rökning, hypertoni och förekomst av diabetes, men det går inte säkert att veta om det finns andra så kallade confounders som förklarar skillnaden mellan grupperna. Exempelvis har man inte justerat för nivån av HbA_{1c}. Dålig metabol kontroll vid diabetes är en känd riskfaktor både för parodontit och njursjukdom.

En ledare i samma tidskrift ställer frågan om vi bör intressera oss mer för njurpatienternas munhälsa. Ledaren utmynnar i att det skulle behövas en stor interventionsstudie för att klarlägga om progress av njursjukdom kan bromsas med tandvårdsinsatser.

Källa: Grubbs V et al. *Nephrol Dial Transplant* 2016; 31: 466–472.

Frekvent HD gav lägre mortalitet i långtidsuppföljning

Resultat av studier från The Frequent Hemodialysis Network (FHN) om effekter av frekvent daglig respektive nattlig dialys, jämfört med dialys tre gånger per vecka, har publicerats tidigare.

Kortfattat gick den första studien till på så sätt att patienter med daglig frekvent HD behandlades sex gånger per vecka, cirka 1,5 till knappt tre timmar per gång, och de jämfördes med samma antal patienter med standard-HD tre gånger per vecka. I den andra gruppen lottades patienter till HD nattetid sex gånger per vecka och de jämfördes med samma antal patienter som fick standardbehandling tre gånger per vecka.

Nu har de första långtidsresultaten publicerats och de visar att patienter som lottades till daglig HD sex gånger per vecka hade signifikant lägre mortalitet efter en medianuppföljningstid på 3,6 år (spridning 1,5–5,3 år). Den relativa risken för mortalitet var nästan halverad i gruppen som fick daglig HD jämfört med dialys tre gånger per vecka. Den signifikanta skillnaden i lägre risk kvarstod även efter att man tagit hänsyn till möjligheten till njurtransplantation.

En sofistikerad statistisk analys visade att det är mycket hög sannolikhet att frekvent HD innebär signifikanta och viktiga kliniska fördelar samt att risken för allvarliga skador av frekvent dialys är mycket liten.

I en annan del av denna studie undersöktes sömnkvaliteten hos patienter med frekvent HD och dem med standarddialys. Många HD-patienter har dålig sömnkvalitet, vilket påverkar både livskvalitet och mental hälsa. Teoretiskt skulle frekvent HD kunna innebära fördelar genom bättre kontroll av uremin, men eftersom behandlingen också är tidskrävande och ibland utförs nattetid kan frekvent dialys också störa sömnen.

I FHN-studien följdes sömnkvaliteten under ett år i behandlingsgrupperna. I undersökningen som jämförde daglig frekvent HD med standarddialys fann man inga skillnader i sömnkvalitet efter ett år och fyndet var detsamma när gruppen med frekvent nattlig dialys jämfördes med standarddialys.

Sammanfattningsvis visar dessa två studier att frekvent HD ger minskad risk för mortalitet men att sömnkvaliteten inte verkar bli bättre av sådan behandling.

Källor: Chertow GM et al. *JASN*, juni 2016, E pub.

Unruh ML et al. *Nephrol Dial Transplant* 2016; 31: 984–991.

Dödsfall av njursvikt ökar i världen

Nefromedia har tidigare rapporterat om The Global Burden of Disease Study (GBD), ett projekt inom WHO som redovisar sjukdomsspecifik dödlighet i världens länder.

En ny rapport visar att förväntad livslängd globalt sett stigit till 71,8 år. En del av ökningen orsakas av kraftigt minskad dödlighet i HIV/AIDS i många länder i Afrika söder om Sahara. Det totala antalet dödsfall i världen under 2015 var 55,8 miljoner. Även om antalet totalt sett stigit under de senaste tio åren har den åldersstandardiserade mortaliteten minskat med 17 %.

Dödsorsaker tillhörande GBD-grupp 1; infektioner, mödradödlighet, neonatal dödlighet och dödsfall relaterade till nutrition, orsakade 20 % av dödsfallen i världen 2015. Icke smittsamma sjukdomar (non communicable diseases NCD), t ex hjärt-kärlsjukdom och cancer, låg bakom 71 % av dödsfallen och 8,5 % var en följd av skador.

Kronisk njursjukdom orsakade totalt 1,3 miljoner dödsfall under 2015. Av dessa orsakades 417 800 av njursvikt till följd av diabetes, vilket jämfört med 2005 var en ökning med 39,5 %. Dödligheten

i njursvikt som följd av hypertoni ökade mellan 2005 och 2015 med 35 % till 549 500 dödsfall. Njursvikt av glomerulonefrit orsakade 237 700 dödsfall vilket innebar en minskad åldersstandardiserad mortalitet. Övriga njursjukdomar orsakade 30 000 dödsfall 2015.

Källa: GBD 2015. *Lancet* 2016; 388: 1459–1544.

Långtidsprognos för njurdonatorer

Levande njurdonatorer har stor betydelse för uremivården. Att donera en njure kan dock medföra risker på lång sikt och tilltänkta njurdonatorer behöver vetenskapligt grundad information inför beslutet. Registerdata har visat utmärkt prognos avseende livslängd och sjukdomsrisker, men man måste påminna sig om att njurdonatorer är en selekterad grupp, dvs de är i grunden friskare än normalbefolkningen.

En stor norsk studie från 2014 jämförde njurdonatorer med en kontrollgrupp som var lika frisk och hade blodtryck 140/90 eller lägre samt BMI 30 eller lägre.¹ I denna jämförelse hade donatorerna större risk för njursvikt och död.

Nu har en amerikansk forskargrupp publicerat data för 3 956 personer som donerat en njure i Minnesota mellan 1963 och 2013.² Medelåldern vid donationen var 39 år och 57 % var kvinnor. Uppföljningstiden varierade från två år och ända upp till 51 år, medeluppföljningstiden var 17 år. Donatorer som avlidit nådde en medellivslängd på 69,8 år. Vidare noterades utveckling av:

- Hypertoni hos 27 %
- Diabetes hos 6 %
- Proteinuri hos 6 %

Hos 112 donatorer (2,8 %) sjönk eGFR till under 30 ml/min och av dessa behandlades 28 med dialys eller transplantation. Inte helt oväntat ökade risken för svårare njursvikt om donatorn utvecklade diabetes, hypertoni eller proteinuri. Liksom i andra uppföljningar av njurdonatorer var risken för uremi låg de första 10–20 åren men ökade därefter. I studien var incidensen av uremi 90 per miljon och år vid uppföljning efter 15 år, men efter 40 år hade incidensen stigit till 524 per miljon och år. I normalbefolkningen i USA är motsvarande siffra 302.

Studien har begränsningar, exempelvis har urvalskriterierna för njurdonatorer ändrats under dessa 50 år. På senare tid har man tillåtit högre ålder och även

hypertoni, om den är välkontrollerad med endast en blodtryckssänkande medicin.

En intressant observation var att högt BMI före donation var förknippat med utveckling av proteinuri och kronisk njursvikt. Författarna är kritiska mot att transplantationscentra i högre grad accepterar donatorer med BMI över 30.

Kommentar: Som författarna till den första artikeln påpekar, måste resultaten ställas i relation till den enorma nytta som njurar från levande donatorer gör för mottagarna. Vi som jobbar inom detta fält måste korrekt upplysa om de risker som finns. Lika viktigt är förstås att noggrant följa upp donatorer och behandla uppkommande riskfaktorer såsom hypertoni och diabetes.

Källor: 1. *Mjøen G et al. Kidney Int* 2014; 86: 162–167.

2. *Ibrahim H et al. J Am Soc Nephrol* 2016; 27: 2885–2893.

Elva års uppföljning av 4D-studien konfirmerar originalresultaten

Det har gått elva år sedan studien 4D (Die Deutsche Diabetes Dialyse) publicerades.¹ Bakgrunden till undersökningen var att primärpreventiv behandling av patienter med typ 2-diabetes med statiner tydligt hade minskat risken för kardiovaskulär sjukdom och död. I dessa studier hade emellertid bara patienter med mild till måttlig njurfunktionsnedsättning deltagit. Förhoppningen var att behandling med statiner skulle ha likartade positiva effekter på patienter med typ 2-diabetes med dialysbehandling, en grupp med mycket hög kardiovaskulär risk.

Studien genomfördes i Tyskland på 1 255 patienter med typ 2-diabetes och HD-behandling. Effekterna av atorvastatin (t ex T Lipitor) i dosen 20 mg dagligen jämfördes mot placebo. Det primära effektmåttet var kardiovaskulära händelser definierat som antingen hjärtdöd, fatal stroke, icke-fatal hjärtinfarkt eller icke-fatal stroke. Uppföljningstiden var i genomsnitt fyra år och som förväntat uppnådde en hög andel av patienterna (37 %) det primära effektmåttet.

Atorvastatin tolererades väl och ledde till en genomsnittlig sänkning av LDL med 42 %. Trots detta sågs ingen statistiskt signifikant reduktion av det primära effektmåttet hos patienter behandlade med atorvastatin.

Nyligen rapporterade författarna till 4D-studien resultatet från den långtidsuppföljning man gjort av patienterna efter det att den randomiserade delen av studien avslutats.² Syftet var att undersöka om den fyraåriga randomiseringsfasen gett upphov till långtidseffekter. Av de 1 255 patienter som startade originalstudien var 657 (51 %) vid liv vid studiens slut och kunde inkluderas i uppföljningen som varade ytterligare cirka sju år.

Under uppföljningsfasen beslutade patientansvarig nefrolog om patienten skulle ha behandling med statin eller inte. Cirka 50 % av alla patienter fick behandling med statin och andelen behandlade skiljde sig inte åt mellan grupperna som ursprungligen fått behandling med atorvastatin eller placebo.

LDL-nivåerna var likartade i de två grupperna under uppföljningsfasen. Huvudresultatet var att det fortsatt, efter totalt cirka 11 års uppföljning, inte fanns någon signifikant skillnad mellan grupperna som ursprungligen behandlades med atorvastatin eller placebo avseende risken att utveckla det primära effektmåttet.

Författarna konkluderar att 4D-studiens resultat stödjer nuvarande riktlinjer för lipid-sänkande behandling av patienter med HD. KDIGO rekommenderar inte insättning av statiner hos dialyspatienter baserat både på 4D-studien och AURORA-studien. Däremot föreslår KDIGO att man inte ska avsluta statinbehandling vid dialysstart hos de som redan står på behandling.

Faktum är att det saknas evidens i frågan om statiner ska sättas ut eller inte vid dialysstart hos de som redan behandlas. Inga välkontrollerade studier har genomförts med den specifika frågeställningen. Det råder dock ingen tvekan om att effekten av statiner är betydligt mindre hos dialyspatienter än hos patienter med bättre njurfunktion. Det viktiga är att börja behandla tidigt i sjukdomsförloppet.

1. *Wanner C et al. N Engl J Med.* 2005; 353: 238–248.

2. *Krane V et al. Kidney Int* 2016; 89: 1380–1387.

Läkemedel minskade progress av njursvikt vid diabetesnefropati

Typ 2-diabetes är en riskfaktor för kardiovaskulära sjukdomar. Noggrann behandling för att kontrollera blodsockret har, tillsammans med blockad av renin-

angiotensin-aldosteronsystemet (RAAS), minskat risken för komplikationer, som dock fortfarande är hög.

Empagliflozin (T Jardiance) sänker blodsockernivån vid typ 2-diabetes genom att minska den renala reabsorptionen av glukos, vilket innebär att utsöndringen i urinen ökar. Behandlingen gör att patienterna minskar i vikt samtidigt som blodtryckskontrollen förbättras. En av verkningsmekanismerna är att preparatet reducerar det intraglomerulära trycket och minskar den hyperfiltration som ofta ses vid diabetes, vilket kan ha gynnsamma effekter på njurfunktionen. I en tidigare stor randomiserad och kontrollerad studie fann man att empagliflozin till patienter med typ 2-diabetes och hög risk för kardiovaskulär sjukdom gav minskad risk för hjärtinfarkt, stroke och mortalitet.

I en substudie undersöktes även preparatets effekter på njurfunktionen hos drygt 6100 patienter med typ 2-diabetes och ett GFR på minst 30 ml/min under en medianuppföljningstid på 3,1 år. Av patienterna lottades 4124 till empagliflozin i dosen 10 eller 25 mg och 2061 lottades till behandling med placebo en gång dagligen. Av patienterna stod 81 % på behandling med ACE-hämmare eller angiotensinreceptorblockerare (ARB) och utöver detta hade de behandling för sin diabetes med metformin, sulfonylurea eller insulin.

De effektmått som studerades var uppkomst av mikroalbuminuri och progress till makroalbuminuri samt dubblering av serumkreatinin, påbörjande av dialys eller transplantation och död av njursjukdom. Uppkomst eller försämring av nefropati inträffade hos 525 av 4124 patienter (13 %) i gruppen som fick empagliflozin jämfört med 388 av 2061 (19 %) av dem som fick placebo, dvs en riskreduktion på 39 % vilket var statistiskt signifikant. Progress till makroalbuminuri uppkom hos 11 % av dem som fick empagliflozin jämfört med 16 % i placebogruppen (riskreduktion 38 %). Dubblering av serumkreatinin noterades hos 1,5 % i gruppen med empagliflozin jämfört med 2,6 % med placebo (riskreduktion 44 %). Dialys eller njurtransplantation startade hos 0,3 % i empagliflozingruppen jämfört med 0,6 % i placebogruppen (riskreduktion 55 %). Det var emellertid ingen signifikant skillnad mellan grupperna vad gäller uppkomst av albuminuri under studien; 52 % jämfört med 55 %.

En intressant observation var att en kort tid efter insättning av empagliflozin sjönk GFR något men att det senare stabiliserades, på ett liknande sätt som efter insättning av ACE-hämmare. Bland biverkningarna noterades en ökad risk för infektioner i underliv och urinvägar, vilket man tidigare också noterat i andra patientgrupper som fått empagliflozin.

Sammanfattningsvis visar denna stora välgjorda randomiserade studie att hos patienter med typ 2-diabetes och hög risk för kardiovaskulär sjukdom leder behandling med empagliflozin till långsammare progress av njursvikt jämfört med placebo, när behandlingen adderas till standardbehandling med diabetespreparat och ACE-hämmare eller ARB. Framtida studier får visa om effekten är densamma hos patienter med typ 2-diabetes med lägre risk för kardiovaskulär sjukdom.

Källa: Wanner C et al. *N Engl J Med* 2016; 375: 323–334.

- Kan eHälsa förbättra vården av patienter med njursvikt? Läs Kort Rapport Extra i Nefromedia vol 7 nr 4 på: www.freseniusmedicalcare.se

Fortsättning från sid 3

och dessutom bättre metabolisk profil med mindre risk för lipidstörningar och uppkomst av diabetes jämfört med takrolimus (tex T Prograf). Det var 265 patienter med SLE-nefrit klass III, IV eller V och proteinuri som randomiserades till behandling med mykofenolatmofetil 2 g per dag i kombination med låg dos steroider och voclosporin i låg dos (89 patienter) eller voclosporin i hög dos (88 patienter).

Den tredje gruppen patienter randomiserades till behandling med mykofenolatmofetil 2 g per dag, steroider och placebo (88 patienter). Medelåldern för patienterna var 32 år och 87 % var kvinnor. Uppskattat GFR var 100 ml/min och det var ingen skillnad i grad av proteinuri mellan grupperna vid studiens start.

Fas 2-studie

I denna fas 2-studie fann man att 33 % av patienterna som fick låg dos voclosporin och 27 % av de som fick hög dos voclosporin uppnådde komplett remission efter 24 veckor, vilket var signifikant fler än i gruppen patienter som fick placebo (19 %). Signifikant fler patienter som fick lågdos respektive högdos voclosporin, 70 % respektive

66 %, uppnådde partiell remission efter 24 veckor, jämfört med 49 % av dem som fick placebo.

Man fann också signifikant lägre nivåer av anti-dsDNA hos de som fick voclosporin jämfört med de som fick placebo, men det var inga skillnader i njurfunktion efter 24 veckor. Behandling med voclosporin visade inte heller någon anmärkningsvärd biverkningsprofil jämfört med övriga kalcineurinhämmare.

Sammanfattningsvis menade man att behandling med voclosporin i kombination med mykofenolatmofetil och lågdos steroider medför större chanser till partiell och komplett remission hos patienter med allvarlig SLE-nefrit. Framtida fas 3-studier och större randomiserade kontrollerade studier får visa om så är fallet.

Idiopatisk membranös nefropati

Det är glädjande att konstatera att kunskapen om patogenesen för idiopatisk membranös nefropati ökat de senaste åren och att möjligheten att mäta PLA₂R-antikroppar i serum kan vägleda i diagnostik, val av behandling och vara till hjälp vid bedömning av prognosen.

Vid en mycket spännande session om membranös nefropati talade både Laurence Beck och Gerhard Lambeau om upptäckten och betydelsen av PLA₂R-antikroppar, epitoper och spridning av epitoper över antigenet och hur detta kan påverka behandling och prognos. Man har visat att PLA₂-receptor och antikroppar av IgG₄-typ finns på samma plats i njurbiopsier hos patienter med idiopatisk membranös nefropati.

Det som är speciellt med membranös nefropati är att sjukdomen utvecklas under lång tid och att effekten av behandling kommer senare än vid andra njursjukdomar. Antikroppar mot PLA₂-receptorn byggs upp subendotelialt över tid och på sikt skadas podocyten så att proteinuri uppträder. Behandling med immunosuppression kan få antikropparna att försvinna och immunkomplexen i glomeruli att lösas upp, så att proteinurin minskar.

- Kongress referatet fortsätter i Nefromedia vol 7 nr 4 på: www.freseniusmedicalcare.se

Tidig eller sen start av dialys på IVA?

Två stora undersökningar om tidig eller sen start av dialys på IVA kom till motstridiga resultat. En jämförelse av studierna väcker en intressant fråga. Är det njurfunktionen eller är det graden av uremi och rubbningar i kroppens inre miljö som ska avgöra tidpunkten för start av dialys? Nefromedias redaktör sammanfattar.

När bör behandling med dialys påbörjas? Frågan har diskuterats sedan dialysens barndom. Tidigare styrdes starten av konsekvenserna av den nedsatta njurfunktionen, dvs ansamlingen av uremiska toxiner och andra svåra rubbningar i kroppens inre miljö, t ex acidosis, övervätskning och hyperkalemi. Det är först under senare tid som njurfunktionen, mätt som beräknat GFR, använts som kriterium för att inleda behandling. Men vad är bäst? Frågan har fått ny aktualitet eftersom två stora studier om tidig och sen start av dialys på IVA använt olika kriterier och kommit till motstridiga resultat.

AKIKI är prospektiv och randomiserad

Den ena undersökningen, med namnet The Artificial Kidney Initiation in Kidney Injury (AKIKI), är en prospektiv och randomiserad studie av vuxna patienter med akut njursvikt, genomförd på 31 IVA-enheter i Frankrike.¹

Inom fem timmar efter diagnos av KDIGO AKI-stadium 3 (s-kreatinin över 3,0 gånger utgångsvärdet eller över 354 $\mu\text{mol/l}$ eller urinvolym under 0,3 ml/kg/h i mer än 24 timmar eller anuri i mer än 12 timmar) randomiserades patienterna till tidig eller sen start av dialys. I den tidiga gruppen inleddes behandlingen inom sex timmar efter diagnos av AKI-stadium 3. För dem som lottades till sen start påbörjades dialys vid anuri eller oliguri i mer än 72 timmar, vid akut lungödem eller vid svår rubbning i ett lab-värde i form av s-urea över 40 mmol/l, s-kalium över 6 mmol/l, pH under 7,15, antingen vid ren metabolisk acidosis eller blandad acidosis.

Patienterna följdes under 60 dagar från randomiseringen och det primära effektmåttet var överlevnad. Sekundära effektmått i gruppen med sen start var bland annat behov av dialys.

Bara hälften startade dialys

Av de 620 deltagarna randomiserades 312 till tidig start och 308 ingick i gruppen med sen start. Av de senare var det 157 patienter (51 %) som behövde starta med dialys, som i genomsnitt pågick under 57 timmar.

God diures återkom tidigare

Under vården på IVA noterades att god diures återkom tidigare i gruppen med sen start av dialys. Vid uppföljning efter 60 dagar hade 303 patienter avlidit varav 150 i gruppen med tidig dialys och 153 i den sena gruppen. Mortaliteten i tidig respektive sen grupp var 48,5 % respektive 49,7 %, en skillnad som inte var statistiskt signifikant. Även sedan man tagit hänsyn till olika prognostiska markörer kvarstod resultatet, dvs att mortaliteten var lika i de bägge grupperna. Det var inga skillnader mellan grupperna beträffande tid med respirator, behov av blodtransfusion, vårdtid på IVA, total vårdtid på sjukhus eller behov av dialys vid uppföljningens slut.

Slutsatsen av AKIKI-studien blev att strategier med tidig eller sen start av dialys inte leder till någon skillnad i mortalitet vid akut njursvikt på IVA. Sen start gör att en betydande andel av patienterna inte behöver börja med dialys.

ELAIN presenterades på EDTA i Wien

Den andra undersökningen, ELAIN, som presenterades på EDTA i Wien, omfattade 231 IVA-patienter på ett sjukhus i Tyskland.² Åldern var 67 år i genomsnitt och patienterna hade utvecklat akut njursvikt i AKI-stadium 2 (s-kreatinin 2,0–2,9 gånger utgångsvärdet eller urinvolym under 0,5 ml/kg/h i mer än 12 timmar). För de 112 patienter som randomiserades till tidig start av dialys påbörjades behandlingen inom åtta timmar efter diagnos av AKI-stadium 2. För de resterande 119 deltagarna startades dialys inom 12 timmar efter diagnos av AKI-stadium 3.

Mortalitet efter 90 dagar

Det primära effektmåttet var mortalitet efter 90 dagar och de sekundära var bland annat mortalitet efter 28 och 60 dagar samt njurfunktion efter 90 dagar.

Elva patienter som lottats till sen start progredierade inte till AKI-stadium 3 och startade därför inte dialys. Efter 90 dagar hade 44 av 112 patienter i den tidiga gruppen avlidit, jämfört med 65 av 119 i den sena gruppen. Skillnaden var sta-

tistiskt signifikant. Efter 90 dagar hade 54 % av patienterna i den tidiga gruppen återfått njurfunktion, jämfört med 39 % i den sena gruppen. Även denna skillnad var statistiskt signifikant. Både tiden med behov av dialys och vårdtiden på sjukhus var kortare i gruppen med tidig start men vårdtiden på IVA skilde sig inte mellan grupperna. Slutsatsen av ELAIN blev att tidig start av dialys minskar mortaliteten vid akut njursvikt på IVA.

Kommenteras i en ledare

AKIKI kommenteras i samma tidskrift.³ I inledningen nämns att det råder enighet om att dialys vid kronisk njursvikt bör startas vid GFR 5–10 ml/min, men att frågan om dialysstart vid akut njursvikt på IVA ännu är föremål för debatt. Man konstaterar att AKIKI är en väl upplagd och noggrant genomförd undersökning. Vidare efterlyser ledarförfattaren bättre metoder för att identifiera patienter som har god prognos beträffande njursvikten och som därför kan undvika dialys. Avslutningsvis nämns att nya studier pågår som förhoppningsvis kommer att ge ytterligare vägledning om när dialys bör startas vid akut njursvikt på IVA.

Kommentar: En skillnad mellan de två studierna ligger alltså i kriterierna för att starta sent i förloppet. I den tyska undersökningen används AKI-stadium, dvs främst en uppskattning av njurfunktionen. De franska forskarna har i stället valt de kriterier som tidigare användes som indikationer för att starta dialys vid svår kronisk njursvikt, dvs kliniska tecken såsom lungödem och laboriemässiga tecken till uttalad uremi i form av högt s-urea eller fynd som talar för andra svåra rubbningar i kroppens inre miljö, t ex grav acidosis.

Trots att robusta vetenskapliga bevis saknas, tyder det mesta på att en sen start i dialys inte leder till fler komplikationer eller sämre överlevnad. Den aktuella franska undersökningen kommer således till samma slutsats; dialys bör startas sent i förloppet och styras av kliniska symtom eller tecken till grav uremi och en svårt rubbad inre miljö.

Källor: 1. Gaudry S et al. *N Engl J Med* 2016; 375: 122–133.
2. Zarbock A et al. *JAMA* 2016; 315: 2190–2199.
3. Mehta R. *N Engl J Med* 2016; 375: 175–176.

Kort rapport

Extra

Individualiserad vård av njursvikt med hjälp av smartphone

Vård och behandling av patienter med kronisk njursvikt är både komplicerad och resurskrävande. Många patienter är äldre och har flera sjukdomar och det är därför inte ovanligt att patienterna träffar läkare och sköterskor från flera olika specialiteter.

Under senare år har begrepp som individualiserad vård, patientcentrerad vård och personcentrerad vård fått ökad aktualitet. Alla dessa begrepp bygger på att patienterna bör ha ökad egen kunskap och bättre kontroll över sin behandling och sina behandlingsmål. Tillsammans med behandlande läkare och sjuksköterska bör patienterna ta ansvar för vård och behandling. För att underlätta detta har olika nya sätt att kommunicera med patienterna utvecklats inom flera vårdområden. Nyligen har en artikel publicerats om förbättrad egenvård vid kronisk njursvikt stadium 4 till 5 (GFR under 30 ml/min/1,73 m²).

Ett sjukhus i Kanada försåg 47 patienter (21 kvinnor och 26 män) med en medelålder av 59 år, med en smartphone med en installerad applikation ("app") som genom blåtand (Bluetooth) sände blodtrycksvärden från hemmet till en enhet för central övervakning. Patienterna mätte blodtrycket två gånger på morgonen och två gånger på kvällen vid två tillfällen varannan vecka.

Utifrån rapporterade värden gavs råd om förändringar i behandlingen. I "appen" fanns även en komponent för övervakning av medicineringen i vilken patienterna rapporterade nya mediciner och förändringar av dos samt biverkningar. Därutöver rapporterade patienterna också symtom relaterade till njursvikt såsom trötthet, illamående, nedsatt aptit, andningsbesvär och underbenssvullnad. Lab-värden, t ex Hb, eGFR, kalium och fosfat laddades upp till patientens smartphone så snart resultaten var tillgängliga. För symtom och lab-värden fanns en färdig klinisk algoritm som kunde ge patienterna råd om t ex diet eller att de

skulle kontakta sin läkare eller sköterska. Vid varje läkarbesök fick patienten en automatiserad rapport utskrivet om sina blodtrycksvärden, lab-värden, symtom och medicinering de senaste två månaderna.

Det var 36 patienter som fullföljde kontrollerna komplett under sex månader. Det viktigaste resultatet var att blodtryckskontrollen förbättrades signifikant när blodtrycket mättes i hemmet och rapporterades via patientens smartphone.

Blodtrycksvärdena blev bättre både för de som hade okontrollerad hypertoni och de som hade god blodtryckskontroll när studien började. Även följsamheten till medicinering förbättrades och de symtom som patienterna rapporterade föranledde en del akuta korrigerande åtgärder från läkare och sjuksköterskor. Lab-värdena förbättrades dock inte under uppföljningen.

Efter studien intervjuades alla patienter och deras upplevelse var att de kände sig säkrare och tryggare med sin behandling men också att de upplevde att de var mer informerade, involverade och engagerade i sin egen behandling.

Sammanfattningsvis var införandet av smartphone som hjälpmedel lyckat och författarna till studien föreslår att större, kontrollerade och randomiserade studier genomförs, eftersom utvecklingen inom området eHälsa går väldigt fort.

Källa: Ong SW. *Clin J Am Soc Nephrol* 2016; 11: 1054-1062.

Fortsättning: ASN-kongressen

En annan antikropp som också påvisats vid membranös nefropati är thombospondintyp-1 domain containing 7A (THSD7A). Av alla patienter med membranös nefropati har cirka 85 % primär idiopatisk sjukdom och 15 % sekundär sjukdom, vanligen associerad med SLE, cancer eller hepatit B. Av de med idiopatisk nefropati har cirka 75 % antikroppar mot PLA₂R och cirka 5 % antikroppar mot THSD7A. Övriga patienter har troligen ännu icke karakteriserade antikroppar.

Ett viktigt fynd är att titern av antikroppar mot PLA₂R korrelerar med sjukdomsaktivitet på så sätt att antikropparna minskar när sjukdomsaktiviteten sjunker och de patienter som får

sjunkande antikroppstitrar har också bättre behandlingssvar på immunsuppression och därigenom bättre långtidsprognos. Man har också visat att de första antikropparna som uppkommer mot PLA₂R är riktade mot en epitop på antigenet och om det tillståndet kvarstår har patienterna god prognos. Om emellertid antikropparna efter en tid sprider sig mot fler epitoper på PLA₂-antigenet ökar risken för allvarlig sjukdom, sämre behandlingsresultat och sämre långtidsprognos.

Behandlingen kan i framtiden styras så att patienter som inte har spridning av epitoper skulle kunna rådats att få konservativ behandling, eftersom prognosen sannolikt är bättre. Däremot skulle patienter med antikroppar mot flera epitoper kunna vara kandidater för immunsuppressiv behandling, eftersom risken för njurskada då är ökad. Kunskaperna inom detta intressanta fält kommer att öka under de kommande åren.

Komplementsystemet i fokus

Vid årets ASN-möte i Chicago var komplementsystemet ett hett ämne, trots att systemet har varit väl känt under åtminstone 100 år. Säkerligen har detta intresse stimulerats av tillkomsten av nya komplement-hämmande läkemedel som visat sig vara effektiva, och lönsamma för läkemedelsföretagen, vid behandling av bland annat aHUS.

Systemet är emellertid involverat i flera njursjukdomar utöver de som orsakas av primära defekter i komplementsystemet. Till exempel bedrivs aktiv forskning kring hämning av komplementsystemet vid några av våra vanligaste glomerulära sjukdomar; IgA-nefropati och membranös nefropati.

Intressant fas-2 studie

På ASN presenterades en intressant fas 2-studie där man undersökt effekten av en ny peroral C5a-receptor-antagonist (CCX168) på patienter med ANCA-associerad vaskulit (AAV). Bakgrunden är att såväl djurstudier som kliniska undersökningar visat att det vid AAV sker en betydelsefull komplementaktivering via den alternativa vägen med ökad produktion av C5a som binder till C5a-receptorer på neutrofiler, vilket leder till en kraftig potentiering av den neutrofil-aktivering som ses vid AAV. På möss med anti-MPO-inducerad AAV har man visat att CCX168 orsakar en markant minskning av njurskadan.

Patienter med ANCA-associerad vaskulit

I fas 2-studien ingick 67 patienter med AAV som samtliga fick standard-behandling med antigen cyklofosfamid (pulsar) eller rituximab. Utöver detta så randomiserades patienterna till behandling med antingen hög dos prednisolon, låg dos prednisolon i kombination med CCX168 eller enbart behandling med CCX168. Det primära effektmåttet var minskning av sjukdomsaktiviteten 12 veckor efter behandlingsstart, mätt som mer än 50 % minskning av Birmingham Vasculitis Activity Score (BVAS).

Behandling med enbart CCX168 sänkte BVAS minst lika mycket som högdos steroider. Dessutom minskade CCX168 graden av albuminuri mer än konventionell behandling med högdos prednisolon och orsakade färre biverkningar.

Sammantaget visade studien både på god effektivitet och säkerhet och ger förhoppningar om en framtida behandling av AAV utan steroidrelaterade biverkningar. Huvudförfattaren till studien avslutade med att berätta att man nu ska genomföra en fas 2-studie med CCX168 vid AAV. Dessutom ska man påbörja studier med CCX168 vid aHUS och IgA-nefropati.

Populära lunchseminarier

Lunchseminarierna vid ASN har blivit alltmer populära och köerna ringlar sig ofta mer än 100 meter vid entrén. Vid två lunchsymposier diskuterades för- och nackdelar med nuvarande behandling av renal anemi och kommande behandlingsalternativ med så kallade HIF-stabilisatorer/aktivatorer.

Även om erythropoietin (EPO) har många positiva effekter så ges det intermittent och i suprafysiologiska koncentrationer, vilket kan bidra till att man noterat kardiovaskulära bieffekter av EPO. En ny behandlingsstrategi är på väg att introduceras, i vilken man använder den effekt hypoxia inducible factor (HIF) har på erythropoes och järnmetabolism.

HIF ökar produktionen av endogen EPO

HIF aktivatorer hämmar ett enzym som medför att produktionen av endogen erythropoietin ökar, samtidigt som man ser positiva effekter på järnmetabolismen. HIF-aktivatorer ges som en tablett antingen dagligen eller tre gånger per vecka. Fas 2-studier har visat att HIF-aktivatorer höjer hemoglobin vid renal anemi och de har också förmågan att bibehålla en adekvat Hb-nivå. Dessutom

bidrar HIF-aktivatorer till en minskning av plasma-hepcidin vilket kan medföra ett förbättrat utnyttjande av järn. Andra studier har visat att kolesterol sjunker, såväl LDL-kolesterol som HDL-kolesterol. Även blodtryckssänkande effekter har noterats. Allvarliga biverkningar till behandlingen har ännu inte observerats och potentiella fördelar jämfört med EPO är att det kan ges peroralt, har hög grad av stabilitet och medför lägre kostnader.

Kontrollerade långtidsstudier behövs naturligtvis för att HIF-aktivatorers plats i läkemedelsarsenalen ska kunna fastställas.

v

Nordic Scientific PD Meeting

“Keys to success in PD”

A scientific PD meeting organized in collaboration between the Nordic countries and Germany.

Fresenius Medical Care har nöjet att bjuda in till Nordic Scientific PD Meeting den 1-2 februari 2017

Endorsed by ISPD



Main Sessions:

- Identifying and Tackling Hurdles to Starting PD
- Mastering the Challenges in Daily Clinical Practice
- Optimizing APD
- Presentation of studies
- Envisaging PD beyond 2020

Välkomna!

Agenda och inbjudan med anmälningsblanketter har skickats till verksamhetschefer och PD-mottagningar.

För mer information vänligen kontakta susanne.lundqvist@fmc-ag.com

