

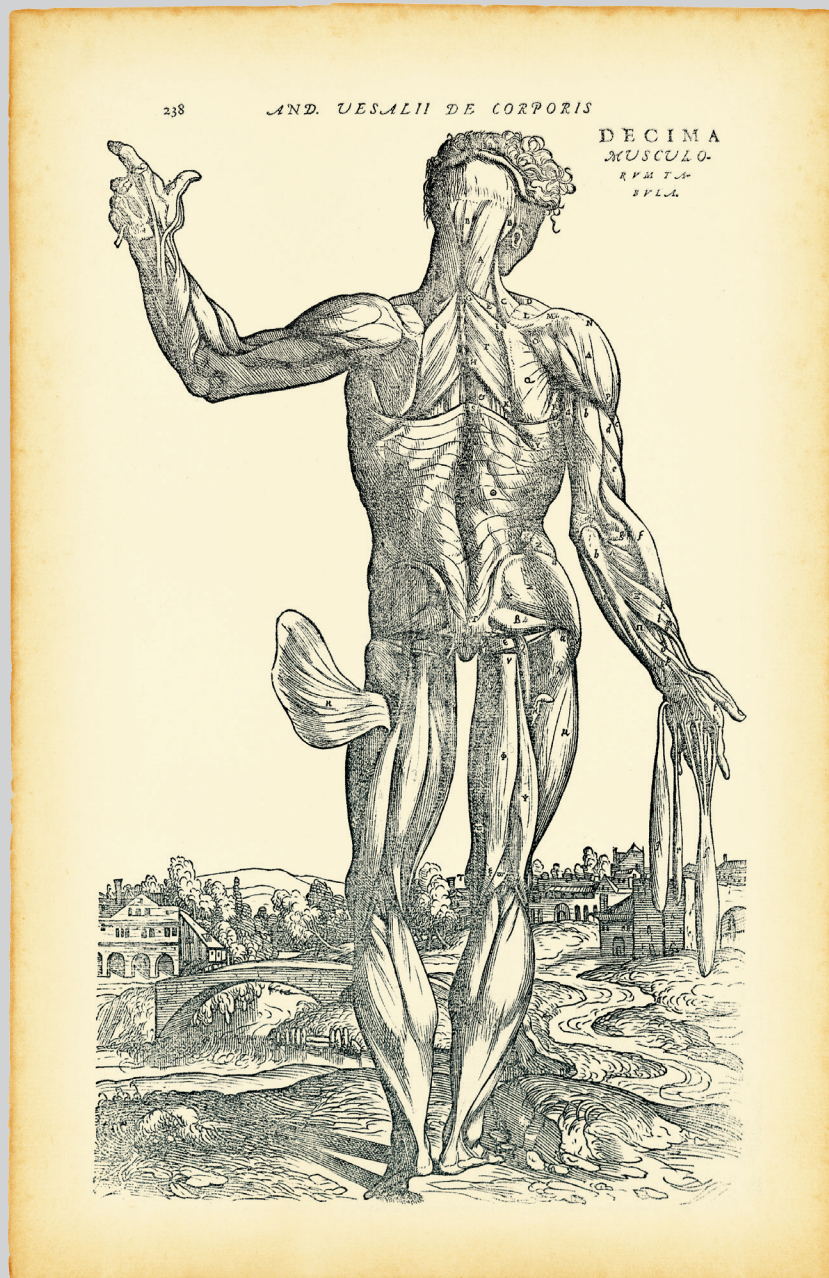
# NEFROMEDIA

Vol 7

2017

Nr 8

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 2017 ♦ Saltfattig kost sänker blodtrycket vid njursvikt  
Intravenös vätska skyddade inte mot kontrast ♦ Ny behandling av ateroskleros  
Lågt HbA<sub>1c</sub> ger ökad mortalitet ♦ När kan PD startas efter kateteroperation?

# Rapport från årets njurkongress i USA

Majoriteten av patienterna med njursvikt och dialys är äldre. På den amerikanska ASN-kongressen presenterades nya rön om demens hos äldre som startar dialys och en studie om hur HD påverkar blodcirkulationen i hjärnan hos äldre patienter. Om detta och mycket annat rapporterar prof Stefan Jacobson.

Årets möte med American Society of Nephrology hölls i New Orleans, en stad som 2005 drabbades mycket hårt av orkanen Katrina. Staden har nu i stort återhämtat sig och bjöd denna gång på både sol och värme samt givetvis jazz-musik i varje gathörn i French Quarters.

Mötet innehöll inga stora njurmedicinska nyheter, men som vanligt en hel del som kan vara användbart i den kliniska vardagen. En innovation som utvecklats ännu mer än föregående år är att all information om lokaler, presentationer och posters nu sker via en app. På ett sätt är det behändigt men det fanns också de som ville behålla den lilla boken där all information tidigare fanns. Men tiderna förändras och det är bara att hänga med.

## Kognitiv funktion hos äldre med dialys

Flera tidigare studier har visat att äldre patienter som påbörjar behandling med HD får påverkan på kognitiva funktioner och ökad risk för cerebrovasikulära komplikationer. Huruvida detta är orsakat av små ischemiska skador eller andra cirkulatoriska faktorer är oklart.

I en studie undersöktes det cerebrala blodflödet med pet-CT hos 12 dialyspatienter över 65 års ålder. De hade behandlats med dialys i medeltal knappt fyra år. Under en HD-behandling genomfördes tre pet-CT, dels före, dels tidigt efter start av dialys och dels vid slutet av behandlingen. Medelartärblodtrycket var något lägre vid dialysens slut jämfört med vid början av behandlingen men skillnaden var inte statistiskt signifikant. Däremot visade pet-CT att det cerebrala blodflödet minskade signifikant i alla regioner i hjärnan under HD, både frontalt, parietalt, temporalt och occipitalt samt även i cerebellum och thalamus. Den största blodflödesförändringen sågs i frontalloben och i thalamus.

Denna studie visar således att det cerebrala blodflödet minskar signifikant hos äldre under HD vilket stödjer hypotesen att små ischemiska skador uppstår vilka kan påverka den kognitiva funktionen på längre sikt. Olika åtgärder för att minska denna påverkan på cirkulationen hos äldre med dialys bör utredas.

## Demens hos äldre som startar dialys

I en annan studie undersöktes förekomst och riskfaktorer för demens och Alzheimers sjukdom bland äldre patienter som startade HD. I en grupp bestående av 356 668 amerikanska dialyspatienter över 66 år undersöktes risken att utveckla demens och Alzheimers sjukdom med olika statistiska riskmodeller. Bland kvinnor över 66 år var 1-årsrisken för demens cirka 5 %, 10-årsrisken cirka 22 % och risken att drabbas någon gång under resten av livet 25 %. För män var motsvarande siffror 4 %, 19 % och 21 %. På motsvarande sätt var risken att utveckla Alzheimers sjukdom knappt 1 %, 4 % och 5 % för kvinnor och knappt 1 %, 3 % och 4 % för män.

Den starkaste riskfaktorn för utveckling av demens eller Alzheimers sjukdom var, inte oväntat, hög ålder, i detta fall ålder över 86 år. Inte heller var det ovän-

tat att de dialyspatienter som utvecklade demens hade två gånger högre risk för mortalitet jämfört med motsvarande åldersgrupper som inte hade demens.

Studien väcker en viktig fråga som bör ställas när äldre personer utvecklar kronisk njursvikt. Är dialys den bästa behandlingen med hänsyn till risken för kognitiva rubbningar och demens eller kan andra individualiserade behandlingsalternativ medföra samma eller bättre livskvalitet?

## Statinbehandling vid dialys

Flera tidigare observationsstudier och randomiserade kontrollerade studier har visat delvis motsägelserfulla resultat vad avser effekter av statinbehandling av hyperlipidemi vid olika stadier av kronisk njursvikt och hos patienter med dialys. I SHARP-studien fann man att behandling med statiner och ezetimib (tex T Ezetrol) hade signifikant positiva effekter på hjärt-kärlsjukdom vid njursvikt, men en subanalys visade att det endast gällde patienter som inte har dialys. Även andra studier har visat liknande resultat. Dock är det få undersökningar som studerat om patienter som har statiner redan i den predialytiska fasen också har nytta av fortsatt behandling när de påbörjat dialys.

I en studie från USA av nära 15 000 patienter som påbörjade dialysbehandling mellan 2007 och 2011 och som hade statinbehandling ett år före start av dialys, fortsatte drygt 5 000 av patienterna med statinbehandling även efter start av dialys. Med olika statistiska modeller jämfördes total och kardiovaskulär mortalitet mellan patienter som fortsatte med statinbehandling och dem där statinbehandlingen avbröts. Studien visade att de som fortsatte med statinbehandling hade lägre risk för total och kardiovaskulär mortalitet än de som avbröt statinbehandlingen efter dialysstart. Dessa fynd anses tala för att påbörjad statinbehandling vid njursvikt bör fortgå även när dialysbehandling har påbörjats.

## Järninnehållande fosfatbindare

Under senare år har järncitrat (ferric citrate) börjat användas som peroral fosfatbindare vid kronisk njursvikt. Sådan behandling har visats förbättra såväl hemoglobinnivåer som järnparametrar.



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

**Ansvarig utgivare:** VD Fredrik Gustafsson  
**Redaktör:** Dr Nils Grefberg  
**Redaktion:** Prof Stefan H Jacobson  
 Adj prof Gregor Guron  
 Dr Mattias Tejde  
 Leg. sjuksköterska  
 Eva Ingvarsdotter  
 Fresenius Medical Care Sverige AB  
 Box 548  
 S-192 05 Sollentuna  
**Telefon:** 08-594 77 600  
**Fax:** 08-594 77 620  
**Epost:** sverige@fmc-ag.com  
**Hemsida:** freseniusmedicalcare.se  
 ISSN-1652-2710 Digital Center AB 2017

FGF 23 är ett fosfatreglerande hormon som spelar en viktig roll för benmineralmetabolismen och utvecklingen av sekundär hyperparatyreoidism vid njursvikt. Behandling med järn har tidigare visats minska nivån av FGF 23.

I en klinisk studie ingick 233 icke dialysberoende patienter med kronisk njursvikt som samtidigt hade anemi orsakad av järnbrist. De randomiserades till att antingen få järncitrat eller placebo under fyra månader. Järncitrat gavs i dosen 3 gram per dag och titrerades till att åstadkomma en Hb-ökning på 10 g/l. Under behandlingen sjönk koncentrationen av FGF 23 signifikant. Huruvida detta korrelerar till andra parametrar inom begreppet CKD-MBD återstår att visa. Sjunkande nivåer av FGF 23 anses minska risken för kardiovaskulära komplikationer hos patienter med avancerad njursvikt eller dialys. Långtidsstudier behövs dock för att säkerställa dessa effekter.

#### ANCA-associerad vaskulit hos äldre

Den patient som vanligen insjuknar i ANCA-associerad vaskulit är mellan 60 och 75 år men det är inte ovanligt att även patienter över 80 år drabbas. De flesta studierna är utförda i yngre patientgrupper vilket medför att behandlingsrekommendationer för patienter över 80 år med ANCA-associerad vaskulit är osäkra. Dessa patienter har ofta flera andra sjukdomar som komplicerar valet av behandling.

I en studie från England ingick 231 patienter med ANCA-associerad vaskulit varav 32 patienter var 80–90 år (medel 84 år). Patienterna följdes i medeltal under cirka tre års tid. Fjorton av de 32 patienterna var PR<sub>3</sub>-positiva medan 18 var MPO-positiva. Medelvärde för s-kreatinin var 406 µmol/l och 38 % behövde dialys inom tre dagar efter diagnos.

Induktionsbehandling gavs med steroider i kombination med cyklofosfamid (Sendoxan) för 25 patienter medan en patient fick mykofenolsyra (t ex CellCept) och en behandlades med rituximab (inj Mabthera). Två patienter fick behandling med azatioprin (t ex T Imurel) och steroider och sex patienter hade utöver dialys även behandling med plasmaferes.

Överlevnaden under de tre första månaderna var 91 % och efter ett år 90 %. På motsvarande sätt var

njuröverlevnaden (ej behov av dialys) 79 % efter tre månader och 85 % efter ett år. Ingen patient progredierade till terminal njursvikt med behov av dialys efter tre månaders behandling. Två patienter fick recidiv av sjukdomen.

Studien visar att mortaliteten är relativt hög för äldre patienter som får behandling för ANCA-positiv vaskulit men att de också har god effekt av immun-suppressiv behandling under ett år. Recidivfrekvensen var relativt låg och flera patienter som initialt var dialysberoende fick förbättrad njurfunktion och kunde sluta med dialys.

#### Patogenesen för ANCA-vaskulit

Vid ett symposium om patogenesen för ANCA-associerad vaskulit talade bland andra professor Mårten Segelmark, Linköping. Neutrofila leukocyter med ett ökat uttryck av PR<sub>3</sub> eller MPO på cellytan aktiveras när ANCA binder till dem varefter de frisätter proteaser och komplement som aktiverar den alternativa vägen med produktion av C<sub>5a</sub>, vilket skadar endotelet bland annat i glomeruli.

Neutrophil extracellular traps (NETs) är ett nätverk av extracellulära fibrer som i huvudsak består av DNA och som den neutrofila leukocyten använder för att avdöda bakterier. Extracellulärt DNA förstärker också den autoimmuna effekten och förvärrar inflammationen i glomeruli. Det diskuterades om behandling som syftar till att minska NETs kan ersätta den mer toxiska behandlingen med cellgifter som används idag. Behandlingsförsök med DNase har initierats.

Andra nya behandlingar som också diskuterades var hämning av C<sub>5a</sub>-receptorn (se CLEAR- och ADVOCATE-studierna med Avacopan). Känslan efter symposiet var att många positiva nyheter om behandling vid systemisk vaskulit kommer att presenteras de kommande åren.

#### Strikt blodtryckskontroll gav ökad progress av njursvikt

I undersökningen SPRINT (Systolic Blood Pressure Intervention Trial) randomiserades patienter till ett systoliskt blodtrycksmål på antingen under 120 mm Hg eller under 140 mm Hg. I ACCORD-studien (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes) användes samma behandlingsmål hos patienter med typ 2-diabetes.

Debut av njursvikt definierades som mer än 30 % minskning av eGFR till ett värde lägre än 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. I SPRINT ingick 6 677 patienter och i ACCORD 4 305. Den absoluta risken för att utveckla njursvikt efter tre års uppföljning i standardblodtrycksgruppen jämfört med intensivbehandlingsgruppen var 1,0 % jämfört med 3,5 % i SPRINT och 4,6 % jämfört med 11,5 % i ACCORD. Det innebar en absolut riskökning på 2,5 i SPRINT och 6,9 i ACCORD.

Dessa studier visar således att intensiv blodtrycksbehandling med systoliskt måltryck lägre än 120 mm Hg ökar risken för uppkomst av njursvikt hos patienter med och utan diabetes.

I en substudie till SPRINT ingick patienter med eGFR 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> eller lägre. Fokus i studien var förändringar av tubulära biomarkörer under fyra år i gruppen som fick intensiv blodtrycksbehandling jämfört med de som fick standardbehandling. Olika biomarkörer i urinen för tubulär skada och inflammation mättes före studiens start och efter ett och fyra år. Medelåldern i denna subgrupp var 72 år och eGFR var 46 ml/min i medeltal. Det var inga skillnader i de olika parametrarna vid studiens start. Jämfört med standardbehandling var eGFR 2,9 respektive 3,3 ml/min lägre i gruppen som fick intensiv blodtrycksbehandling efter ett år och fyra år. Samtidigt var albumin/kreatininkvoten också lägre bland de intensivt behandlade. Alla biomarkörer i urinen var signifikant lägre efter ett år i gruppen som fick intensiv behandling jämfört med standardbehandling, men det var ingen skillnad efter fyra år.

Slutsatsen var att bland patienter som ingick i SPRINT-studien och som hade nedsatt njurfunktion medförde intensiv blodtryckskontroll fortsatt minskning av GFR medan markörer för tubulär skada inte påverkades. Fynden talar för att minskningen av njurfunktionen vid intensiv behandling sannolikt är orsakad av hemodynamiska förändringar och inte av tubulära mekanismer.

• Nya rön om förmaksflimmer, membranös nefropati, SLE-nefrit, diabetes och polycystisk njursjukdom. Läs resten av referatet från ASN i Nefromedia vol 7 nr 8 på: [www.freseniusmedicalcare.se](http://www.freseniusmedicalcare.se)

# Kort rapport

## Intravenös vätska skyddade inte njurarna vid kontraströntgen

Röntgenundersökningar med tillförsel av jodhaltig kontrastvätska kan leda till en akut försämring av njurfunktionen och det är patienter med känd njursvikt som löper störst risk att drabbas. Under de senaste decennierna har olika profylaktiska åtgärder föreslagits, t ex acetylcystein, men senare avfärdats. Alla experter har dock varit eniga om att god hydrering med tillförsel av intravenös vätska är en hörnsten i den förebyggande behandlingen. Men detta ifrågasätts nu av en stor undersökning publicerad i *The Lancet*. Studiens namn förkortas AMACING, vilket är lämpligt eftersom det engelska ordet amazing kan översättas med "hjäpnadsväckande", ett ord som är tillämpligt på studiens resultat.

Undersökningen, vars hela namn är Prophylactic hydration to protect renal function from intravascular iodinated contrast material in patients at high risk of contrast-induced nephropathy, är en prospektiv, randomiserad och öppen studie med två parallella och matchade grupper, utförd vid en universitetssjukhus i Nederländerna.

AMACING inkluderade patienter med hög risk och beräknat GFR var 30–59 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. De skulle genomgå planerad röntgenundersökning med intravenös jodhaltig kontrast. Patienterna i den aktiva gruppen fick vätska enligt gällande riktlinjer: Under fyra timmar före och fyra timmar efter röntgen gavs 0,9 % NaCl-lösning intravenöst i dosen 3–4 ml per kg kroppsvikt och timme (totalt cirka 2 liter för en normalstor patient). Kontrollgruppen fick ingen intravenös vätska.

Effektmåttet var kontrastinducerad nefropati vilket definierades som en ökning av s-kreatinin med 25 % eller 44 µmol/l jämfört med utgångsvärdet, inom 2–6 dagar efter genomförd röntgenundersökning.

Materialet bestod av 660 patienter varav 328 randomiserades till aktiv behandling med intravenös vätska och resterande 332 till kontrollgruppen som inte fick profylax.

Kontrastinducerad nefropati drabbade åtta patienter i varje grupp. Under en uppföljningstid på 35 dagar inträffade inget fall av dialyskrävande njursvikt.

Forskarnas tolkning av resultatet blev att ingen profylax inte är sämre än intravenös vätsketillförsel enligt gällande riktlinjer. Författarna påpekar även att det är kostnadsbesparande att avstå från förebyggande intravenös vätsketillförsel.

*Kommentar:* Studiens hjäpnadsväckande resultat belyser vikten av att etablerade medicinska "sanningar" ifrågasätts. Sannolikt kommer AMACING dock inte att påverka vården i större omfattning eftersom rutinen att "sätta dropp" är mycket djupt rotad på svenska sjukhus.

*Källa: Nijssen E et al. Lancet 2017; 389: 1312–1322.*

## Minskat saltintag sänker blodtrycket och extracellulärvolymen vid njursvikt

Flera studier har visat att minskat intag av natrium (salt) med kosten sänker blodtrycket hos patienter med hypertoni och normal njurfunktion. Det finns emellertid få interventionsstudier med patienter med kronisk njursvikt där man undersökt effekterna av sänkt natriumintag. Trots den relativa bristen på studier så rekommenderar KDIGO att natriumintaget hos patienter med kronisk njursjukdom ska vara lägre än 2 gram per dygn, vilket motsvarar lägre än 5 gram NaCl (koksalt) per dygn. För jämförelse så är det normala intaget av natrium i Sverige idag cirka 4–5 gram per dygn.

I en nyligen publicerad studie undersöktes effekten av en låg-natriumkost (under 2 gram per dygn) jämfört med "normalkost" hos 58 patienter med njursvikt i stadium 3–4 på två centra i USA; North Carolina och Michigan. Designen var en randomiserad cross over-studie med en interventionsperiod på fyra veckor. Alla patienter fick genomgå båda kost-interventionerna med en så kallad wash out-period däremellan.

Studiedeltagarna erhöll inte förberedda matlådor utan interventionen genomfördes med hjälp av dietister. Även om provarna i studien var "blindade" så var alltså dietisterna medvetna om vilken intervention patienterna skulle genomgå. Det primära utfallsmåttet var förändring i hydreringsstatus, dvs intracellulärvätska (ICV), extracellulärvätska

(ECV) och totalt kroppsvatten, mätt med bioimpedans. Sekundära utfallsmått var bland annat förändring i 24-h ambulatoriskt blodtryck och förändring i albuminuri.

Resultaten visade att man nästan lyckades uppnå den grad av natriumrestriktion som man önskade; Na-utsöndringen var cirka 2,4 gram per dygn jämfört med 3,7 gram per dygn vid normalkost. Natriumrestriktion ledde till signifikant sänkning av ECV med 1,02 liter jämfört med normalkost. Ambulatorisk 24-h blodtrycksmätning visade att det systoliska blodtrycket sjönk med 10,8 mm Hg och det diastoliska sjönk med 6,2 mm Hg jämfört med perioden med normalkost. Bägge skillnaderna var statistiskt signifikanta.

Natriumrestriktion hade inga signifikanta effekter på eGFR eller graden av albuminuri. Effekterna av natriumrestriktion var generellt mindre i North Carolina jämfört med i Michigan. Detta kunde förklaras av att man inte lyckades uppnå samma låga natriumintag i North Carolina. I Michigan-kohorten var effekten av natriumrestriktion på blodtrycket dramatisk; ambulatoriskt 24-h systoliskt blodtryck sjönk med 17,9 mm Hg.

Sammantaget visade studien att saltrestriktion under fyra veckor sänkte ECV och blodtrycket hos patienter med kronisk njursvikt i stadium 3–4. Effekten på blodtrycket var relativt uttalad och i paritet med effekten av potenta antihypertensiva läkemedel. Resultaten kan ses som ett "proof-of-principle"; natriumrestriktion är effektivt för att minska "övertväskning" och för att sänka blodtrycket hos patienter med kronisk njursvikt.

Studien väcker många frågor. Hur ska man uppnå denna grad av natriumrestriktion? Även under studie-förhållande och med täta dietistkontakter var det svårt att uppnå ett natriumintag lägre än 2 gram per dygn i studien. Det gick inte att finna uppgifter om studiedeltagarnas läkemedelsbehandling i artikeln. Var de adekvat behandlade med diuretika? Slutligen ska vi inte glömma att blodtryck är en surrogatmarkör. Det krävs ytterligare studier för att utreda effekter på hospitalisering, kardiokulära händelser och död.

*Källa: Saran R et al. Clin J Am Soc Nephrol 2017; 12: 399–407.*

### Genombrott för (dyr) antiinflammatorisk behandling av ateroskleros?

Hjärt-kärlsjukdom är en ledande dödsorsak och det finns en hypotes om ett samband mellan inflammation och ateroskleros, men någon specifik antiinflammatorisk terapi har hittills inte funnits. Canakinumab är en human monoklonal antikropp mot interleukin-1 $\beta$ , en cytokin som spelar en central roll i inflammationsprocessen.

Undersökningen Canakinumab Anti-inflammatory Thrombosis Outcomes Study (CANTOS) omfattade 10 061 patienter i 39 länder. De hade känd hjärt-kärlsjukdom i form av hjärtinfarkt samt högsensitivt CRP 2 mg/l eller högre. Samtliga behandlades med sedvanliga läkemedel inklusive blodfetsänkande terapi. De randomiserades till placebo eller canakinumab i dosen 50, 150 eller 300 mg, vilket gavs som subkutan injektion var tredje månad. Det primära effektmåttet bestod av hjärtinfarkt, stroke och kardiovaskulär död. Det sekundära effektmåttet bestod av det primära med tillägg av akut revaskularisering.

Vid uppföljningen efter 48 månader hade högkänsligt CRP sjunkit i de tre aktivt behandlade grupperna. Sänkningen var dosberoende och statistiskt signifikant jämfört med placebo. Det primära effektmåttet utvecklades av 4,50 deltagare per 100 personår i placebo-gruppen jämfört med 4,11, 3,86 och 3,90 deltagare i grupperna som behandlats aktivt med 50 mg, 150 mg respektive 300 mg canakinumab. Endast resultatet i gruppen behandlad med 150 mg uppnådde statistisk signifikans enligt studiens förbestämda kriterier. Dosen 150 mg gav även en signifikant minskad risk att utveckla det sekundära effektmåttet. Canakinumab gav en ökad risk för död orsakad av infektion.

Författarnas slutsats blev att canakinumab i dosen 150 mg var tredje månad leder till en signifikant minskad risk för recidiv av hjärt-kärlsjukdom.

CANTOS är publicerad i New England Journal of Medicine som i en ledare konstaterar att undersökningen ger stöd för hypotesen att inflammation spelar en roll för uppkomst och progress av ateroskleros, men att fler studier behövs innan antiinflammatorisk terapi eventuellt kan börja användas i större omfattning. Bland annat behövs mer information beträffande den ökade förekomsten av dödlig infektion.

Ledarskribenten avslöjar att kostnaden i USA för ett års behandling med canakinumab är USD 200 000. Det motsvarar cirka 1,7 miljoner kronor vilket innebär en kostnad för var och en av de fyra årliga injektionerna på svindlande 425 000 kronor.

*Kommentar:* I CANTOS inkluderades patienter utan njursjukdom med ateroskleros (åderförfattning) och inte njurpatienter med arterioskleros (åderförkalkning). Trots detta inger resultaten en strimma av hopp att vi i framtiden kommer att kunna behandla den gåtfulla inflammation som leder till ökad dödlighet bland patienter med njursvikt och dialys.

*Källa: Ridker P et al. N Engl J Med 2017; 377: 1119–1131.*

*Harrington R (ledare) N Engl J Med 2017; 377: 1197–1198.*

### PD bör påbörjas två veckor efter kateteroperation enligt ny studie

När är det lämpligt att börja använda en nyinlagd PD-kateter? Rutinerna varierar ute i världen men även inom Sverige, där en del startar PD redan dagen efter operationen medan andra väntar flera veckor. Internationella riktlinjer förespråkar två veckors väntan men det vetenskapliga stödet är tunt och består av observationsstudier där direkt start ledde till ökad risk för läckage av PD-vätska. Randomiserade studier har hittills saknats.

Nyligen publicerades en randomiserad studie från Australien som belyser frågan. Man inkluderade 122 patienter som alla fick en PD-kateter med dubbla kuffar och knorr på änden inopererad på ett standardiserat sätt. Yttre fasciebladet tätades med sutur runt katetern vilket anses minska risken för tidigt läckage. Alla fick en profylaktisk antibiotikados under operationen. Patienterna lottades till att starta dialys efter en, två eller fyra veckor (grupp 1, 2 resp 3). Första behandlingsdagen användes en liter per byte som successivt ökades till två liter fyra gånger per dag från dag 5. Den sjätte dagen fick patienterna lämna sjukhuset och fortsätta att dialysera hemma. PD-maskin (APD) användes inte.

Forskarna studerade uppkomsten av läckage, tunnelinfektion och peritonit. Studien stoppades i förtid eftersom grupp 1 med tidigast start (efter en vecka) fick signifikant fler komplikationer än övriga grupper. Den domine-

rande komplikationen var läckage av PD-vätska, vilket drabbade 28 % i grupp 1, 9,5 % i grupp 2 och 2,4 % i grupp 3. Frekvensen PD-relaterade infektioner skilde sig inte mellan grupperna. Grupp 3 hade alltså bäst resultat avseende läckage men tekniköverlevnaden efter sex månaders PD var sämre jämfört med övriga grupper. Författarna kunde inte förklara detta men spekulerade om att en längre väntan innan katetern spolades igenom kunde ge sämre funktion.

Studiens slutsats blev därför att det var mest gynnsamt att vänta med PD-start till två veckor efter inläggningen av PD-katetern.

*Källa: Ranganathan D et al. Perit Dial Int 2017; 37: 420–428.*

### Dubbel sero-positivitet för ANCA och anti-GBM-antikroppar

Både ANCA-associerad vaskulit och anti-glomerulärt basalmembran (GBM) nefrit är ovanliga tillstånd som förekommer hos 20 respektive en per miljon invånare och år i Europa. Det finns sedan tidigare beskrivet att dessa bägge antikroppar kan förekomma samtidigt och att de då är antigen-specifika, dvs inte beror på korsreaktioner i tester. Tidigare studier har visat motsägelsefulla resultat vad avser sjukdomsintensitet och prognos för dubbelt sero-positiva patienter. Dessa studier har emellertid varit små eller så har behandlingarna inte överensstämmt med de rekommendationer som finns i Europa.

I en stor studie från fyra njurmedicinska enheter i Europa, bland annat Skånes Universitetssjukhus och Universitetssjukhuset i Linköping, inkluderades 568 patienter med ANCA-associerad vaskulit, 41 patienter med anti-GBM-nefrit och 37 patienter som var positiva för bägge antikropparna. De fyra njurmedicinska enheterna använde liknande behandlingsprotokoll med t ex steroider, cyklofosfamid (Sendoxan) och plasmaferes.

Patienter positiva för bägge antikropparna var, liksom de som bara hade ANCA-antikroppar, äldre än de med enbart anti-GBM-antikroppar. De med dubbel seropositivitet hade också längre tid mellan första symtom och diagnos än patienter med anti-GBM-sjukdom. Patienter med dubbel seropositivitet hade dock en sjukdomsbild som var allvarligare och mer liknade den som patienter med anti-GBM-sjukdom

uppvisade. Trots att patienter med dubbel seropositivitet hade tecken på allvarlig kronisk njursvikt hade de högre sannolikhet att återfå njurfunktion efter dialysbehandling än de med anti-GBM-nefrit. Njurfunktionen återhämtade sig bäst hos patienter med endast ANCA-antikroppar och sämst bland dem med bara anti-GBM-antikroppar.

Patientöverlevnaden var lika i alla tre grupperna och generella riskfaktorer för mortalitet var hög ålder, svår njurskada och lungblödningar vid diagnos. Inga patienter som endast var positiva för anti-GBM-antikroppar fick återfall av sin sjukdom medan ungefär hälften av patienterna med endast ANCA-antikroppar eller med dubbel seropositivitet fick återfall av sin sjukdom inom fem år.

Denna välgjorda studie bidrar med viktig klinisk information. Patienter med dubbel seropositivitet har en sjukdomsbild som mer liknar anti-GBM-nefrit men trots detta svarar många väl på immunsuppressiv behandling. De har också en större tendens till att få sjukdomsrecidiv.

Källa: *McAdoo S et al. Kidney Int 2017; 92: 693–702.*

### Akut njursvikt ger sämre prognos även efter normaliserad njurfunktion

Akut njursvikt är en fruktad komplikation på IVA och är förenad med ökad mortalitet. Prognosen påverkas i hög grad av hur frisk eller sjuk patienten var före insjuknandet som orsakade vård på IVA. Tidigare ansåg man att en patient som överlevde det akuta tillståndet och inte behövde dialys vid utskrivningen hade god prognos. Detta omvärderades senare eftersom uppföljningar visade att många patienter med akut njursvikt på IVA inte återfick normal njurfunktion och att de löpte ökad risk att senare utveckla kronisk njursvikt. Detta kom att kallas kronisk-på-akut njursvikt och begreppet akut-på-kronisk började användas för patienter som hade känd nedsättning av njurfunktion redan innan de vårdades på IVA med akut njursvikt.

Enligt KDIGO:s riktlinjer bör en bedömning av njurfunktionen 90 dagar efter episoden med akut njursvikt ligga till grund för beslutet om fortsatta kontroller. Detta ifrågasätts nu sedan en stor undersökning visat att även patienter som återfår normal njurfunktion löper ökad risk att senare utveckla njursvikt.

Ur sjukvårdsregistret i regionen Grampian i Skottland identifierades drygt 14 000 patienter som skrivits ut efter sjukhusvård under 2003. Av dessa hade 1 966 drabbats av akut njursvikt. Majoriteten hade haft akut njursvikt i AKI-stadium 1 och 2, dvs stegrat serumkreatinin men utan behov av dialys.

Med hjälp av en central laboratoriedatabas beräknades vilket GFR patienterna hade haft ett år efter utskrivningen. Patienterna med akut njursvikt jämfördes sedan med en kontrollgrupp bestående av 12 685 individer som inte hade drabbats av njurkomplikationer under vårdtiden. Patienterna följdes till 2013 och effektmåttet var en försämring av njurfunktionen med 30 % eller utveckling av njursvikt.

Under uppföljningstiden avled 37 % av alla inkluderade patienter. Av de med akut njursvikt återfick 26 % inte normal njurfunktion. Studiens viktigaste fynd var dock att även patienter med akut njursvikt som efter ett år återfått normal njurfunktion, definierat som beräknat GFR 60 ml/minut eller högre, hade mer än dubbelt så hög risk att senare utveckla det renala effektmåttet vid jämförelse med dem som inte hade haft akut njursvikt. Den ökade risken påverkades inte av hur svår episoden med akut njursvikt hade varit och kvarstod under hela observationsperioden på tio år.

Slutsatsen blev att även patienter som efter akut njursvikt på IVA återfår normalt GFR löper ökad risk att drabbas av försämrad njurfunktion under upp till tio år efter utskrivningen.

Källa: *Sawhney S et al. Kidney Int 2017; 92: 440–452.*

### Ny grupp läkemedel kan skydda njurarna vid diabetes typ 2

Behandlingen av diabetes typ 2 förändras snabbt i takt med att läkemedel med helt nya verkningsmekanismer introduceras. SGLT2-hämmare, t ex empagliflozin (T Jardiance, T Synjardy) och canagliflozin (T Invokana) sänker blodsockret genom att öka utsöndringen i urinen av glukos och natrium.

En annan ny grupp är GLP-1-analoger, t ex liraglutid (Inj Saxenda, inj Victoza, inj Xultophy) och exenatid (inj Byetta, inj Bydureon). GLP-1-analoger ges som en subkutan injektion en gång per dag och verkar genom att öka den glukosberoende insulinutsöndringen från betacellerna i pankreas.

Flera studier tyder på att SGLT2-hämmare har njurskyddande effekter (se referat i i Nefromedia vol 7 nr 5 sid 5 på: [www.freseniusmedicalcare.se](http://www.freseniusmedicalcare.se)). Nu tyder en stor undersökning på att även GLP-1-analoger kan minska risken för njurkomplikationer vid diabetes typ 2.

LEADER-studien, som publicerats tidigare, är en dubbel-blind och placebo-kontrollerad undersökning som genomfördes vid 410 kliniker i 32 länder och inkluderade patienter med diabetes typ 2 och hög risk för kardiovaskulär sjukdom. Undersökningen visade att liraglutid, i tillägg till standardbehandling, minskade risken för ett sammansatt effektmått bestående av hjärtinfarkt, stroke och kardiovaskulär död.

En ny rapport från LEADER redovisar nu effekterna på njurarna. Forskarna använde ett förbestämt sekundärt sammansatt effektmått som bestod av debut av makroalbuminuri, dubbelrat s-kreatinin, njursvikt i slutstadiet och död av njursjukdom. Av 9 340 deltagande patienter randomiserades hälften till liraglutid och de övriga till placebo. Under en uppföljningstid på 3,8 år i median utvecklade 268 deltagare i liraglutid-gruppen det renala effektmåttet jämfört med 337 i placebogruppen. Skillnaden anges vara statistiskt signifikant och orsakades främst av lägre debut av makroalbuminuri. Slutsatsen blev att liraglutid som tillägg till övrig terapi minskar utveckling och progress av diabetisk njursjukdom.

*Kommentar:* De aktuella resultaten bör bekräftas i en ny studie i vilken debut och progress av diabetisk njursjukdom är primära effektmått. Trots denna invändning är det hoppningsgivande att flera nya grupper av läkemedel tycks ha njurskyddande effekter vid diabetes typ 2. Under 2015 avled 417 800 individer i världen av njursvikt relaterad till diabetes, vilket jämfört med 2005 var en ökning med 39,5 %. Det finns således ett stort behov av förebyggande åtgärder för att minska förekomsten av diabetes typ 2 och förbättrad vård för att förhindra utveckling och progress av diabetisk njursjukdom.

Källa: *Mann L et al. N Engl J Med 2017; 377: 839–848.*

# Samband mellan lågt HbA<sub>1c</sub> och högre mortalitet vid njursvikt "ett mysterium"

God metabol kontroll är en hörnsten i behandlingen av diabetes och målet är att nå låga värden för HbA<sub>1c</sub>. Men för patienter med njursvikt och dialys leder låga nivåer av HbA<sub>1c</sub> till ökad mortalitet. Forskare kallar sambandet för ett mysterium. Dr Nils Grefberg sammanfattar det aktuella kunskapsläget.

HbA<sub>1c</sub> är ett mått på medelblodssockret de senaste tre månaderna och enligt Svensk Förening för Diabetologi innebär HbA<sub>1c</sub> 52 mmol/mol eller lägre optimal metabol kontroll vid diabetes typ 1 och vid typ 2 anges 42 mmol/mol eller lägre som mål.

Men gäller dessa rekommendationer även diabetespatienter med njursvikt och dialys? Två nya undersökningar bekräftar nu fynden i tidigare studier; nämligen att det vid njursvikt och dialys föreligger ett U-format samband mellan nivån av HbA<sub>1c</sub> och risken att avlida, dvs att inte bara höga utan även låga värden har samband med ökad dödlighet.

## Patienter med njursvikt utan dialys

Redan 2011 beskrevs det U-formade sambandet mellan HbA<sub>1c</sub> och mortalitet vid njursvikt i en populationsundersökning från Kanada.<sup>1</sup> Den omfattade 23 296 patienter med diabetes och beräknat GFR under 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. Man fann att HbA<sub>1c</sub> över 73 och under 57 mmol/mol var förenat med ökad risk att avlida. (Värden i procent har i referatet omvandlats till mmol/mol.)

Det U-formade sambandet bekräftas nu i en nyligen publicerad studie från USA.<sup>2</sup> I den ingick 6 165 patienter med njursvikt i stadium 1–5 och med diabetes behandlad med peroral läkemedel eller insulin. Under uppföljningstiden på 2,3 år inträffade 957 dödsfall och 205 patienter utvecklade njursvikt i slutstadiet med behov av dialys eller njurtransplantation.

HbA<sub>1c</sub> lägre än 52 mmol/mol var förenat med högre mortalitet jämfört med 52–62 mmol/mol. Även en nivå på 83 mmol/mol eller högre innebar ökad risk att avlida. Av dödsfallen var 12 % i hela gruppen relaterade till diabetes-sjukdomen men för dem med de högsta värdena för HbA<sub>1c</sub> var den diabetes-

relaterade dödligheten 19 %. Man fann inget samband mellan nivån av HbA<sub>1c</sub> och risken att njursjukdomen progresserade till njursvikt i slutstadiet.

Forskarnas slutsats blev att HbA<sub>1c</sub> under 52 och över 82 mmol/mol har samband med högre risk att avlida. Nivån av HbA<sub>1c</sub> påverkar inte risken att utveckla njursvikt i slutstadiet.

## HbA<sub>1c</sub> och mortalitet vid dialys

Även för patienter i dialys är det U-formade sambandet mellan HbA<sub>1c</sub> och mortalitet känt sedan tidigare. I en studie från USA publicerad 2012 ingick 54 757 HD-patienter med diabetes.<sup>3</sup> Ålder i medeltal var 63 år. HbA<sub>1c</sub> under 57 och över 73 mmol/mol hade samband med högre mortalitet. Liknande resultat har även publicerats från DOPPS (Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study).<sup>4</sup> I den undersökningen ingick 9 201 patienter med diabetes typ 1 eller typ 2 som behandlades med HD i 12 olika länder. De med HbA<sub>1c</sub> under 41 och över 83 mmol/mol löpte ökad risk att avlida vid jämförelse med gruppen med HbA<sub>1c</sub> 62–72 mmol/mol.

## Forskare i USA och Japan

Det U-formade sambandet bekräftas i en undersökning som nyligen publicerats i *Kidney International*.<sup>5</sup> I ett samarbete mellan forskare i USA och Japan undersöktes 2 300 patienter registrerade i japanska DOPPS. Majoriteten hade diabetes typ 2, åldern i medeltal var något över 60 år och deltagarna hade behandlats med dialys under 3–4 år.

Uppföljningstiden var cirka två år och de med HbA<sub>1c</sub> 52–62 mmol/mol utgjorde referensgrupp. Forskarna fann ett tydligt U-format samband mellan HbA<sub>1c</sub> och mortalitet, dvs även låga värden var förenat med högre dödlighet jämfört med referensgruppen. Risken att avlida var högst vid HbA<sub>1c</sub> över 73 mmol/mol

där mortaliteten var dubbelt så hög som i referensgruppen.

## Sambandet är "ett mysterium"

Sambandet mellan låga nivåer av HbA<sub>1c</sub> och högre dödlighet bland diabetespatienter i dialys är enligt artikelförfattarna ett mysterium. Man framhåller att fynden kvarstod även sedan man tagit hänsyn till en rad faktorer som skulle kunna påverka mortaliteten, bland annat nutrition. En möjlig förklaring skulle kunna vara att de med lågt HbA<sub>1c</sub> oftare drabbas av hypoglykemi, men i den aktuella studien fann man inget samband mellan antalet själv-rapporterade episoder med lågt blodssocker och HbA<sub>1c</sub>.

## Omvänd epidemiologi

HbA<sub>1c</sub> har ifrågasatts som mått på kontrollen av blodssocker för patienter i dialys. De alternativ som föreslagits, t ex fruktosamin och glykerat albumin, har dock inte utvärderats i tillräcklig omfattning. Författarna påpekar även att sambandet mellan låga nivåer av HbA<sub>1c</sub> och högre dödlighet är ett exempel på det som kallas omvänd epidemiologi, dvs att en faktor som har samband med t ex lägre mortalitet i en njufrisk population är förenad med ökad dödlighet för patienter i dialys.

Avslutningsvis skriver författarna att vi behöver mer forskning för att klarlägga hur låga nivåer av HbA<sub>1c</sub> leder till högre dödlighet för dialyspatienter med diabetes. Man nämner inget i diskussionen om vilket målvärde vi bör ha för HbA<sub>1c</sub> för diabetespatienter i dialys.

*Kommentar:* Vilket mål ska vi då ha för HbA<sub>1c</sub> vid njursvikt och dialys? KDOQI:s riktlinjer uppdaterades 2012.<sup>6</sup> I dessa framhålls komplexiteten i frågan och man nämner även risken för hypoglykemi vid intensiv behandling av diabetes. Nu rekommenderas ett mål för HbA<sub>1c</sub> på cirka 62 mmol/mol. Det vetenskapliga underlaget är dock bristfälligt eftersom det baseras på observationsstudier och inte på prospektiva randomiserade undersökningar.

Källor: Se *Nefromedia* vol 7 nr 8 sid 9 på: [www.freseniusmedicalcare.se](http://www.freseniusmedicalcare.se)

**Fortsättning från sid 3: ASN****Förmaksflimmer och risk för stroke**

Förmaksflimmer är den vanligaste arytmien hos patienter med kronisk njursvikt och förekomsten av arytmier har samband med ökad risk för cerebrovaskulära sjukdomar, stroke och mortalitet. I CRIC-studien (Chronic Renal Insufficiency Cord) studerades drygt 2 800 patienter med njursvikt, men utan förmaksflimmer vid studiens start.

Risken att utveckla olika komplikationer från hjärta, kärl och hjärna studerades med olika statistiska modeller. Av de 2 814 patienterna fick 288 debut av förmaksflimmer under en uppföljningstid på sju år. Risken för hjärtsvikt, hjärtinfarkt, stroke eller död var signifikant högre hos de som fick förmaksflimmer jämfört med de som inte utvecklade förmaksflimmer. Fyndet kvarstod efter justering för en rad andra möjliga bidragande orsaker till komplikationerna.

Således ökar risken för allvarliga kardiovaskulära och cerebrovaskulära komplikationer hos patienter som utvecklar förmaksflimmer efter att ha påbörjat dialys. Framtida studier får avgöra vilken typ av behandling som är bäst för att skydda mot sådana komplikationer.

I en studie från Kanada ingick cirka 740 000 patienter med kronisk njursjukdom varav 35 000 utvecklade förmaksflimmer. För samtliga dessa fanns ett värde för albumin/kreatinin-kvot i urin och eGFR mindre än ett år före debut av förmaksflimmer.

Med avancerade statistiska modeller fann man att de patienter som hade kronisk njursvikt och förmaksflimmer drabbades av stroke tidigare under uppföljningsperioden än de med njursvikt utan förmaksflimmer. Förekomst av förmaksflimmer medförde en trefaldigt ökad risk för stroke. Patienter utan förmaksflimmer med hög albuminutsöndring i urinen och lågt eGFR hade ökad risk för stroke jämfört med de som hade normal njurfunktion och låg albuminutsöndring i urinen. Risken för stroke var dock signifikant högre hos patienter med förmaksflimmer jämfört med dem som inte hade förmaksflimmer oavsett njurfunktion och grad av albuminuri.

Studien visar att patienter med njursvikt och förmaksflimmer har högre risk för ischemisk och hemorragisk stroke och

att risken tilltar med minskande GFR och högre utsöndring av albumin i urinen även hos de utan förmaksflimmer.

**Nyheter om membranös nefropati**

Upptäckten av anti-PLA<sub>2</sub>R-antikroppar möjliggör mer individualiserad behandling av patienter med membranös nefropati. Tidigare studier har bland annat visat att anpassning av behandling till nivån av anti-PLA<sub>2</sub>R kan medföra kortare behandlingstid med cyklofosfamid men med bibehållen klinisk effekt.

I en uppföljning av den studien gavs cyklofosfamid i kombination med steroider till patienter med anti-PLA<sub>2</sub>R-positiv membranös nefropati och hög risk för progress av sjukdomen. I en patientgrupp följdes anti-PLA<sub>2</sub>R efter 8, 16 och 24 veckors behandling och om antikropparna blev negativa avslutades behandlingen med cyklofosfamid samtidigt som dosen prednisolon minskades. Om antikroppstitern inte minskade fick patienten efter fyra veckors behandling med cyklofosfamid övergå till mykofenolsyra i kombinationen med prednisolon. I studien inkluderades 46 patienter, medelåldern var 57 år och s-kreatinin var 122 µmol/l. S-albumin var i medeltal 22 g/l och patienterna följdes ett år.

Tiden till försvinnandet av anti-PLA<sub>2</sub>R var kort, median 2,1 månader, men varierade mellan 1,4 och 14,6 månader. Som en konsekvens av detta varierade också behandlingstiden med cyklofosfamid mellan 1,4 och 16,6 månader, median 3,2 månader. Den kumulativa frekvensen av partiell remission, dvs minskning av proteinuri under nefrotisk nivå, var 52 % och 76 % vid sex respektive 12 månader efter start av behandling. Den kumulativa förekomsten av sjukdomsrecidiv efter 12 månader var 21 % och efter 24 månader 30 %, vilket inte skiljer sig från historiska kontroller.

Studien visar att behandlingstiden med cyklofosfamid kan förkortas om man följer nivån av anti-PLA<sub>2</sub>R på ett systematiskt sätt, samtidigt som frekvensen remission bibehålls oförändrad. Risken för recidiv ökar emellertid men 70 % av patienterna var fortfarande i remission två år efter behandlingsstart.

**Remission vid membranös nefropati**

I en annan studie jämfördes immunologisk remission vid membranös nefropati under behandling med antingen cyklofosfamid eller rituximab. Det

var 30 patienter med anti-PLA<sub>2</sub>R-antikroppar som behandlades med cyklofosfamid och 27 med rituximab. Anti-PLA<sub>2</sub>R mättes i bägge grupperna. I gruppen med cyklofosfamid ingick 19 patienter och 21 fick rituximab. Det var inga skillnader i njurfunktion eller i proteinuri mellan grupperna. Anti-PLA<sub>2</sub>R försvann hos 18 av 19 patienter (95%) behandlade med cyklofosfamid jämfört med 13 av 21 (62%) med rituximab. Effekten av rituximab var lägst hos de med högst nivåer av anti-PLA<sub>2</sub>R-antikroppar.

Studien indikerar att rituximab i dosen 750 mg/m<sup>2</sup> är mindre effektiv än cyklofosfamid för att inducera immunologisk remission vid membranös nefropati och höga antikroppstitrar. Om högre doser av rituximab bör ges ska studeras.

**Stamcellstransplantation vid SLE-nefrit**

I svåra fall av SLE där ingen annan behandling har effekt har man i några tidigare studier prövat autolog stamcellstransplantation. På ASN presenterades en studie från Kina av 22 patienter med svår behandlings-refraktär SLE-nefrit vilka genomgick sådan behandling.

Efter en uppföljningstid på drygt fyra år hade 82 % av patienterna uppnått komplett remission medan en uppnådde partiell remission. Mediantiden till behandlingssvar var tre månader och 5-årsöverlevnaden var 90 %.

Chansen till överlevnad utan sjukdomssymtom efter fem år var 53 %. Sex patienter utvecklade recidiv efter behandlingen. En patient startade dialys och en avled i sepsis. Den vanligaste biverkningen var feber och symtom från mag-tarmkanalen. Föredragshållaren framhöll att behandlingen är säker och effektiv och att andelen patienter som når komplett remission är hög.

**Symposium om behandling av SLE-nefrit**

Vid ett stort symposium om behandling av SLE-nefrit diskuterades både etablerade och nya behandlingsalternativ. De etablerade och mest använda immunosuppressiva medlen vid allvarlig SLE-nefrit är mykofenolsyra, cyklofosfamid, azatioprin, ciklosporin och takrolimus. Alla ges i kombination med prednisolon. Olika studier har givit liknande resultat och idag rekommenderar de flesta cyklofosfamid och prednisolon vid SLE-nefrit klass IV med allvarlig njurpåverkan medan man vid SLE-nefrit klass III-IV kan börja med mykofenolsyra och prednisolon.



I Asien har man med framgång använt så kallad multi target-regim med takrolimus i kombination med mykofenol-syra och prednisolon.

Även om strikta vetenskapliga bevis för effekt av anti CD 20-behandling med rituximab saknas finns erfarenheter och fallrapporter om dess positiva effekter. Flera randomiserade studier pågår.

Belilumab är ett läkemedel verksamt mot en cytokin benämnd BAFF (B-cell activation factor). Det prövas i fas 3-studier antingen ensamt eller i kombination med rituximab. Lovande resultat finns också beskrivna för voclosporin, en ciklosporin-analog med förstärkt kalcineurinhämmande effekt. Förhoppningar finns om att nya behandlingar ytterligare ska förbättra prognosen vid SLE nefrit.

### Stort intresse för diabetes

Mycket av stort vetenskapligt intresse händer inom diabetesområdet och det är roligt att se att de positiva resultaten kan omsättas i patientnytta. En lång rad nya behandlingsalternativ finns nu tillgängliga vid typ 2-diabetes, varav en del redan har etablerats i den kliniska vardagen.

En lista som redovisades vid ett välbesökt symposium innehöll flera potentiella nya behandlingsalternativ såsom anti-AGE, anti-fibrosmedel, ny behandling av hyperurikemi, anti-oxidanter, endotelin-antagonister och de nya preparaten mot hyperglykemi. Inom flera av ovan nämnda områden pågår kliniska studier i fas 1 och fas 2.

Vid symposiet diskuterades effekter av de nya diabetespreparaten vid olika grader av njursvikt. SGLT2-hämmare har positiva effekter på njurarna, bland annat genom att de minskar den glomerulära hyperfiltrationen och det intraglomerulära trycket. De minskar även albuminuri och ökar utsöndringen av natrium samtidigt som blodtrycket sjunker. Att notera är att GFR kan sjunka initialt vid insättning av preparaten vid njursvikt i stadium 3 (GFR 30–60 ml/min) men att preparaten, på liknande sätt som ACE-hämmarna, därefter minskar takten med vilken GFR sjunker.

Tidigare har EMPA-studien med empagliflozin (T Jardiance, T Synjardy) visat 38 % riskreduktion för död i hjärt-kärlsjukdom och 39 % riskreduktion för

minskande njurfunktion. Läkemedlet minskar albuminuri både av låg och hög grad. Risken att utveckla makroalbuminuri minskade med 38 % och behovet av start av dialys minskade med 45 %. Samtliga resultat är statistiskt säkerställda och således av stort kliniskt värde. En hypotes som framfördes var att preparatens natriuretiska effekt även kan göra dem lämpliga för behandling av patienter med njursvikt utan diabetes. Framtiden får visa om så är fallet.

I den nya CANVAS-studien med SGLT2-hämmaren kanagliflozin (T Invokana) fann man en relativ riskreduktion för hjärtsvikt med 31 %. För njursjukdom fann man att risken för det sammansatta effektmåttet försämrat eGFR, behov av dialys och död av njursjukdom minskade med 40 %. Ett observandum är att frekvensen amputationer ökade under studien och mer forskning behövs för att klarlägga orsakerna till detta.

### GLP-1-analoger har positiva effekter vid diabetes typ 2

En annan grupp nya läkemedel vid diabetes är GLP-1-analogerna. Verkningsmekanismer, resultat från kliniska studier och säkerhetsaspekter diskuterades vid symposiet. Preparaten har effekter utanför pankreas och minskar hyperglykemi, ökar natriuresen och sänker både blodtrycket och kroppsvikten. I kliniska studier har man sett minskad risk för debut av albuminuri och lägre risk för ökad albuminuri. (Se Kort rapport på sid 6 i detta nummer av Nefromedia).

I SUSTAIN 6 med semaglutid (ej marknadsfört i Sverige) fann man 36 % riskreduktion för debut av njurskada och progress av njursvikt. I AWARD 7-studien med dulaglutid (inj Trulicity) fann man en minskad progress av njursvikt och minskad albuminuri.

Ytterligare en ny grupp läkemedel vid diabetes är DPP-4-hämmare (t ex T Januvia och T Onglyza). Med denna grupp läkemedel har man funnit att blodsockernivån sjunker i alla stadier av njursvikt. Preparaten medför liten risk för hypoglykemi, har få biverkningar och inga negativa effekter på njurfunktion. I TECOS-studien visade man också att tiden med tablettbehandling innan behov av insulin kan förlängas.

Vi som är verksamma inom njurmedicinen bör skaffa oss mer kunskap och större erfarenhet om hur alla dessa nya

läkemedel bör användas för behandling av måttlig och svår njursvikt orsakad av diabetes.

### Tolvaptan vid polycystisk njursjukdom

Samma dag som undersökningen om effekter av tolvaptan (T Samsca, T Jinarc) vid polycystisk njursjukdom (ADPKD) och nedsatt njurfunktion presenterades på ASN publicerades studien i New England Journal of Medicine (N Engl J Med 2017; 377: 1930–1942).

Tidigare erfarenheter av tolvaptan vid ADPKD har visat att njurfunktionsnedsättning kan bromsas tidigt i sjukdomsförloppet. I en ny randomiserad fas 3-studie ingick 1 370 patienter med ADPKD och mer avancerad njursjukdom. De indelades i två grupper; dels en grupp med ålder mellan 18 och 55 år och eGFR 25–65 ml/min, dels en grupp mellan 56 och 65 år med eGFR 25–44 ml/min. Medel eGFR för hela gruppen var 47 ml/min. Bägge grupperna randomiserades till behandling med tolvaptan eller placebo under ett år och effektmåttet var förändring i GFR.

Man fann att eGFR minskade med 2,3 ml/min i gruppen som fick tolvaptan jämfört med 3,6 ml/min hos de som fick placebo. Skillnaden var högggradigt statistiskt signifikant. Levervärden steg i tolvaptangruppen men normaliserades efter utsättning av behandlingen. Patienter som fick tolvaptan hade mer polyuri, polydipsi, nokturi, torr mun, diarré och trötthet medan de som fick placebo hade mer ödem, smärtor över njurarna och fler urinvägsinfektioner. Knappt 7 % av patienterna i tolvaptangruppen avbröt behandlingen. Långtidseffekterna är fortfarande osäkra men man spekulerade om att behandling med tolvaptan kan fördröja tiden till utveckling av njursvikt från stadium 3 till stadium 5 med cirka 6–9 år. Långtidsstudier måste dock göras för att fastställa om så är fallet.

### Fortsättning från sid 7: HbA<sub>1c</sub> vid njursvikt

- Källor: 1. Shurraw S et al. *Arch Intern Med* 2011; 71: 1920–1927.  
2. Navaneethan S et al. *Am J Kidney Dis* 2017; 70: 191–198.  
3. Ricks H et al. *Diabetes* 2012; 61: 708–715.  
4. Ramirez S P et al. *Diabetes* 2012; 35: 2527–2532.  
5. Hoshino J et al. *Kidney Int* 2017; 92: 497–503.  
6. KDOQI. *Am J Kidney Dis* 2012; 60: 850–886.

# Aqua A system för vattenbehandling



Nyckelfunktioner:

- Hög permeat kapacitet
- Kostnadskontroll via eco4dialysis®
- Fjärråtkomst med konfigurationsmöjligheter
- Automatisk och papperslös övervakning via IDMS (Infrastructure Data Management System)
- Modulsystem för lokal anpassning och möjlighet till utbyggnad

