

NEFROMEDIA

Vol 9

2020

Nr 4



SGLT2-hämmare skyddar njurarna ♦ Rapport från ASN:s kongress ♦ Dialysstart med HD två eller tre gånger per vecka? ♦ Unga transplanterade är en riskgrupp NOAK vid förmaksflimmer och dialys ♦ Socioekonomisk status och njursjukdom

SGLT2-hämmare skyddar njurarna även för patienter utan diabetes

SGLT2-hämmare har njurskyddande effekter även vid njursjukdom utan diabetes – det visar studierna DAPA-CKD och EMPEROR. DAPA-CKD avbröts i förtid på grund av stora skillnader mellan aktiv behandling och placebo. Nefromedia sammanfattar undersökningarna.

För 35 år sedan publicerades den första studien som visade att ACE-hämmare skyddar njurarna.¹ Kanske står vi nu inför ett lika stort genombrott sedan SGLT2-hämmare visat sig ha positiva effekter vid både njursvikt och hjärtsvikt, även för patienter utan diabetes.

Nytt läkemedel vid diabetes typ 2

SGLT2 är en förkortning av sodium glucose transporter 2, med det svenska namnet natriumglukosamtransportör 2. SGLT2 finns bara i njurvävnaden och återresorberar glukos från urinen. När denna effekt blockeras med en SGLT2-hämmare ökar utsöndringen i urinen av glukos vilket leder till kalori-förlust och viktneidgång. Även diures och utsöndringen av natrium kan öka. Behandlingen leder till glukos i urinen vilket ökar risken för urinvägsinfektion.

SGLT2-hämmare lanserades först för behandling av diabetes typ 2 men nu

fokuseras intresset på patienter med njursjukdom utan samtidig förekomst av diabetes.

Patienter med och utan diabetes

DAPA-CKD inkluderade 4 304 patienter från 38 kliniker i 21 länder.² Åldern var 62 år i medeltal och 67,5 % av patienterna hade typ 2-diabetes. Alla deltagare hade tecken till njursjukdom i form av albuminuri och beräknat GFR var mellan 25 och 75 ml/min/1,73 m². Alla behandlades med ACE-hämmare eller ARB och lottades till att dessutom få dapagliflozin (T Forxiga) 10 mg per dag eller placebo. Det renala effektmåttet var försämring av GFR med 50 % eller mer, utveckling av svår njursvikt eller dödsfall till följd av sjukdom i njurar, hjärta eller blodkärl.

DAPA-CKD avbröts i förtid eftersom en granskning noterat stora skillnader mellan grupperna. Under uppföljningstiden, som blev 2,4 år i median, utvecklade 509 patienter det primära effektmåttet; 197 i dapagliflozingruppen och 312 i placebogruppen, en skillnad som var högggradigt statistiskt signifikant. Resultatet var detsamma för patienter med och utan diabetes. Även behovet av sjukhusvård för hjärtsvikt samt total och kardiovaskulär mortalitet var signifikant lägre med dapagliflozin jämfört med placebo. Ingen patient i den aktiva gruppen drabbades av diabetisk ketoacidosis och inga fall av svår hypoglykemi rapporterades bland deltagare utan diabetes.

EMPEROR inkluderade patienter med hjärtsvikt

Undersökning EMPEROR inkluderade 3 730 patienter med hjärtsvikt.³ Hälften av patienterna randomiserades till att förutom standardbehandling få tillägg med dapagliflozin 10 mg per dag och de övriga fick tillägg med placebo.

Uppföljningstiden var 16 månader och det primära sammansatta effektmåttet, som var död av hjärt-kärlsjukdom eller sjukhusvård för försämrad hjärtsvikt, drabbade 19,4 % av deltagarna i dapagliflozingruppen och 24,7 % i placebogruppen. Skillnaden var statistiskt signifikant. Förekomst eller avsaknad av diabetes påverkade inte resultatet.

Den årliga nedgången i eGFR med dapagliflozin respektive placebo var 0,55 respektive 2,28 ml/min/1,73 m². Även denna skillnad var statistiskt signifikant. Dapagliflozin resulterade även i färre fall av svår njursvikt. Behandlingen med SGLT2-hämmaren gav ökad förekomst av okomplicerad urinvägsinfektion.

Verkningsmekanismen är ännu okänd

Den glukuretiska effekten, dvs att utsöndringen av glukos i urinen ökar, kan inte förklara den njurskyddande effekten som uppnås med en hämning av SGLT2. Nyligen publicerades en studie i *Kidney International* där forskare analyserat data från CANVAS-studien.⁴ I en avancerad statistisk modell undersöktes effekten av 18 biomarkörer, t ex hematokrit, blodtryck, serumurat och albuminuri. Något svar på hur SGLT2-hämmare skyddar njurarna ges dock inte i artikeln.

Stora och välgjorda studier

DAPA-CKD och EMPEROR är två stora och välgjorda studier som således visar att SGLT2-hämmare som tillägg till RAS-blockad med ACE-hämmare eller ARB leder till en minskad progress vid njursvikt, förbättrad prognos vid hjärtsvikt och lägre mortalitet för patienter både med och utan diabetes typ 2. Det är troligt att SGLT2-hämmare, som tillägg till RAS-blockad, kommer att bli en viktig del i behandlingen av njursjukdom och hjärtsvikt. Kombinationen av RAS-blockad och SGLT2-hämning verkar ha en så kraftfull njurskyddande effekt att det finns spekulationer om att antalet nya patienter i dialys kan komma att minska.

Källor: Se *Nefromedia* 2020 vol 9 nr 4 sid 8 på www.freseniusmedicalcare.se



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

Ansvarig utgivare: VD Fredrik Gustafsson
Redaktör: Dr Nils Grefberg
Redaktion: Prof Stefan H Jacobson
 Adj prof Gregor Guron
 Dr Mattias Tejde
 Leg. sjuksköterska
 Karin Johansson
Adress: Fresenius Medical Care
 Sverige AB
 Box 548
 S-192 05 Sollentuna
 08-594 77 600
Telefon: 08-594 77 600
Fax: 08-594 77 620
Epost: sverige@fmc-ag.com
Hemsida: freseniusmedicalcare.se
 ISSN-1652-2710 Digital Center AB 2020

Behandling som minskar progressen vid njursjukdom i fokus på kongress

På årets virtuella kongress med American Society of Nephrology (ASN) presenterades nya rön om polycystisk njursjukdom, peroral behandling av renal anemi och nya terapiformer vid glomerulonefrit. I fokus stod behandling som minskar progress vid njursvikt. Prof Stefan Jacobson rapporterar.

Årets möte med American Society of Nephrology (ASN) var virtuellt på grund av pandemin. En rad presentationer hade spelats in i förväg och fanns tillgängliga från 21/10 fram till början av december 2020. Trots en del tekniska problem måste man ändå imponeras av hur bra det går att genomföra en virtuell kongress och att det finns viss möjlighet till interaktion mellan presentatör och åhörare. Diskussionerna blir dock inte som vid en vanlig kongress.

Vid årets möte presenterades studier om ny behandling av renal anemi och glomerulonefrit samt effekter av en ny mineralkortikoid-receptorantagonist. Även undersökningarna DAPA-CKD och EMPEROR diskuterades – dessa studier sammanfattas på motstående sida.

FIDELIO-DKD-studien

I den internationella undersökningen FIDELIO-DKD studerades effekten av en ny mineralkortikoid-receptorantagonist på njurfunktion och kardiovaskulära händelser vid typ 2-diabetes.

Trots stora framsteg med bättre metabolisk kontroll och blodtrycksbehandling med ACE-hämmare är diabetes fortfarande en vanlig orsak till kronisk njursvikt. De senaste åren har nya studier med SGLT2-hämmare visat att risken för njursvikt och hjärt-kärlkomplikationer kan minskas ytterligare, men fortfarande löper patienter med typ 2-diabetes hög risk att utveckla njursvikt och vaskulära komplikationer.

Minska inflammation och fibros

De ovan nämnda behandlingarna har i huvudsak hemodynamiska och metaboliska effekter men har ingen eller liten effekt på inflammation och fibros. Överaktivering av mineralkortikoid-receptorer orsakar inflammation och fibros vilket hämmas av den selektiva

mineralkortikoid-receptorantagonisten finerenon (marknadsförs inte i Sverige). Till skillnad från t ex spironolakton har finerenon inga steroidliknande effekter. Tidigare fas 2-studier har visat minskad proteinuri oberoende av blodtrycks kontroll vid typ 2-diabetes och njursjukdom.

Hypotesen i FIDELIO-DKD-studien är att mineralreceptor-antagonism kan minska progresstakten vid njursjukdom och minska kardiovaskulär mortalitet hos patienter med typ 2-diabetes och njursvikt.

Typ 2-diabetes och njursjukdom

FIDELIO-DKD inkluderade patienter med typ 2-diabetes och njursjukdom vilka alla hade optimerad behandling med ACE-hämmare eller ARB samt s-kalium lägre än 4,8 mmol/l. Deltagarna hade eGFR mellan 25 och 75 ml/min och måttlig eller höggradig albuminuri. Efter optimering av behandlingen med ACE-hämmare eller ARB randomiserades 5 734 patienter till att antingen få finerenon 10 mg eller 20 mg per dag eller placebo. Uppföljningstiden var 2,6 år i median.

Det primära effektmåttet var tid till njursvikt, sänkning av eGFR med 40 % eller mer eller död på grund av njursjukdom. Det sekundära, kardiovaskulära effektmåttet var tid till hjärtinfarkt, stroke, sjukhusvård för hjärtsvikt eller död orsakad av kardiovaskulär sjukdom.

Patienter från 48 länder ingick i studien

I studien randomiserades patienter från 48 länder, inklusive Sverige, varav 99,7 % fullföljde undersökningen. Åldern var cirka 65 år, 70 % var män, blodtrycket var 138/76 mm Hg och kalium var 4,4 mmol/l. Cirka 5 % hade SGLT2-hämmare och 65 % hade insulin. Blodsockernivåerna var välkontrol-

lerade. Hälften av patienterna hade ett eGFR under 45 ml/min och 90 % hade kraftig proteinuri.

Graden av albuminuri minskade

Finerenon minskade graden av albuminuri med 31 %, trots att effekten på blodtrycket jämfört med placebo var marginell. Det var ingen skillnad i nivån av HbA_{1c} mellan grupperna. Det sammansatta primära effektmåttet var 18 % lägre i finerenongruppen jämfört med i placebogruppen, en skillnad som var statistiskt signifikant. Subanalys visade att samtliga komponenter som ingick i det sammansatta primära effektmåttet minskade med finerenon. Aktiv behandling gav 34 % lägre risk för halverad njurfunktion och 14 % lägre risk för det sekundära effektmåttet.

Frekvensen biverkningar var lika i grupperna men finerenon ökade risken att avsluta behandlingen och den vanligaste orsaken var hyperkalemi. Kalium var 0,23 mmol/l högre i behandlingsgruppen än i placebogruppen. Inga dödsfall relaterade till hyperkalemi inträffade och få patienter sjukhusvårdades på grund av högt kalium. Det var ingen skillnad i frekvensen akut njursvikt. Jämfört med studier med ACE-hämmare och spironolakton var förekomsten av hyperkalemi lägre i FIDELIO-DKD-studien.

Minskad risk för progress av njursvikt

Man sammanfattade att hos patienter med typ 2-diabetes och njursjukdom med optimerad RAS-blockad tolererades finerenon väl och minskade risken för progress av njursvikt och kardiovaskulär morbiditet och mortalitet.

Samma dag som studien presenterades publicerades den i New England Journal of Medicine. Bakris G et al. DOI: 10.1056/NEJMoa2025845

• Referatet fortsätter på nätet med nyheter om ADPKD, HIF-inhibitorer vid renal anemi samt ny behandling av ANCA-associerad vaskulit och olika typer av glomerulonefrit. Se Nefromedia 2020 vol 9 nr 4 sid 8 på: www.freseniusmedicalcare.se

Kort rapport

Två eller tre dialyser per vecka för nystartade HD-patienter?

En fråga som ännu inte fått något tydligt svar är om patienter som påbörjar HD ska behandlas tre gånger per vecka eller "mjukstarta" med två dialyser per vecka. Bakgrunden är att nystartade patienter ofta har en viss restnjurfunktion som kan göra att behovet av dialys är lägre. Observationsstudier är svåra att tolka eftersom det ofta är okomplicerade patienter med god prognos som får mjukstarta medan sköra patienter med högre risk att avlida får starta med tre dialyser per vecka. Nu ger en ny studie viss vägledning om vilka patienter som kan vara lämpliga för mjukstart.

I en retrospektiv kohort-studie från USA ingick 1524 patienter som under minst sex veckor efter start av HD behandlades en eller två gånger per vecka. Deltagarna delades in i fyra grupper med ledning av om UF-hastigheten mätt som milliliter per kilo kroppsvikt och timme var under 6, 6–10, 10–13 eller över 13. Patienterna följdes under det första året i dialys och effektmåtten var mortalitet oavsett orsak och död av kardiovaskulär sjukdom samt förändring av restnjurfunktionen.

Högre UF-hastighet hade samband med både total och kardiovaskulär mortalitet. Sambandet var tydligast för patienter med låg restnjurfunktion. Ju högre UF-hastigheten var desto större var också förlusten av restnjurfunktion.

Slutsatsen blev att högre UF-hastighet har samband med lägre överlevnad och snabbare fall i restnjurfunktionen för patienter som påbörjar HD med två eller färre behandlingar per vecka.

Kommentar: Hög UF-hastighet leder till försämrad blodcirkulation i hjärnan och andra vitala organ, vilket skulle kunna förklara studiens resultat. Men, som framgår av tidigare referat i Nefromedia, har övervätskning samband med ökad mortalitet och snabbare förlust av njurfunktionen vid icke dialysberoende njursvikt. Det är troligt att överskottet på vätska är en minst lika viktig orsak till den försämrade prognosen som den höga UF-hastigheten. Oavsett orsaks-

sammanhanget ger studien vägledning: Mjukstart i dialys bör endast erbjudas patienter utan övervätskning, dvs vid välbevarad diures.

Källa: Lee Y-J et al. Am J Kidney Dis 2020; 75: 342–350.

Unga transplanterade har sämre prognos

I en nyligen publicerad engelsk studie redovisas resultaten från 25 000 njurtransplantationer utförda 2006–2018. Samtliga var förstagångstransplantationer. Patienterna delades in i åldersgrupper med tio år per grupp; 4–13 år, 14–23 år osv. Utfallsmåtten var återgång i dialys, ny transplantation eller död.

Det viktigaste fyndet var att patienter i gruppen 14–23 år hade störst risk att behöva återgå i dialys, detta trots att andelen levande donatorer var högre i gruppen, vilket istället borde ha lett till ett bättre resultat jämfört med andra åldersgrupper.

Vad kan förklara att de unga har sämre resultat? Fattigdom och social utslagning har i andra studier visat sig vara riskfaktorer för graftsvikt men skillnaderna i den aktuella studien kvarstod efter justering för dessa faktorer.

Man studerade gruppernas benägenhet att utebli från läkarbesök och där utmärkte sig de yngre, inte första året men från det andra året efter transplantation låg de i topp avseende uteblivna besök. Andra studier har visat att följsamhet till medicinering är sämre hos de unga. Författarna till studien tror att detta är förklaringen. Förutom njursjukdomen måste de unga brottas med de övriga problemen med att bli en självständig vuxen person, skaffa utbildning, arbete och partner. Följsamheten till medicinering och besök i vården kan då komma i andra hand.

För att förbättra resultaten föreslår författarna ökad uppmärksamhet vid övergången från barnmedicin till vuxennefrolog med individanpassat stöd, undervisning och kontinuitet i vården.

Källa: Pankhurst T et al. Nephrol Dial Transplant 2020; 35: 1043–1051.

Proteinbundna uremiska toxiner är svåra att avlägsna även med hemodiafiltration

Friska njurar utsöndrar cirka 1 800 olika ämnen. De som utgör slaggprodukter kan delas in i tre grupper; små vattenlösliga ämnen, större så kallade middle

molecules samt proteinbundna uremiska toxiner. Friska njurar avlägsnar små ämnen med glomerulär filtration medan de proteinbundna toxinerna utsöndras med tubulär sekretion. Alla former av dialys; PD, HD och hemodiafiltration (HDF) har god förmåga att avlägsna små vattenlösliga ämnen som finns fritt i blodet, t ex kalium, kreatinin och urea. Men ju större en molekyl är desto svårare har den att passera över dialysmembranet. Proteiner i blodets plasma är så stora att de inte kan avlägsnas av dialys, vilket innebär att uremiska toxiner som är bundna till plasmaproteiner är svåra att eliminera med dialys.

I förra numret av Nefromedia refererades en studie av patienter med måttlig njursvikt som visade ett samband mellan lägre utsöndring av proteinbundna uremiska toxiner, t ex indoxylsulfat, xantosen och hippurat, och snabbare förlust av njurfunktion och ökad mortalitet. För patienter i dialys leder höga nivåer av proteinbundna uremiska toxiner till bland annat ökad risk för hjärt-kärlsjukdom.

Under senare år har HDF börjat användas i allt större omfattning och det finns undersökningar som visat att HDF med höga så kallade konvektionsvolymer leder till bättre resultat än vanlig HD. Bland annat är avlägsnandet av β_2 -mikroglobulin, som tillhör gruppen middle molecules, bättre vid HDF än vid vanlig HD. Men är HDF effektivare än vanlig HD beträffande eliminationen av proteinbundna uremiska toxiner? Belgiska forskare har undersökt detta i en pediatrik population.

I en multicenterstudie som var prospektiv men inte randomiserad ingick 97 patienter i åldern 5–20 år. Av dessa behandlades 37 med HDF, 42 med högpermeabel HD och 18 med lågpermeabel HD. Vid studiens start och efter 12 månader togs blodprover före en dialysbehandling för analys av β_2 -mikroglobulin och sex proteinbundna uremiska toxiner, bland annat p-cresylsulfat och indoxylsulfat. För proteinbundna uremiska toxiner analyserades både total nivå och den fria fraktionen och proteinbindningsgraden i procent beräknades.

Forskarna fann att proteinbindningsgraden var över 90 % för flera av de undersökta ämnena. Efter 12 månader fann man inga skillnader vad avser total

nivå, fri fraktion eller graden av proteinbindning mellan de tre dialysformerna. Som väntat resulterade HDF i lägre nivå av β_2 -mikroglobulin.

Studiens slutsats blev att HDF sänker nivån av β_2 -mikroglobulin, men saknar effekt på proteinbundna uremiska toxiner. Eliminationen av dessa ämnen är komplex och hindras av flera faktorer. Några av dessa kan skilja sig mellan barn och vuxna, varför nya undersökning rekommenderas.

Källa: *Snauwaert E et al. Nephrol Dial Transplant* 2020; 35: 648–656.

NOAK saknar effekt vid förmaksflimmer hos patienter i dialys

Förmaksflimmer hos patienter i dialys är ett dubbelt terapeutiskt dilemma. För det första finns det inga prospektiva studier av patienter i dialys som visat att antikoagulantia minskar risken för embolier från hjärtat. För det andra finns det två alternativ att välja mellan; warfarin (T Waran) och nya orala antikoagulantia (NOAK). Anti-vitamin K-preparatet warfarin bör dock undvikas vid njursjukdom och dialys eftersom det ger upphov till en funktionell brist på vitamin K, vilket kan leda till förvärrad kärlförkalkning. Hoppet står därför till NOAK. En nyligen publicerad undersökning utföll dock negativt.

Ur det amerikanska njurregistret US-RDS identifierades 521 dialyspatienter med förmaksflimmer som behandlades med NOAK i form av apixaban (T Eliquis). De matchades med 1561 dialyspatienter med förmaksflimmer som inte hade behandling med antikoagulantia. Det primära effektmåttet var sjukhusvård för nyinsjuknande i ischemiskt eller hemorragiskt stroke, TIA eller tromboembolism och i det sekundära effektmåttet ingick dödsfall orsakat av blödning samt intrakraniell blödning.

Forskarna fann att behandling med apixaban inte hade samband med lägre risk att utveckla det primära effektmåttet jämfört med ingen antikoagulantia-behandling. Risken för dödsfall av blödning och intrakraniell blödning var signifikant högre med apixaban i normaldos, 5 mg x 2, än utan antikoagulantia. Reducerad dos, 2,5 mg x 2, gav inte ökad risk för allvarlig blödning.

Studiens slutsats blev att för patienter med njursvikt och förmaksflimmer leder behandling med apixaban inte

till lägre förekomst av stroke, TIA eller tromboembolism men ökar risken för dödlig och intrakraniell blödning.

Kommentar: Eftersom undersökningen är en retrospektiv registerstudie bör den tolkas med viss försiktighet. Om prospektiva och randomiserade studier skulle bekräfta fynden kan det terapeutiska dilemma kanske få sin lösning, dvs att rekommendationen blir att förmaksflimmer hos dialyspatienter inte ska behandlas med antikoagulantia.

Källa: *Mavranakas T et al. CJASN* 2020; 15: 1146–1154.

Fattigdom och låg utbildningsnivå ger ökad risk för njursjukdom

Socioekonomiska faktorer kan påverka risken att drabbas av sjukdom och nu visar två nya undersökningar att fattigdom och låg nivå av utbildning har samband med ökad risk för njursjukdom.

I en befolkningsstudie från Nederländerna ingick 6 078 individer med ålder mellan 39 och 59 år. Vid fem tillfällen under en uppföljningstid på 11 år beräknades GFR och studiens effektmått var debut av njursjukdom, definierad som eGFR lägre än 60 ml/min/1,73 m² och/eller urinalbumin 30 mg per dygn eller mer. Deltagarna delades in i tre grupper beroende på om nivån av utbildning var låg, medelhög eller hög.

I hela gruppen var den årliga minskningen av eGFR 0,93 ml/min/1,73 m². Under uppföljningstiden utvecklade 861 deltagare (17 %) tecken till njursjukdom. Personer med låg utbildning löpte ökad risk att drabbas av njursjukdom vid jämförelse med högutbildade. Sambandet var särskilt tydligt när man jämförde förekomsten av snabb nedgång i njurfunktion mellan de två grupperna.

Författarna påpekar att utbildningsnivån fungerar som ett mått på socioekonomisk status. Vid ytterligare analyser av materialet fann man att det noterade sambandet delvis kunde förklaras med att lågutbildade oftare var rökare, hade högre BMI, högre grad av bukfetma, sämre kosthållning och oftare hade hypertoni och diabetes.

I en engelsk observationsstudie analyserades data för 1,4 miljoner personer i ett sjukvårdsregister. Med ledning av postnummer bedömdes om deltagaren var bosatt i ett fattigt eller rikt område. Forskarna jämförde sedan den femtedel

av deltagarna som bodde i de fattigaste områdena med den femtedel som bodde i de rikaste områdena. Under en observationstid på 7,5 år utvecklade 11 490 personer kronisk njursvikt i stadium 4–5 och 1 068 drabbades av njursvikt i slutstadiet.

Forskarna fann att personer bosatta i fattiga områden löpte en statistiskt signifikant ökad risk att utveckla svår njursvikt vid jämförelse med personer bosatta i rika områden. Studiens slutsats blev att det finns ett oberoende samband mellan låg socioekonomisk status och ökad risk för njursjukdom. Sambandet kan delvis förklaras av kända riskfaktorer.

Källa: *Thio C H et al. Nephrol Dial Transplant* 2020; 35: 1211–1218.

Weldegiorgis M et al. Nephrol Dial Transplant 2020; 35: 1562–1570.

Uratsänkande behandling minskar inte progresstakten vid njursjukdom

En fråga som har diskuterats är om hög nivå av serumurat leder till en snabbare progress av njurfunktionsnedsättning och om behandling som sänker serumurat kan minska progresstakten. Flera undersökningar har genomförts men med motstridiga resultat. Nu har New England Journal of Medicine publicerat två nya studier om uratsänkande terapi med allopurinol (t ex T Zyloric) vid njursjukdom.

CKD-FIX Study är utförd i Australien och inkluderade patienter med kronisk njursvikt i stadium 3–4 med albuminuri. Deltagarna skulle även ha haft en nedgång i eGFR på mer än 3 ml/min under det senaste året. Interventionen bestod av allopurinol 100–300 mg per dag och effektmåttet var förändring av eGFR under två år.

Undersökningen var planerad att omfatta 620 deltagare men rekryteringen gick långsammare än planerat och stoppades i förtid när 369 patienter inkluderats. Av dessa behandlades 185 med allopurinol och 184 fick placebo.

Resultatet blev att nedgången i eGFR var cirka 3,3 ml/min per år i bägge grupperna och studiens slutsats blev följande: För patienter med njursvikt och hög risk för progress leder uratsänkande behandling med allopurinol inte till långsammare nedgång i GFR.

Fortsättning sid 7

HD-patienter med covid-19 symtomfria

Dialyspatienter kan vara smittade av corona utan att ha symtom, koagulationsrubbningar vid svår covid-19 kan komplicera dialysbehandlingen vid akut njursvikt och patienter med njursjukdom exkluderas från viktiga studier om behandling av covid-19. Nefromedia sammanfattar aktuella studier.

Redan tidigt under coronapandemin kom rapporter om att i övrigt friska personer drabbas olika av covid-19; sjukdomsbilden varierar från inga symtom till svår sjukdom med behov av IVA-vård. Intensiv forskning pågår för att klarlägga vilka faktorer som ligger bakom den varierade sjukdomsbilden.

Typ 1-interferon utgör den första linjen i immunförsvaret mot virus och två studier har funnit brist på typ 1-interferon hos cirka 10 % av svårt sjuka covid-19-patienter. I den ena undersökningen fann man en genetiskt betingad brist på typ 1-interferon och i den andra studien påvisades autoantikroppar mot typ 1-interferon. En annan forskargrupp har upptäckt ett samband mellan en speciell genvariant och svår covid-19. Om dessa nya rön kan förklara varför en del njurpatienter blir svårt sjuka medan andra kan sakna symtom är ännu inte känt.

Serologi är bättre än svalgprov

Diagnosen covid-19 kan ställas med två typer av laboratorieprov. Dels kan man med PCR-teknik påvisa förekomst av RNA från SARS-CoV-2 i svalgprov, dels kan antikroppar mot viruset påvisas i blodprov. Nya undersökningar visar att svalgprovet inte är tillförlitligt för patienter i dialys.

I en studie från Kina ingick alla HD-patienter i en region.¹ Dels undersöktes förekomst av virus-RNA med PCR-teknik i prov från svalget, dels undersöktes förekomst av IgG- och IgM-antikroppar mot SARS-CoV-2 i blodet. Av 1 542 undersökta patienter hade 51 (3,3 %) antikroppar men bara 5 (0,3 %) uppvisade positivt svalgprov.

Slutsatsen blev att förekomsten av covid-19 är hög bland dialyspatienter i Kina. Serologisk undersökning identifierade tio gånger fler infekterade patienter än svalgprov och bör vara den rekommenderade metoden för patienter i dialys.

Patienter utan symtom hade positivt test

För patienter i dialys kan covid-19 leda till livshotande sjukdom, men den som smittats kan även sakna symtom, det visar en rapport från Storbritannien.²

Blodprov från 356 patienter som behandlades på två dialysmottagningar analyserades för förekomst av IgG-antikroppar mot SARS-CoV-2, varav 129 (36 %) hade positivt test. Av 235 patienter utan symtom hade 44 (19 %) SARS-CoV-2-antikroppar tydande på genomgången infektion. Åtta av 42 patienter med negativt svalgprov hade SARS-CoV-2-antikroppar.

Slutsatsen blev att förekomsten av SARS-CoV-2-antikroppar är hög bland patienter som behandlas på dialysmottagning. Fyndet av antikroppar hos patienter utan symtom och vid negativt svalgprov talar för att screening är av begränsat värde.

suPAR kan prediktera akut njursvikt

Intresset ökar för urokinas-receptor-systemet som deltar i regleringen av samspelet mellan inflammation, immunitet och koagulation. Tidigare studier har visat att en stigande serumnivå av det som kallas soluble urokinase plasminogen activator receptor (suPAR) kan prediktera akut njursvikt på IVA.

I en multinationell observationsstudie ingick 352 patienter som lagts in på sjukhus med svår covid-19.³ Av dessa utvecklade 91 (26 %) akut njursvikt varav 25 behövde dialys. Medianvärdet för suPAR var 5,6 ng/ml i prov som tagits under de två första dyggen efter inläggningen. Förekomsten av akut njursvikt var 6 % vid suPAR under 4,6 ng/ml och 46 % vid suPAR över 6,9 ng/ml.

Slutsatserna blev att nivån av suPAR vid inläggning på sjukhus för covid-19 kan prediktera akut njursvikt och att suPAR spelar en viktig roll i patogenesen för njurkomplikationer vid covid-19.

Covid-19 och koagulationsrubbningar

Av en översiktsartikel framgår att patienter med svår covid-19 kan ha höga serumnivåer av D-dimer, fibrinogen, faktor VIII och von Willebrand-faktor.⁴ Fall-serier har beskrivit hög förekomst av hyperkoagulabilitet och venös tromboembolism bland sjukhusvårdade patienter med covid-19 och det finns redan rekommendationer om behandling med antikoagulantia. Randomiserade studier pågår för att bland annat utvärdera olika doser.

Över hälften av patienter med covid-19 och behov av IVA-vård drabbas av njurfunktionsnedsättning och av dessa behöver 10–20 % dialys. Rubbningsarna i koagulationssystemet kan komplicera behandlingen eftersom risken för koagulation i slangar och filter ökar. Artikeln innehåller förslag på åtgärder mot dessa problem. Intensiv forskning pågår för att kartlägga orsakerna till rubbningsarna i koagulationssystemet.

PD vid akut njursvikt på IVA

För 74 år sedan publicerades den första rapporten om att en patient överlevt akut njursvikt tack vare dialys.⁵ Dialysmetoden var PD och från 1950-talet användes PD, med dialysvätska i glasflaskor, framgångsrikt vid akut njursvikt på många svenska sjukhus. Idag används PD sällan på IVA, men metoden har inte helt spelat ut sin roll vid akut njursvikt, det visar en ny rapport.

New York drabbades hårt av coronapandemin och sjukvården blev snabbt överbelastad. På ett sjukhus blev antalet fall av akut njursvikt med behov av dialys så stort att resurserna för HD inte räckte till och sjukhuset startade därför med PD.⁶ Av 30 patienter med covid-19 och akut njursvikt som fick behandling med PD avled 14 under vårdtiden. Av rapporten framgår att sjukhuset hade problem med att få tillgång både till kunnig personal och till den utrustning som behövdes. Dessutom var det svårt att uppnå den höga dialyseffekt som krävs vid behandling av svårt katabola patienter på IVA. Ytterligare en utmaning var att korrigera svår övervätskning med PD. Trots problemen skriver författarna att deras erfarenheter talar för att PD kan vara ett alternativ till HD när resurserna inte räcker till.

Patologerna har en nyckelroll

Varför kan tidigare njurfriska personer drabbas av njursvikt när de insjuknat i covid-19? I arbetet för att förstå patogenesen har njurpatologerna en viktig roll. I förra numret av Nefromedia refererades en studie som visade skador i proximala tubulus och att kapillärer var blockerade av aggregat av erythrocyter. Elektronmikroskopi visade viruspartiklar i tubulusepitel och podocyter. Fynden visade en direkt skadande effekt av SARS-CoV-2 på njurvävnaden men även faktorer såsom hypoxi, koagulationsrubbingar och läkemedel kan ha bidragit till skadorna.

I en nyligen publicerad artikel beskrivs liknande fynd i njurbiopsier från tio patienter med covid-19 och akut njursvikt.⁷ Det dominerande fyndet var akut tubulär nekros. Två patienter hade trombotisk mikroangiopati, en hade cylindrar av myoglobin och en patient hade glomerulonefrit.

De fynd som beskrivs visar olika skador, vilket kan tyda på att flera faktorer bidrar till njurkomplikationerna vid covid-19. Dessutom har flera rapporter publicerats om akut njursvikt som biverkan av antivirala läkemedel.

Njurpatienter utesluts från studier

Ett problem som funnits länge är att patienter med njursjukdom exkluderas från vetenskapliga undersökningar. Detta gäller även studier om covid-19 enligt en färsk undersökning.⁸

Ur WHO:s register hämtades data för vetenskapliga studier om covid-19 som registrerats fram till 22 april 2020. Man fann 484 undersökningar varav 364 utvärderade 120 olika läkemedel. Av läkemedlen var 40 kontraindicerade vid njursvikt och 25 kunde användas med försiktighet.

Totalt hade 218 studier (45 %) njursjukdom som exklusionskriterium och 63 (13 %) angav en oklar eller vag definition av njursjukdom. Det läkemedel som oftast ledde till exklusion av njurpatienter var hydroxiklorokin.

Författarna konstaterar att njurpatienter har uteslutits från nästan hälften av undersökningarna om behandling med läkemedel vid covid-19 och att detta ofta skett utan farmakologiska orsaker.

Källor: Se Nefromedia 2020 vol 9 nr 4 sid 8 på www.freseniusmedicalcare.se

Fortsättning: Kort rapport

I en undersökning från PERL Study Group, med forskare från Danmark, Kanada och USA, ingick 530 patienter med diabetes typ 1 och förhöjda nivåer av serumurat. I medeltal var åldern 51 år och durationen av diabetes 35 år. Deltagarna hade diabetisk njursjukdom och GFR var i medeltal 69 ml/min. Effektmåttet var förändring av GFR, mätt med iohexol, under tre år.

I studien, som var dubbel-blind, randomiserades 267 deltagare till allopurinol och 263 till placebo. Den årliga nedgången i GFR var 3 ml/min med allopurinol och 2,5 ml/min med placebo, en skillnad som inte var statistiskt signifikant. Slutsatsen blev att man inte fann någon nytta med ursäknande behandling vid diabetes typ 1 och måttlig njursvikt.

Källor: Badve S V et al. N Engl J Med 2020; 382: 2504–2513.

Doria A et al. N Engl J Med 2020; 382: 2493–2503.

Nedsatt kognitiv funktion vanligt hos patienter i dialys

Flera studier har tidigare visat att nedsatt kognitiv funktion är vanligt hos patienter i HD. Nedsättningen är också förenad med ökad risk för depression, nedsatt livskvalitet och mortalitet. Den vanligaste orsaken till nedsatt kognitiv kapacitet vid dialys anses vara utbredd cerebrovaskulär sjukdom.

Flera tidigare studier har visat att dialyspatienter presterar sämre i olika kognitiva tester, men det finns idag ingen rekommenderad screeningtest för kognitiv funktion vid dialys. Om ett enkelt och tillförlitligt kognitivt test fanns tillgängligt skulle screeningundersökningar av HD-patienter vara möjligt, vilket skulle underlätta för en mer specifik behandling och ett bättre personligt stöd.

I en studie ingick 150 HD-patienter som genomförde åtta olika kognitiva tester inom tre olika områden; minne, uppmärksamhet och förmåga att utföra specifika uppgifter. Sex olika metoder användes i åtta tester: Mini-Mental State Examination, Modified Mini-Mental State Examination, Montreal Cognitive Assessment Test, TRAIL making test part B, Mini-Cog test och Digit Symbol Substitution test. Med ledning av resultaten klassificerades patientens kognitiva funktion som normal eller mild, måttligt eller svårt nedsatt.

Patienternas ålder var 64 år i medeltal och 61 % var män. De 150 deltagarnas kognitiva funktion fördelade sig på följande sätt:

- Normal 21 %
- Mild nedsatt 17 %
- Måttligt nedsatt 33 %
- Svårt nedsatt 29 %

Det test som hade det högsta prediktiva värdet för svår kognitiv nedsättning var Montreal Cognitive Assessment Test. Ett värde på 21 eller lägre hade sensitivitet 86 % och specificitet på 55 % för svårt nedsatt kognitiv kapacitet med negativt prediktivt värde på 91 %. Eftersom detta test är lätt tillgängligt och enkelt att utföra rekommenderar författarna att det används för att screena för förekomst av nedsatt kognitiv kapacitet hos dialyspatienter. Att identifiera funktionsbrister ger möjlighet att ge patienten specifikt stöd.

Källa: Drew D A et al. JASN 2020; 31: 855–864.

Renal denervering sänker blodtrycket

Debattens vågor har gått höga i frågan om huruvida renal denervering sänker förhöjt blodtryck eller ej. Den senast publicerade studien tyder på att metoden har effekt.

SPYRAL HTN-OFF MED är en prospektiv, singel-blind och sham-kontrollerad undersökning som genomförts vid 44 kliniker i nio länder i fyra världsdelar. Deltagarna hade ingen antihypertensiv behandling och systoliskt blodtryck mätt på mottagning var 150–179 mm Hg. Av 331 patienter randomiserades 166 till aktiv behandling med denervering och 165 till ett så kallat sham-ingrepp vid vilket man genomförde angiografi men ingen denervering.

Tre månader efter ingreppet var systoliskt blodtryck mätt ambulatoriskt under 24 timmar 3,9 mm Hg lägre i den aktivt behandlade gruppen och systoliskt blodtryck mätt på mottagning var 6,5 mm Hg lägre. Inga allvarliga komplikationer inträffade.

Slutsatsen blev att renal denervering sänker blodtrycket på ett säkert sätt i avsaknad av antihypertensiva läkemedel.

Källa: Böhm M et al. Lancet 2020; 395: 1444–1451.

• Bör dialys startas tidigt eller sent i förloppet av akut njursvikt på IVA? Se Kort rapport Extra i Nefromedia 2020 vol 9 nr 4 sid 8 på www.freseniusmedicalcare.se

Kort rapport

Extra

Tidig eller sen start av dialys på IVA?

En fråga som ständigt debatteras är när i förloppet av akut njursvikt som dialys bör startas på IVA. Eftersom njursvikten oftast är övergående leder en strategi med start tidigt i förloppet till att en del patienter påbörjar dialys i onödan, med risk för komplikationer och ökade kostnader som följd. Sen start gör att patienten löper risken att utsättas för svår uremi och övriga rubbningar om njurfunktion inte återhämtar sig. Tidigare undersökningar har kommit till motstridiga resultat.

Den tyska singel-centerundersökningen ELAIN, med 231 patienter, fann att tidig start gav lägre mortalitet medan de franska studierna AKIKI, med 610 patienter, och IDEAL-ICU som inkluderade 488 patienter med septisk chock, fann att tidig dialysstart inte minskade mortaliteten vid akut njursvikt på IVA. Till den slutsatsen kommer även den nyligen publicerade undersökningen The STARRT-AKI Study, med ett imponerande stort patientmaterial – nästan 3 000 patienter ingick i studien.

STARRT-AKI är resultatet av ett samarbete mellan forskargrupper i Australien, Nya Zeeland, Kanada och Storbritannien. I en prospektiv, kontrollerad och randomiserad undersökning inkluderades vuxna patienter med akut njursvikt på IVA. För att inkluderas skulle patienterna ha akut njursvikt i KDIGO-stadium 2 eller 3 vilket innebär minst en dubbling av s-kreatinin samt diures under 0,5 ml per kg kroppsvikt och timme under mer än 12 timmar.

Patienter som lottades till tidig behandling startade dialys inom 12 timmar efter diagnos av akut njursvikt och i den sena gruppen avstod man från dialys såvida inte patienten utvecklade typiska indikationer för dialysstart i form av hyperkalemi, acidosis och övervätskning eller om njursvikten pågick under mer än 72 timmar. Effektmåttet var mortalitet efter 90 dagar.

I STARRT-AKI lottades 1465 patienter till tidig start och 1462 till sen start.

I gruppen med sen start behövde 903 patienter (62 %) börja med dialys och i 559 fall gick njursvikten i regress utan att patienten behövde startas i dialys.

Mortaliteten efter 90 dagar var 43,9 % i den tidiga gruppen och 43,7 % i gruppen med sen start. Bland dem som var i livet dag 90 förelåg fortsatt behov av dialys för 10,4 % av deltagarna i den tidiga gruppen och för 6,0 % i den sena gruppen. Allvarliga komplikationer drabbade 23,0 % av patienterna i gruppen med tidig start och 16,5 % i gruppen med sen start, en skillnad som var statistiskt signifikant.

Slutsatsen av STARRT-AKI blev att tidigt insatt dialys inte hade samband med lägre mortalitet efter 90 dagar bland kritiskt sjuka IVA-patienter med akut njursvikt.

Källa: STARRT-AKI Investigators N Engl J Med 2020; 383; 240–251. DOI: 10.1056/NEJMx200016

► Nyhet: DOI i Nefromedia

DOI (Digital Object Identifier) är en kombination av tecken som identifierar en artikel och är en länk till den på internet. Genom att kopiera in artikelns DOI i sökfältet på webb-läsaren får man upp artikeln eller en länk till artikeln.

Källor: SGLT2-hämmare

1. Taguma Y et al. N Engl J Med 1985; 313: 1617–1620. DOI: 10.1056/NEJM198512263132601
2. Heerspink H et al. N Engl J Med 2020; 383: 1436–1446. DOI: 10.1056/NEJMoa2024816
3. Packer M et al. N Engl J Med 2020; 383: 1413–1424. DOI: 10.1056/NEJMoa2022190
4. Li J W et al. Kidney Int 2020; 98: 769–777. DOI: 10.1016/j.kint.2020.04.051

Källor: Covid-19

1. Xu X et al. K I Reports 2020; 5: 1416–1421. DOI: 10.1016/j.ekir.2020.07.010
2. Clarke C et al. JASN 2020; 31: 1969–1975. DOI: 10.1016/j.ajkd.2020.06.001
3. Azam T U. JASN 2020; 31: 2725–2735. DOI: 10.1016/j.ajkd.2020.06.001

4. Roberts L et al. K I Reports 2020; 5: 1377–1380. DOI: 10.1016/j.ekir.2020.07.024

5. Frank H et al. JAMA 1946; 130: 703–705.

6. Sourial M et al. Am J Kidney Dis 2020; 76: 401–406. DOI: 10.1053/j.ajkd.2020.06.001

7. Sharma P et al. JASN 2020; 31: 1948–1958. DOI: 10.1016/j.ajkd.2020.06.001

8. Major R et al. JASN 2020; 31: 2250–2252. DOI: 10.1016/j.ajkd.2020.06.001

Fortsättning: ASN 2020

Nyheter om polycystisk njursjukdom

Vid ett symposium diskuterades nyheter om autosomal dominant polycystisk njursjukdom (ADPKD), som är den vanligaste ärftliga njursjukdomen och som orsakar cirka 5 % av alla fall med kronisk njursvikt.

Om en av föräldrarna har sjukdomen medför det att 50 % av barnen riskerar att arva den muterade genen. Personen utvecklar då sjukdomen med 100 % penetrans, vilket betyder att så gott som alla de som ärver genen får ADPKD. Cirka 10–20 % av patienterna med polycystisk njursjukdom har ingen hereditet och sjukdomen beror då på en nyuppkommen genetisk mutation. Vanligen är sjukdomsbilden då mildare och många patienter förblir oupptäckta eller upptäcks sent i livet.

Den vanligaste mutationen vid ADPKD är i PKD-1 där proteinprodukten är polycystin-1. Denna gen finns hos knappt 80 % av alla patienter med ADPKD. Mutation i PKD-2, dvs polycystin-2, svarar för cirka 15 % av fallen med ADPKD. Dessa patienter har färre njurcystor och högre ålder vid start av dialys; cirka 80 år, att jämföra med 58 år för patienter med PKD-1.

Nyupptäckt mutation

En nyligen upptäckt mutation finns i GANAB-genen (PKD 3) och svarar för mindre än 1 % av alla patienter med polycystisk njursjukdom. Dessa patienter har cirka 10 cystor i vardera njuren och ingen utvecklar kronisk njursvikt.

Prevalensen av fastställd eller trolig ADPKD har nyligen studerats och befunnits vara 68 personer per 100 000 individer. I andra genetiska studier har man undersökt gensekvenser och funnit

att 174 personer per 100 000 troligen bär på anlaget för ADPKD.

Genetisk testning eller ej?

Frågan om när genetisk testning av personer med misstänkt ADPKD ska göras har diskuterats. Testning skulle kunna vara indicerat vid tidig debut av polycystisk njursjukdom hos patienter med atypisk sjukdomsbild och hos tilltänkta njurdonatorer för att utesluta diagnosen.

Majoriteten av patienter med ADPKD utvecklar terminal njursvikt vid cirka 60 års ålder, dvs en tid då många fortfarande är aktiva i yrkeslivet. Med ny och mer effektiv behandling hoppas man i framtiden kunna fördröja förloppet till åtminstone 80 års ålder, vilket skulle kunna ha gynnsamma effekter för den enskilda individen och ur ett hälsoekonomiskt perspektiv.

Bedömning på njurmottagningen

Vid bedömning på mottagningen är det viktigt att man dels fastslår om patienter har ADPKD eller annan cystisk njursjukdom. Det är också viktigt att bedöma om progressen sker långsamt eller snabbt och om patienten har optimal behandling. Dessutom bör risken för intrakraniella aneurysm och utveckling av polycystisk leversjukdom ingå i bedömningen.

För att fastställa diagnosen ADPKD används vanligen ultraljud. Både datortomografi och MR är känsligare för att påvisa cystor och är också bättre vid bedömning av tillkomst och tillväxt av njurcystor samt vid bedömning av långtidsprognosen. Njurarna växer olika fort hos olika patienter vilket avspeglas i den totala njurvolymen.

Mayo-klassifikationen

Enligt Mayo-klassifikationen indelas patienter med ADPKD i fem olika grupper beroende på cystornas tillväxttakt. Hastigheten med vilken njurfunktionen sjunker korrelerar också till takten med vilken cystorna växer. Snabb tillväxttakt medför att terminal njursvikt utvecklas tidigare. Dock är variationen stor mellan olika patienter.

Många faktorer påverkar progress-takten vid ADPKD; både genetiska och epigenetiska faktorer samt vätskeintag, saltintag och kroppsvikt (BMI) spelar roll. Vid bedömning av progresstakt är kliniska faktorer såsom tidig utveckling av hypertoni, förekomst av blödningar

och infektioner i cystor viktiga. I bedömningen ingår också den totala njurvolymen och antalet cystor samt graden av albuminuri och minskning av njurfunktionen. Snabb progress vid ADPKD brukar definieras som snabb tillväxt av cystor enligt Mayo-klassifikationen, minskning av GFR med över 2,5 ml/min per år, tillväxt av total njurvolym med mer än 5 % per år och start av dialys före 62 års ålder.

Behandlingen vid ADPKD, oavsett progresstakt, ska inkludera god blodtrycks kontroll, minskning av natriumintaget, högt vätskeintag, undvikande av övervikt, behandling med statiner för att nå LDL-mål och medicinering för att bibehålla normalt bikarbonat.

Screena för aneurysm vid hög risk

Screening för intrakraniella aneurysm vid ADPKD är omdiskuterad, men är viktigt att göra i högriskgrupper såsom patienter med hereditet för aneurysm eller plötslig död och vid vissa yrken som kan innebära ökad risk, t ex i trafiken. Om screeningen av patienter med hög risk är negativ ska den göras om vart 5:e till vart 10:e år.

Om aneurysm påvisas vid röntgenundersökning ska indikationen för operation bedömas. Undersökningen ska upprepas regelbundet och patienten ska ha god blodtrycks kontroll, låga kolesterolnivåer, rekommenderas rökstopp och snabbt utredas vid tillkomst av huvudvärk eller andra symtom.

De flesta patienter med ADPKD har få cystor i levern, men några kan utveckla många cystor och få allvarliga symtom med behov av leverkirurgi och i sällsynta fall också levertransplantation.

Markörer för snabb progress

Många olika markörer kan prediktera prognos vid ADPKD såsom takten med vilken njurfunktionen sjunker, förekomst av PKD-1, tillväxt av njurvolym i relation till ålder, tidig hematuri, tidig och svårbehandlad hypertoni och hereditet för start av dialys eller transplantation i ung ålder.

För att bedöma den enskilda patienten har en riskkalkylator (pro-PKD-klassifikation) föreslagits där låg risk är 0–3 poäng, intermediär risk 4–6 poäng och hög risk 7–9 poäng. Patienten får 1 poäng om han är man, 2 poäng vid utveckling av hypertoni före 35 års ålder, 2 poäng vid urologiska besvär före

35 års ålder, 2 poäng vid icke trunckerad PKD-1-mutation och 4 poäng vid trunckerad PKD-1-mutation. PKD-2-mutation ger 0 poäng.

Pro-PKD-klassificering har visat sig korrelera till åldern vid vilken terminal njursvikt utvecklas. Bland biomarkörer i blod och urin som analyserats för att prediktera prognos nämns utsöndring i urinen av β_2 -mikroglobulin och monocyte chemotactic protein (MCP-1) samt nivån i serum av vasopressin. Ingen av dem är dock utvärderad för att användas i kliniken.

Behandling med tolvaptan

ERA-EDTA har utarbetat en algoritm som stöd för indikation för behandling med tolvaptan (T Jinarc, T Samsca). I denna algoritm ingår GFR i relation till ålder enligt följande:

- 18–30 år: GFR över 25 ml/min
- 30–40 år: GFR 25–90 ml/min
- 40–50 år: GFR 25–75 ml/min
- 50–55 år: GFR 25–60 ml/min

Om patienten uppfyller dessa kriterier bedömer man minskningen av GFR över tid. Om GFR minskat med över 3 ml/min per år de senaste 4–5 åren har patienten troligen snabb progress och därmed finns indikation för tolvaptan. Om tillförlitliga mätningar av GFR inte finns tillgängliga kan man använda Mayo-klassifikationen för total njurvolym eller ett pro-PKD-värde på över 6, vilket också tyder på indikation för tolvaptan. Övriga patienter har sannolikt låg progresstakt och därmed har de ingen indikation för tolvaptan.

Avsnittet om riskbedömning sammanfattades med att man bör inkludera GFR i relation till ålder, tillförlitliga data om njurfunktionsförsämring samt Mayo-klinikens bedömning av total njurvolym för att prediktera i vilken ålder patienten riskerar att utveckla kronisk njursvikt.

Bedömning av progresstakten

Alla patienter med ADPKD ska bedömas om de har snabb progress av njurfunktionsnedsättning eller ej. Blodtrycket ska vara 110/75 mm Hg eller lägre hos patienter mellan 18 och 50 år med GFR över 60 ml/min och hos övriga bör blodtrycket vara 130/85 mm Hg eller lägre. Måttlig natriumrestriktion i kosten till cirka 2,5–3 gram per dag rekommenderas liksom ökat vätskeintag med målet att urinmolaliteten ska vara under 280 mosm/kg. Vätske-

intaget per dygn ska vara minst tre liter. Patienten ska ha normalt BMI och nå målet för LDL-kolesterol med statiner. Bikarbonat ska vara över 22 mmol/l.

Studierna REPRIS och TEMPO

Behandling med tolvaptan har studerats i TEMPO-studierna. Man fann att tillväxten av total njurvolym halverades från 5,5 % per år med placebo till 2,8 % med tolvaptan. Likaså fann man en långsammare minskning av eGFR med tolvaptan jämfört med placebo. Liknande fynd gjordes i REPRIS-studien; eGFR sjönk med 3,6 ml/min per år med placebo och med 2,3 ml/min per år med tolvaptan. Denna gynnsamma effekt sågs framför allt hos patienter som var yngre än 55 år och hos de med CKD-stadium 3–4.

Enligt föreläsarna bör behandling med tolvaptan startas tidigt eftersom effekten är tydligare vid högre GFR.

Tiden till start av dialys kan förlängas

Hypotetiskt, om patienten startar behandling med tolvaptan vid ett GFR mellan 60 och 90 ml/min kan tiden till start av dialys förlängas med upp till cirka sju år. Start vid 45 ml/min kan förlänga tiden till dialys med cirka tre år enligt statistiska modeller.

I TEMPO- och REPRIS-studierna noterades en ökad risk för stegring av transaminaser med tolvaptan. Om transaminaser eller bilirubin stiger till dubbla övre normalvärdet ska behandlingen avbrytas under 2–3 dygn och därefter provas igen. Om transaminaserna stiger mer än tre gånger normalvärdet bör behandling med tolvaptan avslutas.

Behandling av glomerulonefrit

Fokal segmentell glomeruloskleros (FSGS) med nefrotiskt syndrom kan leda till njurfunktionsnedsättning och progress till terminal njursvikt. Immunsuppressiv behandling används ofta vid primär FSGS men effekt och säkerhet har inte fastställts. En metaanalys av immunsuppressiv behandling vid FSGS presenterades vid årets ASN-möte. Effektmåten var förändring i proteinuri och njurfunktion samt utveckling av terminal njursvikt.

Hundra artiklar inkluderades i analysen. Det var stor heterogenitet vad avser demografi och studie-design. Steroider enbart jämfördes med steroider i kombination med

annan immunsuppressiv behandling i de flesta av studierna.

Immunsuppressiv behandling gav signifikant minskad proteinuri men man noterade också lägre njurfunktion vid uppföljning jämfört med vid studiestart. De vanligaste biverkningarna var hypertoni och infektioner.

Man sammanfattade att patienter med FSGS som behandlas med immunsuppression uppnår en minskning av proteinuri men att effekten på njurfunktionen är osäker. Det är viktigt att stora studier med bättre design görs av patienter med FSGS för att utvärdera immunsuppressiv behandling.

Biopsiverifierad FSGS

I en annan studie ingick 348 patienter med biopsiverifierad FSGS och medeluppföljningstid på 9,5 år. Progress till terminal njursvikt sågs hos 14 % efter fem år, 25 % efter 10 år och 35 % efter 15 års uppföljning. Risken att utveckla terminal njursvikt var större hos patienter med nefrotiskt syndrom än hos de utan nefros och lägst hos patienter som inte hade proteinuri.

Progress till CKD stadium 3 noterades hos 32 % efter fem år, 40 % efter 10 år och 50 % efter 15 års uppföljning. De som uppnådde komplett remission hade lägre risk att utveckla terminal njursvikt efter 15 år, 7 %, jämfört med 63 % av de som inte uppnådde remission.

I denna stora långtidsuppföljning fann man således att cirka en tredjedel av patienterna med FSGS utvecklar terminal njursvikt och hälften utvecklar CKD stadium 3 efter 15 år. Proteinuri ökade risken för progress till terminal njursvikt. Patienter som når partiell eller komplett remission har lägre risk att progrediera till terminal njursvikt.

Minimal change disease

I en studie undersöktes effekten av rituximab vid recidiverande minimal change disease. Tidigare studier har visat att rituximab ökar tiden i remission, men majoriteten av patienterna utvecklar ändå recidiv.

I studien ingick 16 patienter med recidiverande minimal change disease som behandlades med rituximab och hos vilka antalet B-lymfocyter följdes. Alla fick adekvat minskning av lymfocyter efter behandling med rituximab. Tre av 16 patienter fick recidiv under de

två år behandlingen med rituximab pågick. En av dessa tre hade avsaknad av B-celler vid recidiv medan två hade återkomst av lymfocyter. Vid denna presentation hade 10 av 16 patienter fullföljt behandling under två år och följts upp under ytterligare drygt sex månader. Tre av dessa 10 patienter hade recidiv efter i medeltal tre månader och två av tre hade då återkomst av B-celler.

Man sammanfattade att behandling med rituximab med adekvat effekt på B-celler är effektiv för att underhålla remission av minimal change disease. Dock kan recidiv uppkomma tidigt efter återkomst av B-lymfocyter. Därför är regelbunden, tät kontroll av lymfocytantal och B-celler nödvändig för att snabbt kunna starta ny behandling. En alternativ strategi kan vara att ge rituximab med fasta intervall under lång tid. Fler studier behövs för att fastställa behandlingsstrategi och den tid som behandlingen bör pågå.

Njurbiopsi vid membranös nefropati?

Njurbiopsi är fortfarande standardmetod för att diagnostisera membranös nefropati. Cirka 70–80 % av patienterna har antikroppar mot PLA₂R (fosfolipas A₂-receptor). Nu presenterades en uppföljning av en studie i vilken man tidigare utvärderat om PLA₂R-antikroppar räcker för diagnos av primär membranös nefropati, dvs utan njurbiopsi.

Studien utfördes vid Mayo-kliniken och inkluderade totalt 1522 tester för PLA₂R-antikroppar hos 1112 patienter. Man fann 128 positiva resultat och inkluderade 70 patienter hos vilka biopsidiagnosen var membranös nefropati. Sekundär sjukdom såsom autoimmunitet, malignitet, hepatit och monoklonala proteiner samt behandling med NSAID påvisades hos 28 patienter varefter 42 patienter med primär membranös nefropati kvarstod och 32 av dessa hade bevarad njurfunktion.

Författarna anser att studien bekräftar att hos patienter med PLA₂R-antikroppar påvisade med ELISA eller immunofluorescens och bevarad njurfunktion samt utan sekundära orsaker eller diabetes, kan diagnosen primär membranös nefropati fastställas utan njurbiopsi.

RI-CYCLO-studien presenterades

RI-CYCLO-studien jämförde rituximab med cyklofosamid vid membranös nefropati.

Riktlinjer för behandling av membranös nefropati med höggradig proteinuri rekommenderar steroider och cyklofosfamid enligt så kallad Ponticelli-regim. Rituximab har börjat användas under senare år men ingen studie har jämfört rituximab med cyklofosfamid.

Randomiserad och kontrollerad studie

I RI-CYCLO-studien, en randomiserad och kontrollerad pilotstudie, fick deltagarna antingen rituximab 1 gram med två veckors mellanrum eller cyklofosfamid intermittent. Komplet remission definierades som proteinuri mindre än 0,3 g/dag och partiell remission som en minskning av proteinuri med mer än 50 % och absoluta värden mellan 0,3 och 3,5 g/dag. Det primära effektmåttet var komplett remission efter ett år.

Totalt randomiserades 74 patienter med proteinuri på 6 g/dag och s-albumin 20 g/l i medeltal i bägge behandlingsarmarna. Efter ett år hade 6 av 37 (16 %) patienter som fick rituximab jämfört med 12 av 37 (32 %) av de som fick cyklofosfamid, uppnått komplett remission. Komplet eller partiell remission uppnåddes hos 62 % i rituximabgruppen och 73 % i cyklofosfamidgruppen.

Sannolikheten att uppnå komplett remission efter två år var 42 % med rituximab och 43 % med cyklofosfamid. Sannolikheten för antingen komplett eller partiell remission efter två år var 83 % i rituximabgruppen och 82 % bland dem som fick cyklofosfamid. Allvarliga biverkningar noterades hos sju patienter med rituximab jämfört med fem som fick cyklofosfamid.

Man sammanfattade att även om sannolikheten att uppnå komplett remission efter 12 månader var lägre med rituximab var sannolikheten för komplett remission efter två år lika mellan grupperna. Likaledes var sannolikheten att uppnå komplett eller partiell remission efter ett respektive två år lika. Således förefaller effekten av rituximab vara likvärdig med den för cyklofosfamid vid membranös nefropati med höggradig proteinuri. Större studier behövs för att fastställa om så är fallet.

ANCA-associerad vaskulit

Cirka 20 personer per miljon och år drabbas av ANCA-associerad vaskulit och diagnosen är vanligast i åldern 65–74 år. Äldre patienter, de över 65 år, har högre risk för mortalitet och allvarliga biverkningar av behandlingen.

Immunsuppressiv behandling har förbättrat prognosen och rituximab används alltmer efter goda resultat i randomiserade undersökningar. Äldre patienter har dock varit underrepresenterade i tidigare studier.

I en ny undersökning jämfördes rituximab i låg dos med standarddos för att uppnå remission och som underhållsbehandling. Patienter i tre grupper undersöktes. En grupp fick lågdos rituximab och en fick standarddos rituximab. Den tredje gruppen fick cyklofosfamid följt av azatioprin.

Lågdos rituximab innebar två doser på 500 mg med 14 dagars intervall följt av 500 mg var 6:e månad under två år. Standarddos innebar 1 gram rituximab med 14 dagars intervall följt av 1 gram var 6:e månad under två år. Den tredje gruppen fick cyklofosfamid peroralt i tre månader följt av 18 månader med azatioprin.

Totalt inkluderades 57 patienter varav 17 fick lågdos rituximab, 14 standarddos och 26 patienter fick cyklofosfamid och azatioprin. Medelåldern var 80 år och 56 % var kvinnor. Av patienterna hade 36 mikroskopisk polyangit och 21 hade granulomatös sjukdom.

Recidiv var vanligare

Recidiv av vaskulit var vanligare i standardgruppen (12 av 14 patienter) jämfört med lågdosgruppen (3 av 17) och cyklofosfamidgruppen (0 av 26). Skillnaderna var höggradigt statistiskt signifikanta. Det var ingen skillnad i s-kreatinin, CRP eller vaskulit score (BVAS, Birmingham vasculitis score).

Patientöverlevnaden efter två år var 88 % i lågdosgruppen, 92 % i standardgruppen och 77 % i cyklofosfamidgruppen. Medeldosen steroider efter tre månader var signifikant lägre i lågdos- och standardgruppen jämfört med cyklofosfamidgruppen. Sjukhusvård och infektioner var signifikant mindre förekommande i lågdosgruppen jämfört med cyklofosfamidgruppen.

Man konkluderade att rituximab i låg dos var förenat med samma resultat som med standarddos.

Rituximab jämfördes med cyklofosfamid

I en studie jämfördes rituximab med cyklofosfamid och plasmaferes hos patienter med allvarlig ANCA-associerad vaskulit och ett eGFR under

30 ml/min. Av 467 inkluderade patienter med njurengagemang hade 251 allvarlig sjukdom. Av dessa fick 161 cyklofosfamid och 64 fick rituximab och 51 patienter behandlades dessutom med plasmaferes.

En faktor som predikterade progress till terminal njursvikt efter 18 månader var eGFR under 15 ml/min vid diagnos (tre gånger ökad risk) medan njurfunktionsförbättring och remission efter sex månader medförde 60 % lägre risk. Rituximab och cyklofosfamid var lika effektiva för att inducera remission efter sex månader. Tillägg av plasmaferes hade ingen ytterligare effekt på remission, risk för terminal njursvikt eller död under upp till två års uppföljning.

Nytta och risk med cyklofosfamid och rituximab vid allvarlig ANCA-associerad vaskulit anses vara lika och tilläggsbehandling med plasmaferes ger ingen ytterligare effekt.

STARMEN-studien

Takrolimus följt av rituximab jämfördes med cyklofosfamid och steroider vid primär membranös nefropati. Den sistnämnda behandlingen rekommenderas av KDIGO vid hög risk för progress.

STARMEN-studiens inklusionskriterier var ålder över 18 år, eGFR över 45 ml/min, proteinuri över 4 g/dygn och s-albumin under 35 g/l. Patienterna randomiserades till den klassiska Ponticelli-behandlingen i sex månader eller till takrolimus i normal dos under sex månader och därefter i lägre dos i tre månader. Dosen takrolimus var 0,05 mg per kg kroppsvikt, med en målkoncentration på 5–9 ng/ml. För att undvika recidiv fick patienterna efter sex månader 1 gram rituximab. De följdes under två år som längst.

Det sammansatta primära effektmåttet var komplett eller partiell remission av nefrotiskt syndrom efter två år och i det sekundära effektmåttet ingick komplett eller partiell remission efter 3, 6, 12, 18 och 24 månader. Det var 86 patienter som randomiserades, varav 43 fick cyklofosfamid och steroider och 43 fick takrolimus följt av rituximab.

Studien visade att 84 % av patienterna som fick cyklofosfamid och steroider nådde komplett eller partiell remission jämfört med 58 % med takrolimus och rituximab. Skillnaden i effekt sågs redan efter tre månader och var signifikant

under hela studien. Sannolikheten att uppnå komplett remission efter två år var 60 % med cyklofosfamid och steroider jämfört med 26 % med takrolimus och rituximab. Även denna skillnad var statistiskt signifikant efter 1, 1,5 och 2 år. Behandlingssvaret avseende PLA₂R-antikroppar var också signifikant bättre med cyklofosfamid och steroider efter tre och sex månader men efter 1–2 år hade majoriteten av patienterna i bägge grupperna uppnått adekvat minskning av PLA₂R-antikroppar.

Graden av albuminuri sjönk också snabbare med cyklofosfamid och steroider jämfört med takrolimus. Recidiv av proteinuri över 3,5 g/dygn eller minst 30 % ökning av proteinuri sågs hos 12 % i takrolimusgruppen jämfört med 3 % i cyklofosfamidgruppen.

Steroidrelaterade biverkningar

Leukopeni och steroidrelaterade biverkningar var vanligare i cyklofosfamidgruppen medan akut njursvikt, hyperkalemi, diarré och tremor var vanligare med takrolimus och rituximab.

Man sammanfattade att sekventiell behandling med cyklofosfamid och steroider som vid Ponticelli-regimen var effektivare än takrolimus följt av rituximab för att inducera remission. Behandlingseffekten var också snabbare och komplett remission uppnåddes tidigare och oftare jämfört med i takrolimusgruppen där fler patienter hade partiell remission. Antalet biverkningar var högre i cyklofosfamidgruppen, men det var ingen skillnad i allvarliga biverkningar mellan grupperna.

Vi saknar den "riktiga" kongressen

Vi är många som saknar den riktiga kongressen där man träffas i konferensbyggnaden, vid posters, i föreläsningssalar samt vid lunchseminarier med mera. Förhoppningsvis kan ASN genomföras normalt 2021, men osäkerheten är stor.

Undersökningen om finerenon vid diabetes typ 2 har publicerats: Bakris G et al. N Engl J Med 2020; 383: 2219–2229.

DOI: 10.1056/NEJMoa2025845

Från novis till expert med Fresenius Learning Center **Kursutbudet med e-utbildning växer**



- **Brist på kvalificerade sjuksköterskor?**
- **Tuftt arbetsschema?**
- **Svårt att tillhandahålla utbildning inom regionen?**

Med Fresenius Learning Center får ni tillgång till utbildning när det passar er bäst och där det passar er bäst. Utbildningsportalen växer och erbjuder nu flertalet nya eller omarbetade kurser inom HD/HDF, PD, CRRT samt generella ämnen.

För mer information, läs mer på:

<https://www.freseniusmedicalcare.se/sv/sjukvaardspersonal/tjanster-och-resurser/fresenius-learning-center/>



**FRESENIUS
MEDICAL CARE**

Fresenius Medical Care Sverige AB
Box 548, 192 05 Sollentuna, Sverige
www.freseniusmedicalcare.se