

NEFROMEDIA

Vol 8

2018

Nr 4

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



Kognitiv nedsättning drabbar patienter i dialys ♦ Rapport från ASN Fosfat vid njursvikt ♦ Hälsosam kost utan värde för dialyspatienter Vilka symptom är viktigast för patienten? ♦ Kan vi ge NOAK vid nefros?

Ny behandling mot njursjukdom vid diabetes typ 2 presenterades på ASN

Njursvikt till följd av nefropati vid diabetes typ 2 är en av de vanligaste orsakerna till kronisk njursvikt. På årets amerikanska njurkongress presenterades flera studier om läkemedel med njurskyddande effekter samt även en undersökning om en helt ny behandlingsprincip. Om detta och annat rapporterar Gregor Guron och Stefan Jacobson.

Årets kongress med American Society of Nephrology hölls i slutet av oktober i San Diego och hade fler än 13 000 för-anmälda deltagare.

Diabetes typ 2 är nu en av de vanligaste diagnoserna bakom dialyskrävande njursvikt. Detta avspeglades i kongressens program där flera stora undersökningar om läkemedel med potentiellt njurskyddande effekter presenterades.

Helt ny princip för behandling av diabetisk njursjukdom

Från Stanford i USA presenterades resultat från en fas 2-studie med det nya läkemedlet selonsertib (SEL) på patienter med typ 2-diabetes och diabetisk njursjukdom i CKD stadium 3-4. Selonsertib är en peroral hämmare av enzymet apoptosis signal-regulating kinase 1 (ASK1). Hämmning av ASK1 blockerar den inflammation, fibros

och vävnadsskada som medieras av oxidativ stress.

I studien, som var randomiserad och placebo-kontrollerad ingick 333 patienter. Tre olika doser; 2, 6 eller 18 mg dagligen, av selonsertib utvärderades. Syftet var att studera både säkerhet och njurskyddande effekt. Det primära effektmåttet var förändring i eGFR under 48 veckor jämfört med placebo.

Resultaten visade små, icke signifikanta effekter på eGFR av de lägre doserna av selonsertib. Preparatet var väl tolererat utan dosberoende biverkningar. I gruppen som fick selonsertib i den högsta dosen, 18 mg/dag, sågs en omedelbar sänkning av eGFR som visade sig bero på att preparatet hämmade tubulär sekretion av kreatinin. Om man däremot endast analyserade perioden 4-48 veckor efter randomisering så var sänkningen av eGFR signifikant lägre ($p < 0,05$) i gruppen som fick selonsertib i dosen 18 mg/dag. Sänkningen var cirka 1 ml/min/1,73 m² jämfört med cirka 4 ml/min/1,73 m² med placebo. Tyvärr visade författarna inga eGFR-data baserade på cystatin C eller direkta mätningar av GFR.

Denna fas 2-studie indikerar att selonsertib möjligen kan bromsa försämringen av njurfunktionen vid diabetisk njursjukdom. En stor fas 3-studie är planerad. Vid positiva resultat så skulle det innebära att en helt ny princip för behandling av diabetisk njursjukdom introduceras.

CARMELINA-studien presenterades

Under sessionen "High Impact Clinical Trials" presenterades CARMELINA-studien som undersökte effekterna av dipeptidylpeptidas-4 (DPP4)-hämmaren linagliptin (T Trajenta) 5 mg dagligen

mot placebo hos 6 991 patienter med typ 2-diabetes. DPP4-hämmare hör till den glukossänkande läkemedelsgruppen inkretiner och potentierar effekten av glukagonlik peptid-1 (GLP-1) genom att hämma dess nedbrytning. Fördelar med DPP4-hämmare är att de tas i tablettform, inte ökar risken för hypoglykemi och dessutom kan användas till patienter med betydande njurfunktionsnedsättning, åtminstone ned till GFR 15 ml/min/1,73 m².

Det primära syftet med denna stora randomiserade och kontrollerade studie var att verifiera att behandling med linagliptin är säker och inte associerad med ökad kardiovaskulär risk. Som sekundär målsättning undersökte man om linagliptin kunde minska risken för njursvikt. Det renala effektmåttet var en komposit av 40 % reduktion av eGFR, utveckling av terminal njursvikt eller död orsakad av njursvikt.

Patienterna hade typ 2-diabetes med antingen hög kardiovaskulär risk eller hög renal risk, definierat som eGFR 15-45 ml/min/1,73 m² oavsett albuminuri eller eGFR 45-75 ml/min/1,73 m² med albuminuri i form av UACR 20 mg/mmol eller mer.

Det var intressant att studien inkluderade ett mycket stort antal patienter med betydande njurfunktionsnedsättning; 43 % av patienterna, motsvarande cirka 3 000 individer, hade eGFR under 45 ml/min/1,73 m². Det innebär att CARMELINA är en av de största randomiserade studierna som någonsin gjorts på patienter med njursvikt.

Resultaten visade att linaliptin-behandling inte var associerad med varken ökad eller minskad kardiovaskulär risk jämfört med placebo. Risken för att utveckla det renala utfallsmåttet skiljde sig inte heller signifikant åt mellan behandlingsgrupperna. Förändringen i eGFR över tid var likartad i de båda grupperna. Risken för progress av albuminuri var signifikant lägre i linagliptin-gruppen, men detta kan möjligen förklaras av att patienterna uppnådde signifikant lägre nivåer av



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 Larsson
 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 2018

HbA_{1c} jämfört med placebogruppen. Linagliptin tolererades väl och gav inte upphov till fler biverkningar eller episoder med hypoglykemi än placebo.

Sammantaget visade studien att behandling med linagliptin är säker och väl tolererad hos patienter med typ 2-diabetes och njurfunktionsnedsättning. Man kunde emellertid inte påvisa att linagliptin minskade risken för utveckling av njursvikt eller för kardiovaskulära händelser. Den neutrala effekten på kardiovaskulära händelser stämmer väl överens med resultat från tidigare studier med andra DPP4-hämmare. Till skillnad från DPP4-hämmare så har både GLP-1-analoger och SGLT2-hämmare visat sig minska risken för kardiovaskulära händelser hos patienter med typ 2-diabetes och hög kardiovaskulär risk.

Njurskyddande effekt av GLP-1-analoger

De tidigare studierna LEADER och SUSTAIN-6 har visat att GLP-1-analoger minskar risken för kardiovaskulära händelser jämfört med placebo hos patienter med typ 2-diabetes och hög kardiovaskulär risk. LEADER-studien visade att liraglutid även minskade utvecklingen av makroalbuminuri, talande för njurskyddande effekter.

Under ASN presenterades resultat från studien AWARD-7 från USA i vilken man undersökte effekterna av dulaglutid (inj Trulicity) på insulin-behandlade patienter med typ 2-diabetes och CKD stadium 3 och 4. Dulaglutid är en långverkande GLP-1-analog som inte bryts ned i njurarna och som medför en lägre risk för hypoglykemi än insulin vid behandling av patienter med njursvikt.

Syftet med studien var att jämföra dulaglutid, givet i två olika doser, mot den långverkande insulin-analogen glargin (inj Abasaglar, inj Lantus) både avseende säkerhet, glukossänkning och effekter på njurfunktionen. Det renala effektmåttet var en komposit av 40 % reduktion av eGFR, utveckling av terminal njursvikt eller död orsakad av njursvikt.

Studien var en randomiserad (1:1:1), öppen multicenter-studie med 549 patienter med diabetes typ 2 och eGFR 15–59 ml/min/1,73 m² vilka följdes under 52 veckor. Dulaglutid gavs s.c. en gång per vecka i dosen 0,75 eller 1,5 mg och kontrollgruppen behandlades med insulin glargin.

Resultaten visade att effekten på HbA_{1c} var likartad i de tre grupperna. Andelen patienter som utvecklade det renala effektmåttet var 5,2 % i gruppen med dulaglutid 1,5 mg per vecka (p <0,05 jämfört med kontrollgruppen som fick insulin glargin), 8,4 % i gruppen dulaglutid 0,75 mg per vecka; och 10,8 % i gruppen som behandlades med insulin glargin.

Sammantaget var behandling under ett år med dulaglutid i dosen 1,5 mg per vecka associerat med lägre risk för 40 % sänkning av eGFR eller utveckling av terminal njursvikt, jämfört med insulinbehandling, trots likartad metabol kontroll.

I den efterföljande diskussionen betonades att resultaten skulle tolkas med försiktighet och främst som hypoteskapande. Studien var relativt liten och det var få patienter som utvecklade det renala effektmåttet. Det krävs en större studie för att undersöka om dulaglutid kan förhindra terminal njursvikt vid diabetes typ 2.

Läkemedel är effektivare än KBT vid depression hos HD-patienter

Depressioner är vanligt hos patienter med terminal njursvikt och förekommer hos cirka 25 % av patienterna. Trots detta finns det få placebo-kontrollerade studier med antidepressiva läkemedel, såsom SSRI-preparat, på patienter med kronisk njursvikt.

På sessionen "High Impact Clinical Trials" presenterades en randomiserad, kontrollerad studie på amerikanska HD-patienter med depression där effekten av SSRI-preparatet sertralin (t ex T Zolof) jämfördes mot placebo.

Patienterna identifierades genom screening med Beck Depression Inventory, ett bedömningsinstrument som mäter graden av depressivitet. Patienter med "major depressive disorder" eller dystymi inkluderades. Av de 2 569 individer som screenades var det endast 120 som uppfyllde kriterierna och av dessa randomiserades 60 till sertralin och de övriga 60 till placebo i kombination med kognitiv beteendeterapi.

Startdosen för sertralin var 25 mg dagligen och därefter titrerades dosen upp till den högsta som tolererades. Det primära effektmåttet var skillnad i "depressive symptoms score" mätt efter 12 veckors behandling.

Resultaten visade att både kognitiv beteendeterapi och sertralin minskade depressiva symtom. Minskningen av depressiva symtom i den sertralin-behandlade gruppen var dock signifikant större (p <0,05). Effekten av sertralin på depressiva symtom beskrevs som moderat/måttlig. Sertralin-behandling var associerad med fler biverkningar, främst gastrointestinala i form av illamående och diarréer. Man såg ingen ökad risk för allvarliga biverkningar.

Sammantaget minskade sertralin de depressiva symtomen mer än kognitiv beteendeterapi hos HD-patienter med depression. Studien var välgjord men relativt liten och hade kort uppföljningstid. Resultaten är försiktigt uppmuntrande; nu finns det i alla fall vissa data som motiverar användning av SSRI-preparat på dialyspatienter.

Förhoppningsvis kommer resultaten från denna studie att leda till att fler och större studier görs inom detta angelägna område på patienter med njursvikt.

Finns det fortfarande en plats för bardoxolon?

År 2013 publicerades BEACON-studien på patienter med typ 2-diabetes och CKD stadium 4 i New England Journal of Medicine. Studien visade att behandling med bardoxolon hade en positiv effekt på eGFR, som faktiskt ökade efter insättning av preparatet. Studien avbröts dock i förtid eftersom behandling med bardoxolon var associerat med signifikant ökad risk för död och vård för akut hjärtsvikt. Därför var det något förvånande att flera studier med bardoxolon presenterades på ASN. Bardoxolon aktiverar transkriptions-faktorn Nrf-2 som utövar anti-inflammatoriska och anti-fibrotiska effekter.

Tre okontrollerade fas 2-studier med uppföljning på mindre än 12 månader presenterade i posterformat. Bardoxolon ökade eGFR signifikant efter 12 veckors behandling jämfört med utgångsvärdet både i en undersökning av patienter med IgA-nefropati och i en studie av patienter med polycystisk njursjukdom. Båda undersökningarna var små, med cirka 30 deltagare och kontrollgrupp utan aktiv behandling saknades.

Fortsättning sid 8

Kort rapport

Nedsatt kognitiv funktion drabbar sju av tio patienter i dialys

I förra numret av Nefromedia refererade vi en undersökning som visade att den cerebrala blodtillförseln minskar under HD-behandling. Forskarna bakom studien ansåg att fynden kan förklara de ischemiska förändringar som är vanligt förekommande i hjärnan hos patienter i dialys. Att hjärnan är påverkad i denna patientgrupp bekräftas nu av en färsk rapport som visar att nedsatt kognitiv funktion är mycket vanligt bland patienter i dialys.

I undersökningen COGNITIVE-HD ingick 676 patienter som behandlades med HD vid 20 kliniker i Italien. Åldern varierade mellan 22 och 94 år och var i medeltal 73 år. Hypertoni förekom hos 77 % av deltagarna och 27 % hade diabetes. Något över 40 % av deltagarna hade behandlats med dialys längre tid än fem år.

Deltagarna genomgick en omfattande utredning av de kognitiva funktionerna uppdelad i fem olika domäner. Andelen patienter med nedsatt funktion i de olika domänerna var:

- Perception 31,5 %
- Språk 41,2 %
- Exekutiva funktioner 41,7 %
- Inlärning och minne 42,2 %
- Uppmärksamhet 48,8 %

För 74 deltagare fanns resultat från undersökning av samtliga fem domäner och av dessa patienter var det bara 29 % som inte uppvisade nedsättning i någon av domänerna. Forskarnas slutsats blev att nedsatt kognitiv funktion är vanligt förekommande bland patienter i dialys och att nedsättningen drabbar flera olika funktioner.

I diskussionen nämner författarna att flera tidigare undersökningar kommit till liknande resultat. Vidare påpekar man att fyndet av att mer än 70 % av dialyspatienterna hade någon form av kognitiv nedsättning gör att vården måste skraddarsys för att möta patienternas behov.

Kommentar: Dialysbehandlingen är inte den enda orsaken till den kognitiva

nedsättningen. Många patienter som påbörjar dialys har haft långvarig uremi samt hypertoni och andra tillstånd som leder till kärlförändringar i bland annat hjärnan. Det bekräftas av en annan färsk studie av patienter med njursvikt och eGFR under 20 ml/min som ännu inte startat dialys. Av dessa hade 19 % kognitiv nedsättning.

Uppmaningen att skraddarsys vården efter patientens behov är inte lätt att följa eftersom få dialyspatienter har genomgått en kartläggning av de kognitiva funktionerna. Det är dock viktigt att vi inser att patienternas bristande följsamhet till ordinationer inte beror på ovilja utan kan orsakas av en kognitiv nedsättning som gör det svårt att förstå och/eller minnas den information som givits.

Källa: van Zwielen A et al. Nephrol Dial Transplant 2018; 33: 1197–1206.

Hälsosam kost gjorde att färre patienter med hög risk utvecklade njursvikt...

Levnadsvanorna påverkar risken att drabbas av sjukdom och vad vi äter och dricker är av stor betydelse. Ofta framhålls att kosten i medelhavsländerna minskar risken för hjärt-kärlsjukdom. Denna kost innehåller mycket grönsaker, frukt, bönor, fisk och olivolja men mindre andel kött och mejeriprodukter.

En annan hälsosam kost är DASH-dieten som togs fram i USA inför den vetenskapliga studien Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) och innebär ett högt intag av frukt, grönsaker, nötter, fisk samt mejerivaror med låg fetthalt medan salt mat, rött kött, sötade drycker och sockerrik mat ska undvikas. Den ursprungliga DASH-undersökningen visade att kosten kan sänka blodtrycket. En senare analys av DASH-studien visade att de som bäst uppfyllde kosten hade 16 % mindre risk att utveckla kronisk njursjukdom jämfört med dem som inte höll sig till dieten, se Nefromedia 2017 vol 7 nr 5 sid 8 på: www.freseniusmedicalcare.se

Att DASH-kost kan förebygga kronisk njursvikt bekräftas nu i en nyligen publicerad undersökning från Iran. Studien var prospektiv och patienterna var en subgrupp i The Tehran Lipid and Glucose Study. Av deltagarna hade 1 100 högt blodsocker, 2 715 hade rubbade blodfetter och 2 089 hade högt blodtryck. Ingen av dem hade tecken till njursjukdom vid studiens start. Uppföljningstiden var tre år och effektmättet

var debut av njursvikt definierad som eGFR lägre än 60 ml/min/1,73 m².

De iranska forskarna utarbetade en DASH-liknande kost med lågt innehåll av salt som deltagarna rekommenderades följa. Med frågeformulär fastställdes hur väl de följde kosten och med ledning av svaren delades deltagarna in i grupper, från låg till hög följsamhet.

Under uppföljningstiden utvecklade cirka 16 % av deltagarna njursvikt. Forskarna fann att de som följde DASH-kosten bäst hade signifikant mindre risk att utveckla nedsatt njurfunktion jämfört med dem som skötte dieten sämst. Slutsatsen blev att god följsamhet till en DASH-liknande kost med lågt innehåll av salt kan minska risken att drabbas av kronisk njursvikt för patienter med hög risk.

Källa: Yuzbashian E et al. Nephrol Dial Transplant 2018; 33: 1159–1168.

...men medförde ingen nytta för patienter som behandlades med dialys

I den allmänna befolkningen har både DASH-kost och medelhavskost samband med lägre total och kardiovaskulär dödlighet. Patienter i dialys har hög mortalitet och den vanligaste dödsorsaken är hjärt-kärlsjukdom. Frågan om huruvida DASH-kost eller medelhavskost kan minska mortaliteten för patienter i dialys har nu studerats.

I en multinationell undersökning, med även svenskt deltagande, ingick 9 757 vuxna HD-patienter. Med frågeformuläret GA²LEN Food Frequency Questionnaire fastställdes hur väl varje deltagare följde DASH- eller medelhavskosten. Med ledning av svaren delades patienterna in i grupper, från låg till hög följsamhet till kostråden.

Under uppföljningstiden på 2,7 år inträffade 2 087 dödsfall varav 829 orsakades av hjärt-kärlsjukdom. Forskarna fann inga signifikanta samband mellan hur väl patienterna följde kosten och risken för total eller kardiovaskulär mortalitet. Slutsatsen blev därför att DASH-kost eller medelhavskost inte hade samband med total eller kardiovaskulär mortalitet för HD-patienter.

Källa: Saglimbene V et al. JASN 2018; 29: 1741–1751.

Vilka symtom vill dialyspatienterna att forskningen ska prioritera?

I det ständiga arbetet med att förbättra vården av patienter i dialys sätter vi

upp mål för t ex Kt/V och olika lab-värden, dvs siffror som är lätta att registrera och som sedan ligger till grund för bedömningar och åtgärder som kan dokumenteras. Men det finns ett problem; lab-värden som ligger inom önskat intervall är ingen garanti för att patienten mår bra.

Under senare år har njursjukvården försökt att i högre grad ta hänsyn till patienternas symtom och livskvalitet, men trots dessa ambitioner är det bara en liten andel av alla vetenskapliga undersökningar som utgår från ett patientperspektiv. En sådan studie har dock nyligen publicerats.

Det är forskare i USA som kartlagt vilka symtom patienterna vill att forskningen ska prioritera. Undersökningen genomfördes med frågeformulär som skickades till patienter på dialysmottagningar i olika delar av USA. Deltagarna fick ange vilka symtom de ansåg att forskningen skulle prioritera, i syfte att finna behandlingar som lindrar besvären. Symtomen delades in i fysiska och psykiska. De vanligaste fysiska symtomen och andelen patienter som önskade att symtomet skulle få hög prioritet var:

- Trötthet 94 %
- Muskelkramper 79 %
- Smärta 76 %

Motsvarande siffror för de vanligaste psykiska symtomen var:

- Nedstämdhet 66 %
- Oro 64 %
- Frustration 63 %

Bland övriga symtom nämnde patienterna illamående och kräkning samt sömnsvårigheter. Faktorer som bidrog till att ett visst symtom skulle ha hög prioritet var att det var svårt att förutsäga och att patienten inte visste hur länge det skulle pågå. Även sociala och ekonomiska aspekter påverkade patienternas prioritering av symtomen.

Kommentar: Den aktuella studien belyser att en dialysmottagning består av två olika världar, patienterna med sina symtom och personalen med sina lab-värden. Tyvärr finns det inga tydliga samband mellan lab-värden och symtomen. Det är därför viktigt att vi inte bara ger patienterna en klapp på axeln och säger: "Värdena är bra". Vi bör också fråga hur de egentligen mår och vad vi kan göra för att lindra symtomen.

Källa: Flythe J et al. CJASN 2018; 13: 735–745.

Kan NOAK användas som profylax mot tromboembolism vid nefrotiskt syndrom?

Vid nefrotiskt syndrom läcker njurarna stora mängder protein vilket leder till att plasmaproteinerna sjunker till låga nivåer, ofta med uttalade ödem som följd. Dessutom rubbas balansen i blodets koagulationssystem vilket ger en kraftigt ökad risk för tromboembolism. En lungemboli eller en blodpropp i ett ben kan vara det som leder till att patienten söker vård och att njursjukdomen upptäcks.

Förutom behandling av den bakomliggande njursjukdomen ska antikoagulantia sättas in vid nefrotiskt syndrom med lågt s-albumin och hittills har warfarin (T Waran) eller injektion av lågmolekylärt heparin använts. Men behandling med warfarin är krånglig och riskfylld och heparin kräver dagliga injektioner. Vid en rad andra diagnoser ersätts nu dessa behandlingar med NOAK, dvs de nya orala antikoagulantia som ges som tablett i fast dos och vars effekt inte behöver följas regelbundet med blodprover. Så hur är kunskapsläget vad beträffar nefrotiskt syndrom, är det dags att låta NOAK ersätta warfarin och heparin? I en färsk rapport från en njurmedicinsk klinik i Dublin presenteras två fall och en litteraturgenomgång. Artikeln avslöjar att kunskaperna om NOAK vid nefrotiskt syndrom är synnerligen bristfälliga.

En 28-årig kvinna med nefrotiskt syndrom till följd av minimal change-nefropati och välbevarad njurfunktion behandlades förebyggande med apixaban (T Eliquis) 5 mg x 2 under åtta veckor utan att drabbas av tromboembolism. En 49-årig kvinna som tidigare hade drabbats av en djup ventrombos i samband med graviditet utvecklade ett nefrotiskt syndrom på grund av membranös nefropati. Hon behandlades profylaktiskt med apixaban 5 mg x 2 under tre månader utan komplikationer.

Genom sökning i olika databaser fann forskarna sex fallrapporter om profylax mot tromboembolism med NOAK vid nefrotiskt syndrom. I fyra av dessa användes rivaroxaban (T Xarelto) och i de två andra dabigatran (K Pradaxa) och edoxaban (finns inte i Sverige).

I en öppen pilotstudie utförd i Kina ingick 16 patienter med nefrotiskt syndrom och djup ventrombos. Hälften behandlades med rivaroxaban 30 mg dagligen och de övriga behandlades

med lågmolekylärt heparin. Effektmåttet var en minskning av trombosens volym med 90 % eller mer. Efter fyra veckor fann man ingen skillnad i effekt mellan de två grupperna.

I diskussionen nämns att god dokumentation saknas även om effekten av warfarin och heparin på risken för tromboembolism vid nefrotiskt syndrom. Det är svårt att genomföra stora undersökningar eftersom risken för tromboembolism varierar, bland annat med underliggande njursjukdom och med graden av hypoproteinemi.

Flera NOAK är så kallade faktor Xa-hämmare. Författarna påpekar att nivån i blodet av faktor Xa kan vara både låg, normal och förhöjd vid nefrotiskt syndrom. Vilka konsekvenser detta har för effekt och säkerhet vid behandling med faktor Xa-hämmare är inte studerat. Ett annat problem är att NOAK i hög utsträckning är bundna till blodets proteiner. Hur effekt och säkerhet påverkas när nivån av plasmaprotein är kraftigt sänkt är okänt.

Författarna påpekar att NOAK utgör ett lovande alternativ vid nefrotiskt syndrom men att fler undersökningar måste genomföras. Man varken avråder eller rekommenderar NOAK vid nefrotiskt syndrom men skriver att patienter som behandlas måste följas noggrant. *Källa: Sexton D J et al. KI Reports 2018; 3: 784–793.*

Behandling som sänker förhöjt urat påverkade inte progress av njursvikt

Frågan om huruvida höga serumnivåer av urat (urinsyra) försämrar prognosen för patienter med njursjukdom är omdiskuterad. Nefromedia refererade nyligen (se vol 8 nr 2 sid 5 på www.freseniusmedicalcare.se) en studie av 5 090 patienter med njursvikt i stadium 3–5. De följdes under tio år och de med höga nivåer av s-urat hade större risk att utveckla njursvikt i slutstadiet än de med låga uratnivåer. I en ledarkommentar påpekades att sambandet mellan högt s-urat och snabbare progress av njursvikten föreföll robust och man efterlyste välgjorda undersökningar av effekten av uratsänkande behandling. En sådan studie har nu publicerats, med negativt resultat.

Undersökningen FEATHER (Febuxostat Versus Placebo Randomized Controlled Trial Regarding Reduced Renal Function *Fortsättning sid 7*

Högt fosfat ger inga symtom men ökar risken för hjärt-kärlsjukdom och död

Högt s-fosfat vid kronisk njursvikt ger inga symtom men har samband med ökad risk för hjärt- och kärlförkalkningar, hjärtinfarkt, stroke och mortalitet. Kunskaperna om fosfatomsättningen vid nedsatt njurfunktion ökar snabbt konstaterar prof Stefan Jacobson, som sammanfattar en färsk översikt i ämnet.

Fosfat spelar en viktig roll i många fysiologiska processer i kroppen och särskilt vad gäller mineralisering av skelettet. Fosfatkoncentrationen bestäms av upptaget av fosfat i kosten, mängden fosfat som filtreras och reabsorberas i njurarna samt av balansen mellan intracellulärt och extracellulärt fosfat och det fosfat som finns lagrat i skelettet. Brist på fosfat kan medföra svåra skelettförändringar.

Högt s-fosfat ses sent i förloppet

Förändringar i fosfatmetabolismen ses hos patienter med nedsatt njurfunktion, men fosfatvärden över referensområdet uppträder dock relativt sent, vanligen i CKD stadium 4, dvs vid GFR lägre än 30 ml/min, eller senare i förloppet. Anledningen till att fosfatnivån inte stiger tidigare är att koncentrationen av Fibroblast Growth Factor 23 (FGF23) och paratyreoideahormon (PTH) stiger redan i CKD stadium 3, dvs GFR lägre än 60 ml/min. Eftersom både FGF23 och PTH ökar den renala utsöndringen av fosfat bibehålls fosfatkoncentrationen i serum normal tills njurfunktionen är kraftigt nedsatt. Även om patienten minskar sitt fosfatintag med kosten eller om upptaget minskas med fosfatbindande läkemedel så normaliseras ändå inte koncentrationen av FGF23 och PTH.

Hyperfosfatemi ger inga symtom

Hyperfosfatemi vid njursvikt ger vanligen inga symtom men har samband med ökad risk för hjärt- och kärlförkalkningar, hjärtinfarkt, stroke och ökad risk för mortalitet.

Många observationsstudier har visat att risken för hjärt-kärlsjukdom och mortalitet är ökad hos individer med högt serumfosfat, oavsett om njurfunktionen bara är lite påverkad eller allvarligt nedsatt, men ökad risk ses också hos personer med helt normal njurfunktion. Andra studier av patienter med

njursvikt har visat att risken för komplikationer av hyperfosfatemi ökar ju mer nedsatt njurfunktionen är.

Tidigare har man ansett att fosfatnivån i serum också speglar den totala mängden fosfat i kroppen. Nya studier har dock visat att patienter med njursvikt kan ha hyperfosfatemi även om de har låg skelettmassa och därmed låg total mängd fosfat i kroppen.

Fosfat förekommer i många av kroppens vävnader och den mängd fosfat som finns i plasma eller i interstitiell vävnad är endast en liten fraktion.

Fosfat i serum stiger snabbt efter avslutad dialysbehandling

Cirka 85 % av det totala fosfat innehåll i kroppen finns i skelettet. Den del av fosfatet som är utbytbar och förändligt finns framför allt i plasma och i interstitiet. Detta illustreras vid behandling med HD då nivån av fosfat kan minska kraftigt i plasma för att därefter, under första timmen efter avslutad dialys, återigen öka med upp till 40 %.

Flera populationsstudier har visat att personer med högre serumfosfat, men ändå inom referensintervallet, har en ökad risk för kardiovaskulär sjukdom. Detta skulle kunna mellan den totala mängden fosfat som är lagrat i olika vävnader och den andel som kan mätas i serum. Med detta synsätt kan fosfat således vara toxiskt även i frånvaro av hyperfosfatemi och därmed skulle fosfatkoncentrationen i serum inte vara en tillförlitlig spegel av den totala mängd fosfat som är associerad med ökad risk för kardiovaskulär sjukdom.

I den stora amerikanska populationsstudien NHANES fann man att s-fosfat taget fastande korrelerar till den totala mängden fosfat i kroppen och till mor-

talitet, vilket däremot fosfatvärden tagna utan fasta inte gjorde.

Fosfats toxicitet för glatta muskelceller i kärlväggen är inte bara beroende på den totala koncentrationen utan också på surhetsgraden i blodet (acidosis), nivån av kalcium i blodet och i kärlväggen samt på om brist på ämnet Klotho föreligger.

Fosfat i kosten

Stora populationsstudier har visat att personer utan njursjukdom med ett högt intag av fosfat i kosten, över 1,4 g/dag har en ökad risk för vänsterkammarehypertrofi och mortalitet. Andra studier har dock visat delvis motsägelsefulla resultat. Några möjliga anledningar skulle kunna vara att patienter med tilltagande njursvikt intar mindre proteiner än de tidigare gjort samtidigt som många patienter har kapacitet att utsöndra fosfat och därmed inte utvecklar hyperfosfatemi. Studier av friska personer har visat att ett högt fosfatintag direkt påverkar endotelet och kärlfunktionen utan att serumnivån av fosfat påverkades.

Hos patienter med kronisk njursvikt stadium 2, dvs GFR 60–90 ml/min, har man tidigare funnit att en hög utsöndring av fosfat i urinen medför lägre risk för kardiovaskulära komplikationer och mortalitet, även efter justering för en lång rad faktorer.

Analys av data från Modification of Diet in Renal Disease

I den stora studien Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) undersöktes relationen mellan proteinintag och risk för progress av njursvikt. Intag av fosfat uppskattades som mängden utsöndrat fosfat. Man fann inget samband mellan fosfatnivåer och risk för njursvikt i slutstadiet eller död hos patienter som inte hade hyperfosfatemi. Således finns idag inte data som stödjer ett direkt samband mellan ett högt fosfatintag via kosten och uppkomsten av komplikationer hos patienter med eller utan måttlig njursvikt och samtidigt normala koncentrationer av fosfat i plasma.

Fosfattillsatser i kosten

Ett högt intag av fosfat via tillsatser i livsmedelsindustrins produkter kan bidra till stegring av både PTH och FGF23 med ökad fosfatutsöndring i urinen som följd och till ökad risk för kärlförkalkningar. Det finns dock få studier som har undersökt sambandet mellan intag av fosfat via kosten och hyperfosfatemi. Några studier har visat att om man ersätter fosfattillskott med annat minskar både fosfatnivån i plasma och förekomsten av hyperfosfatemi.

I en studie av patienter med kronisk njursvikt medförde utbildning för att minska fosfatintaget via kosten endast en måttlig minskning av de förhöjda fosfatnivåerna. Andra studier har dock visat mer påtagliga effekter av sådan intervention, men fler studier behövs inom detta område.

Behandling av hyperfosfatemi

KDIGO:s riktlinjer förespråkar att fosfatintaget i CKD stadium 5, dvs GFR lägre än 15 ml/min eller dialys, inte bör överskrida 1 g/dag. Rekommendationen har dock svag vetenskaplig grund. Det är viktigt att dietisternas utbildningsinsatser om fosfat i kosten, både naturligt och som tillsats, upprepas eftersom man på så sätt kan undvika eller försena hyperfosfatemi vid njursvikt.

Fosfatbindande läkemedel eliminerar inte mer än cirka 200–300 mg fosfat per dag, vilket ytterligare förstärker behovet av minskat intag genom återkommande dietistkonsultationer. Det är viktigt att komma ihåg att snabbmat, läsk, processad mat, frysta varor och smaksatt vatten innehåller stora mängder fosfat som snabbt absorberas i tarmen. Fosfat som tillsatts i kosten bidrar med 10–50 % av det totala fosfatintaget i en västerländsk måltid. När maten kokas minskar fosfatinnehållet med 35–50 %.

Fosfat är tillsatt i flera olika läkemedel

Det är viktigt att komma ihåg att fosfat också är tillsatt till olika läkemedel. Bland dialyspatienter har man funnit att 11 % av den förskrivna medicinen innehöll fosfat, vilket motsvarande ett totalt tillskott på över 100 mg/dag. Eftersom många patienter tar stora mängder tabletter och multivitaminpreparat kan det medföra ett avsevärt fosfattillskott, vilket inte alltid uppmärksammas.

En förändring i de senaste internationella riktlinjerna från KDIGO är att man

inte längre rekommenderar att s-fosfat vid njursvikt ska bibehållas inom det normala området. Detta påstående har dock kritiserats eftersom den studie som rekommendationen bygger på har många vetenskapliga brister.

Diskussion om kalcium i fosfatbindare

Diskussionen om huruvida kalciuminnehållande fosfatbindare medför en ökad risk för kärlförkalkningar fortsätter. Det förefaller troligt att patienter som redan har kärlförkalkning löper en ökad risk för progress av dessa med kalciuminnehållande fosfatbindare medan man däremot inte ser samma risk hos patienter som inte har påvisbara kärlförkalkningar. Det finns också studier som jämfört kalciuminnehållande fosfatbindare med icke kalciuminnehållande och inte funnit några skillnader i progresstakt av förkalkning. Andra studier har emellertid visat att icke kalciuminnehållande fosfatbindare medför lägre risk för mortalitet.

Sammantaget vilar det förmodade sambandet om att en sänkning av serumfosfat med mediciner minskar risken för komplikationer och mortalitet på svag vetenskaplig grund eftersom stora väldesignade studier saknas inom området. Detta trots att en lång rad observationsstudier visat tydliga samband. Det är också viktigt att komma ihåg att behandling med fosfatbindare är förenad med höga kostnader.

Val av fosfatbindare

Alla fosfatbindare minskar koncentrationen av fosfat i plasma men valet av preparat baseras ofta på studier som saknar de hårda utfallsmåtten mortalitet och sjukhusvård. Däremot har effekter såsom progress av kärlförkalkningar, biverkningar och pillerbörda avvänts som surrogatmått.

I en studie randomiserades patienter som nyligen startat med HD till behandling med kalciumkarbonat eller sevelamer (t ex T Renagel) och hos de som lottades till den sistnämnda produkten fann man signifikant lägre kardiovaskulär mortalitet. Även metaanalyser har visat överlevnads fördelar för de patienter som behandlats med icke kalciuminnehållande fosfatbindare jämfört med kalciuminnehållande.

Behandlingsmål

Tyvärr saknas starkt vetenskapligt stöd för att kunna rekommendera ett mål för fosfatnivån i serum, dvs en nivå som

medför minskad risk för kardiovaskulära komplikationer och mortalitet.

Sammanfattningsvis poängteras att både diet och fosfatbindande läkemedel minskar koncentrationerna av fosfat i serum men att det inte finns evidens för att detta påverkar risken för kardiovaskulära komplikationer och mortalitet. Framtida studier bör innefatta en multifaktoriell intervention för att inte bara minska fosfatkoncentrationen utan också påverka FGF23, Klotho, acidosis, hyperkalcemi och hyperparatyroidism samt systemisk inflammation.

Källa: *Vervloet M, van Ballegoo A. Kidney Int 2018; 93: 1060–1072.*

Fortsättning: Kort Rapport in Patients With Hyperuricemia Complicated by Chronic Kidney Disease Stage 3) inkluderade 441 patienter med ålder i genomsnitt på 66 år från 55 kliniker i Japan. Deltagarna hade kronisk njursvikt stadium 3 och beräknat GFR var 45 ml/min/1,73 m² i medeltal. Alla hade förhöjt urat men ingen hade symtom på gikt.

Av deltagarna randomiserades 219 till febuxostat (T Adenuric) och 222 till placebo. Febuxostat gavs i dosen 10 mg per dag under de första fyra veckorna och därefter ökades dosen gradvis och var från den åttonde veckan 40 mg dagligen. Uppföljningstiden var två år och effektmåttet var förändring i njurfunktionen mätt som beräknat GFR.

Den årliga förändringen i njurfunktionen var 0,23 ± 5,26 ml/min/1,73 m² i den aktiva gruppen och i placebogruppen -0,47 ± 4,48 ml/min/1,73 m². Skillnaden var inte statistiskt signifikant. Vid analys av subgrupper fann man att patienter utan proteinuri och de med lågt s-kreatinin som behandlades med febuxostat hade signifikant lägre progresstakt än de som ingick i placebogruppen.

Studiens slutsats blev att behandling med febuxostat inte påverkade njurfunktionen för patienter med njursvikt stadium 3 och höga nivåer av s-urat utan symtom.

Källa: *Kimura K et al. Am J Kidney Dis. 2018; 72: 798–810.*

• Hur stor andel av svenska patienter med diabetes typ 2 utvecklar diabetesnefropati? Läs Kort rapport Extra på sid 8.

Kort rapport

Extra

Låg andel svenska patienter med diabetes typ 2 drabbas av njursvikt

För några decennier sedan var diabetes typ 1 en vanlig orsak till kronisk njursvikt och dialys, men tack vare dagens effektiva vård är det nu få patienter med typ 1-diabetes som drabbas av njursvikt. I stället har diabetes typ 2 blivit en av de vanligaste diagnoserna på dialysmottagningar i Sverige och många andra länder. Men vården av även denna form av diabetes förbättras snabbt vilket väcker frågan: Kommer antalet patienter med diabetes typ 2 som utvecklar kronisk njursvikt att minska?

Nyligen publicerades en svensk undersökning i *New England Journal of Medicine*, en av världens mest ansedda medicinska tidskrifter. Studien utgår från det svenska diabetesregistret NDR och omfattar 271 174 patienter med diabetes typ 2 och ålder i medeltal på 61 ±10 år och en duration av diabetes på 4,5 ±5,7 år vid undersökningens start. De jämfördes med 1 355 870 matchade individer ur befolkningsregistret. För varje patient registrerades om de uppfyllde behandlingsmålet för fem riskfaktorer. Målen var:

- HbA_{1c} 53 mmol/mol eller lägre
- LDL-kolesterol 2,5 mmol/l eller lägre
- Blodtryck 140/80 mm Hg eller lägre
- Ingen albuminuri
- Ingen rökning

Forskarna kunde fastställa hur antalet uppfyllda behandlingsmål påverkade risken att drabbas av komplikationerna stroke, hjärtinfarkt, sjukhusvård för hjärtsvikt samt död. Uppföljningstiden var 5,7 år.

Studiens kanske viktigaste fynd var att de 4 852 deltagare som uppfyllde målen för alla fem riskfaktorer hade samma risk för hjärtinfarkt, stroke och mortalitet som individer i kontrollgruppen, dvs personer utan diabetes. Risken att drabbas ökade sedan stegvis för varje riskfaktor där behandlingsmålet inte uppfylldes. För de 296 patienter som inte nådde något av de fem behandlingsmålen var risken att avlida fyrdubblad

vid jämförelse med de mest välskötta diabetespatienterna och individerna i kontrollgruppen. Det fanns ett starkt samband mellan förhöjt HbA_{1c} och hjärtinfarkt och stroke. Rökning resulterade i kraftigt ökad dödlighet och man fann även att låg fysisk aktivitet utgjorde en påtaglig riskfaktor.

För 96 673 patienter fanns kompletta data. Vid start av studien var beräknat GFR 84 ±22 ml/min/1,73 m² för dessa och 4 695 av dem hade proteinuri, vilket motsvarade 4,9 %.

Kommentar: Studien har en tydlig inriktning på kardiovaskulära komplikationer och inte på diabetisk njursjukdom. Det är dock intressant att proteinuri inte hade lika starkt samband med komplikationer som t ex HbA_{1c}. Dessutom är det värt att notera den låga andelen patienter med tecken till nefropati; lägre än 5 %. Deltagarna i studien inkluderades fram till 2012 och sedan dess har flera nya läkemedel med potentiellt njurskyddande effekter börjat användas inom diabetesvården. Hoppet finns att antalet patienter med diabetes typ 2 som utvecklar njursjukdom kommer att minska och att de som drabbas kommer att ha en långsam progress av njursvikt.

Källa: Rawshani A et al. N Engl J Med 2018; 379: 633–644.

Fortsättning: ASN 2018

Mest intressant var dock fas 2-studien på patienter med Alports syndrom där man presenterade en del data från de 13 patienter som fullföljt 48 veckors behandling.

Även denna studie var liten med 30 patienter och ingen kontrollgrupp. Jämfört med studiestart hade bardoxolon ökat eGFR med 14 ml/min/1,73 m² under dessa 48 veckor. Man såg också att bardoxolon ökade albuminurigraden. Inga allvarliga biverkningar rapporterades.

Resultaten från dessa fas 2-studier stämmer väl överens med resultaten från BEACON-studien; bardoxolon ökade GFR men det sågs också en ökning av albuminurin. Det är mycket möjligt att denna hyperfiltration kan ha negativ effekt på njurfunktionen på lång sikt och därför behövs större och välkontrollerade studier med längre uppföljning.

Dessa fas 2-studier var också för små för att man skulle kunna fånga upp de mycket allvarliga biverkningar som rap-

porterades i BEACON-studien. En större fas 3-studie med bardoxolon på patienter med Alports syndrom planeras.

Bikarbonat och kärlförkalkningar

Patienter med avancerad njursvikt har en ökad risk att utveckla förkalkningar i koronarkärlen. Eftersom metabolisk acidosis på olika sätt påverkar skelettet har man i den så kallade CRIC-studien undersökt sambandet mellan bikarbonat och koronarkärlsförkalkningar hos 862 patienter som följdes under tre år. I medeltal var eGFR 43 ml/min och medelvärdet för standardbikarbonat var 24 mmol/l.

Hos 412 av de 862 patienterna (48 %) fann man progress av kärlförkalkningar under uppföljningstiden. Patienter som hade lågt bikarbonat i serum vid studiens start hade mer uttalade kärlförkalkningar i koronarkärlen. Drygt hälften av dessa patienter hade ökad risk för progress av kärlförkalkningar under uppföljningstiden, jämfört med de patienter som hade normalt standardbikarbonat. Efter statistisk justering fann man att 1 mmol lägre serum-bikarbonat var associerat med 6 % ökad risk för progress av kärlförkalkningar, vilket var statistiskt signifikant.

Nytt preparat ökar bikarbonat i serum

Metabolisk acidosis med låga nivåer av standardbikarbonat är vanligt hos patienter med svår njursvikt. Förekomst av acidosis är också associerad med en ökad risk för muskelnedbrytning, insulinresistens, progress av njursjukdom och mortalitet. KDIGO-guidelines rekommenderar standardbikarbonatnivåer på över 22 mmol/l för att minska risken för komplikationer. Idag behandlas metabolisk acidosis i huvudsak med tabletter med natriumbikarbonat som neutraliserar syra i blodet. Förutom att många patienter upplever att preparatet är svårt att inta ökar också tillförseln av natrium med ökad risk för påverkan på extracellulär volym och blodtryck.

Syra-bindaren Verimer är ett nytt peroralt läkemedel som inte absorberas från tarmen, men som binder till sig olika syraprodukter i tarmen och på så sätt minskar graden av acidosis. Det här är ett nytt sätt att behandla metabolisk acidosis vid njursvikt och fördelen jämfört med natriumbikarbonat kan vara att man inte tillför något natrium.

Nu presenterades en randomiserad kontrollerad dubbel-blind multicenterstu-

die i vilken man jämförde Verimer med placebo hos patienter med eGFR 20–40 ml/min/1,73 m² och samtidig metabolisk acidosis med standardbikarbonat 12–20 mmol/l. Studien pågick under 12 veckor och det primära effektmåttet var förändring i bikarbonat i serum. Det var 124 patienter som randomiserades till behandling med Verimer medan 93 fick placebo.

Studien visade att signifikant fler patienter som behandlades med Verimer; 59 %, fick mer än 4 mmol/l ökning av standardbikarbonat jämfört med 22 % med placebo. Medelförändringen av standardbikarbonat var 4,4 mmol/l i Verimergruppen och 1,8 mmol/l i gruppen som fick placebo.

Eftersom acidosis också påverkar muskelstyrkan undersöktes även denna med livskvalitetmått och patientens förmåga att resa sig från en stol fem gånger. Man fann att de som randomiserades till Verimer upplevde bättre fysisk förmåga och ökad muskelkraft, jämfört med de som fick placebo.

Verimer i dosen 6 g x 1 tolererades väl och andelen patienter med biverkningar var låg. Vanligast var gastrointestinala besvär. Verimer hade inga andra effekter på elektrolyter, njurfunktion eller på hjärtat. Man sammanfattade att hos patienter som inte är dialysberoende och som har metabolisk acidosis medför 12 veckors behandling med syra-bindaren Verimer en signifikant ökning av bikarbonat i serum och att 50 % av patienterna nådde normala nivåer. Dessa patienter upplevde också förbättrad fysisk kapacitet. Sammanfattningsvis förefaller Verimer vara en ny innovativ syra-bindare som kan få en plats i den kliniska vardagen framöver.

Kolecalciferol jämfört med alfalcidol

Många dialyspatienter har låga nivåer både av calcidiol (25-OH vitamin-D) och calcitriol (1,25 (OH)₂ vitamin-D) i serum. Under senare år har förskrivningen av kolecalciferol (25-(OH) vitamin-D) ökat och bakgrunden är att det inte bara kan konverteras till 1,25-OH vitamin-D i njurarna, utan även i andra vävnader.

I en prospektiv randomiserad dubbelblind studie jämfördes behandling med kolecalciferol 4 000 IE med alfalcidol (t ex kapsel Etalpa) i dosen 0,5 µg eller placebo förskrivet tre gånger per vecka under 12 veckor. Det var 93 HD-patienter som inkluderades i studien

och de hade alla nivå i serum av 25-OH vitamin-D under 20 ng/l och intakt PTH under 110 pg/ml. Det var inga signifikanta skillnader mellan grupperna vid studiens start.

Behandling med kolecalciferol normaliserade 25-OH vitamin-D, vilket ökade signifikant från 13 till 31 ng/ml. Parallellt ökade även koncentrationen av 1,25-OH vitamin-D signifikant från 14 till 25 pmol/l. Hos patienter som behandlades med alfalcidol steg nivån av 1,25-OH vitamin-D, men med lägre nivåer; från 14 till 19 pmol/l. Varken kolecalciferol eller alfalcidol medförde några signifikanta förändringar i PTH, kalcium eller fosfat.

Studien visade således att behandling med kolecalciferol i dosen 12 000 IE per vecka medförde en normalisering av vitamin-D och att denna behandling var mer effektiv än alfalcidol. Eftersom det inte var någon skillnad i effekten på PTH anser författarna att behandling med alfalcidol till patienter med dialys kan ifrågasättas.

I en annan kontrollerad randomiserad studie jämfördes behandling med kolecalciferol med placebo hos patienter som hade haft HD i mer än tre månader och som hade 25-OH vitamin-D under 30 pg/ml och PTH över 300 ng/ml. I studien fick patienterna en tablett kolecalciferol 5 000 IE eller placebo vid dialys tre dagar per vecka under 12 veckor.

Totalt randomiserades 118 patienter varav 60 fick 25-OH vitamin-D och 58 fick placebo. De som lottades till 25-OH vitamin-D normaliserade nivån av 25-OH vitamin-D, vilken steg signifikant mer än hos de som fick placebo. Parallellt minskade också alkalisk fosfat mer i kolecalciferol-gruppen än i placebogruppen. Det var ingen skillnad i effekt på nivån av PTH.

SGLT2-hämmare förbättrar den glykemiska kontrollen

Typ 2-diabetes är ett snabbt växande globalt hälsoproblem och många av dessa patienter löper risk för såväl kardiovaskulär sjukdom som njursjukdom. Under senare år har en ny grupp läkemedel, natriumglukosamtransportör 2 (SGLT2)-hämmare introducerats för behandling av patienter som inte har tillräcklig effekt av t ex metformin. Empagliflozin (t ex T Jardiance) och canagliflozin (t ex T Invokana) förbättrar den glykemiska kontrollen hos patienter

med typ 2-diabetes genom att minska det renala glukosupptaget, vilket leder till att överskott av glukos i blodet utsöndras i urinen. Samtidigt ökar utsöndringen av natrium, vilket leder till minskad intravaskulär volym. Tidigare studier har visat att behandling med dessa preparat vid diabetes typ 2 och ett eGFR över 45 ml/min minskar risken för hjärtinfarkt, stroke, kardiovaskulär mortalitet och sjukhusvård på grund av hjärtsvikt.

CANVAS-studien presenterades

Nu presenterades CANVAS-studien i vilken patienter med typ 2-diabetes och normal eller ökad utsöndring av albumin i urinen behandlades med canagliflozin. Målsättningen var att undersöka om canagliflozin även har positiva effekter hos patienter med typ 2-diabetes utan albuminuri.

I studien ingick drygt 10 000 patienter med en medelålder på 63 år och som i medeltal haft diabetes i 14 år. Majoriteten, 70 %, hade normoalbuminuri medan 23 % hade mikroalbuminuri och 8 % makroalbuminuri.

I en dubbel-blind randomiserad studie fick patienterna antingen canagliflozin eller placebo under sex år. Man fann att patienter som behandlats med canagliflozin minskade sin urinutsöndring av albumin signifikant mer än de som fick placebo. För patienter med normoalbuminuri minskade albuminuri med 9 % mer än med placebo och 34 % respektive 36 % mer för de med mikro- eller makroalbuminuri. Minskningen av GFR under uppföljningstiden var också signifikant lägre hos patienter som fick canagliflozin jämfört med de som fick placebo, oavsett grad av albuminuri. Patienter som behandlades med canagliflozin hade en signifikant minskad risk för utveckling av kronisk njursvikt, kardiovaskulär död, hjärtinfarkt, stroke och hjärtsvikt.

Mindre risk för njurfunktionsnedsättning

Författarna sammanfattade att canagliflozin var associerad med en minskning av urinalbumin och minskad risk för njurfunktionsnedsättning, oavsett grad albuminuri vid studiens start. Det nya med denna studie är att resultaten var positiva även för de patienter som hade normal utsöndring av albumin i urinen. Patienter med normoalbuminuri som behandlades med canagliflozin hade också signifikant lägre risk för kardiovaskulära komplikationer.

Eftersom de flesta patienter med typ 2-diabetes har normal albuminuri, kan fynden medföra att större patientgrupper i framtiden kommer att behandlas med SGLT2-hämmare.

I en annan del av CANVAS-studien studerades effekter av canagliflozin på kardiovaskulära händelser och njurfunktion i relation till riskgrupper definierade av KDIGO, baserade på njurfunktion och albuminuri.

I studien inkluderades fler än 10 000 patienter och av dessa hade 59 % låg risk enligt KDIGO, 26 % måttligt hög risk, 11 % hög risk och 5 % mycket hög risk. Studien visade att den absoluta minskningen i kardiovaskulära händelser och njurkomplikationer av canagliflozin var större i de högre riskgrupperna, det vill säga de med lågt GFR och/eller hög grad av albuminuri.

Övervätskning före start av dialys

Övervätskning har tidigare visats vara en oberoende riskfaktor för mortalitet hos patienter i dialys. Dock finns färre studier av effekten av ökad extracellulär vätska hos patienter med kronisk njursjukdom före start av dialysbehandling. NephroTest-studien är en prospektiv fransk studie som under 2000–2012 inkluderade 2 084 patienter med kronisk njursjukdom stadium 1–5 med olika etiologier. Extracellulär vätska beräknades genom distributionsvolymen av ⁵¹CrEDTA. Patienternas medelålder var 59 år och 67 % var män. Vid studiens start var GFR 44 ml/min/1,73 m². Efter en medianuppföljningstid på sex år hade 20 % av patienterna utvecklat terminal njursvikt och 12 % hade avlidit före start av dialys eller njurtransplantation.

I olika statistiska modeller korrigerade för ålder, kön, etnicitet, kardiovaskulära riskfaktorer, njursjukdom, njurfunktion, proteinuri, natriumutsöndring och diuretika-behandling var en ökad extracellulär volym signifikant associerad med uppkomst av terminal njursvikt och mortalitet.

Författarna menar att studien stödjer tanken att en ökad extracellulär volym är en oberoende riskfaktor för progress av kronisk njursvikt och mortalitet före start av dialys. Mätning av extracellulär vätska och behandling med t ex diuretika bör vara en viktig del i vården av patienter med kronisk njursvikt före start av dialys.

Magnesium och kärllförfalkningar

Patienter med kronisk njursvikt och dialys har en kraftigt ökad risk att utveckla hjärt- och kärllförfalkningar. Experimentella studier har tidigare visat att magnesium hämmar den förfalkning av glatta muskelceller som orsakas av höga fosfatnivåer. Tidigare studier har indikerat att behandling med magnesium minskar risken för förfalkningar hos patienter i CKD stadium 3–4, dvs eGFR 15–60 ml/min, liksom att dialysat med hög magnesiumkoncentration minskar risken för förfalkningar hos HD-patienter.

Nu presenterades en kontrollerad studie i vilken 129 patienter med CKD stadium 3–4 randomiserades till behandling med magnesiumoxid eller placebo. Alla patienter hade kända riskfaktorer för utveckling av koronarkärlförfalkningar såsom diabetes, känd kardiovaskulär sjukdom, rökning och höga nivåer av LDL-kolesterol. Patienterna som fick magnesiumoxid behandlades med 330 mg/dag med dosjustering för att nå en magnesiumkoncentration i serum på 2,5–3,0 mg/dl. Det primära effektmåttet var procentuell förändring av kärllförfalkningar mätt med noggrann röntgenteknik.

Patienterna hade en medelålder på 70 år, cirka 75 % hade diabetes och 50 % hade känd kardiovaskulär sjukdom. Medelindex för koronarkärlförfalkningar var 266 enheter (spridning 59–924). Efter två års uppföljning fann man att de som randomiserats till magnesiumoxid hade signifikant lägre risk för försämring av kärllförfalkningar, såväl i hela patientgruppen som bland de som hade kärllförfalkningar under 400 enheter respektive över 400 enheter.

Postern sammanfattades med att detta är den första randomiserade studien där behandling med magnesiumoxid i CKD stadium 3–4 visats sig minska progresstakten av kärllförfalkningar. Effekten var tydlig både hos patienter med lindriga och hos dem med uttalade kärllförfalkningar.

Är hög dos intravenöst järn vid HD en säker behandling?

En av de viktigaste studierna som presenterades vid årets ASN var den så kallade PIVOTAL-studien. Studien presenterades under sessionen "Late breaking trials" och publicerades samma dag i New England Journal of Medicine.

Trots att många patienter med HD behandlas med intravenöst järn är det fortfarande osäkert vilken dos som är mest effektiv och ger minst biverkningar. PIVOTAL-studien är en öppen multicenterstudie i vilken 2 141 patienter i England randomiserades till hög dos intravenöst järn; 400 mg per månad, om inte s-ferritin var över 700 µg/l eller transferrinmättnad (TSAT) var över 40 %, eller till låg dos intravenöst järn; 0–400 mg per månad med s-ferritin lägre än 200 µg/l och TSAT under 20 %.

Det primära effektmåttet var sammansatt av hjärtinfarkt, stroke, sjukhusvård och hjärtsvikt eller mortalitet. Man jämförde också förekomst av infektioner samt behov av blodtransfusioner och doser av ESL.

Patienterna följdes under i medeltal två år. Medelåldern var cirka 63 år och 45 % av patienterna hade diabetes, 74 % hade hypertoni och 9 % hade tidigare haft en hjärtinfarkt.

Patienter i högdosgruppen fick i median 264 mg intravenöst järn per månad jämfört med 145 mg i lågdosgruppen. Patienter som fick hög dos järn hade också signifikant högre ferritin- och TSAT-nivåer. Det var ingen skillnad i det primära sammansatta effektmåttet mellan patienter som fick en hög dos jämfört med låg dos intravenöst järn. Det var heller ingen skillnad i mortalitet eller i hjärtinfarkt, stroke och hjärtsvikt mellan grupperna. Frekvensen infektioner var också lika.

Den månatliga dosen av ESL för att nå mål-Hb på 100–120 g/l var signifikant lägre i högdosgruppen, med totalt 19 % lägre doser. Andelen patienter som behövde blodtransfusion var 21 % lägre bland dem som fick hög dos intravenöst järn.

Denna viktiga studie visar således att hos HD-patienter som får behandling med hög dos intravenöst järn ökar inte risken för allvarliga biverkningar, samtidigt som dosen av ESL kan minskas signifikant.

Lantanum eller kalciumkarbonat?

Många observationsstudier har indikerat att patienter som får kalciuminnehållande fosfatbindare har ökad risk för kärllförfalkningar, kardiovaskulär sjukdom och mortalitet. Icke kalciuminnehållande fosfatbindare anses medföra mindre risk för kärll-

förkalkningar och mortalitet än de kalciuminnehållande. Denna fråga har nu undersökts i LANDMARK-studien i vilken målsättningen var att studera om den icke kalciuminnehållande fosfatbindaren lantanumkarbonat (T Fosrenol) minskar risken för kardiovaskulär morbiditet och mortalitet jämfört med kalciumkarbonat till patienter i HD.

Studien är en randomiserad multicenterstudie av patienter med PTH lägre än 240 pg/ml och riskfaktorer för kärlförkalkningar, såsom ålder över 65 år och diabetes. Det primära effektmåttet var en kardiovaskulär händelse i form av död, hjärtinfarkt, stroke, instabil angina, sjukhusvård för hjärtsvikt och arytm.

I studien ingick 273 dialysmottagningar i Japan och 2 309 patienter randomiserades varav 1 154 till lantanumkarbonat och 1 155 till kalciumkarbonat. Lantanum gavs i dosen 750 mg/dag upp till högst 2 250 mg/dag och kalciumkarbonat gavs i dosen 3 g/dag, alternativt den dos patienten tidigare haft upp till den maxdos patienten tolererade. Målvärdet för serumfosfat i Japan är 1,5–2,0 mmol/l och för PTH 60–240 pg/ml. Patienternas medelålder var 68 år och de hade behandlats med HD i medeltal knappt sju år.

Under en medianuppföljningstid på 3,2 år fann man inga signifikanta skillnader i kardiovaskulära händelser mellan grupperna. Under studiens gång ökade användningen av sevelamer (T Renagel), vitamin-D och cinacalcet (T Mimpara) i bägge grupperna.

Konklusionen i denna poster var att bland HD-patienter med hög risk för kärlförkalkningar var det ingen signifikant skillnad i kardiovaskulära händelser eller mortalitet mellan de patienter som fick lantanumkarbonat och de som fick kalciumkarbonat. Detta är intressant eftersom en tidigare stor jämförande studie med sevelamer inte heller kunnat påvisa några positiva effekter på motsvarande effektmått jämfört med kalciumkarbonat.

Behövs biopsi vid membranös nefropati?

Kunskaperna om patogenesen för membranös nefropati har ökat mycket de senaste åren tack vare möjligheten att bestämma antikroppar mot PLA₂-receptorer. Cirka 70–80 % av dem med primär membranös nefropati har cirkulerande

anti-PLA₂R-antikroppar. Njurbopsi är fortfarande standardmetod för att fastställa diagnosen membranös nefropati.

I en amerikansk studie undersökte man om bestämning av PLA₂-antikroppar enbart, och utan samtidig njurbopsi, är en säker icke-invasiv strategi för att ställa diagnosen hos patienter med bevarad njurfunktion och utan hållpunkter för sekundär membranös nefropati, såsom förekomst av autoimmun sjukdom, malignitet och intag av vissa mediciner. I undersökningen studerades alla journaler från Mayokliniken i USA med positiva PLA₂-antikroppar mellan åren 2015 och 2017. Totalt ordinerades 1 065 PLA₂-tester hos 675 patienter. Av dessa hade 113 positiva PLA₂-antikroppar och 105 av dem genomgick njurbopsi.

Den primära diagnosen i alla biopsier var membranös nefropati. Av de 84 patienterna hade 50 väl bevarad njurfunktion och hos ingen av dessa bidrog njurbopsi på något signifikant sätt till förändrad diagnos eller behandling. Bland de 34 patienter med primär membranös nefropati som hade ett GFR under 60 ml/min fann man en patient med akut interstitiell nefrit, en med diabetesnefropati och en patient med crescents. Sekundära orsaker till membranös nefropati fann man hos 21 patienter varav fyra hade positiv ANA, nio hade malignitet, tre hade behandling med NSAID och fem hade monoklonal proteinuri. En genomgång av journaler visade att det rörde sig om samsjuklighet och inte av sann sekundär membranös nefropati.

Sammanfattningsvis fann man att hos patienter med väl bevarad njurfunktion och utan misstanke om sekundär sjukdom, kan diagnosen membranös nefropati ställas på ett säkert sätt med positiv PLA₂R-test. Njurbopsi bidrar inte signifikant med mer information i dessa fall.

Kraftig kolesterolsänkning vid njursvikt

Den kardiovaskulära mortaliteten är hög hos patienter med njursjukdom, trots behandling med statiner. Med antikroppar mot PCSK9 minskar LDL-kolesterol 50–60 % mer än med statiner i monoterapi och minskar därmed risken för kardiovaskulära händelser i riskgrupper.

I FOURIER-studien inkluderades 27 564 patienter med kardiovaskulär sjukdom. Patienter som trots intensiv

statin-behandling hade ett LDL-kolesterol över 1,8 mmol/l randomiserades till PCSK9-hämmaren evolocumab (inj Repatha) subkutant eller till placebo i en dubbel-blind studie.

Det primära effektmåttet var sammansatt av kardiovaskulär händelse, hjärtinfarkt, stroke eller sjukhusvård på grund av angina. Det sekundära effektmåttet var kardiovaskulär död, hjärtinfarkt eller stroke. Patienterna indelades i tre grupper; de med normal njurfunktion och de med CKD stadium 2 och 3. De följdes under 30 månader. LDL-kolesterol var något högre hos patienter med normal njurfunktion jämfört med de i CKD stadium 3. Medel-GFR var 97 ml/min/1,73 m² hos de med normal njurfunktion och 77 respektive 51 ml/min/1,73 m² hos de i CKD stadium 2 respektive 3.

Signifikant minskad risk

Behandling med evolocumab medförde en kraftfull sänkning av LDL-kolesterol. Efter 48 veckor hade LDL-kolesterol sjunkit med 58 % hos patienter med CKD stadium 3, med 59 % i CKD stadium 2 och med 59 % hos patienter med bevarad njurfunktion, jämfört med placebo. Man fann att evolocumab medförde en signifikant minskad risk för det primära effektmåttet efter 30 månader hos patienter med bevarad njurfunktion och hos de med CKD stadium 2. Risken för det sekundära effektmåttet var signifikant lägre för patienter behandlade med evolocumab jämfört med placebo, både hos de med bevarad njurfunktion och de med CKD stadium 2 eller 3. Det var inga signifikanta skillnader i förändring av GFR hos patienter som fick evolocumab, jämfört med de som fick placebo.

Studiens begränsningar är bland annat att man hade få patienter i CKD stadium 4 och inga i stadium 5. Föredraget sammanfattades med att hos patienter med känd arterioskleros och hyperlipidemi trots statiner, är behandling med PCSK9-hämning med evolocumab säker, både hos patienter med bevarad njurfunktion och hos dem med mild till måttlig grad av njurfunktionsnedsättning. Minskningen av den relativa risken för kardiovaskulära händelser är densamma vid mild till måttlig njursvikt som vid normal njurfunktion. Evolocumab medförde ingen positiv eller negativ påverkan på njurfunktionen.

Är det sant att halva ens gamla liv tar slut när man blir dialyspatient?



NEJ! DET ÄR INTE SANT!

Se dokumentärerna om våra hemdialyspatienter på:
www.freseniusmedicalcare.se



**FRESENIUS
MEDICAL CARE**