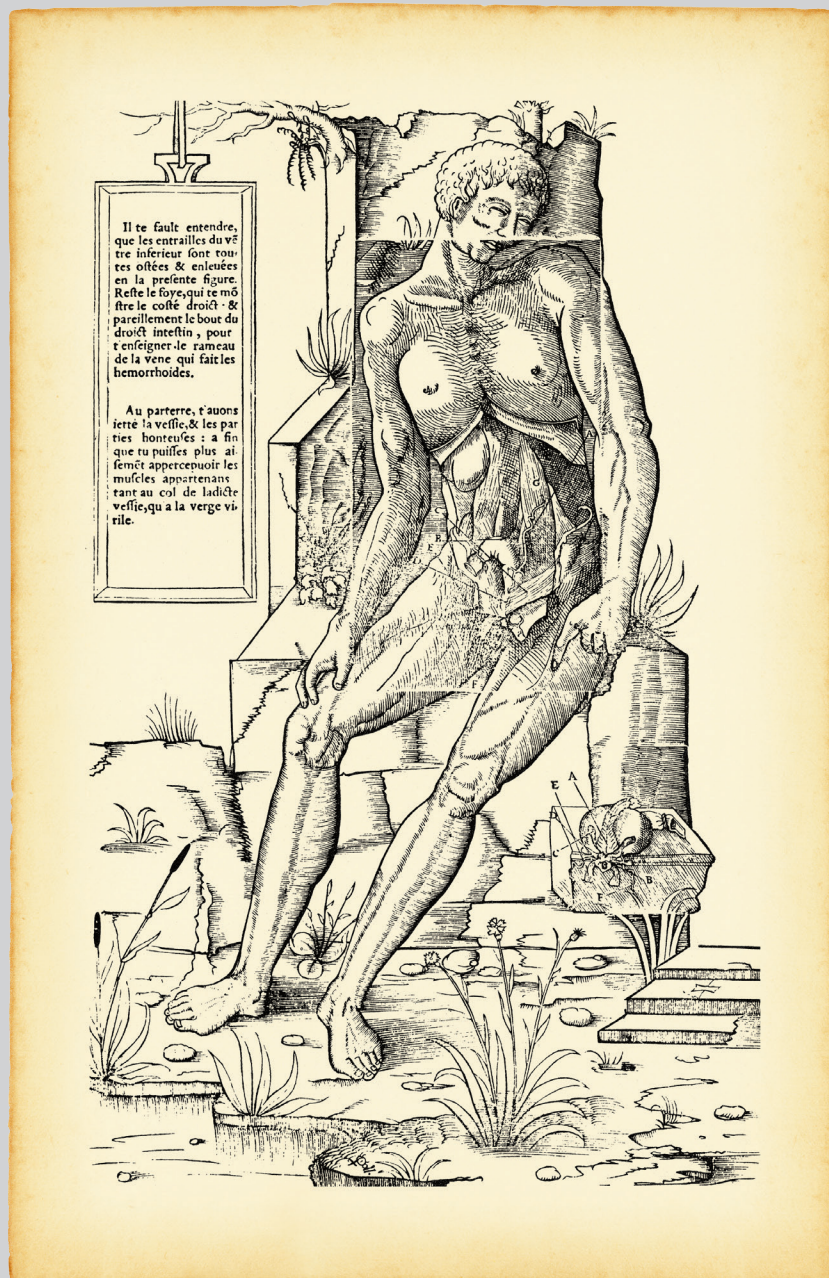


NEFROMEDIA

Vol 9

2021

Nr 7



Kongressreferat: ERA–EDTA 2021 ♦ Två typer av blodtrycksfall vid HD
Okänd bakgrund till symtom vid uremi ♦ ACE-hämmare saknar effekt
för patienter i dialys ♦ Reaktionen när en av medpatienterna avlider

Symtom vid uremi har okänd orsak och effektiva behandlingar saknas

Smärta, klåda, illamående, oro och trötthet – många dialyspatienter mår inte bra trots Kt/V och lab-värden inom målområdet. Hur uremi leder till de olika symtomen är inte känt och välfungerande symtomlindrande behandling saknas. Nefromedia sammanfattar kunskapsläget.

”Jaha, du säger att blodproverna är bra. Det vore ju trevligt om jag också mår bra.” Alla som arbetar med dialys vet att det sällan finns något tydligt samband mellan de lab-prover vi mäter och hur patienten mår. Det finns inte heller något samband mellan en rubbning i ett visst lab-värde och ett visst symtom.

Lab-prover ger ett numeriskt värde

Sjuksköterskor och läkare fokuserar gärna på lab-prover eftersom de ger ett numeriskt värde som kan relateras till ett uppställt mål. Patienten, å sin sida, vill ha hjälp med symtom som försämrar livskvaliteten. När patienter tillfrågas om vad de anser att forskningen bör prioritera kommer symtomlindring högt på önskelistan, men ytterst få av alla de vetenskapliga artiklar som publiceras i de internationella njurmedicinska facktidskrifterna handlar om det som på engelska kallas *symptom science*, dvs symtom-vetenskap.

Rubbningar i kroppens inre miljö

Forskningen har identifierat över 100 olika uremiska toxiner som ansamlas i kroppen vid svår njursvikt. Nedsatt njurfunktion leder dessutom till en rad andra rubbningar i kroppens inre miljö såsom försurning och överskott på vätska. Hur dessa rubbningar leder till de olika symtomen vid uremi är inte känt.

Vad kan vi göra för att hjälpa patienterna? En översiktsartikel har sammanfattat farmakologisk och icke-farmakologisk behandling av sju vanliga symtom vid uremi: Smärta, klåda, illamående, trötthet, nedsatt kognitiv funktion, depression och sömnrubbningar.

Behandling av smärta vid uremi

Smärta kan delas in i nociceptiv, dvs orsakad av vävnadsskada, och neuropatisk, dvs orsakad av sjukdom eller annan påverkan på nerver. Upp till 70 % av patienter med svår njursvikt rapporterar smärta, som oftast är nociceptiv och kommer från muskler, leder och skelett. Orsaken till smärta vid uremi är inte känt.

Behandling av smärta vid njursvikt och dialys bör följa den vanliga ”trappan” där första steget är paracetamol (t ex T Alvedon). Nästa steg är tillägg av en svag opioid såsom tramadol (t ex T Tradolan, T Tramadol) eller oxycodon (T Oxycodone). Det tredje steget består av exempelvis fentanyl (t ex depåplåster Durogesic, depåplåster Fentanyl). I allmänna riktlinjer föreslås ofta tillägg av ett NSAID-preparat, något som dock bör användas med försiktighet vid svår njursvikt. Författarna nämner även icke-farmakologisk behandling såsom träning och fysioterapi.

För neuropatisk smärta rekommenderas gabapentin (t ex T Neurontin, T Gaba-

pentin) eller pregabalin (t ex T Lyrica, T Pregabalin).

Behandling av klåda vid uremi

Uremisk pruritus, dvs klåda, drabbar cirka 50 % av patienter med svår njursvikt. Trots mycket forskning är orsaken till klåda vid uremi inte känd. Ett stort antal farmakologiska och icke-farmakologiska behandlingar har prövats mot uremisk klåda. Enligt översikten är det bara gabapentin som visat övertygande effekt. För patienter med icke dialysberoende njursvikt rekommenderas gabapentin 100 mg per dag och för dialyspatienter föreslås dosen 100–300 mg efter varje HD-behandling. I översikten nämns även difelikefalin, en syntetisk peptid som verkar på kapp-opiod-receptorer i sensoriska neuron. (Difelikefalin är inte registrerat som läkemedel i Sverige). I övrigt nämns olika salvor, oljor och krämer, t ex kräm Capsina, samt ljusbehandling.

Behandling av illamående och kräkning

Illamående är ett typiskt symtom vid njursvikt och tilltar med stigande grad av uremi. Hur ansamlingen av uremiska toxiner leder till illamående och kräkning är ofullständigt känt. Bakomliggande orsaker såsom förstoppning och gastropares bör övervägas.

Översikten rekommenderar i första hand ondansetron (T Zofran, T Ondansetron) och i andra hand föreslås metoklopramid (T Primperan, T Metoklopramide). I svåra fall förordas neuroleptikum i form av olanzapin (T Zyprexa, T Olanzapin) eller haloperidol (T Haldol). Icke-farmakologisk behandling i form av massage och musik-terapi har prövats.

Behandling av trötthet vid uremi

Ett av de vanligaste klagomålen från patienterna är att de känner sig ständigt trötta och orkeslösa. Olika studier har funnit att mellan 54 % och 66 % av patienter med svår njursvikt lider av trötthet. Orsaken till trötthet vid uremi är inte känd.

Översiktsartikeln förordar erythropoies-stimulerade läkemedel (ESL) vid renal



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
Telefon: 08-594 77 600
Fax: 08-594 77 620
Epost: sverige@fmc-ag.com
Hemsida: freseniusmedicalcare.se
 ISSN-1652-2710 Digital Center AB 2021

anemi och bland icke-farmakologiska behandlingar som prövats nämns träning, kognitiv beteendeterapi, fotmassage, akupressur och yoga.

Behandling av kognitiv nedsättning

Försämrad kognitiv funktion drabbar upp till 70 % av patienter med svår njursvikt. Orsaken är delvis okänd men tillståndet kan ibland ha samband med förändringar i hjärnans blodkärl orsakade av t ex hypertoni och diabetes.

I artikeln föreslås översyn av läkemedelslistan och utsättning av onödiga mediciner och lugnande preparat. Några studier har visat att fysisk träning kan ha effekt mot kognitiv försämring för patienter med svår njursvikt.

Behandling av sömnsvårigheter

Olika undersökningar har funnit att sömnsvårigheter förekommer hos 31 % till 43 % av patienter med icke dialysberoende njursvikt och hos 45 % till 80 % av patienter i dialys. Bland orsaker som tros bidra till sömnsvårigheterna nämns överskott på vätska, smärta, klåda, restless legs syndrome (RLS), rubbade melatonin-nivåer och inflammation.

Den första åtgärden är att identifiera orsaken till den störda sömnen och, om möjligt, åtgärda den. Förekomsten av sömnapné bör övervägas.

Som farmakologisk terapi förordas zolpidem (T Stilnoct, T Zolpidem) och om sömnen störs av klåda föreslås låg dos gabapentin. Bland icke-farmakologiska behandlingar som utvärderats vid svår njursvikt nämns kognitiv beteendeterapi, akupressur, fysisk träning och byte av dialysmetod.

Behandling av oro och depression

Nedstämdhet, oro och ångest är vanligt bland patienter med njursvikt och dialys och kan delvis vara en reaktion på den svåra sjukdomen och att t ex behandling med dialys begränsar möjligheterna att leva ett normalt liv för både patienten och de närstående. Förekomsten av oro och ångest bland patienter med svår njursvikt är inte helt klarlagd eftersom det råder oklarheter om hur diagnosen ska ställas. De rapporter som publicerats har funnit att mellan 12 % och 52 % av patienterna lider av oro och ångest.

Beträffande farmakologisk behandling påpekar författarna att eliminationen av vissa läkemedel kan vara nedsatt vid svår njursvikt och att många preparat

bör ges i reducerad dos. Bland förslagen till terapi vid depression nämns venlafaxin (T Efexor Depot, T Venlafaxin) och duloxetin (kapsel Zymbalta, kapsel Duloxetin) samt atypiska antidepressiva läkemedel såsom bupropion (T Zyban, T Bupropion).

Icke-farmakologisk terapi i form av psykoterapi och kognitiv beteendeterapi har använts med varierande framgång vid depression och oro hos patienter med njursvikt. Även akupunktur, magnesium och kinesiska örtmediciner har prövats. Översiktsartikeln ger inga förslag på farmakologisk behandling av oro och ångest.

Andra symtom och rubbningar vid uremi

Tre symtom och rubbningar som är vanliga bland patienter med njursvikt och dialys, men som inte tas upp i översiktsartikeln, är nedsatt sexuell förmåga, förstoppning och Restless Legs Syndrome. För de två senare hänvisas till referat i Nefromedia 2021 vol 9 nr 5 sid 2 respektive vol 9 nr 6 sid 5 på www.freseniusmedicalcare.se

Sexuell dysfunktion är vanligt vid njursvikt och dialys. Studier har visat att en majoritet av både kvinnor och män som behandlas med dialys upplever försämrat libido och minskad sexuell aktivitet samt svårighet att uppnå orgasm. Sexuell dysfunktion är lättare att definiera och studera hos män. The International Index of Erectile Function (IIEF) innehåller frågor om t ex erektion och förmåga till penetration samt att bibehålla erektion under hela samlaget. Studier som använt IIEF har visat att cirka hälften av männen i dialys lider av erektil dysfunktion. Bland orsakerna nämns brist på testosteron, perifer neuropati och kärlsjukdom samt ångslan för att anstränga sig.

Nedsatt sexuell förmåga är skambelagt

Problemet med nedsatt sexuell förmåga är skambelagt och många patienter väljer att inte berätta om det. Studier har visat att sildenafil (t ex T Viagra, T Sildenafil) har effekt vid erektil dysfunktion för män i dialys. Detta läkemedel bör dock ordineras med hänsyn till ett flertal kontraindikationer.

Få undersökningar har studerat sexuella störningar bland kvinnor i dialys. En av dessa fann att kvinnor som tidigare behandlats med dialys upplevde en signifikant förbättring av sexuallivet efter njurtransplantation.

Kunskap saknas om orsaker till symtom

Översiktsartikeln avslöjar en rad brister: Vi saknar kunskap om hur ansamlingen av uremiska toxiner och de övriga rubbningarna i kroppens inre miljö leder till olika symtom vid uremi och forskningen inom området *symptom science* är närmast obefintlig.

Av de föreslagna behandlingarna är det bara ESL vid renal anemi som är kausal, dvs riktad mot orsaken till symtomet, som i detta fall är lågt blodvärde som bidrar till trötthet. Alla de övriga förslagen till behandling är enbart symtomlindrande och saknar effekt mot de bakomliggande rubbningarna som orsakar symtomen.

Få studier och låg kvalitet

Det finns få studier om symtomlindrande behandling vid uremi och många har låg kvalitet, t ex dåligt definierade effektmått samt få studerade patienter och/eller kort uppföljningstid. Bristerna gäller speciellt studier om icke-farmakologisk behandling.

En brist i översiktsartikeln är att författarna skriver "dialys" utan att ange om det är HD, PD eller bägge formerna av dialys som avses. Sannolikt bör "dialys" i de flesta fall tolkas som HD.

Samtliga typiska symtom vid uremi saknar således evidens-baserad behandling. Från flera håll har det framhållits att vården bör bli mer inriktad på symtomlindring än vad fallet är idag.

Symtomlindrande åtgärder bör vara en del i patientcentrerad vård och starta tidigt i förloppet av kronisk njursvikt, dvs redan på njursviktsmottagningen.

Proteinreducerad kost och dialys lindrar

Vid svår njursvikt lindrar såväl proteinreducerad kost som dialys många av symtomen genom att sänka nivåerna av uremiska toxiner. Proteinreducerad kost och dialys är således symtomlindrande genom att den bakomliggande orsaken påverkas.

Flera undersökningar har gjorts för att utvärdera om ökad dialys lindrar symtom, men det finns idag inget som tyder på att t ex förlängd dialystid eller byte av dialysform skulle ha påtaglig effekt mot ett visst symtom.

Källa: Metzger M et al *Kidney Int Rep* 2021; 6: 894–904. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ekir.2021.01.038>

Kort rapport

Tidiga och sena blodtrycksfall under dialys har olika orsaker och prognos

Under dialys med ultrafiltration (UF) minskar blodvolymen, vilket motverkas av att vätska från vävnaderna sugas in i blodbanan. Vid hög UF-hastighet kan mängden vätska som avlägsnas överstiga den mängd som hinner transporteras in i blodet, vilket resulterar i sjunkande relativ blodvolym och ökad risk för blodtrycksfall. Nu visar en färsk studie att det även kan finnas en annan typ av blodtrycksfall. Det inträffar tidigt under HD och orsakas inte av hög UF samt har samband med sämre prognos.

Den aktuella studien omfattade 4648 patienter som genomgått 785 682 HD-behandlingar vid 21 dialysmottagningsar i USA. Blodtrycksfall definierades som systoliskt blodtryck 90 mm Hg eller lägre och HD-behandlingen delades in i intervall om 30 minuter för att ange tidpunkten för blodtrycksfallet.

Blodtrycksfall inträffade vid 12 % av behandlingarna och var tämligen jämnt fördelade under behandlingstiden. Följande faktorer hade samband med ökad risk för blodtrycksfall: Högre BMI, kvinnligt kön, lägre blodtryck och högre viktuppgång mellan behandlingarna. Även patienter med hög förekomst av andra sjukdomar och de som hade behandlats med dialys under lång tid löpte ökad risk för blodtrycksfall.

Blodtrycksfall under dialysens första 90 minuter hade inget samband med hög viktuppgång mellan behandlingarna. Inte heller UF-volym eller relativ blodvolym hade något tydligt samband med tidiga blodtrycksfall. Senare under behandlingen hade högre UF-hastighet och lägre blodvolym samband med ökad risk för blodtrycksfall. Patienter med tidigt blodtrycksfall hade högre mortalitet än de med blodtrycksfall under dialysens senare del.

Studiens slutsats blev att blodtrycksfall tidigt under HD-behandling har samband med ökad dödlighet vid jämförelse med blodtrycksfall under behandlingens senare del.

I diskussionen påpekar författarna att flera mekanismer kan orsaka blod-

trycksfall under dialys. Varför de med tidiga blodtrycksfall har högre mortalitet är inte känt. Vid blodtrycksfall tidigt under HD bör åtgärder övervägas såsom lägre blodflöde, sänkt temperatur i dialysvätskan samt profilering av UF-hastighet och av natrium i dialysvätskan.

Kommentar. Det kan således finnas två typer av blodtrycksfall, där de som inträffar tidigt har andra orsaker än hög UF-hastighet. Under behandlingens första 30 minuter kommer i stort sett hela patientens blodvolym i kontakt med slangar och dialysfilter, vilket bland annat leder till påverkan på koagulationsfaktorer och komplementsystemet. Främmande ämnen, t ex mjukgörande ftalater, kan frisättas från slangarna. Möjligen kan de som drabbas av tidiga blodtrycksfall under dialys vara extra känsliga för de negativa effekter som uppstår vid behandling med HD.

Keane DF et al. *Kidney Int* 2021; 99:1408–1417. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.kint.2021.01.018>

Dialys finns bara för ett fåtal av världens njursjuka patienter

Från 1990 till 2016 har både incidens och prevalens av kronisk njursjukdom ökat med cirka 90 % och dödsfall till följd av njursjukdom har nästan fördubblats. År 2017 beräknades 697,5 miljoner individer vara drabbade av kronisk njursjukdom, vilket motsvarar 9,1 % av jordens befolkning. Trots att förekomsten av njursjukdom är hög i låg- och medelinkomstländer finns cirka 80 % av patienterna som behandlas med dialys eller njurtransplantation i de rikaste länderna – där bara 12 % av världens befolkning är bosatt. En hög andel av de som drabbas av kronisk njursvikt avlider utan att erbjudas behandling eftersom de bor i länder där dialys inte finns eller endast är tillgängligt för den som kan betala för behandlingen.

Beräkningar tyder på att 5–10 miljoner människor årligen avlider av njursvikt eftersom de saknar tillgång till dialys. En prognos tyder på att 5,4 miljoner individer kommer att drabbas av njursvikt i slutstadiet år 2030.

Företrädare för sjukvården i 182 av världens länder kontaktades och ombads besvara frågor om HD och PD. Svar inkom från 160 länder. Medianvärdet för antalet patienter i HD var 298 per miljon invånare (pmp) och antalet dialysmottagningar var 4,5 pmp. Adekvat dialys

var tillgänglig i 27 % av låginkomstländerna. Patienten betalade själv mer än 75 % av kostnaden för HD-behandlingen i 23 % av låginkomstländerna.

Beträffande PD inkom svar från 156 länder varav 30 angav att PD inte var tillgänglig som metod. Avsaknaden av PD var störst i låginkomstländer och i t ex Afrika fanns PD i bara hälften av länderna som besvarade frågorna.

Medianvärdet för antalet patienter i PD var 38 pmp. Globalt användes PD som första behandlingsmetod för mindre än 10 % av patienterna med debut av dialyskrävande njursvikt. Behandling med PD var adekvat vad beträffar volymen dialysvätska och antalet byten i 72 % av länderna. I många länder betalade patienten upp till 25 % av behandlingarkostnaden, men i några låginkomstländer och i södra Asien var kostnaden för patienten betydligt högre. Uppföljning av dialyskvalitet och behandlingsresultat skilde sig kraftigt mellan olika länder.

Htay H et al (HD). *Am J Kidney Dis* 2021; 77: 326–335. DOI: <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2020.05.030>

Yeoungjee C et al (PD). *Am J Kidney Dis* 2021; 77: 315–325. DOI: <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2020.05.032>

Studie om medpatienters reaktion vid dödsfall på dialysmottagningen

”Var är min dialyskamrat? Varför är platsen bredvid mig tom?” Alla som arbetat länge med dialys vet att dödsfall skapar stor oro bland medpatienterna på en dialysmottagning. En annan svår situation är när dödsfall eller annan akut händelse uppstår under pågående behandling och medpatienter bevittnar t ex HLR eller andra dramatiska åtgärder. Problemet har nu uppmärksamats i en undersökning.

Forskare genomförde strukturerade intervjuer med 17 patienter vid en dialysmottagning i USA. Nästan alla deltagare hade upplevt att dramatiska situationer drabbat en medpatient. De intervjuades svar följde tre tydliga mönster:

1. Patienterna upplevde bristande insikt i orsaken till den akuta situation de bevittnat eller bakgrunden till att en medpatient inte längre kom till behandling.
2. Patienterna använde sina egna erfarenheter för att försöka förstå och bearbeta vad som inträffat. De försökte

även använda det som hänt för att tänka på vad de själva kan drabbas av.

3. Patienterna uttryckte stor förståelse för personalens behov att informera medpatienterna om de själva skulle drabbas av akut sjukdom under pågående behandling eller vara frånvarande från dialysmottagningen.

I diskussionen påpekas att akuta situationer är viktiga händelser för medpatienterna. Man föreslår att de bör få mer information om vad som drabbat en medpatient.

Kommentar: Det är positivt att en studie tagit upp ett problem som är ständigt närvarande på varje dialysmottagning. Författarna förslag om ge medpatienterna mer information om bakgrunden till en akut situation eller frånvaro från mottagningen är dock problematiskt eftersom det inte är förenligt med patientsekretessen.

Artikeln ger således inga bra svar på hur problemet ska hanteras. Det är viktigt att personalen på varje dialysmottagning diskuterar hur informationen till medpatienter ska utformas.

Ramer S J *et al.* *Hemodialysis Int* 2021; 25: 220–231. DOI: <https://doi.org/10.1111/hdi.12898>

ACE-hämmare skyddar inte dialyspatienter mot hjärt-kärlsjukdom

Ett stort antal vetenskapliga studier har visat att blockad av renin-angiotensinsystemet (RAS) med ACE-hämmare eller angiotensinreceptorblockerare (ARB) har njurskyddande effekt och minskar risken för kardiovaskulär sjukdom. Men patienter i dialys har varit uteslutna från dessa undersökningar, så frågan har väckts om de gynnsamma effekterna även gäller patienter i dialys. Enligt undersökningen den ARCADIA Multicenter Randomized Controlled Trial, är svaret på frågan nej.

ARCADIA-studien genomfördes vid 28 dialysmottagningar i Italien och omfattade 269 HD-patienter med hypertoni och/eller vänsterkammahypertrofi. Av deltagarna lottades 140 till behandling med ACE-hämmaren ramipril (T Triatec, T Ramipril) 1,25–10 mg per dag och 129 patienter fick annan terapi än RAS-blockad. Det primära effektmåttet var en sammansättning av hjärtinfarkt, stroke och död av hjärt-kärlsjukdom. Bland sekundära

effektmåttet fanns vänsterkammahypertrofi, sjukhusvård för övervätskning och debut eller recidiv av förmaxflimmer. Uppföljningstiden var 42 månader.

Andelen patienter som utvecklade det primära effektmåttet var 16 % i ramiprilgruppen och 19 % bland dem som behandlades med annan terapi. Skillnaden var inte statistiskt signifikant. Behandling med ramipril hade samband med minskad vänsterkammahypertrofi men påverkade inte risken att utveckla övriga sekundära effektmått.

Slutsatsen blev att ramipril inte minskar risken för allvarlig kardiovaskulär sjukdom för patienter i dialys.

Kommentar: RAS-blockad bevarar inte heller restnjurfunktionen för patienter som startat dialys. Det visade den danska SAFIR-studien med 82 patienter som lottades till ARB i form av irbesartan (T Aprovel, T Irbesartan) eller placebo. Under ett år sjönk GFR lika mycket i de två grupperna och slutsatsen blev att RAS-blockad inte skyddar restnjurfunktionen hos patienter som nyligen startat dialys.

Ruggenenti P *et al.* *CJASN* 2021; 16: 575–587. DOI: <https://doi.org/10.2215/CJN.12940820>

Sunda levnadsvanor och hälsosam kost är bra för njurarna

Levnadsvanorna påverkar risken att drabbas av en rad sjukdomar, vilket även gäller njursjukdom. Nefromedia har tidigare refererat studier som visade att låg utbildning och fattigdom, dvs faktorer som har samband med ohälsosamma levnadsvanor, ökar risken att utveckla njursjukdom (se Nefromedia 2020 vol 9 nr 4 sid 5 på www.fresenius-medicalcare.se). Nya undersökningar bekräftar nu att goda levnadsvanor är bra för njurarna.

En internationell forskargrupp med svenskt deltagande har gjort en meta-analys av studier om levnadsvanor och risken att utveckla njursjukdom. I olika databaser identifierades undersökningar av vuxna individer utan njursjukdom vid studiens start. Forskarna fann 104 studier med totalt över 2,7 miljoner deltagare, som inkluderades i analysen. Betydelsen av kost, fysisk aktivitet, rökning och alkohol undersöktes. Effektmåttet var debut av njursjukdom definierad som eGFR under 60 ml/min.

Kost med högre intag av kalium och grönsaker samt fysisk aktivitet hade samband med lägre risk för debut av njursjukdom medan individer med högre intag av salt (NaCl) samt tidigare och nuvarande rökare löpte ökad risk. Personer med måttligt intag av alkohol hade lägre risk för njursjukdom än de som inte drack alkoholhaltiga drycker.

Författarna anser att studien identifierat påverkbara faktorer relaterade till levnadsvanorna som inverkar på risken för njursjukdom.

I en annan undersökning analyserades data för 2403 patienter som ingår i Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC). De hade njursjukdom och beräknat GFR var 20–70 ml/min. Alla deltagare hade rekommenderats att följa någon av följande hälsosamma koster: Healthy Eating Index-2015, Alternative Healthy Eating Index-2010, alternate Mediterranean diet eller Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH). Med frågeformulär fastställdes i vilken utsträckning varje deltagare följde den kost de ordinerats. Uppföljningstiden var 14 år som längst och effektmåten var progress av njurfunktionsnedsättning definierad som nedgång i GFR med 50 % eller mer samt död oavsett orsak.

Under uppföljningstiden utvecklade 855 deltagare progress av njursvikt och 773 patienter avled. Efter justering för livsstil och demografiska faktorer fann forskarna att deltagare som i hög utsträckning följde den rekommenderade kosten hade lägre risk för progress av njursvikt och för mortalitet än de som var sämst på att följa råden om kost.

Studiens slutsats blev att god följsamhet till hälsosam kost har samband med lägre mortalitet och med minskad progress av njursvikt vid kronisk njursjukdom. Råd om hälsosam kost bör övervägas som en strategi vid njursjukdom.

Kel J T *et al.* *JASN* 2021; 32: 239–253. DOI : <https://doi.org/10.1681/ASN.2020030384>

Hu E *et al.* *Am J Kidney Dis* 2021; 99: 235–244. DOI: <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2020.04.019>

• Slutrapport från SPRINT-studien: Intensiv behandling av högt blodtryck räddar liv – till priset av allvarliga biverkningar. Se Kort rapport Extra i Nefromedia 2021 vol 9 nr 7 sid 8 på www.freseniusmedicalcare.se

Torrviktsbestämning och hypertoni under dialys i fokus på njurkongress

Torrviktsbestämning med ultraljud av lunga förbättrar inte prognosen för HD-patienter. Perfusion av tillvaratagna njurar kan förbättra resultaten efter transplantation. Så bör hypertoni under dialys handläggas. Gregor Guron och Stefan Jacobson rapporterar från ERA-EDTA:s kongress.

Årets möte med ERA-EDTA, det 58:e i ordningen, blev ett virtuellt möte som egentligen skulle gått av stapeln i Berlin. Förhoppningsvis kan de kommande mötena hållas som vanliga kongresser, eller blandat virtuella och fysiska. I kongressen deltog mer än 5 000 personer från 115 länder över hela världen. Totalt hade 1 346 abstrakts skickats in, varav 1 190 godkändes för presentation.

Pandemin har medfört svåra konsekvenser för sjukvården. Arbetssätten har förändrats och många mottagningar har gått över till att bli helt eller delvis telefon- eller videomottagningar. De nya orden hybridkongress och hybridmottagning kommer vi nog att använda framöver.

Kommer ERA-EDTA att bli bara ERA?

ERA-EDTA:s ordförande informerade om ett förslag att byta namn från ERA-EDTA till bara ERA, dvs European Renal Association. Han pekade också på vikten av att inte subspecialisera sig inom nefrologin till att "endast vara dialysdoktor" eller subspecialiserad inom något annat område. Den njursjuka patienten har en komplex metabolisk profil som involverar många andra organ än njurarna. Framtida utbildning bör fokusera på att förstå de olika fysiologiska processer som är involverade i organpåverkan när njurfunktionen sjunker och sedan upphör. Han föreslog också kunskapscentra för patienter med sällsynta njursjukdomar.

Blodtrycksstegring under dialys bör tas på stort allvar

En forskare från Grekland höll en bra översiktsföreläsning om blodtrycksstegring under pågående HD, så kallad intradialytisk hypertoni. KDIGO har föreslagit att intradialytisk hypertoni ska definieras som ökning av systoliskt blodtryck med mer än 10 mm Hg vid

dialys under åtminstone 4–6 behandlingar i följd.

Intradialytisk hypertoni ses hos cirka 10 % av alla patienter i HD och är associerat med ökad risk för död. Den ökade mortalitetsrisken tycks vara beroende av blodtrycket vid start av behandlingen. Ju högre blodtryck vid dialysstart desto högre risk. Hos patienter med ett systoliskt blodtryck lägre än 120 mm Hg vid behandlingsstart tycks risksambandet försvinna. Flera studier som använt ambulatorisk blodtrycksmätning har visat att patienter med intradialytisk hypertoni har ett högt blodtryck även mellan dialystillfällena och att de har tecken på hypervolemi/övervätskning.

Varför övervätskning gör att blodtrycket, till synes paradoxalt, stiger under dialys med ultrafiltration vet man inte säkert. Förmodligen ökar hjärtans slagvolym samtidigt som det sympatiska nervsystemet är överaktivt.

Vad kan vi göra åt saken? Det första är att känna igen fenomenet och vara medveten om att de patienter med intradialytisk hypertoni som går hem med ett högt blodtryck sannolikt kommer att fortsätta ha ett högt blodtryck tills de kommer till nästa dialys. Behandlingen ska primärt vara inriktad på volymkontroll och att eliminera överskottsvätska. Studier har visat att man kan förhindra intradialytisk hypertoni med målmedveten sänkning av torrvikten och genom att sänka nivån av natrium i dialysvätskan.

Ultraljud av lunga och torrsvikt vid HD

Övervätskning är en känd riskfaktor för mortalitet vid kronisk njursvikt och dialys, särskilt för patienter med hjärtsvikt och ateroskleros. Det vanligaste sättet att bedöma övervätskning är att uppskatta torrvikten och sedan

mäta vikten före och efter varje HD-behandling. Mätning av bioimpedans har också använts för att uppskatta graden av övervätskning, utan att nå bred klinisk praxis.

Extravaskulär lungvätska kan uppskattas med ultraljudsundersökning av lungorna genom att identifiera så kallade B lines. Tidigare studier har visat att förekomst av B lines korrelerar med tryck uppmätta i lungorna med pulmonalis-kateter. Andra studier av dialyspatienter har visat en hög korrelation mellan vätska i lungorna före och efter dialys med fynd vid ultraljud. Antalet B lines korrelerar också till risk för kardiovaskulära händelser och mortalitet hos dialyspatienter.

LUST-studien presenterades

LUST-studien undersökte om bedömning av övervätskning med ultraljud hos HD-patienter med kardiovaskulära riskfaktorer minskar risken för komplikationer. I studien ingick 18 dialysmottagningar från nio länder i Europa. HD-patienter över 18 års ålder som tidigare haft hjärtinfarkt, angina eller hjärtsvikt med dyspné randomiserades till två olika grupper. Den aktiva behandlingen bestod av korrigerande torrsvikt i relation till antalet B lines vid ultraljud av lunga. I kontrollgruppen anpassades torrsvikten i enlighet med vanlig klinisk praxis.

Det primära effektmåttet var sammansatt och bestod av död, hjärtsvikt eller hjärtinfarkt. Det sekundära effektmåttet bestod av grad av vänsterkammars hypertrofi, vänsterkammarsfunktion mätt som ejektionsfraktion och sjukhusvård för kardiovaskulära orsaker.

Ultraljud av hjärta och lungor

Efter randomisering observerades patienterna under två år och undersöktes med bland annat ultraljud av hjärta och lungor av oberoende röntgenologer som inte hade kännedom om vilken behandlingsgrupp patienten tillhörde. För patienter som vid ultraljudsundersökning hade över 15 B lines intensifierades ultrafiltrationen och patienterna

kunde också få längre dialysbehandlingar eller fler behandlingar per vecka. Patienter med färre än 15 B lines fortsatte med oförändrad dialysordination och uppföljning av ultraljud en gång per månad.

I LUST-studien screenades 2550 patienter varav 363 randomiserades; 183 till den aktiva gruppen med ultraljud och 180 till kontrollgruppen. Totalt fullföljde 152 patienter studien i den aktiva gruppen jämfört med 155 patienter i kontrollgruppen. Medelåldern var 70 år, 40 % hade diabetes och en hög andel hade hjärt-kärlsjukdom, varav 50 % hade haft hjärtinfarkt, nästan två tredjedelar hade angina, 25 % hade förmaksflimmer och drygt en tredjedel hade svår hjärtsvikt. Vid studiens start var det inga skillnader mellan grupperna i sjuklighet eller i medicinering.

Under studien minskade antalet B lines i behandlingsgruppen medan antalet B lines ökade i kontrollgruppen. Skillnaden var höggradigt statistiskt signifikant. Andelen patienter som nådde behandlingsmålet, dvs färre än 15 B lines, var 78 % i aktiv grupp jämfört med 56 % i kontrollgruppen, en statistiskt säkerställd skillnad. Blodtrycksbehandlingen justerades signifikant mer ofta i behandlingsgruppen.

Ingen skillnad i det primära effektmåttet
Uppföljningstiden var 1,5 år och under denna period såg man ingen skillnad i det primära effektmåttet mellan grupperna. Inte heller såg man någon skillnad mellan grupperna vad beträffar risk för död eller i olika mått på hjärtfunktion eller behov av sjukhusvård. Ytterligare analyser visade att patienter i kontrollgruppen hade signifikant fler episoder med svår hjärtsvikt än de i den aktiva gruppen. På liknande sätt fann man signifikant färre kardiovaskulära händelser i behandlingsgruppen jämfört med i kontrollgruppen. Förekomst av hypertoni vid dialys var också signifikant lägre i den aktiva gruppen.

Man sammanfattade att dialyspatienter med hög kardiovaskulär risk som genomgick regelbunden ultraljudsundersökning av lungorna med korrektion av torrsvikt efter antalet B lines inte hade lägre risk att uppnå det primära eller sekundära effektmåttet. I uppföljande subgruppsanalyser fann man dock en lägre risk för hjärtsvikt och kardiovaskulära händelser i den aktiva gruppen.

Kan maskin-perfusion ge förbättrade resultat efter njurtransplantation?

Flera översiktsföreläsningar handlade om nya metoder för att förbättra kvaliteten på njurar donerade från avlidna givare. Det är väl känt att lång ischemitid (den tid då njuren inte har blodförsörjning) ökar risken för fördröjd funktionsstart (delayed graft function) och försämrar graftöverlevnaden. Skadorna på transplanterat orsakas främst av syrebrist och därför förvaras njurar rutinmässigt i en fysiologisk lösning med temperatur på 4–8 grader för att sänka metabol aktivitet och minimera syrgasbehovet.

Under de senaste 10 åren har flera studier visat att risken för fördröjd funktionsstart kan minskas genom hypoterm maskin-perfusion av njuren jämfört med statisk kylförvaring. Portabla system för hypoterm maskin-perfusion har utvecklats och denna metod används nu i Nederländerna vid alla njurdonationer från avlidna givare. Spridningen begränsas dock av ökade kostnader och logistiska utmaningar.

En lovande framtida metod för att optimera kvaliteten på donerade njurar är så kallad normoterm maskin-perfusion. Njurarna perfunderas då kontinuerligt med en syresatt lösning vid 35–37 grader vilket efterliknar fysiologiska förhållanden. Majoriteten av studierna är än så länge djurförsök men mindre studier har genomförts även på patienter.

Den kanske viktigaste fördelen med denna metod är att den kan användas till mer än att enbart bevara vävnad. Metoden möjliggör både behandlingar och analys av vävnadens funktion. Genom att tillföra läkemedel till perfusionsvätskan kan man behandla njuren *ex vivo* och optimera vävnaden inför transplantationen. Några av de behandlingar som diskuterades var komplementhämmare, HIF-stabilisatorer och anti-inflammatoriska läkemedel.

Diagnos av avstötning med biomarkörer

Kan vi diagnosticera avstötning med biomarkörer i stället för att göra transplantatbiopsi? Under de senaste åren har man identifierat flera potentiella biomarkörer i blod och urin för att detektera rejektion i njurtransplantat. I en bra översiktsföreläsning om dessa biomarkörer konkluderades att det i dagsläget inte finns någon biomarkör som är tillräckligt validerad för kliniskt bruk. Utvecklingen går dock snabbt och om några år kommer sannolikt

nya biomarkörer att användas kliniskt. Biomarkörerna förväntas inte ersätta transplantatbiopsin utan ska ses som ett komplement. Det viktigast användningsområdet kommer förmodligen bli att identifiera de patienter som inte behöver biopseras. Vid tydlig klinisk påverkan i form av sänkt GFR eller ökad proteinuri bör biopsi genomföras. Vid mer otydlig klinisk bild skulle en validerad biomarkör ge värdefull vägledning och kunna användas för att selektera vilka patienter som bör genomgå biopsi.

Biomarkörer skulle också kunna användas för att identifiera patienter med möjlig subklinisk rejektion, något som inte är helt ovanligt. De biomarkörer som kommit längst i utvecklingen är kemokinerne CXCL9 och CXCL10 i urin. En relativt ny biomarkör är cellfritt donator-DNA som kan mätas i plasma. Vid skada på organet, t ex vid rejektion, kommer koncentrationen av cellfritt donator-DNA att öka i plasma. Nackdelar med metoden är att den har relativt låg specificitet för rejektion och är kostsam. Det pågår prospektiva studier där man undersöker om kontinuerlig monitorering av cellfritt donator-DNA hos njurtransplanterade patienter leder till bättre transplantatöverlevnad.

Subklinisk akut njursvikt – ett förbisett tillstånd

Intresset för mild till måttlig njursvikt har ökat under senare år eftersom många studier har visat att även patienter som återfår sin njurfunktion efter en episod med mild akut njursvikt löper ökad risk att senare utveckla kronisk njursjukdom och njursvikt.

Vid ett symposium diskuterades om subklinisk akut njursvikt också kan ha negativa långtidskonsekvenser. Begreppet Akute Kidney Injury (AKI), Akute Kidney Disease (AKD) och Chronic Kidney Disease (CKD) kan ses som ett kontinuum vid en del sjukdomstillstånd med njurengagemang. KDIGO föreslår indelning av AKI, upp till sju dagar efter debut, i tre olika svårighetsgrader definierade som plasma-kreatinin 1,5, 2,0 respektive 3,0 gånger utgångsvärdet.

• Referatet fortsätter i Nefromedia på nätet. Där läser du bland annat om risken att inflammatoriska njursjukdomar återkommer i den nya njuren efter transplantation och om behandling av glomerulonefrit. Se Nefromedia 2021 vol 9 nr 7 sid 8–12 på: www.freseniusmedicalcare.se

Kort rapport

Extra

Intensiv behandling av blodtryck räddar liv – till priset av allvarliga biverkningar

I förra numret av Nefromedia refererades vi de nya riktlinjerna från KDIGO för behandling av hypertoni vid icke dialysberoende njursvikt. Tidigare rekommenderades att blodtrycket skulle vara lägre än 130 mm Hg, men de nya råden förordar att systoliskt blodtryck bör vara lägre än 120 mm Hg. Nu har slutrapporten från undersökningen Systolic Blood Pressure Intervention Trial (SPRINT) publicerats om nytta och risker med strikt kontroll av blodtrycket.

Patientmaterialet bestod av 9361 individer som var 50 år eller äldre. De hade högt blodtryck och minst en kardiovaskulär riskfaktor, t ex känd hjärt-kärlsjukdom, nedsatt njurfunktion med eGFR 20–59 ml/min eller ålder över 75 år. Patienter med diabetes eller stroke ingick inte i SPRINT-studien.

Deltagarna randomiserades till intensiv behandling med målet att systoliskt blodtryck skulle vara lägre än 120 mm Hg eller till standardbehandling med systoliskt blodtryck lägre än 140 mm Hg som mål. Det primära effektmåttet var en sammansättning av hjärtinfarkt, akut koronart syndrom, dekompenenserad hjärtsvikt, stroke och död orsakad av kardiovaskulär sjukdom. Uppföljningstiden var 3,3 år.

Andelen patienter som per år utvecklade det primära effektmåttet var 1,77 % med intensiv blodtryckssänkning och 2,40 % med standardbehandling. Skillnaden var statistiskt signifikant. Intensiv blodtryckskontroll gav en signifikant ökning av allvarliga biverkningar i form av hypotension, synkope, elektrolyttrubbningar och akut njursvikt.

Studiens slutsats blev att för patienter med ökad risk för kardiovaskulär sjukdom medför behandling med målet systoliskt blodtryck under 120 mm Hg minskad risk för allvarlig hjärt-kärlsjukdom och lägre mortalitet vid jämförelse med målblodtryck lägre än 140 mm Hg. Allvarliga biverkningar var vanligare vid intensiv blodtrycksbehandling.

Kommentar: Fyndet av signifikant ökad förekomst av allvarliga biverkningar stämmer till eftertanke eftersom en viktig medicinsk-etisk princip är att inte skada. För varje patient bör en noggrann värdering av risk och nytta ligga till grund för valet av målblodtryck.

The SPRINT Research Group. N Engl J Med 2021; 384: 1921–1930. DOI: 10.1056/NEJMoa1901281

Fortsättning: ERA-EDTA 2021

Subakut AKI innebär att patienten har en mindre ökning av kreatinin än 1,5 gånger utgångsvärdet. Under dag 7–90 efter sjukdomsdebut ökar AKD med samma nivåändelning, men även här finns patienter som betraktas som subakuta och som fortfarande inte har kreatinin-stegring med mer än 1,5 gånger utgångsvärdet. Efter 90 dagar utvecklas kronisk njursjukdom (CKD) då kreatinin antingen är stegrat eller normalt men olika andra specifika eller ospecifika biomarkörer pekar mot permanent minskning av njurfunktionen.

Nivåerna av plasma-kreatinin betraktas som en långsam och sen markör för njurfunktionsnedsättning. Njurarna utnyttjar sin reservkapacitet genom att öka filtrationen i bevarade glomeruli och bibehåller på så sätt normalt kreatinin trots permanent njurskada.

Njurarnas reservkapacitet upprätthåller ett normalt kreatinin ända till 40–50 % av njurfunktionen förlorats och det är först då vi ställer diagnosen kronisk njursjukdom. Patienten kan ha tubulära njurskador som vi inte upptäcker när vi endast följer kreatinin och GFR.

Är långtidsprognosen sämre?

Har subklinisk akut njurskada med normalt plasma-kreatinin samband med sämre långtidsprognos? Tidigare studier har visat att patienter med tecken på tubulär skada, men med normalt kreatinin, har en ökad risk för långtidskomplikationer och mortalitet. Målet är således att finna en biomarkör som på ett tillförlitligt sätt indikerar tidig tubulär njurskada eller lindrig glomerulär skada, tidigare än plasma-kreatinin och innan urinvolymen minskar.

Njurarna kan utsättas för såväl fysiologisk som patologisk stress. Fysiologisk stress kan t ex ses vid behandling med vissa läkemedel, under graviditet, vid diet med högt proteinintag och under

åldrande. Patologisk stress med hyperfiltration ses vid diabetes, hypertoni, ischemi i njurarna och vid minskad nefron-massa.

Man sammanfattade att subklinisk akut njursvikt är vanligt men att vi idag saknar tillförlitliga redskap för att ställa en tidig och säker diagnos i syfte att optimera kontroller och behandling för att minska framtida risker. I den kliniska vardagen är det viktigt att vi försöker förhindra uppkomst av mild akut och subakut njursvikt för att minska risken för permanent njurskada. Vi saknar idag kliniskt användbara modeller att prediktera risk för permanent njurskada i denna stora grupp patienter.

Finerenon vid diabetisk njursjukdom.

Under mötet presenterades nya resultat från FIDELIO-studien, som publicerades 2020 och som visade på positiva effekter för hjärta och njurar av finerenon hos patienter med typ 2-diabetes och diabetisk njursjukdom. Finerenon (ej registrerat läkemedel i Sverige) är en selektiv och potent mineralokortikoid-receptor-antagonist som har andra egenskaper än spironolakton och eplerenon.

I FIDELIO-studien minskade finerenon risken för njursvikt med cirka 18 % jämfört med placebo. Alla patienter hade som basbehandling maximal tolererbar dos av RAS-blockad. I genomsnitt höjde finerenon plasma-kalium med cirka 0,2 mmol/l och relativ få patienter, 2,3 %, avbröt behandlingen pga hyperkalemi.

Från Spanien presenterades blodtrycksdata från studien som visade att finerenon i genomsnitt sänkte systoliskt blodtryck med 2,7 mm Hg. Effekten på blodtrycket var oberoende av patienternas GFR. Det fanns ingen signifikant korrelation mellan blodtryckssänkningen och de njurskyddande effekterna. Författarna konkluderade att endast 13 % av den njurskyddande effekten kunde förklaras av blodtryckssänkningen. Hypotesen är att finerenon utövar njurskyddande effekter främst genom att bromsa inflammation och fibros.

En forskare från Grekland presenterade kardiovaskulära data från FIDELIO-studien. Finerenon sänkte risken för det kardiovaskulära utfallsmåttet (kardiovaskulär död, hjärtinfarkt, stroke, eller hospitalisering för hjärtsvikt) med 18 % jämfört med placebo. Av studietagarna hade 46 % känd kardiovaskulär

sjukdom när de inkluderas i studien. Hjärtsvikt med sänkt EF var dock ett exklusionskriterium.

Resultaten visade att den kardiovaskulära riskreduktionen av finerenon var likartad oavsett om patienterna hade kardiovaskulär sjukdom eller inte. Resultatet indikerar att finerenon skulle kunna användas både för primär- och sekundär-prevention av kardiovaskulär sjukdom i denna patientgrupp. Intressant var också att finerenon minskade incidensen av förmaksflimmer med 29 % jämfört med placebo. Resultatet ska dock tolkas med försiktighet eftersom antalet händelser var relativt lågt och då studien inte var designad för detta ändamål. Mekanistiskt tror man att finerenon minskar risken för förmaksflimmer genom antifibrotiska effekter i hjärtat. Viktigt att komma ihåg när man tolkar resultaten från FIDELIO-studien är att endast cirka 5 % av patienterna medicinerade med SGLT2-hämmare. Frågan är om finerenon har signifikanta skyddade effekter på hjärta och njurar även när behandlingen adderas till SGLT2-hämning.

Ny behandling av IgA-nefropati

Trots många års forskning om IgA-nefropati finns idag ingen effektiv, väl tolererad specifik behandling som förhindrar progress till kronisk njursvikt. Vid en "Late Breaking Trial Session" presenterades data om behandling med iptacopan (ej registrerat läkemedel i Sverige) vid primär IgA-nefropati. Vid IgA-nefropati ses så gott som alltid tecken till komplementaktivering i glomeruli. Graden av aktivering anses korrelera till risken för njurskada. Aktiveringen i komplementsystemet vid IgA-nefropati sker via den alternativa vägen, eller lectinvägen, medan den klassiska vägen inte är involverad.

Iptacopan är en peroral selektiv hämmare av faktor B som hämmar aktiviteten i C3-convertase och därmed förhindrar bildning av C5-convertaskomplex och Membrane Attach Complex (MAC). På så sätt minskar risken för ökad glomerulär inflammation och skleros. Tidigare studier har visat att iptacopan är säkert och att det tolereras väl.

I en dubbel-blind, randomiserad och placebokontrollerad studie ingick 46 patienter med IgA-nefropati som behandlades med iptacopan 10 mg x 2, 50 mg x 2, 200 mg x 2 eller med placebo under 90 dagar. I den andra delen av

studien inkluderades 66 patienter som fick fyra olika doser av iptacopan, 10 mg x 2, 50 mg x 2, 100 mg x 2 eller 200 mg x 2 och jämfördes med placebo under 180 dagar.

Det primära effektmåttet var minskning av proteinuri. I studien ingick vuxna patienter med biopsiverifierad IgA-nefropati. De hade proteinuri och eGFR var över 30 ml/min. Alla stod på maximal dos av ACE-hämmare eller ARB. Patienter som fått immunsuppressiv behandling de senaste tre månaderna eller som hade mer än 50 % crescents i njurbiopsin exkluderades. Åldern var knappt 40 år och eGFR i de olika behandlingsgrupperna var 54–67 ml/min.

Efter 90 och 180 dagars behandling med iptacopan sågs en signifikant minskning av proteinuri i behandlingsgruppen jämfört med placebogruppen. Iptacopan 200 mg medförde 23 % minskning av albuminuri. Behandling med Iptacopan var också associerad med en trend till stabilisering av eGFR, jämfört med placebo. Iptacopan medförde också att markörer för aktivering av den alternativa komplementvägen minskade. Ännu mer intressant, och möjligen tydande på en specifik effekt av iptacopan i njurvävnad, var att behandlingen minskade urinutsöndringen av lösligt C5b-9 (MAC) jämfört med placebo.

Iptacopan tolererades väl. Man fann inga tecken till dosrelaterade biverkningar och mer än 90 % av biverkningarna var milda. Inga allvarliga biverkningar noterades och inte heller några allvarliga infektioner.

Sammanfattningsvis visar den första delen av studien att iptacopan hämmar den alternativa vägen i komplementsystemet och att behandlingen är associerad med en dosrelaterad minskning av albuminuri och en trend till stabilisering av eGFR. Man håller nu på att rekrytera patienter till en dubbel-blind, randomiserad fas 3-studie benämnd APPLAUSE-IgAN.

Dapagliflozin vid fokal segmentell glomeruloskleros

Fokal segmentell glomeruloskleros (FSGS) är en vanlig orsak till nefrotiskt syndrom och inom 20 år efter diagnos utvecklar mellan 40% och 70 % av patienterna terminal njursvikt. Många patienter behandlas med immunsuppression och steroider i kombination

med blockad av RAS, men behandlingsresultaten är inte tillräckligt goda.

SGLT2-hämmare har visats vara njurskyddande vid typ 2-diabetes och hos patienter med kronisk njursjukdom utan diabetes. I DAPA-CKD-studien randomiserades patienter till att få dapagliflozin (T Forxiga) eller placebo. Inklusionskriterierna var eGFR mellan 25 och 75 ml/min och proteinuri, trots stabil behandling med ACE-hämmare eller ARB.

Alla former av glomerulonefrit

I en subgruppsanalys av studien fann man att patienter med alla former av glomerulonefrit, och särskilt IgA-nefropati, också hade en signifikant minskad risk för studiens primära effektmått, dvs minskning av eGFR med 50 % eller mer, utveckling av kronisk njursvikt eller död på grund av njursjukdom. Ytterligare effektmått inkluderade 40 % minskning av eGFR och förändring av eGFR över tid.

I DAPA-CKD ingick 115 patienter med FSGS. Åldern var drygt 50 år i medeltal och eGFR var cirka 40 ml/min. Nästan alla patienterna hade ACE-hämmare eller ARB vid studiens start. Uppföljningstiden var 28 månader. I analysen av patienter med FSGS såg man ett liknande resultat som för alla patienter med glomerulonefrit, men skillnaderna mellan aktiv behandling och placebo var inte statistiskt signifikanta.

Vid analys av de njur-specifika effektmåtten och effektmåttet rörande mer än 40 % minskning av eGFR såg man en liknande bild, dvs positiva effekter av dapagliflozin för patienter med glomerulonefrit generellt och en trend till positiv effekt för patienter med FSGS, men effekten var inte statistiskt signifikant. Vid analys av eGFR fann man samma mönster som vid tidigare studier, dvs att eGFR sjunker initialt efter insättning av dapagliflozin, men att njurfunktionen därefter minskar långsammare jämfört med placebo.

En annan observation var att de patienter med FSGS som fick en minskning av albuminuri under de första två veckorna, hade en mindre minskning av eGFR över hela uppföljningsperioden. Ju mer albuminurin minskade desto bättre var prognosen för njurfunktionen på sikt. Det var inga skillnader i biverkningar mellan behandlingsgrupperna.

Sammanfattningsvis medförde behandling med dapagliflozin vid FSGS 55 % minskning av risken för det primära effektmåttet jämfört med placebo, men denna minskning var inte statistiskt säkerställd. Minskningen av eGFR över tid var mindre jämfört med placebo och behandlingen tolererades väl. Inga patienter utvecklade diabetisk ketoacidosis eller hypoglykemi. Författarna menar att resultaten stödjer tillägg av dapagliflozin till RAS-blockad vid FSGS.

Nya riktlinjer från KDIGO för terapi vid glomerulonefrit

Vid mötet presenterades en uppdatering av KDIGO:s riktlinjer om glomerulonefrit. Riktlinjerna kommer att publiceras i *Kidney International* senare i år.

Vid IgA-nefropati rekommenderas god blodtrycks kontroll, ACE hämmare eller ARB till maximal tolererad dos, vid behov i kombinationsbehandling. Vid avancerad sjukdom rekommenderas begränsat protein- och saltintag samt tilläggsbehandling med kalciumantagonister. Därutöver rekommenderas vikt- och blodtrycks kontroll och förebyggande åtgärder mot metaboliskt syndrom, behandling med aldosteron-antagonist och β -blockare samt rökstopp.

Vid proteinuri över 0,5 gram/dygn, trots ovan nämnda behandling, bör man överväga behandling med steroider under sex månader med noggrann uppföljning av bieffekter. Det sistnämnda är särskilt viktigt vid GFR under 50 ml/min. Steroider bör undvikas vid GFR under 30 ml/min, vid diabetes och/eller obesitas och infektioner liksom till patienter med hepatit eller magsår.

Vad gäller membranös nefropati är risken för njurfunktionsnedsättning låg för patienter med normalt GFR, de med proteinuri under 3,5 gram/dygn och serumalbumin över 30 g/l. Måttlig risk föreligger för patienter med normalt GFR och proteinuri över 4 gram/dygn som inte svarar på RAS-blockad samt har PLA₂R-antikroppar under 50 enh/ml och låg utsöndring av lågmolekylära proteiner. Högt risk har patienter med GFR under 60 ml/min, proteinuri över 8 gram/dygn under mer än sex månader, PLA₂R-antikroppar över 150 enh/ml och hög grad av lågmolekylär proteinuri. Patienter med mycket hög risk har livshotande nefrotiskt syndrom, snabbt sjunkande njurfunktion och hög grad av lågmolekylär proteinuri.

Behandling av membranös nefropati

Till patienter med membranös nefropati och minst en riskfaktor för progress av sjukdomen rekommenderas rituximab eller cyklofosfamid i kombination med steroider under sex månader eller takrolimus under sex månader. För patienter med låg risk rekommenderas exspektans, för dem med måttlig risk rekommenderas exspektans eller rituximab eller en kalcineurinhämmare i form av cyklosporin eller takrolimus. Vid hög risk föreslås rituximab eller cyklofosfamid eller kalcineurinhämmare och rituximab och till de med mycket hög risk rekommenderas cyklofosfamid i kombination med steroider.

Man föreslår också kontroll av PLA₂R-antikroppar tre och sex månader efter start av behandling för att utvärdera effekten. Hos patienter som saknar PLA₂R-antikroppar efter tre månader rekommenderas att man inte fortsätter med rituximab eller cyklofosfamid men att man fortsätter med kalcineurinhämmare.

Om man inte ser någon förändring av PLA₂R-antikroppar efter tre månader rekommenderas en extra dos rituximab och fortsatt behandling med cyklofosfamid eller kalcineurinhämmare. Hos patienter med ökade antikroppar rekommenderas extra doser av rituximab och eventuellt tillägg av cyklofosfamid.

Behandling av minimal change-nefropati

Till patienter med minimal change-nefropati rekommenderas i första hand hög dos kortison peroralt, men om kontraindikationer finns kan också kalcineurinhämmare, mykofenolsyra eller cyklofosfamid användas i kombination med en lägre dos kortison.

Vid frekventa recidiv eller till patienter som blir steroidberoende rekommenderas antingen cyklofosfamid, rituximab, kalcineurinhämmare eller mykofenolsyra. Man påpekar dock att denna rekommendation kan komma att förändras i och med nya studier som visat en likvärdig effekt av takrolimus i monoterapi jämfört med prednisolon. I framtiden kan dessa behandlingsalternativ således vara likvärdiga.

Biopsiverifierad FSGS

Vid biopsiverifierad FSGS gjordes följande indelning: Patienter med nefrotiskt syndrom och proteinuri över 3,5 g/dygn och s-albumin lägre än 30 g/l har sannolikt primär FSGS och

bör behandlas med immunsuppression. Vid proteinuri över 3,5 g/dygn men s-albumin över 30 g/l samt vid proteinuri lägre än 3,5 g/dygn med eller utan hypoalbuminemi bör patienten undersökas för underliggande orsak. Sekundära och genetiska former av FSGS bör uteslutas och genetisk screening kan övervägas. Man bör då inte starta behandling med immunsuppression, men förskriva understödjande behandling med ACE-hämmare eller ARB och följa proteinuri och s-albumin. Om proteinurin ökar eller s-albumin sjunker kan immunsuppression övervägas i ett senare skede. Man rekommenderar då i första hand hög dos kortison.

Behandling av ANCA-associerad vaskulit

Vid ANCA-vaskulit rekommenderas induktionsbehandling med antingen cyklofosfamid och steroider eller rituximab och steroider. Till patienter med mildare organengagemang kan mykofenolsyra övervägas. Som underhållsbehandling rekommenderas azatioprin eller rituximab i kombination med steroider i sjunkande doser. Indikationen för plasmaferes är omdiskuterad, eftersom de senaste studierna inte visat tydliga positiva effekter.

Behandling av SLE-nefrit

Vid SLE-nefrit rekommenderar KDIGO att alla patienter ska behandlas med hydroxiklorokin (T Plaquenil) så vida inte kontraindikation finns. Patienter med SLE-nefrit WHO klass 1–2 med lågradig proteinuri ska endast behandlas med immunsuppression om indikation finns för extra-renala manifestationer. Patienter med WHO klass 1–2 och nefrotiskt syndrom bör, om elektronmikroskopi visar podocytskada vid njurbopsi, behandlas som patienter med minimal change-nefropati. Underhållsbehandling kan i så fall bestå av låg dos kortison i kombination med annan immunsuppression.

Behandling av SLE-nefrit WHO klass 3–4

Vid SLE-nefrit WHO klass 3–4 med eller utan membranös komponent, bör behandling ges med kortison, antingen i kombination med cyklofosfamid intravenöst (EURO-LUPUS) eller i kombination med mykofenolsyra. Underhållsbehandlingen består av mykofenolsyra i kombination med låg dos steroider.

Till dem med SLE-nefrit WHO klass 5 som har lågradig proteinuri rekommenderas uppföljning och profylax

mot komplikationer såsom trombos, lipidrubbingar och ödem med i första hand ACE-hämmare eller ARB samt god blodtrycks kontroll. Eventuell immunsuppression styrs av förekomst av extra-renala manifestationer. Patienterna bör också behandlas med hydroxyklorokin. Till patienter med SLE-nefrit WHO klass 5 och nefrotiskt syndrom rekommenderas ACE-hämmare eller ARB samt god blodtrycks kontroll i kombination med steroider samt antingen mykofenolsyra, cyklofosamid, kalcineurinhämmare, rituximab eller azatioprin. Alla bör ha hydroxyklorokin. Mer detaljerad information kommer att publiceras i *Kidney International*.

Recidiv av glomerulonefrit efter njurtransplantation

Tidigare studier har visat att olika typer av glomerulonefrit kan återkomma i njurtransplantatet. Recidivfrekvensen vid FSGS är 30–60 % med cirka 50 % risk för transplantatförlust. Motsvarande siffra för membranös glomerulonefrit är 3–30 % och 30 %. IgA-nefropati återkommer i 30–60 % av fallen med 10–30 % risk för transplantatförlust och membranoproliferativ glomerulonefrit återkommer i 25–65 % av fallen med cirka 33 % risk för förlust av transplantatfunktionen.

Siffrorna varierar beroende på hur ofta och på vilken indikation man gör transplantatbiopsier. Tidigare kända faktorer som medför ökad risk för recidiv av grundsjukdomen i transplantat är ung patient, grundsjukdom med snabb progress till kronisk njursvikt samt tidigare förlust av transplantatfunktion på grund av glomerulonefrit. Ökad risk för recidiv i transplantat ses också om donatorn är ung och om släktskap finns mellan donator och recipient.

Ökad risk för recidiv av IgA-nefropati i transplantatet ses hos patienter som hade crescents i njurbiopsi av de egna njurarna. Högre risk finns också vid höga nivåer av immunkomplex innehållande underglykosylerad IgA₁. Patienter som efter transplantationen behandlats utan steroider löper också ökad risk för recidiv av IgA-nefropati.

Vid membranös nefropati ses ökad risk för recidiv hos patienter med höga nivåer av PLA₂R-antikroppar, både före och efter transplantationen. En annan intressant observation är att vissa HLA-typer hos donatorn förefaller medföra

en ökad risk för recidiv av membranös nefropati efter njurtransplantation. Likaledes är risken för recidiv ökad med levande donator.

Vid membranoproliferativ glomerulonefrit är risken störst vid så kallad dense deposit disease och C₃-glomerulonefrit. Sambanden och mekanismerna är inte klarlagda. FSGS med diffus mesangiell cellularitet och så kallad collapsing FSGS medför ökad risk. Likaledes är det ökad risk för recidiv av FSGS vid primär, icke genetisk sjukdom.

Vissa data antyder att cirkulerande faktorer som är associerade med ökad risk för glomerulärt läckage, t ex cytokiner och lymfokiner, också kan ha betydelse.

När det gäller risk för förlust av transplantatfunktion är den ökad hos patienter som får recidiv i transplantatet jämfört med dem som inte har recidiv av glomerulonefrit. Störst risk för förlust av transplantatfunktion ses vid membranoproliferativ glomerulonefrit och FSGS medan den är lägre vid IgA-nefropati och membranös nefropati.

Vid IgA-nefropati ses en ökad risk vid allvarligare biopsifynd i de egna njurarna. Risk för död på grund av recidiv i njurtransplantat är minst vid IgA-nefropati men signifikant ökad vid FSGS, membranös nefropati och membranoproliferativ glomerulonefrit.

Förebyggande behandling mot recidiv

När det gäller förebyggande av recidiv av glomerulonefrit är risken sannolikt lägre hos patienter med en bred immunsuppressiv regim, hos de som har ACE-hämmare eller ARB, de med god blodtrycks kontroll och blodfett-sänkande läkemedel liksom hos de som inte röker och som sköter sin fysiska aktivitet och kost väl.

Andra åtgärder som diskuteras är att vid IgA-nefropati använda induktion med ATG (anti-tymoglobulin), pulsbehandling med steroider och tonsilektomi. Vid recidiv av membranös nefropati i njurtransplantat föreslås behandling med anti-CD20-antikroppar till patienter med höga nivåer av PLA₂R-antikroppar.

Vid recidiv av membranoproliferativ glomerulonefrit har eculizumab (Inf Soliris) och behandling riktad mot komplementsystemet före njurtransplantation provats – dock utan över-

tygande resultat. Andra behandlingar som provats vid recidiv är plasmaferes, anti-CD20-antikroppar och proteas-inhibitorer. Inga tydliga bevis för effekt finns dock ännu. För att förebygga recidiv av FSGS har man provat med plasmaferes före transplantation, utan tydliga positiva resultat.

Man sammanfattade att recidiv av primär glomerulonefrit efter njurtransplantation är vanligt. Det finns idag möjlighet att prediktera risken vid vissa former av glomerulonefrit. Att levande donatorer medför ökad risk bör inte påverka detta behandlingsalternativ. Transplantatfunktionen efter recidiv varierar beroende på grundsjukdom. Recidiv av glomerulonefrit påverkar inte patientöverlevnaden. Behandlingsalternativen är få, men ofta värda att pröva i det enskilda fallet.

SGLT2-hämmare i klinisk praxis

Eftersom SGLT2-hämmare visat sig ha positiva effekter både vid diabetes typ 2 och vid kronisk njursjukdom utan diabetes diskuterades praktiska aspekter på behandling med SGLT2-hämmare till patienter med kronisk njursvikt med eller utan diabetes. Det är viktigt att komma ihåg att i DAPA-CKD-studien exkluderades patienter med typ 1-diabetes, polycystisk njursjukdom, SLE-nefrit, ANCA-associerad vaskulit och patienter som behandlats med immunsuppression de senaste sex månaderna före studiens start.

Vid ett symposium talade en av huvudprövarna i DAPA-CKD om praktiska aspekter och personliga erfarenheter av SGLT2-hämmare. Man bör ha i åtanke att preparaten utvecklades för behandling av diabetes typ 2 och att de flesta av våra patienter inte har diabetes.

Preparaten kan öka risken för allvarliga biverkningar och kan medföra att GFR sjunker efter start av behandling. Patienterna löper också risken att bli dehydrerade.

Positiva effekter oberoende av om patienten hade diabetes eller ej

De positiva effekterna av dapagliflozin var oberoende av om patienten hade diabetes eller ej. När det gäller biverkningar av dapagliflozin hos patienter som inte hade diabetes var det ingen skillnad i frekvens av allvarliga biverkningar bland patienter som fick dapagliflozin jämfört med placebo. Ingen patient utan diabetes utvecklade

diabetisk ketoacidosis och ingen patient drabbades av allvarlig hypoglykemi.

Man menar således att vi inte behöver tänka så mycket på diabetesrelaterade komplikationer när vi förskriver SGLT2-hämmare till patienter med kronisk njursvikt utan diabetes.

Amputation har rapporterats i tidigare studier men ingen patient som fick dapagliflozin i DAPA-CKD-studien genomgick amputation. I tidigare studier har man också diskuterat om det finns en ökad risk för frakturer, men inte heller denna komplikation hade ökad frekvens i behandlingsgruppen jämfört med placebogruppen.

GFR kan minska initialt

När SGLT2-hämmare sätts in kommer GFR att minska under de första 14 dagarna. I DAPA-CKD-studien minskade eGFR initialt med cirka 4 ml/min men de långsiktiga effekterna på njurfunktionen är goda – njurfunktionen sjunker långsammare än med placebo.

Sänkningen av GFR efter två veckor betyder således att preparatet har avsedd effekt och indikerar att prognosen på lång sikt kan förbättras. Minskningen i GFR betyder också att patienten faktiskt har tagit läkemedlet.

I DAPA-CKD såg man ingen ökad risk för njurrelaterade biverkningar hos patienter med njursvikt utan diabetes som fick dapagliflozin jämfört med placebo. Incidensen av akut njursvikt var något lägre i dapagliflozin-gruppen jämfört med placebo.

SGLT2-hämmare kan medföra ökad risk för dehydrering. I DAPA-CKD såg man ingen skillnad hos patienter som hade diuretika när dapagliflozin sattes in, jämfört med de som inte hade diuretika. Inte heller var det en ökad risk för utsättning av dapagliflozin jämfört med placebo hos patienter som stod på diuretika. Dock påpekades att man bör vara försiktig med SGLT2-hämmare till patienter som har hög risk för dehydrering och preparatet bör sättas ut tillfälligt om patienter drabbas av kräkningar och/eller diarréer.

Man sammanfattade en rad praktiska goda skäl till att SGLT2-hämmare kan förskrivas eftersom de har positiva effekter på njurarna och minskar risken för kardiovaskulära händelser och mortalitet oavsett om patienten har diabetes

eller ej. Biverkningarna är desamma hos patienter med och utan diabetes. Den akuta minskningen av GFR efter två veckors behandling ska inte tolkas som en ökad risk för akut njursvikt. Försiktighet rekommenderas vid insättning av preparatet till patienter som är dehydrerade.

Ljus i tunneln för patienter med C3-glomerulopati

Under sessionen för "Late Breaking Clinical Trials" presenterade en forskare från USA delresultat från en randomiserad, placebo-kontrollerad studie med den perorala C5a-receptor-antagonisten avacopan (ej registrerat läkemedel i Sverige) på patienter med C3-glomerulopati.

C3-glomerulopati är en relativt nydefinerad grupp av glomerulonefrit som orsakas av en aktivering av den alternativa komplementvägen. I dagsläget saknas effektiv behandling och prognosen är dålig. Dessutom tenderar sjukdomen att recidivera efter njurtransplantation.

Sjukdomen leder oftast till ökad bildning av C5a som är ett anafylatoxin som triggar inflammation och aktiverar bland annat neutrofila granulocyter vilket orsakar glomerulära skador.

Studiens primära utfallsmått var förändring i histologisk sjukdomsaktivitet (C3 histology index) under sex månaders behandling. Patienterna genomgick njurbiopsi innan randomisering och efter sex månader. Resultaten visade att det inte fanns någon signifikant skillnad mellan behandlingsgrupperna avseende förändring av histologiskt index. Histologiska data visade stor spridning och antalet patienter var relativt lågt – 26 per grupp. Det fanns dock en trend med progress av histologisk aktivitet hos placebo-gruppen medan histologin var väsentligen oförändrad vid avacopan-behandling. Avacopan ökade eGFR och minskade proteinurin jämfört med placebo och båda dessa effekter var statistiskt säkerställda. Avacopan visade sammantaget vissa positiva effekter som behöver bekräftas i större studier.

Från England presenterades preliminära resultat från en fas 2-studie med iptacopan på 12 patienter med C3-glomerulopati. Iptacopan (ej registrerat läkemedel i Sverige) är en peroral hämmare av komplementfaktor B, vilket leder till inhibition av den alternativa

komplementvägen. Tolv veckors behandling med iptacopan ledde till en halvering av proteinurin jämfört med basalt. Man kunde också visa att förlusthastigheten av eGFR var större innan patienterna påbörjade aktiv behandling jämfört med efteråt. Tolkningen av resultaten försvåras av att studien inte var blindad, antalet patienter lågt och det fanns ingen kontrollgrupp. Man planerar nu en fas 3-studie.

join

register
now!

Life/2021

your
nephrology
campus

Life/2021 congress: September 15–18, 2021

It's the highlight of this year's nephrology campus – your Life/2021 congress! Look forward to **over 80 speakers from 20 countries, 18 lectures, 24 breakout sessions and more than 100 presentations** about **home dialysis, nephro-skills, hemodialysis, holistic therapy approaches and the most relevant healthcare innovations**. Register now!

And until September learn from the best and register for the unique Life/2021 webinar series.

Your Life/2021 Chairmen:

Prof. Dr. C. Wanner
University Hospital
Würzburg – Germany

Prof. Dr. P. Stenvinkel
Karolinska University Hospital
Stockholm – Sweden



join the
congress
register now



join the
webinars
register here



ERA-EDTA's endorsement is for the promotion of education in general, therefore the specific content of the event/course is the responsibility of the organiser.