

# Kronisk njursvikt

## Kronisk njursjukdom

Kronisk njursvikt, även kallad den "tysta folksjukdomen" uppskattas drabba ca 10% av den svenska befolkningen. Vanligaste orsakerna är hypertoni, diabetes samt kronisk glomerulonefrit.

Diagnosen kronisk njursjukdom (chronic kidney disease, CKD) baseras på uppfyllandet av ett av nedanstående två kriterier i mer än 3 månader:

- 1) Tecken på persisterande njurskada i form av proteinuri (+/- hematuri), patologiskt urinsediment/avvikande anatomi/histologi.
- 2) Stadigvarande sänkt eGFR < 60 ml/min.

Pga åldrande uppfyller en del geriatriska patienter kriterium nummer 2 utan samtidiga tecken på njurskada; dvs eGFR 45-59 ml/min, ingen albuminuri och förväntad låg progressrisk. Detta kan betecknas som en åldersrelaterad eGFR-förlust och CKD-diagnosen avstås.

Vid nyupptäckt njursjukdom bör basalutredning genomföras (se *Nationellt vårdprogram för kronisk njursjukdom*). Hjärt- och kärlsjukdom, diabetes och hypertoni är riskfaktorer för utveckling av CKD, men framförallt är kronisk njursvikt en allvarlig riskfaktor för accelererad kardiovaskulär morbiditet och mortalitet. Därför är den kardiovaskulära preventionen central i omhändertagandet av CKD-patienter.

CKD

## Prevention av kronisk njursjukdom

Minska saltintag till < 5 g bordssalt (< 2 g natrium) per dag förbättrar både blodtryck och ödemtendens. Främja rökstopp, viktkontroll samt regelbunden fysisk aktivitet med måttlig intensitet (minst 150 minuter/vecka) eller till en tolerabel nivå utifrån hälsostatus. Minska alkoholbruk.

## Nefroprotektion

Oavsett underliggande genes till den kroniska njursjukdomen syftar behandlingen till att a) bromsa ytterligare progress b) minska risken för hjärt-kärlhändelser samt c) minska utvecklingen av njursviktsrelaterade komplikationer. Nefroprotektiva åtgärder innefattar livsstilsförändringar som bas kombinerat med fyra övergripande behandlingsmål:

- 1) Minska albuminuri
- 2) Behandla hypertoni
- 3) Minska kardiovaskulär sjukdomsrisik
- 4) Diabeteskontroll

## Albuminuri

Albuminuri är en viktig prognostisk riskfaktor för CKD-progress och kardiovaskulär sjukdom. Graden av albuminuri relaterar direkt till risken för njurfunktionsförsämring. En fördubbling av albuminuri är associerat med en fördubblad risk för terminal njursvikt på två år. Albuminuri bör därför alltid följas, med albumin kreatinin index (AKI), hos patienter med CKD samt även kontrolleras hos patienter med riskfaktorer för CKD.

Första linjens behandling vid albuminuri är RAAS-blockad (renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors, RAASI), i form av ACE-hämmare eller ARB, som minskar albuminuri via direkt glomerulär effekt och indirekt via blodtryckssänkning. Lägsta möjliga albuminuri eftersträvas, gärna normalisering dvs AKI < 3-5 g/mol. AKI < 30 g/mol är kopplat till en låg risk för progress medan AKI > 70 g/mol är associerat med en hög risk för CKD-progress.

Vid nyinsättning av RAASI ses en hemodynamisk eGFR-sänkning, oftast i storleken 10-20 % inom den första behandlingstiden. Detta bör ej föranleda utsättning av terapi, då RAAS-blockad minskar njurfunktionsförlusten över tid. Vi rekommenderar att patienter med eGFR-tapp på > 30 % undersöks med avseende på vätskebrist (sänkning av diuretika?) och hypotoni. Eventuellt kan njurartärstenosutredning övervägas, främst hos yngre. Vi rekommenderar kontroll av eGFR och elektrolyter efter 10-14 dagar vid både nyinsättning och dosökning hos CKD-patienter.

### ACE-hämmare

Enalapril

**Enalapril**

tabl 2,5; 5; 10; 20 mg

Ramipril

**Ramipril**

tabl 1,25; 2,5; 5; 10 mg

### Angiotensin II-receptorblockerare (ARB)

Kandesartan

**Candesartan**

tabl 4; 8; 16; 32 mg

Losartan

**Losartan**

Tabl 12,5; 50; 100 mg

Behandlingsorsakad hyperkalemi kan i majoriteten av fallen hanteras med minskat kaliumintag, tillägg av diuretika vid hypervolemi, natriumbikarbonat vid acidosis eller tillägg av kaliumbindare, innan dosreduktion eller utsättning övervägs.

### Natrium-glukos-kotransportör- 2-hämmare (SGLT2i)

Dapagliflozin

**Forxiga**  
tabl 10 mg

Empagliflozin

**Jardiance**  
tabl 10 mg

SGLT2-hämmare (SGLT2i) i tillägg till RAASi-blockad har i flertalet studier påvisat ett tydligt bromsande av njurfunktionsförlusten hos patienter med CKD oavsett albuminurigrad eller samtidig förekomst av diabetes.

Detta i kombination med en tydlig minskning av kardiovaskulära komplikationer och mortalitet samt minskad sjukhusinläggning pga försämrad hjärtsvikt, föranleder en stark rekommendation.

Effekterna sågs genomgående över hela spektrumet av CKD, med starkast riskreduktion av CKD-progress hos de med albuminuri. Vi anser att de positiva effekterna är en klasseffekt. Baserat på underliggande studier rekommenderar vi **Forxiga** och **Jardiance**.

Den blodsockersänkande effekten av SGLT2i avtar successivt vid ett eGFR < 60 och uteblir nästan helt vid eGFR < 30. Den njurskyddande effekten tillskrivs flertalet mekanismer bl a ökad natriures, hemodynamiska samt metabola förändringar. På grund av den diuretiska effekten av ökad osmotisk glukosutsöndring samt natriures kan dossänkning av diuretika övervägas vid nyinsättning, framför allt hos euolem patient. Den diuretiska effekten avtar inom de första månaderna. Den blodtryckssänkande effekten är liten, ca 4-6 mmHg.

Vi rekommenderar behandling med SGLT2i, i tillägg till RAAS-blockad eller som singelbehandling om RAAS-blockad ej tolereras, på två indikationer:

- A) CKD med eGFR 20-45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (oavsett förekomst av albuminuri)
- B) CKD med eGFR 45-90 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> med samtidigt albuminuri AKI > 22,6 g/mol eller typ 2 diabetes. [1-3]

För patienter med kort förväntad livslängd, allmänt sköra patienter och där riskerna bedöms överstiga nyttan avråds från SGLT2i-behandling.

På indikation CKD kan SGLT2i nyinsättas ned till ett eGFR 20 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> [4] och om vältolererat behållas ned till dialys. Precis som vid nyinsättning av RAASi förväntas en intial eGFR-minskning, vilken i studierna har legat på ca 4-5 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. Risken för hyperkalemi var något lägre än placebo. Vi rekommenderar kontroll av eGFR och elektrolyter efter 10-14 dagar hos CKD-patienter.

### Övrig albuminurisänkande behandling

Kerendia (finerenone), en icke steroid mineralkortikoidreceptorantagonist (MRA), kan övervägas i tillägg till RAASi och/eller SGLT2i vid CKD (med eGFR  $\geq$  25) och typ 2-diabetes med samtidig albuminuri. Kerendia har som tilläggsbehandling visat på minskad CKD-progress, ca 30 % albuminuri-reduktion samt minskad risk för kardiovaskulära händelser. Behandling initieras vid kalium  $<$  4,8 mmol/L, kontroll av kaliumvärde bör genomföras inom 2-3 veckor samt viktigt med regelbunden kaliumkontroll därefter.

### Hypertoni

Hypertoni är både en orsak till och en komplikation av kronisk njursvikt. Hypertonibehandling minskar risken för kardiovaskulära komplikationer och död, CKD-progress samt albuminuri oavsett diabetesstatus. Vi rekommenderar ett målblodtryck på  $<$  130/80 för de flesta patienter med CKD som tolererar detta. Rekommendationen är starkast för de med albuminuri  $>$  30 g/mol samt de med kardiovaskulär samsjuklighet (diabetes, stroke/TIA, hjärtsvikt, kranskärlsjukdom). **I frånvaro av albuminuri och låg kardiovaskulär samjuklighet hos äldre kan ett blodtrycksmål  $<$  140/80 accepteras.**

I första hand rekommenderas RAASi pga minskad hyperfiltration och minskad albuminuri, men samtliga preparat därutöver kan användas. Ytterst viktigt att informera om uppehåll med RAASi vid risk för intorkning. Oftast krävs flera preparat i takt med progress av njursjukdomen. Viss försiktighet med fasta kombinationer vid nysättning rekommenderas, framförallt i upptitreringsfas, pga svårigheter med dosanpassning/titrering.

Dubbel RAASi har ingen evidens för nytta och är endast förknippat med fler komplikationer.

### Kardiovaskulär riskprevention lipider

CKD är en väletablerad riskfaktor för hjärt- och kärlsjukdom. CKD ensamt, i frånvaro av kardiovaskulär sjukdom, bedöms vid eGFR 30-59 utgöra en "Hög risk" och vid eGFR  $<$  30 en "Mycket hög risk" för kardiovaskulär sjukdom.

Vi rekommenderar lipidsänkande behandling med statiner vid CKD stadium 3-5 och ålder över 50 år. Vid ålder  $<$  50 år krävs ytterligare kardiovaskulär riskfaktor för statinbehandling.

Då CKD-patienter (framförallt eGFR  $<$  60) har en högre förekomst av bieffekter av lipidsänkande behandling rekommenderas måttliga doser av statiner. Exempelvis Atorvastatin 20 mg, Rosuvastatin 10 mg, samt ev tillägg av Ezetimib/PCSK9-hämmare.

Se avsnitt Medel som påverkar serumlipidnivåerna i kapitel Hjärta-kärl.

## Diabetes typ 2 och CKD

Vi rekommenderar blodsockersänkande behandling vid typ 2-diabetes och CKD med metformin och SGLT2i som bas. Vid inadekvat glukoskontroll av metformin och SGLT2i, eller vid eGFR < 30 där metformin är kontraindicerad rekommenderas GLP1-RA med påvisad kardiovaskulär riskreduktion. Andra möjliga alternativ för blodsockersänkning är DDP4-hämmare, repaglinid eller insulin.

Se avsnitt Diabetes under kapitel Endokrinologi.

Betänk att CKD-patienter har en högre risk för hypoglykemiska komplikationer, bl a pga mindre insulinclearance via njurarna, varför insulin doserna kan behöva justeras. Eftersträva därför ett individualiserat HbA<sub>1c</sub>-mål med hypoglykemirisk i åtanke framförallt vid insulinbehandling.

## Njursviktsrelaterade komplikationer

### Renal Anemi

Renal anemi vid CKD utvecklas i regel inte förrän eGFR < 30 och orsakas av nedsatt erythropoetin (EPO)-produktion och nedreglering av hypoxia-inducible factor (HIF). Renal anemi är normocytär och normokrom men har för övrigt inga tydligt definierade labbavvikelser.

Behandling övervägs vid ett bestående Hb < 100 g/L (100-110 vid symtomatisk angina) och eventuell insättning av läkemedel i samråd med njurspecialist, som även kan vara behjälplig rörande fortsatt rekommendationer om uppföljning.

Innan eventuell behandling med Erythropoesstimulerande läkemedel (ESL) bör:

- A.** Annan orsak än EPO-brist till anemi uteslutas.
- B.** Järnsubstitution provas vid ferritin < 100 µg/L eller transferrinmättnad < 20 %. I första hand iv då peroralt järn har sämre upptag vid CKD.
- C.** Hypertoni samt hjärtsvikt vara välbehandlade. Detta då behandling med ESL kan försämra dessa tillstånd.

Behandling med ESL syftar endast till att öka livskvalitet, genom ökad fysisk och psykisk prestationsförmåga samt minska transfusionsbehov. ESL-behandling minskar ej mortalitet, tvärtom har höga kumulativa ESL-drivna Hb-värden visat på en ökad risk för kardiovaskulär morbiditet samt mortalitet (hypertoni, hjärtinfarkt, stroke samt hospitalisering för hjärtsvikt).

### Generella behandlingsprinciper ESL

Vid symptomatisk renal anemi där järnsubstitution prövats kan ESL-behandling insättas. Vi rekommenderar **Eporatio (epoeitin teta) förfyllda sprutor** som ges som subkutan injektion. Generellt så brukar man dela in behandlingen i en korrektionsfas (där ökning av Hb < 10 g/L/månad eftersträvas) samt **underhållsfas** med ett stabilt **Hb målintervall 100-120 g/L**. En startdos Eporatio ligger oftast kring 3000-5000E/v. Fullgoda järnreserver är en förutsättning för god effekt av ESL behandling (förslagsvis eftersträva ferritin 200-500 µg/L samt transferrinmättnad 20-30 %).

I särskilda fall för att underlätta administrering finns även två andra preparat *Aranesp (darbopoetin) förfyllda sprutor* med längre doseringsintervall samt HIF-inhibitor Evrenzo (roxadustat) som är ett peroralt alternativ som doseras tre gånger/v.

### Hyperkalemi

Hyperkalemi är vanligt förekommande vid avancerad njursvikt och ökar risken för allvarliga kammarytmier. Det uppkommer oftast till följd av samtidig behandling med RAASi eller MRA. Kaliumsänkande behandling bör insättas - med samtida kostråd - vid P-kalium  $\geq 5.5$  mmol/L. Vid insättning av kaliumhöjande läkemedel hos patient med P-kalium på 5-5,5 mmol/L bör kaliumsänkande läkemedel sättas in samtidigt. Målvärde är ett stabilt kaliumvärde < 5,5 mmol/L.

Kostråd: Undvika ört-/mineralsalter exempelvis Seltin. Minska intaget av avokado, bananer, choklad, fruktjuice, potatis och tomatpuré. Exempelvis innehåller en banan lika mycket kalium som en tablett Kaleorid. Begränsa fruktintag till två frukter/dag. Det finns oftast utrymme för ca 2 dl mjölk, fil eller yoghurt/dag. Kalium är vattenlösligt och påverkas av tillagningsmetoden. Skala, blötlägg och häll av kokvatten vid tillredning av potatis/rotfrukter. Överväg dietistremiss till njurmedicinska kliniken.

Till övervätskade patienter med hyperkalemi kan ökad dos loopdiuretika, som är kaliumsänkande, övervägas. Kontrollera och korriger eventuella förekomst av samtidig metabol acidosis. Vi rekommenderar kontroll av elektrolytstatus efter insättning/ökning av RAASi eller MRA, se ovan.

Polystyrel sulfonat

**Resonium**  
pulver

Jonbytare i pulverform (sandig konsistens) ges peroralt och används vid behandling av kronisk hyperkalemi. Dosering 15 gram (= 1 medföljande skopa) i doseringsintervallet 2-5 gånger/vecka. Oftast räcker 1 dos 2-3 gånger i veckan

initialt. Intag ska separeras från andra perorala läkemedel. Polystyrel-sulfonat (**Resonium**) verkar genom jonbidning av kalium i mag- och tarmkanalen och effekten kan därför fördröjas med 1-2 dagar. Eftersträva ett stabilt kaliumvärde under 5,5 mmol/L. Vid hyperkalemi > 6 mmol/L rekommenderas alltid tillfälligt uppehåll med RAASi/MRA samt att andra akuta åtgärder vidtas.

Alternativpreparat i form av *Lokelma pulver (natriumzirkoniumcyklosilikat)* och *Veltassa pulver (patiomer)* finns, men rekommenderas endast till patienter som ej tolererat **Resonium**. Detta pga höga kostnader för *Lokelma* och *Veltassa*.

### Vätskeretention vid CKD

I takt med njurfunktionsförlust ökar salt- och vätskeretentionstendens (oftast vid CKD 3-5), vilket kan orsaka högt blodtryck samt ödem. All hypervolemibehandling bygger på en bas av minskat saltintag (< 5 g bordssalt = 3 g natrium) och vätskerestriktion. Vid fortsatt behov av urvätskning/blodtrycks kontroll kan diuretika övervägas.

Tiaziderna (hydroklortiazid, bendroflumetiazid) kan användas ner till eGFR ca 30 ml/min, men har ingen säkerställd effekt under denna nivå. Därför rekommenderas ej nyinsättning av tiazid-diuretika från CKD 4 och vi rekommenderar då loopdiuretika som har god effekt ända ner till dialys.

Starta med **Furosemid tablett** i adekvata doser och justera dosen utifrån effekt på ödem/blodtryck. Notera att dosen och antalet doseringstillfällen behöver ökas i takt med försämrad njurfunktion, ibland upp mot 500-1000 mg/dag vid terminal njursvikt. Retardberedningar (Lasix retard) rekommenderas generellt ej vid eGFR < 30 pga låga toppkoncentrationer.

Viktigt att eventuella dosförändringar och ödem följs upp för att undvika pre-renal njurskada samt att lägsta effektiva dos av diuretika används. Förskriv gärna vid behovsdos, och vi rekommenderar en patientstyrd viktbase-rad dosering. Exempelvis grunddos **Furosemid tablett** 40 mg 1x1 som vid viktuppgång över 2 kg ökas till två tabletter. Patienten bör informeras om att sänka dosen vid uppnådd effekt samt att göra tillfälligt uppehåll vid risk för intorkning.

Vid otillräcklig effekt av diuretika trots adekvata furosemiddoser kan metolazon (Metolazon) tablett 5 mg i doseringsintervallet 0,5-1 tablett 2-3 gånger/vecka övervägas dock med klinisk kontroll av vätskebalans samt elektrolytkontroll pga hög risk för elektrolytrubbningar.

### Metabol acidosis

Renal metabol acidosis förekommer framförallt vid CKD 4-5 pga njurens progressiva oförmåga att utsöndra syra i urinen. Metabol acidosis bidrar till demineralisering av ben, CKD-progress och ökad muskelnedbrytning. Den

metabola acidosen kan förstärkas av behandling med karbanhydrashämmare i tablettform, exempelvis peroral Diamox.

Natriumbikarbonatsubstitution (**Natriumbikarbonat tablett 1 g**) startas vanligen i dosen 1-2 tabletter dagligen med upptitrering utifrån standardbikarbonatsvar med mål standardbikarbonat > 22-26 mmol/L. Tabletterna är stora men kan med fördel delas eller krossas.

### D-vitaminbrist samt sekundär hyperparatyreoidism

Vid eGFR < 60 ses initialt ett långsamt stigande PTH-värde över normalvärdet, vilket påverkar benmineraliseringen samt ger en ökad risk för hjärtkärlsjukdom. Den sekundära hyperparatyreoidismen orsakas av flera faktorer i kombination; stigande fosfatvärden, minskat aktivt D-vitamin (calcitriol), samt minskat kalkupptag via tarmen. Målet är att eftersträva normala värden av kalk, fosfat, D-vitamin och ALP samt att minska effekterna av sekundär PTH-stegring.

Behandling av D-vitaminbrist kan sänka PTH-nivåerna, även om inga randomiserade studier har påvisat effekt på hjärtkärlsjukdom.

Korrigera eventuell D-vitaminbrist med **Divisun/Benferol tablett** (kolecalciferol). Eventuellt kan kalk-/D-vitaminsubstitution med **tablett Kalcipos-D** ges vid samtidig hypokalcemi. Vid adekvata D-vitamnivåer och kvarstående PTH-stegring skickas remiss till njurspecialist för ställningstagande till behandling med aktivt D-vitamin (exempelvis alfakalcidol).

### Hyperfosfatemi

I takt med en progredierande njursvikt, oftast kring CKD 4-5, kan ett långsamt stigande fosfat ses vilket ökar den kardiovaskulära sjukligheten samt kan bidra till hypokalcemi via utfällning i kärl. Hyperfosfatemi hos CKD-patienter orsakas av en oförmåga att utsöndra fosfat via njurarna.

Primära behandlingsmålet är att:

- 1) minska mängden tillfört fosfat genom kostråd.
- 2) minska upptaget av fosfat från tarmen via fosfatbindare. Fosfatbindare delas in i kalkinnehållande, (Kalcipos/Calcitugg) som med fördel ges vid samtidig hypokalcemi/normokalcemi och icke kalkinnehållande (Sevelamer, Fosrenol, Velphoro). För att fosfatsänkare ska fungera måste de intas vid måltid.