

# Njursvikt – utredning i primärvård



Maria Tydén, specialistläkare njurmedicin och infektionsmedicin.  
Njurmottagningen, Västmanlands sjukhus Västerås.

Skriv frågor i chatten.



# Disposition

- Njurmottagningen Västerås.
- Njurfysiologi – eller varför är detta kroppens mest finurliga och eleganta organ 😊
- Symtom på njursvikt.
- Hur tolka u-sticka och labb, när remittera och hur brådskande?
- Vad vill njurkonsulten veta?
- Fallpresentationer – genomgång av diagnoser, mest fokus på det som sköts via primärvård.
- Frågestund.

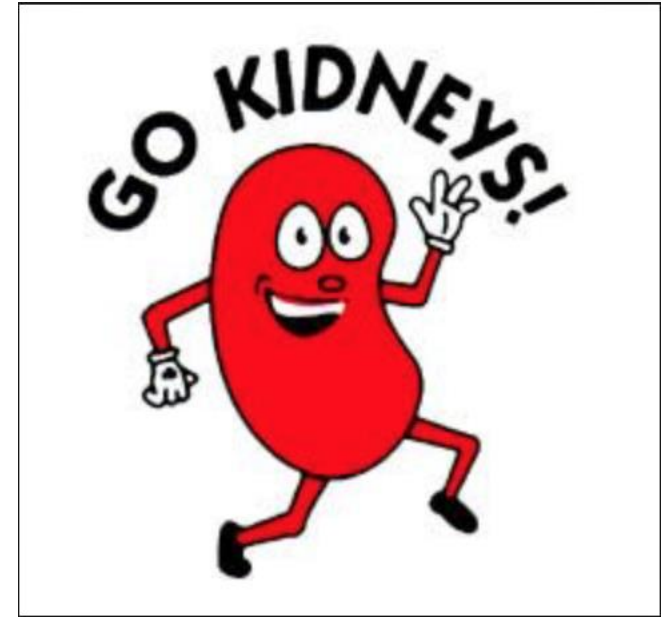
# Njursektionen Västerås

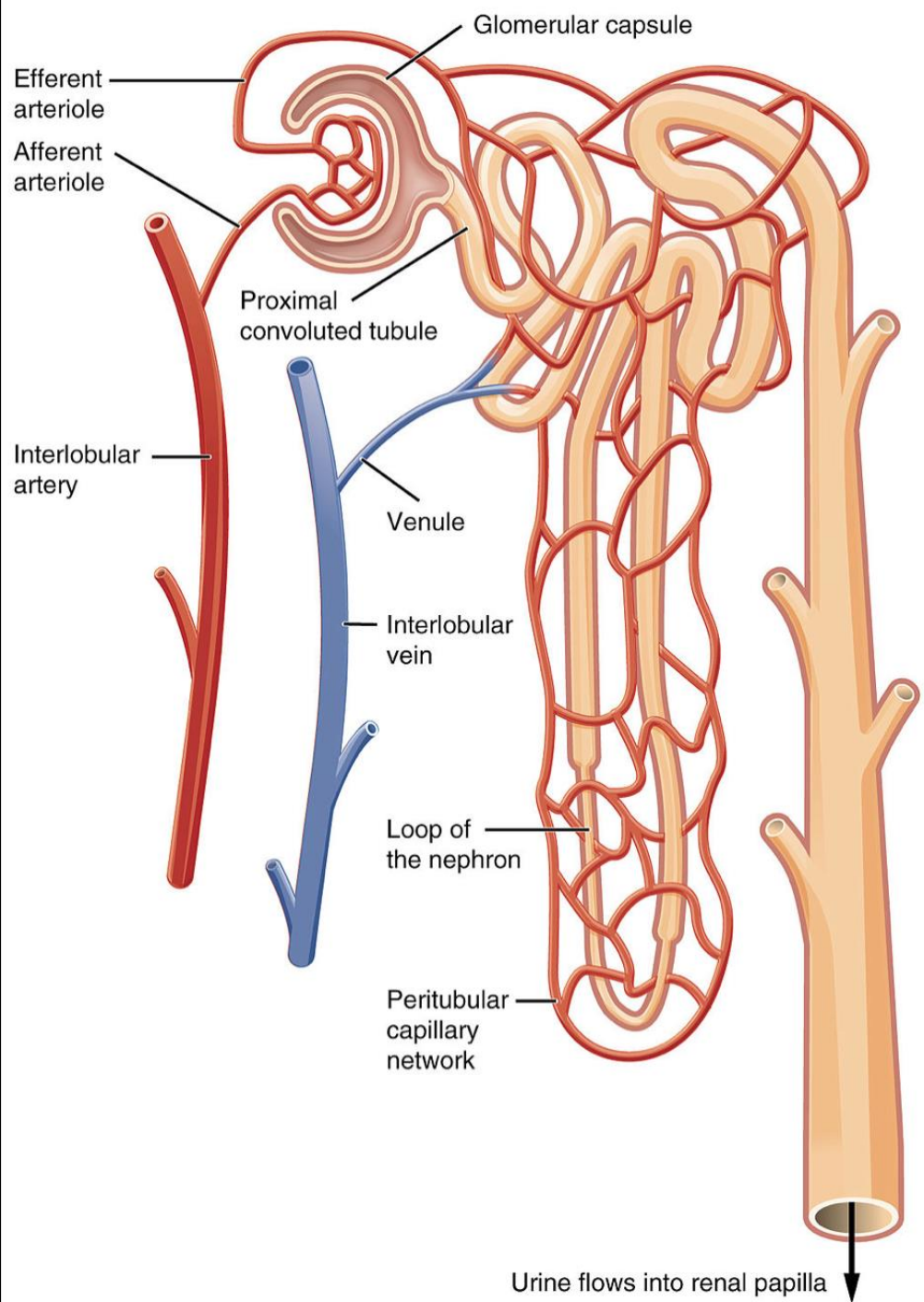
- 74 pat i hemodialys (+ 30 Köping). 4-5 h x 3-5 ggr/v.
- 30 pat i peritonealdialys. Ssk-besök var 6e vecka, läkarbesök var 12e vecka.
- 170 njurtransplanterade, varav 10st njure + pancreas (+11 transplanterade i Köping). Besök 2 ggr/vecka – var 8e månad.
- Ca 550 pat med varierande grad av njursvikt, följs via njurmottagningen från 1-4ggr/år.
- Njursvikts- och transplantationssköterskor, dialyssköterskor, undersköterskor, läkarsekreterare, fysioterapeut, arbetsterapeut, kurator, dietist.



# En snabb fysiologilektion...

- Njurarna reglerar:
- Saltbalans.
- Vätskebalans
- Blodtryck – RAAS, sympatiska nervsystemet.
- Hormoner: Erytropoetin, Renin.
- Syra-bas balans.
- Bensomsättning (D-vitamin, kalk, fosfat).
- Efter denna genomgång kommer ni förstå varför vi har sjukvårdens längsta läkemedelslistor....

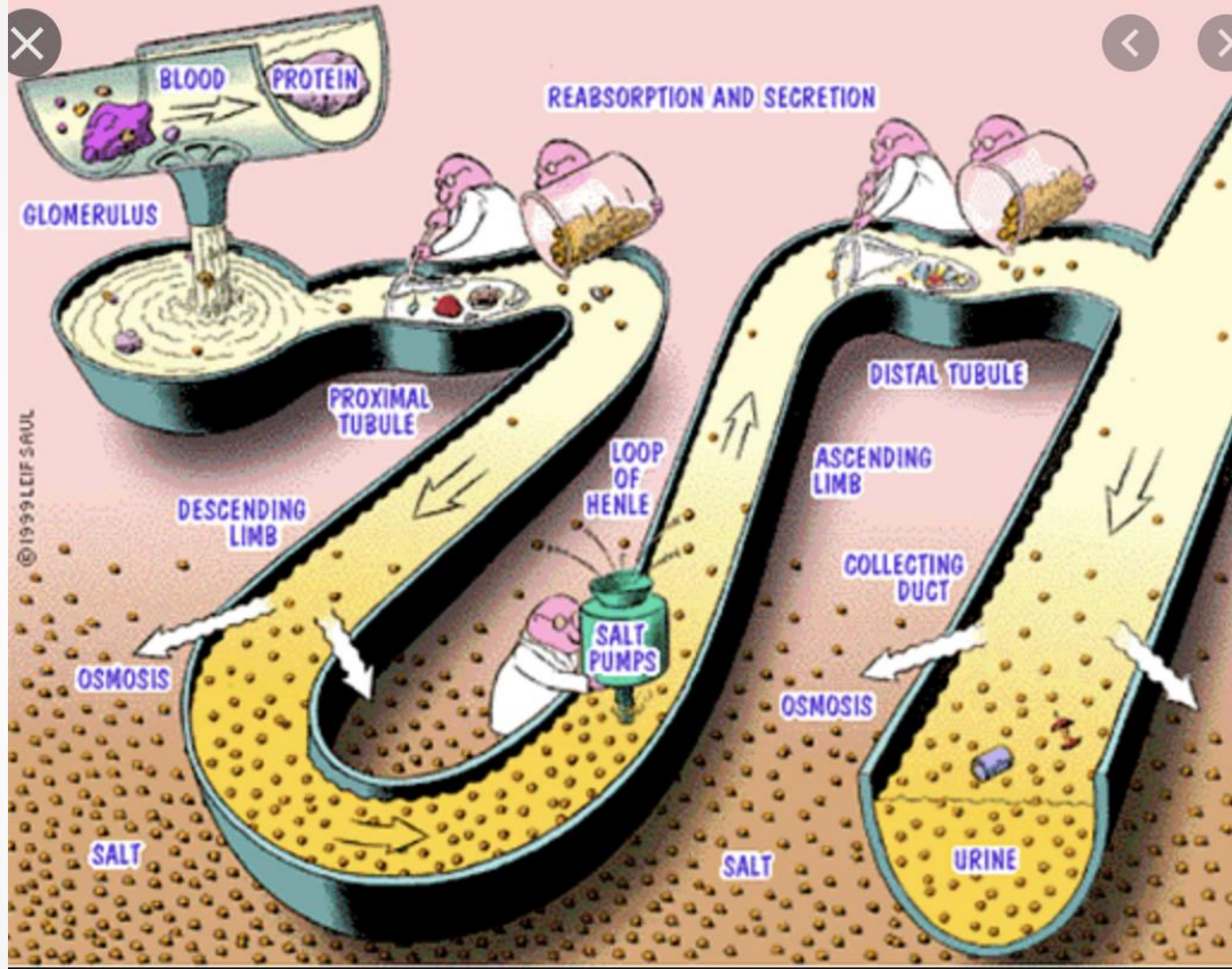




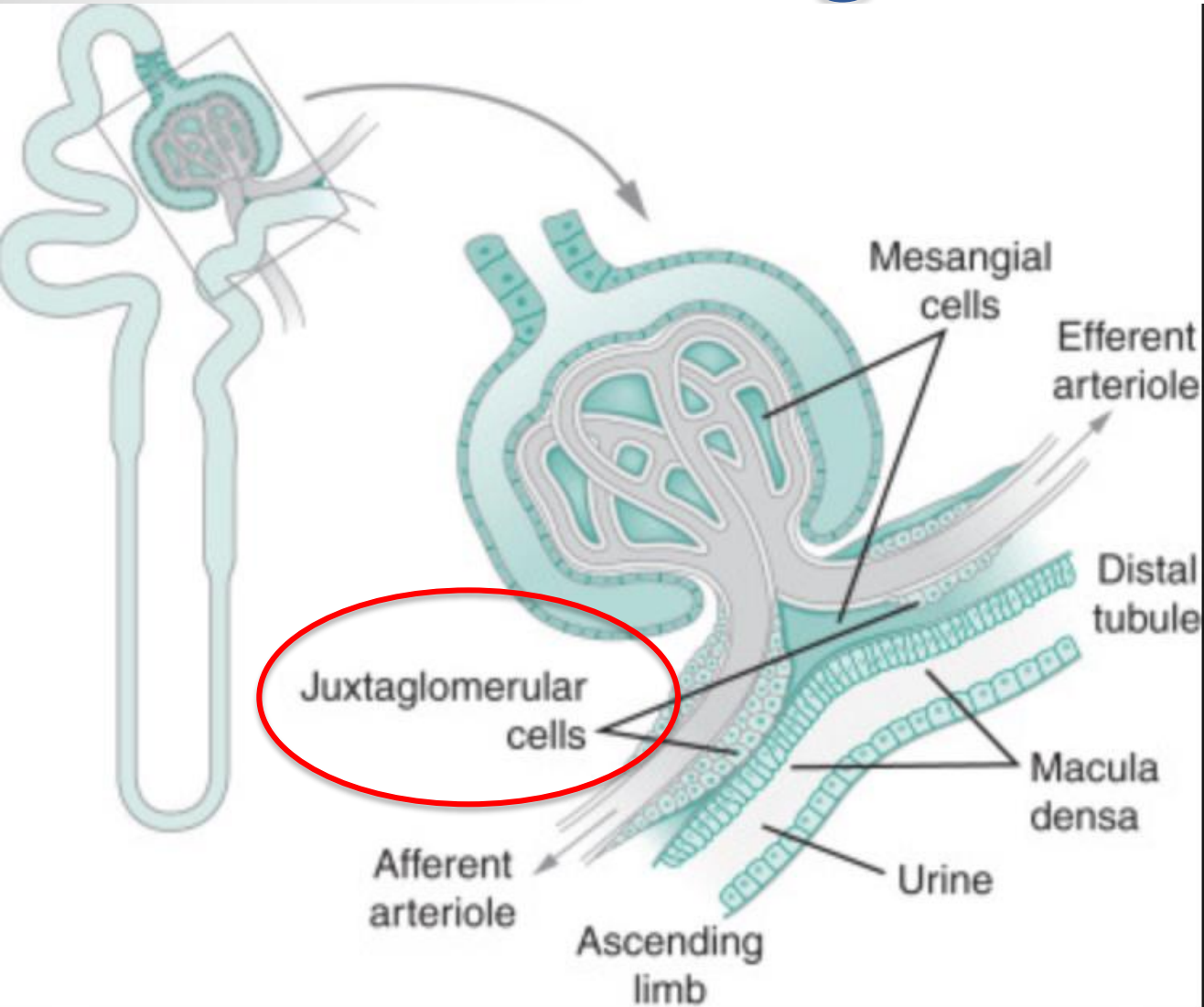
# nder i nefronet?

- 1) Glomerulär filtration → blod till primärurin, 180L/dygn, 20% av cardiac output
- 2) Tubulär reabsorption → H<sub>2</sub>O, glukos, aminosyror, N, K, HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>
- 3) Tubulär sekretion → K<sup>+</sup>, H<sup>+</sup>, läkemedel, kreatinin





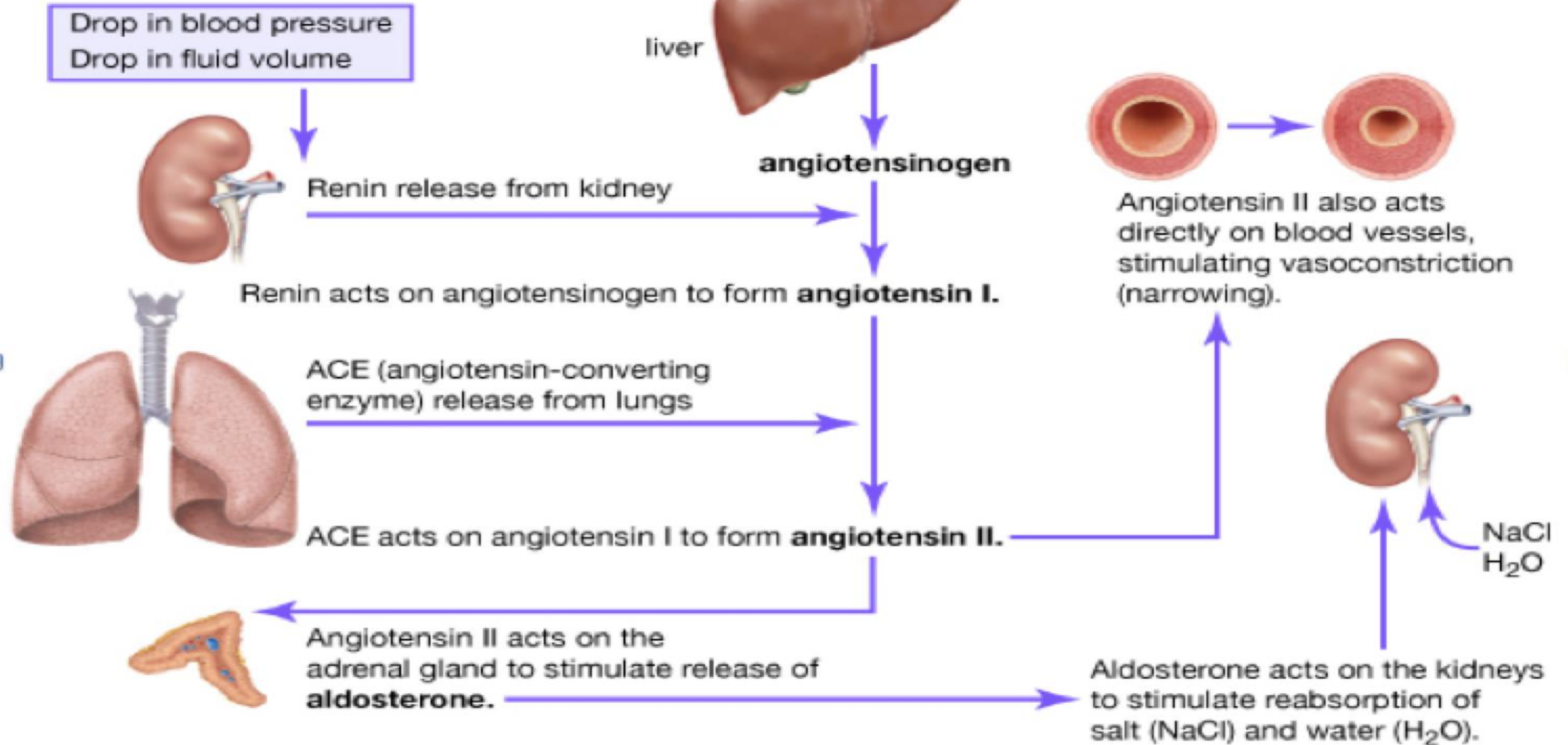
# Hur regleras blodtrycket?

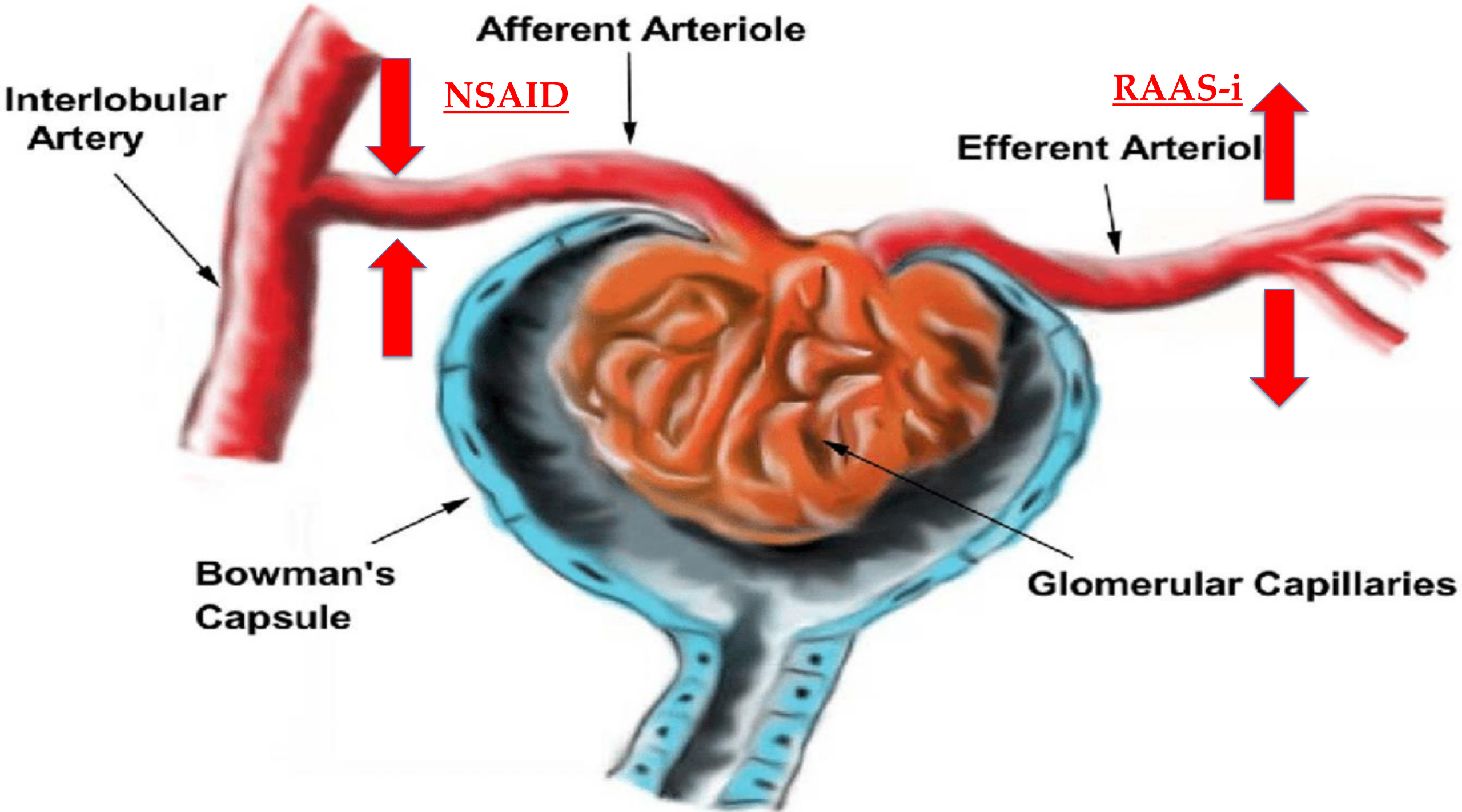


- 1) Minskad mängd Na i primärurinen, dvs minskad volym → detekteras av cellerna i macula densa → stimulerar juxtaglomerulära celler till reninfrisättning
- 2) Lågt tryck i afferenta arteriole, dvs minskat blodtryck → stimulerar juxtaglomerulära celler till frisättning av renin.



## Renin-angiotensin system





# Blodtryck

- Njurarna reglerar blodtrycket genom RAAS, sympatiska nervsystemet.
- Njursviktspat får högt blodtryck pga:
- Övervätskning – kolla alltid ödem, vikt, dyspné.
- Sympatikusöveraktivitet.
- RAAS-aktivering
- Arterioskleros
- Ökad vasokonstriktion genom utsöndring av endotelin och minskad vasodilatation genom minskning av NO (kväveoxid).



# Renal anemi

- Njurarna producerar erytropoetin → minskad produktion vid eGFR < (45)30 ml/min.
- Njursviktare har ofta järnbrist
  - Funktionell järnbrist → mismatch mellan tillgång och behov av järn. Kan uppkomma vid inflammation → hepcidin blockerar frisättning av lagrat järn till transferrin (transportprotein). Höga doser av erytropoetinstimulerande läkemedel (ESA) → benmärgen tillverkar RBC snabbare än transferrin kan leverera järnet.
  - Minskat upptag av järn från tarmen, pga ökad mängd hepcidin. Iv järn oftast bättre effekt.
- Kortare överlevnad av RBC pga mikrovaskulär sjukdom (diabetes, hypertoni).
- Målvärde Hb 100-115. Behandling: Iv järn, erytropoetin (Aranesp, Eporatio).

# Varför inte eftersträva "normalt" Hb?

- Ingen ökning av livskvalitet.
- Däremot ökning av kardiovaskulära händelser.
- Höga doser erytropoetin bidrar till hypertoni.

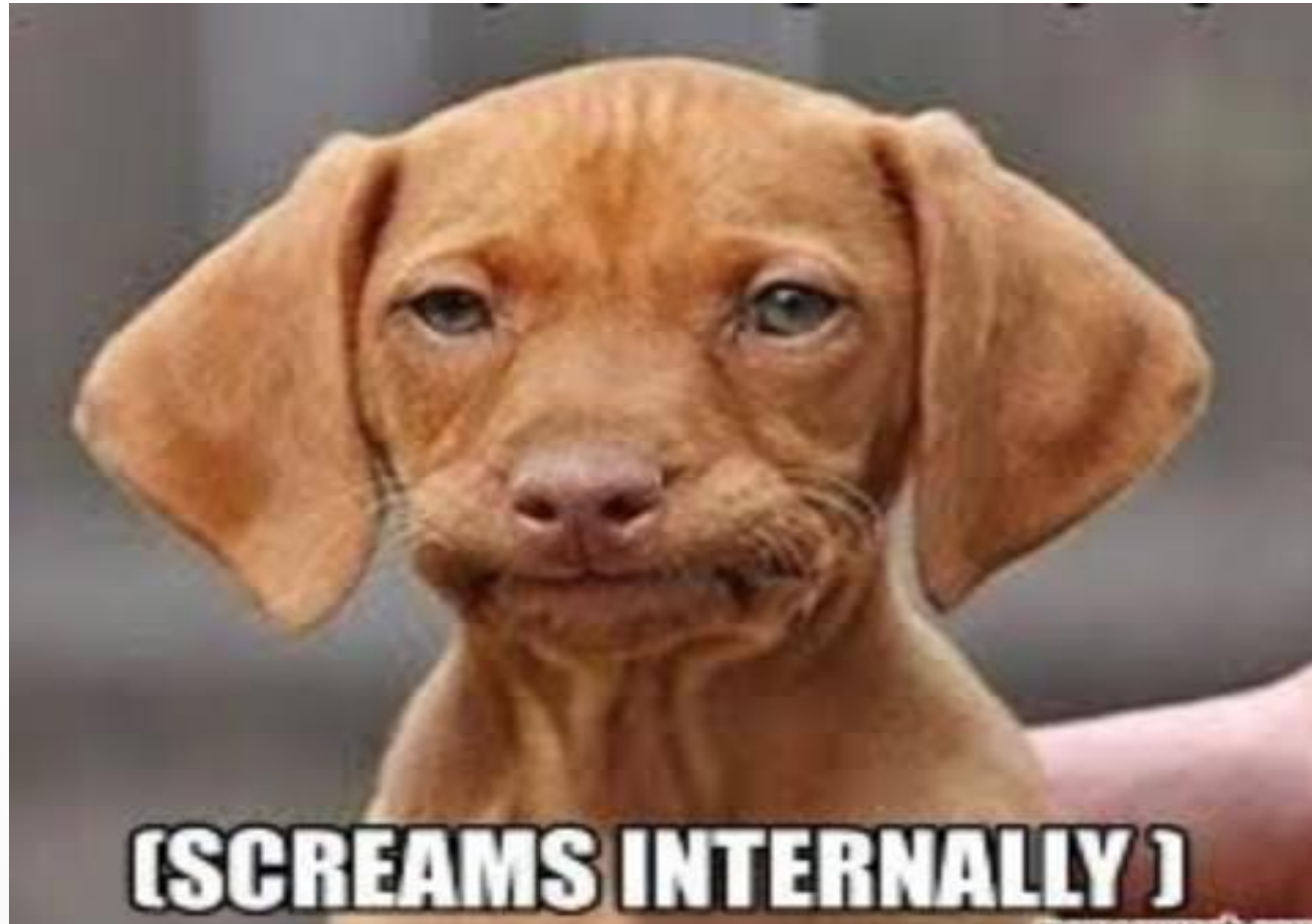
# Renal acidosis

- Minskat antal fungerande nefron → varje nefron får utsöndra mer ammonium ( $\text{NH}_4^+$ ). När  $\text{eGFR} < 40 \text{ ml/min}$  så minskar den ammoniumutsöndrande förmågan → detta leder till ökad ansamling av  $\text{H}^+$  → pH sjunker.
- Oförmåga att filtrera och utsöndra fosfat. Fosfat = svag syra.
- Ökad ansamling av syra → ökad buffring via  $\text{HCO}_3^-$  → lågt  $\text{HCO}_3^-$ .
- Målvärde S-bikarbonat  $> 20$ . Behandlas med T Natriumbikarbonat.
- Varför är renal acidosis dåligt? → osteopeni (buffrar syra i ben), katabolism, inflammation, hypotension, sjukdomskänsla, risk för hjärtsvikt (minskad N/K-ATPas aktivitet i myokard), enzymdysfunktion...



# D-vitamin, kalk, fosfat, PTH

- Suck, hur var det nu igen...



Sun  
Ultraviolet B

Skin  
Vitamin D<sub>3</sub>

Vitamin D

Diet: fortification/supplementation  
vitamin D<sub>2</sub> or vitamin D<sub>3</sub>

Vitamin D<sub>2</sub> = ergocalciferol  
Vitamin D<sub>3</sub> = cholecalciferol



Liver



Kidney

25(OH)D

1,25(OH)<sub>2</sub>D

Aktivt D-vit

Inaktivt D-vit



Bone  
↑ Ca mobilization



Intestine  
↑ Ca absorption



Parathyroid glands  
↓ PTH secretion

Thacher T D , Clarke B L Mayo Clin Proc. 2011;86:50-60

MAYO CLINIC

Mayo Clinic  
Proceedings

- Njursvikt → minskad mängd aktivt D-vitamin → hypocalcemi → PTH ↑



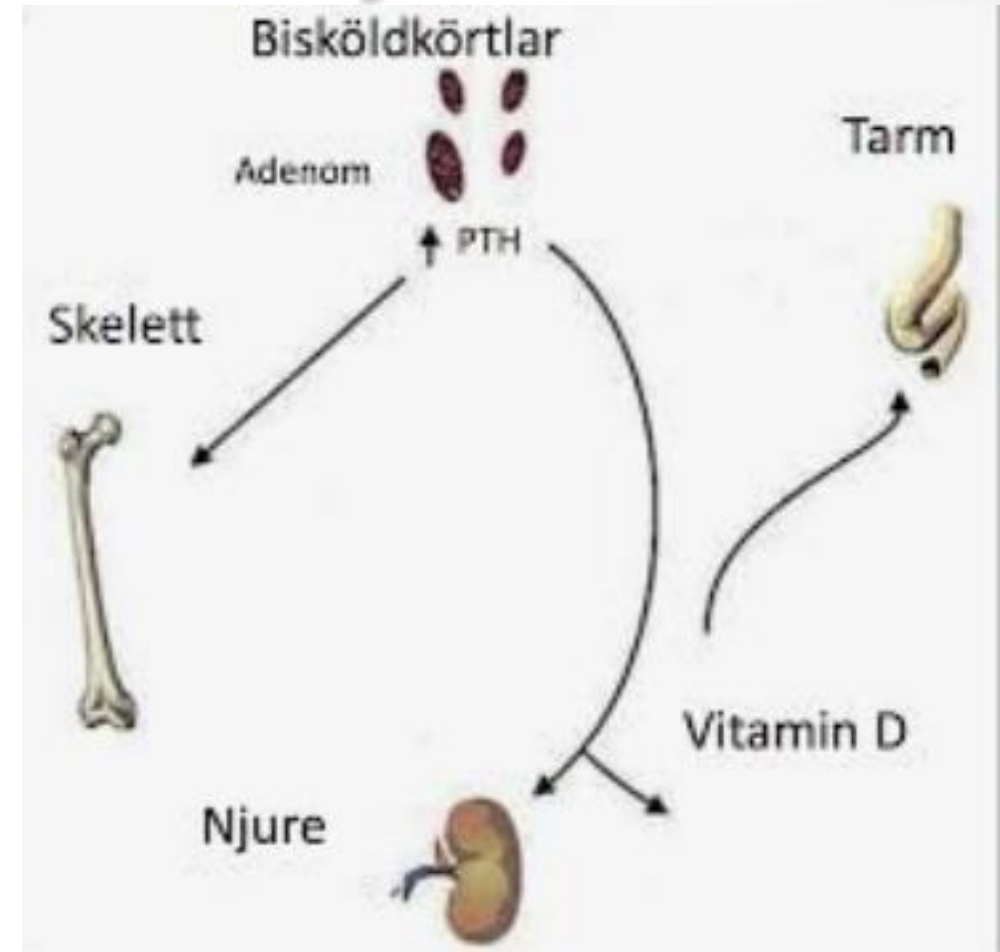
# Hyperfosfatemi

- Fosfat filtreras och utsöndras via njurarna.
- Minskad filtrationsförmåga → mer fosfat blir kvar i blodet → hyperfosfatemi.
- Fosfat + Calcium bildar komplex → vaskulär calcifiering → en av flera anledningar till att pat med njursvikt har ökad kardiovaskulär risk.

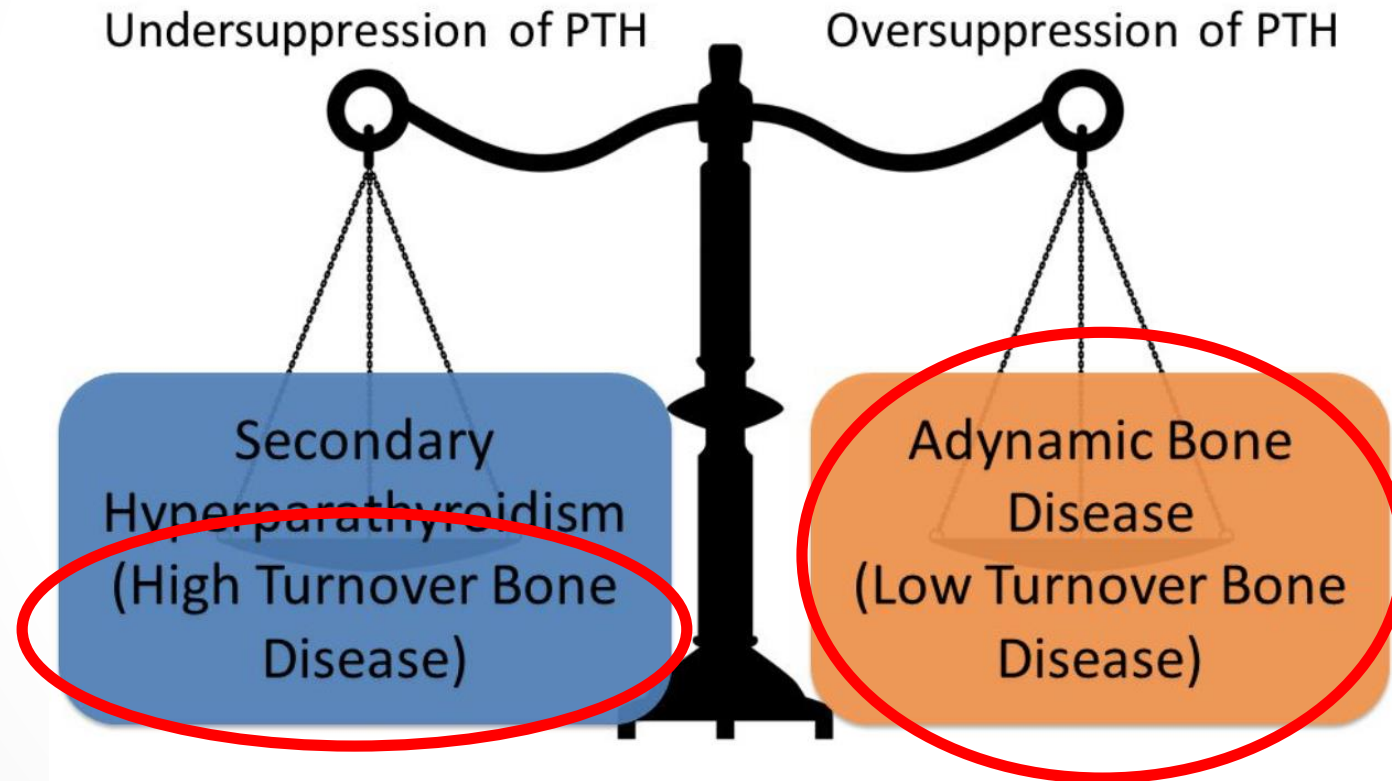


# Sekundär hyperparathyroidism

- PTH stiger.
- Målvärde njursvikt: 2-5ggr övre normalgräns
- Motverkas genom fosfatreducerad kost, fosfatbindare.
- Inaktivt D-vit (Divisun, Benferol)
- Aktivt D-vitamin (Alfacalcidol)
- Calcimimetika (CDK5d)
- Parathyroideakirurgi (vid tertiär hyperparathyroidism)



# Varför PTH 2-5ggr övre ref?

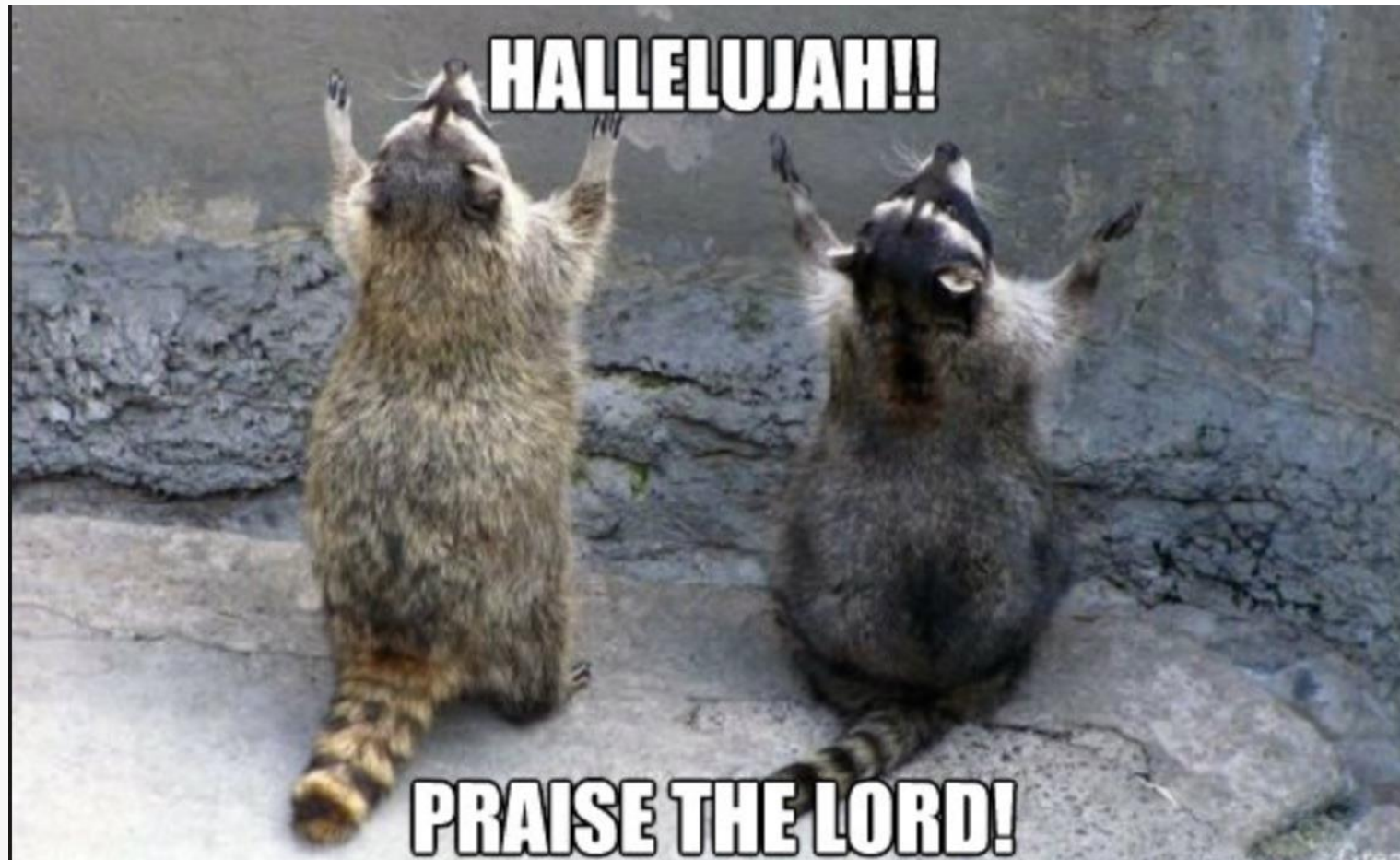


# Polyfarmaci

- Ofta 2-4 st antihypertensiva farmaka, ibland ännu fler...
- Aktivt/inaktivt D-vitamin.
- Fosfatbindare (Sevelamer, Fosrenol (Calcitugg))
- Järn (Ferinject, Venofer)
- Erytropoetinstimulerande läkemedel (Aranesp, Eporatio).
- Natriumbikarbonat.
- Resonium (Lokelma, Patrinomer).
- + diabetesläkemedel, immundämpande....



# SLUT PÅ FYSIOLOGILEKTIONEN...



# Chronic kidney disease (CKD)

Stadie	Beskrivning	GFR (ytnorm mL/min)	
-*	Ökad risk med riskfaktorer för kronisk njursjukdom	>90	
1.	Njursjukdom med normal njurfunktion	>90	
2.	Mild, asymtomatisk njursvikt	60 - 89	s-kreatinin ofta normal - lätt förhöjd
3.	Måttlig njursvikt	30 - 59	Lätt stegring av s-kreatinin (<150). Lätta rubbningar; vattenelektrolytbalansen, renal anemi, sekundär hyperpara, uratökning, lätt ökning s-urea
4.	Avancerad njursvikt, symtomgivande	15 - 29	Uremiska symptom (trötthet, aptitlöshet, klåda, illamående). Salt-vattenretention, metabolisk acidosis, renal anemi, hyperkalemi
5.	Terminal njursvikt	<15	Potentiellt livshotande tillstånd, påtagliga uremiska symptom

Duration >3 mån.

# Vad fråga din njursviktande pat?

## Vad kolla efter i labblista, journal?

- Tidigare tecken på njursvikt – kreatinin historiskt? **Graf är illustrativt.**
- Hematuri, proteinuri? Asymtomatiskt/symtomatisk.
- Diabetes? När debut? Retinopati (mikrovaskulär skada)? **Ögonjournal.**
- Hypertoni? När debut, välreglerat?
- Autoimmuna sjukdomar? Systemsymtom?
- Infektioner, fr.a. urinvägsinfektioner?
- GI-symtom som tecken till dehydrering (exv höga stomiflöden)?
- Nefrotoxiska mediciner – NSAID? Aminoglykosider? Naturpreparat? Droger?
- Heriditet – ngn släktning som går på njurmottagning, dialys?
- Nya mediciner? Ändringar? Exv PPI kan ge interstitiell nefrit.
- Rökning?

# Njursvikt "den tysta sjukdomen"

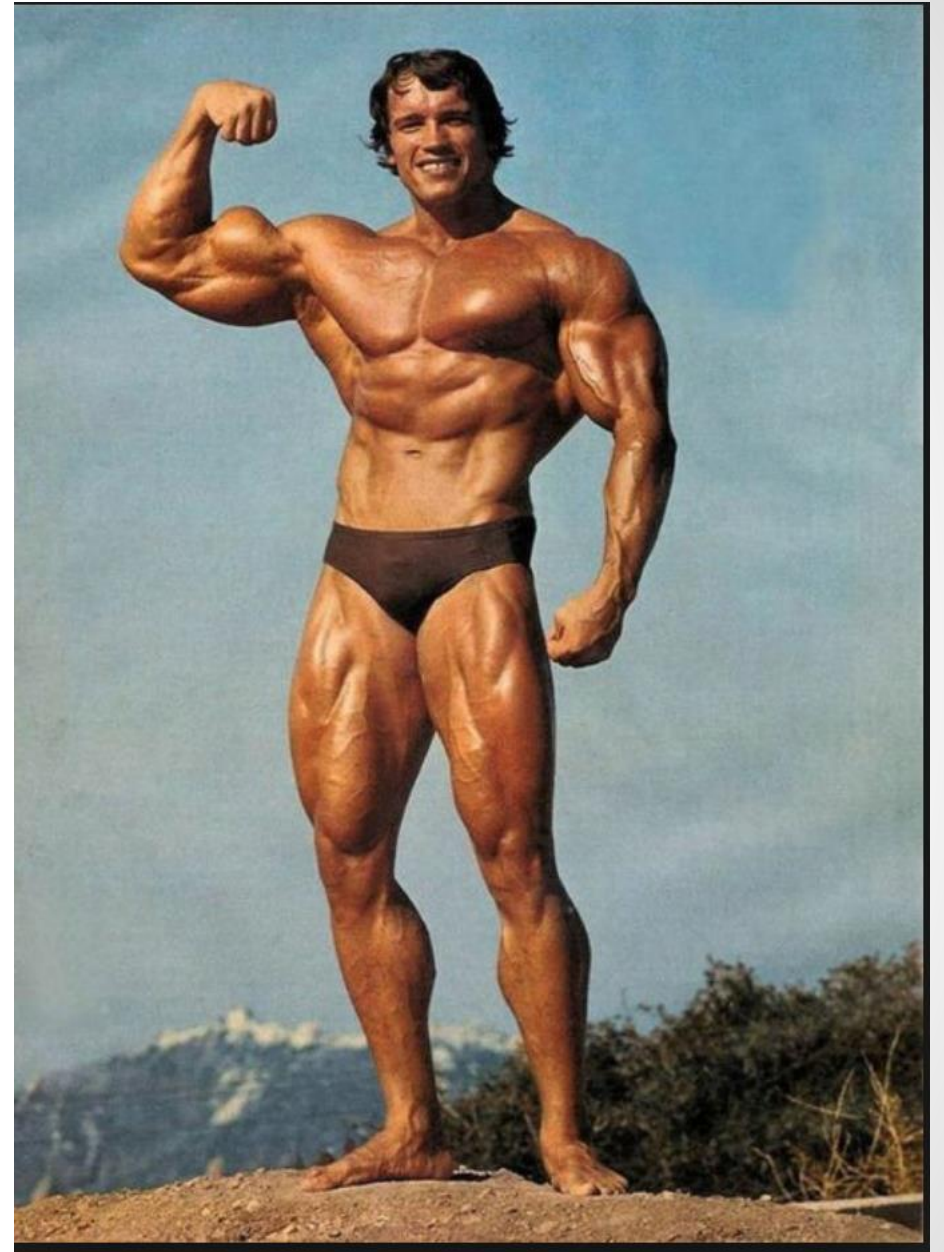
- Få symtom eGFR >20.
- Avvikande blodprover – högt urea, kreatinin, darrangerade elyter, lågt Hb.
- Urinanalyser– mikroskopisk hematuri, albuminuri.
- Nyttillkommen hypertension
- Ödem
- Ospecifika symtom (uremi)– illamående, kräkning, sjukdomskänsla, trötthet, frusenhet, klåda.
- Systemiska symtom relaterade till autoimmun sjukdom exv. leder, muskler, ögon, öron, tarm och hud.



# Utredning i primärvård.

- Njurfunktionen bör mätas med GFR (glomerulär filtrationshastighet), normalt 90-140 ml/min. eGFR baserat på kreatinin är tillräckligt i de flesta fall, men cystatin-C kan också användas.
- [egfr.se](http://egfr.se). Obs! Använd absolut eGFR till väldigt små och väldigt stora personer.

Relatera alltid krea till kroppsvikt,  
muskelmassa! Krea 98.



- **Kreatininstegring som är nyupptäckt eller nytillkommen:**

- 1) Uteslut residualurin. Ultraljud njurar (hydronefros, storlek)

- 2) Stigande kreatinin/sjunkande eGRF i kombination med albuminuri och hematuri skall föranleda snar telefonkontakt med njurkonsult.

- **Kronisk njursvikt:**

Känd kronisk njursvikt remitteras vid eGFR <30ml/min.

- 1) Beställ ulj njurar (hydronefros, storlek).

- 2) Prover: Blodstatus, CRP, Na, K, kreatinin, urea, Ca, albumin, urinsticka, u-albumin/kreatinin-kvot

- 3) Patient med generell ateroskleros, hypertoni med lindrig albuminuri är ofta nefroskleros och kan skötas i primärvård om stabilt eGFR.



- **Albuminuri:**

- 1) Omkontroll (beroende på kontext!) Kan vara benign/övergående exv feber, infektion, hård träning, ortostatisk proteinuri (protein i dag vs natturin) → oftast <1g/d.
- 2) U-alb/krea-kvot >100 g/mol : Remiss njurmedicin
- 3) U-alb/krea-kvot 30-100 g/mol + systemsjukdom/hematuri/patologiskt njursediment/GFR- sänkning: Remiss njurmedicin
- 4) U-alb/krea-kvot 30-100 g/mol + anamnes/status ua/normalt eGFR/ ej hematuri: Kontroll bltr, GFR, alb/krea-kvot årligen.
- 5) Nefrotiskt syndrom (alb/krea-kvot >300, p-albumin <25, ödem). Telefonkontakt med njurkonsult.

# Varför ogillar nefrologer albuminuri?

- Albuminuri = starkt prediktivt prognostiskt värde vid njursjukdom.
- Ju högre grad av albuminuri, desto större risk för progress av njursjukdom.

# Hematuri?

- Infektion? Omkontroll.
- Systemsjukdom/proteinuri/patologiskt u-sediment/GFR-sänkning:  
Telfonkontakt alt. remiss till njurmedicin.
- Makroskopisk hematuri: Urologisk utredning, cystoskopi/DT-urinvägar.  
Obs! att IgA-nefrit kan debutera med makroskopisk hematuri.
- Isolerad kvarstående mikroskopisk hematuri hos symtomlös pat  
behöver inte utredas vidare, kan vara thin basal membranes.

# Övriga remissorsaker njurmedicin

- Njursvikt med svårreglerat blodtryck.
- Renal anemi där järnbrist uteslutits, för ställningstagande till epo-behandling.
- Gärna telefonkontakt med njurkonsult vid brådskande fall.
- Vardagar kl. 8-16. Mån/ons/fre kl. 16-20. Lör kl. 8-14.



# Vad vill din nefrologkompis veta?

- Komorbiditeter. Om diabetes, hypertoni – Duration? Komplikationer?
- Läkemedel?
- Utveckling av njurfunktionsnedsättning?
- U-sticka, U-albumin/kreatininkvot
- Blodtryck, ödem
- Symtom?

# Fallpresentationer



Kommentera gärna i chatten.

Remisser från primärvård till njurmottagningen 2017-2020.

Vanliga diagnoser → rara fåglar.

# 22-årig, ingenjörstudent på MDH Utbytesstudent från sydöstra Asien.

- Appendektomerad vid 8 åå. Icke-rökare. Dricker öl och vin till helgerna, oftast måttliga mängder.
- Söker VC. Känt sig hängig i ett par veckor. Svullnat i benen, gått upp tre kg i vikt.
- Status: Opåverkad. Afebril. Cor ua. Pulm ua. Bltr 150/95. Underbensödem. BMI 21.
- Hb 115. CRP 5. P-glc 5.5. U-sticka: 3+ prot, 0 för blod , glc, lpk och nitur.
- Vad gör du nu?
- Krea 77. U-ACR 500 g/mol = 5g/d
- Nefrotiskt syndrom!

# Yes! Telefonsamtal till njurkonsult!

- P-albumin 14. Krea 78.
- Blodstatus med leukopeni, DAT-pos hemolys, pos ANA och nDNA. Lågt C3 och C4. Vaskulitscreening neg.
- Diagnosförslag?
- SLE-nefrit.
- Njurbiopsi visar SLE-nefrit WHO klass V B dvs membranös nefropati
- Får immundämpande behandling. Fortsatt behandling via läkare i hemlandet.

# Nefrotiskt syndrom

- Ingen specifik diagnos i sig utan beror på en rad olika sjukdomar exv minimal change disease, glomerulonefrit, amyloidos, SLE, infektioner (hepatit, HIV), diabetesnefropati....
- Albuminuri > 3g/d. Hypoalbuminemi S-albumin <25.
- Ödem pga hypoalbuminemi el natriumretention (två olika hypoteser).
- Hyperkolesterolemi pga förändrad lipidmetabolism.
- Hyperkoagulation pga läckage av bl.a. Antitrombin III, endotel-dysfunktion, trombocyttaggregation.
- +/- kreastegring
- Skall alltid till njurspecialist! Behandla ödem (diuretika, RAAS-i), trombosprofylax, statiner och grundsjukdomen (njurbiopsi för diagnos).



# 65-årig ekonom

- Märkt av vällevnad. Mycket sparsamt med fysisk aktivitet. Rökt mellan 20 och 30 åå.
- Hypertoni sedan 40 åå. NSTEMI 2015, stentad i LAD. Eko visar HFrEF, EF 40%. Står på Trombyl 75mg, Simvastatin 40mg, Enalapril 10mg och Bisoprolol 5mg.
- Bltr 160/100 genom åren.
- Krea runt 110 sedan 4 år tillbaka. Vid rutinkontroll krea 130. K 5.2. Usticka 1+prot, i ö blank. Vad gör du nu?

- Mående? Viktuppgång? Ödem? Dysuri/urinretention? Infektion (dehydrering)? NSAID?
- Ta om kreatinin o K. Kvantifiera albuminurin med U-ACR. EKG. Bltr, puls. Bladderscan.
- K 5.0. Krea 120. eGFR 49 ml/min. U-ACR 10 g/mol=0.1 g/d. EKG visar VK-hypertrofi. Perifera pittingödem. Bltr 155/95. Pat välmående.
- Vad gör du nu?
- Livsstilsråd. Förstärk blodtrycksbehandlingen, förslagsvis med tillägg diuretika – vilken sort?
- Beror på eGFR, om eGFR <30 så har tiazider dålig effekt och skall ej sättas in.

- Pat får Enalapril/hydrochlortiazid 20/12.5mg isf Enalapril 10mg.
- Krea + K ligger stabilt vid omkontroll 10 dgr efter dosändring.
- Bltr 140/90 två månader senare.
- Råd om kost (medelhavskost), saltrestriktion, motion, viktnedgång.

# Nefroangioskleros

- Hypertensiv oraanskada : eGFR <60, mikroalbuminuri, VK-hypertrofi på



**ESC**

European Society  
of Cardiology

European Heart Journal (2018) **00**, 1–98

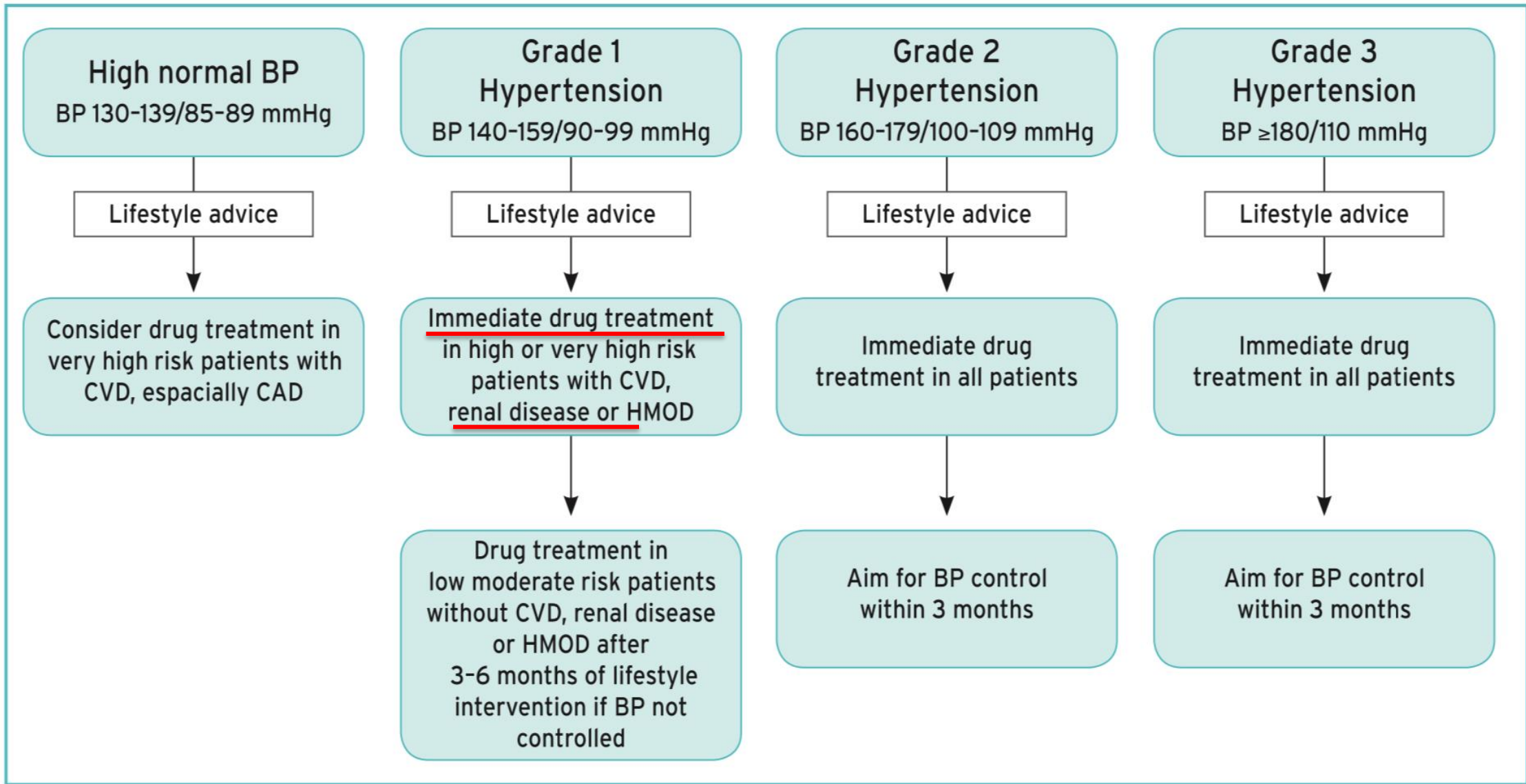
doi:10.1093/eurheartj/ehy339

**ESC/ESH GUIDELINES**

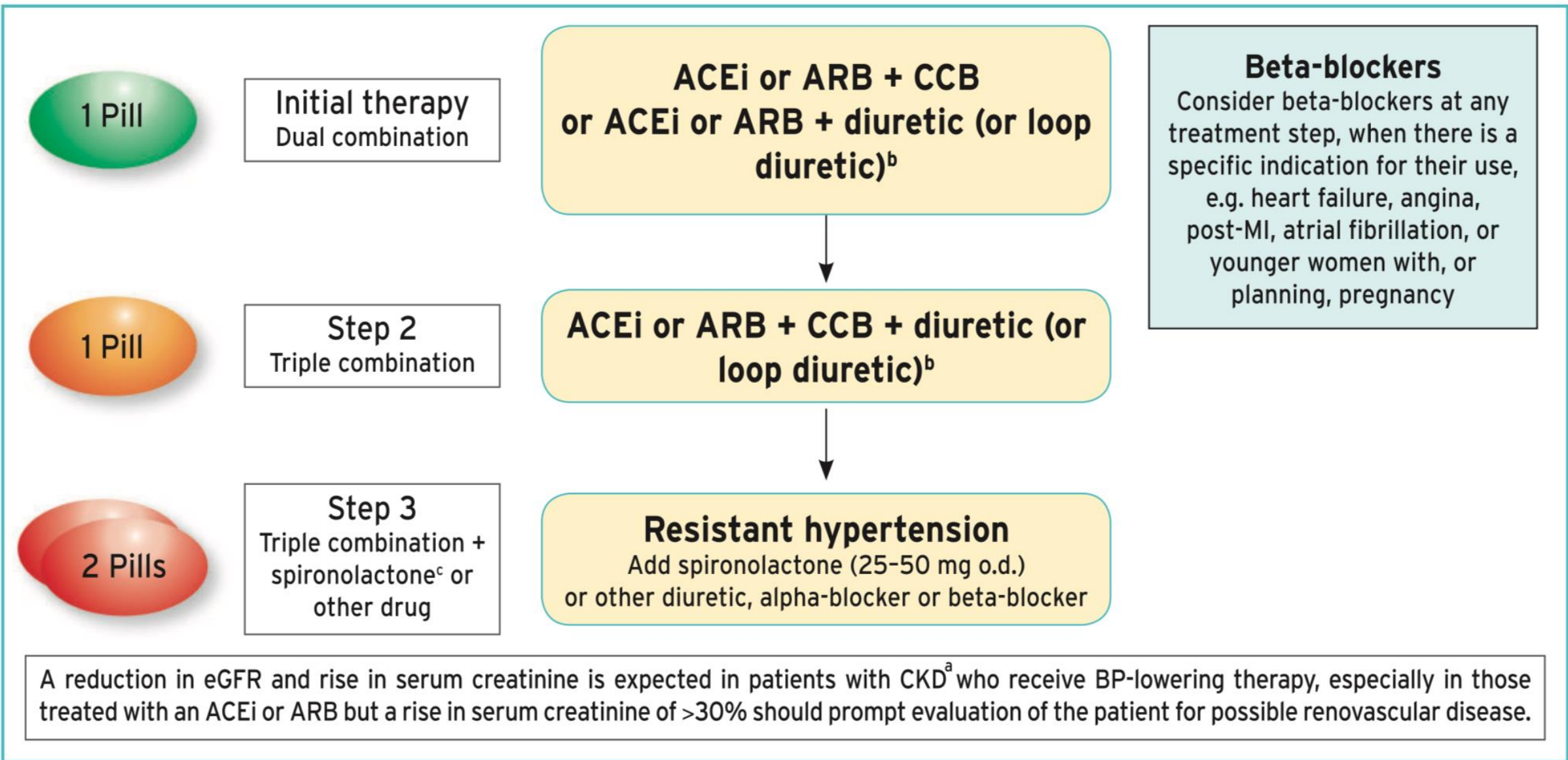
---

## **2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension**

**The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH)**







**Figure 6 Drug treatment strategy for hypertension and chronic kidney disease.** ACEi = angiotensin-converting enzyme inhibitor;

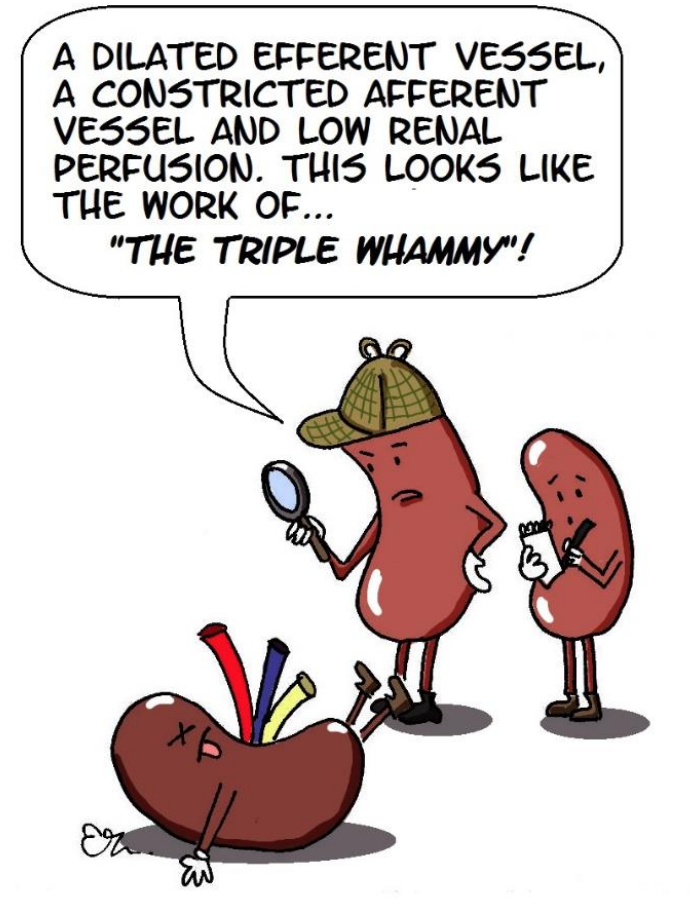
**Table 23** Office blood pressure treatment target range

Age group	Office SBP treatment target ranges (mmHg)					Office DBP treatment target range (mmHg)
	Hypertension	+ Diabetes	+ CKD	+ CAD	+ Stroke <sup>a</sup> /TIA	
18 - 65 years	<b>Target to 130</b> <i>or lower if tolerated</i> Not <120	<b>Target to 130</b> <i>or lower if tolerated</i> Not <120	<b>Target to &lt;140 to 130</b> <i>if tolerated</i>	<b>Target to 130</b> <i>or lower if tolerated</i> Not <120	<b>Target to 130</b> <i>or lower if tolerated</i> Not <120	70–79
65 - 79 years <sup>b</sup>	<b>Target to 130-139</b> <i>if tolerated</i>	<b>Target to 130-139</b> <i>if tolerated</i>	<b>Target to 130-139</b> <i>if tolerated</i>	<b>Target to 130-139</b> <i>if tolerated</i>	<b>Target to 130-139</b> <i>if tolerated</i>	70–79
≥80 years <sup>b</sup>	<b>Target to 130-139</b> <i>if tolerated</i>	<b>Target to 130-139</b> <i>if tolerated</i>	<b>Target to 130-139</b> <i>if tolerated</i>	<b>Target to 130-139</b> <i>if tolerated</i>	<b>Target to 130-139</b> <i>if tolerated</i>	70–79
<b>Office DBP treatment target range (mmHg)</b>	70–79	70–79	70–79	70–79	70–79	

Current evidence suggests that in patients with CKD, BP should be lowered to  $<140/90$  mmHg and towards 130/80 mmHg. Lifestyle advice, especially sodium restriction, may be especially effective at aiding BP lowering in patients with CKD. Because BP lowering reduces renal perfusion pressure, it is expected and not unusual for eGFR to be reduced by 10 - 20% in patients treated for hypertension. Thus, careful monitoring of blood electrolytes and eGFR is essential, but clinicians should not be alarmed by the anticipated decline in GFR when treatment is initiated. This decline usually occurs within the first few weeks of treatment and stabilizes thereafter. If the decline in GFR continues or is more severe, the treatment should be stopped,

# En vädjan!

- Var väldigt försiktig med kombinationen RAAS-i och NSAID fr.a. hos äldre.
- Påminn pat som står på RAAS-i att de ska pausa dessa läkemedel vid dehydrering (feber, GI-symtom). Ta för vana att gå igenom det vid blodtrycksuppföljning. Glöm dock inte heller att återinsätta!
- Många undvikbara värddygn.



# 55-årig man

- T2DM sedan 4 år. Övervikt. BMI40. CPAP-behandl pga OSAS. Levaxinsubstituerad hypothyeros. eGFR 48 ml/min. U-ACR 40 g/mol. HbA1C 90 mmol. Pat har stått på Metformin 1000mg, men slutat pga illamående.
- Vilken behandling rekommenderar du?
- Värt att prova Metformin igen, 500mg som start till måltid.
- Lägga till GLP1-RA (Victoza) eller SGLT-2-hämmare (Jardiance, Synjardi).
-



# Diabetesnefropati

- Allvarligaste senkomplikationen till DM?!
- Vanligaste orsaken till nyupptagning i aktiv uremivård (dialys, transplantation) i många västländer 25-40%.
- Tidig upptäckt och behandling förebygger/bromsar utveckling till terminal njursvikt.

# Hur upptäcks diabetesnefropati (DN)?

- Konstant albuminuri.
- Ofta hypertoni.
- I värsta fall progredierande njursvikt.

# Albuminuri – viktigaste indikatorn för diagnos och uppföljning av DN

	Albumin/kreatininkvot g/mol	Dygnsurinsamling mg/24h
Normalt	<3.0	<300
Mikroalbuminuri	3-30	30-300
Makroalbuminuri	>30	>300

# Diagnos av DN

- Konstant albuminuri: U-ACR > 30 g/mol i >2/3 urinprov under 3-6 månader
- Frånvaro av annan njursjukdom
- Hos DMT1: Diabetesretinopati.
- Albuminuri kan finnas vid diagnostillfället av DMT2 pga "tyst" sjd under flera år.
- Hos 30% av DMT2 orsakas albuminurin av annan sjukdom än DN = njurbiopsi.

# Naturalförloppet vid DN

- DMT1: Begynnande mikroalbuminuri efter 10-15år hos 25-30%.
- Hälften av dessa progredierar till nefropati inom 10 år.
- Totalt 7% till terminal njursvikt inom 30 år.
- DMT2: 7% har albuminuri redan vid diagnos.
- Samma kliniska/morfologiska bild som vid DMT1.
- Lägre antal drabbas av upphörd njurfunktion jmfrt med DMT1, men absoluta talet är större.
- Njurfunktionförlust 2-20ml/min per år för både DMT1/2.



# Behandlingsrekommendationer

- Glukoskontroll (överlåter detta till Boris Klanger)
- Blodtryck
- ACE-i/ARB
- Behandla riskfaktorer: Saltrestriktion, rökstopp, motion, diet, lipidsänkare.
- Vid manifest nefropati och eGFR <40: Bedömning av nefrolog.

# Ökad risk för hypoglykemi vid nedsatt njurfunktion och diabetes.

- Många läkemedel utsändras via njurarna = effekten kan förstärkas.
- Vid njursvikt minskar nedbrytningen av insulin= effektprofilen förändras.
- Njurarna förlorar sin förmåga att delta i glukoneogenes.
- Obs! Glöm inte att sätta ut sulfonurider! Undvik helt på eGFR <30 ml/min.

- SGLT-2i. Phlorizine (glycoside). Isolerats från äppelträdets bark av franska kemister 1835. Användes vid behandl av diabetes i "pre-insulineran".



# Empagliflozin and Progression of Kidney Disease in Type 2 Diabetes

Christoph Wanner, Silvio E. Inzucchi, John M. Lachin, EMPA-REG OUTCOME Investigators NEJM 2016 375.



#NephJC

## WHO WAS TESTED

Type 2 DM. Prior history of CV disease

N=7,020



Age 63.1



A1c 8.1%



Diabetic nephropathy (>300 mg/g) 11%

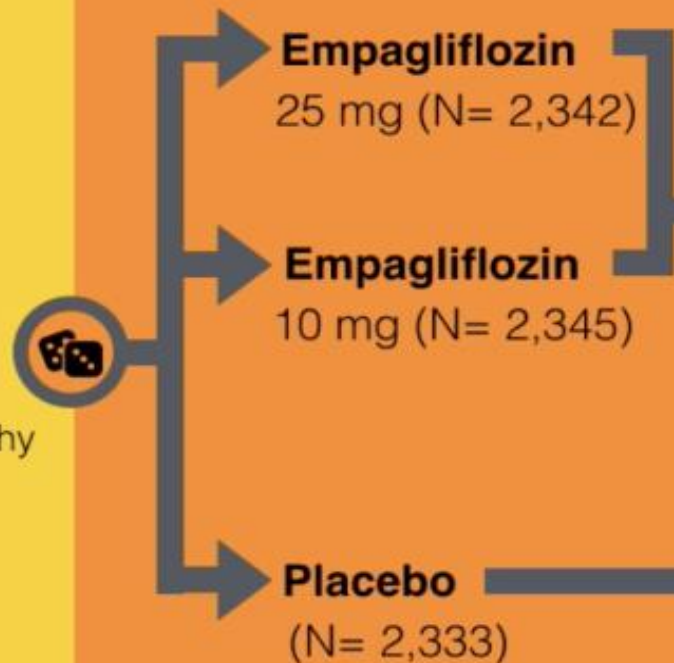


Blood pressure 135/77



ACEi or ARB in 81%  
Statins in 77%

## WHAT WAS DONE



2.6 years on treatment  
(3.1 years for outcomes)

## WHAT THEY FOUND

The pre-specified renal outcome: progression to macroalbuminuria, 2x sCr, initiation of dialysis, death from renal disease

	Primary Outcome	Macroalbuminuria	2x creatinine
Incidence	12.7%	11.2%	1.5%
Relative Risk	0.61 P<0.001	0.62 P<0.001	0.56 P<0.001
Placebo	18.8%	16.2%	2.6%

	12 weeks	94 weeks
Hgb A1c ↓	10 mg 0.54%	0.42%
	25 mg 0.60%	0.47%

	Systolic BP ↓
	5 mmHg




# Does canagliflozin slow diabetic kidney disease? You bet your sweet pee it does!



## Study Population

Randomized Control Trial (N = 4401)

 63 years

 HbA1c = 8.3%

 Alb/Cr = 927 mg/g

 eGFR = 56.2

## Primary Outcome

 **61** per 1000 patient years

Placebo

Composite of ESRD, doubling of serum Cr, renal or CV death

 **43** per 1000 patient years

**Conclusion:** In patients with type 2 diabetes and kidney disease, the risk of kidney failure and cardiovascular events was lower in the canagliflozin group than in the placebo group.

## Renal-Specific Outcome

ESRD, 2 x serum creatinine, death from renal cause



HR = 0.66  
CI 0.53 to 0.81

## Cardiovascular Outcome

Cardiovascular death, myocardial infarction, or stroke



HR = 0.80  
CI 0.67 to 0.95



HR = 0.70  
(CI, 0.59 to 0.82)

## Fractures



HR = 0.98  
CI 0.70 to 1.37

## Amputation



HR = 1.11  
CI 0.79 to 1.56

ORIGINAL ARTICLE

# Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease

Hiddo J.L. Heerspink, Ph.D., Bergur V. Stefánsson, M.D.,  
Ricardo Correa-Rotter, M.D., Glenn M. Chertow, M.D., Tom Greene, Ph.D.,  
Fan-Fan Hou, M.D., Johannes F.E. Mann, M.D., John J.V. McMurray, M.D.,  
Magnus Lindberg, M.Sc., Peter Rossing, M.D., C. David Sjöström, M.D.,  
Roberto D. Toto, M.D., Anna-Maria Langkilde, M.D., and David C. Wheeler, M.D.,  
for the DAPA-CKD Trial Committees and Investigators\*

ABSTRACT



---

## ABSTRACT

---

### BACKGROUND

Patients with chronic kidney disease have a high risk of adverse kidney and cardiovascular outcomes. The effect of dapagliflozin in patients with chronic kidney disease, with or without type 2 diabetes, is not known.

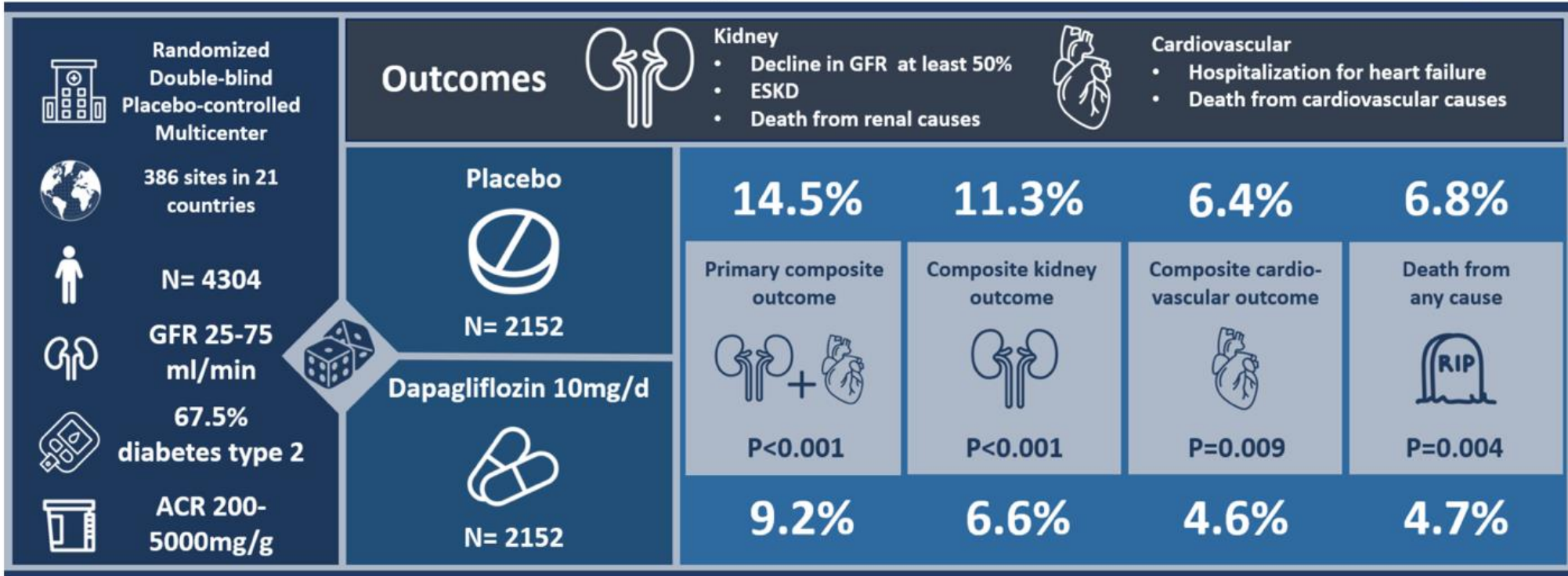
### METHODS

We randomly assigned 4304 participants with an estimated glomerular filtration rate (GFR) of 25 to 75 ml per minute per 1.73 m<sup>2</sup> of body-surface area and a urinary albumin-to-creatinine ratio (with albumin measured in milligrams and creatinine measured in grams) of 200 to 5000 to receive dapagliflozin (10 mg once daily) or placebo. The primary outcome was a composite of a sustained decline in the estimated GFR of at least 50%, end-stage kidney disease, or death from renal or cardiovascular causes.

**Table 1. Demographic and Clinical Characteristics of the Participants at Baseline.\***

Characteristic	Dapagliflozin (N = 2152)	Placebo (N = 2152)
Age — yr	61.8±12.1	61.9±12.1
Female sex — no. (%)	709 (32.9)	716 (33.3)
Race — no. (%)†		
White	1124 (52.2)	1166 (54.2)
Black	104 (4.8)	87 (4.0)
Asian	749 (34.8)	718 (33.4)
Other	175 (8.1)	181 (8.4)
Weight — kg	81.5±20.1	82.0±20.9
Body-mass index‡	29.4±6.0	29.6±6.3
Current smoker — no. (%)	283 (13.2)	301 (14.0)
Blood pressure — mm Hg		
Systolic	136.7±17.5	137.4±17.3
Diastolic	77.5±10.7	77.5±10.3
Estimated GFR		
Mean — ml/min/1.73 m <sup>2</sup>	43.2±12.3	43.0±12.4
Distribution — no. (%)		
≥60 ml/min/1.73 m <sup>2</sup>	234 (10.9)	220 (10.2)
45 to <60 ml/min/1.73 m <sup>2</sup>	646 (30.0)	682 (31.7)
30 to <45 ml/min/1.73 m <sup>2</sup>	979 (45.5)	919 (42.7)
<30 ml/min/1.73 m <sup>2</sup>	293 (13.6)	331 (15.4)
Hemoglobin — g/liter	128.6±18.1	127.9±18.0
Serum potassium — mEq/liter	4.6±0.5	4.6±0.6
Urinary albumin-to-creatinine ratio§		
Median (interquartile range)	965 (472–1903)	934 (482–1868)
>1000 — no. (%)	1048 (48.7)	1031 (47.9)
Type 2 diabetes — no. (%)	1455 (67.6)	1451 (67.4)
Cardiovascular disease — no. (%)¶	813 (37.8)	797 (37.0)
Heart failure — no. (%)	235 (10.9)	233 (10.8)
Previous medication — no. (%)		
ACE inhibitor	673 (31.3)	681 (31.6)
ARB	1444 (67.1)	1426 (66.3)
Diuretic	928 (43.1)	954 (44.3)
Statin	1395 (64.8)	1399 (65.0)

# Could dapagliflozin improve kidney and cardiovascular outcomes in patients with CKD?

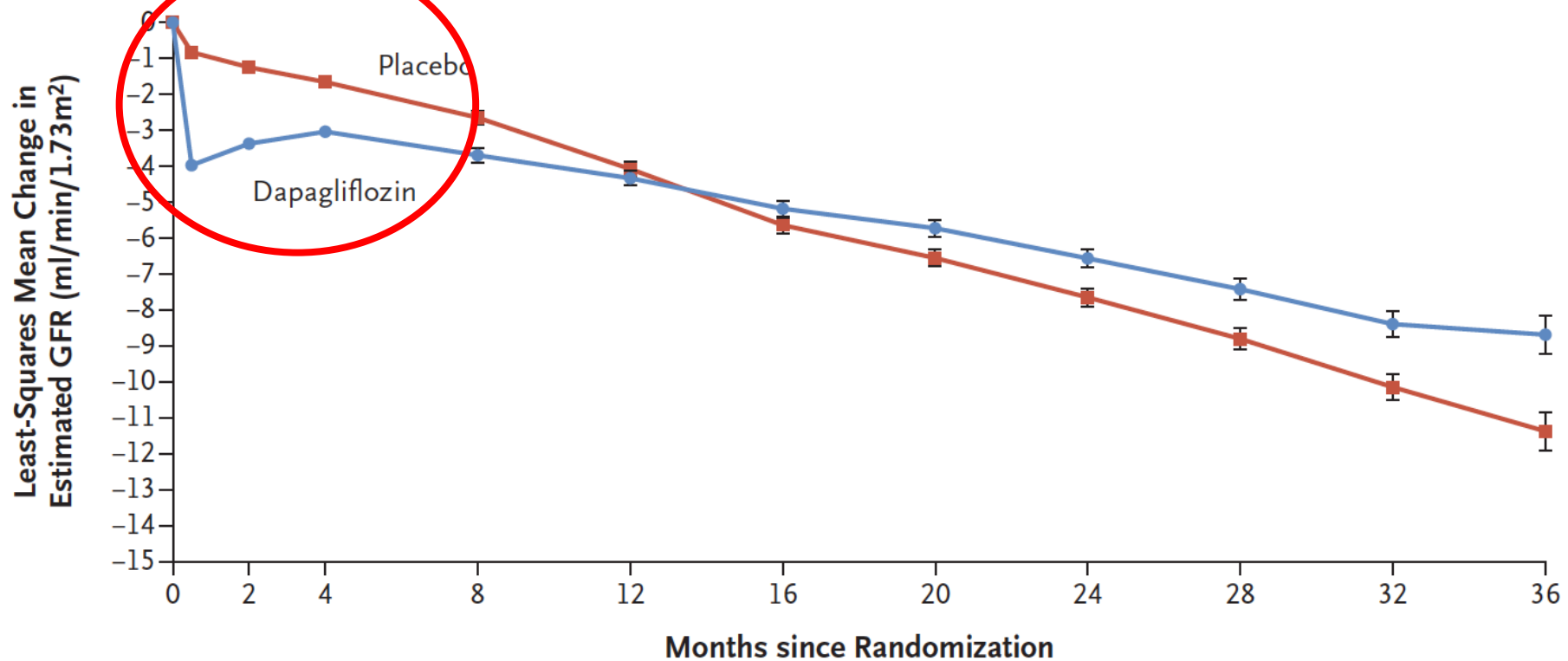


**Conclusion:** Among patients with chronic kidney disease, the risk of any composite kidney or cardiovascular outcomes or death was significantly lower with dapagliflozin than with placebo.

**Reference:** Heerspink HJL *et al.* Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med.* 2020 Sep 24. DOI: 10.1056/NEJMoa2024816.

**Visual abstract:** Denisse Arellano, MD @deniise\_am





**No. of Participants**

Placebo	2152	2029	1981	1866	1795	1753	1672	1443	935	447	157
Dapagliflozin	2152	2031	2001	1896	1832	1785	1705	1482	978	496	157

**Figure 3. Change from Baseline in Estimated GFR.**

Shown is the least-squares mean change from baseline in the estimated GFR, calculated with the use of a repeated-measures analysis including terms for trial group, baseline measurement, visit, and interaction between visit and trial group. The I bars indicate standard errors. The mean estimated GFR at baseline was 43.2 ml per minute per 1.73 m<sup>2</sup> of body-surface area in the dapagliflozin group and 43.0 ml per minute per 1.73 m<sup>2</sup> in the placebo group.

# 35-årig man, förskollärare

- Icke rökare. Lätt överviktig. Söker VC då han i samband med tonsillit börjat kissa blod.
- Krea 120. Bltr 140/90. U-sticka 4+ ery, 2+ prot. UACR 98.
- Urologisk utredn ua.
- Vad kan detta vara?
- Sätts in på RAAS-blockad. Mål: Bltr <130/80, minska albuminurin.
- Njurbiopsi visar IgA-nefrit, med välbevarad njurvävnad.



# IgA-nefrit, vår vanligaste glomerulonefrit

- Produktion av defekt IgA → bildar immunkomplex i glomeruli.
- 30% debuterar med makroskopisk hematuri ofta utan proteinuri. Denna debut är vanligare hos barn och ungdomar.
- Ska bedömmas och följas av nefrolog.
- 1/3 går det alldeles utmärkt för, 1/3 har njursvikt och 1/3 får terminal njursvikt.
- Ingen specifik behandl. Behandla bltr och proteuri.
- Henoch-Schönleins purpura/IgA-vaskulit. Systemisk.
- Klassisk tetrad: hudutslag, buksmärta, artralgi, hematuri.



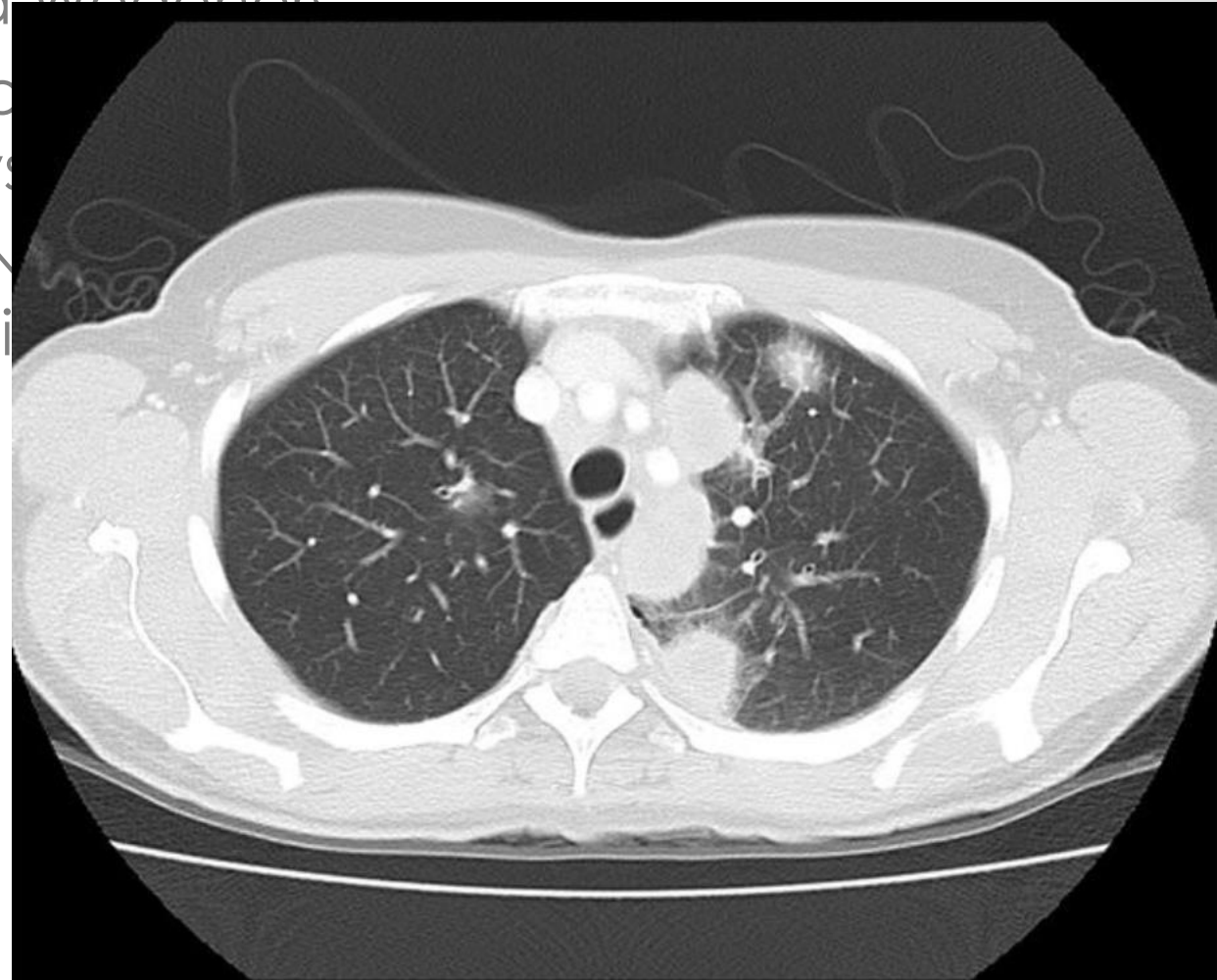
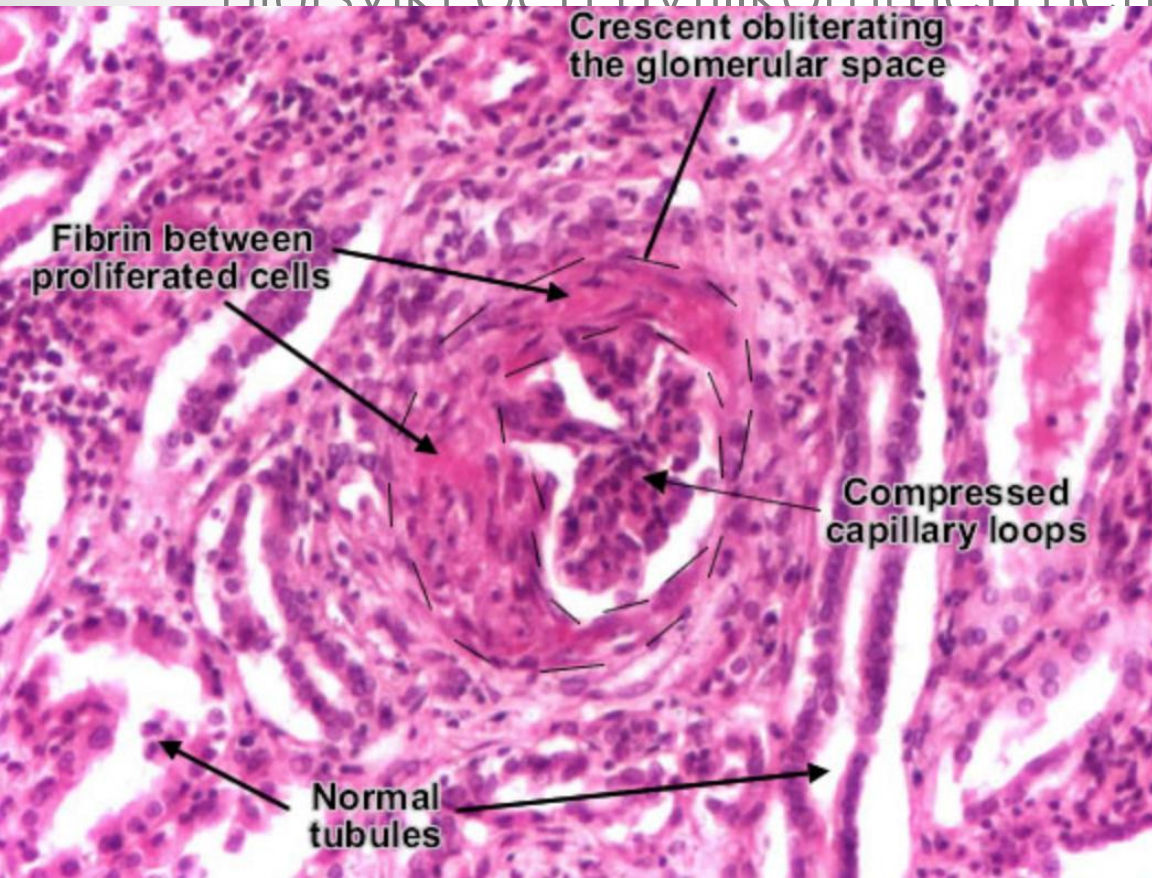


# 70-årig välmående pensionär.

- Icke-rökare. Inga mediciner. Slank.
- Juni 2017 – långdragna luftvägsbesvär. Diagnos KOL. Insätts på Spiriva.
- Nov 2017 – muskelvärk. Diagnos PMR. Kortison i nedtrappande dos, kan ej minska <15mg → symptomprogress.
- Jan 2018 – Tillfälligt synfältsbortfall. DT-hjärna blank. Diagnos TIA. Sätts in på Clopidogrel.
- Mars 2018 – sinuit, återkommande besvär. Blodig snuva. Bedöms på ÖNH, DT visar slemhinnesvullnad, inga hållpunkter för tumor. Antibiotikakurer x 3, Nasonex. Diagnos kronisk sinuit.
- På <12 mån har pat fått diagnos KOL, PMR, TIA, kronisk sinuit...

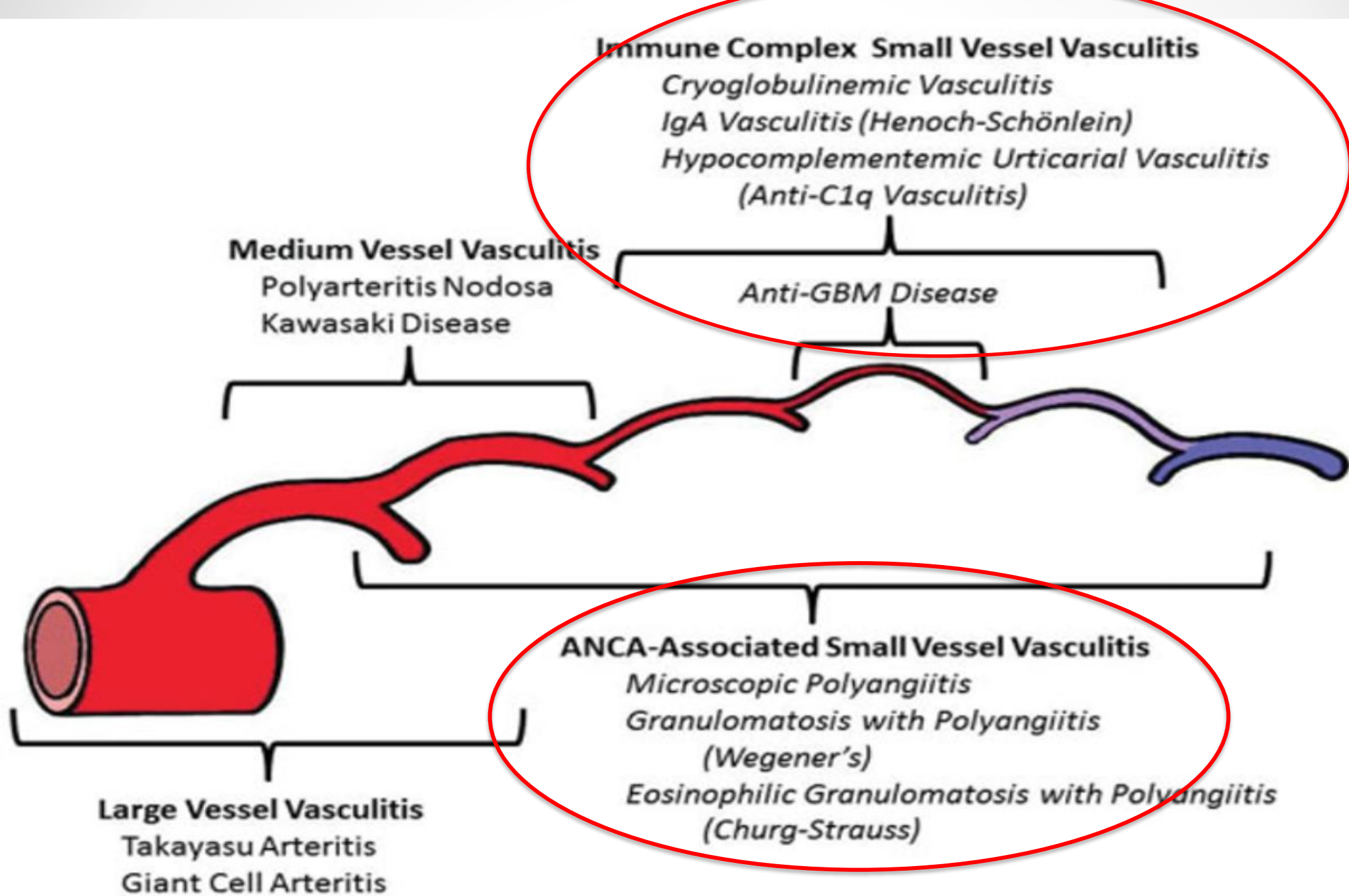
- Juni 2018 – söker VC pga trötthet. CRP 80. Hb 80. Inremitteras akut.
- SR 50. Krea 240. U-sticka 2+ ery, 2+ prot, glu neg, LPK neg.
- Läggs in på MAVA. Oklara alarmerande symtom – remiss till DC för snar uppföljning.
- Vad är detta och vilket prov vill du inte missa?
- Vaskulitscreening – PR3-ANCA, MPO-ANCA, anti-GBM.
- Pos MPO-ANCA titer 80.

- Diagnos granulomatös polyangit, fd Wegeners
- Insätts på Solu-Medrol (högdos steroid) på grund av njursvikt och nytillkommen hemoptys



eres. N  
blödni





# Granulomatös polyangit (GPA) Fd Wegeners

- Nekrotiserande granulomatös icke immunkomplexmedierad vaskulit.
- 1-års mortalitet 85% hos obehandlade!
- Incidens 0.1-3/100 000.
- Alla åldrar, vanligen 60 år män=kvinnor.
- Okänd etiologi.

# Vanliga debutsymtom GPA

- Symtom från övre luftvägar: sinuit, otit, nästäppa och blodig snuva (75-95%).
- Lungsymtom: hosta, dyspné, hemoptys. Infiltrat och rundhårdar på rtg (50% vid debut).
- Njurengagemang: Hematuri på u-sticka, njurfunktionsnedsättning (20% vid debut).
- Klassifikationskriterier: Inflammation i näsa/mun. Patologisk lungrtg. Patologiskt u-sediment/mikrohematuri. Biopsi med granulomatös inflammation i eller kring blodkärl.



# Behandling

- Induktionsbehandling: Högdos steroider + Sendoxan/Rituximab.
- Underhållsbehandling: Imurel, MMF, RTX.
- Minst två års behandling efter induktion, för vissa livslångt.
- Skall alltid följas av specialist inom reumatologi/njurmedicin pga risk för recidiv.

# 88-årig fd lektor

- Hjärtsvikt med recidiverande pleuravätska. Dränerats x flera. Utredd via lungmedicin 2017, då fann man tecken till sarkoidos men uppfyllde ej behandlingskriterier. Måste stanna och hämta andan i motlut.
- Hypertoni.
- Eliquisbehandl FF.
- Söker VC okt 2018 pga trötthet.
- Krea 80 → 160. Ytterligare provtagning?
- Hb 115. Na, K ua. Alb.korr kalk 2.77. U-sticka blank.
- Vad göra nu?

- In till akuten efter samtal med njurkonsult.
- Hypercalcemiorsakad njurskada (nefrocalcinosis).
- Rehydreras.
- Rtg pulm visar hilusförstoring. D-vitamin lätt förhöjt. SR 50. Elforeser ua.
- Bedöms som på basen av tidigare känd, men obehandlad, sarkoidos.
- Insätts på Prednisolon, 0.5mg/kg.
- Kalk normaliseras. Krea sjunker successivt till 120, men ej lägre än så.
- Lätt hypoman av kortisonet. "Inte känt sig så pigg sedan hon var i 70 års åldern". Kan gå i uppförsbacke utan att stanna. Långsamt nedtrappande kortisonbehandling.

# Glöm inte kalk!

- Genes till hypercalcemi: Sarkoidos (och andra granulomatösa tillstånd), myelom (och andra maligniteter), Vitamin-D intoxikation, primär hyperparathyroidism, Litiumbehandling mm mm
- Varför njurskada vid hypercalcemi?
- Dehydrering pga polyuri.
- Vasokonstriktion i afferenta arteriole.
- ...vid myelom så sker njurskadan fr.a. genom toxisk effekt av monoklonala lätta kedjor som fälls ut i tubuli...

*That's all Folks!*