

God nyrebeskyttende behandling er god hjertebeskyttende behandling

2023-06-20

Optional[© Diabetesfag]

Alle artikler er beskyttet av lov om opphavsrett til åndsverk. Artikler må ikke videreformidles utenfor egen organisasjon uten godkjenning fra Retriever eller den enkelte utgiver.

Les artikkelen ved å klikke her.

DIABETESFORUM

God nyrebeskyttende behandling er god hjertebeskyttende behandling

Den største utfordringen er å diagnostisere nyresyke personer på et tidlig stadium før mye av nyrefunksjonen er tapt.



Trond Geir Jenssen

Overlege Oslo universitetssykehus, professor II Universitetet i Oslo. Medisinsk medarbeider, Diabetesforbundet

Kronisk nyresykdom, og spesielt nedsatt estimert Glomerulær Filtrasjonsrate (eGFR), er assosiert med økt risiko for hjerte-karsykdom og død hos pasientene. I en stor kohortstudie publisert fra Taiwan, var nyresykdom spesielt farlig hos dem med diabetes. Hos personer med både diabetes og nyresykdom ble livsløpet forkortet med 17 år hos kvinner og 15 år hos menn (1). Sammenhengen mellom nyresykdom og hjertesykdom er så vanlig at man nå snakker om et kardiorenalt syndrom. I et stort europeisk materiale med 137 000 pasienter som gjennomgikk sin første kardiokirurgiske hendelse, ble hele 60 % diagnostisert med et kardiorenalt syndrom, de øvrige pasientene ble diagnostisert med slag, hjerteinfarkt eller perifer arteriesykdom (2).

ALBMINUTSKILLELSE I URINEN
Det er spesielt sammenhengen mellom nyresykdom og hjertesvikt som er dominerende i store befolkningsstudier. I en amerikansk studie som involverte 29 000 personer i Louisiana, hadde personene med GFR 30–60 ml/min/1.73 m² dobbel risiko for også å ha hjertesvikt,

og risikoen var nærmest firedoblet hos dem med eGFR <30 ml/min/1.73 m² (3). Tradisjonelt deler vi graden av nyresykdom, uansett årsak, i fem stadier, hvor stadium 1 og 2 representerer nyresykdom med eGFR>60 ml/min/1.73 m², men med økt albuminutskelelse i urinen (høy urin albumin/kreatinin ratio (u-AKR)). Videre fall i nyrefunksjon, GFR 30–60, 15–30 og <15 ml/min/1.73 m², representerer henholdsvis stadium 3, 4 og 5 nyresykdom. eGFR < 60 ml/min/1.73 m² og forhøyet u-AKR utgjør begge risikotilstander, både for progresjon av nyresykdom og også for hjertehendelser. Derfor har Norsk nyremedisinske forening og Norsk forening for allmennmedisin i samarbeid laget et risikokart som definerer alvorlighetsgraden av nyresykdom ut fra eGFR og uAKR (figur 1). Denne algoritmen kan i det daglige brukes som hjelpemiddel for hvordan man skal følge opp pasientene.

MÅLING AV KREATININ ALENE ER IKKE NOK

Det er en stor utfordring at man i oppfølgingen av nyresyke i for stor grad stoler på kreatinin- og eGFR-målingen, og glemmer å sjekke u-AKR. Hver nyre består av en million karnøster med tilhørende rør-



NYRER OG HJERTE: Sammenhengen mellom nyresykdom og hjertesykdom er så vanlig at man nå snakker om et kardiorenalt syndrom.

system (nefroner). Med to friske nyrer har vi til sammen ca. to millioner nefroner. Når eGFR faller, betyr det ikke at alle nefronene blir dårlig samtidig. I stedet er det slik at nefroner faller fra (dør), og de gjenværende nefronene må så gjøre jobben. Når eGFR er redusert med 30 % betyr det at 30 % av nefronene er borte og bare 70 % er tilbake for livslang nyrefunksjon. Det er først når nefrontapet er >30 % at kreatinin stiger over øvre normalgrense. I de tidlige stadiene av nyresykdom er derfor kreatinin en lite følsom parameter. Dersom man kun monitorerer kreatinin (og ikke samtidig u-AKR), diagnostiserer man nyreskaden for seint, og forebygging av videre progresjon starter derfor også for seint. Relasjonen mellom eGFR, kreatinin og u-AKR er illustrert i figur 2. Når halvparten av nefronene er borte (ved eGFR ca. 45 ml/min/1.73 m² eller lavere) begynner sekundære mekanismer ved nyresvikt å virke inn, for eksempel ufullstendig renal aktivering av D-vitamin, sekundær hyperparathyroidisme, avkalking av skjelett og ikke minst tiltagende kalsifisering av arterieveggen (arteriosklerose). Figur 3 viser et eksempel hos en pasient med nyresykdom stadium 3b (eGFR 30–45 ml/min/1.73 m²) og type 2 diabe-

CKD klassifiseres etter			Albuminuri:		
			Urin-AKR mg/mmol		
<ul style="list-style-type: none"> • Årsak • GFR • Albuminuri 			A1	A2	A3
			<3	3-29	>30
			Normal	Moderat	Alvorlig
eGFR ml/min/1,73 m ²	G1	≥90			
	G2	60-89			
	G3a	45-59			
	G3b	30-44			
	G4	15-29			
	G5	<15			

FIGUR 1

Grønt felt anses som normalområde også hos eldre personer, og ved diabetes kan personen kontrolleres én gang årlig. Gult og brunt felt krever hyppigere kontroller (2-4 ganger årlig, og rødt/rødbrunt felt er områder hvor man anbefaler kontakt eller henvisning til nyrelege.

tes. Både leggarterier og koronararterier finnes kalsifiserte undersøkt med vanlig røntgen og CT-undersøkelse (figur 3).

VI MÅLER IKKE ALBUMINURI SLIK VI BURDE

I den kjente ROSA-studien (som registrerte diabetesbehandling blant fastleger i Rogaland og Salten) viste det seg at bare 30 % av fastlegene registrerte urin albumin/kreatinin ratio blant sine diabetespasienter (4). Dette var i 2014, og man kunne tenke seg at situasjonen er mye bedre i dag. «Best case-scenario» finner vi trolig i diabetesregisteret for voksne (NOKLUS), hvor halvparten av norske allmennpraktikere sender inn årsskjema for diabetespasientene sine. Dette er trolig de mest motiverte allmennpraktikerne. I perioden 2019-2021 er registreringen av u-AKR konstant på 60 %

av pasientene, det vil si at 40 % av diabetespasientene ikke får registrert u-AKR på sin årskontroll (5). Manglende diagnostikk av tidlig nyresykdom er ikke bare et norsk fenomen. I SCREAM-studien fra vårt naboland Sverige var det bare 15 % av pasientene med kronisk nyresykdom stadium 3b (GFR 30–45 ml/min/1.73 m²) og 50 % av pasientene med kronisk nyresykdom stadium 4 (GFR 15–30 ml/min/1.73 m²) som hadde fått diagnosen nyresykdom (6).

BEHANDLINGSMULIGHETENE VI MISTER

Vi har de siste fem årene fått effektiv behandling for å beskytte mot tap av nyrefunksjon hos nyresyke, men det gjelder å komme til med behandlingen tidlig nok. Basisbehandlingen er effektiv blodtrykkskontroll, hvor blodtrykket helst bør ligge lavere enn 130/80

mHg. ACE-hemmer eller angiotensin-2 blokker (såkalt RAAS-blokkade) bør være en del av behandlingen siden de senker filtrasjonstrykket i karnøstene (dilaterer den fraførende arteriolen). Vi vet at ved hyperglykemi, og også ved nefrontap, øker filtrasjonstrykket i de fungerende nefronene, vesentlig fordi den tilførende arteriolen utvider seg. Dette kan man reversere ved å legge til en SGLT2-hemmer sammen med RAAS-blokkaden.

Foreløpig er det bare SGLT2-hemmeren dapagliflozin som har indikasjon for behandling av nyreskade i Norge, og det skyldes den kjente DapaCKD-studien publisert i 2020, som forsinket tap av nyrefunksjon blant 4300 nyresyke personer med eller uten diabetes. Disse hadde i utgangspunktet eGFR 25–75 ml/min/1.73 m² (7). Med så uttalt nyre-

DIABETESFORUM

sykdom så man også at behandlingen forsinket behovet for dialyse og transplantasjon, og reduserte kardiovaskulær død. I 2022 kom så Empa-Kidney studien som studerte effekten av empagliflozin, og som inkluderte 6600 personer med GFR 20–90 ml/min/1.73 m² og albuminuri. Denne studien observerte omtrent samme effekt som i DapaCKD-studien: Færre pasienter opplevde raskt fall i nyrefunksjon, færre trengte dialyse/transplantasjon, og forekomsten av kardiovaskulær død var også en del av endepunktet (8). Empagliflozin venter i skrivende stund (3. juni 2023) på at Statens Legemiddelverk skal godkjenne indikasjonen nyresykdom også for dette medikamentet.

KDIGO

I de internasjonale retningslinjene, KDIGO (Kidney Disease Improving Global Outcome), sier man nå at personer med diabetes og nyresykdom skal behandles med kombinasjonen RAAS-blokkade og SGLT2-hem-

mer (9). De skal ikke bruke monoterapi med RAAS-blokkade i mange uker før SGLT2-hemmer legges til. Akutt nyresvikt opptrer omtrent ikke når man legger SGLT2-hemmer til RAAS-blokkade. SGLT2-hemmerens effekt på den tilførende arteriolen er fysiologisk ved at saltstrømmen i Henles sløyfe endres til et mer normalt nivå og arteriolen trekker seg sammen til en normal kaliber. Ved bruk av SGLT2-hemmer skal man være oppmerksom på at candida-infeksjon i underlivet kan opp- tre hos 5–7 % av både kvinner og menn som får behandlingen. Forekomsten av bakterielle urinveisinfeksjoner synes derimot ikke å være økt. Hos personer med insulinkrevende type 2 diabetes skal man være oppmerksom på faren for ketoacidose. SGLT2-hemmere stimulerer nemlig lipolysen og dermed også i noen tilfeller ketogenesen. En tommelfingerregel er at insulindosen aldri må senkes mer enn maksimalt 20 % etter oppstart av behandlingen. SGLT2-hemmere er ikke godkjent for bruk hos personer med type 1 diabetes.

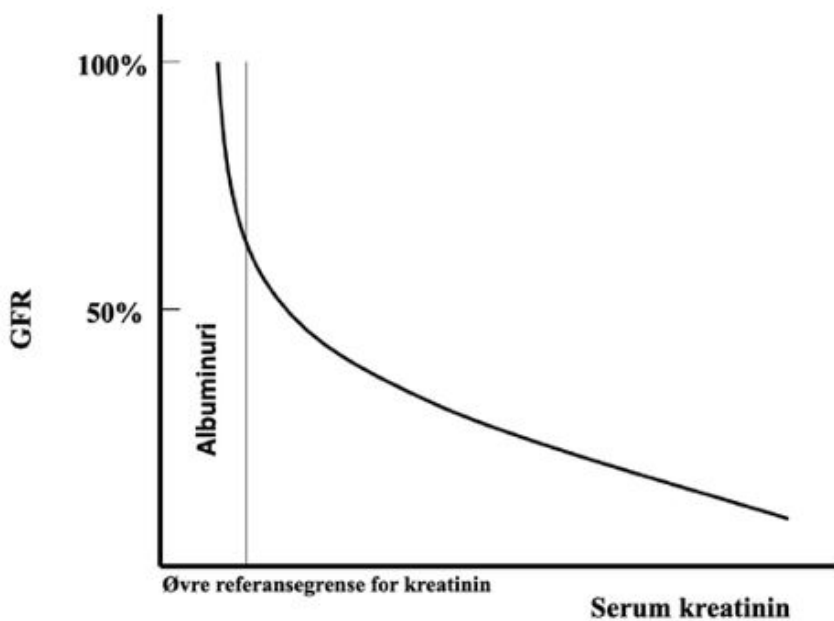
De siste tre årene har vi fått overbevisende publikasjoner på at et nytt medikament, en ikke-steroid, mineralokortikoid receptor-antagonist finerenon, beskytter nyrene hos personer med type 2 diabetes og nyresykdom (10). Medikamentet er primært utprøvd i kombinasjon med RAAS-blokkade, og noen av disse pasientene har også brukt SGLT2-hemmer som en del av behandlingen. Finerenon er i Norge godkjent for behandling av type 2 diabetespasienter med nyresykdom og albuminuri. I KDIGOs retningslinjer er finerenon i dag trinn 3 i behandlingspyramiden. Trinn 1 utgjøres av ikke-farmakologiske tiltak med levevaner og vektreduksjon, trinn 2 beskriver RAAS-blokkade og SGLT2-hemmer, og trinn 3 beskriver tillegg av ikke-steroid mineralokortikoid receptorantagonist (9).

OPPSUMMERING

De siste årene har effektiv nyrebeskyttende behandling med RAAS-blokkade og SGLT2-hemmer vist seg å bevare nyrefunksjonen

FIGUR 2

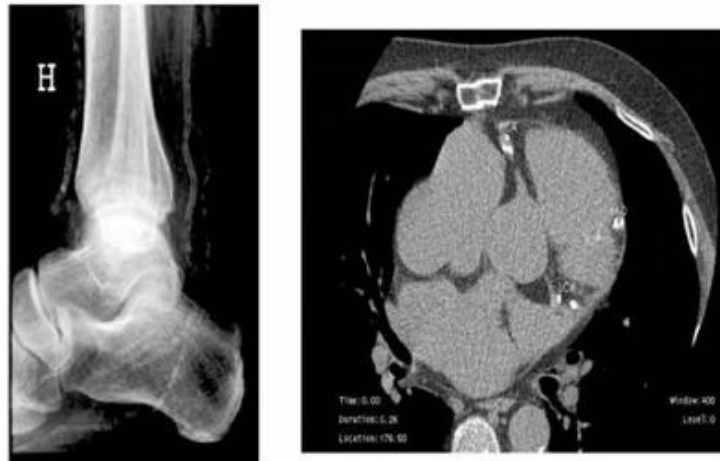
Sammenhengen mellom avtagende nyrefunksjon (GFR) og serum kreatinin



Hartmann A, Jenssen T, et al. Nyremedisin – en praktisk veileder, 4. utgave. Gyldendal 2021

FIGUR 3

Arteriosklerose i leggarterier (tomrøntgen til venstre) og koronarkar (CT uten kontrast til høyre) hos person med type 2 diabetes og eGFR 35 ml/min/1.73 m²



Hartmann A, Jenssen T, et al. Nyremedisin – en praktisk veileder, 4. utgave. Gyldendal 2021

bedre enn blodtrycksbehandling og RAAS-blokkade alene. Eventuelt kan finerenon legges til hos personer med type 2 diabetes med nyresykdom og albuminuri. Den største utfordringen er imidlertid å diagnostisere nyresyke personer på et tidlig stadium før mye av nyrefunksjonen er tapt. For dette formålet er det viktig å kontrollere urinprøven med albumin-kreatinin ratio, siden plasma kreatinin først er forhøyet når mye av nyrefunksjonen er tapt. Dette er trolig det viktigste poenget i dette lille innlegget.

Denne artikkelen er basert på et foredrag holdt på Nasjonalt Diabetesforum, Gardermoen 27. april 2023.

Trond Geir Jenssen er medisinsk medarbeider i Diabetesforbundet, og har mottatt foredragshonorar fra Boehringer Ingelheim, AstraZeneca, Bayer Pharmaceuticals, Novo-Nordisk, og Eli Lilly.

REFERANSER

- 1. Wen CP, Chang CH, Tsai MK, Lee JH, Lu PJ, Tsai SP, et al. Diabetes with early kidney involvement may shorten life expectancy by 16 years. *Kidney Int.* 2017;92(2):388-96.
- 2. Birkeland KI, Bodegard J, Eriksson JW, Norhammar A, Haller H, Linssen GCM, et al. Heart failure and chronic kidney disease manifestation and mortality risk associations in type 2 diabetes: A large multinational cohort study. *Diabetes Obes Metab.* 2020;22(9):1607-18.
- 3. Wang Y, Katzmarzyk PT, Horswell R, Zhao W, Johnson J, Hu G. Comparison of the heart failure risk stratification performance of the CKD-EPI equation and the MDRD equation for estimated glomerular filtration rate in patients with Type 2 diabetes. *Diabet Med.* 2016;33(5):609-20.
- 4. Bakke A, Cooper JG, Thue G, Skeie S, Carlsen S, Dalen I, et al. Type 2 diabetes in general practice in Norway 2005-2014: moderate improvements in risk factor control but still major gaps in complication screening. *BMJ Open Diabetes Res Care.* 2017;5(1):e000459.
- 5. www.noklus.no
- 6. Gasparini A, Evans M, Coresh J, Grams ME, Norin O, Qureshi AR, et al. Prevalence and recognition of chronic kidney disease in Stockholm healthcare. *Nephrol Dial Transplant.* 2016;31(12):2086-94.
- 7. Heerspink HJL, Stefansson BV, Correa-Rotter R, Chertow GM, Greene T, Hou FF, et al. Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med.* 2020;383(15):1436-46.
- 8. Group E-KC, Herrington WG, Staplin N, Wanner C, Green JB, Hauske SJ, et al. Empagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med.* 2022.
- 9. Kidney Disease: Improving Global Outcomes Diabetes Work G. KDIGO 2022 Clinical Practice Guideline for Diabetes Management in Chronic Kidney Disease. *Kidney Int.* 2022;102(5S):S1-S127.
- 10. Agarwal R, Filippatos G, Pitt B, Anker SD, Rossing P, Joseph A, et al. Cardiovascular and kidney outcomes with finerenone in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease: the FIDELITY pooled analysis. *Eur Heart J.* 2022;43(6):474-84.