

# Läkemedel och njure

Läkemedelsbehandling ur ett njurperspektiv

# Upplägg

- Njursvikt och GFR
- Epidemiologi
- Njursviktsbegreppet
- Läkemedelsbehandling utifrån
  - Metabola komplikationer vid njursvikt
  - Njurfunktion
  - Nefrotoxicitet
  - Vid akut njurskada eller där njurskada kan förväntas

- Diabetesbehandling
- Hjärtsviktsbehandling
- Kontrastundersökningar
- Transplantationsläkemedel
- Palliativ njurmedicin

# Njursvikt

Samlingsnamn för konsekvenserna av olika sjukdomstillstånd som nedsätter njurarnas filtrationsförmåga (GFR) och därmed förmågan att reglera:

- Vätskebalans
- Elektrolyt- (Na, K), mineral- (Ca, P) och pH-balans
- Bortskaffandet av uremiska toxiner från proteinnedbrytningen

GFR= Glomerular Filtration Rate

Hur många ml/minut som njurarna filtrerar ett visst ämne – ”clearance”

Många metoder att uppskatta GFR:

- P-Kreatinin
- P-Cystatin C
- Iohexolclearance
- (CrEDTA)

# När göra vad i provtagning?

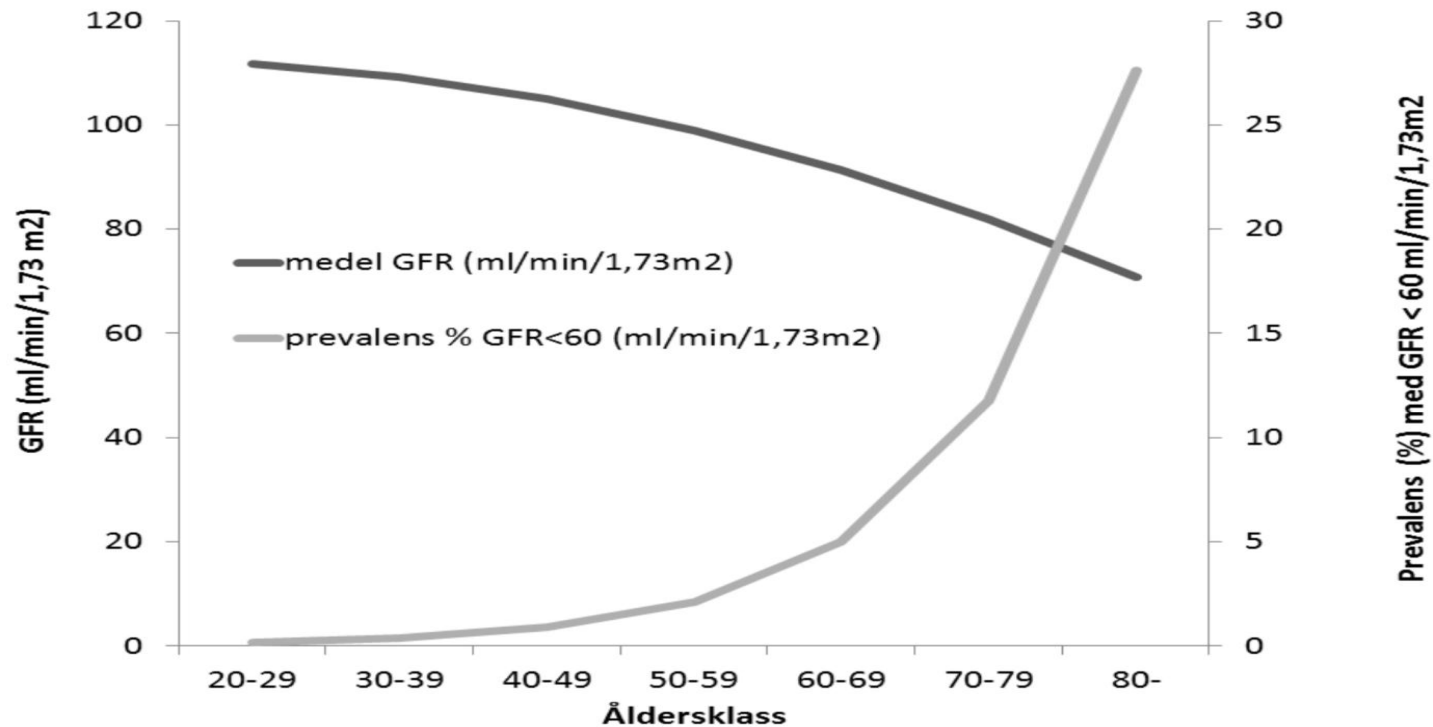
- S-kreatinin med eGFR utmärkt rutinprov och i de flesta fall
- Cystatin-C-beräknat GFR
  - Om muskelmassan är hög/låg
  - Vissa labmetoder kan inte svara ut krea vid höga bilirubinvärden
  - För att säkerställa att eGFR stämmer och kan följas fortsättningsvis
    - Sannolikt ligger "äka GFR-värdet" mellan eGFR och Cystatin-C-beräknat GFR
- Iohexolclearance
  - Följa förloppet över längre tid av GFR-utvecklingen hos t ex njurtransplanterade
  - Om det finns behov att säkerställa normal njurfunktion
    - T ex krea 130 hos 120 kg muskelbyggare med normal u-sticka

# Njurarnas normala åldrande börjar vid 40 åå

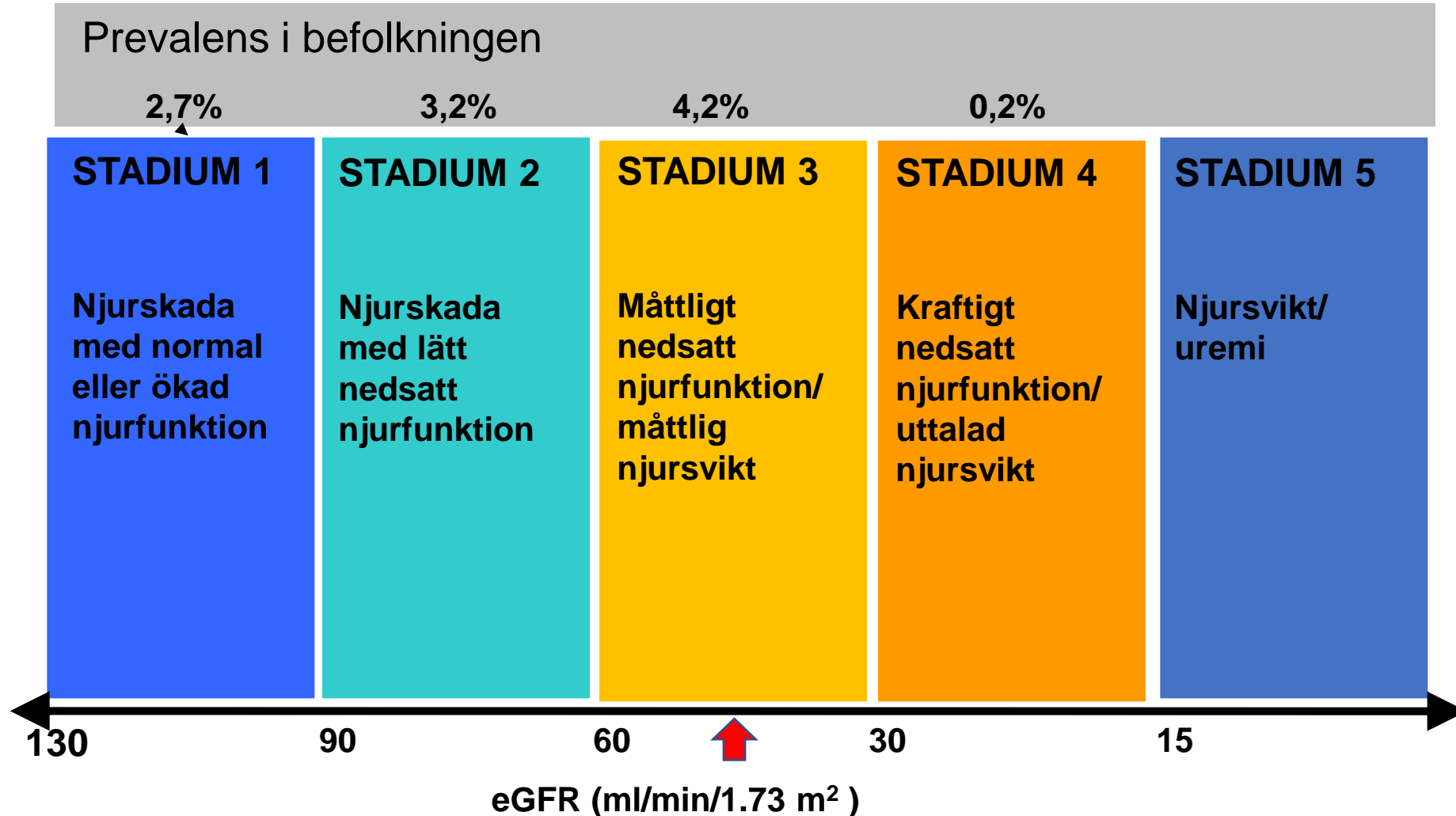
Normal förlust 1 (-2)ml/min och år

**Figur 1. Medelvärde för njurfunktion (GFR) och prevalens av sänkt njurfunktion i olika åldersgrupper**

Sänkt njurfunktion: GFR < 60 ml/min och 1,73 m<sup>2</sup>



# Stadieindelning och prevalens av kronisk njursjukdom



Sortera njurarnas funktioner för att hantera  
metabola komplikationerna

## Njurarnas funktion

- Rena blodet från toxiner
- Reglera vätskebalansen
- Reglera syra-bas balansen
- Reglera elektrolytbalansen
- Bilda erytropoetin
- Barriär mellan blod och urin

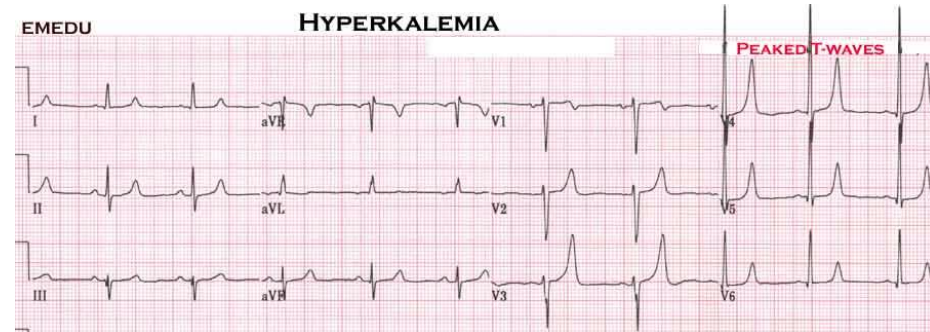
## Symtom vid njursvikt

- Illamående. Klåda. Trötthet. (Uremi)
- Minskad urinvoly. Övervätskning. Ödem. Hjärtsvikt. Hypertoni.
- Metabolisk acidosis. Kussmauls andning.
- Hyperkalemi. Hypocalcemi. Hyperfosfatemi. Arytmier. Muskulära symtom.
- Anemi
- Hematuri (makroskopisk eller mikroskopisk). Proteinuri. Nefrotiskt syndrom.

# Krea 200 eller 3000 – vad är farligt?

- Hyperkalemi
- Acidosis
- Är patienten gravt övervätskad?

# Hyperkalemi



- Ta EKG vid grav hyperkalemi
- Risk för maligna arytmier
  - Telemetri?
    - Vid EKG-förändringar eller Kalium >6,5 (-7)
  - Calcium iv: Vid allvarliga kaliumrelaterade EKG-förändringar, inklusive arytmier. Inj Calciumglukonat 100mg/ml, 10(-20) ml iv under 3 min.
    - Kan upprepas vid kvarstående/återkommande EKG-påverkan
    - Effekt inom minuter och varar i 30-60 minuter
- Korrektion med:
  - Glukos + insulindropp
    - 500ml 10% glc med 20E Actrapid under 2-4 timmar
      - Glc i mitten
      - Glc + K vid avslut för ev ytterligare justering
  - Lokelma 10g 1x1-3 tills kalium normaliserats
    - (sänker kalium på 2-4 timmar), rekommenderas av GIC
  - Resonium (eller Veltassa) –om det inte är så bråttom att korrigera
  - (Betaagonist (10-20mg Salbutamol inhal))
  - Hemodialys

# Acidos

- Vengas, artärgas, SVK eller vP-koldioxid
- Buffring med
  - NaBic po (T. Natriumbikarbonat 1g)
    - 1-4-6g/d
  - NaBic 50mg/ml iv
    - Vid mer uttalad acidosis (SVK <17) eller om patienten ej kan ta po
    - 100-200ml iv, ev upprepat
  - Följ kalium vid buffring
    - Kalium sjunker vid acidoskorrektion
  - Tänk på neg BE när man buffrat till skapligt pH
    - Buffra till bättre BE för att minska behovet av respiratorisk kompensation

# Övervätskning

- Furosemid (tabl/iv)
- Metolazon
  
- Använd gärna viktrelaterad dosering vid samtidig hjärtsvikt och njursvikt om patienten kan hantera detta
- Vid bristande effekt
  - Mät vätska in/ut för att veta om det är för låg diuretikados eller för stort vätskeintag

# Anemi

- Vanligt med nedsatt järnupptag vid njursvikt
  - Åtgärda järnbristen först
  - Ge järninfusion (oftast Ferinject 1g som engångsdos)
- Epo-behandling
  - En bra start är Eporatio 10000E sc x1/v
  - Kontrollera behandlingseffekten efter 3-4 veckor
    - Mål-Hb 105-115
    - Justera intervallet på sprutorna (alt styrkan) beroende på Hb-svar
    - Vid inflammationstillstånd brukar epo-svaret vara trögt
    - Om man ska hämta igen från låga Hb-värden, kontrollera gärna järnstatus på nytt, särskilt om man inte givit iv-järn initialt

# Läkemedelsbehandling

## -Faktorer att ta hänsyn till vid nedsatt njurfunktion

- Läkemedel
  - Som är olämpliga/toxiska vid låg njurfunktion (<30ml/min) ("gör det inte")
    - Metformin
      - Ej toxiskt för njurarna, men kan ge livshotande laktacidosis
    - Methotrexate
    - Trimsulfa
      - Ej 100% kontraindikation, men man måste följa sulfakoncentrationer
  - Som kräver dosjustering utifrån njurfunktionen ("går bra men tänk på dosen")
    - Antiviral behandling, Aciclovir/Ganciclovir/Valaciclovir och Paxlovid
      - Cotards syndrom
      - Paxlovid –glöm inte kraftfull interaktion med andra läkemedel
    - Antibiotika
    - Digitalis
    - Gabapentin/Pregabalin
  - Som inte ger någon effekt vid låg njurfunktion
    - Furosemid
    - Tiaziddiuretika??

# Läkemedelsbehandling -Njurfunktion

- Läkemedel
  - Som kräver dosjustering för att bibehålla önskad effekt
    - Hemodialys –läkemedel som dialyseras bort
      - Anpassa dostider så att man ej ger läkemedlet innan hemodialys
        - Piperacillin/tazobactam
        - Meronem (~40% försvinner vid 4 timmars hemodialys)
        - Vancomycin/Gentamicin
        - Gabapentin/Pregabalin
      - Ge extradosis vid dialysavslut om man måste ge läkemedlet innan hemodialys
        - Piperacillin/tazobactam
        - M fl
- Bra källor
  - Uptodate.com
  - Referensgruppen för antibiotikafrågor
  - (Renal drug handbook)

# Läkemedelsbehandling -Nefrotoxicitet

- Läkemedel som direkt skadar njurarna
  - Cytostatika
    - Cisplatin/Carboplatin
  - Immunmodulerande ("it"-framkallande)
  - Antibiotika
    - Gentamicin (dosberoende)
    - Vancomycin (dosberoende)
- Läkemedel som kan utlösa tidigare grundsjukdom som kan skada njurarna
  - Interstitiell nefrit (dosoberoende)
    - NSAID
    - Antibiotika
  - SLE (läkemedelsutlöst)
    - Apresolin (Hydralazin)
    - Sulfa
  - aHUS
    - Cyclosporin/Tacrolimus

# Läkemedelsbehandling

–Vid akut njursvikt eller där det förväntas försämrad njurfunktion

- Ta bort läkemedel som kan orsaka eller försämra njurfunktionen
  - ”Prerenala läkemedel”
    - ACEi
    - ARB (glöm inte Entresto eller kombinationspreparaten/tiazid)
    - MRA
    - SGLT-2-hämmare
    - Diuretika (värdera vätskestatus)
  - NSAID
  - Ev antibiotika om det finns misstanke om interstitiell nefrit
  - Statiner –ta CK/myoglobin om misstänkt rhabdomyolys
  - Urinretention –antikolinerga läkemedel (t ex Detrusitol/tolterodin)

- Ta bort läkemedel som kan ackumuleras
  - Digoxin –kontrollera koncentration innan ev återinsättning
  - Metformin (titta på laktat)
  - Gabapentin/Pregabalin
  - Aciclovir/Ganciclovir/Valaciclovir
- Glöm inte kolla P-Ca –hypercalcemi vid akut njursvikt
  - Kalktillskott
  - D-vitamintillskott

# Följande värderar jag innan insättning av prerenalt påverkande läkemedel

- Hur är aktuell njurfunktion och hur stabil är den
  - Tidigare episoder av akut prerenal njursvikt?
- Hur stabil vätskebalans har patienten
  - Frekventa infektionstillstånd?
  - Gastrointestinala problem, kräkningar/diarré
  - Stomi med höga flöden?
- Hur bra koll har patienten på sin vätskebalans
- Hur väl kan man lita på att patienten gör uppehåll med preparaten vid risktillstånd
  - Apodos

# Följande värderar jag vid låg GFR-nivå och funderingar på att sätta in ytterligare prerenalt påverkande läkemedel

- Vilka övriga läkemedel är insatta och finns utrymme för ytterligare ett preparat som kan påverka njurfunktionen
  - Diuretika
  - ACEi/ARB
  - MRA
- Finns en övervätskningsproblematik som behöver åtgärdas först?
- SGLT2i:
  - Hur är sockerläget vid insättningen?
  - Finns samtidig cardiovascular sjuklighet och hjärtsvikt stärker indikationen för insättning, men värdera biologisk ålder och skörhet
    - Ska man insätta SGLT2-hämmare på en 90-åring med hjärtsvikt, eGFR 25?

# Diabetesbehandling vid njursvikt

# Glukossänkande läkemedelsbehandling

MÅL: God metabol kontroll och kardiorenal riskreduktion till personer med hög kardiovaskulär risk

MÅL: God metabol kontroll

MÅL: God livskvalitet

1

Basbehandling: Metformin\* och stöd till förändring av ohälsosamma levnadsvanor

Etablerad kardiovaskulär sjukdom

1

SGLT2

Hög kardiovaskulär risk\*\*\*\* där HbA1c-mål inte nåtts\*\*

2

SGLT2

Njursjukdom\*  
GFR<60 och / eller albuminuri

1

SGLT2

Vid hög risk eller vid njursjukdom bör SGLT2-hämmare behållas, tillägg av GLP1-analog vid behov av ytterligare metabol kontroll.

2

GLP1\*\*\*  
subkutant

3

GLP1\*\*\*  
subkutant

2

GLP1  
subkutant

Varken hög kardiovaskulär risk eller njursjukdom

Viktökande

Insulin

SU/Repaglinid

Pioglitazon

Viktneutralt

DPP4

Viktminskande

SGLT2

GLP1\*\*\*

Sköra äldre/kakeksi

DPP4

Repaglinid

Insulin

Överväg alltid tillägg av **insulin** om det behövs för att uppnå individuellt HbA1c-mål, vid symptomgivande hyperglykemi, vid uttalad njursvikt eller hos katabola patienter.

\* Metformin ska dosanpassas vid nedsatt njurfunktion, GFR  $\leq$  60, och ska inte användas vid GFR < 30  
\*\* Till personer med multipla riskfaktorer kan behandling övervägas även om individuellt mål för HbA1c nåtts  
\*\*\* GLP1-analoger kan övervägas före SGLT2-hämmare vid BMI > 35 där HbA1c-mål inte uppnåtts

\*\*\*\*Definitionerna på hög kardiovaskulär risk vid diabetes varierar men de flesta innehåller ålder  $\geq$  55 år tillsammans med  $\geq$  2 av följande riskfaktorer: obesitas, hypertoni, rökning, dyslipidemi eller albuminuri

# Metformin

- Följ behandlingslinjerna eller FASS-texten, dvs:
  - GFR 45-59 maxdos 2000mg/d
  - GFR 30-44 maxdos 1000mg/d
  - GFR <30 kontraindicerat
- Beakta faktorer som kan öka risken för laktacidosis
  - Dehydreringstillstånd (akut eller kroniskt t ex ileostomi)
  - Prerenala läkemedel
  - Alkoholism
  - Nedsatt leverfunktion

# Kom ihåg kombinationspreparat som innehåller metformin

- Synjardy
- Janumet
- Eucreas
- Jentadueto
- Komboglyze
- Xigduo

# Metformin -jodkontrast

- Poliklinisk undersökning:
  - Metforminbehandlingen behålls under förutsättning att eGFR >45 ml/min/1.73m<sup>2</sup>
  - Sätts ut om
    - eGFR < 45 ml/min/1.73m<sup>2</sup>
    - Kontrastdosen är hög (gram jod/aGFR ratio > 1.0)
    - eGFR saknas
  - Kreatinin kontrolleras efter 2 dygn för ställningstagande om Metformin kan återinsättas
- Akut undersökning
  - Metformin sätts alltid ut oavsett njurfunktion
    - Kreatinin kontrolleras efter 2 dygn för ställningstagande om Metformin kan återinsättas

# SGLT2-hämmare

- Vilken nytta gör de?
- Till vilka patienter?
- Vilka patienter ska man vara försiktig att ge preparaten?

# SGLT2-hämmare har i kombination med ACEi/ARB i kliniska studier visat sig ha positiva effekter vid

- Typ-2-diabetes

- Minskad progresstakt av njurfunktionsförlust
- Minskad risk för cardiovasculara komplikationer vid etablerad aterosklerotisk hjärtsjukdom
- Minskad cardiovascular dödlighet och hjärtsvikt hos patienter med EF <40%

- Utan typ-2-diabetes

- Minskad progresstakt av njurfunktionsförlusten hos patienter med kronisk njursjukdom och albuminuri
- Minskad risk för cardiovasculara komplikationer vid kronisk njursjukdom med albuminuri
- Minskad cardiovascular dödlighet och hjärtsvikt hos patienter med EF <40%

# Preparat

- Empaglifozin/Jardiance
  - Typ-2-diabetes
  - Hjärtsvikt
  - Kronisk njursjukdom
- Dapaglifozin/Forxiga
  - Typ-2-diabetes
  - Hjärtsvikt
  - Kronisk njursjukdom

# Hur långt ner i GFR kan man gå?

- Insättning ner till GFR 25 (Dapaglifozin) enligt FASS
- Insättning ner till 20 (Empaglifozin)
  - I Dapaglifozinstudien sågs motsvarande positiva effekter på njurfunktion och kardiovaskulära händelser utan fler allvarliga händelser vid GFR 15-30 i jämförelse med GFR >30
    - Antalet händelser med akut njursvikt pga uttorkning var däremot högre

Informera vid förskrivningen och lägg till i dostexten att göra uppehåll med SGLT2-hämmaren

- I receptfavoriten finns dostexten  
”Gör uppehåll vid magsjuka, hög feber, svår sjukdom, fasta, och inför operation”

# Att tänka på vid behandling med SGLT2i

- Risk för dehydrering vid insättning när patienten har höga glukosvärden och svårt att dricka
- Dosen av diuretika kan behöva justeras särskilt vid suboptimal glukosreglering
- Glukossänkande effekten av SGLT-2-hämmare avtar vid GFR <45ml/min
- Hjärtviktsstudierna är gjorda med SGLT-2-hämmare som tillägg till sedvanlig hjärtviktsbehandling
  - SGLT-2-hämmare rekommenderas före ARB/ACEi vid hypotension eller nedsatt njurfunktion

# Ketoacidosis vid beh med SGLT2-hämmare -riskfaktorer

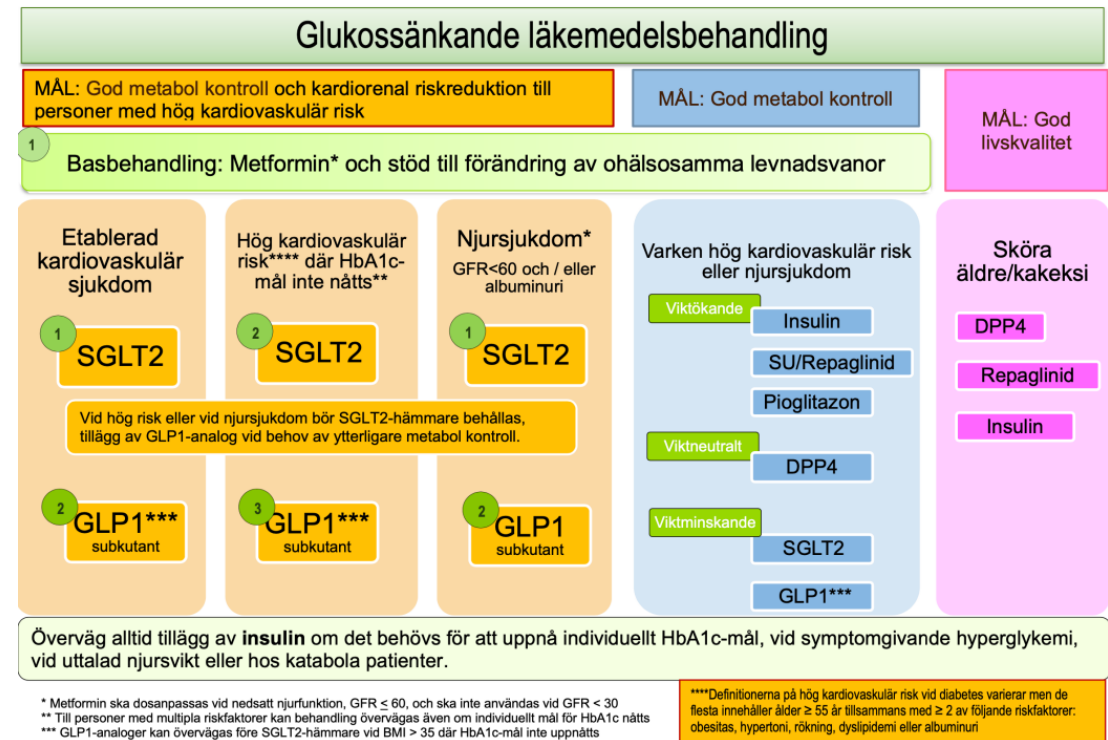
- Dehydrering
- Fasta/svält/kost med lågt kolhydratintag
- Hög alkoholkonsumtion
- Svår leversjukdom

# GLP-1-agonister

- Liraglutid (Victoza)
- Semaglutid (Rybelsus/Ozempic)
- Dulaglutid (Trulicity)
- På samtliga
  - Ingen dosjustering vid lindrig/måttlig/svår njursvikt (90-15ml/min)
  - Ej rekommenderat vid terminal njursjukdom (begränsad erfarenhet)
  - Det finns stöd för att GLP-1-agonister kan användas utan risk vid låg njurfunktion, men biverkningarna kan öka, ffa illamående

# DPP4-hämmare

- Sitagliptin (Januvia)
  - <45ml/min 50mg x1
  - <30ml/min 25mg x1
- Linagliptin (Trajenta)
  - Ingen dosjustering vid njursvikt
- Ofarliga vid låga GFR-nivåer
- Men:
  - Ej ökad kardiovaskulär risk men ej heller påvisad signifikant kardiovaskulärt skydd med DPP4-hämmare
  - Ej lika effektiv HbA1c-sänkning som GLP1-agonister
  - Ej signifikant viktning till skillnad från GLP-1-analoger eller SGLT2i



# Hjärtsviktsbehandling

- Modern hjärtviktsbehandling räddar liv och minskar lidande
  - ARB/ACEi alt Valsartan/Sakubitril (Entresto)
  - MRA
  - SGLT-2-hämmare
  - Diuretika
- Sannolikt bättre lite av alla än högre doser av få
- Före insättning, värdera följande
  - Nivå av njursvikt –hur hårt vågar man pressa GFR
  - Hur stabil är njurfunktionen
  - Biologisk ålder/hur stark indikation finns för optimerad hjärtviktsbehandling
  - Risk för dehydrering
  - Patientens förståelse för hur läkemedlen ska hanteras vid feber/dehydrering
  - Övriga läkemedel som kan bli riskabla vid försämrad njurfunktion (metformin, digitalis)

# JODKONTRAST vid njursvikt

- Polikliniska kontrastundersökningar
  - Dricka 1 liter dygnet före och 1 liter extra undersökningsdygnet
  - Vid eGFR <20 kontakta njurmedicinare
    - Hur stark indikation finns för undersökning med kontrast
    - Finns annan rtg-modalitet som kan besvara frågan
- Akuta och ineliggande kontrastundersökningar
  - Vid eGFR <45 ges iv hydrering
    - 1 liter Plasmalyte 6-12 timmar före
    - 1 liter Plasmalyte 6-12 timmar efter
  - Vid eGFR <25 kontakta njurmedicinare

# Kort om njurtransplantation/läkemedel

- Ta inte bort immunhämningen vid infektionstillstånd annat än på vitalindikation och då i samråd med njurmedicinare
- Kortison ingår oftast i immunhämningen
  - Vid sepsis kan det finnas behov att stötta med steroider

# Palliativ njurmedicin

- Oro och ångest
  - Midazolam sc
- Smärta
  - Fentanyl/Buprenofrin "säkrast"
  - Oxykodon
  - Morfin
  - Gabapentin mot neuralgi
- Klåda
  - Mjukgörande
  - Antihistamin
  - Proteinreducerad kost
- Andfåddhet
  - Vätskeintaget oftast självreglerande p g a illamående, men kan behöva begränsas vid anuri
  - God omvårdnad –fuktning av munslemhinnan
  - Diuretika vid kvarstående urinproduktion
- Illamående
  - Primperan
  - Haldol (1-2mg sc)
  - Ondansetron
  - Proteinreducerad kost

Tack för mig