

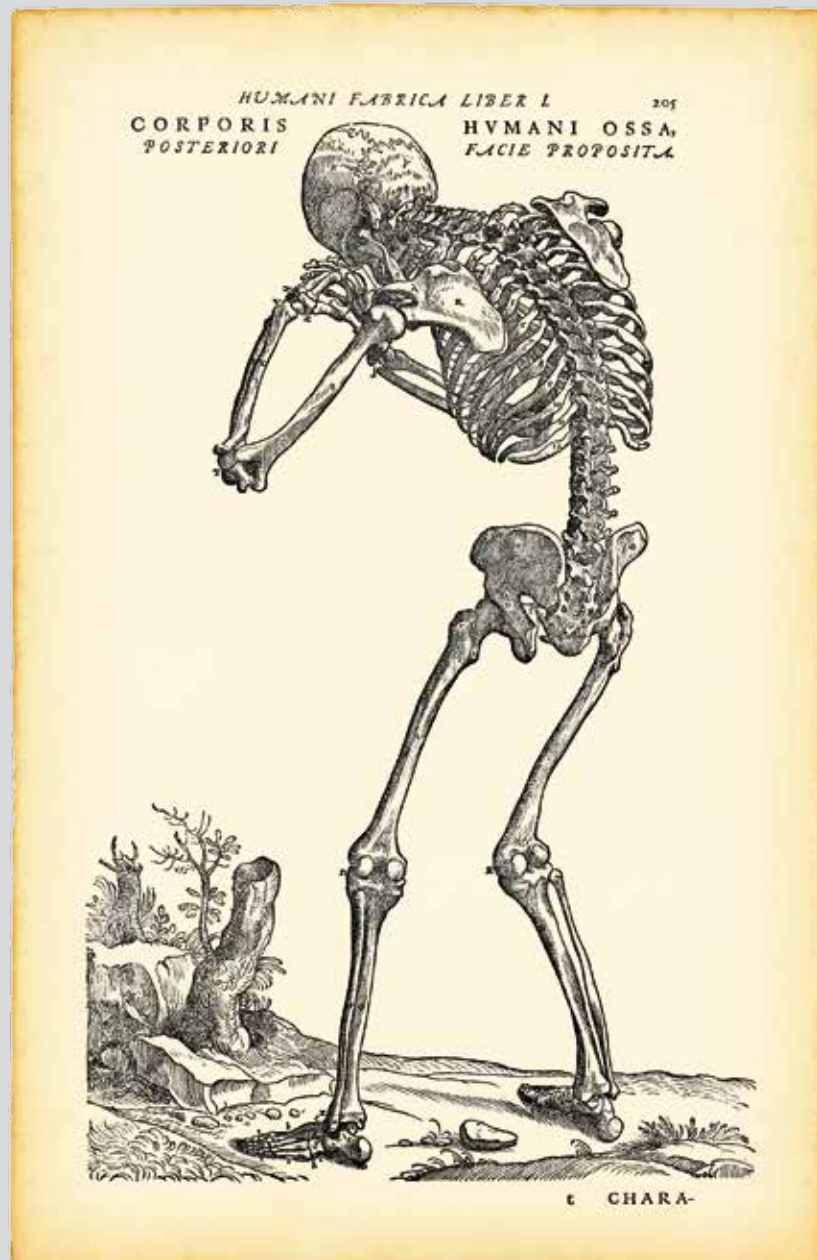
NEFROMEDIA

Vol 6

2015

Nr 5

Nefromedia är en tidskrift om dialys och njursjukvård, utgiven av Fresenius Medical Care Sverige AB. Refererade artiklar är publicerade i erkända internationella medicinska facktidskrifter.



Rapport från ASN ♦ Angiotensin-antagonist skyddar inte restnjurfunktionen
När är det dags att starta dialys? ♦ Behandlad acidosis gav bättre njurfunktion
Hög urinsyra och risk för njursvikt ♦ Antikroppar vid membranös nefropati

Antikroppar vid membranös nefropati

Idiopatisk membranös nefropati kan gå i spontan remission men kan också leda till kronisk njursvikt. Antikroppar mot receptorn för fosfolipas A₂ kan ge god vägledning om prognosen och om hur behandlingen bör ges. Prof Stefan Jacobson sammanfattar det aktuella kunskapsläget.

Idiopatisk membranös nefropati (IMN) är en vanlig orsak till nefrotiskt syndrom hos vuxna. Spontan remission av nefrotiskt syndrom förekommer hos cirka en tredjedel av patienterna med IMN men många patienter behöver immunosuppressiv behandling på grund av hög grad av proteinuri och påverkad njurfunktion. I KDIGO:s riktlinjer rekommenderas behandling med cyklofosfamid (Sendoxan) under sex månader till patienter med kvarstående högggradigt nefrotiskt syndrom och sjunkande njurfunktion.

Svarar långsamt på behandling

Nuvarande behandlingsrekommendationer är inte individualiserade och en komplicerande faktor är att patienter med membranös nefropati svarar långsamt på behandling och remission med försvinnande av nefrotiskt syndrom kan uppträda mer än ett år efter avslutad behandling. Detta illustreras också i en studie i vilken patienter som fick behandling med mykofenolatmofetil (t ex CellCept) i vilken det initiala behandlingssvaret var detsamma som hos de patienter som fick cyklofosfamid, men återkomst av nefrotiskt syndrom tidigt efter avslutad behandling var mycket

vanligare efter mykofenolatmofetil jämfört med efter avslutad behandling med cyklofosfamid.

Antikroppar mot receptorn

Nyligen har antikroppar mot fosfolipas A₂-receptorn (PLA₂R) identifierats och de finns hos cirka 70 % av patienterna med IMN. Förekomst av antikroppar korrelerar till grad av proteinuri och patienter med de högsta antikropps-koncentrationerna har minst chans att få spontan remission. Behandling med rituximab (Mabthera) av patienter med IMN har också visat att antikropps-nivån sjunker innan proteinurin börjar minska.

Europeisk studie

I en europeisk studie har man nu undersökt om mätning av PLA₂R-antikroppar vid start och efter avslutad behandling kan förutsäga om immunosuppressiv behandling kommer att vara framgångsrik eller ej. I studien ingick 48 patienter med en ålder i medeltal på 55 år och med ett medianvärde för s-kreatinin på 141 µmol/l. Av patienterna behandlades 22 med mykofenolatmofetil och 26 med cyklofosfamid. Vid studiens start hade 71 % PLA₂R-antikroppar. Hos patienter med positiv test för PLA₂R-antikroppar resulterade immunosuppressiv behandling i en signifikant minskning av antikropps-nivåerna efter två månader.

Antikropps-nivån före behandling predikterade inte det initiala behandlingssvaret men kunde däremot förutsäga långtidsprognosen. Efter fem år var 58 % av de patienter som var antikropps-negativa efter immunosuppressiv behandling fortfarande i remission medan ingen patient med kvarstående positiva PLA₂R-antikroppar efter behandlingen var i remission.

Författarna föreslår att PLA₂R-antikroppar bör mätas hos patienter med biopsiverifierad membranös nefropati. En positiv antikroppstest bekräftar diagnosen IMN med hög grad av specificitet. En negativ antikroppstest utesluter dock inte diagnosen eftersom

cirka 30 % av patienterna med IMN inte har dessa antikroppar (se även referatet från ASN i detta nummer av Nefromedia). Hos alla patienter med membranös nefropati, särskilt hos de med avsaknad av PLA₂R-antikroppar, bör sekundära orsaker uteslutas. Det kan vara så att PLA₂R-antikroppar inte kan mätas i serum hos vissa patienter och hos dessa skulle detektion av PLA₂R-antigen i njurbiopsi kunna vara av värde för att fastställa att patienten har en PLA₂R-relaterad njursjukdom. Antikroppar mot PLA₂R skulle kunna ha ett prediktivt värde eftersom höga titrar indikerar låg sannolikhet för att patienterna ska få spontan remission.

Mätning under uppföljningstiden

Ett problem är att det finns flera olika metoder att mäta antikroppar och att dessa inte är kalibrerade mot varandra. Hos patienter som är positiva för PLA₂R-antikroppar föreslås upprepade mätningar under uppföljningstiden efter start av immunosuppressiv behandling.

Hos obehandlade patienter förebådar försvinnandet av antikroppar att patienterna kommer att utveckla spontan remission av nefrotiskt syndrom. Hos de som får immunosuppressiv behandling kan denna eventuellt individualiseras, dvs kanske kunna avslutas om PLA₂R-antikropparna försvinner eller modifieras om PLA₂R-antikropparna kvarstår. Dock påpekar författarna att prospektiva studier behövs för att klargöra om så är fallet.

Sammanfattningsvis visar således studien att försvinnande av PLA₂R-antikroppar under immunosuppressiv behandling talar för en god långtidsprognos medan kvarstående antikroppar innebär en låg sannolikhet för remission.

Fortsatta studier bör göras för att kartlägga om behandling med cyklofosfamid kan upphöra så snart patienterna blir antikropps-fria och om tilläggsbehandling med t ex rituximab skulle kunna vara av värde om PLA₂R-antikropparna kvarstår efter sex månaders behandling med cyklofosfamid.

• Artikeln om PLA₂R-antikroppar fortsätter i Nefromedia vol 6 nr 5 sid 8 på www.fmc-ag.se



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 referatets 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
 Leg. sjuksköterska
 Michael Hartman
Adress: Fresenius Medical Care
 Sverige AB
 Box 458
 S-192 51 Sollentuna
Telefon: 08-594 77 600
Fax: 08-594 77 620
Epost: sverige@fmc-ag.com
Hemsida: www.fmc-ag.se
 ISSN-1652-2710 Digital Center AB 2015

När är det dags att börja med dialys?

När i förloppet är det dags att starta dialys? En ny studie visar att start vid högre GFR inte ger lägre mortalitet och en ledare i *Kidney International* framhåller fördelarna med att starta senare, dvs vid lägre GFR-nivå. Dr Nils Grefberg sammanfattar forskningen om lämplig tidpunkt för start i dialys.

När och hur ska vi starta patienter med kronisk njursvikt i dialys? I höstas tog *Nefromedia* (vol 6 nr 4 sid 2) upp frågan om huruvida "mjukstart" med två dialyser per vecka är bättre än att starta nya patienter med tre eller fler behandlingar per vecka. En annan viktig fråga är när i förloppet, dvs vid vilken grad av njurfunktionsnedsättning, det är dags att starta behandlingen.

Absoluta indikationer

I dialysens barndom startades ofta behandlingen sent i förloppet och man kunde då fastställa ett antal absoluta indikationer för start av dialys såsom ihållande kräkningar, lungödem, okontrollerat blodtryck, allvarlig hyperkalemi, svår acidosis, blödningar, neuropati, encefalopati och perikardit. Dessa livshotande komplikationer till svår uremi ses sällan idag.

Senare start med proteinreducerad kost och stoppad ACE-hämmare

Proteinreducerad kost är ett etablerat sätt att fördröja behovet av dialys. Flertalet av de uremiska toxinerna bildas i tarmen när det protein vi intar med kosten bryts ned. Proteinreducerad kost kan därför ge god lindring av de uremiska symtomen och därmed fördröja behovet av dialys. Det finns t ex en undersökning som visat att ett proteinintag motsvarande 0,6 g per kilo kroppsvikt och dag kan göra att patienter med svår njursvikt kan vänta med start av dialys med bibehållen god livskvalitet. Det är viktigt att kostbehandlingen sköts av en kunnig och erfaren dietist.

En hämning av renin-angiotensinsystemet med ACE-inhibitorer (ACEI) eller med angiotensinreceptorblockerare (ARB) har njurskyddande effekt. Flertalet studier av den njurskyddande effekten av ACEI/ARB har gjorts vid lätt till måttlig njursvikt. Men hur ska man göra när patienten närmar sig dialys? En engelsk undersökning som refererades i *Nefromedia* (vol 4 nr 6 sid 4) visade att starten av dialys kan fördröjas om ACEI/ARB sätts ut.¹

När ACEI/ARB sattes ut steg GFR

I undersökningen ingick 52 patienter med kronisk njursvikt som behandlades med ACEI/ARB. Åldern var $73 \pm 1,8$ år. Njurfunktionen följdes under totalt två år. De första 12 månader stod patienterna kvar på ACEI/ARB som därefter sattes ut varefter njurfunktionen följdes under ytterligare ett år. Under det första året, dvs med ACEI/ARB-behandling, sjönk eGFR från 22,9 till 16,4 ml/min/1,73 m² i medeltal. Efter två år, dvs 12 månader efter det att ACEI/ARB satts ut, hade eGFR stigit till 26,6 ml/min i medeltal. Skillnaden var statistiskt signifikant. Hos 36,5 % av patienterna ökade beräknat GFR med mer än 50 %. Slutsatsen blev att en utsättning av ACEI/ARB vid GFR under 20 ml/min leder till förbättrad njurfunktion vilket gör att starten av dialys kan fördröjas.

Att sätta ut eller att minska dosen av ACEI/ARB bör alltså övervägas för patienter som närmar sig dialysstart. I *Nefromedia* har vi nyligen (vol 4 nr 4 sid 9. www.fmc-ag.se) refererat en studie som visade att angiotensinreceptorblockeraren irbesartan saknade gynnsamma effekter på riskfaktorer för hjärt-kärlsjukdom hos patienter i dialys och i detta nummer (sid 4) refereras en studie som visar att preparatet inte bevarar restnjurfunktionen hos patienter som nyligen startat dialys.

IDEAL studerade tidig och sen start

När är det dags att börja med dialys? IDEAL-studien, som presenterades på EDTA-kongressen i München 2010 och publicerades i *New England Journal of Medicine*, är den enda randomiserade undersökningen i ämnet.² Syftet var att undersöka om tidig start av dialys leder till förbättrad överlevnad och färre komplikationer. Studien genomfördes i Australien och Nya Zeeland och omfattade 828 patienter med GFR 10–15 ml/min/1,73 m² enligt Cockcroft-Gault-formeln. Åldern var 60,4 år i medeltal. Man randomiserade 404 patienter till tidig start vid GFR 10–15 ml/min och 428 till sen start vid GFR 5–7 ml/min. HD

och PD användes i ungefär lika stor omfattning och studieprotokollet föreskrev att de gängse måtten för dialyskvalitet i form av Kt/V skulle uppnås.

Patienterna med tidig start påbörjade dialys i medeltal 1,8 månader efter randomiseringen och i den sena gruppen var tiden till dialysstart i medeltal 7,4 månader.

Ett problem med IDEAL var att 75 % av patienterna som randomiserats till sen start påbörjade dialys tidigare än planerat pga symtom på uremi. Medel-GFR i de två grupperna vid start av dialys var enligt Cockcroft-Gault-formeln 12 respektive 9,8 ml/min/1,73 m² vilket enligt MDRD-formeln motsvarar 9 respektive 7,2 ml/min/1,73 m². Skillnaden blev alltså att den sena gruppen startade dialys cirka 6 månader senare och vid ett GFR som var cirka 2 ml/min lägre än den tidiga gruppen.

Under uppföljningstiden, på 3,6 år i median, inträffade 152 dödsfall i gruppen med tidig start och 155 i gruppen med sen start. Skillnaden var inte statistiskt signifikant. Forskarna fann inte heller några skillnader i död i infektioner eller död orsakad av hjärt-kärlsjukdom. Komplikationer relaterade till dialysbehandlingen skilde sig inte mellan grupperna. En undersökning om livskvalitet fann inga statistiskt signifikanta skillnader mellan grupperna. Slutsatsen av IDEAL-studien blev att tidig start inte leder till lägre sjuklighet eller dödlighet.

Symposium på EDTA 2012

På EDTA-kongressen i Paris 2012 diskuterades frågan om tidig och sen start på ett symposium. Förutom IDEAL-studien nämndes några registerstudier. Föredragshållaren påpekade att MDRD-formeln, som använts för att beräkna GFR, ger så osäkra resultat att man inte kan dra några slutsatser av registerstudierna. Slutintrycket av symposiet blev att det inte finns något tydligt svar på frågan om optimal tidpunkt för start av dialys.

Ny studie fann ingen nytta med tidig start

The DECIDE Network Patient Outcomes in End Stage Renal Disease Study utfördes i USA.³ Forskarna utnyttjade USRDS, landets stora dialysdatabas.

Fortsättning sid 5

Kort rapport

Angiotensin II-antagonist skyddar inte restnjurfunktionen

I förra numret av Nefromedia refererades en dansk studie av patienter i HD som visade att angiotensin II-antagonisten irbesartan inte påverkar kända riskfaktorer för hjärt-kärlsjukdom, t ex vänsterkammarmassa, blodtryck i aorta, artärstelhet och NT-proBNP. Undersökningens namn var: Saving Residual Renal Function Among Haemodialysis Patients Receiving Irbesartan (SAFIR) och som väntat har nu en ytterligare artikel publicerats där läkemedlets effekt på den kvarvarande njurfunktionen efter start i dialys utvärderats. Även denna studie utföll negativt.

SAFIR är en dubbel-blind, randomiserad och placebo-kontrollerad studie av 82 patienter som var relativt nystartade i dialys och hade behandlats med HD i cirka 20 veckor. Åldern var i medeltal strax över 60 år, urinvolymen var 1,2 liter per dygn och restnjurfunktionen var cirka 5 ml/min/1,73 m².

Patienterna delades in i två lika stora grupper. Den aktiva gruppen behandlades med angiotensin II-antagonisten irbesartan (t ex T Aprovel) i dosen 300 mg per dag och kontrollgruppen fick placebo.

Under observationstiden på ett år var blodtrycket lika i bägge grupperna. GFR sjönk med 1,7 ml/min i placebogruppen och med 1,8 ml/min i irbesartan-gruppen. Skillnaden var inte statistiskt signifikant. Fyra patienter i varje grupp utvecklade anuri. Slutsatsen blev att blockad av RAAS-systemet med irbesartan inte skyddar restnjurfunktionen eller bibehåller urinvolymen hos patienter som nyligen startat dialys.

Kommentar: Alla anser att det är viktigt att bevara den kvarvarande njurfunktionen hos patienter som startat i dialys, men ingen vet hur man gör det. Läkemedel som påverkar RAAS-systemet verkar alltså sakna effekt. I Nefromedia (vol 6 nr 2 sid 3) har vi tidigare refererat en undersökning med slutsatsen att överskott på vätska inte skyddar njurfunktionen.

Många experter anser att det viktigaste är att undvika blodtrycksfall under dialys. Något tungt vetenskapligt bevis för ett

samband mellan hypotoniepisoder under dialys och förlust av restnjurfunktionen finns dock inte.

Källa: Dybtved Kjaergaard K et al. *Am J Kidney Dis* 2014; 64: 892–901.

Tidig behandling av acidosis gav bättre bevarad njurfunktion

Flera studier har visat att en god vård på njursviktsmottagning kan minska förlusten av njurfunktion. Acidosis, dvs försurning av kroppsvätskorna, är en av de rubbningar som orsakas av njursvikt. I lab-listan anges antingen HCO₃ eller standardbikarbonat och referensintervallet är ofta 22–27 mmol/l. Acidosis är lätt att behandla med bikarbonat i tablettform och behandling bör enligt riktlinjer, t ex de amerikanska KDOQI, sättas in när HCO₃ går under 22 mmol/l. Men kan det löna sig att sätta in behandlingen tidigare och kan bas-producerande frukt och grönsaker ersätta bikarbonat-tabletterna? Svaret på bägge frågorna är ja, enligt amerikanska forskare.

Utgångspunkten var experimentella studier som visat att angiotensin II kan bidra till ytterligare försämring av nedsatt njurfunktion och att hormonet ökar i njurvävnaden redan vid måttlig acidosis. Hypotesen blev därför att en tidigt insatt effektiv korrigerande av försurningen skulle leda till minskad progress av njurfunktionsnedsättningen. Dessutom ville forskarna undersöka om kost kan fungera lika bra som tabletter.

Man studerade 108 patienter med njursvikt i stadium 3, dvs GFR 30–60 ml/min och HCO₃ mellan 22 och 24 mmol/l. Deltagarna delades in i tre grupper med 36 deltagare i varje. Grupperna var lika beträffande t ex GFR och nivån av HCO₃. Målblodtrycket var 130 mm Hg.

Den ena gruppen utgjorde kontroller och behandlades enligt riktlinjerna medan man i de två interventionsgrupperna strävade efter att hålla nivån av HCO₃ högre. I den ena av dessa två grupper behandlades patienterna med natriumbikarbonat i tablettform och den andra gruppen fick behandling mot acidosis i form av diet med tillskott av bas-producerande frukt och grönsaker. För att säkerställa att deltagarna följde dieten fick de tillskottet gratis. Frukten bestod av äpplen, apelsiner, päron, aprikoser, persikor, russin och jordgubbar. Grönsakerna bestod av potatis, tomat, morötter, blomkål, spenat, sallad, aubergin och zucchini. Med tanke på

det höga innehållet av kalium i dieten följdes s-kalium noggrant.

Efter tre år hade HCO₃ i kontrollgruppen sjunkit från cirka 23 till 22 mmol/l medan värdet i de bägge interventionsgrupperna hade ökat till cirka 24 mmol/l. GFR beräknades både från kreatinin och från cystatin C. Vid studiens start var cystatin C-beräknat GFR cirka 43 ml/min. Efter tre år hade GFR i kontrollgruppen sjunkit till 29 ml/min och i de två interventionsgrupperna till 36 ml/min. Skillnaden var statistiskt signifikant. I interventionsgrupperna noterades även en lägre nivå av angiotensinogen i urinen, vilket är ett mått på angiotensin II i njurvävnaden.

Slutsatsen blev att vid måttlig njursvikt kan korrigerande av acidosis till en nivå som är högre än den som rekommenderas, minska angiotensin II i njurvävnaden vilket ger bättre bevarad njurfunktion.

Källa: Goraya N et al. *Kidney Int* 2014; 86: 1031–1038.

Samband mellan urinsyra och njursvikt

Urinsyra, dvs urat, bildas normalt i kroppen och utsöndras huvudsakligen via njurarna. Trots detta räknas inte urinsyra som ett uremiskt toxin och studier har visat att gikt, som är den kliniska manifestationen av höga nivåer, är ovanligt bland patienter i dialys.

Diagnosen urinsyranefropati diskuterades flitigt för ett halvsekel sedan. Patienter med höga nivåer av urat som utvecklade nedsatt njurfunktion ansågs vara drabbade av sjukdomen. Symtomfria patienter med högt s-urat i lab-listan behandlades i förebyggande syfte med allopurinol (t ex T Zyloric). Men en kritisk granskning av de bakomliggande studierna fann att de beskrivna patienterna sannolikt hade andra orsaker till njursvikt, t ex hypertoni och primära njursjukdomar. Diagnosen urinsyra-nefropati avskaffades och rekommendationen blev att inte åtgärda höga nivåer av urinsyra utan symptom och bara behandla symptomgivande gikt. Men var denna rekommendation ett misstag? Det finns undersökningar som visat ett samband mellan höga nivåer av urat och sjunkande njurfunktion och att behandling med allopurinol har njurskyddande effekt, medan andra studier har kommit till motsatt resultat. Två nya undersökningar har nyligen publicerats.

Forskare i Japan har undersökt sambandet mellan serumurat och njurfunktion

i tre olika grupper utan påtaglig njursvikt.¹ Grupp 1 bestod av 3 446 individer med åldern 41 ± 9 år boende i storstaden Sapporo, som genomgick hälsokontroll 2002 och 2008. Beräknat GFR vid starten var 86 ± 12 ml/min/ $1,73$ m². Forskarna fann samband mellan högre nivåer av serumurat och lägre beräknat GFR. Sambandet var statistiskt signifikant för båda könen men tydligast för kvinnor.

Grupp 2 utgjordes av 404 personer med åldern 62 ± 12 år boende i en lantligt belägen mindre stad. Även i den populationen noterades samband mellan högre serumurat och lägre GFR. Den tredje gruppen bestod av 346 patienter med åldern 66 ± 13 år som behandlades med allopurinol pga höga nivåer av serumurat. De undersöktes 2010 och 2012 och matchades med patienter i grupp 2. Även för de behandlade patienterna noterades samband mellan högre nivåer av urat och lägre GFR.

Forskarna kunde visa att högre nivå av serumurat var en orsak till lägre njurfunktion och inte tvärt om, dvs att lägre njurfunktion var en förklaring till högre urat. Vidare påvisades att sambandet var starkare för kvinnor vilket tyder på att kvinnornas njurar är känsligare för höga uratnivåer än männens.

Forskare i Australien och Nya Zeeland har publicerat en metaanalys av studier om effekten av uratsänkande behandling på njurfunktionen.² Utgångspunkten var att det råder oklarhet om huruvida höga nivåer av urat påverkar förloppet vid kronisk njursvikt.

Ur olika databaser identifierades åtta randomiserade och kontrollerade undersökningar med totalt 476 deltagare, som jämförde behandling med allopurinol med placebo eller ingen behandling. Man noterade stora skillnader mellan studierna beträffande njurfunktion vid studiestart, bakomliggande njursjukdom och uppföljningstid. I fem undersökningar fanns ingen signifikant skillnad i förändringen av GFR mellan patienter som behandlades med allopurinol och de som fick placebo medan man i tre studier fann att allopurinol, jämfört med placebo, förhindrade fortsatt stegring av s-kreatinin. I övrigt noterades att allopurinol inte påverkade proteinuri eller blodtryck. Ingen studie har undersökt om behandling med allopurinol minskar risken att utveckla njursjukdom i slutstadiet eller risken att avlida. Behandling med allopurinol gav få biverkningar.

Slutsatsen blev att allopurinol kan ha en effekt på progressen vid kronisk njursvikt men att det inte finns fog för en rekommendation om allmän behandling vid njursvikt. Man påpekar även att det behövs stora och välgjorda vetenskapliga undersökningar om effekten av uratsänkande behandling på progresstakten vid kronisk njursvikt.

Kommentar: Hur ska vi göra på njursviktsmottagningen? En strategi som skulle kunna försvaras är att kontrollera s-urat på samtliga patienter och överväga behandling på de med kraftigt förhöjda värden, särskilt om patienten är en kvinna.

Källor: 1. Akasaka H et al. *Nephrol Dial Transplant* 2014; 29: 1932–1939.
2. Bose B et al. *Nephrol Dial Transplant* 2014; 29: 406–413.

- Kan högt vätskeintag minska risken för hjärt-kärlsjukdom och njursvikt? Läs Kort Rapport Extra i Nefromedia vol 6 nr 5 sid 9 på: www.fmc-ag.se

Fortsättning från sid 3
Syftet var att undersöka sambandet mellan njurfunktionen mätt som beräknat GFR vid start av dialysbehandling och mortalitet.

Undersökningen var en retrospektiv kohortstudie av 310 932 patienter som startade dialys mellan 2006 och 2008. Deltagarna tillhörde 804 sjukvårdsdistrikt. Vissa distrikt startade patienterna tidigt och andra föredrog senare start. Forskarna kunde därför bland annat göra en så kallad instrumentell analys av variabeln eGFR vid start av dialys i de olika distrikten.

För de 89 549 patienter som startade dialys 2008 var medeltalet för beräknat GFR $10,8 \pm 4$ ml/min/ $1,73$ m². På individnivå delades materialet in i två grupper beroende på om eGFR var över eller under 10,6 ml/min vid start av dialys. De 42 642 patienterna med eGFR över 10,6 hade i medeltal 13,9 ml/min vid start och de 46 907 patienterna med eGFR under 10,6 ml/min hade eGFR 8,0 ml/min i medeltal vid behandlingsstarten.

Varken nytta eller skada

Med avancerade statistiska analyser kunde forskarna visa att det inte fanns något samband mellan eGFR vid start av dialys och mortaliteten under en uppföljningstid på 15,5 månader. Slutsatsen blev att start av dialys vid högre GFR varken medför nytta eller skada.

En ledare i samma nummer av *Kidney International* innehåller en noggrann genomgång av litteraturen om lämplig tidpunkt för start av dialys.⁴ Man nämner att observationsstudier funnit att tidig start var förenat med ökad mortalitet, men att detta kan bero på att det är de skörare patienterna som startas tidigt medan de yngre och friskare ofta anses kunna vänta längre med dialysstarten.

Många startas vid högre GFR-nivå

Riktlinjer i Europa, Kanada, Australien och Nya Zeeland rekommenderar att dialys ska startas vid GFR 6 ml/min/ $1,73$ m² eller högre. Ledarförfattarna konstaterar att många patienter startas med betydligt högre eGFR. Avslutningsvis slår ledarkommentaren fast att en senare start kan göra att patienterna slipper dialys under en tid. För äldre patienter kan det till och med innebära att de aldrig behöver starta dialys i livets slutskede. Man framhåller att start av dialys vid lägre nivåer av GFR kräver täta kontroller på en kompetent njursviktsmottagning.

Kommentar: Det är bara under de senaste 10–15 åren som vi beräknat GFR och använt värdet för att bedöma behovet av start i dialys. Innan dess användes främst urea och erfarna njurläkare ansåg att s-urea under 30 mmol/l sällan motiverade start av dialys, att värden omkring 35 mmol/l var en lämplig nivå och att värden över 40 mmol/l var en absolut indikation för behandlingsstart. Det är intressant att notera att urea inte alls nämns i ledaren eller i de refererade artiklarna och att urea inte heller diskuterades vid det ovan nämnda EDTA-symposiet. Det är märkligt eftersom vi mäter eliminationen av urea för att beräkna Kt/V med vars hjälp vi styr dialysdosen.

Det finns alltså mycket som talar för att en senare start i dialys inte leder till ökad mortalitet. En förutsättning är täta kontroller på en njursviktsmottagning med noggrann bedömning av patientens symtom. En strategi med måttligt proteinreducerad kost, sänkning eller utsättning av ACE-hämmare eller angiotensin-antagonist och start av dialys vid GFR lägre än 10 ml/min kan göra att många patienter kan ha god livskvalitet utan dialys under lång tid. För de äldsta kan det kanske innebära att de helt kan avstå från dialys under den sista tiden i livet.

Källor: Se *Nefromedia* vol 6 nr 5 sid 8 på: www.fmc-ag.se

Samband mellan förmaksflimmer och kronisk njursvikt diskuterades på ASN

Förmaksflimmer ökar risken för kronisk njursvikt och patienter med njursvikt och förmaksflimmer som återfår sinusrytm förbättrar njurfunktionen. Det framkom vid ett intressant symposium på ASN, den amerikanska njurkongressen. I övrigt presenterades inga stora nyheter. Prof Stefan Jacobson rapporterar.

Mötet med American Society of Nephrology 2014 ägde rum i Philadelphia. Som vanligt höll mötet en mycket hög vetenskaplig standard även om det vid konferensen inte presenterades så många stora kliniska studier. Vi ser nu allt oftare att presentationer från de stora internationella mötena publiceras online samma dag i de internationella facktidskrifterna, t ex New England Journal of Medicine och Journal of the American Medical Association (JAMA) eller Journal of the American Society of Nephrology (JASN).

Förmaksflimmer och njursvikt

Vid ett symposium diskuterades risker med förmaksflimmer hos patienter med kronisk njursvikt. Förmaksflimmer är den vanligaste formen av arytmi i befolkningen och förekomsten är 2–3 gånger högre hos patienter med njursvikt och dialys. Sjukdomen förefaller också öka bland patienter med kronisk njursvikt. Förmaksflimmer är en oberoende riskfaktor för stroke och död hos patienter med njursvikt och dialys. Nyligen har man visat att förmaksflimmer också förekommer ofta vid mildare grad av njursvikt.

Vid symposiet redovisades risken för uppkomst av förmaksflimmer hos patienter med njursvikt och ett GFR under 60 ml/min. Bland över 80 000 patienter utvecklade knappt 8 % förmaksflimmer under en uppföljningstid på knappt fem år. Bland de patienter med njursjukdom som drabbades av förmaksflimmer var risken att avlida tre gånger högre än hos de som inte utvecklade förmaksflimmer. Efter att man justerat för olika bidragande faktorer var nyinsjuknande i förmaksflimmer förenat med 66 % högre relativ risk för död jämfört med dem som inte drabbades av förmaksflimmer.

Förmaksflimmer och risk för njursvikt

Ett annat intressant fynd var att nyinsjuknande i förmaksflimmer också

ökar risken för utveckling av kronisk njursvikt hos patienter med kronisk njursjukdom. Vid symposiet redovisades resultat från en stor population som tas omhand av Kaiser Permanente Northern California, ett sjukvårdssystem som omhändertar mer än tre miljoner individer.

I studien inkluderades 206 000 personer med en ålder över 21 år och ett GFR under 60 ml/min. Insjuknande i förmaksflimmer registrerades. Drygt 16 000 patienter drabbades av nyttillkommet förmaksflimmer och under en uppföljningstid på drygt fem år utvecklade 345 av dessa individer terminal njursvikt med behov av dialys eller transplantation. Det motsvarade 74 per 1000 personår, i jämförelse med 64 per 1000 personår för de utan förmaksflimmer. Efter justering för olika bidragande faktorer var nyttillkommet förmaksflimmer förenat med 67 % ökad risk för kronisk njursvikt. Risken var oberoende av andra riskfaktorer och medicinsk behandling. Fortsatta studier behövs för att utreda vilka faktorer som bidrar till uppkomst av förmaksflimmer hos patienter med njursjukdom. Dessutom är det viktigt att studera de mekanismer som är involverade i hur nyttillkommet förmaksflimmer bidrar till fortsatt försämring av njurfunktionen och uppkomst av kronisk njursvikt.

Botat förmaksflimmer förbättrar njurfunktionen

En intressant studie man också refererade till visade att kateterablation som botar förmaksflimmer också kan förbättra nedsatt njurfunktion. Man refererade en studie av knappt 400 patienter med förmaksflimmer varav 30 % hade antingen CKD stadium 1 (GFR över 90 ml/min med tecken till njurskada), CKD stadium 2 (GFR 60–90 ml/min), CKD stadium 3A (GFR 45–60 ml/min) eller CKD stadium 3B (GFR 30–45 ml/min). Vid kontroll 115 dagar efter ablationsbehandlingen hade eGFR

stigit i de olika CKD-stadierna:

- Stadium 2: Från 74 till 80 ml/min
- Stadium 3A: Från 53 till 69 ml/min
- Stadium 3B: Från 40 till 71 ml/min

Samtliga förändringar var statistiskt signifikanta. Fyndet visar att återkomst av sinusrytm genom ablation av patienter med njursvikt och förmaksflimmer kan leda till en signifikant förbättring av njurfunktionen.

Vid symposiet diskuterades också behandling med antikoagulantia vid förmaksflimmer hos patienter med njursvikt. Hittills finns få erfarenheter av behandling med de nya antikoagulantia som allt mer börjat användas vid behandling av patienter med hjärtsjukdom utan påtagligt nedsatt njurfunktion.

Ny behandling av högt kalium

Hyperkalemi kan orsaka allvarliga hjärtrytmrubbningar och förekommer inte bara vid njursvikt utan också vid hjärtsvikt samt under behandling med bland annat ACE-hämmare. Tidigare har vi använt Resonium-pulver för behandling av allvarlig hyperkalemi vid njursvikt men dokumentationen för effekter på viktiga utfallsmått för denna behandling är svag.

Redan i förra årets ASN-referat rapporterade vi preliminära resultat av en ny behandling av hyperkalemi vid njursvikt. Vid årets möte presenterades mer utförliga data och samtidigt publicerades fynden både i JAMA och New England Journal of Medicine. Natriumzirconium-gyclosilikat (ZS-9) är en högeffektiv selektiv oorganisk serumkalium binder kalium i tarmen. Preparatet har få biverkningar. Nu rapporterade man från en dubbel-blind och placebokontrollerad fas 3-studie av patienter med ett kalium mellan 5,0 och 6,5 mmol/l, varav två tredjedelar hade njursvikt. Det var 753 patienter med hyperkalemi som lottades till behandling med ZS-9 i en dos av 1,25 g, 2,5 g, 5 g eller 10 g eller till placebo tre gånger per dag under 48 timmar. Patienter vars serumkalium sjönk till mellan 3,5 och 4,9 mmol/l efter 48 timmar lottades till fortsatt behandling med antingen ZS-9 eller placebo en gång dagligen från dag 3 till dag 14.

Efter 48 timmars behandling med ZS-9 hade serumkalium sjunkit från 5,3 till 4,9 mmol/l i gruppen som fick 2,5 g. Bland de patienter som fick dosen 5 g hade serumkalium sjunkit till 4,8 mmol/l och bland dem som fick ZS-9 i dosen 10 g sjönk serumkalium till 4,6 mmol/l. Samtliga förändringar var statistiskt signifikanta. Hos de som fullföljde behandlingen under 14 dagar med ZS-9 i dosen 5 g respektive 10 g låg serumkalium kvar på nivån 4,7 respektive 4,5 mmol/l. De som fick placebo under 14 dagar hade åter ett serumkalium över 5,0 mmol/l, vilket var statistisk högre än i behandlingsgruppen. Risken för biverkningar var samma för patienter som fick ZS-9 jämfört med de patienter som fick placebo. Diarré var den vanligaste biverkningen i bägge grupperna.

I HARMONIZE, en annan randomiserad dubbel-blind och placebokontrollerad fas 3-studie ingick 258 patienter med hyperkalemi som fick ZS-9. Även i denna studie hade cirka två tredjedelar av patienterna kronisk njursvikt och cirka 70 % behandlades med ACE-hämmare. Serumkalium var i medeltal 5,6 mmol/l och drygt en tredjedel hade kalium mellan 5,5 och 6,0 mmol/l och 15 % hade kalium över 6,0 mmol/l. ZS-9 gavs i dosen 10 g tre gånger dagligen i 48 timmar. De patienter som då fick normalt kalium (3,5–5,0 mmol/l) randomiserades till att få ZS-9 i dosen 5 g, 10 g eller 15 g eller placebo under ytterligare 28 dagar. Under studien sjönk serumkalium från 5,6 till 4,5 mmol/l efter 48 timmars behandling med ZS-9 och med behandling hade 84 % av patienterna normalt kalium efter ett dygn och 98 % uppnådde normokalemi efter två dygn. Under uppföljningsfasen var serumkalium signifikant lägre i alla tre grupperna som fick ZS-9 jämfört med gruppen som fick placebo.

Blodtrycks kontroll vid cystinjurar

Två studier av effekten av blodtrycksbehandling vid polycystisk njursjukdom (ADPKD) presenterades och publicerades samtidigt i New England Journal of Medicine. I den första studien ingick 558 patienter med ADPKD och hypertoni i en dubbel-blind och placebokontrollerad studie av effekten av att nå ett blodtrycksmål på 120/70 till 130/80 eller ett lågt blodtrycksmål på 95/60 till 110/75 mm Hg. Alla patienter hade eGFR över 60 ml/min. De randomiserades till att antingen få en ACE-hämmare i kombination med en angiotensinreceptorblockerare (ARB) eller en ACE-hämmare i kombination med placebo.

Studien visade att den årliga procentuella ökningen av de polycystiska njurarnas volym var signifikant lägre i lågblodtrycksgruppen än i standardgruppen; 5,6 % jämfört med 6,6 %. Emellertid var det ingen skillnad om blodtrycksmålet uppnåddes med kombinationen ACE-hämmare och ARB jämfört med ACE-hämmare och placebo. Inte heller var det någon skillnad i eGFR mellan grupperna. Utsöndringen av albumin i urinen minskade med knappt 4 % i lågblodtrycksgruppen och ökade med drygt 2 % i standardblodtrycksgruppen. Yrsel var vanligare i lågblodtrycksgruppen.

Således visar denna studie av patienter med ADPKD i tidigt skede och hypertoni att behandling med ACE-hämmare i kombination med ARB inte signifikant förändrade ökningen av njurvolymen jämfört med enkel RAAS-blockad, medan däremot ett lågt blodtrycksmål medförde en långsammare ökning av njurvolymen.

Dubbel RAAS-blockad vid cystinjurar

I den andra studien som också var dubbel-blind och placebokontrollerad lottades 486 patienter med ADPKD och ett eGFR på 25–60 ml/min till att få ACE-hämmare och placebo eller ACE-hämmare och ARB för att nå ett blodtryck mellan 110/70 och 130/80 mm Hg. Det sammansatta effektmåttet var tid till död, njursvikt eller 50 % minskning av njurfunktionen. Studien visade att det inte var någon signifikant skillnad mellan behandlingsgrupperna vad avser uppkomst av det primära effektmåttet. Bägge behandlingarna kontrollerade blodtrycket och sänkte nivån av albumin i urin på ett liknande sätt. Likaså var det ingen skillnad i effekten på njurfunktion eller uppkomst av hyperkalemi.

Denna studie visar således att man med monoterapi med ACE-hämmare uppnår god blodtrycks kontroll hos patienter med ADPKD i CKD stadium 3.

Hopp om läkemedel mot renal fibros

Vid alla njursjukdomar som utvecklas progressivt med sjunkande njurfunktion ses utveckling av interstitiell fibros i njurparenkymet. Mycket talar för att TGF- β_1 är en viktig mediator för uppkomst av kronisk inflammation i njurarna och att det också aktiverar fibroblaster och ger upphov till ökat extracellulärt matrix. Aktivering av TGF- β_1 spelar en central roll i patogenesen för renal fibros och förefaller verka via så kallad SMAD-signalerings. Denna sig-

nalering har föreslagits vara ett viktigt potentiellt mål för läkemedel som ska kunna förhindra eller försena uppkomst av fibros i njurparenkymet.

I en viktig experimentell studie, som publicerades samma dag i JASN, kunde en forskargrupp visa att en selektiv hämmare av TGF- β_1 -signalerings kunde förhindra uppkomst av renal fibros hos råttor med obstruktiv njurskada. Även när hämmaren gavs i sent skede förse- nades fibrosutvecklingen.

Studien ger således hopp inför framtiden om att renal fibros och fortsatt njurfunktionsnedsättning vid njurskada, kan försenas och kanske till och med förhindras.

Subgrupp av membranös nefropati identifierad

Idiopatisk membranös nefropati (IMN) är en vanlig orsak till nefrotiskt syndrom hos vuxna (se även artikeln på sid 2 i detta nummer av Nefromedia). För cirka fem år sedan upptäcktes att receptorn för fosfolipid A₂ (PLA₂R), som uttrycks i podocyter i glomeruli, är ett viktigt antigen involverat i patogenesen vid membranös nefropati. Cirka 70 % av patienter med IMN har cirkulerande antikroppar mot PLA₂R. Resterande 30 % har ofta ingen uppenbar sekundär orsak till sin sjukdom varför man föreslagit att andra endogena glomerulära antigen kan vara involverade i patogenesen.

I ett multinationellt samarbete undersöktes serum från 15 patienter med IMN vilka inte hade PLA₂R-antikroppar. Resultaten jämfördes med serum från patienter med andra glomerulära sjukdomar och friska kontroller. Hos de patienter med IMN som inte hade PLA₂R-antikroppar fann man ett nytt glomerulärt protein med en molekylstorlek på 250 kD. Ingen av de patienter som hade antikroppar mot PLA₂R och inte heller någon av de patienter som hade andra glomerulära sjukdomar eller de friska kontrollerna hade detta antigen.

Vidare undersökning av antigenet med masspektrometri visade att det är ett trombospondin typ I. Intressant nog fann man även antigenet i podocyter i glomeruli. Således kan en distinkt subgrupp av patienter med IMN ha identifierats genom detta potentiellt viktiga fynd. Studien publicerades samma dag i New England Journal of Medicine.

Fortsättning från sid 3: IMN

I en redaktionell kommentar till artikeln framhålls att patientgruppen i studien var relativt liten och bestod i huvudsak av högriskpatienter med kraftig proteinuri och påverkad njurfunktion. Om resultaten kan tillämpas även på patienter med mildare former av IMN med lägre grad av proteinuri och mindre påverkad njurfunktion är således oklart. Ett viktigt fynd är att, även om förekomst av PLA₂R-antikroppar har en sensitivitet på 70 % för IMN, kan det inte prediktera det initiala svaret på behandling oavsett om den består av cyklofosamid eller mykofenolatmofetil. Liksom i tidigare studier visar även denna att PLA₂R-antikropparna sjunker före minskningen av proteinuri och att remission kan uppträda flera månader efter avslutad behandling.

Det viktigaste fyndet i studien är dock att nivån av PLA₂R-antikroppar vid avslutad behandling predikterat långtidsresultaten. Negativ antikroppstest innebär god prognos.

I kommentaren från redaktionen poängteras också att bestämning av PLA₂R-antikroppar kan innebära att behandlingen kan individualiseras mer. Eftersom ett högt värde indikerar låg sannolikhet för spontan remission (mindre än 10 %) kan det finnas en anledning att initiera tidig immunosuppressiv behandling hos patienter med svår sjukdomsbild. Om en patient har en klinisk bild som vid IMN och en njurbiopsi som visar glomerulärt PLA₂R-antigen med i huvudsak deposition av IgG₄ och samtidigt har ett lågt eller negativt värde för PLA₂R-antikroppar i blod kan man avstå eller avvakta med behandling och invänta en trolig partiell eller komplett spontan remission. Man påpekar också att enbart bestämning av PLA₂R-antikroppar inte kan utgöra ett eget kriterium för beslut om immunosuppressiv behandling ska ges eller ej, och inte heller bör antikroppsnivån vägas in i bedömningen av vilken typ av immunosuppressiv behandling som ska ges.

Det poängteras också att sekundära former av membranös nefropati ska uteslutas hos patienter som inte har PLA₂R-antikroppar, särskilt hos de där inte heller PLA₂R-antigen kan påvisas i njurbiopsi. Man menar också att upprepade bestämning av PLA₂R-antikroppar efter avslutad immunosuppressiv behandling bör vara rutin, även om det idag finns relativt få vägledande studier. Man bör överväga avbrytande av im-

munosuppressiv behandling om PLA₂R-antikropparna är negativa efter 2-3 månaders behandling men också överväga en förändrad immunosuppressiv terapi om PLA₂R-antikropparna är positiva efter sex månaders immunosuppression.

Det finns en risk att patienter som är resistent mot immunosuppression och som är fortsatt positiva för PLA₂R-antikroppar utan tecken till remission, progredierar till terminal njursvikt. Dessa patienter kan teoretiskt ha högre risk att få återfall av sin sjukdom i ett njurtransplantat. Det är också viktigt att påpeka att utvecklingen av tester för att mäta antikroppar pågår och att nästa generations tester kan vara mer specifika, vilket inger förhoppning om att behandlingen av dessa svårt sjuka patienter kan individualiseras i framtiden och att detta kan påverka såväl prognosen som risken för komplikationer.

*Källor: Bech A T et al. Clin J Am Soc Nephrol 2014; 9: 1386–1392.
Glassock R J. Clin J Am Soc Nephrol 2014; 9: 1341–1343.*

Fortsättning från sid 5: Start i dialys

*Källor: 1. Ahmed A et al. Nephrol Dial Transplant 2010; 25: 3977–3982.
2. Cooper B A et al. N Engl J Med 2010; 363: 609–619.
3. Scialla J et al. Kidney Int 2014; 86: 798–809.
4. Rosansky S, Durkin M. Kidney Int 2014; 86: 673–675.*

Kort rapport

Extra

Högt vätskeintag skyddar inte mot hjärt-kärlsjukdom och njursvikt

En fråga som ofta dyker upp är om det är nyttigt för kroppen, och särskilt njurarna, att dricka mycket. Nefromedia har tidigare refererat en artikel vars författare ansåg att vatten var en viktig men förbisedd medicin vid njursvikt (se vol 5 nr 8 sid 9 på: www.fmc-ag.se). Hypotesen var att underskott på vätska ökar nivån av vasopressin vilket leder till ökad reninsyntes, glomerulär hyperfiltration och påverkan på mesangie-cellerna. Det vetenskapliga underlaget för att högt intag av vätska skulle minska förlusten av njurfunktion vid njursvikt verkade dock bristfälligt. En ny undersökning har studerat om vätskeintaget i den allmänna befolkningen påverkar risken att drabbas av hjärt-kärlsjukdom och försämrad njurfunktion.

Studiematerialet utgjordes av 3 858 män och kvinnor över 48 års ålder bosatta i Australien. Vid studiens start fyllde deltagarna i ett omfattande frågeformulär om intag av vätska från mat och olika drycker, dock inte rent vatten. Uppföljningstiden var 13 år och deltagarna följdes avseende:

- Död oavsett orsak
- Död av hjärt-kärlsjukdom
- Beräknad njurfunktion

Av 1127 dödsfall som inträffade under studien orsakades 580 av hjärt-kärlsjukdom. Med avancerade statistiska metoder kunde forskarna visa att det inte fanns något samband mellan rapporterat vätskeintag och total dödlighet, kardiovaskulär död eller försämrad njurfunktion. En särskild analys av de deltagare som hade lägst intag av vätska, morsvarande färre än sex glas vätska per dag, visade att inte heller dessa hade någon ökad mortalitet.

Slutsatsen blev att det inte finns något samband mellan det dagliga intaget av vätska och risken för död, död av hjärt-kärlsjukdom eller försämrad njurfunktion. I diskussionen nämner man att två tidigare studier av sambandet mellan vätskeintag och död av hjärt-kärlsjukdom kommit till motsägelsefulla

resultat. Detsamma gäller vätskeintag och njurfunktion; en studie visade att ett högre intag av vätska minskar risken för njursjukdom medan en annan studie fann att individer med högt vätskeintag löpte högre risk för njursjukdom än de med lågt vätskeintag.

Författarna medger att studien har en svaghet eftersom vanligt vatten inte registrerades i frågeformuläret. Varför vatten inte ingick i enkäten framgår inte.

Kommentar: Vad ska vi svara patienter och anhöriga som frågar om det är nyttigt att "skölja igenom njurarna" med mycket vätska? Ett rimligt svar är att det saknas vetenskapligt stöd för att ett högt intag av vätska skulle ha gynnsamma effekter, varken för friska eller sjuka njurar.

Källa: Palmer S et al. *Nephrol Dial Transplant* 2014; 29: 1377–1384.

Individuellt – precis som dina patienter

PD-behandling, skräddarsydd
efter dina patienters behov



Patienter med njursjukdom skiljer sig åt på många sätt till exempel ålder, längd, vikt, grad av njursvikt, njurens restfunktion. Dessa skillnader medför att varje PD-behandling behöver anpassas individuellt.

Fresenius Medical Care ger dig möjligheten att enkelt anpassa dina patienters behandlingar efter deras individuella behov – med adapted APD och *sleep•safe harmony*.

Besök **www.sleepsafe-harmony.com**
för att läsa mer om *sleep•safe harmony*.



**FRESENIUS
MEDICAL CARE**

Fresenius Medical Care Sverige AB · Box 548 · 192 05 Sollentuna
Telefon: +46 (0) 8-594 77 600 · Fax: +46 (0) 8-594 77 620
www.fmc-ag.se

