

KONGRESSRAPPORT – ASN 2008, Philadelphia

De allra första som bosatte sig i området i och runt nuvarande Philadelphia var svenskar. De kom på 1640-talet. Några årtionden senare kom engelsmannen William Penn, som ledare för och anförare av en grupp kväkare. William Penn fick stor betydelse för planering och uppbyggnad av staden Philadelphia, som grundades 1681. Staden ligger i staten Pennsylvania, som alltså fick namn efter Penn.

I november 2008 kom mer än 100 svenska nefrologer till Philadelphia för deltagande i American Society of Nephrology's (ASN) årliga vetenskapliga kongress. Vill man träffa många svenska nefrologer på en gång, då skall man åka till ASN ! Sammanlagt samlade kongressen 15000 delegater, de flesta nefrologer.

Här kommer en liten reserapport:

Graviditet efter njurdonation. På ASN 2006 presenterade Anna Reisæter från Oslo en studie ang graviditetsutfall hos kvinnor, som varit njurdonatorer. Det gick bra för dessa kvinnor, lika bra som för kvinnor i kontrollmaterialet, möjligen fanns en liten riskökning för preeklampsi hos flerföderskor men siffrorna var små och författarna ville inte dra några slutsatser av detta. Studien är nyligen publicerad (Reisæter AV, Røislien J, Henriksen T, Irgens LM, Hartmann A. Pregnancy and Birth After Kidney Donation: The Norwegian Experience. Am J Transplant. 2008 Oct 6).

I år rapporterade **Sanjeev K Akkina** (från Arthur Matas grupp), Minneapolis ett motsvarande material. Av 2025 kvinnor, som donerat njure (ända från 1963) hade 965 varit gravida. I studien hade man skickat ett frågeformulär till dessa kvinnor och 822 (85%) rapporterade 2416 graviditeter före donation och 459 graviditeter efter donation, sammanlagt 2875, vilket gör det här materialet mycket större än det norska (726 graviditeter). Utfallet, mätt som risk för prematuritet, spontan abort, hypertoni, diabetes och preeklampsi hos kvinnan, var helt jämförbart med resultaten i en normal population. Dock såg man lite sämre resultat i post-donationsgruppen jämfört pre-donation. En begränsning i studien är att den baserar sig på kvinnornas rapportering, man har inga data från sjukhus.

ABO-inkompatibel njurtransplantation. I en poster (SA-PO2531) rapporterade **Jack Galliford**, London 6 patienter som transplanterats med ABO-inkompatibel njure. Det anmärkningsvärda var deras immunsuppressiva protokoll. De använde inte rituximab (Mabthera) och trippelbehandling med takrolimus, steroider och MMF, som vi och Stockholmsgruppen och många andra gör utan alemtuzumab (Campath) och monoterapi med takrolimus. Dessutom sänkte de antikroppstitrarna med plasmaferes medan vi använder immunadsorption. Resultaten var mycket goda med 100% patient- och transplantatöverlevnad. Endast en patient hade haft rejektion. Den hade svarat bra på steroidbehandling. Man konkluderade att resultaten var helt jämförbara med tidigare regim, då man använt rituximab, takrolimus, steroider och MMF.

Immuknow. Immuknow är ett nytt sätt att (försöka) mäta graden av immunsuppression hos enskild patient. I detta test mäter man koncentrationen av ATP i CD4-positiva T-celler, efter stimulering, och menar detta vara ett mått på graden av immunsuppression. Vidare definierar man det immunologiska svaret i tre responsområden eller zoner: stark, svag och lagom (target zone). Det kliniska problemet är att de tre zonerna överlappar en hel del, men bäst diskrimination finns vid låga värden dvs vid överimmunsuppression. Vi använder ännu inte detta test. Mats Bengtsson i Uppsala har gjort en del tester (han föreläste om detta på vårt regionmöte 2008) men inte uppnått entydiga resultat, tvärtom fanns i hans material dålig korrelation mellan testet och rejektion resp infektion.

På ASN rapporterade **Janna Huskey**, Denver, om en stor, retrospektiv analys av 548 tester på 311 njurtransplanterade patienter. Man försökte korrelera testresultaten med akut

rejktion respektive opportunistisk infektion men fann att testet inte klart kunde prediktera någondera. "Further studies are warranted to determine clinical significance of these values."

Fraktur efter njurtransplantation. Vi diskuterar idag mycket om osteoporos, risk för fraktur och fraktur förekomst hos våra njurtransplanterade. Men hur vanligt är det? Hur ofta förekommer det i den första femårsperioden efter en njurtransplantation? Ja, min kliniska uppfattning är att vi ser rätt lite frakturer hos våra patienter.

Lucas E Nikkel från Hershey visade en analys av data från United States Renal Data System. Man undersökte, retrospektivt, 70 092 patienter, som njurtransplanterats mellan 1988 och 1998. Man fann att 17 335 (21.9%), alltså var femte patient!, hade frakturerat någon gång. Vanligast var fraktur i fot, hand och femur. Fraktur var vanligare hos kvinnor, hos patienter > 45 år och särskilt vanliga hos patienter > 65 år.

Kaukasier (alltså vita) hade fler frakturer än andra raser. Andra riskfaktorer för frakturering var transplantation med nekronjure, många HLA-mismatcher, diabetes, pretransplant dialys och aggressiv immunsuppression i samband med transplantation.

SLGT-systemet. Detta system hade jag aldrig hört talas om förrän jag gick till ett lunchsymposium om "Glucose Transport and Targets for Intervention". Bl a föreläste här **Dick de Zeew**, Groningen och **Ernest Wright**, Los Angeles.

I njurarna filtreras dagligen 180 g glukos. Det allra mesta, > 179 g, reabsorberas i proximala tubuli och bara <0.5 g utsöndras med urinen. Denna tubulära reabsorption styrs av SGLT-(sodium glucose cotransporter)systemet. Det finns SGLT 1 och SGLT 2. Om man blockerar SGLT2 får man en ökad utsöndring av glukos i urinen och ett lägre blodsocker. Dessa skulle kunna användas för behandling av diabetes, särskilt typ 2.

Just nu testas två SGLT2-inhibitorer, dapagliflozin och sergliflozin. De tillhör gruppen phloriziner, som är växtglukosider. Förutom att dessa preparat ökar sockerutsöndringen och sänker blodsockret, så ger de viktreduktion och lägre blodtryck, något som också är bra för typ 2 diabetiker. Biverkningarna är beskedliga, huvudsakligen illamående och huvudvärk. Det hela verkar mycket spännande.

Ett symposium handlade om "Immunosuppression Minimization in Transplantation". **Henrik Ekberg** från Malmö höll ett alldeles lysande föredrag om "Calcineurin inhibitor Sparing Protocols – Is there evidence that they work?". Henrik talar en mycket bra engelska, har en klar och tydlig röst och föredömligt pedagogiska bilder. Hans föredrag var det bästa på hela kongressen! Naturligtvis innehöll de mycket data från Symphonystudien (Ekberg H et al. NEJM 2007;357:2562-2575), som är den hittills största randomiserade studien på njurtransplanterade patienter med olika immunsuppressiva protokoll.

Som alla vet har vi idag goda korttidsresultat vid njurtransplantation men ångtidsresultaten (efter 10 år) är idag obetydligt bättre än på -80 och -90 talet (Meier-Kriesche U et al. Am J Transplant 2004;4(8):1289-1295).

Varför är det så? Jo, transplantatet skadas. Det skadas av

1. ischemi och perfusion i samband med transplantationen
2. akut och/eller subklinisk rejktion
3. infektion med CMV eller BK-virus
4. av CNI-toxicitet
5. med mera

Det som verkligen går att angripa/åtgärda är CNI-toxiciteten. Det kan man göra genom att

- a. helt undvika CNI-hämmare
- b. använda CNI-hämmare i reducerad dos
- c. sätta ut CNI-hämmare efter en tid
- d. byta ut CNI-hämmaren mot något annat

Vad är bäst? Symphonystudien, som visserligen bara gick 1 år, men där merparten av patienterna är följda upp till 3 år, visade att ett protokoll med induktion med daclizumab (Zenapax) i kombination med takrolimus, steroider och MMF gav de bästa resultatet med minst rejktioner och bäst GFR.

Den stora frågan är väl om detta ger en överlägsen njurfunktion också efter 10 år.

I samma symposium talade **Bruce Kaplan** från Gainesville (Florida) under rubriken "Is one calcineurin inhibitor preferable to the other?". Denna fråga besvarade han först med "Ja", sedan med "Kanske" och till sist sade han att det beror på hur man definierar ordet "preferable". Vilka endpoints vill man titta på? Transplantatöverlevnad vid 1 år? Eller vid 10 år? Eller något annat?

I USA får idag 80% av alla nytransplanterade takrolimus och 20% cyklosporin. Antingen man använder takrolimus eller cyklosporin får man en bra transplantatöverlevnad vid 1 år. Dessa läkemedel är helt olika kemiskt, binder till olika ämnen och har olika terapeutiska index. Och vilka doser är egentligen ekvipotenta? Vi ger takrolimus 1-10 mg och cyklosporin 100 till 500 mg. Hur skall vi jämföra?

Vi ger nästan aldrig takrolimus eller cyklosporin som monoterapi utan läkemedlet är alltid del i en immunsuppressiv regim, vilket gör en jämförelse ännu svårare.

Sedan kom han in på Symphonystudien, där armen med takrolimus visade bättre resultat i form av mindre rejektioner och bättre GFR vid 1 år. I slutet lutade han mot att takrolimus vinner över cyklosporin.

Det svåra ämnet, Antikroppsmedierad rejektion, behandlades på en klinisk konferens. Under de senaste åren har vi blivit alltmer uppmärksamma på och fått mer kunskap om antikroppsmedierad rejektion (AMR). Den är mycket mer svårbehandlad än cellulär rejektion (CR) och ger oftare transplantatförlust. Som namnet antyder beror rejektionen på att det finns eller bildas antikroppar. Det kan vara blodgruppsantikroppar (vid tex ABO-inkompatibel transplantation), HLA-antikroppar eller också det som kallas non-HLA-antikroppar. Samtidig AMR och CR är dessutom vanligt.

AMR kan vara

1. hyperakut
2. accelererad akut
3. subklinisk
4. kronisk

För diagnos krävs:

- A. Morfologiska förändringar (vid ljusmikroskopisk undersökning av biopsi), där den viktigaste är ansamling av neutrofiler/mononukleära leukocyter i peritubulära kapillärer
- B. Immunpatologiska förändringar - Påvisande av C4d (vid immunfärgning av biopsi)
- C. Serologiska förändringar - Påvisande av cirkulerande DSA (donatorspecifika antikroppar)

C4d är, enligt **Mark Pescovitz**, Indianapolis (Indiana), transplantationskirurg och en av föreläsarna på detta symposium, "the hot and sexy topic of today". Alla pratar om det men ingen vet ännu riktigt dess värde. Förekomsten av C4d tyder på förekomst av antikroppar av något slag, men man kan inte säga att patient har AMR bara för att han har C4d.

Hur skall man behandla? Vid akut AMR skall man dels ta bort befintliga antikroppar, dels förhindra uppkomsten av nya. Detta gör i form man med plasmaferes/immunadsorption och högdos immunglobulin intravenöst. Den exakta verkningmekanismen för det senare är ej klarlagd, många teorier finns. Man fortsätter med tidigare immunsuppressiva regim. För att förhindra uppkomst av nya antikroppar ges rituximab (Mabthera, en antiCD 20-antikropp) eller kan man göra splenectomi.

Nyheter på ingång är en helt humaniserad antiCD 20-antikropp. Den vi använder nu, rituximab, är en chimär antikropp med en del humant globulin, en del mus-globulin. Mot den senare delen kan patienten utveckla antikroppar. Eculizumab (Soliris) är en humaniserad monoklonal antikropp som binder till humant komplement C5. Den har hittills använts vid paroxysmal nocturn hemoglobinuri men testas nu också i rejektionssammanhang. En annan ny antikropp kallas BR3-Fc, men är ännu inte godkänd i USA.

Hos patienter som fått en ABO-inkompatibel transplantat finner man C4d utan övriga tecken på rejektion. Detta kallas ackommodation och man förstår inte riktigt varför det blir så.

Kan man behandla kronisk AMR? I sena transplantatbiopsier kan man finna C4d och ibland kan också påvisa DSA. Detta gör man genom att göra en rejektionskorstest mellan recipienten och donatorserum. Är det levande donator, får man försöka få ett nytt blodprov från donatorn. Om njuren kommit från avliden donator finns eventuellt fryst serum på Blodcentralen.

Om nu patienten har sjunkande njurfunktion, C4d i biopsi och påvisade DSA, kan man och skall man då behandla. Det är tveksamt. Skadan är redan skedd. Skall man göra ett behandlingsförsök så är redskapen desamma som vid akut AMR, dvs IA/plasmaferes, rituximab eller splenectomi, högdosgammaglobulin. Inga bra studier finns ännu.

Egentligen finns det mycket mer att rapportera från ASN 2008 men en kongressrapport får inte bli för lång, då orkar ingen läsa den. Därför sätter jag nu punkt.

08 11 23 Gunnela Nordén