

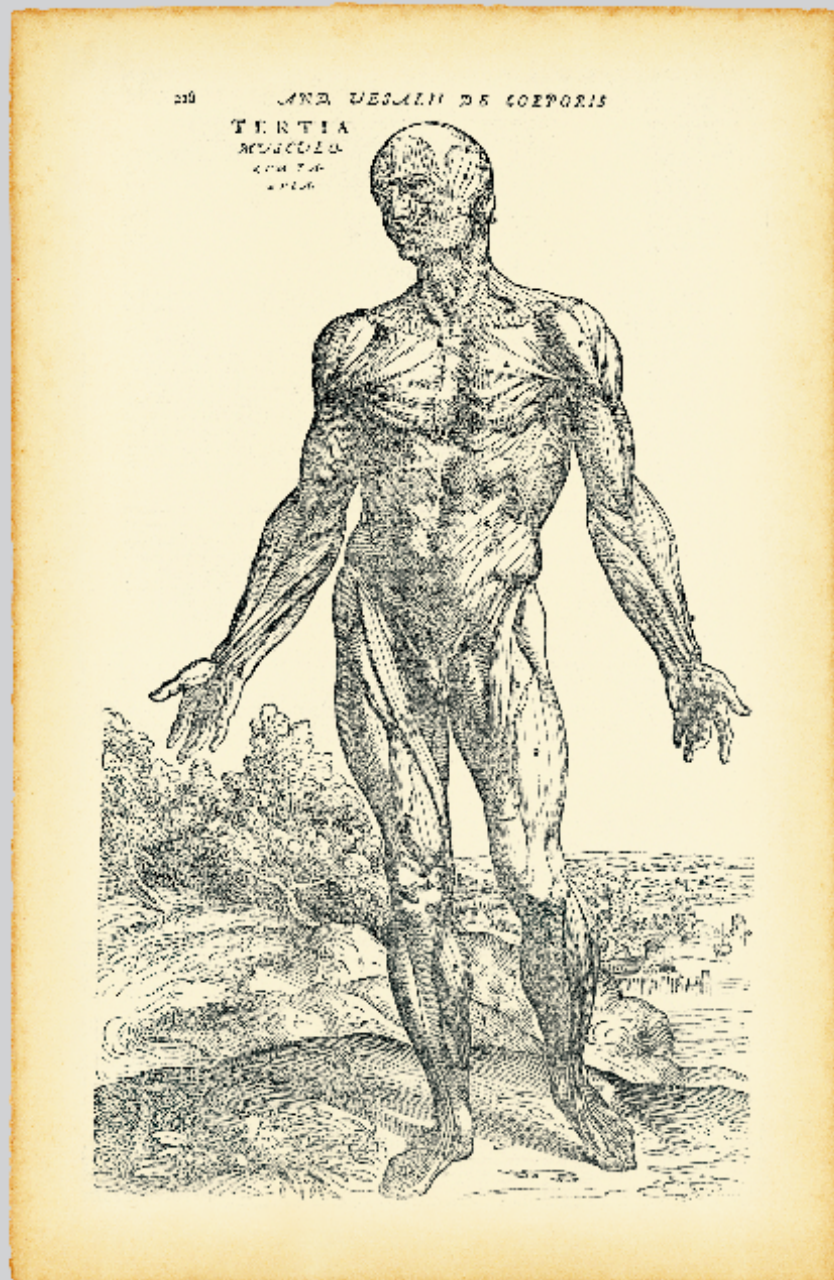
# NEFROMEDIA

Vol 6

2014

Nr 1

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



Blodtryck under dialys och prognos ♦ Överlevnaden i HD och PD jämförd  
Hyperparatyreoidism efter njurtransplantation ♦ Rapport från ASN  
Risk med högt bikarbonat i dialysatet ♦ Svårt förebygga CDK-problem

# Geriatrisk nefrologi och intressanta läkemedel presenterades på ASN

Prövningar av nya läkemedel, bland annat en ny fosfatbindare, en ny kaliumbindare och ett peroralt preparat för behandling av renal anemi presenterades på ASN-kongressen. Flera studier om geriatrisk och palliativ nefrologi väckte också intresse. Prof Stefan Jacobson rapporterar från mötet i Atlanta.

Mötet 2013 med American Society of Nephrology hölls i Atlanta i Georgia i sydöstra USA. Vid mötet presenterades inga stora randomiserade kontrollerade studier, däremot en lång rad andra kliniska undersökningar och observationer som på sikt kan bidra till förändrad utredning och behandling samt förhoppningsvis också till förbättrade behandlingsresultat.

## Effektiv behandling av högt kalium

Behandling av hyperkalemi hos patienter med kronisk njursvikt och dialys är viktig eftersom högt serumkalium bidrar till ökad risk för akuta kardiovaskulära händelser och ökad mortalitet. Den traditionella behandling vi tidigare använt, nämligen Resonium-pulver, i första hand peroralt, har långsam effekt och behandlingen är också förenad med gastrointestinala bieffekter.

Vid årets ASN presenterades en ny selektiv kaliumbindare med upp till 100 gånger ökad effektivitet att binda kalium jämfört med Resonium. I en

fas 2-studie ingick 90 patienter med njursvikt stadium 3, GFR 30–60 ml/min och samtidig tendens till hyperkalemi med kaliumnivåer mellan 5 och 6 mmol/l. Patienterna fick ökande doser av en ny kaliumbindande substans i pulverform benämnd ZS 9 under 48 timmar. Detta pulver sänkte nivån av kalium till under 4,5 mmol/l hos 90 % av patienterna och få av dem upplevde några biverkningar.

I en fas 3-studie med samma preparat ingick 753 patienter som fick ZS 9 eller placebo och även i denna studie visades att kaliumnivån sjönk tydligt samtidigt som preparatet tolererades väl utan specifika biverkningar. Substansen anses vara lovande och i framtiden kommer säkert nya långtidsstudier som får fastställa om detta preparat kommer att få en plats i den framtida behandlingsarsenalen.

## Ny fosfatbindare innehåller järn

Det var länge sedan en ny typ av fosfatbindare introducerades för behandling av hyperfosfatemi hos patienter med njursvikt och dialys. I en fas 2-studie som pågick under ett år jämfördes effekten av en polynukleär järnhydroxid innehållande fosfatbindare med effekten av sevelamer (Renvela). Det var 1 059 patienter som randomiserades till att antingen få den järninnehållande fosfatbindaren i dosen 1–3 g/dag eller sevelamer i dosen 2–14 g/dag under 12 veckor och därefter under 12 veckor med underhållsdos. Därefter följdes ett lägre antal patienter under ytterligare upp till ett år.

Både patienter som fick den järninnehållande fosfatbindaren och de som fick sevelamer uppnådde en effektiv sänkning av serumfosfat, men de som fick den järninnehållande fosfatbindaren behövde ta färre tabletter, tre per dag, för att uppnå samma effekt som med nio tabletter sevelamer. Under de första 24 veckorna ökade serum-ferritin och järnmättnad för patienter som fick den

järninnehållande fosfatbindaren och stabiliserades därefter utan några tecken till järnackumulering efter ett års behandling. Såväl den järninnehållande fosfatbindaren som sevelamer tolererades väl utan skillnader i allvarliga biverkningar.

Således visar denna randomiserade studie att behandling med en polynukleär järnhydroxid innehållande fosfatbindare på ett effektivt sätt sänker serumfosfat, att patienterna behöver ta färre tabletter per dag jämfört med sevelamer och att preparaten har en liknande säkerhetsprofil.

## Aktivt kol sänker nivån av ett proteinbundet uremiskt toxin

Hos patienter med kronisk njursvikt och behov av dialys ackumuleras proteinbundna uremiska toxiner vilka sannolikt ökar risken för hjärt-kärlsjukdom. Tidigare studier har visat att peroral behandling med aktivt kol (AST-120) minskade koncentrationen av toxinet indoxylsulfat hos patienter med kronisk njursvikt före start av dialys.

I en ny studie ingick 20 patienter med HD som randomiserades till att få behandling med aktivt kol 6 g/dag eller ingen behandling. Patienterna fick först aktivt kol under två veckor och därefter ingen specifik behandling under två veckor på ett randomiserat sätt. Under perioden patienterna fick aktivt kol minskade koncentrationen av indoxylsulfat både före och efter dialys jämfört med när patienterna inte fick behandling.

Studien visar således att behandling med denna typ av aktivt kol till dialyspatienter minskar koncentrationen av ett proteinbundet uremiskt toxin vilket möjligen kan minska risken för hjärt-kärlsjukdom. Framtidens studier får visa om så är fallet.

## Tablett i stället för spruta vid renal anemi?

I en randomiserad undersökning studerades om en peroral hämmare av nedbrytningen av hypoxi-inducerande faktor (HIF) har positiva effekter på renal anemi hos patienter med kronisk njursvikt före start av dialys. Patienter med kronisk njursvikt och ett Hb under



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 referatens 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  
 08-594 77 600  
**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 2014

100 g/l lottades till att få behandling med denna hämmare av HIF-nedbrytning eller till peroral behandling med placebo.

I studien ingick 88 patienter vilka följdes under åtta veckor. I gruppen som fick hämmaren av HIF-nedbrytande faktor noterades ökat Hb på dosrelaterat sätt. Ju högre behandlingsdos desto mer steg Hb. Parallellt minskade totalkolesterol och LDL-kolesterol i behandlingsgruppen. Det var ingen skillnad i biverkningar mellan placebogruppen och behandlingsgruppen.

Denna preliminära studie visade således att behandling med en hämmare av nedbrytningen av hypoxi-inducerande faktor på ett effektivt sätt höjer Hb hos patienter med renal anemi, att preparatet tolereras väl samt att det också sänker kolesterolvärdet. Fas 2-studier av preparatet pågår.

### Ökat intresse för geriatrisk och palliativ nefrologi

Dialyspopulationen blir äldre och alltmer geriatrisk och ett intressant faktum är att även flera namnkunniga nefrologer runt om i världen börjar bli "geriatriska". Vid årets ASN var flera sessioner och studier fokuserade på geriatrisk nefrologi.

Att starta dialys hos äldre är ett svårt beslut och många äldre patienter och deras anhöriga upplever att de ofta inte har något val vid dialysstart samtidigt som en del patienter som startat dialys ångrat att de gjort så. På många håll i världen har man noterat att denna patientgrupp ofta upphör med sin dialysbehandling i förtid.

I en studie från Mayokliniken i USA ingick 390 patienter över 75 års ålder som startade HD under åren 2007 till 2011. Medelåldern i gruppen var 81 år, 40 % hade diabetes och 27 % hade hjärtsvikt. Många hade flera komorbiditeter.

De flesta startade med HD på sjukhus men många drabbades av akut njursvikt och lades in på intensivvårdsavdelning där de påbörjade aktiv behandling i form av kontinuerlig dialys. Medeluppföljningstiden var cirka 1,5 år och mortaliteten var hög. Drygt en fjärdedel av patienterna avled inom 30 dagar och drygt en tredjedel avled inom 90 dagar. Överlevnaden efter sex månader var 58 % och efter ett år 49 %. Författarna menar att en bättre information och diskussion med patienter före start av

dialys skulle vara underlag för ett mer medvetet beslut.

### Starta dialys eller fortsätta med konservativ vård?

I en studie från Australien jämfördes kliniska symtom, livskvalitet och överlevnad mellan äldre patienter som startade med dialys och de som fortsatte med konservativ behandling. Studien pågick i fyra år och inkluderade 290 patienter planerade för dialys. De jämfördes med 135 patienter som planerades att få palliativt inriktad vård som de rekommenderats eftersom de hade fler komorbiditeter, var svaga, malnutrierade och hade nedsatt fysiskt status. Dessa patienter var också äldre, 83 år, jämfört med de patienter som startade dialys vars medelålder var 69 år. Däremot var njurfunktionen mätt som eGFR lika i grupperna med 16 ml/min.

I dialysgruppen fullföljde 43 % av patienterna dialysbehandling under fyra år och medelöverlevnadstiden var signifikant längre, 44 månader, jämfört med 23 månader i gruppen patienter som fick palliativ vård. Överlevnaden för patienter över 75 års ålder var signifikant bättre i dialysgruppen jämfört med den palliativa gruppen. Livskvaliteten var bibehållen eller förbättrad efter ett år hos 43 % av patienterna som fick palliativ vård jämfört med 46 % av patienterna som startade med dialys. Mental livskvalitet var bibehållen eller förbättrad hos 52 % av patienterna som hade palliativt inriktad vård jämfört med hos 57 % av dem som startade med dialys.

Författarnas sammanfattning var att, som förväntat, hade äldre patienter som noggrant valts ut för dialysstart längre överlevnad än de som behandlades med en mer konservativ och palliativ inriktning. Dock noterades att ett stödande teamarbete, med palliativ inriktning men utan dialys, kan medföra symtomlindring och bibehållen livskvalitet i nivå med de patienter som kvalificerade sig för dialysbehandling.

Palliativt inriktad njurmedicin spelar en viktig roll för våra patienter och kan vägleda oss i valet av vårdnivå hos äldre patienter med avancerad kronisk njursvikt.

### Hemodiafiltration eller vanlig HD?

För att klarlägga om hemodiafiltration (HDF) har positiva effekter jämfört med vanlig HD genomfördes en metaanalys som inkluderade alla randomiserade

undersökningar som jämfört konvektiva behandlingar med HD med lågpermeabla dialysmembraner. HDF-behandling resulterade i 12 % minskad risk för mortalitet jämfört med lågpermeabel dialys och till 16 % minskad risk för kardiovaskulär mortalitet. Endast den sistnämnda förändringen var statistiskt signifikant.

Man fann också att patienter som behandlades med HDF hade en signifikant lägre risk att drabbas av hypotension under dialys jämfört med de som fick lågpermeabel HD. Vidare noterades att patienter som fick behandling med HDF hade ett bättre clearance för lågmolekylära molekyler som urea, kreatinin och fosfat liksom för medelstora molekyler som  $\beta_2$ -mikroglobulin och proteinbundna molekyler som homocystein och AGE. Dock visade metaanalysen inte några signifikanta skillnader vad avser hjärtvolymförändringar, hjärtfunktion, blodtryck eller anemi.

Sammanfattningsvis visade metaanalysen att konvektiv behandling med HDF medför en mindre risk för mortalitet och förbättrad elimination av uremiska toxiner. Dock behövs flera kontrollerade och randomiserade studier för att fastställa att så verkligen är fallet.

### Ny behandling av FSGS

I en uppmärksam studier av patienter med primär eller återkommande fokal segmentell glomeruloskleros (FSGS) och nefrotiskt syndrom, som publicerades i New England Journal of Medicine samma dag som den presenterades, behandlades fem patienter med Abatacept, en molekyl som hämmar effekter av T-celler. Samtliga dessa fem patienter hade specifika förändringar i sin podocytfunktion vid njurbiopsi. Under behandling med Abatacept uppnåddes partiell eller komplett remission av nefrotiskt syndrom. Mekanismen bakom denna positiva effekt anses vara relaterad till påverkan av ett adhesionsprotein på podocyten.

Professor Börje Haraldsson vid Sahlgrenska Akademin i Göteborg kommenterade detta viktiga fynd i samma nummer av New England Journal of Medicine och påtalade att denna viktiga observation kan innebära starten på en ny era i behandlingen av glomerulär sjukdom och hög utsöndring av albumin i urinen.

• Läs hela kongressreferatet i Nefromedia vol 6 nr 1 på [www.fmc-ag.se](http://www.fmc-ag.se)



# Kort rapport

## Måttligt sjunkande blodtryck under dialys ger bäst prognos

Att mäta blodtryck före och efter dialys är en rutinåtgärd på alla dialysmottagningar. Men vad betyder ett stigande eller sjunkande blodtryck för patientens prognos? Forskare i USA har funnit intressanta samband.

Undersökningen var retrospektiv och omfattade 113 255 patienter som behandlades med HD vid 580 mottagningar tillhörande dialysorganisationen DaVita. Medelåldern var 61 år, 32 % var av afroamerikansk härkomst och 58 % hade diabetes. Under en uppföljningstid på 2,2 år i median avled 53 461 (47 %) av patienterna varav 21 548 av hjärt-kärlsjukdom.

När forskarna jämförde systoliskt blodtryck före och efter dialys med risken att avlida fann man ett U-format samband; både ett stigande och ett kraftigt sjunkande blodtryck var förenat med ökad mortalitet. Sambandet noterades för både total dödlighet och för död orsakad av hjärt-kärlsjukdom. Högst överlevnad hade patienter vars systoliska blodtryck var 14 mm Hg lägre efter dialys än före.

Patienter med ett systoliskt blodtryck som var högre efter dialys än före hade alltså ökad mortalitet och ju större uppgången var desto högre var risken att avlida. Forskarna föreslår två förklaringar till sambandet. Den ena är att patienter med dilaterad kardiomyopati har ett utspänt hjärta som pumpar dåligt. När vätska avlägsnas under dialys kan hjärtmuskeln dra ihop sig vilket ökar pumpkraften varvid blodtrycket går upp. Ett stigande blodtryck skulle alltså kunna vara en markör för allvarlig hjärtsjukdom. Den andra förklaringen är att ett blodtryck som stiger trots att man avlägsnar vätska under dialys tyder på övervätskning, vilket i sin tur ger sämre prognos. Flera andra studier har pekat i denna riktning.

Bäst prognos hade alltså patienter vars blodtryck var 14 mm Hg lägre efter dialys än före behandlingen. De patienter vars systoliska blodtryck sjönk med 30 mm Hg eller mer under dialys hade ökad mortalitet. Författarna påpekar att flera studier visat att dialysrelaterad hypotoni leder till försämrad blodcirkulation

i hjärtat vilket kan orsaka så kallad myocardial stunning. Upprepade episoder med ischemi i myokardiet anses kunna leda till permanenta skador i hjärtat. Detta kan enligt författarna vara den bakomliggande orsaken till den ökade dödligheten. Man föreslår åtgärder för att minska risken för dialysrelaterad hypotoni, t ex längre dialyser eller fler dialyser per vecka.

Studien kommenteras i en ledare i samma nummer av *Kidney International* där man pekar på några brister i undersökningen. Information om blodtrycket under pågående dialys saknas liksom uppgifter om huruvida ett stigande eller sjunkande blodtryck föranledde korrigerande av torrvikten. Vidare skriver man att vi inte vet vilket blodtryck som är optimalt för patienter i dialys eftersom studier i ämnet saknas. Ledaren nämner också att vanlig dialys tre gånger per vecka leder till en stor påfrestning på hjärta och blodkärl och att längre eller mer frekventa dialyser har visat sig ge förbättrad överlevnad. Den mest intressanta frågan som ledarskribenten ställer är denna: Är det ett stigande eller ett sjunkande blodtryck i sig som påverkar överlevnaden eller är blodtrycket en sk surrogatmarkör för andra faktorer som påverkar överlevnaden?

*Kommentar:* På en dialysmottagning är det viktigt att inte bara mäta och dokumentera patienternas blodtryck. Om det stiger eller sjunker kraftigt under dialys bör man vidta åtgärder som t ex att omvärdera torrvikten eller ta ställning till om patientens hjärta behöver utredas.

*Källa:* Park J et al. *Kidney Int* 2013; 84: 795–802.

*Ledare:* Inrig J. *Kidney Int* 2013; 84: 641–644.

## Slutet för dubbel blockad av renin-angiotensinsystemet

Den första ACE-hämmaren, captopril (T Capoten), kom 1981. Den 26 december 1985 publicerade *New England Journal of Medicine* den första rapporten som visade att captopril minskade proteinurin vid diabetesnefropati, oberoende av effekten på blodtrycket. Forskarna skrev: The therapeutic value of this intervention remains to be established. Det blev startskottet för den forskning som ligger till grund för dagens uppfattning att en blockad av renin-angiotensinsystemet har en njurskyddande effekt.

Losartan (T Cozaar) lanserades 1995 som det första preparatet i gruppen angio-

tensin II-antagonister och visade sig ha likartade effekter som ACE-hämmare. Några studier visade att en kombination av de två typerna av läkemedel, dvs en dubbel blockad av renin-angiotensinsystemet, gav större minskning av proteinuri än vad som kunde uppnås med bara ett av preparaten. Fyndet väckte förhoppningen att kombinationsbehandling skulle ge en extra njurskyddande effekt och bli framtidens behandling. Verkligheten blev dock en annan och en ny studie innebär slutet för dubbel blockad av renin-angiotensinsystemet.

Redan för mer än fem år sedan kom de första negativa rapporterna, t ex studien ON TARGET, som inkluderade patienter över 55 år med hög risk för hjärt-kärlsjukdom. De randomiserades till behandling med ACE-hämmare eller angiotensin II-antagonist eller en kombination av de två läkemedlen. Vid EDTA-kongressen i Stockholm 2008 presenterades en subgruppsanalys av de patienter i ON TARGET som hade nedsatt njurfunktion i form av CKD stadium 3. Forskarna fann att kombinationsbehandling inte gav bättre skydd mot hjärt-kärlsjukdom än om medlen gavs var och ett för sig och minskade inte heller risken för dialyskrävande kronisk njursvikt. Däremot noterades en ökad risk för akut njursvikt.

Vid EDTA-mötet i Paris 2012 presenterade spanska forskare en studie med 133 patienter med diabetes typ 2 och nefropati. De randomiserades till behandling med ACE-hämmare, angiotensin II-antagonist eller en kombination av de bägge. Uppföljningstiden var i medeltal 32 månader. Njurfunktionen sjönk med cirka 3,5 ml/min per år i samtliga grupper. Man fann inte heller i övrigt några skillnader mellan grupperna och slutsatsen blev att kombinationsbehandling inte medförde någon nytta. En studie som nyligen presenterades på ASN (se referat) och i *New England Journal of Medicine* släcker nu allt hopp om en gynnsam effekt av dubbel blockad av renin-angiotensinsystemet.

Forskare i USA inkluderade 1 448 patienter med diabetesnefropati och GFR mellan 30 och 90 ml/min i en prospektiv och randomiserad undersökning. Samtliga behandlades med angiotensin II-antagonisten losartan 100 mg per dag. Hälften randomiserades till att få tillägg med ACE-hämmaren lisinopril i dosen 10–40 mg per dag och de övriga fick placebo. Studiens sk end-points var tydligt

försämrad njurfunktion, definierat som ett GFR som sjönk mer än 30 ml/min eller med mer än 50 %, utveckling av njursvikt i slutstadiet eller död.

Studien stoppades i förtid och uppföljningstiden i median blev 2,2 år. Av patienterna hade 152 i losartan-gruppen och 132 i gruppen med kombinationsbehandling nått en end-point. Skillnaden var inte statistiskt signifikant. Dubbel blockad hade inte heller några effekter på risken att insjukna i hjärt-kärlsjukdom eller på mortaliteten. Undersökningens viktigaste fynd var att kombinationen ACE-hämmare och angiotensin II-antagonist gav en statistiskt signifikant ökad risk för allvarlig hyperkalemi och för akut njursvikt.

Forskarnas slutsats blev kort och tydlig: Kombinationsbehandling leder till ökad risk för biverkningar.

Källa: Fried L et al. *N Engl J Med* 2013; 369: 1892–1903.

### Ökad risk med högt bikarbonat i dialysvätskan

Under behandling med HD sker transport från blod till dialysat och vice versa i syfte att i möjligaste mån eliminera uremiska toxiner och samtidigt korrigera syra-basbalansen och elektrolytrubbningar. Patienter med kronisk njursvikt och dialys har ofta metabolisk acidosis med låg koncentration av bikarbonat i blodet och det anses spela en viktig roll i utvecklingen av bland annat malnutrition. För att balansera denna metaboliska acidosis ges bikarbonat i dialysatet och i det optimala fallet balanseras acidosen under dialys samtidigt som patienten inte drabbas av motsatsen, dvs alkalos, efter behandlingen.

En hög koncentration av bikarbonat i dialysatet har tidigare visats korrigera acidosis och förbättra olika nutritionsmarkörer, men har också visats bidra till hemodynamisk instabilitet samt till EKG-förändringar.

I en studie från DOPPS ingick 17 031 patienter som fick dialys tre gånger per vecka. Syftet var att studera om höga koncentrationer av bikarbonat i dialysatet bidrar till en ökad risk för komplikationer. Medelkoncentrationen av bikarbonat i dialysatet var 35,5 mmol/l och varierade mellan 32 och 37 mmol/l i de elva olika länder som bidrog med patienter. Ungefär 50 % av patienterna behandlades på enheter där

alla patienter fick samma koncentration av bikarbonat i dialysatet.

Patienter som behandlades med höga koncentrationer av bikarbonat, över 38 mmol/l, jämfört med 33–37 mmol/l, hade en signifikant ökad risk för mortalitet. Sambandet mellan en hög bikarbonatkonzentration i dialysatet och en ökad mortalitetsrisk var starkast för de som hade dialysbehandlats länge. Dessutom fann man en korrelation mellan ett högt bikarbonat i dialysatet och en ökad risk för blodtrycksfall under dialys.

Flera olika mekanismer kan vara involverade i den ökade risk man ser för komplikationer i samband med dialys med hög koncentration av bikarbonat. En möjlighet är att transporten av bikarbonat från dialysat till blod leder till förändringar i kalium-konzentrationen i blodet med risk för hypokalemi och därmed hjärtrytmrubbningar. Metabolisk alkalos under dialys sekundärt till högt bikarbonat i dialysatet kan också leda till ökad nervaktivitet i muskulatur, minskat cerebralt blodflöde och påverkad respiration.

Studien visade också att patienter som dialyserades med en hög koncentration av bikarbonat i dialysatet hade en ökad risk för viktökning mellan dialyserna, vilket skulle kunna bero på att även nivå av natrium var hög i dialysvätskan.

Eftersom DOPPS är en observationsstudie kan sambanden inte fastställas med säkerhet och fler kliniska studier behövs för att studera eventuella negativa effekter av höga koncentrationer av bikarbonat i dialysat hos patienter i HD.

Källa: Tentori F et al. *Am J Kidney Dis* 2013; 62: 738–746.

### Svårt förebygga CDK-problem med läkemedel

För patienter i dialys är AV-fisteln den bästa lösningen på problemet att få tillgång till blodbanan. Alternativet är en central dialyskateter, CDK, som har blivit räddningen för patienter med tex förkalkade blodkärl. Men varken AV-fistel eller CDK är något som kroppen uppfattar som normalt och bägge leder ofta till komplikationer. Nefromedia har tidigare refererat en metaanalys som visade att det inte finns något läkemedel som minskar risken för trombos i AV-fistlar. En metaanalys om behandling för att förebygga problem med CDK kommer till i stort sett samma slutsats.

Det är forskare i Australien som genomfört metaanalysen. I inledningen konstaterar man att den optimala doseringen för heparinlös, som är standardbehandling, inte har studerats vetenskapligt. Det avspeglas i att rekommendationerna om styrkan varierar mellan 1 000 och 10 000 E/ml. Eftersom trombotisering är ett av de problem som är förknippat med CDK har en lång rad läkemedel prövats som förebyggande behandling. Med ett undantag är resultaten nedslående.

Forskarna fann totalt 474 publicerade undersökningar men bara 28 motsvarade de vetenskapliga kriterier som krävdes för att inkluderas i metaanalysen, dvs de var randomiserade och kontrollerade. Studierna omfattade totalt 3 081 patienter. Standardbehandling med heparinlös jämfördes i 19 undersökningar med lös med alternativa ämnen, tex citrat, gentamicin i kombination med citrat och rtPA (Actilyse). Fem undersökningar studerade effekten av antikoagulantia i form av warfarin (T Waran) i fast dos eller styrt av INR. Dessutom fanns fyra studier vilka jämförde heparinlös med olika styrkor och lös med och utan heparin.

Forskarnas slutsats blev att det inte finns något vetenskapligt stöd för att tex citrat som alternativ till heparin i låset skulle förebygga problem med CDK. För rtPA finns en studie med acceptabel kvalitet som funnit en signifikant effekt. Waran har ingen effekt.

Trots att CDK-problem är mycket vanliga saknas stora välgjorda vetenskapliga undersökningar. Författarna påpekar att de studier som inkluderades i metaanalysen var små, med 62 patienter i median, och korta, med en uppföljningstid i median på sex månader. Bättre effekt än heparinlös noterades alltså för rtPA, men fyndet baseras på endast en studie.

Forskarnas slutsats blev att det är oklart om alternativ till det vanliga heparinlåset minskar risken för problem med CDK. Man efterlyser nya stora välgjorda studier.

Källa: Wang A et al. *Nephrol Dial Transplant* 2013; 28: 2875–2888.

### Kan en somatostatianalog påverka utvecklingen av cystnjurar?

Polycystisk njursjukdom, Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease (ADPKD), är en vanlig orsak till kronisk njursvikt både i Sverige och i världen.

Fortsättning sid 7

# Vad händer med hyperparatyreoidism efter en njurtransplantation?

Kronisk njursvikt leder till sekundär hyperparatyreoidism. Men vad händer när kalk-fosfatomsättningen normaliseras efter en njurtransplantation? Och leder sekundär hyperparatyreoidism till ökad risk för diabetes efter en transplantation? Detta har Dr Shahriar Akaberi, läkare vid Njurkliniken i Lund, studerat i sin avhandling.

Kronisk njursvikt (CKD) är ett globalt hälsoproblem med en ökande prevalens. Huvudorsaken till detta är en ökad förekomst av riskfaktorer för njursvikt som diabetes, hypertoni och en åldrande befolkning.

## Sekundär hyperparatyreoidism utvecklas i tidiga stadier av njursvikt

En av de störningar som uppkommer vid njursvikt är ökad aktivitet av paratyreoidea, så kallad sekundär hyperparatyreoidism (sHPT). Detta tillstånd utvecklas i tidiga stadier av CKD. Vid sjunkande glomerulär filtration ackumuleras fosfat i kroppen och ökar frisättningen av det fosfaturiska hormonet Fibroblast Growth Factor 23 (FGF23) från celler i skelettet. I njuren ökar FGF23 utsöndringen av fosfat och hämmar aktiveringen av vitamin D, kalcitriol, vilket resulterar i en minskning av upptaget av kalcium i tarmen och utveckling av hypokalcemi.

Hypokalcemi, brist på kalcitriol och hyperfosfatemi stimulerar produktionen och utsöndringen av parathormon, PTH, från bisköldkörtlarna. Initialt har den höga produktionen av PTH en gynnsam effekt. Den ökar utsöndringen av fosfat i njurarna och korrigerar hypokalcemin genom att öka upptaget av kalcium i njurarna, aktivera vitamin D och mobilisera kalcium från skelettet. På sikt leder denna kompensatoriska mekanism till att bisköldkörtlarna förstoras, dvs utveckling av sekundär hyperparatyreoidism. Eventuellt bildas det adenom, dvs utveckling av tertiär hyperparatyreoidism, som successivt blir allt mindre påverkbara av nivån av kalk i blodet. Tillståndet behandlas med fosfatbindare som reducerar fosfatnivåerna i blodet samt med tillskott av aktivt D-vitamin och kalk. Svåra former av hyperparatyreoidism leder till urkalkning av skelettet, kalkutfäll-

ningar i mjukdelar och kärl, hypertrofi av hjärtmuskeln och ibland svår klåda. Då tillgrips kirurgisk behandling, paratyreoidektomi (PTX).

## Orsakar renal osteodystrofi

sHPT som utvecklas vid CKD är huvudorsaken till renal osteodystrofi (ROD), den multifaktoriella och komplexa skelettkomplikation som ses hos patienter med njursvikt. ROD indelas i:

- osteitis fibrosa
- adynamisk bensjukdom
- osteomalaci

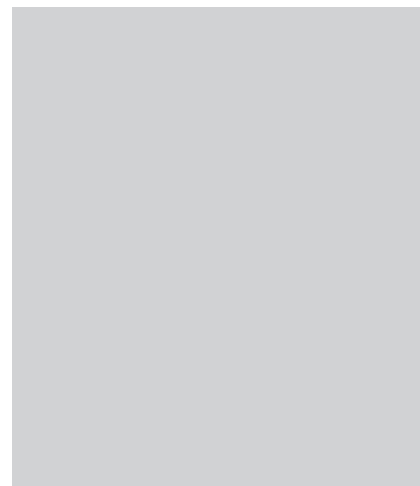
Osteitis fibrosa är en typisk benförändring som ses vid sHPT. Vid detta tillstånd är benomsättningen hög eftersom både formation och resorption är ökad. Nettoresultatet blir förlust av ben vilket ökar risken för fraktur samt hyperkalcemi och hyperfosfatemi som ökar risken för kärlförkalkning.

Adynamisk bensjukdom förekommer vid lågt PTH som följd av överbehandling av sHPT med vitamin D och kalcium. Vid detta tillstånd är benomsättningen låg med onormal kollagensyntes och mineralisering med ökad risk för frakturer. Risken för kärlförkalkning är också hög pga hyperkalcemi eftersom kalkupptaget i skelettet är lågt.

Osteomalaci vid CKD skiljer sig från den osteomalaci som ses vid brist på vitamin D. Hos patienter med CKD är huvudorsaken inlagring av aluminium och andra tungmetaller i samband med behandling av terminal njursvikt.

## DXA är en röntgenundersökning

Dual Energy X-ray Absorptiometry, DXA, är en icke invasiv röntgenundersökning som används för att ställa diagnosen osteoporos, bedöma frakturrisik och värdera behandlingseffekten vid osteoporos hos njurfriska patienter.



Dr Shahriar Akaberi

Hos patienter med njursvikt leder den komplexa skelettsjukdomen ROD till att DXA-undersökningen oftast inte ger ett adekvat resultat. En låg bentäthet vid DXA-undersökning kan bero på såväl osteitis fibrosa som adynamisk bensjukdom och osteoporos, alltså tillstånd som kräver olika behandling.

## Njurtransplantation sänker PTH-nivån

Njurtransplantation är den bästa behandling som kan erbjudas patienter med terminal njursvikt. Den ökar patienternas livskvalitet och minskar risken för hjärt-kärlsjukdom och död jämfört med behandling med dialys. Många av de rubbningar som uppstår pga njursvikt normaliseras eller förbättras. Genom en lyckad njurtransplantation återfår patienten förmågan att utsöndra fosfat och att aktivera D-vitamin, något som ofta leder till att PTH-nivåerna långsamt sjunker.

I många fall kvarstår dock överproduktionen av PTH därför att bisköldkörtlarna har blivit autonoma och risken är högst i de fall där det har bildats adenom. I andra fall uppnår man inte full normalisering av njurfunktionen genom transplantationen varvid påverkan på bisköldkörtlarna kvarstår.

Konsekvenserna av lättare grader av sekundär hyperparatyreoidism hos njurtransplanterade patienter är okänd och indikationen för kirurgi vid sådana tillstånd är oklar.



### Risk för nya komplikationer

Njurtransplantation medför även en risk för nya komplikationer, patienterna får immunhämmande läkemedel mot avstötning, något som ytterligare försämrar den bensjukdom som uppstod under tiden med kronisk njursvikt. Risken för höftfraktur är högre hos dessa patienter under de första åren efter transplantationen, jämfört med både dialyspatienter och befolkningen i övrigt.

Nydebuterad diabetes (New Onset Diabetes After Transplantation, (NODAT) är en annan komplikation som förekommer efter njurtransplantation och som kan öka risken för försämring av funktionen i transplantatet och öka risken för kardiovaskulär sjuklighet och död.

Primär hyperparatyroidism, pHPT är en sjukdom hos patienter utan njursvikt eller brist på D-vitamin där en eller flera av bisköldkörtlarna ökar produktionen av PTH. Flera studier har visat att pHPT ökar risken för diabetes och att PTX förbättrar tillståndet. Huruvida sHPT ökar risken för diabetes efter njurtransplantation är inte tidigare studerat.

### Operation för hyperparatyroidism

I delarbete I inkluderade vi alla patienter som var registrerade i Svenskt Njurregister (SNR) mellan januari 1991 och december 2009. Av 20 015 patienter hade 679 (3,4%) genomgått en förstagsoperation för hyperparatyroidism under studieperioden. Den ojusterade PTX-incidensen var 8,8 per 1000 patientår. Studiens viktigaste fynd är att incidensen PTX ökade från år 2000 till 2005 och därefter minskade.

Vi tolkar ökningen av PTX som ett resultat av flera rapporter som visade att högt PTH och rubbningar i kalk-fosfatbalansen ökar risken för hjärt-kärlsjukdom och död. Minskningen under åren efter 2005 tolkar vi som ett resultat av att nya läkemedel blev tillgängliga mot förhöjt PTH, såsom cinacalcet (T Mimpara) och paricalcitol (T Zemplan).

I delarbete II inkluderades 41 njurtransplanterade patienter med bra njurfunktion ett år efter transplantationen. Alla hade genomgått två DXA-undersökningar med minst fem års mellanrum. Våra resultat visar att patienter som hade högre PTH hade förlorat mer benmineral i höftregionen, jämfört med patienter med normalt PTH, från första till andra DXA-undersökningen.

### DXA är en bra undersökningsmetod efter njurtransplantation

Delarbete III visade att DXA är en bra undersökningsmetod för att förutsäga fraktur hos njurtransplanterade. Osteopeni, osteoporos och benmineraldensitet under  $0,9 \text{ g/cm}^2$  i höftregionen var riskfaktorer för fraktur.

Delarbete IV visar att en PTH-nivå två gånger över normalvärdet var förenat med NODAT i en modell justerad för ålder och kön. Detta resultat är mycket intressant eftersom både högt PTH och NODAT är vanliga efter njurtransplantation och båda kan ha en negativ inverkan på patienten och njurtransplantatet. För att fastställa ett eventuellt orsaksamband måste våra resultat bekräftas i ytterligare studier.

### Sammanfattning av fynden

Hyperparatyroidism kvarstår hos många patienter efter njurtransplantation. Våra resultat visar att det kan ha negativa effekter på skelettet och även vara en riskfaktor för debut av diabetes hos dessa patienter. Därför är det viktigt att patienter som är aktuella för njurtransplantation har välreglerat PTH och att man har en mer liberal hållning till PTX hos dessa patienter. DXA är en bra undersökningsmetod för att förutsäga frakturrisken hos njurtransplanterade patienter, men för att erbjuda en adekvat läkemedelsbehandling bör benbiopsi genomföras.

shahriar.akaberi@med.lu.se

*Fortsättning från sid 5*

Ett arvsanlag leder till att signaleringen mellan cellerna i bland annat njurarna blir felaktig vilket resulterar i en ohämmad tillväxt av epitelceller som i sin tur resulterar i cystbildning. Eftersom cystorna tränger undan njurvävnaden drabbas patienten av kronisk njursvikt.

Olika försök har gjorts att minska tillväxten av cystor, t ex med vasopressinantagonisten tolvaptan (T Samsca) i studien TEMPO 3:4. Resultatet blev svårtolkat. Nu har somatostatin-analogen oktreotid utvärderats vid ADPKD. Somatostatin är ett peptidhormon som upptäcktes så sent som 1973. Det produceras i hypotalamus och hämmar hormoner från hypofysen. Det används för behandling av neuroendokrina tumörer och akromegali.

Somatostatin har receptorer i njurvävnaden och det finns teorier om att hor-

monet kan ha en hämmande inverkan även på de signaler som leder till bildning av cystor vid ADPKD. I The Lancet har forskare från Italien publicerat resultaten av ALADIN (A Long-Acting somatostatin on Disease progression In Nephropathy due to autosomal dominant polycystic kidney disease).

Undersökningen genomfördes vid fem italienska universitetskliniker och var randomiserad och placebo-kontrollerad. Man inkluderade 79 vuxna patienter med cystinjurar och GFR över 40 ml/min. Av de inkluderade patienterna behandlades 38 med somatostatin-analogen oktreotid som gavs som intramuskulär injektion var 28:e dag. Kontrollgruppen bestod av 37 patienter som fick injektioner med placebo. Uppföljning skedde efter ett och tre år och effektmåttet var tillväxten av cystor vilket bedömdes genom att man med MR beräknade den totala njurvolymen.

Efter ett år hade den totala njurvolymen ökat med 46 ml i gruppen som behandlades med oktreotid och med 144 ml i placebo-gruppen. Skillnaden var statistiskt signifikant. Efter tre år hade njurvolymen ökat med 220 ml hos de aktivt behandlade och med 454 ml i placebo-gruppen. Denna skillnad var inte signifikant. I övrigt noterades ett ökat antal fall av gallsten och cholecystit i oktreotid-gruppen.

Forskarnas slutsats blev att det krävs större studier för att undersöka om behandling med en somatostatin-analog kan bevara njurfunktionen vid ADPKD.

ALADIN-studien kommenteras i en ledare i samma nummer av The Lancet där man påpekar att det är mycket komplexa rubbningar i cellernas signalsystem som orsakar bildningen av cystor vid ADPKD. Att effekten av behandling med oktreotid blev sämre med tiden är inte förvånande. Fenomenet med avtagande effekt av läkemedel kallas på engelska för escape och kan bero på att läkemedlets receptorer nedregleras. Ledaren konstaterar också att det idag inte finns någon terapi som effektivt minskar tillväxten av cystor vid ADPKD.

*Källor: Caroli A et al. Lancet 2013; 382: 1485–1495.*

*Qian Q. Lancet 2013; 382: 1469–1471.*

• Vilken av dialysformerna ger bästa överlevnaden, HD eller PD? Läs Kort Rapport Extra i Nefromedia vol 6 nr 1 på [www.fmc-ag.se](http://www.fmc-ag.se)

**Fortsättning: Rapport från ASN****Slutet för dubbel blockad av renin-angiotensinsystemet...**

Till årets Late Breaking Trials hade 30 studier inskickats varav några presenterades vid ett symposium. Det är intressant att konstatera att även "negativa" resultat kan ha så stort intresse att de samma dag presenteras i The New England Journal of Medicine. En sådan studie var den som undersökte om kombinationsbehandling med ACE-hämmare och angiotensinreceptorblockerare (ARB), dvs dubbel blockad av renin-angiotensinsystemet, minskar risken för njurfunktionsnedsättning hos patienter med typ 2-diabetes och albuminuri jämfört med behandling med enbart ARB. (Studien är publicerad och refereras som Kort Rapport i detta nummer av Nefromedia, se sid 4.)

Studien avbröts av säkerhetskommittén innan den slutförts eftersom man fann att dubbel blockad av renin-angiotensinsystemet gav ökad risk att drabbas av hyperkalemi eller akut njursvikt. Liknande fynd har man noterat i två tidigare stora randomiserade studier, nämligen ON TARGET och ALITUDE. Sammanfattningen av denna studie är således att kombinationsbehandling med ACE-hämmare och angiotensinreceptorblockerare inte medför några kliniska fördelar vad avser risk för försämrad njurfunktion eller mortalitet, men att behandlingen tvärtom innebär en ökad risk för hyperkalemi och akut njursvikt.

I diskussionen efter presentationen kom frågan upp om denna studie innebär "spiken i kistan" för kombinationsbehandling med ACE-hämmare och ARB vid kronisk njursvikt. En del tycktes instämma i att så bör vara fallet. Andra menade dock att kombinationsbehandling skulle kunna ha positiva effekter i vissa patientpopulationer, t ex med glomerulonefrit, men att studier som stöder ett sådant påstående ännu inte finns tillgängliga.

**...och slutet för bardoxolon vid njursvikt**

Ett annat viktigt bidrag, om än negativt, presenterades i den så kallade BEACON-studien. I denna studie ingick 2 185 patienter med typ 2-diabetes och kronisk njursvikt i CKD-stadium 4, med beräknat GFR mellan 15 och 30 ml/min. Patienterna lottades till behandling med bardoxolon eller till placebo. Bardoxolon, som är en substans som har antiinflammatoriska effekter och som minskar oxidativ stress, gavs i dosen

20 mg/dag. Det primära effektmåttet var utveckling av kronisk njursvikt i CKD-stadium 5 eller död i hjärt-kärlsjukdom.

Även denna studie avslutades i förtid på initiativ av säkerhetskommittén på grund av att man fann negativa effekter av bardoxolon i form av en signifikant ökad risk för hjärtsvikt och risk att avlida av hjärtsvikt jämfört med i placebogruppen.

I gruppen patienter som fick bardoxolon ökade GFR, vilket var förväntat och har visats i tidigare studier, men även blodtrycket steg liksom utsöndringen av albumin i urinen.

Sammanfattningsvis visar denna studie, som också publicerades samma dag i New England Journal of Medicine, att patienter som lottades till bardoxolon hade en ökad risk för kardiovaskulära komplikationer. I en kommentar från redaktionen i New England Journal of Medicine konstaterades att det tyvärr är mycket vanligt med negativa behandlingsresultat i stora randomiserade studier av patienter med kronisk njursvikt. Eftersom diabetesnefropati ökar är det dock viktigt att fortsätta att söka efter säkra och effektiva behandlingar.

**Antikroppar vid membranös nefropati**

Det är svårt att förutse sjukdomsförlopp och behov av immunosuppression hos patienter med membranös nefropati eftersom en del spontant går i remission utan behandling. En markör som avspeglar immunologisk och klinisk sjukdomsaktivitet skulle kunna förbättra beslutsprocessen. Antikroppar mot fosfolipas A<sub>2</sub>-receptor (PLA<sub>2</sub>R-antikroppar) kan vara en sådan biomarkör.

I en prospektiv multicenterstudie ingick 133 patienter med primär membranös nefropati. Patienterna följdes under två år och koncentrationen av PLA<sub>2</sub>R-antikroppar mättes med tre månaders intervall. Under observationsperioden behandlades 101 patienter med immunosuppression och 32 patienter fick understödjande behandling med bland annat ACE-hämmare. Hos de patienter som fick immunosuppression sjönk PLA<sub>2</sub>R-antikropparna kraftigt inom tre månader medan minskningen av graden av proteinuri var långsammare. Det var ingen skillnad i typ av immunosuppression i effekten på PLA<sub>2</sub>R-antikroppar.

Hos patienter

med en spontan remission av proteinuri sjönk PLA<sub>2</sub>R-antikroppar snabbt och kraftigt medan patienter med oförändrad proteinuri hade oförändrad koncentration. Författaren menar att PLA<sub>2</sub>R-antikroppar avspeglar sjukdomsaktivitet och förutser det kliniska svaret hos patienter med en primär membranös nefropati.

I en annan studie ingick 26 patienter med idiopatisk membranös nefropati, positiva PLA<sub>2</sub>R-antikroppar och behandling med immunosuppression. Patienterna hade uppnått klinisk remission efter behandling med cyklofosamid (Sendoxan), mykofenolat (CellCept) eller ACTH. Njurfunktionen mätt som eGFR var 59 ml/min före start av behandling och s-albumin var 25 g/l. Efter immunosuppressiv behandling hade 27 % av patienterna fortfarande PLA<sub>2</sub>R-antikroppar och under uppföljningstiden på fem år fick cirka 1/3 av patienterna återfall av nefrotiskt syndrom. Risken för recidiv var signifikant högre för de patienter som hade kvarstående PLA<sub>2</sub>R-antikroppar jämfört med de hos vilka antikropparna försvunnit.

Författarna menar att kvarstående höga nivåer av PLA<sub>2</sub>R-antikroppar är förenade med en ökad risk för recidiv av nefrotiskt syndrom och att förekomsten kan vara en viktig biomarkör för att följa det kliniska förloppet.

**Mykofenolat eller cyklofosamid vid SLE-nefrit?**

I flera studier har man visat att mykofenolat (CellCept) har lika god förmåga att inducera remission hos patienter med lupusnefrit som högdosbehandling med cyklofosamid (Sendoxan). I en prospektiv randomiserad studie av 94 patienter med SLE-nefrit fick 53 patienter låg dos intravenöst cyklofosamid enligt EURO-Lupus-regim (sex behandlingar á 500 mg) eller mykofenolat med måldos 3 gram per dag som induktionsbehandling i kombination med steroider. Efter 24 veckor hade bägge behandlingsgrupperna samma frekvens partiell och komplett remission av SLE-nefrit, men såväl gastrointestinala biverkningar som infektioner var signifikant mindre vanliga hos patienter som fick cyklofosamid jämfört med de som fick mykofenolat.

Konklusionen är att mykofenolat har samma kliniska effekt som låg dos intravenöst cyklofosamid vad avser att uppnå remission men att behandling med mykofenolat var förenad med fler allvarliga biverkningar.



# Kort rapport

## Extra

### HD och PD ger samma överlevnad

En patient som ska välja dialysform vill sannolikt veta vilken behandling som leder till bäst överlevnad, HD eller PD. Frågan är inte lätt att besvara. Endast en randomiserad och kontrollerad studie som jämfört överlevnad för patienter i HD med de i PD har genomförts men lyckades inte rekrytera tillräckligt antal patienter för att kunna besvara frågan. Observationsstudier och registerundersökningar har genomförts i olika delar av världen men det är tveksamt om de är relevanta för patienter i Sverige.

Fördelningen mellan HD och PD styrs av både tradition och av hur sjukvården finansieras, dvs vilken ersättning en vårdgivare får för att behandla en patient med en viss form av dialys. Detta avspeglas i att det finns stora skillnader i utnyttjandet av PD mellan olika länder. Patienturvalet kan dessutom skilja sig betydligt; vid den ena kliniken kan PD rekommenderas till yngre och friskare patienter medan en annan klinik främst ser PD som en metod för de äldsta och sjukaste.

Ytterligare ett problem är att det finns betydande skillnader vad avser sjuklighet mellan olika etniska grupper. Ett exempel är afroamerikaner i USA som har högre risk att drabbas av diabetesnefropati än den vita befolkningen och progressen till terminal njursvikt går snabbare. Å andra sidan har afroamerikaner i USA bättre överlevnad i dialys än vita.

För att vi på en svensk njursviktsmottagning ska kunna besvara frågan om vilken av dialysformerna som leder till bäst överlevnad behövs undersökningar som omfattar patienter som etniskt liknar den svenska befolkningen och som dessutom behandlas inom ett sjukvårdssystem som liknar det svenska och där valet mellan HD och PD sker på ett likartat sätt som i Sverige. Det är därför glädjande att forskare i Finland nu publicerat en analys där man jämfört överlevnad i HD och PD.

Forskarna analyserade data från det finska njurregistret och det finska trans-

plantationsregistret. Alla patienter som startade dialys i Finland mellan år 2000 och 2009 identifierades. De som behandlades med dialys kortare tid än 90 dagar inkluderas inte i analysen. Materialet kom att omfatta 4 463 patienter varav 64 % var män och åldern var i medeltal 62 år. Av bakomliggande sjukdomar var diabetes typ 2 vanligast med 20 %, följt av diabetes typ 1 och glomerulonefrit. Av patienterna behandlades 1 217 (27 %) med PD och 3 246 med HD.

Under uppföljningstiden på 10 år avled 42 % av patienterna och överlevnadstiden i median var 5,2 år. I en första analys fann man att medianöverlevnaden för patienter i PD var 8,1 år jämfört med 4,7 år för HD-patienter. Skillnaden var statistiskt signifikant. Ytterligare analyser visade dock att patienter i PD var yngre och hade färre övriga sjukdomar än de som behandlades med HD. Sedan materialet justerats för 20 faktorer kända för att påverka mortaliteten, fann man inte längre någon skillnad i överlevnad mellan HD och PD.

De finska forskarnas slutsats blev att det inte går att påvisa någon skillnad i överlevnad mellan HD och PD. Man är dock noga med att påpeka att det finns flera svagheter i studien, förutom att det är en retrospektiv observationsstudie. En är att det kan finnas faktorer som påverkar överlevnaden som inte ingår i de data som införs i registret. Vidare är valet av statistisk metod av betydelse för resultatet, t ex hur man registrerar patienter som byter dialysform eller transplanteras. Den aktuella studien var en så kallad intention to treat-analys.

*Kommentar:* Trots att HD och PD nu använts parallellt i mer än 30 år finns inget tydligt svar på frågan om vilken av dialysformerna som leder till bäst överlevnad. Om specialformer av dialys som högvolyms-HDF, daglig HD eller hem-HD leder till bättre överlevnad än PD är inte studerat.

En prospektiv, randomiserad och kontrollerad studie som jämför överlevnaden i HD och PD kommer sannolikt inte att genomföras eftersom det skulle innebära att patienterna inte själva skulle få välja dialysform.

*Källa: Haapio M et al. Nephrol Dial Transplant 2013; 28: 3072–3081.*

