

Nefrologisk Forum

Årgang 14, nr. 1

Mars 2008

Rikshospitalet

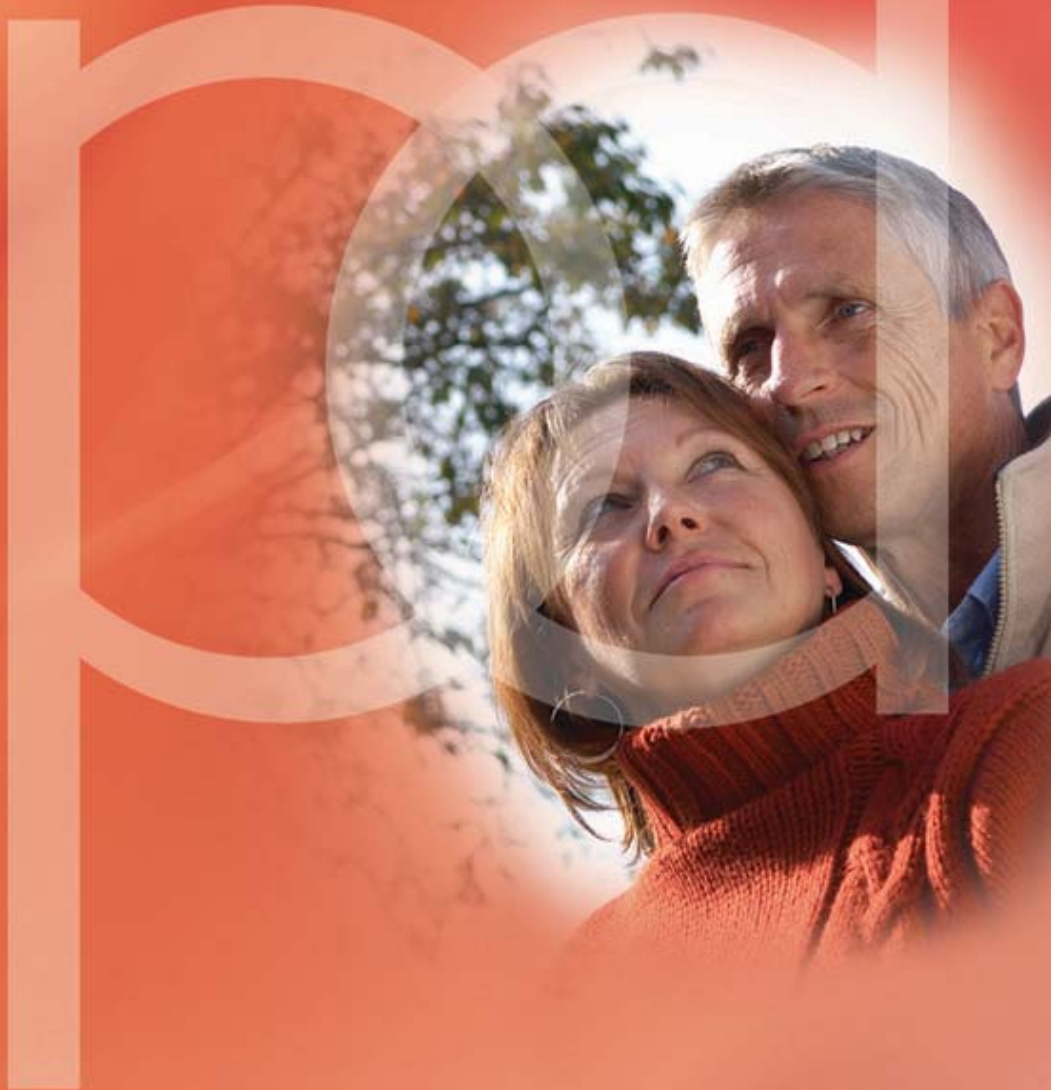


Personalized Dialysis

Fokus på å gjøre helsearbeiderens hverdag enklere og pasientens liv bedre

Baxters brede spekter av avanserte produkter og service, gjør det mulig for deg å tilby persontilpasset peritonealdialyse til dine pasienter.

Vi skaffer verktøyet du trenger for å levere skreddersydd PD-behandling og forbedret PD-praksis.



Baxter AS, Gjerdrums vei 11, 0486 Oslo
Tlf: 22 58 48 00, Fax: 22 58 48 01
www.baxter.no,
ordre@baxter.com

Innhold

Redaktørens spalte.....	3
Formannsnytt.....	4
ABO uforlikelig nyretransplantasjon v/ overlege Anna V. Reisæter, Rikshospitalet.....	5
BONVIVA- en studie av osteoporose etter nyretransplantasjon. v/ overlege Anders Hartmann, Rikshospitalet.....	6
Monitorering av CsA på virkestedet - intracellulært i T-celler Fremtidens monitorering av immunosuppresiva?? V/ overlege Karsten Midtvedt, Rikshospitalet.....	7
Risikofaktorer for kardiaale og renale endepunkter hos nyretransplanterte pasienter. Analyser fra Alert (Assessment of Lescol in renal transplantation) Prosjektbeskrivelse v/stipendiat Sadollah Abedini,	9
Transplantasjon av Langerhanske øyceller v/overlege Trond Jenssen, Rikshospitalet.....	11
Nyretransplantasjon hos eldre, v/ overlege Kristian Heldal, Skien.....	13
Om en nyreskesjon og en nyrelege Av tidligere seksjonsoverlege Alv J Skarbøvik, Ålesund.....	17
Heidelberg mars 2007.....	23
PD- Data til uremiregister i 2007 v/ Markus Rumpfeld.....	34
Dagfinn Dyrbekk til minne.....	36
Program for Vår møte i Norsk Nyremedisinsk Forening, Tromsø 4-6/6-08.....	37
Kurs om hypertensjon, Oslo 24-25 April 2008, Program.....	40

Redaksjonen er avsluttet 12/3-08
Redaktør: Egil Hagen, Sørlandet Sykehus Arendal e-post: egil.hagen@sshf.no
I redaksjonen: Anders Hartmann, Lars Westlie, Harald Bergrem, Terje Apeland

Redaktørens spalte

Velkommen til Nefrologisk Forum Nr 1 2008. Nyreseksjonen på Rikshospitalet har hatt hovedansvaret for det faglige innholdet denne gangen. Anna Reisæter gir oss et innblikk i hvordan man utfører nyretransplantasjon med ABO uforlikelig donor. Dette innebærer at flere kan motta nyre fra levende giver, et velkomment tilbud til våre pasienter.

Anders Hartmann presenterer et studium (Bonviva). Hensikten er å undersøke effekten av i.v. bisphosfonat på bentap etter nyretransplantasjon. I tillegg vil også effekten på kardiovaskulære og harde endepunkter bli vurdert. Pasientene blir inkludert mens de er på Rikshospitalet, men de nefrologiske seksjoner i det ganske land må kontinuere behandlingen og følge pasienten opp. Karsten Midtvedt referer en artikkel han og medarbeidere nylig har publisert i Transplantation. Det dreier seg om intracellulær måling av CyA i T-lymfocytter, en metode som utføres på Rikshospitalet. De fant at den intracellulære CyA konsentrasjonen ser ut til å falle noen dager før en reaksjon og derfor kan brukes som en prediktor for avstøtning. Således er dette en ny metode som kan hjelpe oss til å optimalisere immunsuppressjonen etter nyretransplantasjon. Doktorgradstipendiat Sadollah Abbedini beskriver sitt prosjekt hvor han vil gjennomgå ALERT- materialet med tanke på kardiovaskulære risikofaktorer. ALERT-populasjonen er helt unik når det gjelder nyretransplanterte og heldigvis har studieledelsen vært så forutseende at de har tatt prøver til analyse av en lang rekke potensielle risikofaktorer. Vi ser i spenning frem til resultatene.

Trond Jenssen gir oss en velskrevet oppdatering vedrørende øycelletransplantasjon

og informerer også om en forskningsprotokoll de er i ferd med å igangsette.

Kristian Heldal arbeider med å analysere data fra norsk nefrologiregister om nyretransplantasjon hos eldre. Han refererer en del viktige funn og diskuterer disse. Det kan virke som om det er riktig å være liberal når det gjelder øvre aldersgrense. Pasientene bør utredes så tidlig som mulig, helst predialytisk og man må gjøre en grundig risikovurdering på forhånd.

Denne gangen har Forum gleden av å presentere et historisk innlegg. Alv Johan Skarbøvik deler noen erfaringer fra sin innholdsrike karriere med oss i en glimrende artikkel, som samtidig som den er personlig, forteller mye om hvordan faget, spesielt dialyse har utviklet seg fra 1970 tallet til i dag. Tusen takk for bidraget Alv Johan. Det er viktig å ikke glemme fagets røtter.

Det var også i 2007 et Heidelberg- seminar hvor norske nefrologer var godt representert. Markus Rumpsfeld har koordinert referater fra dette. Det kan vi blant annet lese interessante innlegg om vaskulitt, glitazoner og nyre, vitamin D og nyreoverlevelse, uremi og innflammasjon, , sclerodermi, med mer. Tusen takk til dere som har laget referatene. Vår kjære kollega Dagfinn Dyrbekk døde så alt for tidlig i slutten av januar. Nefrologisk Forum ønsker å hedre Dagfinn med noen minneord forfattet av kolleger i Tønsberg.

Til slutt vil jeg oppfordre alle til å melde seg på vårmøte i Tromsø i juni. En fin vår og sommer ønskes dere alle.

Egil Hagen

Formannsnytt

Mye har hendt siden siste Nefrologisk Forum ble sendt ut til medlemmene i oktober 2007. En spesielt trist nyhet kom i begynnelsen av februar. Vår gode kollega, seksjonsoverlege Dagfinn Dyrbekk, Tønsberg, døde etter lang tids kamp mot kreftsykdom i slutten av januar.

Foreningens Kvalitetsdag ble avholdt på Rikshospitalet mot slutten av november 2007. Et av hovedtemaene som ble diskutert var problemstillinger rundt prosessen med å finne levende nyregiver, og flere sentra presenterte erfaringer og synspunkter på metoder. Kvalitetsdagen ble etterfulgt av foreningens årsmøte, med lang diskusjon. Det er klart at årets modell, dvs Kvalitetsdag etterfulgt av Årsmøte, uten flere foredrag etterpå, ble foretrukket av langt de fleste tilstedeværende.

Stipend tildelingen er en viktig del av Årsmøtet. I den anledningen vil jeg benytte anledningen til å gratulere de som ble tildelt stipend og samtidig takke de firma som har bidratt med forskningsmidler til støtte for nyremedisinsk forskning. Alle bidragene er frie, dvs at innkomne midler fordeles fritt av en stipendkomite utgått fra foreningens styre. Kvalitetsdagen endte med en prima lutefiskaften på Hotel Bristol.

Deler av den nyremedisinske og transplantasjonsmessige virksomheten har fått stor oppmerksomhet det siste halvåret. Helse- og omsorgsminister Sylvia Brustad har vist betydelig engasjement for å forbedre muligheten for nyretransplantasjon i Norge, spesielt ved å fokusere på en mulig økning i transplantasjon med nyre fra avdød donor. Et departementalt utvalg, hvor undertegnede er med, skal før sommeren levere en innstilling om tiltak som kan bidra til å øke donasjonsraten. Det samme utvalget har utarbeidet et forslag til et mandat for utarbeidelse av en nasjonal handlingsplan for kronisk nyresvikt. I løpet av våren vil departementet sende dette mandatet til Sosial-

og Helse Direktoratet som vil få i oppgave å samle representanter fra forskjellige grupper for å utarbeide en nasjonal handlingsplan for kronisk nyresvikt. Undertegnede ser dette som et meget viktig arbeid, som kan få stor betydning for hvordan organisering og ressurstilgang vil bli innen helsetjenesten for personer med kronisk nyresykdom i alle stadier.

Et annet viktig arbeid som har startet er arbeidet med å lage en mal for prioritering når det gjelder henvisning til spesialisthelsetjenesten innenfor en rekke medisinske felt, deriblant også nyresykdommer. Hver Helseregion har utpekt en representant. For nefrologi består gruppen av Randolph Hardersen (Bodø/ Helse Nord), Hans Hallan (Levanger/Helse Midt) Harald Bergrem (Stavanger/Helse Vest, leder), Per Tore Lyngdal (Skien/Helse Sør-Øst) Else Wiig Larsen er med som ekstern deltager. I tillegg består gruppen av en bruker representant og en allmenlege.

Dette arbeidet vil pågå gjennom hele 2008, og vil kunne ut i anbefalinger for prioritering som vil få betydning for ventelistemåling og "fristbrudd".

En travel møtesesong er i gang. Losby møtet i januar og Nyttårsnyrer i Trondhjem er nå bak oss, og nye møter seiler opp i Oslo i mars. Mot slutten av april feirer vårt felles Nyrebiopsiregister sitt 20 års jubileum i Bergen, en anledning som fortjener markering. Nyrebiopsiregisteret er nå et av verdens aller mest komplette nyrebiopsiregister, og mange publikasjoner har kommet ut i den siste tiden. Høydepunktet blir foreningens hovedmøte, Vårsmøtet, som finner sted i Tromsø 4-7. juni. Programmet er sendt ut, er som alltid spennende, og vi håper at mange av medlemmene, også med partner, finner veien til Tromsø. Det er 20. februar. Her i Stavanger har vi knapt sett hvit bakke, vårfølelsen ligger allerede i luften, i hvertfall for de mer optimistiske. På gjensyn i Troms

Harald Bergrem

ABO uforlikelig nyretransplantasjon

v/ overlege Anna V. Reisæter, Nyreseksjonen, Rikshospitalet

Historisk har ABO uforlikelige nyretransplantasjoner med levende giver vært en del av transplantasjonsprogrammet i Japan (1). En har der så godt som ikke brukt avdød giver. Pga dårlige resultater ved enkelt transplantasjoner og i mindre materialer var slike transplantasjoner sjeldne i Europa og USA. De siste årene har det vært et økende antall ABO uforlikelige transplantasjoner, særlig med levende giver (2). Pasienter med blodgruppe O har betydelig lengre ventetid på Scandiatransplants venteliste enn de andre blodgruppene. Det er særlig disse pasientene som vil få betydelig nytte av transplantasjon med en ABO uforlikelig levende giver.

Ved transplantasjon mot blodgruppe uforlikelighet er det betydelig risiko for antistoffmedierte reaksjoner. Dette er særlig de første ukene etter transplantasjonen, deretter finner en immunologisk akkomodasjon vanligvis sted (3). Pasientene må derfor inngå i en protokoll med reduksjon av blodgruppe antistoffer og tilpasset immunsuppresjon.

Ved Huddinge Sykehus i Stockholm har Gunnar Tyden og kollegaer (4) etablert en protokoll der det nå er transplantert ca 30 pasienter med gode resultater. I dette materialet var det ingen akutte antistoffmedierte reaksjoner. I et samlemateriale fra Huddinge, Uppsala og Freiburg på 60 pasienter var det også svært gode resultater (5). Vi har valgt å adaptere Huddinge protokollen for ABO uforlikelige transplantasjoner. For å bli inkludert må titer av blodgruppe antistoff være 1/128 eller lavere før forbehandling. Dette gjelder både IgG og IgM mot panel av blodgivere. Det er ønskelig at undersøkelsen blir gjort to ganger. Det er betydelige variasjoner i målingene mellom de forskjellige blodbankene. Alle prøver må for dette formål derfor undersøkes ved blodbanken ved Ullevål Universitetssykehus.

Dersom giver er blodgruppe A, må det gjøres bestemmelse om han er A1 eller A2.

Ved noen sentra blir pasienter med både blodgruppe uforlik og anti-HLA antistoffer aksepterte for transplantasjon. Ved de Skandinaviske sentrene har vi ikke akseptert HLA sensibiliserte pasienter for ABO uforlikelig transplantasjon foreløpig. Ved flere potensielle levende givere vil en ABO forlikelig transplantasjon være første valg. Dersom den potensielle giver er ABO uforlikelig og resipienten har blodgruppe antistoff titer $\leq 1/128$, må det sendes prøver til IMMI for vevstyping og screening for anti-HLA antistoffer. En vil da få tilbakemelding om denne donor kan utredes videre.

Når det gjelder forbehandling skal pasientene ha en dose RituxiMab 4 uker før planlagt transplantasjon. To uker før transplantasjonen startes per oral immunsuppresjon. Resipienten legges inn ved Nyreseksjonen ca en uke på forhånd for oppstart av plasmabehandling med søyler for fjerning av blodgruppe antistoffer. Titeret må være 1/8 eller lavere ved transplantasjonen. Rutinemessig gjøres fire plasmabehandlinger før transplantasjonen. Dersom titeret ikke blir lavt nok må transplantasjonen utsettes og pasienten få flere behandlinger. Det kan oppstå situasjoner der en ikke kommer lavt nok i titer og transplantasjonen må avlyses. I de fleste tilfeller vil transplantasjonen kunne gjennomføres. Det vil da gis en dose Octagam før transplantasjonen og 3 plasmabehandlinger etter transplantasjonen. Ved økende titer av blodgruppeantistoff kan det bli nødvendig med flere plasma behandlinger.

Fjerning av blodgruppe antistoffer gjøres ved separasjon av plasma som ved vanlig plasmautskifting. Deretter kjøres plasmaet gjennom Glycosorb ABO immunadsorpsjons søyle.

Etter pasienten forlater Rikshospitalet forventer vi ikke antistoffmedierte reaksjoner og pasienten følges på vanlig måte. Pasientens basis immunsuppresjon bør være CNI, mykofenolat og prednisolon. Ved bivirkninger eller andre forhold, bør det diskuteres med Rikshospitalet før en legger om basis immunsuppresjon.

1. Ishida H, Miyamoto N, Shirakawa H et al. Evaluation of immunosuppressive regimens in ABO-incompatible living kidney transplantation - single center analysis. Am J of Transplant 2007; 7: 1-7.

2. Tanabe K. ABO-incompatible kidney transplantation. Curr Opin Transplant 2005; 10: 198-202.

3. Takahashi K. A new concept of accommodation in ABO-incompatible kidney transplantation. Clin Transplant 2005; 19 (Suppl. 14): 76-85.

4. Tyden G, Kumlien G, Genberg H et al. ABO incompatible kidney transplantation without splenectomy, using antigen-specific immunoadsorption and rituximab. Am J of Transplant 2005; 5: 145-148.

5. Tyden G, Donauer J, Wadstrøm J et al. Implementation of a protocol for ABO-incompatible kidney transplantation – A three center experience with 60 consecutive transplantations. Transplantation 2007; 83: 1153-1155.

BONVIVA- en studie av osteoporose etter nyretransplantasjon.

V/ Overlege Anders Hartmann, Nyreseksjonen, Rikshospitalet (studieleder)

Bakgrunn

Beintap er et stort problem etter nyretransplantasjon, spesielt det første året. BONVIVA er en randomisert dobbelt blind studie av et bisfosfonat (ibandronat) mot placebo for å forebygge beintap etter transplantasjon. Som basismedikasjon mot beintap gis alle pasientene kalsiumtabletter (Kalsium-Weifa tyggetabletter) 500mg 2 ggr dgl. og Rocaltrol 0,25 mikrogram daglig. Dette er i seg selv vist å redusere beintapet. Legemiddelet eller placebo (0,9% NaCl) gis intravenøst som en bolus (3ml) hver 3 måned i ett år. Legemidlet ibandronat er vist å ha effekt ved benskjørhet (osteoporose) hos kvinner etter overgangsalderen. Hensikten med denne studien er altså å undersøke effekt og sikkerhet av det samme legemidlet når det gis til pasienter etter en nyretransplantasjon, og spesielt når det gis sammen med andre effektive midler mot beintap, nemlig kalsium og aktivt vitamin D

Effektmål og endepunkter

Vi undersøker primært effekt på bentettheten målt ved DEXA-scan, men også om det reduserer antall benbrudd (frakturer). Vi ønsker også å få registrert eventuelle effekter på livskvalitet. Videre kan det også tenkes at reduksjon av kalktapet kan forebygge hjerte/kar-sykdommer, at "kalken blir i beinsubstansen istedenfor å gå inn i årene". Vi undersøker derfor også karstivhet og mikrovaskulær funksjon med non-invasiv metodikker (Sphygmo-cor). For å studere "harde endepunkter" ønsker vi å følge opp pasientene i 10 år fremover selv om de bare følges i studien første året.

Studien er initiert fra endokrinologisk seksjon og nyreseksjonen på Rikshospitalet i fellesskap. Statistiske styrkeberegninger tilsier at det skal inkluderes cirka 130 pasienter for å påvise en effekt på primærendepunktet som er tap av beinmasse første år. Studien er

egeninitiert og er ikke sponset av industrien – men medikamentet er sponset av Roche og studien monitoreres av Smerud Research A/S som er aktiv deltaker i studien. I tillegg til legene ved seksjonene på Rikshospitalet er dr Solbjørg Sagedal på Ullevål sykehus medspiller i prosjektet. Det er også en av våre doktorgradsstipendiater som arbeider med denne studien, dr. Szilveszter Dolgos. Han er felles doktorgradsstipendiat for Universitetet i Budapest og i Oslo.

Praktiske forhold

Pasientene inkluderes på Rikshospitalet kort tid etter transplantasjon i en stabil fase når tilfredsstillende nyrefunksjon er oppnådd. Første og andre medikamentdose blir gitt her. De skal deretter ha 2 doser til i løpet av året. De fleste pasientene får med seg sin medisin og vi ber da om at denne gis intravenøst (som

en bolus i løpet av 30sekunder) i forbindelse med den kontrollen de har hos sin lokale nefrolog som faller nærmest den planlagte medisinerings.

Hvis pasientene under behandling får hyperkalsemi, seponeres primært kalsiumtablettene, hvis nødvendig også D-vitamin (Rocaltrol).

Hvis pasientene legges inn på sykehus eller alvorlige hendelser inntreffer vil vi gjerne ha beskjed, mest praktisk i form av epikrise eller journalnotat.

Status for studien.

I skrivende stund er omkring 70 pasienter inkludert det første året og vi regner med at inklusjonene avsluttes i løpet av året og at studien avsluttes ultimo 2009.

Monitorering av CsA på virkestedet - intracellulært i T-celler Fremtidens monitorering av immunosuppresiva....??

V/ overlege Karsten Midtvedt, Nyreseksjonen, Rikshospitalet

Bakgrunn

Behandling med CsA er assosiert med en rekke bivirkninger som nyretoksitet, hypertensjon, dyslipidemi og utvikling av diabetes. CsA har ikke bare et smalt terapeutisk vindu men viser også betydelig inter- og intraindividuell farmakokinetisk variasjon, særlig i absorpsjonsfasen. For å optimalisere behandlingen er man avhengig av rutinemessige målinger av CsA-blodverdier.

CsA administreres to ganger daglig og tradisjonell monitorering av blodverdier har vært å måle blodkonsentrasjonen rett før man skal ta neste dose, ofte kalt trough-verdier eller C0-verdier. Nyere forskning har vist at monitorering av blodverdien 2 timer etter CsA inntak (C2) gir bedre klinisk resultat med færre reaksjonsepisoder sammenlignet med C0-monitorering (1). Bakgrunnen for skifte fra C0-monitorering til C2-monitorering er at det er påvist at klinisk effekt korrelerer bedre med AUC enn C0 (2), og at C2-verdien er det beste predikatet på AUC (3).

Hypotesen

Selv med C2-målinger er det fortsatt et behov for å optimalisere doseringen ytterligere, og i en klinisk studie undersøkte vi om CsA-konsentrasjonen på virkestedet, intracellulært i T-celler, kunne gi mer relevant informasjon om immunosuppresiv effekt og bivirkninger av CsA tidlig etter transplantasjon.

CsA er både et substrat og en hemmer av P-glycoprotein (P-gp), som pumper substrater ut av celler. Det er vist at T-celler uttrykker P-gp og at det skjer en oppregulering av P-gp ved reaksjon (4). En slik oppregulering vil kunne føre til lavere intracellulære konsentrasjoner, og kan være en mekanisme for akutt reaksjon. Måling av CsA intracellulært i T-celler vil kunne gi svar på om dette er tilfellet.

”Super-CsA”-studien

Vi inkluderte 20 nyretransplanterte pasienter i en 12 ukers prospektiv studie. Ved hvert

blodprøvetidspunkt målte vi CsA og 6 metabolitter i fullblod og intracellulært i T-celler. I tillegg genotypet vi alle pasienter for CYP3A5 og haplotyper på MDR-1 som koder P-gp. Endringer i uttrykk av P-gp mRNA ble også fulgt.

Primære mål; er det sammenheng mellom intralymfocytikkonsentrasjonen av CsA hos nyretransplanterte og effekt, målt ved antall tilfeller av reaksjon.

Sekundære mål var å undersøke forholdet mellom intracellulær konsentrasjon og fullblod, sett i sammenheng med genotypen og uttrykket av P-gp. I tillegg undersøkte vi om pasienter med aktiv CYP3A5 hadde høyere konsentrasjoner av sykliske metabolitter i blod, intracellulært i T-celler og i nyrevev, og om dette igjen ga økt risiko for nyretoksitet.

Resultater

Syv pasienter fikk påvist biopsiverifisert reaksjon i løpet av observasjonsperioden. Intracellulær T-celle CsA begynte å synke 1 uke før reaksjon kunne oppdages klinisk. Det var et signifikant fall 3 dager før s-kreatinin steg ($-27.1 \pm 14.6\%$, $p=0.014$). I tillegg fant vi at intracellulær CsA areal under kurven 0-12 målt i stabil fase var 182% høyere hos pasienter som ikke utviklet reaksjon (fig1). Det var ingen forskjell i AUC hvis man så på full blod CsA konsentrasjon.

Det var ingen forskjell mellom pasientene som fikk reaksjon og de som ikke fikk reaksjon mtp CsA C2 nivå, CsA i mg/kg, HLA mismatch eller andre faktorer av betydning.

Den farmakokinetiske profilen over et doseintervall (12-timer) viste at den intracellulære konsentrasjonen steg sammen med fullblodskonsentrasjonen opp til C_{max} , men falt mye raskere ned sammenlignet med fullblod (figur 1). Det kan tyde på at CsA effektiv pumpes ut av cellene, f.eks. via P-gp rett før man får en reaksjon.

Konklusjon

Fall i intracellulær lymfocyt konsentrasjon av CsA kan predikere reaksjon.

Den nyutviklede analysemetode er unik for å analysere CsA og 6 metabolitter intracellulært i T-lymfocytter. Forhåpentligvis vil vi nå kunne øke vår forståelse for effekt/bivirkninger ved CsA-behandling og dermed optimalisere behandlingen.

Publisert i *Transplantation* våren 2008;

Declining intracellular T-lymphocyte concentration of cyclosporin A precedes rejection in kidney transplant recipients.

Pål Falck Sprauten, Anders Åsberg, Heidi Guldseth, Sara Bremer, Jan L. E. Reubsæet, Per Pfeffer, Anders Hartmann, Karsten Midtvedt.

Falck P, Asberg A, Guldseth H, Bremer S, Akhlaghi F, Reubsæet JL, Pfeffer P, Hartmann A, Midtvedt K

Declining Intracellular T-Lymphocyte Concentration of Cyclosporine A Precedes Acute Rejection in Kidney Transplant Recipients.

Transplantation. 2008 Jan 27;85(2):179-184

Referanser

1. Thervet, E., et al., Clinical outcomes during the first three months posttransplant in renal allograft recipients managed by C2 monitoring of cyclosporine microemulsion. *Transplantation*, 2003. 76(6): 903-8.
2. Mahalati, K., et al., Neoral monitoring by simplified sparse sampling area under the concentration-time curve: its relationship to acute rejection and cyclosporine nephrotoxicity early after kidney transplantation. *Transplantation*, 1999. 68(1): 55-62.
3. Perner, F., Cyclosporine Microemulsion (Neoral) Absorption Profiling and Sparse-sample Predictors During the First 3 Months after Renal Transplantation. *American Journal of Transplantation*, 2002. 2(2): 148-156.
4. Chaudhary, P.M., E.B. Mechetner, and I.B. Roninson, Expression and activity of the multidrug resistance P-glycoprotein in human peripheral blood lymphocytes. *Blood*, 1992. 80(11): 2735-9.

Risikofaktorer for kardiale og renale endepunkter hos nyretransplanterte pasienter. Analyser fra Alert (Assessment of Lescol in renal transplantation).

Prosjektbeskrivelse v/Doktorgradsstipendiat: Sadollah Abedini

Veileder og prosjekt ansvarlig: Hallvard Holdaas, overlege dr. med, medisinsk avdeling Rikshospitalet

Bakgrunn

Epidemiologien for overlevelse og mortalitet blant nyretransplanterte har endret sig markant gjennom de siste 30 årene med økende pasient- og graftoverlevelse. Dødsfall med fungerende graft (DMFG) er en hyppig årsak til grafttap. Det er begrenset viten vedrørende risikofaktorer og årsaker til DMFG. Dødelighet ved hjertekarsykdom og slag er blant de hyppigste årsaker til død hos nyretransplanterte pasienter. Forekomst og dødeligheten ved slag hos nyretransplanterte er dårlig definert og det er stor variasjon mellom resultatene, som alle er basert på retrospektive studier og register data. Det er

rapportert slag prevalens på ca. 8% hos nyretransplanterte med dødelighet opp mot 17 % av total mortalitet.

Mange atherosklerotiske risikofaktorer forekommer hyppigere hos pasienter med terminal nyresvikt og nyretransplanterte pasienter, sammenlignet med bakgrunnsbefolkning og disse kan muligens forklare noe av den økte dødelighet, men ikke alle.

Det er en rikelig litteratur fra retrospektive observasjonstudier og registerdata som i detalj analyserer tradisjonelle og utradisjonelle risikofaktorer for hjertekar hendelser hos nyretransplanterte. Tabellen neden under viser eksemplar på slike risikofaktorer.

TRADISJONELLE RISIKO FAKTORER	IKKE-TRADISJONELLE RISIKO FAKTORER
Alder	Redusert glomerulær filtrasjonsrate
Kjønn	Albuminuri/Proteinuri
Økt LDL Kolesterol	Inflammation
Lavt HDL Kolesterol	CMV sykdom
Diabetes	Anemi
Røking	Inflammasjon
Familiær hjertekarsykdom	Lipoprotein forstyrrelser
Venstre ventrikkell hypertrofi	Elektrolytt forstyrrelser
Fedme	Feilernæring
	ADMA
	Homocysteine
	Kalsium x fosfat produkt
	Akutte reaksjoner
	Immunosuppressiv medikasjon

Asymmetrisk dimethylarginine (ADMA) er en naturlig forekommende aminosyre som sirkulerer i blod og som blir skilt ut i nyrene.

ADMA er en kompetitiv hemmer av alle tre isoformer av nitrogen oxid syntase. Pasienter med nedsatt nyrefunksjon har et økt nivå av

ADMA i blodet. ADMA er en av de nye ikke-tradisjonelle risikofaktorer for hjertekar og renale hendelser hos pasienter med kronisk nyresvikt med og uten dialyse behandling, men denne sammenheng ikke er beskrevet hos nyretransplanterte tidligere.

Etter nyretransplantasjon med en godt fungerende nyre vil plasma nivået av ADMA blir lavere enn predialytisk, men vil ligge over nivået hos en kontroll populasjon. Studier som har sett på ADMA som en markør for hjertekarsykdom og graft overlevelse hos nyretransplanterte er praktisk talt fraværende.

Alert studien er den største randomiserte kontrollerte studie hos nyretransplanterte med renale og kardiaale endepunkter. Det er også den *eneste* kontrollerte studie hos nyretransplanterte med slike endepunkter. De primære funnene fra studien som viste at behandling med fluvastatin førte til en reduksjon hjertekar hendelser, er publisert (1, 2). Alert studien dokumenterte at LDL-kolesterol var en risikofaktor for hjertehendelser i placebo armen, og at LDL-kolesterol forsvant som risikofaktor for hjerte hendelser i fluvastatin armen. Selv om andelen kardial død ble redusert fra 40% i placebo armen til 29% i fluvastatin armen, er prematur hjertekar morbiditet og mortalitet et persisterende problem hos nyretransplanterte. Nyretransplanterte har generelt en flere ganger økning av hjertekarsykdom og dødelighet sammenlignet med bakgrunnsbefolkningen (4,5).

Alert materialet er det eneste prospektive materiale som gir mulighet til å vurdere betydningen av potensielle risikofaktorer for kardiaale og renale hendelser hos nyretransplanterte pasienter.

Ved inklusjon av pasienter til studien, ble det fra alle pasienter samlet plasma og serum prøver. Alle endepunkter i studien ble evaluert av en egen og uavhengig komité.

Ca. halv parten av nyretransplanterte dør med fungerende transplantat og utvikling av nyresvikt i transplantatet er et annet voksende problem hos nyretransplanterte (5).

Det er således stort behov for effektive metoder til erkjennelse og behandling av de risikofaktorer, som har betydning for den økte sykkelighet, dødelighet og forverring av transplantat funksjon.

Vi ønsker å undersøke risikofaktorer for hjertekar og graft svikt fra ALERT materialet som fulgte 2100 nyretransplanterte pasienter i inntil 8 år (6). Til dette formål planlegger vi å undersøke:

1. Effekten av langvarig fluvastatin behandling på nyrefunksjonen hos nyretransplanterte pasienter i Alert studiet. Det har vært reist spørsmål om enkelte statiner kan være skadelig for nyrefunksjonen per se. Det har blitt publisert arbeider om at statiner kan ha nefrotoksisk effekt på nyrefunksjonen, særlig har det vært fokusert på rosuvastatin. Forhøyet kreatinin og albuminuri er risiko faktorer for hjertekar dødelighet og graft svikt. Resultatene fra Alert studiet har vist, at fluvastatin forebygger hjertekar dødelighet hos nyretransplanterte. Det har derfor stor klinisk relevans å undersøke om fluvastatin har nefrotokiske bivirkninger, i så fall kunne den teoretisk sett bidra til øket hjertekar sykkelighet og dødelighet. For dette formål har vi undersøkt virkningen av fluvastatin på albuminuri/proteinuri og nyrefunksjon i behandlingsgruppen sammenliknet med placebo gruppen i Alert studiet
2. Forekomst av slag samt mulige risikofaktorer hertil hos nyretransplanterte.
3. Undersøke om Asymmetrisk dimethylarginine (ADMA) og symmetrisk dimethylarginine (SDMA), er aterosklerotiske markør eller mediatorer hos nyretransplanterte pasienter for kardiaale og renale hendelser.

Transplantasjon av Langerhanske øyceller

V/ overlege Trond Jenssen, Rikshospitalet

Historikk. Transplantasjon av pankreas (fig 1a) har i Norge vært et behandlingsalternativ for utvalgte type 1 diabetes-pasienter siden 1983. Som kjent har disse transplantasjonene fortrinnsvis vært utført i kombinasjon med nyretransplantasjon. De insulinproduserende Langerhanske øyene utgjør egentlig bare 1-2 % av hele bukspyttkjertelens celledmasse (fig 1b), så rent logisk ville det vært en fordel å overføre bare dette vevet i stedet for å transplantere en hel kjertel med mye overflødig eksokrint vev. En normal pankreas inneholder ca. 1 million Langerhanske øyer, hver øy inneholder 3.000-5.000 β -celler (insulin), et varierende antall α -celler (glukagon), og også Δ -celler (somatostatin). Foreløpig er all suksess med behandlingen knyttet til transplantasjon av intakte og funksjonelle øyer, ikke transplantasjon av β -celler alene.

Status. I Norden startet man Det nordiske øycellenettverket i 1999, og i Norge foretok vi vår første øycelleoverføring 26. september 2001. Standard prosedyre er infusjon av Langerhanske øyer i portvenen. Hver øy har sin egen arterielle og venøse blodforsyning (fig. 1c), og autopsistudier har vist at øyene etablerer seg med egen sirkulasjon i åreveggen på portvenens grener (fig. 1d). Siden 2001 er det i Norge utført til sammen 31 celleoverføringer på 12 pasienter (10 nyretransplanterte, 2 med native nyrer). Standard immunsuppresjon er i dag induksjonsbehandling med Simulect, og vedlikeholdsbehandling med Prograf og CellCept (steroidfri protokoll). De norske og nordiske erfaringene er i dag som følger: To av tre pasienter kan seponere insulinbehandlingen de første ukene og månedene etter avsluttet behandling. Kun 15% er uten insulinbehandling etter 5 år. Den største effekten med behandlingen er imidlertid at nesten alle, som hadde alvorlige hypoglykemier før de fikk behandlingen,

fortsatt har velregulerte, jevne blodsukker 5 år etterpå, trass i at de er tilbake på en liten insulindose. Dette er på linje med hva de beste sentrene i utlandet klarer å oppnå.

IBMIR Årsaken til at så mange pasienter må tilbake på insulinbehandling innen kortere eller lengre tid, er en massiv destruksjon av øyceller i det øyeblikket de settes inn i portvenen. Dette er en blodmediert inflammasjonsreaksjon (IBMIR = Instant Blood Mediated Inflammatory Reaction) hvor donors øyer med Tissue Factor eksponert på utsiden, aktiverer plate- og komplementreaksjon hos recipienten. Denne reaksjonen kan ikke forhindres med vanlig immunsuppresjon. Kun 25% av øycellene overlever dette angrepet. Derfor må det gjerne to eller tre øycelleoverføringer til for å få pasienten insulinfri, og selv da er β -celle-reserven lav (fig 2).

Lavmolekylært sulfatert dextran (LMSD) har vært brukt i flere tiår som antikoagulasjonsmiddel. Undersøkelser utført ved Universitetet i Uppsala (Olle Korsgren og medarbeidere) har vist at dersom LMSD infunderes sammen med øycellene når disse overføres til gris, øker overlevelsen av øycellene fra 25% til ca 60-70%. Dette vil i så fall kunne gi et bedre behandlingsresultat også hos mennesker (fig.2). En nordisk forsøksprotokoll hvor øyceller overføres med eller uten LMSD til våre pasienter har lenge vært klar. Den er finansiert av National Institute of Health (NIH), men på grunn av amerikanske formalia (så som pasientforsikring, CRO m.m.), har oppstart vært utsatt. Heldigvis ser det nå ut til at papirene kan leveres inn til Regional forskningsetisk komite og Statens legemiddelverk i mars 2008. I beste fall kunne vi da være klare med protokollen sommeren/høsten 2008. Primært skal vi inkludere pasienter med type 1 diabetes og

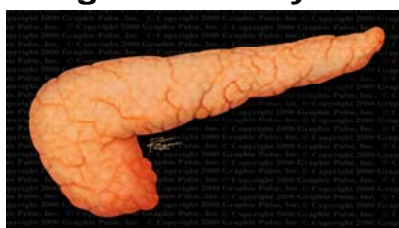
normal funksjon i native nyrer, og hvor det viktigste inklusjonskriteriet er hyppige alvorlige følinger. Noen få pasienter med transplantert nyre vil også bli inkludert.

Det Nordiske Øycellenettverket består av sentra i Uppsala, Huddinge, Göteborg, Malmö, Helsinki og Oslo. Protokollen med LMSD skal utføres i Norge og Sverige. I Helsinki gjennomfører de en protokoll hvor muskel utprøves som implantasjonssted for øycellene i stedet for lever. Rasjonalet er at øycellene i mindre grad utsettes for IBMIR når de

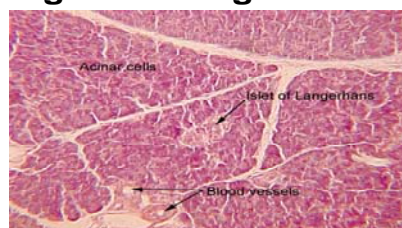
plasseres i muskelvev sammenlignet med infusjon i blodbanen (v.porta). De foreløpige resultatene er lovende. Laboratorier for terapeutisk isolasjon av Langerhanske øyer finnes i dag ved Universitetet i Uppsala og ved Rikshospitalet. Disse to laboratoriene skal i fremtiden betjene Norden med øycellepreparat.

For nærmere informasjon om Det nordiske øycellenettverket, besøk www.nordicislets.com.

Langerhanske øyer – et mikroorgan som lager insulin

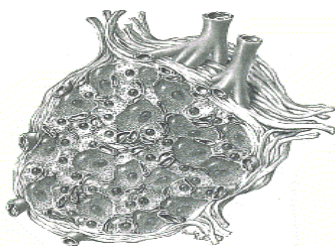


1a. Bukspyttkjertelen

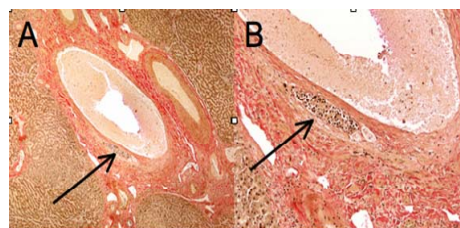


1b. Mikroskopisk snitt av Langerhanske øyer

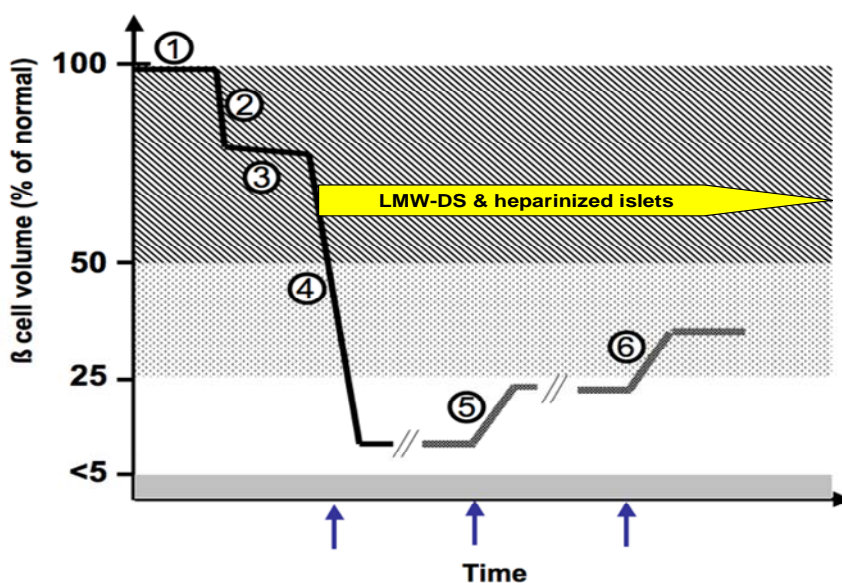
Figur 1



1c. Tegning av en Langerhansk øy med blodkar



1d. Langerhansk øy i gren av portvenen



Figur 2

Nyretransplantasjon hos eldre

V/ overlege Kristian Heldal, Skien

BAKGRUNN

Verken i Norge eller noen andre land er det etablert en absolutt øvre aldersgrense for å akseptere pasienter til nyretransplantasjon. I Norge har vi i mange år hatt korte ventelister som følge av relativt lav forekomst av terminal nyresvikt og høy andel transplantasjoner utført med levende giver. Dette har medført at vi har kunnet transplantere mange eldre før komplikasjoner til nyresykdommen har gjort dette umulig.

Fra 2005 til 2006 økte ventelisten for nyretransplantasjon med 20 %, og selv om høy transplantasjonsaktivitet i 2007 har bedret situasjonen noe, kan vi risikere økte ventelister i framtiden. Denne situasjonen har eksistert internasjonalt i mange år. Utviklingen aktualiserer nå en debatt også i Norge om prioriteringer innenfor helsevesenet og om vi skal si nei til enkelte grupper pasienter. Det kan reises spørsmål om det er riktig å transplantere eldre til fordel for yngre pasienter. Prosjektet vårt har hatt som målsetting å evaluere resultatene av nyretransplantasjon hos de eldste pasientene.

MATERIALE OG METODER

Data ble innhentet fra Norsk nefrologiregister for pasienter som gjennomgikk sin første nyretransplantasjon i perioden 1990 – 2005. Pasientene ble inndelt i tre aldersgrupper: 45–54 år (n=512), 60-69 år (n=513) og 70+ (n=301). Overlevelsesanalyser ble gjennomført ved hjelp av Kaplan Meyer metoden og Cox regresjons modeller. Analyseresultatene ble sammenlignet mellom gruppene.

RESULTATER

Resipient og donor karakteristika fremgår av tabell 1.

Pasientoverlevelse

De to eldste gruppene hadde høyere forekomst av død med fungerende graft (70+: 45 %, 60-69: 31 %, 45-54: 13 %). I den eldste gruppen

fant vi 5 års overlevelse på 56 % mot 72 % i aldersgruppen 60-69 år og 91 % i aldersgruppen 45-54 år (figur 1). I den eldste gruppen fant vi ikke noen forskjell i 5 års overlevelse mellom pasienter 70-74 (n=199) år og 75+ (n=102). Potensielle variabler med mulige effekt på overlevelse ble også analysert i en Cox regresjonsmodell. Resultat av denne analysen er vist i tabell 2.

Pasientene i den eldste gruppen som hadde vært < 12 måneder i dialyse hadde signifikant bedre overlevelse enn de som hadde gjennomgått ≥ 12 måneders dialyse før transplantasjon (5 års overlevelse 64 % mot 45 %, p < 0,01). I 60-69 var forskjellen mindre uttalt, men fortsatt signifikant, mens det ikke var noen forskjell i den yngste gruppen.

Graft overlevelse

Tre måneders graft overlevelse var 89 % i den eldste gruppen, 92 % i 60-69 og 96 % i den yngste gruppen. Fem års graft overlevelse var henholdsvis 53 %, 70 % og 84 % i 70+, 60-69 og 45-54. Det var ingen forskjell i graft overlevelse justert for død med fungerende graft (89 %, 88 % og 90 %) noe som avspeiler høyere risiko for død med fungerende graft blant de eldste.

Rejeksjon og graft funksjon.

Det var signifikant færre rejeksjoner de første 12 ukene etter transplantasjon hos pasienter over 70 år sammenlignet med de som var yngre (70+: 35 %, 60-69: 44 %; p=0,005, 45-54: 45 %; p = 0,002). Det var ingen forskjeller i kreatinin eller eGFR (MDRD) mellom gruppene etter 3 og 5 år.

Årsak til død og graft tap.

I løpet av observasjonsperioden døde totalt 466 pasienter. De hyppigste dødsårsakene var kardiovaskulær sykdom (31 %) og infeksjon (23 %). Disse årsakene hadde høyest relativ innsidens i den eldste gruppen; kardiovaskulær sykdom 34 %, infeksjon 27 %. Kun 9 % av de eldste pasientene med tapt graft i løpet av observasjonstiden tapte graftet pga rejeksjon

mot 22 % i aldersgruppen 60-69 ($p = 0,001$) og 39 % i aldersgruppen 45-54 ($p < 0,001$). Død med fungerende graft var den klart viktigste

årsaken til graft tap i alle aldersgruppene, med klart høyest forekomst hos de eldste (81 % mot 72 % i 60-69 og 48 % i 45-54).

Tabell 1. Resipient og donor karakteristika

	70+	60-69	45-54
Median alder i år (kvartil range)	73,6 (71,8-75,9)	64,6 (62,3-67,3)	50,1 (47,6-52,4)
Kvinnelig resipient (%)	30	31	36
Pre-emptive transplantasjon (%)	10	18 ^{††}	25 ^{†††}
Living donor (%)	17	34 ^{†††}	47 ^{†††}
Median pre-transplantasjons dialysis i måneder (range)	14 (0-71)	10 (0-62) ^{†††}	7 (0-163) ^{†††}
PRA positiv resipient (%)	4	4	5
CMV positiv resipient (%)	82	79	72 ^{††}
HLA-A mismatch (mean)	1,00	0,91	0,88
HLA-B mismatch (mean)	1,20	1,19	1,12
HLA-DR mismatch (mean)	0,62	0,74 [†]	0,74 [†]
HLA-DR null-mismatch (%)	45	38	38

† = $p < 0,0167$, †† = $p < 0,005$, ††† = $p < 0,001$

P-verdier anger sammenligninger mot 70+.

Pga sammenligninger av tre grupper er det benyttet Bonferroni korreksjon for å oppnå signifikansnivå på 0,05

Tabell 2. Resultater av Cox regresjonsanalyse. Hazard Ratio for død

<i>Variabel</i>	<i>HR</i>	<i>95 % CI</i>
Alle		
Alder per år	1,068	1,058 – 1,079
Donor alder per år	1,012	1,006 – 1,018
HLA DR mismatch	1,315	1,092 – 1,584
Dialyse før transplantasjon per måned	1,019	1,012 – 1,026
70+		
Donor alder per år	1,016	1,005 – 1,027
Dialyse før transplantasjon per måned	1,020	1,009 – 1,031
60-69		
Alder per år	1,082	1,031 – 1,135
Donor alder per år	1,013	1,004 – 1,022
HLA DR mismatch	1,347	1,009 – 1,797
Dialyse før transplantasjon per måned	1,016	1,004 – 1,027
45-54		
PRA positive resipient	2,327	1,167 – 4,641
Dialyse modalitet: HD vs. pre-emptive	2,639	1,544 – 4,511
Dialyse modalitet: PD vs. pre-emptive	1,071	0,419 – 2,754

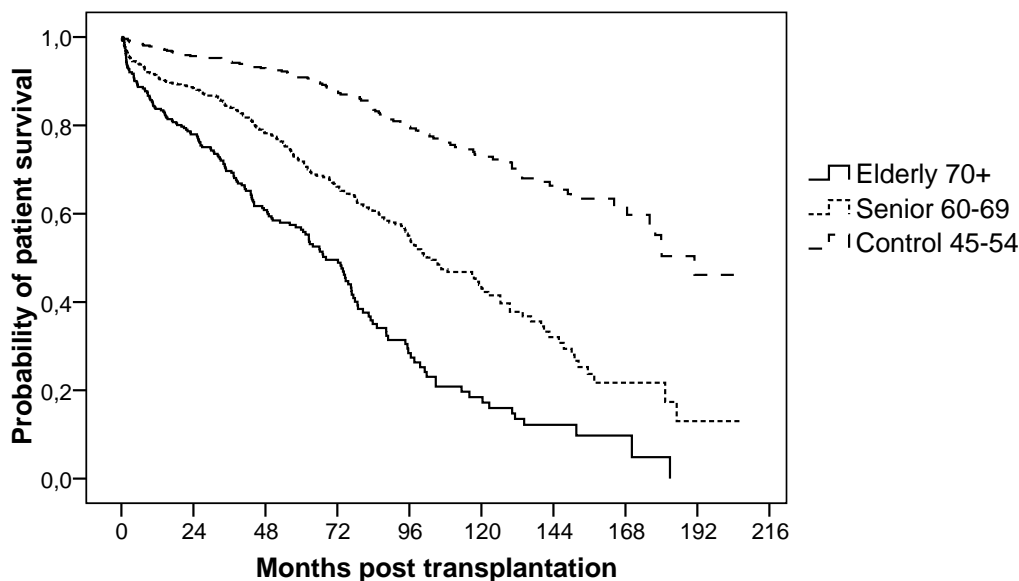
DISKUSJON

Denne studien er den største single senter studien som har analysert resultatene av nyretransplantasjon hos eldre pasienter. Pasientoverlevelse etter transplantasjon er sammenlignbart med det man har funnet i andre studier (1-5). Vi fant lik graft overlevelse justert for død med fungerende graft i de tre aldersgruppene. Dette avspeiler en forventet høyere forekomst av død med fungerende graft med økende alder.

Er transplantasjon bedre enn dialyse til de eldste?

Tidligere publiserte studier har vist 5 års overlevelse for pasienter > 70 år i dialyse på maksimalt ca 30 %, enkelte har vist 5 års overlevelse under 20 % (2;6;7). I ERA-EDTA registerets årsrapport fra 2005 var 5 års overlevelse for nye dialysepasienter i alderen 65-74 år 34 %. Til sammenligning mener vi at våre resultater med 5 års overlevelse på 55 % er klart bedre og uten tvil gode nok til å

Figur 1: Pasientoverlevelse etter transplantasjon



anbefale at man fortsetter praksisen med en liberal holdning til nyretransplantasjon hos eldre pasienter så lenge de tilfredsstill de generelle medisinske utvelgelseskriteriene. De eldste pasientene har høyere dødelighet de første tre månedene sammenlignet med den yngste gruppen. Dette avspeiler høyere operasjonsrisiko. Det er derfor fortsatt av stor betydning å gjennomføre en individuell utredning på forhånd, og hos de med høy risiko bør man vurdere livslang dialyse.

Cox regresjonsanalysen viser at tid i dialyse før transplantasjon påvirker overlevelsen. Immunologiske faktorer ser ut til å ha mindre betydning hos de eldste. Det må derfor være viktig å få transplantert de eldste så raskt som mulig. For å oppnå dette bør man starte transplantasjonsutredning på et tidlig tidspunkt, før pasienten er blitt dialysetrengende, samt tilstrebe å øke andelen

av transplantasjoner som gjennomføres med levende giver.

VIDERE ARBEID

Resultatene som er referert ovenfor er nylig publisert (8). Vi er nå i gang med å analysere andre variabler som kan tenkes å påvirke overlevelsen. Basert på journalopplysninger fra Rikshospitalet beskriver vi bl.a. pasientenes komorbiditet ved hjelp av Charlson Comorbidity Index (CCI)(9). Muligens kan vi ut fra resultatene bedre seleksjonskriteriene for gamle pasienter til transplantasjon eller forbli i dialyse.

TAKK

Studien er gjennomført med støtte fra Helse Sør, Sykehuset Telemark HF, Norsk Nyremedisinsk Forening og Landsforeningen for Nyresyke og Transplanterte

Referanser

- (1) Albrechtsen D, Leivestad T, Sodal G, Bental O, Berg KJ, Brekke I, et al. Kidney transplantation in patients older than 70 years of age. *Transplant Proc* 1995 Feb;27(1):986-8.

- (2) Fauchald P, Albrechtsen D, Leivestad T, Berg KJ, Talseth T, Flatmark A. Renal replacement therapy in elderly patients. *Transpl Int* 1988 Oct;1(3):131-4.

- (3) Macrae J, Friedman AL, Friedman EA, Eggers P. Live and deceased donor kidney transplantation in patients aged

- 75 years and older in the United States. *Int Urol Nephrol* 2005;37(3):641-8.
- (4) Oniscu GC, Brown H, Forsythe JL. How old is old for transplantation? *Am J Transplant* 2004 Dec;4(12):2067-74.
- (5) Rao PS, Merion RM, Ashby VB, Port FK, Wolfe RA, Kayler LK. Renal transplantation in elderly patients older than 70 years of age: results from the Scientific Registry of Transplant Recipients. *Transplantation* 2007 Apr 27;83(8):1069-74.
- (6) Mandigers CM, de JW, van den Wall Bake AW, Gerlag PG. Renal replacement therapy in the elderly. *Neth J Med* 1996 Oct;49(4):135-42.
- (7) Munshi SK, Vijayakumar N, Taub NA, Bhullar H, Lo TC, Warwick G. Outcome of renal replacement therapy in the very elderly. *Nephrol Dial Transplant* 2001 Jan;16(1):128-33.
- (8) Heldal K, Leivestad T, Hartmann A, Svendsen MV, Lien BH, Midtvedt K. Kidney Transplantation in the Elderly the Norwegian Experience. *Nephrology Dialysis Transplantation* 2007 Dec 13;gfm719.
- (9) Jassal SV, Schaubel DE, Fenton SS. Baseline comorbidity in kidney transplant recipients: a comparison of comorbidity indices. *Am J Kidney Dis* 2005 Jul;46(1):136-42.

Om en nyreseksjon og en nyrelege

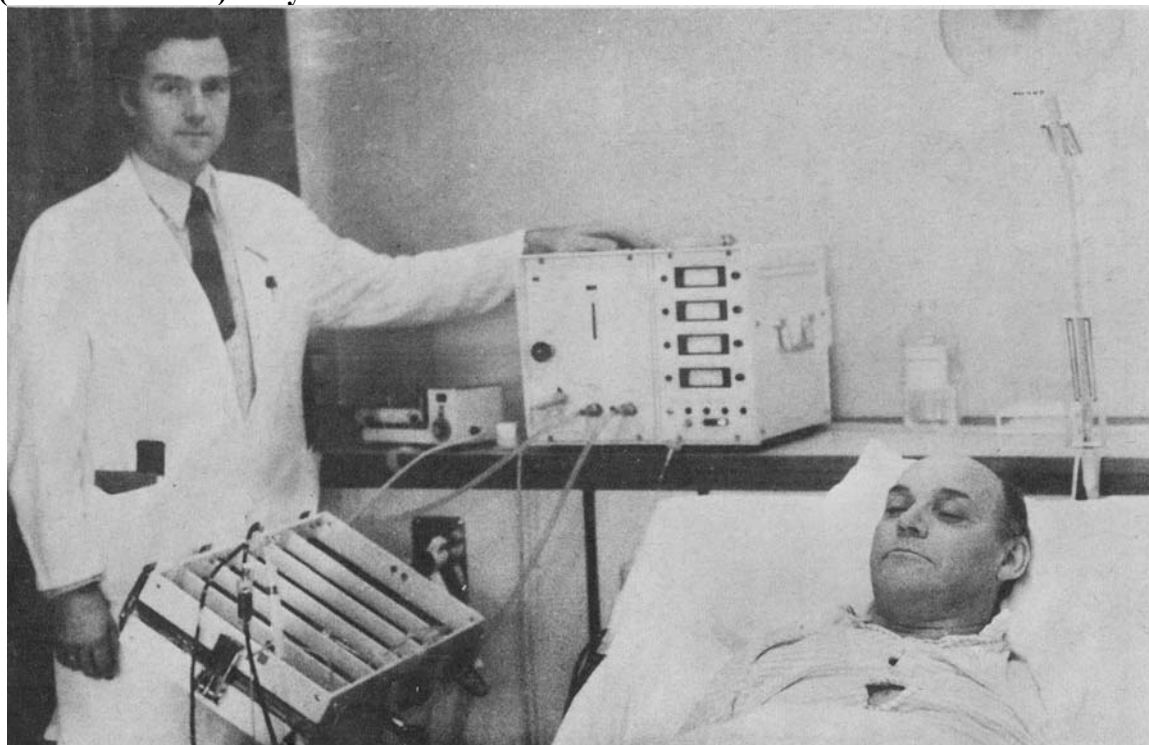
Av tidligere seksjonsoverlege Alv J Skarbøvik, Sentralsjukehuset i Møre og Romsdal, Ålesund

Det nye sykehuset på Åse i Ålesund ble tatt i bruk primo 1971. Ledelsen ved medisinsk avdeling hadde da i et par år vært klar over at det ville komme store forandringer i diagnostikk og behandling av nyresykdommer. Nyretransplantasjoner hadde allerede vært utført i begrenset omfang både i Norge og i utlandet. Dialyse hadde vært utført i USA og i noen andre land fra begynnelsen av 1960-tallet. På Ullevål Sykehus i Oslo og ved Regionsykehuset i Trondheim var dette også så vidt kommet i gang på slutten av 1960-tallet. Det lå i luften at sykehuset på Åse måtte få en dialyseavdeling. De medisinske overlegene i Møre og Romsdal ble enige om å legge denne nyskapningen til dette sykehuset. Overlege Ragnvald Konow Thorsen spurte meg om jeg ville påta meg oppbyggingen og ledelsen av dette prosjektet. Jeg så her en mulighet til å få fast ansettelse som overlege og svarte derfor ja. Dette medførte mye lesing og deltagelse på kurs. Det første kurset var i 1966 hos overlege Per Erlandsson ved

Universitetet i Linkøping der jeg var den eneste utlending blant svenske kolleger. Det ble mange kurs og hospiteringer også i Trondheim, og jeg kan ikke rose personalet der nok for deres hjelp under oppstarten hos oss. Særlig gjelder dette overlege Knut Joachim Berg. Fra 1972 deltok jeg hvert år på EDTA-kongressene, senere også på ASN-kongressene i USA.

Dialyseavdelingen ble planlagt og ble plassert i et lokale i sykehusets underetasje, ved siden av teknisk avdeling og det som senere ble patologisk-anatomisk avdeling. Lokalet var egentlig tenkt som et lagerlokale, men vi måtte godta det som fantes. I dette lokalet mottok vi vår første pasient i oktober 1971. Det tok ikke lang tid før pasientantallet økte, men på denne tiden var vi nokså restriktive med å ta inn pasienter med høy alder og med kompliserende lidelser. De første årene opererte vi med ca 2-4 pasienter på en gang. Utstyret ved avdelingen var svært primitivt.

Bildet viser en ung Dr Skarbøvik sammen med en dialysepasient som får behandling med en LG (Lars Grimsrud) dialysator.



Dialysatorene (de kunstige nyrene) måtte vi bygge opp selv. De var tegnet av professor Lars Grimsrud ved NTH, vi kalte dem LG-dialysatorer etter ham. Cuprofan-konvolutter mellom LG-platene var de aktive enhetene. Kontrollenhetene fikk vi fra Nycotron. Mye tid gikk med til å teste dem for lekkasjer, noe som forekom nokså hyppig. Til å begynne med forsto vi ikke så mye om effekten av og komplikasjoner som oppsto ved selve behandlingene. De fleste pasienter fikk 10 til 12 timers behandlingsseanser tre ganger i uken nokså sjablongmessig. Blodtrykksfall hørte til dagens orden, og etter hvert lærte vi oss å behandle disse. Etter endt behandling sendte vi pasientene hjem, ofte med 3-4 g% i haemoglobin (normalt ca 14.0) Heldigvis kom engangsdialysatorene på markedet utover på 1970-tallet, og det forenklet behandlingsseansene betydelig. På denne tiden hadde vi ikke vannrensing, og vi hadde heller ikke nok kunnskaper om aluminium som pasientene kunne få i seg både gjennom dialysevannet og gjennom de fosfatnedsettende midlene vi brukte de første årene. Således fikk vi oppleve

aluminiumsintoksikasjoner (forgiftninger) mer enn en gang. Avleiring av kalsium og fosfat i bløtdelene kunne også forekomme.

Tidlig på 1970-tallet diagnostiserte vi vårt første kasus med Fabrys sykdom, godt hjulpet av overlege Torgeir Rokkones ved sentrallaboratoriet i Ålesund. Dette holdt jeg foredrag om på det konstituerende møtet for det som senere ble kalt Nordiske Nyredager på Lillehammer i 1976. Det ble også publisert i TDNLF i 1979, antagelig første publikasjon om denne sykdommen i Skandinavia. Vår pasient var den første pasienten med denne diagnosen som ble nyretransplantert i Skandinavia. I år 2000 fikk vi behandling for denne sykdommen, og vi var også de første som startet slik behandling i Norge høsten 2000. En ny artikkel om disse pasientene på Vestlandet ble publisert i TDNLF sammen med Haukeland universitetssykehus i 2005. I samme periode hadde vi flere tilfeller av LCAT-syndrom (Gjone-Norums sykdom), som ble omtalt i flere artikler i Acta Medica Scandinavica i samarbeid med professor Egil Gjone på med avd. A Rikshospitalet.

I 1972 ble jeg kjent med en professor i Seattle-gruppen, Albert Leslie Babb. Han hadde nettopp giftet seg med en kvinne som stammet fra Sunnmøre. De kom til Ålesund hvor vi tok oss av dem og viste dem hvor hennes slekt kom fra. Før de dro tilbake til USA, lovet Babb å prøve å skaffe meg en utdannelsestilling som "senior renal fellow" hos professor Belding H. Scribner, som var den første som kom i gang med haemodialyse i USA. I 1975 tok jeg ECFMG-eksamen ved USA-ambassaden i København. Etter invitasjon reiste jeg med kone og 3 barn til Seattle primo 1977. Jeg fikk ansvaret for nyreseksjonens forsknings-dialyseavdeling, som holdt til i en tidligere pensjonatbygning kalt Coach House etter husets tidligere

funksjon. Der hadde vi 4 senger i 4 enerom. Slangene til pasientenes dialysatorer gikk inn gjennom hull i veggen, slik at ingen skulle se hva som foregikk på bakrommet. Det var særlig arbeid med sammensetningen av dialysatet som var aktuelt den tiden jeg var der. Acetat var allment brukt som anion. Det ble eksperimentert med bicarbonat som viste seg å være mindre toksisk for pasienten, men betydelig vanskeligere å anvende i praksis. Disse arbeidene resulterte i en vitenskapelig artikkel som ble ført i pennen av Ulrich Graefe, en tysk lege som hadde vært ved avdelingen en stund før meg. Denne artikkelen skulle få stor betydning for alle dialyseavdelinger senere.

Bildet viser professor Albert Leslie (Les) Babb fra Seattle, sammen med meg og en Drake Willock maskin som vi hadde fått låne fra Jack Lund i Wingmed til våre forsøk med bicarbonat-dialysat i 1980.



Jeg hadde sammenhengende vakt med calling fra 06.00 om morgenen til ca 22.00 om

kvelden da siste pasient forlot avdelingen. Hver seng ble benyttet av 4 pasienter per dag.

Jeg søkte om permisjon fra vekten 2 ganger på dette halvåret, dette for å besøke slektninger i Canada. Det var en tøff tid på mange måter. Ved siden av arbeidet i dialyseavdelingen måtte jeg delta i professorens undervisning av medisinske studenter, vi måtte ta oss av besøkende til avdelingen, og vi måtte selv delta i internundervisningen. På den sosiale fronten skjedde det også mye. Sjefen bodde på en husbåt på Lake Union. dit ble vi ofte invitert med familie og venner til ettermiddagstreff sammen med andre ansatte ved avdelingen. Dette var svært hyggelige seanser. Vi fikk prøve hans gule kano som han brukte hver dag til arbeid, vi fikk se og prøve modellflyene hans, og vi ble kjent med mange mennesker som senere skulle få stor betydning i medisinen. Jeg vil nevne Henry Tenckhoff som ble verdenskjent på grunn av sitt PD-kateter, Joseph W. Eschbach, som senere publiserte den første artikkelen om bruken av Epo i klinikken, og Donald J. Sherrard, som nedla banebrytende arbeider om skjelettförändringar ved nyresvikt. Av lærdom for øvrig vil jeg nevne "the dialysis index", DI(MM), der en kunne beregne dialysetiden ut fra målte parametre, og der de såkalte "middle molecules" var sentrale. Denne hypotesen har vært mye diskutert i vitenskapelige artikler etter dette, men i dag brukes mest urea-clearance til dette formålet. En annen interessant sak var bestemmelsen av creatinin-clearance hos dialysepasienter, altså å måle pasientens egne nyrsers restfunksjon, og som også viste seg å være et nyttig mål når dialysetiden skulle bestemmes. Ved vår avdeling i Ålesund har vi brukt alle disse tre metodene. Dette kan bety at en pasient trenger 2 timers dialyse 2 ganger i uken, mens en annen trenger 5 timer 4 ganger i uken. Dette har stor betydning for pasienten, for personalet og for økonomien i det hele. Vi ble etter hvert også klar over D-vitaminets dobleffekt, både som vitamin og som inhibitor for PTH-sekresjonen. Etter oppholdet i Seattle var det mye som måtte gjøres og korrigeres ved avdelingen i Ålesund. Vi fortsatte å intensivere internundervisningen ved

seksjonen. Nyreseksjonen var den første ved medisinsk avdeling som innførte internundervisning. Dette var en ren nødvendighet. Dialysesykepleierne måtte oppdateres og opplæres, assistentleger og andre deltok også, og vi fikk etter hvert et godt undervisningsmiljø ved nyreseksjonen. Den faglige kunnskapen fra USA skulle inkorporeres i de daglige rutiner. Flere vitenskapelige artikler som jeg hadde vært med på å skrive i Seattle, ble publisert. I ettertid er det særlig en av disse jeg husker. Den het "The Dialysis Index: A Practical Guide To Dialysis Treatment", publisert i tidsskriftet Dialysis & Transplantation i september-nummeret i 1977 (Vol.6, No. 9). Denne artikkelen ble trykt om igjen i samme tidsskrift i 1996 (Vol. 25, No. 10), og ble der kalt en "landmark article", og representerte et "turning point". I 1978 ble jeg sendt til Brno i Tsjekia for å holde foredrag på ISAIO om en ny maskin som kunne holde siccle-celle-pasienter (en arvelig blodsykdom) symptomfrie. Min "chairman" på denne sesjonen var Willem J. (Pim) Kolff fra Utah i USA, en av de tidlige pionerene i nyrefaget. Etter hjemkomsten fra Seattle satte vi også umiddelbart i gang med forsøk med bicarbonat-dialysat. Jeg var overbevist om at dette var til pasientenes beste. Jeg hadde samtaler med Gambro-fabrikkene i Sverige om dette og med Fresenius i Tyskland. I påvente av fabrikløsninger på problemet, satte vi i gang med å blande dialysatet selv på apoteket ved sykehuset i Ålesund, og vi fikk låne en gammel Drake-Willock-maskin fra Wingmed til forsøkene. Vi kom ingen vei, opplegget var for tid- og arbeidskrevende. Disse arbeidene førte imidlertid til at vi fikk den første prototypen på bicarbonat-blandeenheten i Norge fra Gambro. Etter kort tid på begynnelsen av 1980-tallet var vi i gang med bicarbonat-dialysat på alle pasientene våre. Dette medførte færre tilfeller av blodtrykksfall og en pasientpool som følte seg betydelig bedre enn tidligere.

Ved bordet, sitter professor Belding H. Scribner til høyre, besøkende professor Zygomuth Hanichi fra Krakow i Polen,- og meg. Bak står fru Ethel Scribner, som i første ekteskap var gift med forfatteren til "The Ugly American".



Årene fra 1977 til 1983 var svært spennende. I 1980 kom professor Babb tilbake til Norge og holdt kurs på Rikshospitalet i Oslo og flere foredrag her i Ålesund. Flere og flere avdelinger gjorde som oss, og snart var de fleste overbevist om at behandling med bicarbonat-dialysat var riktig.

I 1982 kom overlege Mattias Aurell fra Sahlgrenska sjukhuset i Göteborg på besøk til Ålesund. Han hadde hørt om oppleggene våre og ville se dem i drift. Han inviterte meg til sin avdeling for å hjelpe til med å innføre bicarbonat-dialyse der. Det medførte for min del 4 måneder i Göteborg høsten 1983, og i desember holdt jeg foredrag om dette på Riksstämman i Stockholm. Jeg følte dette som en stor ære. Også Jonas Bergström, den store svenske nyreguruen, satt i salen og hørte på. Senere professor Susanne Ljungman var min samarbeidspartner i denne perioden.

Tilbake i Ålesund i 1984 var det nok å ta fatt på. Arbeidspresset økte betraktelig. Siden 1970-årene hadde jeg vært hovedansvarlig for nyredonorarbeidet ved sykehuset, og sykehuset fikk status som donorsykehus. Jeg måtte være med på operasjonene der nyrer ble tatt ut av hjernedøde pasienter, fjerne blodet og installere kald ernæringsveske, pakke nyrene og få dem sendt til Oslo omgående. Dette opplegget kunne ikke holde i lengden, og etter hvert overtok anestesivdelingen dette arbeidet.

Av interesse utførte jeg også mye arbeid som patolog, dette var før vi fikk egen avdeling for patologi (i 1976). Jeg ble oppnevnt som sakkyndig i flere saker for lagmannsretten. Jeg ble også bedt om å starte arbeidet med en egen "pasientskadekomite" for sykehuset og jeg ble denne komiteens første formann. Vi startet to satellitt-dialyseavdelinger, en i Kristiansund og en i Fræna.

Jeg besøkte disse annenhver uke. Vi fikk også startet opp med peritonealdialyse (PD) og plasmapherese. Vi deltok i nyreregionmøter sammen med de 5 fylkene nord for oss, og vi laget våre egne fylkesundervisningsmøter en gang i året. I samarbeid med ledelsen i Norsk Nyremedisinsk Forening organiserte vi landsmøter for foreningen i Ålesund i 1990 og i 2001.

Senere på 1980-tallet og utover på 1990-tallet økte pasientantallet betydelig. Vi var - og er - blant de 3 avdelingene i landet med størst omsetning. De tekniske sidene ved virksomheten ble etter hvert betydelig mer avanserte, og arbeidet på nyrepoliklinikken økte på etter hvert som det ble flere nyretransplanterte i vårt distrikt. Nyreskolen for pasienter og pårørende ble innført. Vi lærte oss å bruke Epo-preparatene for å heve pasientenes Hb-konsentrasjon. Dette var et enormt fremskritt for deres velvære. Ut 1980-årene var jeg alene nyrespesialist til å utføre dette arbeidet. Jeg fikk godkjennelse som spesialist i indremedisin i 1973, og som nyregrenspesialist i 1979. Jeg ble den første grenspesialisten ved medisinsk avdeling. På

1990-tallet ble det opprettet stilling for nyregren-spesialist nummer to, senere fikk vi også en tredje slik stilling, det var på høy tid. Vi fikk bygd ny dialyseavdeling i år 2000, der vi også fikk plassert poliklinikk, PD-rom, undervisningsrom etc. Dette var en stor lettelse for både pasienter og personale.

Etter oppnådd pensjonsalder sa jeg opp stillingen 1. juli 2002. Senere har jeg i perioder vikariert som overlege ved seksjonen fram til og med 2005. Etter dette har jeg vikariert ved nyreseksjon ved sykehus i Sverige, senest sommeren 2007. Jeg fungerer også som sakkyndig for Norsk Pasientskadeerstatning.

Det har vært spennende å få være med fra starten i dette faget, og å være med på utviklingen fram til nå. Uten et stort og arbeidsvillig team av inspirerte sykepleiere hadde nok dette ikke vært mulig. Jeg vil uforbeholdent skryte av dem. De har hjulpet og støttet meg og oppmuntret meg når arbeidsmengden har vært for stor. Stor takk til dem.

Heidelberg mars 2007

Sklerodermi og klinikk til hypertensiv sklerodermakrise (Erley) og Patofysiologi til sklerodermakrisen (Dragun)

Det finnes to typer sclerodermi: den circumsripte (avgrensete) og den systemiske (generaliserte) varianten. Mens den circumsripte rammer først og fremst hud og underhud går systemisk sclerodermi også på bindevev til indre organer og omfatter blant annet Crest syndrom (calcinosis, Raynaud phenomena, esophageal hypomotility, scleroderma, teleangiectasis).

Sykdommen karakertiseres som autoimmun bindvevssykdom og den generaliserte formen har ofte et langsomt progredierende forløp. Kvinner er fem ganger oftere rammet enn men.

Prevalens til den systemiske sclerosen ligger mellom 80 (UK) og 280 (USA) per mio innbyggere.

Typiske funn er Raynaud's fenomen og råttebitnekroser på fingrene samt inndregninger av fortykket stiv hud over avgrensete kroppsarealer. Leddsmerter er vanlige. Dessuten forekommer autoantistoffer som ANA og Anti Scl 70

hos noen pasienter. Gastrointestinale problemer opptrer hos 90 % av pasienten, hos 70 % rammes det pulmonale systemet, ca 20 % har kardiale symptomer som arrytmier og perikardvæske. Lungekreftisiko er betydelig økt.

Som differensialdiagnose må blant annet diabetisk sklerodaktyli, myxødem, nefrogen fibroserende dermatopati, eosinofil fasciitt, andre autoimmunsykdommer som overlapp-syndrom og medikamentutløste forandringer tas i betraktning.

En akutt livsfarlig sykdomsform er den sklerodermale krisen som beskriver akutt insettendene nyresvikt med malign hypertoni, hjerneødem, mikroangiopati med hemolyse, pulmonal hypertoni, perikardvæske. Mortalitet er ved 50%. Ved nyrebiopsi ser men fibrinoide nekroser og fortykkete capilarslynger, endotelial ødem og mesangiolyse. Sykdommen starter med at T celler akkumulerer i bindevev og stimulerer dannelse av kollagen.

En berømt sklerodermipasient var Paul Klee (sveitsisk-tysk maler 1879-1940)



Han fikk diagnostisert progredierende sklerodermi i 1936 etter å ha gått med gastrointestinale plager og hudforandringer i flere år. Han døde 1940 av sin sykdom.

Raynauds fenomen og råtebitnekroser er ofte et tidlig tegn på sklerodermi.



Det har blitt påvist agonistiske antistoffert mot PDGF (platelet derived growth factor)-reseptorer som sitter på fibroblaster og styrer migrasjon og differensering. Selve årsak til sykdommen forblir imidlertid uavklart. Vaskulopati som begynner med forminskede vasodilatatoriske evner og ender med mikroangiopati på grunn av hyalin materiale i intima. En undersøkelse av 240 sklerodermaspasienter har vist at de med aktiverende angiotensin I reseptorantistoff har spesiell tilløp til alvorligere forløp. Dette forklarer også god respons på ACE-hemmere under sklerodermal krise.

Terapi av denne alvorlige tilstanden er plasmaferese og dialyse ved behov samt

Valg av PD væske (Schwenger)

En ideell PD-væske skal absorberes lite, korrigerer syre-base balanse og elektrolyttene. Den skal gi mulighet til væsketrekk, være biokompatibel og fri for endotoksiner og mikroorganismer. Samtidig skal den helst være rimelig.

Glukoseholdige PD-væsker som er på markedet i dag forandrer oppbygging av peritoneum over tid. Direkte toksisitet og dannelse av glucosenedbrytingsprodukt (GDP) er fører til økt fibrblastaktivitet og fibrosering av peritoneal vev.

PD væske med laktatbuffering har vist klar negativ effekt på cellelevetid og evne til fagocytose og zytokindannelse. Bikarbonat buffret væske bevarer imidlertid den intracellulære pH-verdien og skåner dermed cellene. Tokammerløsninger for PD væske bremser GDP dannelse siden sukker holder seg stabilt i surt miljø og bufres rett før behandlingen med buffer og elektrolytter. Sukkerfrie væsker som Icodextrin danner ingen GDP.

I cellekulturer kunne man vise at GDP supprimerer IL-6 og TNF α samt fremmer dannelse av TGF β og VEGF som gjør at dekklaget på peritoneum blir skadet. Mekanismen trigger fibrose neoangiogenese og inflammasjon. GDP går også over i det systemiske sirkulasjon og fører der til kronisk

aggressiv blodtrykkshandling, helst også med ACE hemmer. Individuell immunsuppresjon med Steroider, D-Penicillamin, Methotrexat, Cyclophosphamid eller CsA. Inhalative eller systemiske prostacycline, Bosentan mot pulmonal hypertensjon.

Literatur:

Long-Term Outcomes of Scleroderma Renal Crisis Virginia D. Steen and Th. A. Medsger, Jr. *Annals* 2000 133: 600-603.

Stimulatory Autoantibodies to the PDGF Receptor in Systemic Sclerosis S. Baroni et al *NEJM* 2006 25 vol 354: 2667-2676

innflamasjon. En gjennomsnittspasient får 30-60 gram acetaldehyd og 10-15 gram methylglyoxal per år i seg. Jo høyere glukosekonsentrasjonen i væsken er jo mer GDP blir det.

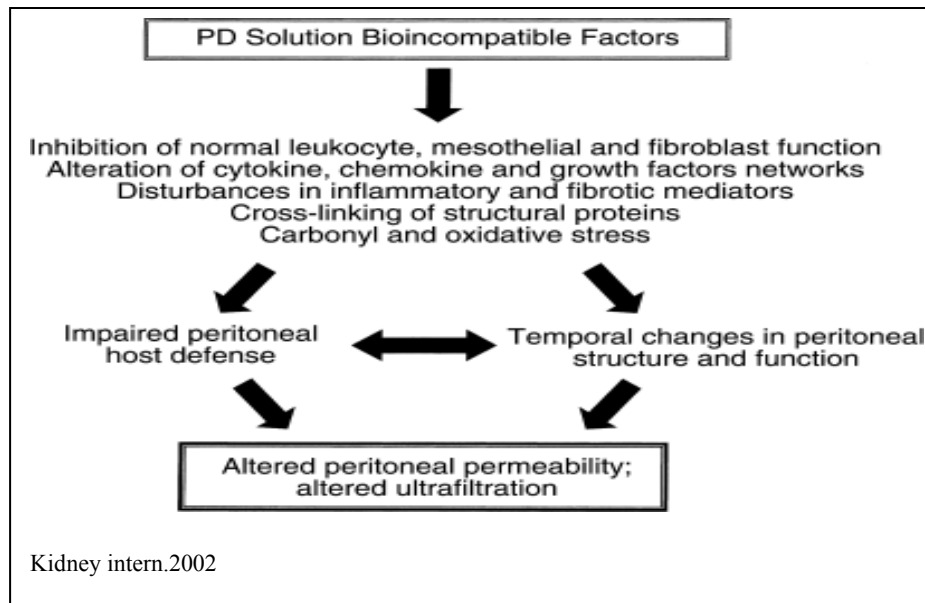
Det finnes ingen optimal løsning på markedet. Leger er oppfordret å velge bicarbonatbuffret væsker som holder seg innen fysiologisk pH for å unngå syreskade, og velge lavest mulig glukosekonsentrasjon for pasientene for å minske inntak av GDP. En mulighet for å oppnå væskebalanse hos PD pasienter uten å belaste de med for mye glucose er Icodextrinvæsker. Den ser også ut til å være bedre biokompatibel samtidig som den gir ingen fullverdig dialysemulighet med en gang daglig applikasjon.

Literatur:

Glucotoxicity of the peritoneal membrane A. De Vriese et al *Nephrol Dial Transplant* 2001 16: 2299-2302

Biocompatibility of Icodextrin L. Cooker et al *Kidney international* 2002 S34-S45 Biocompatibility of Peritoneal Dialysis Fluid and Influence of Compositions on Peritoneal Fibrosis

C. Higuchi et al. *Therapeutic Apheresis and Dialysis* 2006 10(4), 372-379



Vitamin D und überleben an der Dialyse

J. Bommer (Heidelberg)

Kardiovaskulær risiko øker mye før enn tidligere antatt hos pasienter med kronisk nyresvikt. Sekundær hyperparathyroidisme spiller en sentral rolle lenge før dialysestart.

Teng med flere gjorde oppmerksom på at mortaliteten til dialysepasienter, uavhengig av mineralmetabolismen, ble redusert under behandling med vitamin D.

Dette kan forklares ut fra at Vitamin D-reseptorer forekommer tilnærmet ubiqitært i menneskeorganismen og har tallrike funksjoner

Utvikling og funksjon til Lymfocytter og Monocytter påvirkes av vitamin D.

Liu viste at Monocytters reduserte baktericide virkning hos afro-amerikanere med Vitamin D mangel kunne normaliseres ved vitamin D tilskudd.

Chiu beskrev en invers korrelasjon mellom Insulineffekt og serumnivå av 25OH vitD3.

1941 redegjorde Apperly for øket forekomst av tumores i colon, mammae og prostata i høyere breddegrader og hos befolkning med lite soleksposisjon.

Tallrike studier heretter har vist signifikant redusert forekomst av colorektale carcinomer under vitamin D-behandling.

Den presise virkningsmekanismen av Vitamin D på karsinomdannelse og mortalitet er ikke kjent. Eksperimentelle undersøkelser viser at 1 25 (OH)₂ D₃ innehar en antiproliferativ effekt. 1 25 (OH) D₂ har samme antiproliferative effekt som forklares ut i fra at, ikke bare nyrer og makrofager men også andre celledsystemer i organismen har 1- α -hydroksylaseaktivitet og kan danne calcitriol lokalt.

Vitamin D mangel øker kardiovaskulær risiko over flere mekanismer, f.eks modulering av RAAS, blodtrykk, økt proliferasjon av karmuskulatur, forminsket Matrix-Gla-proteindannelse, forhøyet PTH, kalsifisering av kar og økning av interleukiner.

Under Calcitriolbehandling har man påvist tilbakegang av hypertrof kardiomyopatie hos dialysepasienter. Dyreksperimenter bekrefter det samme.

Spesielt hos dialysepasienter og i onkologien begrenses behandlingsmuligheten med vitamin D grunnet hyperkalsemi. Det er derfor av

interesse å finne nyere vitamin D-analoger som påvirker mineralion-homøostasen mindre enn Calcitriol.

Paricalcitol har i eksperimentelle og kliniske studier vist mindre stigning av serum kalsium og fosfat og har vist økt overlevelse hos dialysepasienter.

Eksperimentelle data tyder på at intestinal kalsiumresorpsjon og kalsiumfrisetting fra skjelettet er mindre under behandling med Paricalcitol enn under behandling med Calcitriol.

DOPPS data til nå:

Invers korrelasjon mellom s-kalsium, s-fostat og kardiovaskulær mortalitet mens s-kalsium og s-fosfat kun korrelerer lite med den ikke-kardiovaskulære mortaliteten

Dvs. ikke-kardiovaskulær mortalitetet synker signifikant under Calcitriol og

Paricalcitolbehandling. Kardiovaskulær Sprague, AJKD 2001

MA, JASN 2004

mortalitet synker kun signifikant under behandling med Paricalcitol. Således senker vitamin D-behandling mortaliteten hos dialysepasienter, selektive Vitamin D-former med lite påvirkning på kalsium-fosfatstoffsiftet er å foretrekke for å unngå uønskede bivirkninger.

Artikler som J. Bommer refererte til:

Liu, Science 2006

Hyppönen, Lancet 2001

Chiu, Am J. Clin. Nutr 2001

Garland, Lancet 1989

Gorham 2005

Chen, Clin. Cancer Res. 2000

Park, AJKD 1999

Li, JCI, 2002

Kalantar-Zadeh, KI, 2006

Coyne, AJKD 2002

Vasculitis - Problemfalle

v/ Ralph Kettritz, Charité, Berlin.

Dr. Kettritz presenterte to kasuistikker, først en 52 år gammel kvinne som ble innlagt med diagnosen pneumoni med feber 38,5 og blærer over lungene. Man fant serumkreatinin 400 umol/l, CRP 295, se alb 26, hgb 8,0, og hun ble overflyttet til nyremedisinsk avdeling. Etter ett døgn i sykehus fikk hun et cerebralt insult med høyresidige, motoriske utfall og afasi. Cerebral MR viste et mediainfarkt. Man fant så positiv c-ANCA 2048, PR3-ANCA 357 U/l og en proteinuri på 2 g/dag. Det fremkom da at hun i lengre tid også hadde hatt blodig rhinitt, røde øyne, varierende leddverk med hevelse og purpurautslett, og diagnosen Wegeners granulomatose (WG) var relativt sikker. Nyrebiopsi viste halvmåne nefritt. På denne bakgrunn ble behandlingsstrategien diskutert. Et sentralt spørsmål var om hjerneslaget hadde sammenheng med grunnsykdommen.

Referent: Axel Gjellestad

Foredragsholdern refererte først Friedrich Wegeners metaanalyse fra 1967 der ca. 80 % av pasientene døde i løpet av 12 måneder etter sykdomsdebut, og de overlevende var alle behandlet med cortison som ble tatt i bruk på den tiden. Nyere undersøkelser viser at overlevelse er bestemt av kreatinin på diagnosetidspunktet og av pasientens alder (dårligere ved alder > 60 år) (Booth, AJKD 2003). Foreleseren berømmet arbeidet til "Europeisk Vasculittselskap" (EUVAS) som bl.a. har tatt initiativ til randomiserte og kontrollerte terapeutstudier. MEPEX-studien (n=151) viste en klar gevinst i plasmaferesegruppen når det gjaldt bevaring av nyrefunksjonen, men nytteeffekten var tvilsom når man så på pasientoverlevelse.

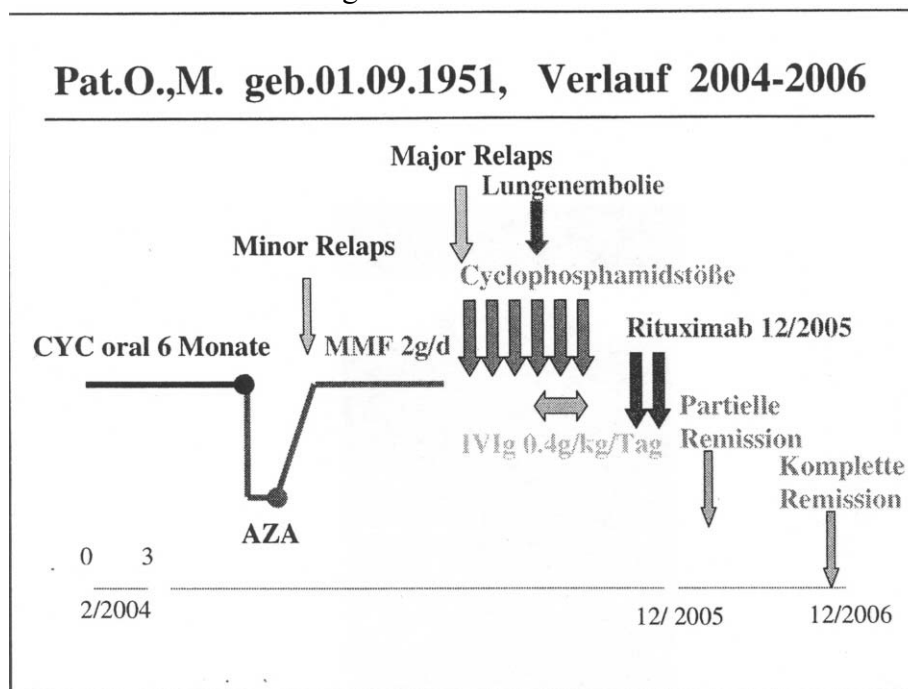
Den refererte pasienten fikk Solumedrolstøt 1 g dagl. i 3 dager, cyclofosamid 500 mg/m²,

hemodialyse og 6 runder plasmaferese.
Trimetoprim ble ikke nevnt.

Hva så med hans hjerneinfarkt? WeCLOT-studien (Merkel, Ann Intern Med 2005, 142) viser at vasculittpasienter har stor risiko for trombose og tromboemboli. 29 av 180 pasienter (16%) med Wegeners granulomatose hadde DVT eller lungeemboli i løpet av en 2-årsperiode, en forekomst på linje med pasienter med tidligere gjennomgått DVT, og 7 ganger hyppigere enn for pasienter med SLE.

Det ble også nevnt eksperimentelle data vedrørende mikropartikler som overfører platereseptorer til neutrofile granulocytter. Betydningen for trombedannelse og infeksjonsforsvar er foreløpig usikker. Det er behov for studier som ser på forskjellige antitrombotiske behandlingsregimer for denne pasientgruppen. Effektiv- og tidlig innsatt tromboseprofylakse ser ut til å være viktig.

Dr. Ketritz presenterte så sykehistorien til en 52 år gammel mann med debut av alvorlig WG med affeksjon av øyne, ØNH-organer (inkl. subglottisk trachealstenose), ledd, lunger og nyrer. Han fikk remisjon etter cortisonstøt og cyclofosfamid p.o. i 6 mndr, så skifte til Azathioprin. Etter tre 3 måneder fikk han recidivsymptomer og fikk byttet Aza med Mykofenolatmofetil 2 g/d med ny remisjon, inntil han etter nye 6 måneder fikk "major relaps" med multiorganaffeksjon. Han fikk cyclofosfamid pulsterapi i 6 måneder. Etter 3 måneder fikk han en stor lungeemboli. Det ble da også startet med IV Ig 0.4 g/kg/d. Etter 6 måneder med cyclofosfamid med manglende effekt, ble det besluttet å forsøke Rituximab. I løpet av 2 måneder tilkom det partiell remisjon, og remisjonen var komplett ved undersøkelse ett år senere (se fig.).



Flossmann(Ann Rheum Dis 2006) fant i en metaanalyse remisjon hos 44/53 pasienter (83 %) med Rituximab.

Dette nye terapialternativet gir grunn til optimisme for pasienter med alvorlige

vasculitttilstander, men det største problemet er foreløpig finansieringen av slik "eksperimentell behandling".

Foredragsholderens hovedbudskap

1. Alvorlig ANCA-vasculitt med systemiske manifestasjoner er forbundet med høy mortalitet.
2. Plasmaferese kan bedre nyreoverlevelsen ved alvorlig nyreaffeksjon.
3. Trombotiske episoder forekommer hyppig.
4. Antitrombotisk behandling kan muligens også vise seg å ha en antiinflammatorisk effekt.
5. Rituximab er et nytt immunmodulerende medikament som kan være til stor nytte for nefrologiske pasienter.

Intensiv insulinbehandling i medisinsk intensivavdeling.

Prof. Greet van den Berghe , Leuven, Nederland.

Godt foredrag basert på hennes artikkel i The New England J. of Med. Februar 2006 hvor man undersøkte effekten av strikt blodsukkerkontroll hos medisinske intensivpasienter. Studier i kir. intensivenheter har vist redusert mortalitet fra 11 til 7%, i utvalgte grupper ennå større effekt (pasienter med lengre liggetid en 3 dager).

Usikkerhet om dette kunne overføres til medisinske intensivpasienter var bakgrunnen for studien. Tidligere studier (bl.a. Digami 1 og 2) antydte at den intensive blodsukkerkontrollen burde gå over flere dager for å oppnå god effekt.

Studien er randomisert til konvensjonell behandling(iv. insulin startet ved blods. > 12 mmol/l og målblodsukker mellom 10 og 11 mmol/l), eller til intensiv behandling (insulininfusjon startet ved blodsukker > 6,1 mmol/l , med målblodsukker mellom 4,1 og 6,1.

Det ble funnet reduksjon i mortalitet og morbiditet hos de som hadde lengre opphold i intensivavd. enn 3 dager, mens det i totalmaterialet bare kunne påvises morbiditetsreduksjon.

Intensiv insulinbehandling skulle iht til denne studien bare være indisert hos pasienter hvor man forventet et lengre opphold i intensivavdelingen. Det angis behov for ytterligere og større studier for med sikkerhet å kunne besvare om alle pasienter i medisinsk intensivavdeling skal ha supernormalisering av blodsukker under oppholdet.

Opplegget er krevende og risikoen for alvorlig hypoglykemi er større hos de medisinske intensivpasientene enn hos de kirurgiske.

Foredragsholder understrekte likevel betydningen av god blodsukkerregulering hos disse pasientene, noe som vel er på linje med norsk praksis i dag?

Alternativt referat:

Foredrag om intensivbehandling hos medisinske intensivpasienter, med henvisning til egen studie i Nederland (N. Engl J Med februar 2006). Problematikken er belyst i Tidsskriftet fra Stavanger (18,,2007,2378-81) hvor også hennes studie er referert.

Hun konkluderte med at opplegget er krevende og risikoen for alvorlig hypoglykemi er større hos de medisinske intensivpasientene enn hos de kirurgiske.

Hun anga behov for ytterligere og større studier for med sikkerhet å kunne besvare om alle pasienter i medisinsk intensivavdeling skal ha supernormalisering av blodsukker under oppholdet.

Foredragsholder understrekte likevel betydningen av god blodsukkerregulering hos disse pasientene, noe som vel er på linje med norsk praksis i dag?

Glitazone und Niere

Prof. Joh. Mann München

Gjennomgikk temaet dels med basis i Sarafidis og Bakris artikkel i K.I., 2006,70, 1223-33.

Virkningsmekanisme
Farmakokinetikk ved nyresvikt
Blodsukkereffekt ved nyresvikt
Ødemtendens
Eksperimentelle data.

Thiazolidindioner(Glitazoner), som er PPAR-gamma-receptor-agonister, reduserer insulinresistens og reduserer leverens glukoseproduksjon. Studier viser i tillegg reduksjon i blodtrykk, triglycider, CRP og PAI-1 samt øking i HDL-kol. og har dermed effekt på flere komponenter i det metabolske syndrom.

Receptorene finnes i adipocytter, men også i svært mange andre celletyper (bl a i glomerulære og tubulære celler).

Aktuelle medikamenter er Rosiglitazon(Actos) og Pioglitazon(Avandia).

Pga væskeretensjon som skyldes øking av amylorid-sens Na-kanaler i distale tubulus, anføres hjertesvikt som kontraindikasjon.

Ut fra farmakokinetikk kan begge brukes ved nyresvikt.

Pioglitazon:

Svært lite erfaring hos dialysepasienter, men kan brukes ved nyresvikt (GFR ned til 4 ml/min) uten doseendring.

Rosiglitazon: Uendret dose ned til GFR 30 ml/min. Ikke erfaring ved lavere GFR.

Det er ikke påvist interaksjon med Cyclosporin eller Tacrolimus.

Farmakodynamikken hos dialysepasienter (CAPD og HD) og hos transplanterte er bare

undersøkt i ukontrollerte og korte studier hvor det er vist samme effekt som hos nyrefriske.

Fra nefrologisk ståsted er påvisning av nyreproteksjon interessante:

Det er vist reduksjon i proteinuri både i dyreforsøk og hos mennesker.

Pioglitazon har vist significant større reduksjon i UA sammenlignet med Metformin- og SU-behandling.

Glitazonene kan virke nyreprotektivt via tallrike mekanismer som er redegjort for i Kidney International 2006,70, 1223-33. :

Blodsukkersenkning, redusert insulinnivå, BT-reduksjon, bedret endothelfunksjon, antiproliferasjon, anti.inflammasjon, nedregulering av renin-angiotensin,m.fl.

Eksperimentelle studier tyder på øket nefrinekspresjon ,som skulle stabilisere filtrasjonsbarrieren.

Det mangler studier som ser på progresjonen av nyresvikt (GFR-fall).

Ut fra foreliggende data mener Mann at glitazonene kan brukes ved nyrsvikt.

Behandling med glitazoner er dyrt.

Rapportene om kardiovaskulære bivirkinger må tas hensyn til.

Det diskuteres om preparatene bør brukes videre (Nissen et al, N.Engl. J.Med 2007,356(24), JAMA sept 12,2007 , 1149-51, 1180-88 og 1189-95, Lancet

Tidsskriftet)

Holdningen i Norge synes foreløpig avventende.

Uremi en inflammatorisk tilstand

Dr Matthias Girndt. Universitätsklinikum des Saarlandes, Klinik für Innere Medizin IV

Det er vist at det hos de fleste pasienter med langt kommet nyresvikt er en kontinuerlig inflammatorisk aktivering. CRP er økt hos 30-40%, og selv om verdien fluktuerer over tid ligger den hos mange kontinuerlig i patologisk område. Man er derfor enig om at kronisk nyresvikt predisponerer for kronisk inflammasjon.

Lenge har fokuset på inflammasjon hos dialysepasienter vært på det humorale respons. Forhøyede nivåer av cytokiner er ikke bare avhengig av produksjon, men også av proteinbinding og eliminasjon. Eliminasjonen er nedsatt ved nyresvikt både pga. nedsatt GFR og redusert nedbrytning i nyrevevet av cytokiner o.a. . Nivåene sier ingenting om den biologiske aktivitet

En del cytokiners aktivitet kan være avhengig av både proteinbinding og pH som er endret ved nyresvikt.

Det blir derfor interessant å undersøke dette på et cellulært nivå. Ved hjelp av monoklonale antistoffer mot spesifikke cytokiner har man bl.a. vist at det proinflammatorisk cytokin IL-6 bare blir produsert i 20 % av de sirkulerende monocytter i normalt tilstand, men i 50-60% av monocytene hos pasienter i dialyse. Mengden cytokin som produseres av en celle er lik i en normalperson og hos en dialysepasient. Man har ved hjelp av overflatmarkører kunnet identifisere særlig inflammasjonsfremmende cellegrupper hos pasienter med nyresvikt.

Inflammasjonskontroll og betydning av IL-10. Inflammasjonsprosessen er en nøye regulert for å hindre for stor vevsskade. IL-10 er en slik motregulator som blir produsert av de samme celler og under de samme betingelser som de proinflammatoriske cytokiner. IL-10 er også virksomt i dialysepasienter, men det

kreves nivåer som er 2-3 ganger høyere enn normalt. Det ser man bare hos en del av pasientene.

Produksjon av IL-10 er genetisk bestemt, ved en punktmutasjon i et promotorgen for IL-10. Ca. 20 % av den europeiske befolkning er "high-producers". Det spiller også en rolle hos dialysepasienter hvor "high-producers" hadde bedre kontroll over inflammasjonen enn dem med normal produksjon av IL-10.

Kliniske følger av en kontinuerlig inflammasjonsaktivering.

Det er en sammenheng mellom overproduksjon av noen cytokiner som IL-6 og redusert aktivering av spesifikke lymfocytære immunsvær. Et av de mest kjente eksempler er Hep. B infeksjon hos dialysepasienter som ofte har et atypisk og anikterisk forløp.

Kardiovaskulære komplikasjoner.

Inflammasjon spiller en rolle for arteriosklerotisk karveggforandringer både hos pasienter med nyresvikt og hos bakgrunnsbefolkningen. I Physicians Health Study er det vist økt risiko for hjerte/kar-sykdom ved høye CRP-nivåer. Zimmermann et.al har funnet sammenheng med de høye CRP-nivåer hos dialysepasienter og kardiovaskulær mort. og morbiditet IL-6 korrelerer med sonografisk visualiserbare parametre på arterosklerose. Den formelle patogenetiske sammenheng er ikke kjent, men det er sannsynlig at monocytter og makrofager spiller en rolle.

IL-10 ser ut til å spille en rolle. Man finner ca 25% økt forekomst av kardiovaskulære hendelser hos "low-producers vs. "high-producers" i en dialysepopulasjon

Ulla Dorte Mathisen

Virushepatitt ved nyresvikt i ende-stadie

V/ overlege Solbjørg Sagedal, Ullevåll Universitetsykehus

Hepatitt B

HBV er et lite, delvis dobbeltrådet DNA virus som består av hepatitt B overflate-antigen (HBsAg), og et nukleokapsid, hepatitt B core antigen (HBcAg). HBcAg finnes på hepatocytter mens HBeAg og HBsAg finnes i sirkulerende blod. Av antistoffene er det bare anti-HBs som kan eliminere virus.

Bestemmelse av virusmengde (ved PCR) er nyttig for å bedømme infeksiositet hos HBsAg positive dialysepasienter.

Hos dialysepasienter bør HBsAg, anti-HBs og anti-HBc tas ved dialysestart og deretter en gang i året pluss ved leversykdom og etter ferie i endemisk område.

Klinikk og prognose

Klinisk arter HBV infeksjon seg svært forskjellig hos nyresyke og nyrefriske. Nyrefriske får som regel ikterisk hepatitt og prognosen er god med permanent immunitet. Under 10% av nyrefriske får kronisk hepatitt, og ca 20% av disse igjen utvikler levercirrhose.

Hos nyresyke er infeksjonen oftest asymptomatisk og oppdages tilfeldig ved rutine screening. Symptomatisk leversykdom er sjelden. Kronisk hepatitt (HBsAg pos etter 6 måneder) oppstår hos ca 60%. I en stor studie ble levercirrhose funnet hos 1,3% av disse.

Immundefekt hos kronisk nyresyke

Ved nyresvikt er det påvist funksjonelle defekter ved antigenpresenterende celler (APC). Defekte APC kan forklare både den nedsatte lever cytolysen ved akutt HBV infeksjon og nedsatt produksjon av anti-HBs både ved virusinfeksjon og etter vaksinasjon hos nyresyke. Dette forklarer også det milde kliniske forløpet hos dialysepasienter. Det nedsatte immunforsvaret ses allerede ved lett til moderat nedsatt nyrefunksjon.

Hygieniske tiltak

HBV smitter mye lettere enn HCV, og HBsAg pos dialysepasienter bør behandles separat. HBV går ikke gjennom dialysatorens filter. Derimot er ofte dialysepersonalet vektor ved smitte via forurensing på hansker, utstyr eller på dialysemaskinens ytterflate. HBsAg pos pasienter må ha egne dialysemaskiner, eget utstyr og egne blodtrykksmansjetter.

Vaksinasjon

Vaksinering er absolutt påkrevet hos dialysepersonale. For kronisk nyresyke pasienter anbefales dobbel dose vaksine 4 ganger. Mer enn 4 injeksjoner hos ikke-respondere vil neppe indusere immunitet. Hos respondere med anti-HBs mellom 10-100 U/ml bør anti-HBs måles to ganger i året og ved anti-HBs >100 U/ml en gang i året. Ved antistofftiter <10 U/ml bør pasienten revaksineres.

Behandling

Antiviral behandling bør vurderes hvis HBsAg ikke er eliminert spontant etter 6 mnd. Interferon- α i 4-6 mnd er standardterapi men har høy bivirkningsrate hos pasienter med ESRD. På lang sikt blir <10% virusfri. Nukleosid analogen lamivudin er et alternativ men har høy resistens rate (15-30% etter ett år). Nukleotidanalogen adefovir har vist høy grad av suppresjon av virusreplikasjon. Nyretransplantasjon kan vurderes hos pasienter med minimal leveraffeksjon. HBsAg positive pasienter har noe redusert langtidsoverlevelse. Interferon- α øker risiko for akutt rejeksjon signifikant. Amerikanske guidelines anbefaler oppstart lamivudin rett etter tx med varighet 18-24 mnd.

Hepatitt C

Det finnes 6 ulike genotyper av HCV med samme kliniske bilde men ulik respons på behandling. Genotype 1 responderer dårlig på behandling. 60-70% av immunokompetente individer har lite/ingen symptomer. Ca 80% blir kroniske bærere. HCV antistoffer eliminerer ikke virus og beskytter ikke mot reinfeksjon med samme eller annen genotype. HCV induserer ikke noen sterk immunreaksjon hos verten. På lang sikt utvikler 20-30% levercirrhose.

Med de eldre antistoff-testene var det rapportert at ca 10% av pasienter med persisterende HCV RNA hadde negativ serologi, men med de nye testene er raten falsk negative sunket til 0,8%.

Positiv HCV antistoff sier ikke noe om pasienten er infeksøs. HCV RNA i blod betyr at pasienten aktivt replikerer virus.

Forebygging av HCV infeksjon

Den viktigste forskjellen mellom HBV og HCV er den mye lavere konsentrasjonen av HCV i blod, og dermed lavere infeksiositet. Risiko for smitte via blodtransfusjon har gått ned etter innføring av giver-testing og bruk av erythropoietin.

Behandling av HCV infeksjon

Kombinasjonsbehandling med interferon- α (IFNa) og ribavirin kan gi en vedvarende virologisk respons hos 40% av nyrefriske

pasienter. Peg-interferon- α gir bedre virologisk respons enn interferon- α , og standard behandling ved normal nyrefunksjon er kombinasjon av peg-interferon- α (en gang per uke) og ribavirin. Behandling anbefales for pasienter med forhøyede leverenzymer, HCV RNA positiv i blod og kronisk hepatitt i leverbiopsi.

Total behandlingstid er 48 uker ved genotype 1 og 4 og 24 uker ved genotype 2 og 3.

Peg-interferon- α hos dialysepasienter er rapportert å ikke være mer effektivt enn IFNa, men flere bivirkninger er derimot rapportert (Russo, NDT 2006).

IFNa doseres 3 millioner enheter 3 ganger per uke, etter dialyse. IFN alene gir kun ca 15 % vedvarende virologisk respons hos dialysepasienter.

Interferon må gis før transplantasjon og er kontraindisert etter tx da risiko for akutt reaksjon øker.

Ribavirin elimineres renalt og har tidligere vært kontraindisert ved nyresvikt pga en dose-avhengig hemolyse. De senere årene har det kommet noe dokumentasjon på at ribavirin trygt kan gis ved nyresvikt i reduserte doser (170-300 mg per dag) og med monitorering av plasmanivå. EPO gis da i høye doser (studier har rapportert 20 000-30 000 E per uke).

Behandlingsforslag hos dialysepasienter er Peg-IFN (Pegasys 135 μ g/uke) pluss Ribavirin i lav dose (200 mg/dag, evt 200 mg/uke hvis anemi).

Hypoxi inducible transcription factor

v/Solbjørg Sagedal

Ved undersøkelse av hvordan erythropoietin reguleres oppdaget man transkripsjonsfaktoren "hypoxi-inducible transcription factor" (HIF). Når surstoff er til stede hydroxyleres HIF- α og går da raskt til grunne. Enzymene som hydroxylerer HIF er "Prolyl hydroxylases" (PHD). Ved hypoxi får man ingen

hydroxylering. I en hypoxi tilstand er HIF stabil og blir transkripsjonelt aktiv.

Aktivering av HIF er funnet å være en viktig mekanisme for cellens adaptasjon til lav oksygen. Nedbryting av HIF medieres ved

oksygen-avhengig hydroxylering av spesifikke subenhet ved PHD. HIF nedbryting kan inhiberes enten ved hypoksi eller ved farmakologisk inhibering av PHD. PHD har redusert aktivitet under hypoksi. Ved normal hydroxylering nedbrytes HIF- α raskt.

HIF induseres av akutt renal hypoksi som ved ischemi/reperfusjon, nyreinfarkt, rtg kontrast og spiller en hovedrolle i beskyttende responser på oksygenmangel.

Mer enn 100 gener som er mål for HIF er hittil oppdaget, deriblant erythropoietin og vaskulær endotelial vekstfaktor.

prolyl grupper på α -
Hos rotter der man induserte ischemi ved å fjerne høyre nyre og clampet venstre nyrearterie fikk man mindre tubulær nekrose hos de rottene som var behandlet med PHD enn hos kontrollene (JASN 2006; 17: 1970-1978).

PHD som terapeutisk agens kan altså ha potensiell nyrebeskyttende effekt ved hypoksi. Mulige indikasjoner for PHD er thoraxkirurgi, tidlig fase av sepsi, organtransplantasjon.

Progressionshemmung: Nutzen und grenzen der RAS-blocade.

F.Schaefer.

Sektion für pädiatrische Nephrologie, Universitätsklinik für Kinder und Jugendmedizin, Heidelberg.

I den europeiske ESCAPE-studien undersøker man den nephroprotektive effekten av en fiksert dose (6mg/m²) ramipril hos barn med nyresvikt.

En gruppe med blodtrykk inntil midten av 50% persentilen under langtidsoppfølging ble studert.

Proteinurien avtok etter 6 mnd behandling med ramipril. Overraskende steg proteinurien senere slik at etter 3 år skilte ikke verdiene seg fra utgangspunktet. Stigningen var uavhengig av alder, nyrefunksjon, blodtrykk og nyresviktens basale progresjonsrate. Den initiale reduksjonen var positivt korrelert med den initiale proteinurien og inverst med

nyrefunksjonen. Gjennomsnittlig proteinuri i studien under ACE-hemming er høyprediktivt for renal overlevelse i langtids forløpet.

Hos pediatrike pasienter kan en således skille mellom en god antihypertensiv effekt og en *forbigående* antiproteinurisk effekt.

En mulig forklaring er en kompensatorisk oppregulering av angiotensin-aldosteron produksjon over ACE uhavhengig enzymssystem (Chymase).

Proteinuri bør følges over tid og ved persisterende verdier eller stigning bør en vurdere å kombinere med angiotensin reseptorblokker

An update in Podocyte biology –Lessons Learned from the Mouse.

Dr Susan E. Quaggin (Toronto)

Foredraget fokuserte på to aspekter ved podocytffunksjon: Glomerulus basalmembran som signalsenter og podocyt-endotel crosstalk.

Actin cytoskjelettet bidrar til podocytens unike struktur. Mutasjoner i gener til proteiner i "slit-diaphragm" forårsaker forstyrrelser i filtrasjonsbarrieren og rearrangement av actin.

Nefrin er knyttet til organisering av actin gjennom "NCK adaptor proteiner". Dette er illustrert ved at mus med deleksjon av NCK 1 og 2 gen ikke danner fotprosesser og får kongenital nefrose.

Podocytene produserer vekstfaktorer VEGF-A, VEGF-C angiopoietin-1 og ephrin B2.

Transgene mus har vist at VEGF-A produksjonen i podocytterne er nødvendig for å danne en funksjonell filtrasjonsbarriere og fenestret endotel kappilær system. Bortfall av VEGF-A gen resulterer i manglende utvikling av glomeruli og fravær av glomerulært endotel. Mindre dramatisk reduksjon i VEGF-A resulterer i endotel defekter. En annen modell med podocyttn selektiv deleksjon av VHL-gen resulterer i et normalt utviklet glomeruli men ved 4 ukers alder tilkommer

det crescendo glomerulonefritt. I denne modellen har podocytterne evne til å proliferere og fylle Bowmans kapsel. Hemming av SDF1-CXCR4 patwayen med et antistoff bedrer det kliniske forløpet. Dette skal illustrerer podocyttenes parakrine rolle i forhold til endotelet.

Den neste utfordringen er å vise hvordan disse mekanismene kan være involvert hos våre pasienter i klinikken

PD- Data til uremiregister i 2007

v/ overlege Markus Rumpsfeld

Rapportering av PD-data pågår nå for tredje år på rad. Rapporteringsviljen har, hvis man ser på besvarelsesprosenten, blitt bedre fra år til år. Erfaringen har vist at det er vedvarende usikkerhet rundt definisjonen av noen begreper, og hermed etterkommes ønskene om mer presise definisjoner. I år ber vi, etter intern diskusjon, om at nyrene's restfunksjon angis som en standard kreatinin-clearance basert på en 24 t urinsamling. Det er jo nettopp den residuale nyrefunksjonen som spiller en viktig rolle for overlevelsen hos våre pasienter.

Jeg håper at kollegaene anser innsamling av PD-data til uremiregisteret som et viktig ledd i den lokale og nasjonale kvalitetssikringen, noe som er enda viktigere i Norge hvor behandlingen av pasientene er desentralisert. For at analysene skal kunne brukes til noe må selvsagt kvaliteten av innsendte data være god og rapporteringsfrekvensen høy.

Jeg er takknemlig for alle henvendelser dersom det er uklarheter eller spørsmål.

markus.rumpsfeld@unn.no

PD- Data 2007 for årsskjema

PD-pas: Liter PD-væske pr døgn:... Ultrafiltrasjon:.....ml Brukes Icodextrin []:JA []:NEI

PET test – Er det gjort PET i år? []:JA []:NEI; Hvis JA , **Ratio:** _____

(dialysat/plasma kreatinin ratio e. 4 timer)

Clearance:(kun PD-pas):Restnyrefunksjon: ... Ukentlig dialysat Kt/V:Urinvolum:...ml(dgl.)

(Restnyrefunksjon: Standard kreatinin clearance basert 24 t urinsamling i ml/min)

Komplik. (antall) i 07: Peritonitter: Exit site inf: ... Kateterrevisjoner:.....Kateterbytter:

Definisjon av parameter:

1. **Liter PD-væske pr døgn :** Behandlingsvolum. Antall liter PD – væske som settes inn per 24 timer (Range fra 2- 25 liter). Obs. Det spørres ikke etter dialysat (output) her.
2. **Ultrafiltrasjon :** gjennomsnittlig daglig ultrafiltrasjonsvolum i ml (Differanse : Dialysatvæske - Volum installert PD væske(Behandlingsvolum). Med gjennomsnittet menes her daglig UF- volum over en observasjonsperiode på ca. 7 dager.
3. **Brukes Icodextrin ? :** Det bes om ja/nei avkryssing
4. **PET test** – Er det gjort PET i år? []:JA []:NEI; Hvis JA , **Ratio:** _____(dialysat/plasma kreatinin ratio e. 4 timer) :

Det bes om resultatet av den første PET testen(mellom 1-6 mnd etter oppstart) for nye PD pasienter. Dersom man har gjort testen i løpet av kalenderåret skal det krysses av og ratioen skal angis. Dersom man ikke har gjennomført en ny PET test i løpet av kalenderåret skal man krysse av med NEI og ikke fylle ut noe under RATIO. Ratio er definert som dialysat / plasma konsentrasjon av kreatinin (D/P kreat) etter 4 timer. Ratioen ligger mellom ca. 0,3 -1,2. Metoden er beskrevet fra Twardowski. Twardowski ZJ. *Clinical value of standardized equilibration tests in CAPD patients. Blood Purif. 1989;7(2-3):95-108.*

5. Clearance Data :

- a. **Restnyrefunksjon:** Standard kreatinin clearance basert på en 24 t urinsamling i ml/min. Range 0-25 ml/min.
- b. **Ukentlig dialysat Kt/V :** Resultatet av den siste dialysat samling. OBS : det spørres ikke etter total Kt/V, kun etter resultat av dialysat samling (den peritoneale Kt/V). Range fra 0.1-3.0
- c. **Urinvolum:** Urinmengde i ml som ble målt ved siste urinsamlingen til bestemmelse av residual GFR. Range fra 0 -5000ml.

6. Komplikasjoner:

7.Peritonitter: Antall peritonitter per kalenderår

- a. **Exit Site infeksjoner** Antall behandlede exit site infeksjoner (p.os eller iv.) per kalenderår
- b. **Katerrevisjoner:** Antall kateterrevisjoner per kalenderår
- c. **Kateterbytte :** Antall kateterbytte per kalenderår



Dagfinn Dyrbekk til minne

Vår engasjerte kollega Dagfinn Dyrbekk døde 28. januar 2008 på Rikshospitalet av komplikasjoner til et omfattende kirurgisk inngrep i forbindelse med alvorlig sykdom.

Han ble 61 år gammel.

Under sitt medisinstudium i Wien, viste han struktur og nøyaktighet i sitt arbeid, som resulterte i beste karakterer. Hans medisinske virke og karriere har siden fulgt samme mal. Han ble spesialist i indremedisin i 1983 og i nyresykdommer i 1986.

Dagfinn Dyrbekk har viet hele sin arbeidskraft de senere år til Klinikk medisin – fagutvikling og administrativ utdanning ved Sykehuset i Vestfold. Hans hovedarbeidsområde var nyresykdommer og diabetes. Hans virke var preget av tallrike publikasjoner, foredragsrekker og opplæring av kolleger. Hans kompetanse og ledelse var av høy faglig standard. Han var analytisk og vitenskapelig i sin arbeidsform. Dette krevde mye av ham selv og hans kolleger. Hans til tider kompromissløshet vedrørende faglig standard kunne være krevende, men alltid til pasientenes beste.

Etter ham foreligger det et forbilledlig prosedyreverk for nyreseksjonen. Han bidro til at dialyseavdelingen ved SiV utviklet seg til

en av landets førende.

Nye metoder ble tatt i bruk.

Nyredonoraktiviteten var av de høyeste i landet.

Ved årsskiftet fullførte han sin mastergrad i helseadministrasjon til tross for alvorlig sykdom.

Høsten 2007 var vi vitne til hans kamp mot utsendelse av en dialysetrengende pasient, noe som sier mye om han som medmenneske. Han stilte spørsmål ved UDIs manglende medisinske fagkunnskap i utsendelsessaker. Hans personlige engasjement sørget for at pasienten ikke ble sendt ut.

Vi som så hans ambisjoner på lege/legelederrollen vil i dag mangle hans korrektiver i sykehushverdagen – som vi jo vet er satt under stadig økende press.

I ærbødighet over hans tanker og prinsipper, er vi som ble kjent med hele mennesket Dagfinn Dyrbekk takknemlige.

I dag tenker vi på Karen-Pernille, Ole Hallvard, Anne Pernille og Joakim og Sunniva.

**Niels Espeland, Gunnar Klæboe,
Josef Kleven,
Stig Arne Kjellebold**

Vårmøte i Norsk nyremedisinsk forening Rica Ishavhotell, Tromsø 4. – 7. Juni 2008

I Tromsø i begynnelsen av juni kan man få oppleve Nord-Norge på sitt aller beste. Dagene er lange og lyse. Midnattssola skinner på fjell der snøen fortsatt ligger på toppene. Av og til kan den selvfølgelig også ligge langt nede i fjellsida... Befolkningen er lett ruset på alt melatonin som strømmer gjennom blodet når sola kommer tilbake etter en lang vinter. Uansett utetemperatur, snødybde eller sekundmeter vind, er utelivet inkluderende, latteren sitter løst og de selvopplevde historiene helt usannsynlig lite troverdige!

I tillegg til et faglig spennende program er dette noe av det vi ønsker å by på når Nyreforeningen i år arrangerer vårmøtet i Tromsø. Onsdag kveld tar vi Fjellheisen opp på Fløya og samles til get-together med god mat, drikke og underholdning. Selve arrangementet skjer på Rica Ishavshotel, i den helt nye konferansesalen med utsikt over havna. Vi håper også å kunne vise dere den fantastiske naturen på yttersida. I likhet med tidligere år, er det hyggelig hvis man tar med seg ledsager til møtet. Det vil bli arrangert egen tur/program for ledsagere. Som et prøveprosjekt avsluttes vårmøtet i år på lørdag, slik at man fortsatt kan ha litt helg hjemme. Det anbefales å være tidlig ute med å bestille flybilletter!

Påmelding skjer via lenke på www.nephro.no.

Vi minner også om at frist for å sende inn abstract er 1. april 2008.

Innsending av presentasjon (PowerPoint e.l.): 1. mai 2008

Abstract og presentasjon sendes som vedlegg til epost til annefage@online.no

Programkomiteen ønsker at det faglige innholdet skal gjenspeile bredden i det nyremedisinske miljøet i Norge og oppfordrer spesielt medlemmer fra sykehus utenfor universitetsmiljøene og unge kollegaer til å sende inn bidrag.

Vi ønsker dere hjertelig velkommen til Tromsø!

Husk varme og vindtette klær, polvotter og vannfast maskara! De hjertefriske må gjerne ta med badebukse også.

Vennlig hilsen

Markus Rumpsfeld

Anne K. Fagerheim

Kristian Heldal

Hallvard Holdaas



Program
Vårmøte i Norsk nyremedisinsk forening
Rica Ishavshotel, Tromsø
4.-7. Juni 2008

Onsdag 4. Juni

1800-1900 Registrering
2000- Avreise til Fjellheisen

Torsdag 5. Juni

0830-0840 Åpning
0840-0900 Nye utfordringer i nefrologien
Harald Bergrem, leder Norsk nyremedisinsk forening
0900-1015 Frie foredrag

1015-1100 Kaffe, utstilling, postere

1100-1230 Frie foredrag

1230-1345 Lunsj

1345-1400 Nyrebiopsiregisteret 20 år
Professor Bjarne M. Iversen, Haukeland Universitetssykehus
1400-1500 Frie foredrag

1500-1630 Satelittsymposium; Roche
Ordstyrer Ingrid Os, Professor/overlege dr. Med, Nyremedisinsk avdeling Ullevål universitetssykehus

Monitorering av mykofenolat ved transplantasjon

Stein Bergan, Avd for Medisinsk biokjemi, Rikshospitalet, Proffessor II i Klinisk Farmakologi, UiO

Blind Pugh sends a black spot: The current haemoglobin controversy

Paul E. Stevens, MB, FRCP East Kent Hospitals NHS Trust; Canterbury, United Kingdom

1700 Avreise sosialt program

Fredag 6. Juni

0830-1015 Symposium om hjemmedialyse

0830-0900 Livskvalitet hos dialysepasienter

Tone Brit Hortemo Østhus, Ullevål Universitetssykehus

0900-0945 Erfaringer med hjemme hemodialyse

Avdelingsoverlege Ole Simonsen, Universitetssykehuset Lund

0945-1015 Kasuistikk hjemme hemodialyse

Ragnar Joakimsen, Nyremedisinsk avdeling, Universitetssykehuset i Nord-Norge

1015-1100 Kaffe, utstilling, postere

1100-1230 Symposium om hjemmedialyse

1100-1115 Hemodialyse på sykehjem

Randolf Inge Hardersen, Nordlandssykehuset

1115-1215 Peritonealdialyse; Mer enn bare CAPD

Johan V. Povlsen, overlege/lektor, Århus universitetshospital

1215-1230 Organisering av hjemme hemodialyse

Overlege Markus Rumpfeld, Universitetssykehuset i Nord-Norge

1230-1330 Lunsj

1330-1500 Frie foredrag

1500-1530 Kaffe, utstilling, postere

1530-1615 Satelittsymposium; Amgen

Treatment strategies for CKd-MBD (Chronic Kidney Disease-Mineral Bone Disorder)

Dr. Sharon Moe, USA

1615-1630 Pause

1630-1715 Satelittsymposium; Boehringer-Ingelheim

1930-2000 Mottagelse

2000- Festmiddag

Lørdag 7. Juni

0900-0945 Satelittsymposium; Novartis

0945-1030 Kaffe, utstilling, postere

1030-1115 Satelittsymposium; Swedish Orphan

Invitert foreleser: Dr. Paul Altmann, Storbritannia

1115-1200 Foreningssaker

ERA/EDTA-info

Avslutning, evaluering

NORSK HYPERTENSJONSFORENING

KURS OM HYPERTENSJON; OSLO, 24-25 APRIL 2008

Kursarrangør: Norsk Hypertensjonsforening Teknisk arrangør: Kongress & Kultur AS

Sted: Store Auditorium, Ullevål universitetssykehus

Godkjenning: Godkjent som 16 timer valgfritt kurs for leger under spesialisering og for spesialistenes etterutdanning i nyresykdommer, indremedisin, endokrinologi, hjertesykdommer, fysikalsk medisin og rehabilitering, samt 16 timer for spesialistenes etterutdanning i infeksjonssykdommer. Videre godkjent med 16 poeng som emnekurs/klinisk emnekurs i indremedisin/hjertesykdommer i videre-/og etterutdanningen for allmennmedisin.

Målgruppe: Leger under utdanning og spesialister i nefrologi, indremedisin, endokrinologi, kardiologi, fysikalsk medisin, infeksjonsmedisin, allmennpraktikere og andre interesserte.

Læringsmål: Å gi kursdeltakerne ny og oppdatert kunnskap om patofysiologi, diagnostikk, utredning og behandling av hypertensjon.

Kurskomité: Eva Gerds (Hjerteavd., Haukeland universitetssykehus), Ingrid Toft (Nyremed.avd., Universitetssykehuset Nord-Norge), Rune Mo (Hjertemed.avd., St. Olavs Hospital), Sverre E. Kjeldsen (Hjertemed.avd., Ullevål universitetssykehus), Bjarne Iversen (Nyremed.avd., Haukeland universitetssykehus), Ingrid Os (Nyremed.avd., Ullevål universitetssykehus), Tonje A. Aksnes (kursleder) (Hjertemed.avd., Ullevål universitetssykehus).

Påmelding: Kongress & Kultur AS, Torgalmenningen 1A, Postboks 947 Sentrum, 5808 Bergen. Tlf; 55553655. E-post; mail@kongress.no

Ytterligere informasjon vedr. kurset v/kursleder: Tonje A. Aksnes, Ullevål universitetssykehus (Tlf; 22119100 eller e-post; TonjeAmb.Aksnes@ulleva.no) Påmeldingsfrist: 7. mars 2008 Antall kurstimer: 16 Kurspris: Leger: 1800 kr, ikke-leger: 3600 kr.

Andre opplysninger: Reise og overnatting ordnes av kursdeltakerne selv i henhold til Den norske legeforenings reisepolicy

TORSDAG 24. APRIL 2008

09.00 Velkommen/registrering: Tonje A. Aksnes, Sverre E. Kjeldsen, Eva Gerds
PATOFYSIOLOGI OG MEKANISMER (Møteleder: Morten Rostrup)

09.10 Risikofaktorer for hypertensjon: Tonje A. Aksnes

09.25 Strukturelle vaskulære forandringer: Eigil Fossum

09.40 Nyrens rolle ved essensiell hypertensjon: Bjarne Iversen

09.55 Sympatisk overaktivitet: Arnljot Flaa

10.10 Prediktorer for venstre ventrikk hypertrofi: Arne Strand

10.25 Det metabolske syndrom: Aud Høieggen

10.40 Paneldiskusjon og spørsmål.

11.00 Pause

BLODTRYKKSÅLING (Møteleder: Ingrid Toft)

- 11.15 Kontormåling: Rune Mo
- 11.35 Hjemme-måling: Sverre E. Kjeldsen
- 11.55 24-timer ambulatorisk måling: Aud Stenehjem
- 12.15 Paneldiskusjon/kasuistikker/spørsmål
- 12.30 Lunch

SUPPLERENDE DIAGNOSTIKK VED HYPERTENSJON (Møteleder: Ingrid Os)

- 13.30 Utredning av pasient med essensiell hypertensjon: Helga Gudmundsdottir
- 13.50 Når skal hypertonikeren henvises nefrolog? Aud Stenehjem
- 14.10 Når skal hypertonikeren henvises kardiolog? Eva Gerds
- 14.30 Når skal hypertonikeren henvises endokrinolog? Ingrid Toft
- 14.50 Paneldiskusjon/kasuistikker/spørsmål
- 15.10 Pause

NYE RETNINGSLINJER FOR BEHANDLING AV HYPERTENSJON (Møteleder: Rune Mo)

- 15.30 Nye europeiske guidelines: 2007 ESH/ESC Hypertension Guidelines. Sverre E. Kjeldsen
- 16.00 Paneldiskusjon/spørsmål 16.30 Avslutning

Fredag 25. april 2008

HJERTE, HJERNE OG HYPERTENSJON (Møteleder: Tonje A. Aksnes)

- 08.30 Diagnostikk og forebygging av venstre ventrikk hypertrofi: Eva Gerds
- 08.50 Diagnostikk og forebygging av hjertesvikt ved hypertensjon: Arne Westheim
- 09.10 Forebygging av hjerneslag ved hypertensjon: Rune Mo
- 09.30 Paneldiskusjon/kasuistikker/spørsmål
- 10.00 Pause

DIABETES, NYRE OG HYPERTENSJON (Møteleder: Aud Høiegg)

- 10.15 Hypertensjon ved diabetes type 1: Ingrid Toft
- 10.35 Hypertensjon ved diabetes type 2: Tonje A. Aksnes
- 10.55 Renal hypertensjon og hypertensiv nyresykdom: Bjarne Iversen
- 11.15 Paneldiskusjon/kasuistikker/spørsmål.
- 11.35 Pause

KVINNER OG HYPERTENSJON (Møteleder: Per Omvik)

- 11:45 Kvinner og hypertensjon: Ingrid Os
- 12:05 Svangerskapshypertensjon: Pål Øian
- 12.25 Spørsmål
- 12.30 Lunch

HYPERTENSJONSBEHANDLING OG RESULTATER FRA KLINISKE STUDIER

(Møteledere: Bjarne Iversen og Eva Gerds)

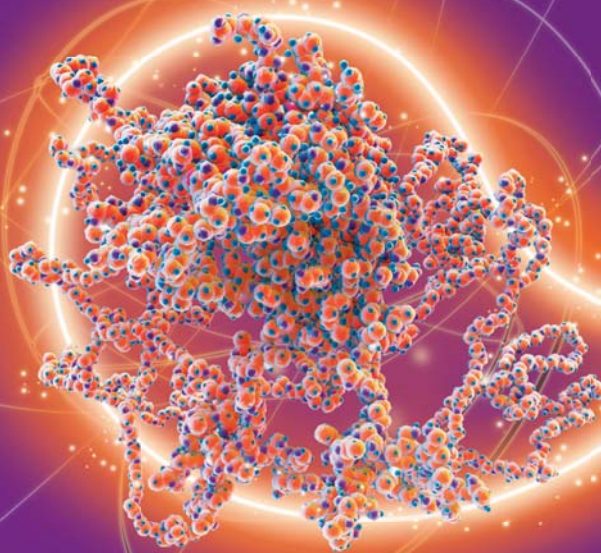
- 13.30 Ikke-farmakologisk behandling: Rune Mo
- 13.50 Placebokontrollerte blodtrykksstudier; Hvor mange må behandles? Per Omvik
- 14.10 Sammenlignende forsøk; Hvilke medikamenter er best? Sverre E. Kjeldsen
- 14.30 Behandlingsresistent hypertensjon og malign hypertensjon: Ingrid Os
- 14.50 Annen primær profylaktisk behandling; ASA? Statin? Arne Westheim
- 15.00 Paneldiskusjon; Helseøkonomi
- 15.55 Pause

OPPSUMMERING OG KURSPRØVE (Møteleder: Tonje A. Aksnes og Sverre E. Kjeldsen)

- 16.00 Kursevaluering med kursprøve 17.00 Slutt
- (Med forbehold om endringer i programmet)

Nå tilgjengelig for anemi ved kronisk nyresvikt...

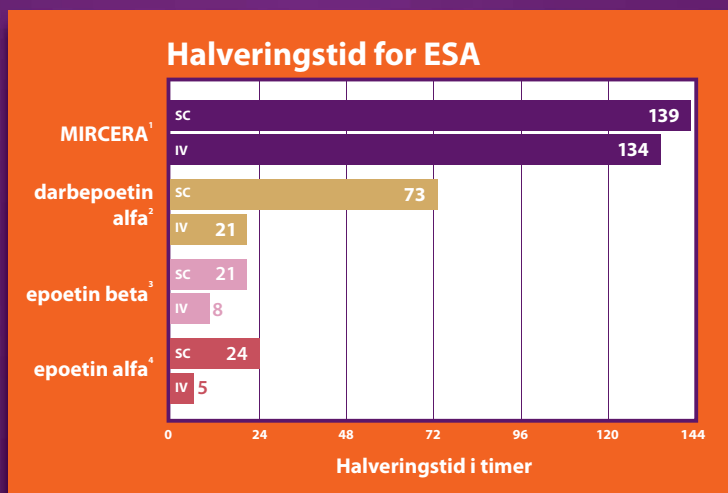
Unik virkningsmekanisme¹



MIRCERA - første og eneste kontinuerlige erythropoetinreseptor aktivator¹

- Behandler anemi ved kontinuerlig aktivering av erythropoetin reseptorene¹
- Lav reseptoraffinitet og lang halveringstid muliggjør kontinuerlig aktivering¹

MIRCERA - lengst halveringstid av alle erythropoesestimulerende agens (ESA)



- MIRCERA har samme halveringstid for IV og SC injeksjon¹
- MIRCERA har samme halveringstid for pasienter i predialyse og dialyse¹

MIRCERA «ROCHE»

Middel mot anemi. ATC-nr.: B03X A03

INJEKSJONSVEKSE, oppløsning 50 µg, 75 µg, 100 µg, 150 µg, 200 µg og 250 µg: 1 engangssprøyte inneh.: Metoksypropylenglykol-epoetin beta 50 µg, resp. 75 µg, 100 µg, 150 µg, 200 µg et 250 µg, natr. dihydrogenophosph. monohydr., natr. sulf., mannitol., methionin, poloxamer. 188, aqua ad inject. ad 0,3 ml.

Indikasjoner: Behandling av anemi i forbindelse med kronisk nyreinsuffisiens («chronic kidney disease», CKD). Sikkerhet og effekt ved behandling ved andre indikasjoner er ikke dokumentert.

Dosering: Kan administreres s.c. (buk, arm eller lår) eller i.v. Hemoglobinverdien bør monitoreres hver 2. uke inntil stabilisering er oppnådd og deretter regelmessig. Pasienter som ikke behandles med et erythropoesestimulerende legemiddel (ESA): Anbefalt startdose er 0,6 µg/kg 1 gang hver 2. uke for å øke hemoglobinverdien til >11 g/dl. Dosen kan økes med ca. 25% av forrige dose dersom hemoglobinøkningen er <1 g/dl i løpet av én måned. Videre økning med ca. 25% av forrige dose kan gjøres med månedlige intervaller inntil det individuelle målet for hemoglobinverdien er oppnådd. Ved hemoglobinverdi på 11 g/dl kan en gå over til administrering 1 gang månedlig, da med dobbel dose av forrige dose som ble administrert 1 gang hver 2. uke. Pasienter som behandles med ESA: Metoksypropylenglykol-epoetin beta kan gis 1 gang månedlig. Initialdosen av metoksypropylenglykol-epoetin beta baseres på den kalkulerte forrige ukentlige dosen av darbepoetin alfa eller epoetin ved byttetidspunkt som beskrevet i tabellen under. Den første injeksjonen gis på samme tidspunkt som neste planlagte dose for det tidligere administrerte darbepoetin alfa eller epoetin.

Tidligere ukentlig i.v. eller s.c.dose av darbepoetin alfa (µg/uke)	Tidligere ukentlig i.v. eller s.c.dose av epoetin (IE/uke)	Månedlig i.v. eller s.c. dose av metoksypropylenglykol-epoetin beta (µg/måned)
<40	<8000	120
40-80	8000-16 000	200
>80	> 16 000	360

Hvis doseøkning er nødvendig for å opprettholde en målkonsentrasjon på hemoglobin >11 g/dl, kan den månedlige dosen økes med ca. 25%. Dosereduksjon: Hvis økningen i hemoglobin er >2 g/dl i løpet av én måned eller hvis hemoglobinverdien øker og nærmer seg 12 g/dl, skal dosen reduseres med ca. 25%. Hvis hemoglobinverdien fortsetter å øke, bør behandlingen avbrytes inntil hemoglobinverdien begynner å synke, og behandlingen bør restartes med en dose som er ca. 25% lavere enn tidligere administrerte dose. Etter avbrutt administrering ventes en nedgang i hemoglobinverdi på ca. 0,35 g/dl pr. uke. Dosejustering skal ikke skje oftere enn 1 gang månedlig. Peritonealdialysepasienter: Begrenset erfaring, Hb bør monitoreres regelmessig og veiledningen for dosejustering bør følges nøye.

Kontraindikasjoner: Overfølsomhet for virkestoffet eller noen av hjelpestoffene. Ukontrollert hypertensjon.

Forsiktighetsregler: Jerntilskudd er anbefalt for alle pasienter med serumferritin verdier <100 µg/liter eller med transferrinmetning <20%. Jernstatus bør evalueres før og under behandlingen. Terapisvikt skal utredes for utløsende faktorer. Mangel på jern, folsyre eller vitamin B12 reduserer effekten av ESA og bør derfor korrigeres. Interkurrente infeksjoner, inflammatoriske eller traumatiske episoder, okkult blodtap, hemolyse, alvorlig aluminiumforgiftning, underliggende hematologiske sykdommer, eller benmargsfibrose kan svekke den erythropoetiske responsen. Retikulocyt-telling bør vurderes å være en del av evalueringen. Hvis alle de nevnte tilstander er ekskludert og pasienten har et plutselig hemoglobinfall sammen med retikulocytopeni og

anti-erythropoetin-antistoffer, skal benmargen undersøkes for mulig erytroplasi (PRCA). Ved diagnostisering av erytroplasi må behandling avbrytes og pasienten skal ikke gå over til et annet ESA. Erytroplasi forårsaket av anti-erythropoetin-antistoffer er rapportert for ESA. Ved mistenkt eller bekreftet anti-erythropoetin-antistoffer skal pasienten ikke skifte til metoksypropylenglykol-epoetin beta. Blodtrykket skal være adekvat kontrollert før, ved oppstart og under behandling. Dosen reduseres eller holdes tilbake ved vanskeligheter med å kontrollere blodtrykket medisinsk eller ernæringsmessig. Metoksypropylenglykol-epoetin beta er en vekstfaktor som primært stimulerer produksjonen av røde blodceller. Erythropoetin-reseptorer kan være tilstede på overflaten av forskjellige tumorceller og ESA kan stimulere veksten av enhver type malignitet. Forsiktighet skal utvises ved hemoglobinopati, slag, blødning, inkl. nylig inntruffet transfusjonskrevende blødning eller ved trombocytttall >500 × 10⁹/liter. Misbruk kan føre til overdreven økning i hemoglobin og livstruende kardiovaskulære komplikasjoner.

Graviditet/Amning: Overgang i placenta: Det foreligger ingen kliniske data fra bruk under graviditet. Dyrestudier indikerer ingen direkte skadelige effekter på svangerskapsforløp, fosterutvikling, fødsel eller postnatal utvikling, men indikerer en klasserelatert reduksjon i fostervekt. Forsiktighet må utvises ved forskrivning til gravide. Overgang i morsmelk: Ukjent, men en dyrestudie indikerer utskillelse. Ved amning bør mulig risiko for barnet vurderes mot nytteverdien av behandlingen for moren.

Bivirkninger: Hyppige (>1/100): Blod: Reduksjon av platetallet. Sirkulatoriske: Hypertensjon. Mindre hyppige: Neurologiske: Hodepine. Øvrige: Trombose i blodstrømstilgang. Sjeldne (<1/1000): Hud: Utslett, makulopapuløst. Neurologiske: Hypertensiv encefalopati. Sirkulatoriske: Tetetokter. Øvrige: Overfølsomhet.

Egenskaper: Klassifisering: Kovalent konjugat av et protein fremstilt ved rekombinant DNA-teknologi i CHO-celler, konjugert til et lineært metoksypropylenglykol. Virkningsmekanisme: Kontinuerlig aktivering av erythropoetinreseptoren som stimulerer erythropoesen. Absorpsjon: Etter s.c. administrering til pasienter med kronisk nyreinsuffisiens oppnås maks. serumkonsentrasjon etter 72 og 95 timer, for hhv. pasienter i dialyse og pasienter ikke i dialyse. Den absolutte biotilgjengeligheten etter s.c. administrering er 62% og 54%, for hhv. pasienter i dialyse og pasienter ikke i dialyse. Halveringstid: 139 timer for pasienter i dialyse og 142 timer for pasienter ikke i dialyse. Utskillelse: Etter i.v. administrering til pasienter i dialyse er total systemisk clearance 0,494 ml/time/kg.

Oppbevaring og holdbarhet: Oppbevares i kjøleskap (2-8°C). Må ikke fryses. Oppbevares i ytteremballasjen for å beskytte mot lys. Kan oppbevares i værelsestemperatur i en enkelt periode på 1 måned og må brukes i løpet av denne perioden.

Andre opplysninger: Må ikke ristes. De ferdigfylte sprøytene er klare til bruk. Sterile og uten konserveringsmiddel til engangsbruk. Kun én dose administreres pr. sprøyte. Kun oppløsninger som er klare, fargeløse til lett gulffarvet og fri for synlige partikler skal injiseres. Ta den ferdigfylte sprøyten ut av kjøleskapet en stund før injeksjon slik at værelsestemperatur nås. Dette legemidlet inneholder <1 mmol natrium (23 mg) pr. dose.

Rekvireringsregel: Behandling skal initieres av spesialist med erfaring innen de indikasjoner som er godkjent.

Pakninger og priser:

50 µg: Engangssprøyter: 1 × 0,3 ml kr 1621,50.
75 µg: Engangssprøyter: 1 × 0,3 ml kr 2400,30.
100 µg: Engangssprøyter: 1 × 0,3 ml kr 3188,90.
150 µg: Engangssprøyter: 1 × 0,3 ml kr 4749,10.
200 µg: Engangssprøyter: 1 × 0,3 ml kr 6267,20.
250 µg: Engangssprøyter: 1 × 0,3 ml kr 6926,00.

Sist endret: 08.10.2007

Nå tilgjengelig for anemi ved kronisk nyresvikt...

Høy responsrate¹

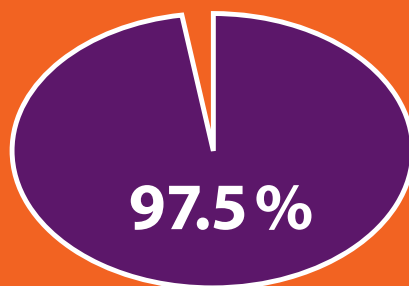


MIRCERA

- høy responsrate i korreksjonsfasen¹

97,5 % av pasientene i predialyse nådde behandlingsmålet med MIRCERA¹

MIRCERA SC responsrate i korreksjonsfasen
for pasienter i predialyse¹



ARCTOS

Hb respons er definert som økning $\geq 1,0$ g/dl i forhold til utgangspunktet og Hb konsentrasjon ≥ 11 g/dl uten transfusjon gjennom de første 28 uker.¹

NYHET
MIRCERA[®]
metoksypolyetylenglykol-epoetin beta