

Nefrologisk Forum

Årgang 21, nr 2

November 2015

St. Olavs Hospital



Innhold

Redaktørens spalte	3
Formannsnytt	4
Rapport/reisebrev fra California	
Stein Hallan.....	5
Urinary proteomics in chronic kidney disease: diagnosis and risk of progression beyond albuminuri Marius Øvrehus, P Zürgbig, BE Vikse, SI Hallan.....	8
Slik gjør vi det i praksis: Dialysevann, tilvirkning og håndtering av hemodialysevæske	
Maria Hultstrøm.....	9
Pågående medisin student prosjekter:	
Måling av overhydrering, fett-og muskelmasse hos pasienter med kronisk nyresykdom med bruk av bioimpedance spektroskopi	13
Treningsindusert rhabdomyolyse	15
Arginin, dimetylerert arginin og homoarginin hos friske og syke - En prospektiv studie av kardiovaskulær risiko hos pasienter med kronisk nyresykdom	
Gunhild Garmo Hov.....	17
Renal denervering mot resistent hypertensjon ved St. Olavs Hospital	
Knut Asbjørn Langlo, Stein Hallan og Knut Aasarød.....	18

Levemir® PÅ VEIEN TIL GOD KONTROLL



Levemir® er indisert til behandling av diabetes mellitus hos voksne, ungdom og barn i alderen 1 år og oppover

✓ En gang daglig



Ref 1. Nasjonale faglige retningslinjer. Diabetes – forebygging, diagnostikk og behandling. Oslo: Helsedirektoratet, 2009. Se <https://helsedirektoratet.no/retningslinjer/diabetes-nasjonal-faglig-retningslinje>

NO/LM/0915/0223



changing
diabetes®

At Novo Nordisk we are changing diabetes. In our approach to develop treatments, in our commitment to operate profitably and ethically and in our search for a cure.

Levemir®
(insulin detemir)

Levemir® PÅ VEIEN TIL GOD KONTROLL

✓ En gang daglig

Levemir «Novo Nordisk»

C **Insulinanalog, langtidsvirkende.**

ATC-nr.: A10A E05

T **INJEKSJONSVÆSKE, oppløsning 100 enheter/ml: 1 ml inneholder:** insulin detemir (rDNA) 100 enheter (E) tilsv. 14,2 mg, glyserol, dinatriumfosfatdihydrat, metakresol, fenol, sinkacetat, natriumklorid, natriumhydroksid, saltsyre, vann til injeksjonsvæsker.

Indikasjoner: Levemir er indisert til behandling av diabetes mellitus hos voksne, ungdom og barn i alderen 1 år og oppover.

Dosering: Kan brukes alene som basalinulin eller i kombinasjon med bolusinsulin. Kan også brukes i kombinasjon med orale antidiabetika og/eller GLP-1-reseptoragonister. I kombinasjon med orale antidiabetika eller som tillegg til GLP-1-reseptoragonister anbefales det å bruke preparatet 1 gang daglig, i begynnelsen med dose på 0,1-0,2 E/kg eller 10 E hos voksne. Dosen bør titreres basert på pasientens individuelle behov. Når en GLP-1-reseptoragonist legges til Levemir, anbefales det å redusere dosen med Levemir med 20% for å minimere risikoen for hypoglykemi. Doseringen justeres deretter individuelt. For individuelle dosejusteringer hos voksne er følgende titreringsslinjer for titrering anbefalt:

Voksne, type 1- og type 2-diabetes, retningsslinje for titrering:

Gjennomsnittlig egenmålt plasmaglukose før frokost (mmol/liter)	Dosejustering (E)
>10	+8
9,1-10	+6
8,1-9	+4
6,1-8	+2
4,1-6	Ingen doseendring (målet for plasmaglukose oppnådd)
3,1-4	-2
<3,1	-4

Voksne, type 2-diabetes, enkel retningsslinje for selvtitrering:

Gjennomsnittlig egenmålt plasmaglukose før frokost (mmol/liter)	Dosejustering (E)
>6,1	+3
4,4-6,1	Ingen doseendring (målet for plasmaglukose oppnådd)
<4,4	-3

Når preparatet brukes som en del av et basal-bolus insulinregime, bør insulin detemir administreres 1 eller 2 ganger daglig avhengig av pasientens behov. Doseringen justeres individuelt. Dosejustering kan være nødvendig ved økt fysisk aktivitet, endret kosthold eller annen samtidig sykdom. Ved justering av dose for å forbedre glukosekontroll, bør pasienten rådes til å være oppmerksom på tegn på hypoglykemi. Ved overgang fra andre insulinpreparater med middels eller lang virkningstid: Det kan være nødvendig å justere dose og tidspunkt for administrering. Det anbefales streng blodglukosekontroll i overgangsperioden og i de første påfølgende ukene. Behandling med andre antidiabetika som tas samtidig må kanskje justeres. **Spesielle pasientgrupper: Nedsatt lever- eller nyrefunksjon:** Blodglukosemålingene må intensiveres og doseringen justeres individuelt. **Barn og ungdom:** Kan brukes av ungdom og barn fra 1 år. Ved endring av basalinulin til Levemir er det nødvendig å overveie individuell dosereduksjon av basal- og bolusinsulin for å minimere risikoen for hypoglykemi. Blodglukosemålingene må intensiveres og doseringen justeres individuelt. Sikkerhet og effekt av Levemir hos barn <1 år er ikke fastslått. Data mangler. **Eldre >65 år:** Blodglukosemålingene må intensiveres og doseringen justeres individuelt. **Tilberedning/Håndtering:** Oppløsning som ikke fremstår som klar, fargeløs og vandig skal ikke brukes. Bruksanvisning må følges nøye. **Penfill sylinderepall:** Er utformet til bruk sammen med NovoFine nåler og insulininjeksjonssystemer fra Novo Nordisk. Må ikke etterfylles og må ikke deles med andre. **FlexPen ferdigfylt penn:** Er fargekodet og er beregnet til bruk sammen med NovoFine nåler med lengde opptil 8 mm. FlexPen stilles inn i doser fra 1-60 enheter i intervaller à 1 enhet. Må ikke etterfylles og må ikke deles med andre. **Blandbarhet:** Må ikke tilsettes infusjonsvæsker. Skal ikke blandes med andre legemidler. **Administrering:** Langtidsvirkende insulinanalog brukt som basalinulin. Preparatet er kun til s.c. injeksjon. Preparatet skal ikke administreres i.v., da dette kan medføre alvorlig hypoglykemi. I.m. administrering bør også unngås. Preparatet er ikke til bruk i insulininfusjonspumper. Injiseres s.c. i abdominalveggen, låret, overarmen, deltoid- eller glutealregionen. Injeksjonsstedene bør alltid varieres innenfor samme område for å redusere risikoen for lipodystrofi. Virkningstiden vil variere alt etter dose, injeksjonssted, blodgjennomstrømning, temperatur og fysisk aktivitetsnivå. Kan injiseres når som helst i løpet av dagen, men skal injiseres til samme tidspunkt hver dag. Ved behov for behandling 2 ganger daglig, kan kveldsdosen administreres om kvelden eller ved sengetid.

Kontraindikasjoner: Overfølsomhet for innholdsstoffene.

Forsiktighetsregler: Hyperglykemi: Utilstrekkelig dosering eller avbrytelse av behandlingen kan, især ved type 1-diabetes, føre til hypoglykemi og diabetisk ketoacidose som er potensielt dødelig. **Hypoglykemi:** Utelattelse av et måltid, ikke planlagt anstrengende fysisk aktivitet, eller for høy insulinose kan føre til hypoglykemi. Hos barn (spesielt ved basal-bolusregimer) bør det tas hensyn til at insulinosene skal tilpasses matinntak og fysisk aktivitet for å minimere risikoen for hypoglykemi. Ved hypoglykemi eller mistanke om hypoglykemi skal preparatet ikke injiseres. Etter stabilisert blodglukose, bør dosejustering vurderes. Pasienter som oppnår betydelig forbedring av blodglukosekontrollen, f.eks. ved intensivert insulinbehandling, kan oppleve en endring i sine vanlige varselssymptomer på hypoglykemi og bør informeres om dette. Vanlige varselssymptomer kan forsvinne hos pasienter som har hatt diabetes længe. Hypoglykemi kan svekke konsentrasjons- og reaksjonsevnen, og ved bilkjøring bør pasienten rådes til å ta forholdsregler for å unngå dette. Spesielt for pasienter som har nedsatte eller manglende forvarslar på hypoglykemi eller som opplever hyppige hypoglykemianfall, bør det overveies om bilkjøring er tilrådelig. Annen samtidig sykdom, især infeksjoner og febertilstander, øker vanligvis insulinbehovet. Samtidig sykdom i nyre, lever eller sykdom som påvirker binyre, hypofyse eller thyreoidea kan kreve endringer av insulinose. Ved bytte mellom ulike typer insulinpreparater, kan tidlige varselssymptomer på hypoglykemi forandres eller bli mindre tydelige. Skifte av insulintype eller insulinerke, bør foregå under nøye medisinsk kontroll. Endringer i styrke, merke, type, opprinnelse (animalsk insulin, humant insulin eller insulinanalog) og/eller fremstillingsmetode, kan kreve endring av dosen. Hvis det er behov for justering, kan dette gjøres med den første dosen eller i løpet av de første ukene eller månedene. **Reaksjoner på injeksjonsstedet:** Kan forekomme. Kontinuerlig skifte av injeksjonsstedet innen samme område kan hjelpe for å redusere eller forhindre disse reaksjonene. Reaksjoner forsvinner vanligvis innen noen få dager eller uker. I sjeldne tilfeller kan reaksjoner på injeksjonsstedet føre til

at behandlingen med preparatet må avsluttes. **Hypoalbuminemi:** Det anbefales tett overvåking av pasienter med alvorlig hypoalbuminemi, da det foreligger begrensede data. **Kombinasjon med pioglitazon:** Tilfeller av hjertesvikt er rapportert ved samtidig bruk av pioglitazon og insulin, spesielt hos pasienter med risikofaktorer for å utvikle hjertesvikt. Dette må tas i betraktning hvis behandling med pioglitazon og insulin detemir vurderes. Hvis kombinasjonen benyttes skal pasienten observeres for tegn og symptomer på hjertesvikt, vektøkning og ødem. Pioglitazon skal seponeres ved forverring av kardiale symptomer.

Interaksjoner: For utfyllende informasjon om relevante interaksjoner, bruk interaksjonsanalyse. Følgende stoffer kan redusere pasientens insulinbehov: Orale antidiabetika, GLP-1-reseptoragonister, MAO-hemmere (MAOH), betablokkere, ACE-hemmere, salicylater, anabole steroider og sulfonamider. Følgende stoffer kan øke pasientens insulinbehov: Orale antikonsepsjonsmidler, tiazider, glukokortikoider, thyroideahormoner, sympatomimetika, veksthormon og danaol. Betablokkere kan maskere symptomer på hypoglykemi. Oktretid/lanreotid kan enten redusere eller øke insulinbehovet. Alkohol kan forsterke eller redusere insulinets hypoglykemiske effekt.

Graviditet, amming og fertilitet: Graviditet: Behandling kan overveies, men enhver potensiell fordel skal veies opp mot ev. økt risiko for ugunstig utfall av graviditeten. Ved graviditet eller hvis graviditet overveies, anbefales intensivert blodglukosekontroll og overvåking. Insulinbehovet reduseres vanligvis i 1. trimester og stiger deretter i 2. og 3. trimester. Etter nedkomsten vender insulinbehovet raskt tilbake til samme nivå som før graviditeten. Data fra 250 graviditeter etter markedsføring, indikerer ingen negative effekter av insulin detemir på graviditet og ingen misdannelser eller føto/neonatal toksisitet, for ytterligere informasjon se SPC. Dyredata indikerer ikke reproduksjonstoksitet. **Amming:** Ukjent om insulin detemir blir skilt ut i morsmelk. Ingen metabolsk effekt er forventet hos diende nyfødte/spedbarn. Det kan være nødvendig å justere insulinose og kosthold hos ammende. **Fertilitet:** Dyrestudier indikerer ingen skadelige effekter.

Bivirkninger: Bivirkninger er hovedsakelig forårsaket av insulinets farmakologiske effekt. Den totale prosentandelen av behandlede pasienter som forventes å få bivirkninger er anslått til 12%. Hypoglykemi er hyppigst rapportert og kan forekomme hvis insulinosen er for høy i forhold til insulinbehovet. Alvorlig hypoglykemi er i studier sett hos ca. 6%. Alvorlig hypoglykemi kan føre til bevisstløshet og/eller krampeanfallet og kan gi forbigående eller permanent hjerneskade eller til og med død. Symptomene på hypoglykemi kommer vanligvis plutselig og kan inkludere kaldsvetting, kald og blek hud, utmattelse, nervøstet eller skjelving, angst, unormal tretthet eller svakhet, forvirring, konsentrasjonsproblemer, dosighet, usedvanlig stor sultfølelse, synsforstyrrelser, hodepine, kvalme og palpitasjon. Reaksjoner på injeksjonsstedet (smerte, rødhet, urticaria, inflammasjon, blåmerker, hevelse, kløe) sees hyppigere under behandling med insulin detemir enn med human insulinpreparater. De fleste reaksjonene på injeksjonsstedet er mindre alvorlige og av forbigående karakter, dvs. de forsvinner vanligvis innen få dager eller uker. I begynnelsen av en insulinbehandling kan det oppstå refraksjonsanomalier og ødem; normalt forbigående. Rask forbedring av glykemisk kontroll kan være forbundet med akutt, smertefull nevropati, vanligvis reversibel. Intensivering av insulinbehandlingen med plutselig forbedring av glykemisk kontroll kan være forbundet med temporær forverring av diabetisk retinopati, mens langvarig forbedret glykemisk kontroll reduserer risikoen for progresjon av diabetisk retinopati. **Svært vanlige (≥1/10):** Stoffskifte/ernæring: Hypoglykemi. **Vanlige (≥1/100 til <1/10):** Immunsytemet: Allergiske reaksjoner og potensielle allergiske reaksjoner ved kombinasjon med perorale antidiabetika. Øvrige: Reaksjoner på injeksjonsstedet. **Mindre vanlige (≥1/1000 til <1/100):** Hud: Lipodystrofi (inkl. lipohypertrofi, lipofatrofi) på injeksjonsstedet. Immunsytemet: Allergiske reaksjoner og potensielle allergiske reaksjoner, urticaria, hudutslett, erupsjoner i basal-bolusregime. Øye: Refraksjonsanomalier. Diabetisk retinopati. Øvrige: Ødem. **Sjeldne (≥1/10 000 til <1/1000):** Nevrologiske: Perifer nevropati (smertefull nevropati). **Svært sjeldne (<1/10 000):** Anafylaktiske reaksjoner. Forekomsten av systemiske hypersensitivtreaksjoner (inkl. generell hudutslett, kløe, svetting, gastrointestinal ubehag, angionevrotisk ødem, pusteproblemer, palpitasjon og blodtrykkfall) er svært sjeldne, men kan være potensielt livstruende.

Overdosering/Forgiftning: Hypoglykemi kan utvikles i sekvensielle faser. **Symptomer:** Varierer fra matthet, sult, svette og krampet til bevisstløshet (insulinsjokk). **Behandling:** Ved mild hypoglykemi gis glukose eller sukkerholdige produkter oralt. Ved alvorlig hypoglykemi, der pasienten er blitt bevisstløs, injiseres glukose i.v. eller glukagon (0,5-1 mg) i.m. eller s.c. Glukose skal også gis i.v. hvis pasienten ikke reagerer på glukagon innen 10-15 minutter. Når pasienten igjen er ved bevissthet, anbefales perorale karbohydrater for å forhindre tilbakefall. Se Giftinformasjonens anbefalinger A10A på www.felleskatalogen.no.

Egenskaper: Virkningsmekanisme: Insulin letter opptaket av glukose ved å binde seg til insulinreseptorer i muskel- og fettceller, og hemmer også utskillelsen av glukose fra leveren. Tid- og virkningsprofilen til insulin detemir er mindre variabel og derfor mer forutsigbar enn NPH-insulin. Den forlengede effekten av insulin detemir medieres både av sterke intermolekylære bindinger og av albuminbinding (sirkulerende og i vev) via fettysren i sidekjeden. Insulin detemir fordeles langsommere til det perifere målvev enn NPH-insulin. Kombinasjonen av disse protraktsjonsmekanismene gir en mer reproduserbar absorpsjon og virkningsprofil. **Absorpsjon:** Cmax oppnås etter 6-8 timer. Absolutt biotilgjengelighet er ca. 60%. Effekten varer opptil 24 timer avhengig av dosen. Ved administrering 2 ganger daglig vil steady state nås etter 2-3 doser. For doser i intervallet 0,2-0,4 E/kg, nås mer enn 50% av maks. effekt fra 3-4 timer og inntil ca. 14 timer etter administrering. Behandlingen er ikke forbundet med vektøkning ved type 1-diabetes og det er vist lavere dag til dag variasjon i fastende plasmaglukose sammenlignet med NPH-insulin. Det er vist en lavere risiko for mindre alvorlig nattlig hypoglykemi. Hos pasienter med type 2-diabetes behandlet med basalinulin i kombinasjon med perorale antidiabetika er det vist at glykemisk kontroll (HbA1C) med insulin detemir er sammenlignbar med NPH-insulin og insulin glargin og forbundet med mindre vektøkning. Tillegg av Levemir til behandling med liraglutid og metformin viste forbedret glykemisk kontroll med få tilfeller av hypoglykemi (ingen alvorlige) og ingen vektøkning. Tillegg av liraglutid til behandling med Levemir med eller uten metformin viste forbedret glykemisk kontroll med vektreduksjon og få tilfeller av hypoglykemi (ingen alvorlige).

Oppbevaring og holdbarhet: Oppbevares ved 2-8°C (i kjøleskap). Holdes borte fra kjøleelementet. Skal ikke fryses. Beskyttes mot sterk varme og lys. Frosset insulin skal ikke brukes. Etter første gangs åpning eller medbrakt som reserve: Legemidlet skal ikke oppbevares i kjøleskap. Oppbevares <30°C i maks. 6 uker.

Pakninger og priser: 5 x 3 ml¹ (FlexPen ferdigfylt penn) kr 590,40. 5 x 3 ml¹ (Penfill sylinderepall) kr 592,50.

Refusjon:

A10A E05.2 Insulin detemir

Refusjonsberettiget bruk: Behandling av type 1 diabetes mellitus.

Refusjonskode:

ICPC	Vilkår nr	ICD	Vilkår nr		
T89	Diabetes type 1	180, 181	E10	Diabetes mellitus type 1	180, 181

Vilkår: (180) Refusjon ytes kun til pasienter som ikke oppnår behandlingsmålene til tross for optimal behandling med middels langtidsvirkende NPH-insulin på grunn av: - hyppige eller alvorlige nattlige følinger som skyldes insulinbruken - store blodsukkersvingninger som ikke gjør det mulig å oppnå akseptabel blodsukkerkontroll

(181) Behandling skal kun startes av spesialist i indremedisin, sykdomsdommer eller ved sykehusavdeling med tilsvarende spesialitet

Sist endret: 14.08.2015

Basert på SPC godkjent av SLV: 28.07.2015. Priser per august 2015



changing diabetes®

At Novo Nordisk we are changing diabetes. In our approach to develop treatments, in our commitment to operate profitably and ethically and in our search for a cure.

Levemir®
(insulin detemir)

Is there a right time to start managing ADPKD?



LET'S START
AT THE
BEGINNING



Redaktørens spalte

Velkommen til høstens utgave av Nefrologisk Forum. Denne gangen er det St. Olavs hospital som har bidratt med innholdet.

Stein Hallan har skrevet et interessant og inspirerende reisebrev om sitt forskningsår i San Diego. Han anbefaler på det sterkeste flere norske nefrologer å dra ut på et utenlandsopphold.

Marius Øvrehus har skrevet en artikkel om urin-proteomikk som en lovende, ny metode for å identifisere pasienter med raskt tap av nyrefunksjonen. Denne artikkelen ble publisert i Clinical Proteomics i august 2015.

Maria Hultstrøm har skrevet en nyttig artikkel der hun går gjennom retningslinjer for kvalitet og kontroll av dialysevann og om hvordan de gjør dette i praksis ved St. Olavs Hospital, inkludert deres dialysesatelitter.

Vi kan også lese om 2 pågående medisinstudentprosjekter. Det ene prosjektet omhandler måling av overhydrering, fett- og muskelmasse hos predialytiske pasienter med bruk av bioimpedance spektroskopi. Det andre prosjektet omhandler treningsindusert rhabdomyolyse. Målet er å undersøke hvor utbredt CK-stigning og rhabdomyolyse er hos friske forsøkspersoner etter hard styrketrening på treningssenter.

Gunhild Garmo Hov har skrevet om sitt arbeid der hun har sett på sammenhengen mellom konsentrasjon av arginin, dimetylerert arginin og homoarginin og kardiovaskulær risiko hos pasienter med kronisk nyresykdom.

Til slutt kan vi lese om arbeidet som bl.a. Knut Asbjørn Langlo har utført ved St. Olavs Hospital når det gjelder renal denervering ved resistent hypertensjon. De stoppet inklusjonen av nye pasienter når resultatene av studiet Simplicity 3 forelå.

Jeg vil til slutt minne om at det er Stavanger Universitetssykehus som har ansvaret for innholdet i neste utgave av Nefrologisk Forum. Jeg ønsker alle en god høst og vinter!

Arendal 28.10.15

Elisabeth Hagelsteen Kvien.

Redaksjonen er avsluttet 29/10-15

Redaktør: Elisabeth Hagelsteen Kvien, Sørlandet Sykehus
Arendal e-post: elisabeth.hagelsten.kvien@sshf.no

I redaksjonen: Egil Hagen, Lars Westlie og Bjørn Egil Vikse

Formannsnytt

Kjære medlemmer. Det har vært en begivenhetsrik høst for NNF med Nordiske Nyredager som det fremste arrangementet. Mange av dere var der, men vi kunne godt ha ønsket oss flere, også fra våre Nordiske naboer. De nye reglene i forhold til industrien er nok hovedårsaken til at antall deltagere var noe lavere enn det vi er vant til. Det faglige og sosiale i Stavanger var meget bra og den tekniske gjennomføringen upåklagelig. Programkomiteen og den lokale arrangementskomiteen fortjener alle ære.

Vi hadde også et møte mellom lederne i de forskjellige Nordiske Foreningene. Vi ble enige om å sende hverandre referater fra våre respektive styremøter og invitere representanter fra de Nordiske Foreningene til våre nasjonale møter. Vi snakket også om å undersøke muligheten for samarbeid mellom de nasjonale registrene. Det var også enighet om å ha en sesjon om NsN sin historie på neste møte i Malmø 2017. Et annet tema var hvorvidt vi skal inkludere de Baltiske land. Det var ganske mange representanter derfra på møte og vi vil diskutere dette innad i foreningene.

NNF har nå søkt om å få arrangere ERA-EDTA møte i Oslo i 2021 eller 2022. Dette er et stort arrangement med rundt 10.000 deltagere. Vi venter med spenning på avgjørelsen som blir tatt i løpet av våren.

10. og 11. oktober var jeg i Innsbruck på ledermøte i ERA-EDTA. Over 20 nyremedisinske foreninger fra hele Europa var representert. Et viktig tema var samstemming av spesialistutdanningen i Nyresykdommer.

Det er stor forskjell slik det er nå. Det tar fra 3 til 7 år å bli nefrolog avhengig av i hvilket land man bor. Det er mulig at dette er en vei for oss å gå nå som kontrollen over spesialistutdanningen er tatt fra Legeforeningen og de faglige hensyn ser ut til å komme i bakgrunnen. Jeg vil nok en gang oppfordre dere alle til å melde dere inn i ERA-EDTA. Det kan dere gjøre via organisasjonens nettsider.

Verdens Nyredag 2016 blir 10. mars. Vi vil markere den i samarbeid med LNT og håper å få god pressedekning. Informasjon ut til befolkningen er viktig.

Det er i forbindelse med det nye statsbudsjettet kommer forslag fra Helsedirektoratet om at finansieringen av en rekke legemidler, inkludert anemimidler skal overføres fra folketrygden til helseforetakene med virkning fra 1/1-2016. Det kommer et høringsutkast vedrørende dette og det er viktig at vi engasjerer oss.

Det nærmer seg nå kvalitetsdag og samarbeidsmøte. Programmene er klare og finnes på våre nettsider (www.nephro.no). Tusen takk til dere som har utarbeidet programmene hvis innhold er meget aktuelle og interessante. Meld dere på og kom også på Årsmøte og Lutefisken.

Jeg minner også om Foreningens Vårsmøte 8-10/6-2016 i Bergen. Hold av datoene.

En fin høst og vinter ønskes dere alle!

Arendal 28.10.2016

Egil Hagen

Rapport/reisebrev fra California

Stein Hallan

- Aug 2008: HUNT3 og innsamling til Urin-biobanken avsluttes
- 2009-2012: Nyremedisinsk forskningsgruppe ved NTNU / St Olav forsøker å endre fokus fra ren klinisk epidemiologi til mer basal forskning, vanskelig, avslag på div søknader, lite fremgang.
- Jan 2013: Marius Øvrehus starter sin PhD urin metabolomics
- Jun 2013: prof. Kumar Sharma publiserer om urin metabolomics, mitokondrie funksjon og diabetisk nyresykdom i JASN
- Aug 2013: Hallan inviteres / inviterer seg selv til UCSD
- Aug 2014: Hallan leaves for San Diego,
- Jan 2015: Øvrehus leaves for San Diego
- Aug 2015: Both back in Trondheim with a lot of inspiration, new knowledge and international contacts.

Øvrehus MA, Zürbig P, Vikse BE, Hallan SI. Urinary proteomics in chronic kidney disease: diagnosis and risk of progression beyond albuminuria. Clin Proteomics. 2015 Aug 7;12(1):21.

+ more much more in progress.....



De fleste norske nefrologer kjenner jo San Diego, CA fra ASN møter: enorme horder med leger og forskere som haster fra foredrag til foredrag, palmer og blå himmel, Downtown og skyskraperne. Men San Diego er også mye mer, og et forsknings-år i utlandet er absolutt noe som anbefales.

Det er imidlertid mye «styr» med et slikt prosjekt, både før, under og etter oppholdet. Norges Forskningsråd anbefaler at man starter prosessen minst ett år før man planlegger å dra, og det er ikke uten grunn (se EurAxess www.forskerforbundet.no). Man må skaffe invitasjon, visum, helseforsikring, bosted, skole til barna, etc etc. Til sammen tilsvarer nok dette minst en måneds fulltids arbeid (dog spredt utover det lille man evt måtte ha som fritid.....). Det er i alle fall ingen som ordner noe for deg, alt må gjøres selv, men det lar seg absolutt gjøre. Permisjon med lønn fra hjemme institusjon er nok et «must» for de fleste, for det er nok unntaket at man vil kunne forvente noe lønn fra gjeste institusjonen. Bortfall av ektefelle inntekt vil ofte være et betydelig problem, bortsett fra i USA der forskere på utveksling (mot Norge's ønske) fortsatt har en meget gunstig skatte avtale.

University of California San Diego (UCSD) har en relativt kort historie (grunnlagt 1960), men byen huser også eldre velkjente institusjoner som Salk mm. Til sammen utgår det per i dag 21 Nobel pris vinnere fra San Diego. Heldigvis (og tilfeldigvis) kunne jeg henge opp bilde av prisvinnerne i medisin/fysiologi 2014 fra NTNU over pulten! Det hjalp kanskje litt på selvfølelsen. California har jo lenge vært en magnet for forskere, kanskje spesielt innen teknologi. De siste 30 årene har imidlertid sør California tiltrukket seg en mengde topp folk og firmaer innen bioteknologi, slik at det finnes nå en rekke San Diego baserte institusjoner i det internasjonale topp sjiktet.

Department of Nephrology and Hypertension ved UCSD betjener to sykehus; UCSD Hillcrest nær sentrum og Veterans Affairs Hospital La Jolla. Jeg var tilknyttet sistnevnte og professor Kumar Sharma ved Center of Renal Translational Medicine.

Kumar Sharma er en erfaren nefrolog som har drevet translasjons forskning med fokus på diabetes nefropati i lang tid. Han vakte min interesse med en god artikkel i JASN 2013 om urin metabolomics endringer i mitochondrie funksjon ved diabetes nefropati. Han har også publisert en rekke andre basal-forsknings studier på samme emnet, og han oppsummerte meget interessant i Diabetes 2015: «Mitochondrial hormesis and diabetic complications». Her utfordrer han den etablerte sannhet om at diabetes komplikasjonene kommer pga glukose induisert økning av superoxyd produksjon fra mitokondriene som så skal gi frie okygen radikal skader på nyre, nerver, øyne, kar og hjerte. Sharma mener det er sterke holdpunkter for det er reduksjon av mitokondrielt superoxyd, oxydativ fosforylering og mitokondriell ATP produksjon. Dette er så assosiert med frisetting av oxydanter og proinflammatoriske og profibrotiske cytokiner og organ dysfunksjon.

Hva lærte jeg så «over there»? Målet med slike forskningsterminer er jo «å styrke forskning og forskningsbasert undervisning gjennom sammenhengende fordypning i egen forskning og etablere forskningssamarbeid med andre forskningsmiljøer». Disse ganske så generelle målene lot seg greit oppfylle, for mye av den forstyrrende hverdagen her hjemme var jo borte og amerikanerne er lette å samarbeide med. Jeg hadde jo også satt meg en del mere konkrete mål, men her tok ting (som vanlig) en god del lengre tid enn planlagt. Analyse av organiske syrer i HUNT uriner med GC-MS (gullstandarden) var

planlagt til oktober 2014, men måtte utsettes til januar pga av at kjernepersonell i labben sluttet brått. Da skulle Marius Øvrehus komme som en reddende engel fra St. Olav, men det gikk enda 3 måneder med feilsøking og innkjøring av ny metode før alt var klart. Marius ble ferdig med urinene en dag før han dro fra San Diego.....

Vel, for å være mere konkret, så fikk jeg god innsikt i hvordan man driver en lab med fokus på translasjons forskning. GC-MS ble ikke lenger et abstrakt og skummelt begrep fra artikler (men ubestridt GC-MS konge er naturligvis Marius, Nyreforeningen mangeårige sekretær). Bioinformatikk verktøy for vurdering av store metabolitt datafiler og system biologiske tilnærminger ble utforsket. Ulike typer diabetes musemodeller ble dagligdags tale, ja til og med inkubering av ulike enzymer i mus vha virus og dyrking av nyre stamceller ble plutselig visualisert for en enkel nyre doktor fra landet / villmarken i utenforlandet Norge. Starter man på null, så blir læringskurven bratt uansett...

Men San Diego er så mye mer enn Convention Center og UCSD Campus La Jolla. I tillegg til utallige turist magneter som Sea World og milevis med fantastiske strender, fikk vi med

oss opplevelser som tunfiske og hval-safari, ATV kjøring i ørkenen, verdens største tre (diameter >10 meter), og mye mere selv om det ble mye mere jobbing enn jeg hadde planlagt. Og der er vi ved et viktig poeng: Amerikanere er veldig arbeidsomme, de har lange dager og harde krav til seg selv og andre. De er høflige, og faktisk veldig hyggelige og hjelpsomme. Det hele kan oppsummeres som slagordet til barneskolen på Miramar Ranch: «Work hard, Be nice!»

Familien stortrivdes, i alle fall etter en stund, for starten på skolene var hard. Skolene var gode: god disiplin, høyt faglig nivå og engasjerte lærere (7.klassingen har dissekert både frosk, ku-øye og grise-hjerte, og 10.klassingen har trolig hatt mere biologi enn 2. VG her hjemme).

Summen av dette blir derfor: utenlandsopphold anbefales på det sterkeste. Flere norske nefrologer burde dra ut. Gjerne med familie. Det kreves mye forberedelse, men man får veldig mye tilbake både faglig og mellom-menneskelig. Alt er jo bedre enn ingenting, men jeg anbefaler sterkt at man prøver å få til ett helt år.

Vi skulle så gjerne blitt ett år til...

Abstract

[Clin Proteomics](#). 2015 Aug 7;12(1):21. doi: 10.1186/s12014-015-9092-7. eCollection 2015.

Urinary proteomics in chronic kidney disease: diagnosis and risk of progression beyond albuminuria.

[Øvrehus MA](#)¹, [Zürbig P](#)², [Vikse BE](#)³, [Hallan SI](#)⁴.

Artikkelen ble publisert i Clinical Proteomics i august 2015. Pasientene ble rekruttert fra Nyrepoliklinikken på St Olavs Hospital i 2010. Urin-proteomikk-analysene ble utført ved Mosaiqued Diagnostics, i Hannover i Tyskland.

Bakgrunn:

Selv om kronisk nyresykdom (CKD) er vanlig, med en prevalens på rundt 10 % i den voksne befolkninga i Vesten, er insidensen av endestadium nyresykdom (ESRD) lav. Det er behov for nye biomarkører for progresjon av nyresykdom utover albuminuri-testing. Urin-proteomikk er en lovende ny metode, og i denne studien har vi brukt urin-proteomikk til å studere progresjonsrate og pasienter med hypertensiv nefropati.

Resultater:

Vi analyserte urinprøver med kapillær elektroforese koplet til et masse-spektrometer fra 18 pasienter med kronisk nyresykdom stadium 4 til 5, hvorav seks hadde hypertensiv nefropati, og 17 friske kontroll-personer. En kronisk nyresykdom-score basert på et tidligere utviklet panel med 273 peptider ble kalkulert og sammenliknet med urinstix-funn. Urin-proteomikk klassifiserte kronisk

nyresykdom med en sensitivitet og spesifisitet på henholdsvis 0,95 og 1,0. Den totale diagnostiske nøyaktigheten (arealet under ROC-kurva) var 0,98, som var høyere enn for albuminuri (0,85, $p=0,02$). Resultatene for hypertensiv nefropati var de samme som for andre CKD-diagnoser. Ved å legge proteomikk-score til albuminuri-modellen ble deteksjonen av raskt tap av nyrefunksjon (>4 ml/min/1,73 m² per år) klart forbedret: arealet under ROC-kurva økte fra 0,762 til 0,909 ($p=0,042$). Med den kombinerte modellen ble 38 % av de med rask progresjon korrekt reklassifisert til en høyere risiko-gruppe, og 55 % av de med sein progresjon ble korrekt reklassifisert til en lavere risiko-gruppe. Redusert urin-ekskresjon av kollagen type I, II og III, uromodulin, og andre indikatorer på interstiell inflammasjon, fibrose og tubulusdysfunksjon var assosiert med CKD-diagnose og rask progresjon. Pasienter med hypertensiv nefropati viste alt i alt samme funn som andre typer av CKD.

Konklusjon:

Urin-proteomikk hadde høy diagnostisk nøyaktighet for CKD, inkludert hypertensiv nefropati, og forbedret klart identifikasjonen av pasienter med raskt tap av nyrefunksjon sammenliknet med albuminuri-testing.

Slik gjør vi det i praksis: Dialysevann, tilvirkning og håndtering av hemodialysevæske

Maria Hultstrøm

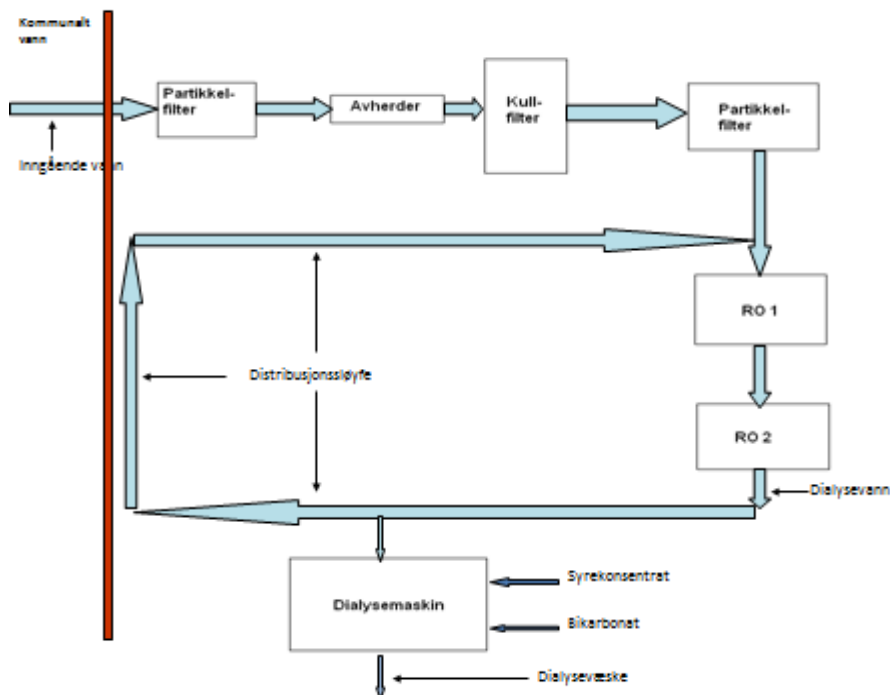
Året var 2007. Det hadde nettopp kommet et forslag til «Retningslinjer for kvalitet og kontroll av dialysevann i Norge». Slike retningslinjer hadde vært etterspurt fra det nefrologiske fagmiljøet siden lang tid. På dialyseavdelingen i Trondheim leste vi forslaget med interesse. Vi hadde i mange år tatt prøver av dialysevann og dialysevæske men ville nå prøve å gjøre det mer systematisk og etter forslaget. I april 2008 fikk vi svar på en prøve tatt på en liten satellittdialyse, ca 4 pasienter. Det var et «hjemmelaget» stasjonært vannrenseanlegg. Det var en mikrobiologisk prøve tatt på dialysevann. Svaret var «>110 CFU/ml». Problem. «Mere enn», da skjønner man intuitivt at det er høyt. Altfor høyt.

Hva betyr det? Hvorfor er det sånn? Hva gjøre? Hvem sitt ansvar?

I september 2014 ble «Veileder for tilvirkning og håndtering av hemodialysevæske»

publisert. Den er laget i regi av Helsedirektoratet, er tenkt å fungere som et hverdagsdokument på norsk, regelverket den bygger på er internasjonale ISO-standarder (ISO 13959, 11662, 13958, 26722 og 23500). Det er altså ingen egne norske regler/grenseverdier men ISO-standarden som er gjeldende. Legemiddelverket har bidratt i arbeidet med Veilederen, de har konstatert at «hemodialysevæsker er å anse som legemidler ved at de infunderes eller er i direkte kontakt med blod og i den forbindelse utøver metabolsk effekt».

På dialyseavdelinger produseres dialysevann i et stasjonært vannrenseanlegg. Inngående vann passerer først en forbehandling og deretter et eller to RO-membraner før det går ut i en distribusjonssløyfe ut på dialyseavdelingen.



Fra drikkevann til dialysevæske. Vannrenseanlegg med forbehandling og distribusjonssløyfe.

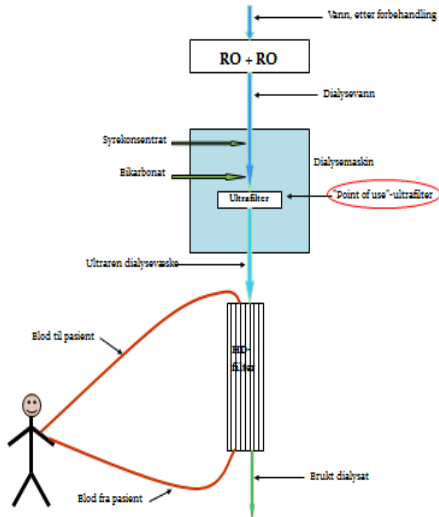
Forbehandlingen har til oppgave å beskytte RO-membranen(e), består som regel av partikkelfilter, avherder (erstatte Ca og Mg med Na) og kullfilter (binder klor, kloramin og små organiske stoffer). I RO-membranen(e) trykkes vannet gjennom en semipermeabel membran (revers osmose), derved fjernes mesteparten av ioner, bakterier, organiske stoffer og pyrogener/endotoxiner.

Utfordringen ved dialysevannproduksjon er mikrober og dannelse av biofilm i distribusjonssløyfen. Taktikken er å jobbe profylaktisk med forebyggende tiltak: produsere så rent dialysevann som mulig (doble RO-membraner hever vannkvaliteten), unngå at vannet stagnerer (blind loops) og regelmessig desinfeksjon. Vanligste desinfeksjonsmåte er varmedesinfeksjon med ca 90-gradig vann.

Ved produksjon av dialysevann (=legemiddel) er det nødvendig å kontrollere både at

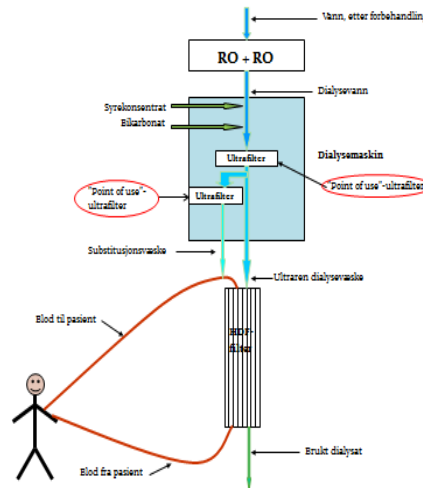
produksjonsanlegget er i orden og at sluttproduktet fyller kraven. Det tas derfor regelmessige prøver både «on-line» (svar direkte) og «off-line» (svar etter hvert, langt etter at det vann prøven ble tatt av er brukt til dialyse). «On line» prøver er stix-prøve (klor og hardhet) og direkte måling av konduktiviteten i dialysevann. Stixprøvene tas av forbehandlet vann for å sjekke at kull-filter og avherder fungerer. Konduktivitet brukes som et mål på mengden oppløste salter i vannet. «Off-line» prøver er prøver for mikrobiologi (mikrober og endotoxiner) og kjemisk sammensetning. For de mikrobiologiske prøvene er et nytt begrep introdusert: aksjonsgrense. Mikroorganismene er levende, de forøker seg imens vi venter på svar på prøven som ble sendt til mikrobiologisk laboratorium. Aksjonsgrensen er derfor satt til 50% av maksimumsgrensen. Tiltak må altså iverksettes så fort aksjonsgrensen er oversteget for å unngå at maksimumsgrensen overskrides i det dialysevann man bruker til dialyse.

Moderne dialysemaskiner inneholder et ultrafilter som filtrerer dialysevæsken etter at dialysevannet blitt blandet med bikarbonat og dialysevæskekonsentrat. Dialysevæsken blir da «ultraren dialysevæske». Ved HDF online



HD, ultrafilter i dialysemaskin, lager ultraren dialysevæske.

går den ultrarene dialysevæsken gjennom enda et ultrafilter i dialysemaskinen, dialysevæsken blir da substitusjonsvæske, steril og pyrogenfri.



HDF online, to ultrafilter i dialysemaskin, lager ultraren dialysevæske og steril, pyrogenfri substitusjonsvæske.

I praksis tas mikrobiologiske prøver kun av dialysevann, ikke av ferdigblandet dialysevæske eller substitusjonsvæske. Kraven til ultraren dialysevæske er <0,1 CFU/ml (mikrober, kim-tall) og <0,03 EU/ml (endotoxiner). Det er ikke nødvendig å ta prøver av dialysevæske hvis dialysevannet oppfyller kravene i ISO 13959 og dialysemaskinen har et av fabrikanten validert ultrafilter som håndteres i henhold til fabrikantens instruks. Kraven til substitusjonsvæske er at den skal være steril, dvs maks 1 mikrobe per 1000 liter. Det sier seg selv at det er urimelig å sende og analysere et så stort volum. Krav til sterilitet ivaretas ved å følge leverandørens veiledning om rett bruk av utstyret og regelmessig kontroll av at dialysevannet oppfyller kraven.

Ved dialyse utenfor dialyseavdelingen brukes mobilt vannrenseanlegg for produksjon av dialysevann. Kravene til dialysevann og

dialysevæske er de samme som ved bruk av sentralt (stasjonært) vannrenseanlegg. Vanskeligheten – og løsningen på problemet – er å få en rutine på regelmessig desinfeksjon, gjerne hver uke i tillegg til direkte etter bruk. Det kan ha gått lang tid siden det aktuelle vannuttaket ble brukt, for å unngå at vannrenseanlegget kontamineres med vann som vært stillestående og kanskje inneholder høy konsentrasjon av mikrober anbefales å spyle ut noen liter/1-2 minutt før vannrenseanlegget kobles til.

Ansvar for produksjon av dialysevann, dialysevæske og substitusjonsvæske har som regel klinikksjefen. Arbeidsoppgavene er oftest delegert til medisinteknisk avdeling, ev allmenn teknisk avdeling og dialyse-lege/-sykepleier. Ansvarsfordelingen for de ulike deler/prosesser i produksjonen av dialysevann er ikke lik på alle dialyseavdelinger, det er

viktig å ha klart dokumentert hvem som er ansvarlig for hvilken del av produksjonen.

Med klassifiseringen av dialysevæske og substitusjonsvæske som legemiddel følger det relativt omfattende krav om dokumentasjon. Det skal finnes en plan både for vedlikehold og monitorering av produksjonsanlegg og distribusjonssløyfe og for prøvetaking og monitorering av inngående vann og produsert dialysevann. Prøvesvar skal loggføres. Det skal finnes en tiltaksplan for å følge opp prøvesvar som overstiger grenser. Iverksatte tiltak på bakgrunn av prøvesvar skal dokumenteres.

Tilbake til den innledende historien, hvordan gikk det?

Det viste seg: Prøven var riktig, kontroll viste >200 CFU/ml. Altså masse mikrober i dialysevannet. Pasientene klarte seg takket være ultrafilter i dialysemaskinene. Ingen kjørte HDF on line. Vannrenseanlegget hadde ikke gått i varmedesinfeksjon på, ingen vet hvor lenge, uker (månedet)? Det var en ventil som stod åpen slik at vann hele tiden rant ut, rakk ikke å bli opphetet. Det var ingen overvåkning/alarmsfunksjon på anlegget.

Vi leide inn mobile vannrenseanlegg til vi fikk et «nygammelt» stasjonært vannrenseanlegg og en ny distribusjonssløyfe. Og hadde underveis mange møter med allmenteknisk avdeling for å bli enig om og definere hvem som har ansvar for hva.

Jeg vil tro det hadde vært litt enklere om vi hadde hatt på plass alt det som står i den nye «Veileder for tilvirkning og håndtering av hemodialysevæske».

I Trondheim er vi nå godt i gang med å få strukturen med dokumenter og rutiner på plass. På hoveddialysen, selvdialysen og totalt fire satellitter har vi fem stasjonære vannrenseanlegg og ca seks mobile vannrenseanlegg. Vi har regelmessige møter, ca 1-2 ganger per halvår, med avdelingssjef og representanter fra allmenn teknisk avd, medisin teknisk avd og dialysen. Inntil nå har det mest vært rapportering av hvor langt vi kommet i arbeidet med å lage dokumenter og rutiner i tillegg til diskusjoner for å fastslå hvor grensen går mellom ulike ansvarsområden. F eks tar allmenn tekniker stix prøve av forbehandlet vann på St Olav men på noen av satellittene har det ikke vært tatt stix i det hele tatt, fra nå tas det der av dialyse-spl. Fremover blir det forhåpentligvis mest rapportering av at alt løper som vanlig, og i stedet en mulighet å forutse og dermed sjanse å unngå forutsigbare problemer som kan oppstå ved manglende kontroll og vedlikehold.

Veilederen finnes på Helsedirektoratets hjemmeside:

<https://helsedirektoratet.no/Lists/Publikasjoner/Attachments/270/Veileder-for-tilvirkning-og-handtering-av-hemodialyseveske-IS-2214.pdf>

Det ligger også en link på Nyreforeningens side <http://www.nephro.no>.

Pågående medisin student prosjekter:

1. Måling av overhydrering, fett-og muskelmasse hos pasienter med kronisk nyresykdom med bruk av bioimpedance spektroskopi

Prosjektet gjennomføres av medisinstudent Adem Mandzuka med Inger Karin Læg Reid og Maria Radtke som veiledere.

Overhydrering er en vanlig følge av kronisk nyresykdom og er assosiert med utvikling av kardiovaskulær sykdom (1). Ettersom nyrefunksjonen avtar vil regulering av væskebalansen fungere dårligere. Overhydrering vil kunne bidra til hypertensjon, venstreventrikkelhypertrofi og hjertesvikt (2).

Endret kroppsmasse-sammensetning med tap av muskel-og fettmasse er en tilstand som er å finne hos mange med kronisk nyresykdom. Mekanismer som blant annet metabolsk acidose, hormonforstyrrelser, systemisk inflammasjon og aktivering av biokjemiske prosesser fører til økt katabolisme og nedbryting av fett-og muskelmasse, som har vist å gi nedsatt livskvalitet og økt mortalitet og morbiditet. I tillegg har disse pasientene ofte lavt inntak av proteiner, lav fysisk aktivitet og eventuelt diabetes som da øker den ernæringsmessige ubalansen som allerede ligger til grunn (3).

Estimering av vannmengde, fett-og muskelmasse er svært viktig hos pasienter med kronisk nyresvikt. Gode og omfattende studier har blitt gjort på hydreringsstatus og muskel-/fettmasse hos dialysetrengende pasienter. Derimot er det utført relativt få studier på predialytiske pasienter (4-6). Kunnskap om hydreringsgrad og kroppsmasse-sammensetning i denne pasientgruppen er liten, og det er derfor behov for flere nye studier for å kartlegge hva som skjer i utviklingen av kronisk nyresvikt, og eventuelt identifisere risikopasienter.

Overhydrering er vanskelig å måle, kliniske metoder er upresise. Bioimpedance spektroskopi (BiS) er en ikke-invasiv metode som angir grad av overhydrering samt muskel-og fettmasse. Metoden er rask og enkel å utføre, trygg og medfører ingen ubehag hos pasienten. Den koster relativt lite å gjennomføre og er godt validert mot gullstandardmetoder (7).

Hensikt:

Hensikten med oppgaven er å ta i bruk bioimpedancespektroskopi for å måle overhydrering, muskel-og fettmasse hos pasienter med kronisk nyresvikt stadium 2-5 og som ikke er dialysetrengende. Formålet er å sammenligne forskjeller og variasjoner mellom nyresvikt stadium 2-3 versus 4-5.

Spørsmål/hypoteser:

- Er det forskjell i grad av overhydrering mellom nyresvikt stadium 2-3 vs. stadium 4-5?
- Er det forskjell mellom overhydrerte (definert som $> +1,1$ liter i BiS) og euvoleme (definert som $\leq +1,1$ liter i BiS) med henblikk på: blodtrykk, forekomst av ødem, antall blodtrykksmedikamenter og diuretika, forekomst av diabetes og kardiovaskulær sykdom, samt i muskelstyrke, målt ved handgrip strength?

- Er det forskjell i muskelmasse og fettmasse mellom KNS stadium 2-3 og stadium 4-5?

Metode:

Denne studien vil utføres som en tversnittsstudie. Pasientene kommer til avtalt time på nyrepoliklinikken og vil bli rekruttert herfra. Inklusjonskriterier er kronisk nyresvikt stadium 2-5, basert på eGFR.

Eksklusjonskriterier er gjennomgått nyretransplantasjon, pågående dialysebehandling, og nefrotisk syndrom. Pasientene undersøkes med henblikk på ødem, høyde og vekt, blodtrykk, handgrip styrketest med Jamar dynamometer® og til slutt bioimpedance spektroskopi-analyser ved hjelp av Body Composition Monitor fra Fresenius Medical®.

Dynamometeret er et håndholdt apparat som brukes for å teste muskelstyrke i underarmen.

Det brukes ofte som et mål på generell kroppsstyrke.

BiS baserer seg på Ohms lov, som sier at motstand=spenning/strøm. To elektroder festes på unilateral side, en over håndledd og en på foten. En svak vekselstrøm sendes gjennom pasienten fra den ene til den andre elektroden. Ulike væskerom og vevstyper gir forsinkelser mellom spenning og strøm som apparatet da måler og bruker for å beregne motstanden (impedance). Verdiene blir brukt sammen med pasientens kjønn, høyde, vekt og alder som plottes inn for at apparatet skal kunne beregne graden av overhydrering. Forskjellige typer vev gir ulik motstand, som da kan brukes for å måle både ekstra-og intracellulære vannmengder, samt få informasjon om fett-og muskelmasse (8). I tillegg registreres relevante data om kardiovaskulær sykdom, diabetes og medisinbruk.

1. Hung, Szu-Chun - et. al. "Volume overload correlates with cardiovascular risk factors in patients with chronic kidney disease." *Kidney International*, 2013 Sep 11;85: 703-709
2. Ronco, Claudio - et. al. "Volume Overload and Cardiorenal Syndromes." *Congestive Heart Failure*, 2010 July 23;16: Si-Siv
3. Gracia-Iguacel, Carolina - et. al. "Defining protein-energy wasting syndrome in chronic kidney disease: prevalence and clinical implications." *Nefrologia*, 2014 July 14;34(4): 507-519
4. Tsai, Yi-Chun - et. al. "Association of Fluid Overload With Kidney Disease Progression in Advanced CKD: A Prospective Cohort Study." *American Journal of Kidney Diseases*, 2014 Jan;63(1): 68-75 Bellizzi, Vincenzo - et. al. "Early Changes in Bioelectrical Estimates of Body Composition in Chronic Kidney Disease." *Journal of the American Society of Nephrology*, 2006 May;17(5): 1481-1487
5. Caravaca, Francisco - et. al. "Hydration status assessment by multi-frequency bioimpedance in patients with advanced chronic kidney disease." *Nefrologia*, 2011;31(5): 537-544
6. Wabel, Peter - et. al. "Importance of Whole-Body Bioimpedance Spectroscopy for the Management of Fluid Balance." *Blood Purification*, 2009 Jan;27(1): 75-80
7. Sánchez-Iglesias, Andrés - et. al. "The electrical basis of bioimpedance." *Nefrologia*, 2012;32(2): 133-135

8. Sánchez-Iglesias, Andrés - et. al. "The electrical basis of bioimpedance." *Nefrologia*, 2012;32(2): 133-135

2. Treningsindusert rhabdomyolyse

Medisinstudentene som utfører hovedoppgaven er Sindre Tengedal og Eskild Skov Pedersen.

Veiledere er Knut Asbjørn Rise Langlo, Lene Heramb og Maria Radtke.

Det siste året har St. Olavs Hospital hatt en markant økning i innleggelser på grunn av treningsindusert rhabdomyolyse. Man har spekulert i om økt fokus på tilstanden har ført til at flere diagnostiseres, eller om det dreier seg om endrede treningsformer.

Tilstanden rhabdomyolyse er ikke entydig definert i litteraturen, og det er i realiteten en glidende overgang fra fysiologisk muskelskade ved ordinær trening som bidrar til hypertrofi, og over til en patologisk prosess med fare for kompartmentsyndrom og nyresvikt.

Nyresvikten er rapportert å forekomme i 15-50% ved rhabdomyolyse^{1,1}. Nyreskaden forårsakes av økt myoglobinutslipp fra musklaturen. Myoglobin filtreres i motsetning til hemoglobin i glomeruli, og i store mengder fører det til obstruksjon av tubuli med akutt nyresvikt som følge. Tilstanden er vanligvis fullt reversibel, spesielt dersom nyrefunksjonen i utgangspunktet er normal.

Klinisk kjennetegnes rhabdomyolyse av smerter og ødem i muskulaturen, og mørk urin som uttrykk for myoglobinuri. Forhøyet serumnivå av CK brukes til å bekrefte diagnosen, og CK-nivå er ofte betydelig økt, minimum 5 ganger over referansenivå. Det er ingen sikker sammenheng mellom nivået av CK-stigningen og risiko for nyresvikt. Alder, komorbiditet, acidose og dehydrering er derimot faktorer som øker risiko for nyresvikt¹.

Behandlingen av rhabdomyolyse er god hydrering for å holde myoglobin løslig i nyretubuli, samt å forhindre prerenal nyreskade som ofte opptrer samtidig. Det er viktig å komme i gang med behandlingen så tidlig som mulig for å forebygge nyreskade.

Treningsindusert rhabdomyolyse:

Erfaringen ved St. Olavs Hospital er at de som legges inn med treningsindusert rhabdomyolyse er unge, ellers friske personer som uten tilstrekkelig grunnlag har gjennomført svært tøff trening av ulikt slag, gjerne på treningssenter. Treningen består gjerne av svært mange repetisjoner og ofte eksentrisk muskelarbeid. Gruppedynamikk eller personlig trener har bidratt til at økten ble ekstra hard.

Pasientene har blitt behandlet med store mengder i.v. væske etter prosedyre. Til tross for svært høye CK-verdier, har vi kun unntaksvis sett påvirket nyrefunksjon. Hvorvidt dette skyldes behandlingen, eller at pasientene i utgangspunktet er friskere enn de som legges inn med rhabdomyolyse av annen årsak, er ikke avklart.

Det er relativt få publikasjoner på treningsindusert rhabdomyolyse, men observasjoner og studier som er publisert, har rapportert hyppig forekomst av høye CK-nivå i området 10-20 ganger øvre referanseområde,

med maksimalt CK-nivå dag 4, men med svært få tilfeller av nyresvikt^{1,1,1}.

Studiene som er publisert er stort sett gjort ved moderat intensitet (nedoverbakk løping på tredemølle) eller ved ekstreme belastninger (ultramaron eller triatlon)^{1,1}. Dette reflekterer i liten grad de pasientene vi har sett.

Noen "cut-off" nivå hvorunder CK-nivå ansees som fysiologisk etter trening er altså ikke definert. Den kliniske utfordringen er derfor å identifisere hvem som skal behandles, og hvor intensivt og hvor lenge man skal væskebehandle disse pasientene.

Vi ønsker å undersøke hvor utbredt CK-stigning og rhabdomyolyse er hos friske forsøkspersoner etter en konvensjonell hard styrketreningsøkt på treningssenter. Vi har derfor igangsatt en hovedoppgave for medisinstudenter. Planen er å rekruttere 30 friske medisinstudenter til deltagelse i en hard treningsøkt i sal, ledet av en personlig trener. Umiddelbart før, og 4 dager etter trening måles CK og urinstix, samt kreatinin. Personer som får kreatinstigning følges og behandles etter prosedyre.

Dersom mange utvikler subklinisk rhabdomyolyse etter en slik treningsøkt, kan det gi en pekepinn om at god peroral hydrering utenom sykehus kan være tilstrekkelig for en del av disse pasientene

¹ Melli G, Chaudhry V, Cornblath DR, Medicine (Baltimore). 2005;84(6):377.

¹ Veenstra J, Smit WM, Krediet RT, Arisz L, Nephrol Dial Transplant. 1994;9(6):637.

¹ Wilhelm-Leen ER, Winkelmayr WC, JAMA Intern Med. 2013 Oct;173(19):1828-9.

¹ Rogers MA. Med Sci Sports Exerc. 1985;17:679-82.

¹ Clarkson et al. Med Sci Sports Exerc. 2006;38:623-627.

¹ Lee G, R I Med J. 2014 Nov 3;97(11):22-4.

¹ Chlíbková D. J Int Soc Sports Nutr. 2015 Jun 25;12:29.

¹ Wichardt E, Eur J Appl Physiol. 2011 Jul;111(7):1541-4.

Arginin, dimetylert arginin og homoarginin hos friske og syke

- En prospektiv studie av kardiovaskulær risiko hos pasienter med kronisk nyresykdom

Gunhild Garmo Hov

Normal produksjon av nitrogenoksid (NO) er nødvendig for flere viktige funksjoner knyttet til hjerte-karsystemet. Eksempler på slike funksjoner er regulering av vasodilatasjon og plateaggregering. Forstyrrelser i produksjonen av NO kan øke risikoen for aterosklerose og kardiovaskulære hendelser. Endringer i plasmakonsentrasjonen av arginin, dimetylert arginin og homoarginin kan ha effekter som påvirker produksjonen av NO på ulike måter fordi de virker som substrat eller hemmere.

Pasienter med kronisk nyresykdom har økt kardiovaskulær risiko. Man tenker seg at forstyrrelser i omsetningen av NO kan være en av mekanismene bak denne økte risikoen.

I dette arbeidet har vi etablert en analysemetode for måling av arginin, asymmetrisk og symmetrisk dimetylert arginin (ADMA og SDMA) og homoarginin, og etablert referanseområder i en blodgiverpopulasjon [1]. Vi har også studert om referanseverdiene er forskjellige avhengig av kjønn, alder og nyrefunksjon. Vi har videre studert hvilke kliniske og biokjemiske faktorer som er assosiert med disse markørene hos pasienter med kronisk nyresykdom [2], og til slutt undersøkt om markørene kan bidra med informasjon når man skal vurdere risiko for kardiovaskulære hendelser hos slike pasienter [3].

Vi fant at plasmakonsentrasjonen av arginin og ADMA endret seg med alderen hos friske kvinner, men ikke hos friske menn. Pasienter med kronisk nyresykdom hadde høyere plasmakonsentrasjon av ADMA og SDMA, men lavere plasmakonsentrasjon av arginin og homoarginin sammenlignet med friske. De hadde også lavere arginin/ADMA ratio. I multivariable regresjonsmodeller fant vi at nyrefunksjon kunne predikere plasmakonsentrasjon av ADMA, mens kjønn, nyrefunksjon, røyking og medikamenter kunne predikere arginin/ADMA ratio hos pasienter med kronisk nyresykdom.

Ved bruk av overlevelsesanalyser fant vi at økt arginin/ADMA ratio var assosiert med redusert kardiovaskulær risiko, mens økt plasmakonsentrasjon av ADMA og homoarginin var assosiert med økt kardiovaskulær risiko hos de samme pasientene.

Resultatene i dette arbeidet styrker teorien om at det finnes viktige sammenhenger mellom faktorer som er involvert i omsetningen av NO og kardiovaskulær risiko hos pasienter med kronisk nyresykdom. Det bør letes videre etter kausale sammenhenger og eventuelle behandlingsmessige angrepspunkt i fremtiden.

Referanser:

1. Hov GG, Sagen E, Bigonah A, Asberg A. Health-associated reference values for arginine, asymmetric dimethylarginine (adma) and symmetric dimethylarginine (sdma) measured with high-performance liquid chromatography. *Scand J Clin Lab Invest.* 2007;67:868-76.
2. Hov GG, Sagen E, Hatlen G, Bigonah A, Asberg A, Aasarod K. Arginine/asymmetric dimethylarginine ratio and cardiovascular risk factors in patients with predialytic chronic kidney disease. *Clin Biochem.* 2011;44:642-6.
3. Hov GG, Aasarod KI, Sagen E, Asberg A. Arginine, dimethylated arginine and homoarginine in relation to cardiovascular risk in patients with moderate chronic kidney disease. *Clin Biochem.* 2015.

Renal denervering mot resistent hypertensjon ved St. Olavs Hospital

Knut Asbjørn Langlo, Stein Hallan og Knut Aasarød

Pasienter med resistent hypertensjon utgjør i studier opptil 30 % av pasienter med hypertensjon, og er definert som blodtrykk som ikke når behandlingsmålet til tross for optimal behandling med tre antihypertensive medikamenter, inkludert et diuretikumⁱ. Hos disse pasientene er det oftere sekundær hypertensjon. Compliance ofte et problem i denne pasientgruppen. For pasienter uten compliance-problemer og der sekundær hypertensjon er utelukket, har man tenkt at denervering av det sympatiske nervesystemets forbindelse til nyrene kan bedre kontrollen av blodtrykket, delvis ved å hemme efferente fibre og sympatikus-mediert renin-frigjøring, delvis ved å blokkere afferente fibre og økt sympatisk tonus til

hjerne og motstandskar. Dyrestudier og pilotundersøkelser^{ii, iii} har vist til dels stort fall i blodtrykk ved denne behandlingen. På 30-tallet ble denerveringen gjort kirurgisk, men dette var et stort inngrep med fare for komplikasjoner, og introduksjonen av effektive blodtrykksmedikamenter tok over behandlingen. Etter innføringen av en langt mindre invasiv endovaskulær prosedyre, har behandlingsalternativet gjenoppstått for pasienter med resistent hypertensjon.

Ved St. Olavs Hospital ble det i 2012 etablert et samarbeid mellom Nyreavdelingen, Klinikk for hjertemedisin og Radiologisk avdeling mtp å etablere renal denervering som metode ved avdelingen. Vi valgte å gå inn i et

produsentstyrt studie fra St. Jude, der vi har anvendt deres multi-elektrode system. Protokollen fra St. Jude har fokusert på sikkerhet og langtidseffekt av renal denervering. I tillegg til blodtrykksmålinger (kontor og 24-timers) undersøkes kreatinin, albuminuri og blodsukker. Det gjøres livskvalitetsundersøkelse hos pasientene ved hjelp av spørreskjema. I tillegg gjennomføres gjentatte billedundersøkelser for å avdekke endringer i kar-anatomi etter prosedyren. Oppfølgingstiden er 5 år. I tillegg til protokollen fra St. Jude har røntgenavdelingen gjennomført en MR-protokoll med måling av pulsølgehastighet i aorta, og MR cor sammenholdt med ecco cor for å se om disse parameterne påvirkes av denerveringen.

Fra april 2013 startet vi med 3 pilot-pasienter etterfulgt av 7 studiepasienter. 12 henviste pasienter er av ulike årsaker ekskludert. I

studieprotokollen inkluderte både pasienter med resistent blodtrykkssykdom og pasienter med medikamentintoleranser. Et nytt behandlingsalternativ for denne pasientgruppen har vært etterlenget.

Fra nyttår 2014 kom det rykter, senere bekreftelser om manglende effekt av renal denervering i det randomiserte studiet Simplicity 3^{iv}. Dermed stoppet vi inklusjon av nye pasienter. Dersom renal denervering skal få en plass i behandlingen, mener vi det kreves nye randomiserte studier. Det er mulig at denervering kan ha effekt hos enkelte pasienter, men man trenger flere og bedre kriterier for seleksjon av pasienter enn dagens definisjon på resistent hypertensjon. Inntil nye data foreligger behandles også resistent hypertensjon medikamentelt ved St. Olavs Hospital.

ⁱ Calhoun DA et. al. Hypertension. 2008;51(6):1403.

ⁱⁱ Symplicity HTN-2 Investigators. Lancet. 2010 Dec 4;376(9756):1903-9.

ⁱⁱⁱ Krum H et. al. Lancet. 2014 Feb 15;383(9917):622-9.

^{iv} Bhatt DL et. al. N Engl J Med. 2014 Apr 10;370(15):1393-401.