

# Nefrologisk forum

Mars 2005

Årgang 11, no 1

## Formannsnytt

*"formen på samarbeidsmøtet til høsten vil bli endret. Vi planlegger et spennende to-dagers-møte 17. og 18. november; sett av dagene"*

*"Nordiske Nyredager er foreningens faglige høydepunkt dette året, eller "vårens vakreste eventyr", og vi er klare! Jeg gleder meg til å møte dere i Bergen!"*

Etter en mørk vinter med lite snø og vonde katastrofer merkes det ekstra godt at lyset er tilbake. Selv om 2004 var et godt arbeidsår for foreningen, har vi i styret tro på at 2005 skal bli enda bedre! Og det til tross for at nye avtaler mellom legeföreningen og legemiddelindustrien medfører noen endringer vi vil merke også i foreningen. Vi har opprettet et "stipendfond" hvor foreningens styre utgjør fondsstyret, og har fått gledelig respons fra industrien. Benytt hjemmesiden for opplysninger om stipendene, årets stipendutdeling vil finne sted i forbindelse med samarbeidsmøtet til høsten. Det ser nå ut til at formen på samarbeidsmøtet til høsten vil bli endret. Vi planlegger et spennende to-dagersmøte 17. og 18. november, en kvalitetsdag (med samarbeid) og et samarbeidsmøte (med kvalitet). Årsmøtet planlegges avholdt den første av dagene (17. november). Sett av dagene!

Ordningen med rullerende ansvar for innholdet i Forum har vært en suksess. Denne gang er det Rikshospitalet som har ansvaret for en rekke fine innlegg! Neste nummer kommer i september, og da er det Haukeland Universitetssykehus som har stafettpinne.

Prognosene tilsier en betydelig økning av antall eldre dialysepasienter de neste 5 årene. Våre argumenter om økt ressurstilgang og flere nefrologstillinger må løftes opp til relevante beslutningsmyndigheter lokalt og nasjonalt, styret jobber aktivt med dette. Lokalt må alle bidra med sin skjerv! Fra 2006 er det foretakene selv som oppretter nye stillinger, uavhengig av

Nasjonalt Råd. Dette er foreningens viktigste satsningsområde.

Nordiske Nyredager er foreningens faglige høydepunkt dette året, eller "vårens vakreste eventyr", og vi er klare! Jeg gleder meg til å møte dere i Bergen!

Einar Svarstad

Inne bladet	Side
Redaktørens spalter	2
Øyelletx ved diabetes	3
NILS- studien	5
Polyomavirus etter nyretx	7
Trinnvis behandling av posttx diabetes	9
Posttx diabetes og risiko for hjerteinfarkt og kardiell død	10
CMV hos nyretransplanterte	11
Rapport fra ISN møte i Amsterdam 13-14/11-04	13
Doktoravhandling, Ståle Sund	16
Doktoravhandling Bjørn Egil Vikse	18
Doktoravhandling Rolf Espen Falk Christiansen	20
Referat fra styremøte NNF	21
Informasjon om veiledergruppen	24
Kursinvasjon	25
Referat fra årsmøtet NNF	26

# Redaktørens spalter

Nefrologisk forum:

Redaksjonen for dette nummer 1/2005 er avsluttet 8/3-05

Medlemsblad for norsk nyremedisinsk forening

Opplag 250 eksemplarer

Redaktør

Egil Hagen

Sørlandet Sykehus  
Arendal

4809 Arendal

e-mail:

[egil.hagen@sshf.no](mailto:egil.hagen@sshf.no)

I redaksjonen

Einar Svarstad

Karsten Midtvedt

Solveig Sæta

Markus Rumpfelt

Anders Hartmann

Velkommen til det første nummer av Nefrologisk Forum i 2005.

Denne gangen er det Rikshospitalet som har hatt ansvaret for å sende faglige bidrag. Det har kommet flere interessante innlegg.

Trond Jenssen gir en oppdatering vedrørende øyelletransplantasjon. Dette er en behandling som sannsynligvis vil få økende betydning i fremtiden.

Anders Hartmann informerer om NILS-studen der man undersøker effekten av å fjerne enten Sandimmun eller Cell Cept mer enn 1 år etter transplantasjon.

Karsten Midtvedt informerer om polyomavirus, et virus de fleste av oss nok har vært lite oppmerksom på.

Jøran Hjelmesæt har bidratt med to innlegg. I det første har han en modell for trinnvis behandling av post transplantasjons diabetes og diabetes II etter nyretransplantasjon. Det er viktig å ha klare og enkle regimer for å oppnå effektiv behandling. Hjelmesæt kommer også med interessante data vedrørende kardiovaskulær sykdom assosiert med post-transplantasjonsdiabetes.

Solbjørg Sagedal har bidratt med et innholdsrikt innlegg om CMV infeksjon og sykdom etter nyretransplantasjon. Bidraget er hovedsakelig basert på hennes doktorarbeid.

Knut Aasarød og Harald Bergrem har deltatt på et ISN møte i Amsterdam i november 2004. Hovedtema for møtet var å diskutere de store helseproblemer spesielt den rike del av verden står ovenfor når det gjelder å møte et stadig økende antall nyresviktpasienter. Dette er et problem som har åpenbare konsekvenser for norsk nefrologi. NNF ser det som en hovedsatsning å bidra til at nefrologien får resurser til å møte stadig flere nyresyke pasienter.

Nefrologisk Forum ønsker å ære de i vårt miljø som tar doktorgrad. Det er

med stor glede vi trykker sammendrag fra hele tre ferske avhandlinger. Tusen takk og hjertelige gratulasjoner til Ståle Sund, Bjørn Egil Vikse og Rolf Espen Falk Christiansen.

På grunn av de nye reglene for samhandling mellom leger og legemiddelindustri er det ikke lenger mulig at Nefrologisk Forum kan trykkes og distribueres av MSD (Norge) AS. Dette faktum kom litt brått på redaksjonen. Utsendelsen av dette Forum ble derfor litt uortodoks, men vi håper å få en mer profesjonell form på det neste gang. Redaksjonen ønsker uansett å rette en stor takk til MSD for det arbeid de har gjort for oss gjennom mange år.

Vi ser nå frem til Nordiske Nyredager i Bergen og ønsker arrangementskomiteen lykke til.

Neste nummer av Nefrologisk Forum kommer til høsten. Det er da Haukeland Sykehus som har ansvaret for de faglige bidrag som må være meg i hende innen 15/9-05.

Egil Hagen

# Øycelletransplantasjon ved diabetes

Overlege Trond G. Jenssen, Nyreseksjonen, med. avd. Rikshospitalet

## Bakgrunn

Transplantasjon av pancreasgraft til personer med insulinkrevende diabetes vært utført har i Norge siden 1983. De aller fleste av disse operasjonene ble gjennomført som kombinerte nyre-pancreas-transplantasjoner hos personer med diabetes og uremi. Selv om sluttresultatet ofte er bra for pasienten, er operasjonen be-  
heftet med en stor grad av morbiditet. Fra et fysiologisk synspunkt utgjør de Langerhanske øycellene bare 1-2% av cellemassen i en normal pancreas. Dette innebærer at 98% av vevet man overfører er unødvendig for glukose-regulering, og disponerer i verste fall for re-  
jeksjoner.

Internasjonalt har man de siste 30 år forsøkt å transplantere isolerte humane øyceller. Resultatene har imidlertid vært nedslående siden færre enn 10% av de transplanterte pasientene var insulinfrie etter ett år. Den såkalte Edmon-  
ton-protokollen, som ble publisert i 2000, postulerte at man måtte redusere den diabetogene belastningen i immunsuppresjonen, og sam-  
tidig gi flere øyceller enn tidligere for at pasientene skulle bli insulinfrie. Man lanserte såle-  
des en steriodfri immunsuppresjons-protokoll hvor pasientene fikk Prograf, Rapamune og IL-  
2 receptorantagonisten Zenapax. Moduleringer av denne protokollen ble etter dette an-  
vendt i hele verden. Samtidig satset man på å utføre opptil 3-4 overføringer av øyceller pr. pasient for at pasienten skulle bli insulinuavhengig.

I det skandinaviske øycellesamarbeidet avslut-  
ter man i disse dager en forskningsprosjekt som har anvendt nettopp denne protokollen. Norge, Sverige, Danmark og Finland deltar i samarbeidet. De fleste pasientene er rekrut-  
tert fra de to førstnevnte landene. Nekro pancreasgraft prepareres ved øycellelaboratoriet, Universitetet i Uppsala. Cellene overføres deretter til pasienten ved hjelp av en ultralyd-  
veiledet transhepatisk instikksteknikk i vena porta. Øycellene fester seg i leverens sinusoider, og kapillariseres sannsynligvis innen 2-3 uker. Dette har vært en "safety og feasibility" studie, for å se om prosedyren er gjennomfø-  
rbar hos oss. Derfor har man til nå kun rekrut-  
tert pasienter som allerede er immunsuppri-  
merte, det vil si personer med type 1 diabetes og fungerende nyregraft. I det nordiske samar-  
beidet har man til nå overført celler til i alt 25

personer, halvparten er blitt insulinuavhengige, de andre har fått forbedret sin glukosekontroll med reduserte insulindoser. I Norge har vi til nå transplantert 7 personer med øyceller, 5 av disse har avsluttet behandlingen. Hver person er transplantert 2-4 ganger med øyceller. Ett år etter transplantasjonen var 3 personer insulinuavhengige, de to andre personene hadde redusert sin insulinbehandling med 80-90% og var normoglykemiske med én injeksjon av Lantus/ døgn. Vår første pasient, som startet øy-  
celleoverføringene høsten 2001, er fortsatt insulinuavhengig 3 år etterpå. De to siste pasientene venter på å avslutte behandlingsserien. Vi har ikke hatt alvorlige komplikasjoner i forbindelse med inngrepene, ved tre tilfeller har det vært nødvendig med blodtransfusjon på grunn av forbigående blødning i stikk-kanalen. Gjennomsnittlig hospitaliseringstid har vært 2 døgn ved hver celleoverføring.

## Begrensinger

Til nå har isolering av øyceller utelukkende vært utført ved Universitetet i Uppsala. Antallet pasienter som transplanteres på denne måten, er nå så stort at laboratoriet i Uppsala trenger avlastning i et skandinavisk vaksamar-  
beid. Et slikt laboratorium er nå under etablering ved ex vivo-laboratoriet på Rikshospitalet. Dette utviklingsarbeidet ledes av overlegene Aksel Foss, Transplantasjonskirurgisk avdeling, og Jan Brinchmann, IMMI. Vi regner med at laboratoriet leverer viable øyceller for transplantsjon i løpet av 2005. Et doktorgrads-  
prosjekt ved cand.med. Bjarte Fosby, Transplantasjonkirurgisk avdeling, vil også utgå fra dette laboratoriet.

Isolasjonsteknikken for øycellene har bedret seg over de siste 2-3 årene, slik at vi nå genererer ca 600.000 øyekvivalenter per pancreas, mens situasjonen for 3 år siden var bare halvparten av denne gevinsten. Normalt har en pancreas mer enn 1.000.000 Langerhanske øyer. Med den nåværende isoleringsteknikken burde pasienten kunne bli insulinuavhengig bare med én øycelleoverføring (1:1 ratio graft:pasient). Hovedproblemet nå ligger sannsynligvis et annet sted: Vi retter nå fokuset mot celletap i forbindelse med selve overføringen av cellene til pasienten. Etter hvert har vi lært at øycellene i cellemembranen bærer

*"I det nordiske samarbeidet har man til nå overført celler til i alt 25 personer, halvparten er blitt insulinuavhengige, de andre har fått forbedret sin glukosekontroll med reduserte insulindoser."*

*"I tillegg vil man åpne for at også personer med velfungerende native nyrer, men med svært vanskelig regulerbar type I diabetes, vil kunne inkluderes i protokollen."*

den såkalte Tissue Factor (TF), som initierer en inflammasjonreaksjon med komplementaktivering og leukocytinfiltrasjon i øyene innen minutter (Instant Blood-Mediated Inflammatory Reaction). Halvparten av øycellene destrueres før de implanteres i leverens sinusoider.

### **Ny protokoll**

Vår neste transplantasjonsprotokoll, som fortsatt er forskningsbasert, vil utprøve teknikker for å hemme eller oppheve IBMIR. Dette innebærer at noen pasienter vil behandles med lavmolekylært dextransulfat i forbindelse med øycelleoverføringen. Dette bremser eller opphever aktiveringen av komplementkaskaden og også IBMIR. Det immunosuppressive regimet vil ikke bli så fastlåst hva angår medikamentvalg, idet Rapamune kan erstattes med Cell-cept, som vil være mer likt vår immunosuppresjonsprotokoll for øvrig. I tillegg vil man åpne for at også personer med velfungerende native nyrer, men med svært vanskelig regulerbar type I diabetes, vil kunne inkluderes i protokollen. Dermed inkluderer man også personer som fra tidligere ikke er eksponert for immunosuppresjon, men som har en diabetes-sykdom av nærmest livstruende karakter. Personer i alderen 18-60 år vil kunne inkluderes i denne behandlingsserien, som vi forventer vil starte opp i løpet av høsten 2005.

# NILS—studien

Overlege Anders Hartmann, Nyreseksjonen, med. avd Rikshospitalet

*"NILS-studien er en undersøkelse som går ut på å studere effekten av å fjerne enten Sandimmun Neoral<sup>R</sup> eller CellCept<sup>R</sup> mer enn ett år etter nyretransplantasjon."*

*"Pasienter som har brukt CellCept<sup>R</sup> og Sandimmun Neoral<sup>R</sup> helt siden nyretransplantasjonen og har en stabil kreatinin under 300 kan inkluderes i undersøkelsen."*

*Styringsgruppen for NILS-studien består av:*

*Anders Hartmann, Aud Høieggren, Torbjørn Leivestad, Rudiger Ganss, Terje Apeland, Cecilia Montgomery Øien, Bjørn Odvar Eriksen.*

NILS-studien (Norwegian Immunosuppression Lowering Study) er en undersøkelse som går ut på å studere effekten av å fjerne enten Sandimmun Neoral<sup>R</sup> eller CellCept<sup>R</sup> mer enn ett år etter nyretransplantasjon.

## Bakgrunn for studien

Vi vet at det er en risiko ved å bruke for mange eller for sterke immundempende midler. Dette er forbundet med overhyppighet av infeksjoner, kreftsykdom og hudforandringer. Fra 1983 har vi i Norge brukt immunsuppresjon basert på Sandimmun Neoral<sup>R</sup> sammen med prednisolon og tidligere også azathioprin til de fleste pasientene. I et par års tid brukte vi basiliximab som induksjonsbehandling og pasientene ble da videre kun behandlet med Sandimmun neoral<sup>R</sup> og prednisolon. De siste årene har vi brukt et mer kraftig regime med CellCept<sup>R</sup>, i tillegg til ciklosporin og prednisolon. Dette gir lavere forekomst av akutte rejeksjoner det første året etter nyretransplantasjonen. På lang sikt er det imidlertid grunn til å tro at mange får for kraftig behandling ved å fortsette med denne "trippelbehandlingen. Det er derfor ønskelig å redusere immunsuppresjonen ved å ta bort enten Sandimmun Neoral<sup>R</sup> eller CellCept<sup>R</sup>. NILS-studien går ut på å gjøre dette på en betryggende måte samtidig som det gjøres planlagt og systematisk slik at vi etter hvert kan få informasjon om hva som er mest gunstig for nyretransplantatfunksjonen på lang sikt. Et alternativ vil jo kunne være å seponere prednisolon eller redusere CellCept dosen men styringsgruppen gikk i mot dette fordi begge disse endringer er forbundet med betydelig risiko for rejeksjon. Det har vært et uttrykt ønske fra nefrologene å redusere medikasjonen ett år etter transplantasjonen. Hvis man skal gjøre det er NILS trolig den beste måten dette kan gjøres på.

## Pasienter som kan inkluderes

Pasienter som har brukt CellCept<sup>R</sup> og Sandimmun Neoral<sup>R</sup> helt siden nyretransplantasjonen

og har en stabil kreatinin under 300 kan inkluderes i undersøkelsen. Steroidresistent avstøtning, mer enn to rejeksjonsepisoder og PRA før transplantasjonen er eksklusjonskriterier

## Hvem kan inkludere pasienter

Foreløpig er det noen sykehus som inkluderer pasienter. Det gjelder Rikshospitalet, Ullevål sykehus, Akershus Universitetssykehus, Buskerud sykehus i Drammen, sykehuset Lillehammer, Rogaland sykehus i Stavanger, Haukeland sykehus, St Olavs Hospital, Universitetssykehuset i Nord-Norge, Telemark sykehus i Skien, Vestfold sykehus i Tønsberg og sykehuset Innlandet i Elverum. Det er imidlertid mulig for flere sykehus å delta i dette prosjektet, det vil vi komme tilbake til i løpet av våren.

Pasienter som kan delta randomiseres ved faks (223073865) eller telefon (23073544) til nyrefysiologisk laboratorium på Rikshospitalet. De randomiseres til seponering av CellCept<sup>R</sup> (A) eller Sandimmun neoral<sup>R</sup> (B), og de stratifiseres i to grupper, med eller uten tidligere rejeksjon. Dette skjer hvor man har randomiseringskonvolutter. Randomisering kan man også hvis ønskelig gjøre over telefon til nyrelabben. Det blir ved inklusjon også utlevert et spørreskjema vedrørende livskvalitet og det blir tatt noen ekstra blodprøver.

## Seponeringsfasen

Dosen av CellCept eller Sandimmun neoral vil bli trappet ned og fjernet over en 4 ukers periode med kontroll også etter 6 uker og det blir lagt inn ekstra kontroller med blodprøver på hvert step som sikkerhet i forbindelse med dette. Pasienter som får mer en

20% stigning i kreatinin eller mer henvises til RH og vil bli mottatt til us og biopsi innen ett døgn. Enkle nøkkeldata samles inn det første året og kalkulert GFR ved ett år er primært endepunkt..

*"Inntil nå har undersøkelsen bare foregått ved Universitetssykehusene og Sykehuset i Stavanger men flere sentre inngår stadig"*

*"Vi har nå gjort det enklere å delta i denne undersøkelsen og mange av dere kan nå inkludere pasienter på deres sentra "*

#### **Erfaringene hittil**

Inntil nå har undersøkelsen bare foregått ved Universitetssykehusene og Sykehuset i Stavanger men flere sentre inngår stadig. Tretti pasienter har inngått i undersøkelsen og av disse har seks blitt undersøkt på grunn av stigning i kreatinin, men bare tre pasienter har hatt avstøtning (10%), disse brukte da CellCept<sup>R</sup> og prednisolon. Rejeksjonsraten har vært like lav som forventet). Den ene pasienten hadde misforstått doseringen av CellCept<sup>R</sup> og brukte kun 500mg 2 ggr.dgl.sammen med Pednisolon. Begge pasientene fikk behandling med steroider og ATG og gikk tilbake til trippelbehandling. En av pasientene hadde en ureterstenose som årsak til kreatininstigningen og ble behandlet for dette. De øvrige som har hatt kreatininstigning bløe biopsert- det ble ikke funnet noen årsak og kreatinin falt tilbake spontant i disse tilfellene. I alt .29 av 31 pasienter har kunnet slutte med enten CellCept<sup>R</sup> eller Sandimmun Neoral<sup>R</sup>.

Undersøkelsene som gjøres i studien er som nevnt enkle, men innebærer noen ekstra kontroller. Vi har opprinnelig planlagt å fortsette med undersøkelsen inntil vi har fått erfaring med over 200 pasienter. Styringsgruppen vil vurdere videre fremdrift i løpet av våren. Vi har nå gjort det enklere å delta i denne undersøkelsen og mange av dere kan nå inkludere pasienter på deres sentra og de som ikke har mulighet kan eventuelt avtale oppstart på et samarbeidende senter etter avtale. Rikshospitalet kan også igangsette prosessen på pasienter dersom dette er ønskelig.

# Polyomavirus etter nyre-tx

Overlege Karsten Midtvedt, Nyreseksjonen, med. avd. Rikshospitalet

## Innledning

Viral nefropati med polyomavirus etter nyretransplantasjon er et økende og alvorlig problem. Polyomavirus tilhører papovirus familien (40-55 nm i diameter). Det er spesielt BK virus (BK er etter initialene til den pasienten hvor man først fant viruset) som skaper problemer for nyretransplanterte. Sykdommen ble først beskrevet for over 25 år siden men det er først de siste 5-8 årene det har vært fokus på BK nefropati (BKN) hos nyretransplanterte.

## Risikopasienter

Pasienter som bruker Prograf<sup>®</sup> (tacrolimus) i kombinasjon med CellCept<sup>®</sup> (mykofenolatmofetil) er i følge litteraturen spesielt utsatt for å utvikle BKN. Pasienter med mange rejeksjoner (kraftig immun-suppresjon) er også risiko utsatt uavhengig av basis immunsuppresjon. Det er foreløpig for tidlig/for lite data til å kunne uttale seg om pasienter på sirolimus (Rapamune<sup>®</sup>) eller everolimus (Certican<sup>®</sup>) har noen økt risiko for utvikling av BKN.

## Årsak

Det er ikke sikkert hvorfor noen nyretransplanterte utvikler BKN og andre ikke.

Det har vært hevdet at det kreves en "two-hit reactivation";

"Hit one": Store doser immunosuppresivea over lang tid stimulerer til polyomavirus-replikasjon. Høye doser tacrolimus (trough over 8 ng/ml) eller mykophenolate mofetil øker odds ratioen betraktelig for utvikling av BKN.

"Hit two": Da det bare er 2-7% som utvikler BKN ser det ut til at det må være en tilleggsfaktor. Tubulær skade (f.eks. ved rejeksjon/oppadstigende infeksjon) ser ut til å være en viktig tilleggsfaktor.

## Diagnose

En sikker diagnose av BK nefropati kan bare stilles med en nyretransplantatbiopsi. Patologen kan få mistanke om polyomavirusinfeksjon ved lysmikroskopisk undersøkelse, men positiv immunhistokjemisk (evnt in-situ hybridisering/EM) undersøkelse er nødvendig for å stille diagnosen BKN. Alle andre tester (decoy celler i urin/urin PCR eller plasma PCR) er bare diagnostiske hjelpemidler men gir alene ingen sikker diagnose.

Negativ PCR i blod vil i praksis utelukke diagnosen BKN.

## Når skal man tenke på polyomavirus

Det er beskrevet at BKN utvikling oftest skjer ca 10-12 mnd etter nyretransplantasjon (range 2-60 mnd).

Man kan tenke seg følgende tilnærming til risikopasienter;

- Urin mikroskopi for å se etter såkalte decoy celler
- Kvantitativ polyoma PCR undersøkelse av urin (morgenurin uten tilsetning)
- Blodprøve (5 ml EDTA) for å få utført kvantitativ polyoma PCR
- Ved negative svar har pasienten ikke BKN.
- Ved lave titer i urin (under 1.000.000 virus DNA kopier/ml) er sannsynligheten for utvikling av BKN veldig liten. Positiv urin PCR alene har neppe klinisk betydning. Prøven bør imidlertid gjentas men dette har ingen hast.
- Ved lave titre i urin og lave titre i blod (under 10.000 kopier/ml i blod) har man oftest også tid til å avvente men nye prøver bør taes i løpet av 1-2 mnd.
- Ved høye titre (over 1.000.000 kopier/ml i urin og/eller over 10.000 kopier/ml i plasma) har man diagnosen sannsynlig BKN (selv med normal skreat) og man bør absolutt vurdere indikasjon for transplantatbiopsi.
- Ved økende antall kopier/ml (urin /blod) eller samtidig haematURI (ny- oppstått) og samtidig

*"Viral nefropati med polyomavirus etter nyretransplantasjon er et økende og alvorlig problem"*

*"Det er beskrevet at BKN utvikling oftest skjer ca 10-12 mnd etter nyretransplantasjon."*

stigende s-kreat bør pasienten raskt henvises til Rikshospitalet for transplantatbiopsi med klinisk mistanke om BKN.

Hvor ofte skal man ta prøve?

Det finnes ingen absolutt regel men alle risikopasienter bør ta en urin og blodprøve 6-12 mnd etter transplantasjon.

Hvis disse er negativ er det ikke grunn til å ta ny prøver så sant ikke klinikken forandrer seg.

- Ved positiv urin funn alene anbefales ny prøve i løpet av 6 mnd.

- Ved positiv urin og blod men med lave titre anbefales ny prøve i løpet av 1-2 mnd.

- Ved tilfeldig påvist høye titre i urin og blod hos pasient med stabil s-kreat bør nye prøver taes i løpet av 2-4 uker sammen med ny s-kreatinin og man får vurdere henvisning til RH for transplantatbiopsi.

- Ved høye titre og samtidig stigende s-kreatinin bør pasienten diskuteres med nefrolog på RH og resten av utredningen kan da oftest skje ved RH.

#### Behandling av påvist BKN

Reduksjon av basis immunsuppresjon. Oftest prøver man i Norge primært å seponere/reducere mykofenolatmofetil i tillegg til at takrolimuskonsentrasjonen legges lavt (individuell vurdering). Det kan også vurderes om pasienten skal behandles med Cidofovir i.v. (Vistide<sup>®</sup>) i lave doser. Det er også kommet enkelte kasuistikker der man har prøvd leflunomid (Arava<sup>®</sup>) som del av behandlingen.

Den viktigste behandling er sannsynligvis tidlig deteksjon med mulighet for å redusere basis immunsuppresjon før pasienten utvikler BKN. Har man først utviklet BKN er det over 50% av pasientene som mister nyren.

Det er noen rapporter på pasienter som blir re-transplantert etter tap av nyregraft i BKN. Dette har stort sett vært vellyk-

ket. Forutsetningen er nok at det er lave titre før re-tx. Vi har re-transplantert en pasient for 9 mnd siden med kjent BKN og det er så langt ingen tegn til BKN på nytt (titre i urin og blod er stadig negative).

*"alle risikopasienter bør ta en urin og blodprøve 6-12 mnd etter transplantasjon"*

*"Ved høye titre og samtidig stigende s-kreatinin bør pasienten diskuteres med nefrolog på RH og resten av utredningen kan da oftest skje ved RH."*



## Forslag til enkel trinnvis behandling av type 2 diabetes og posttransplantasjonsdiabetes etter nyretransplantasjon

Post doc stipendiat Jøran Hjelemsæt, Nyreseksjonen, med.avd. Rikshospitalet

*"Seponering av prednisolon 5 mg /dag gir ingen sikker blodsukkersenkende effekt, men øker risikoen for avstøtning"*

*"Glipizid (Mindiab®) anbefales som førstevalg hos nyretransplanterte pasienter med type 2 diabetes eller posttransplantasjonsdiabetes"*

### Innledning

Type 2 diabetes og posttransplantasjonsdiabetes har liknende patogenese (kombinasjon av relativ insulinmangel og inulinresistens). Behandlingsprinsippene er derfor de samme (se nedenfor). Klinisk skjønn er naturligvis viktig, og hver pasient bør vurderes individuelt. Samtidig behandling med immun-dempende medikamenter og redusert nyrefunksjon reduserer våre valgmuligheter blant eksisterende blodsukkersenkende medikamenter.

Det er ingenting i veien for å "hoppe over" et eller flere trinn. Likevel anbefales trinn 1 for de aller fleste.

### Trinn 1. Livsstilsendring

Reduksjon av eventuell overvekt og økt fysisk aktivitet bedrer insulinfølsomheten og har i tillegg til senkning av blodsukkeret gunstig effekt på flere risikofaktorer.

### Trinn 2. Dosereduksjon av prednisolon

Risiko for avstøtning må vurderes nøye mot evt gunstig effekt på blodsukkeret av dose-reduksjon av prednisolon. Langsom og forsiktig dosereduksjon anbefales med samtidig nøye oppfølging av nyrefunksjonen. Gunstige effekter på insulinfølsomhet og blodsukker kan sees ved dosereduksjon av prednisolon ned til 5 mg/daglig. Seponering av prednisolon 5 mg /dag gir ingen sikker blodsukkersenkende effekt, men øker risikoen for avstøtning.

### Trinn 3. Orale antidiabetika

Pasienter med persisterende forhøyet fastende blodsukker > 7 mmol/l eller postprandiale verdier > 10 mmol/l og/eller symptomer på hyperglykemi, bør vurderes for medikamentell blodsukkersenkende behandling. De første 10-12 ukene etter transplantasjon, spesielt ved høydose steroidbehandling, kan man heve terskelen for iverksettelse

se av behandling med orale antidiabetika.

#### a. Monoterapi

Glipizid (Mindiab®) anbefales som førstevalg hos nyretransplanterte pasienter med type 2 diabetes eller posttransplantasjonsdiabetes. Mye taler for at også rosiglitazon (Avandia®) kan være et trygt og effektivt valg, selv om erfaringen er begrenset hos nyretransplanterte. Metformin anses som kontraindisert hos personer med nedsatt nyrefunksjon (de fleste nyretransplanterte).

#### b. Kombinasjonsbehandling

Kombinasjonsbehandling med glipizid og rosiglitazon virker fornuftig, men vi mangler klinisk erfaring og dokumentasjon. Velger man slik behandling, anbefales nøye oppfølging av blodsukker, nyrefunksjon samt konsentrasjonsmålinger av calcineurinhemmere i blod (ciklosporin A / tacrolimus).

### Trinn 4. Orale antidiabetika og insulin

Vår egen erfaring med kombinasjonsbehandling med glipizid og NPH insulin tyder på at slik behandling er sikker og effektiv.

### Trinn 5. Insulin monoterapi

Pasienter som har symptomer på absolutt insulinmangel (eks. ketoacidose), bør behandles med insulin alene.

## Nyoppstått posttransplantasjonsdiabetes mellitus er assosiert med økt risiko for hjerteinfarkt og kardial død

Post doc stipendiat Jøran Hjelmset, Nyreseksjonen, med. avd, Rikshospitalet

Det er alminnelig kjent at diabetes mellitus er assosiert med økt risiko for kardiovaskulær sykdom og død etter nyretransplantasjon, mens spørsmålet om nyoppstått posttransplantasjonsdiabetes (PTDM) øker risikoen tilsvarende, har vært ubesvart. Vi vil i løpet av kort tid publisere resultatene av en 8-års prospektiv studie (87-103 måneder) som belyser dette temaet nærmere.

I løpet av en periode på 16 måneder (1995-96) ble kardiovaskulære risikofaktorer undersøkt hos 201 konsekutive resipienter 3 måneder etter transplantasjon (baseline). Endepunktene død, kardial død og hjerteinfarkt, ble registrert og hentet fra Norsk Nefrologiregister. Pasientene ble fulgt opp til første endepunkt oppsto, eller til og med 31. desember 2003. Ved baseline hadde 35 pasienter nyoppstått PTDM, 28 hadde diabetes mellitus før transplantasjon (DM) og 138 hadde ikke diabetes, verken før eller etter transplantasjon.

Totalt 61 pasienter døde (30 %) i løpet av 8 års oppfølging; herav 13 (37 %) av de med PTDM, 20 (71 %) av de med DM og 28 (20 %) av ikke-diabetikerne. Etter korreksjon for alder, kjønn, og hjerte-karsykdom før transplantasjon (Cox regresjon) fremsto DM, men ikke PTDM, som en uavhengig risikofaktor for død (RR=4) sammenlignet med ikke-diabetes.

Totalt 22 pasienter opplevde et primært endepunkt, hjertedød eller hjerteinfarkt, i løpet av 8 år;

herav 7 (20 %) av de med PTDM, 6 (21 %) av de med DM og 9 (7 %) av de uten diabetes. Etter korreksjon for alder, kjønn, og hjerte-karsykdom før transplantasjon, fremsto både PTDM og DM som uavhengige risikofaktorer for hjerteinfarkt og kardial død (RR=3, for begge) sammenlignet med ikke-diabetes.

Insidens-tallene er relativt små og resultatene bør derfor tolkes med forsiktighet. Våre funn støtter imidlertid hypotesen om at nyoppstått PTDM er en uavhengig risikofaktor for hjerteinfarkt og kardial død etter transplantasjon

*"Våre funn støtter imidlertid hypotesen om at nyoppstått PTDM er en uavhengig risikofaktor for hjerteinfarkt og kardial død etter transplantasjon"*

# Cytomegalovirus infeksjon og sykdom hos nyretransplanterte pasienter

Solbjørg Sagedal, Nyreseksjonen, med .avd, Rikshospitalet

## Innledning

Akutt reaksjon og infeksjoner er vanlige komplikasjoner etter nyretransplantasjon. Cytomegalovirus (CMV) infeksjon er den hyppigste infeksjøs komplikasjonen de første 3 månedene.

CMV er et DNA virus og er det største viruset i herpesvirusfamilien (herpesvirus 5). Etter primærinfeksjon blir viruset værende latent i kroppen resten av livet og kan reaktiveres ved immunsuppresjon. Endotelceller er hovedsted for CMV replikasjon. Nøytrofile granulocytter i perifert blod "legger seg inn" i endotelcellen og "plukker opp" et CMV protein: CMV pp65 (phosphoprotein 65). Dette er bakgrunnen for CMV pp65 antigen testen, en immuncytologi metode. Den er arbeidskrevende, og prøven må analyseres innen 24 timer etter blodprøvetaking for å unngå at svaret blir falskt lavt. Svaret angis i antall leukocytter som har pp65 antigenet per 100 000 leukocytter.

I min doktoravhandlings 4 arbeider er CMV pp65 antigen testen den eneste diagnostiske test som er brukt. CMV infeksjon er definert som positiv antigen test, altså 1 positiv leukocyt per 100 000 leukocytter eller høyere. Ved CMV sykdom er det i tillegg "CMV syndrom" med feber, lave hvite ( $<4 \cdot 10^9$ ) og/eller lave trombocytter ( $<100 \cdot 10^9$ ) eller organaffeksjon med hepatitt, gastrointestinal affeksjon eller pneumoni.

CMV infeksjon foreligger også ved positiv CMV PCR ( $\geq 400$  kopier pr ml plasma). 5 ml EDTA blod trengs til analyse av enten CMV PCR eller CMV pp65. Ved transportid over 24 timer blir CMV PCR analysert da sensitiviteten til CMV pp65 antigen testen da er nedsatt.

## Epidemiologi de første 100 dagene etter transplantasjon

I den første artikkelen undersøkte jeg frekvensen og risikofaktorene for CMV infeksjon og sykdom de første 100 dagene etter transplantasjon hos 477 pasienter over 17 år som ble nyretransplantert mellom oktober

1994 og juli 1997. Ingen av disse pasientene fikk noen form for forebyggende behandling mot CMV.

I hele populasjonen var frekvensen av CMV infeksjon og sykdom henholdsvis 63% og 23%.

Frekvensen av CMV infeksjon var like høy hos R+ (recipienter som var CMV IgG positive før transplantasjon) som hos D+R- (seronegative recipienter med seropositiv donor).

Derimot var CMV sykdomsfrekvensen nesten 3 ganger høyere hos D+R- (56%) som hos R+ (ca. 20%). I denne populasjonen utviklet ingen i serogruppen D-R- CMV infeksjon eller sykdom.

Risikoen for sykdom steg med økende CMV pp65 nivå hos R+. Hos disse recipientene utviklet 50% CMV sykdom når CMV pp65 antigen nivået var 25 eller høyere.

Hos seronegative recipienter (R-) som utviklet primærinfeksjon, var derimot risikoen for CMV sykdom over 80% ved CMV pp65 antigen nivå på 1 eller høyere, så her hadde ikke CMV pp65 nivået noe å si for sykdomsrisikoen.

I multivariat analyse var akutt klinisk reaksjon og pasient alder signifikante risikofaktorer for CMV infeksjon. Uavhengige risikofaktorer for CMV sykdom var akutt klinisk reaksjon og serogruppen D+R-.

## CMV som risikofaktor for akutt reaksjon de første 100 dagene

Insidensen av akutt klinisk reaksjon første 100 dager var 61%. Biopsi var ikke tatt ved hver reaksjonsepisode, og kun 63% av alle kliniske reaksjoner ble biopsiverifisert.

Både CMV infeksjon (positiv CMV antigen test) og CMV sykdom var signifikant assosiert med etterfølgende klinisk reaksjon i multivariat Cox analyse.

CMV sykdom (men ikke CMV infeksjon) var en uavhengig risikofaktor for cellulær reaksjon.

## Risikofaktorer for mortalitet og graft loss

Pasientpopulasjonen ble fulgt median 66,6 måneder for å evaluere betydningen av CMV på langtids pasient- og nyregraft-overlevelse.

*"Cytomegalovirus (CMV) infeksjon er den hyppigste infeksjøs komplikasjonen de første 3 månedene etter transplantasjon"*

*"I hele populasjonen var frekvensen av CMV infeksjon og sykdom henholdsvis 63% og 23%"*

*"I multivariat Cox analyse var både asymptomatisk CMV infeksjon og CMV sykdom signifikant assosiert med total død senere enn 100 dager"*

*" Dette viser at oral ganciclovir hindret CMV sykdom, og det var intet som tydet på at tidlig behandling bare utsatte sykdommen til etter at den forebyggende behandlingen var seponert"*

I alt døde 96 pasienter av alle årsaker, 82 av dem senere enn 100 dager post-tx. I hele perioden var det 35 kardiovaskulære dødsfall, 29 av dem senere enn 100 dager.

I hele perioden var det 58 isolerte graft loss (død med fungerende graft er ekskludert), 40 av disse forekom senere enn 100 dager.

I multivariat Cox analyse var både asymptomatisk CMV infeksjon og CMV sykdom signifikant assosiert med total død senere enn 100 dager, men ikke med isolert graft loss. CMV sykdom oppnådde nesten signifikans som risikofaktor for kardiovaskulær sykdom etter 100 dager ( $p=0.06$ ).

#### **Pre-emptiv behandling av CMV infeksjon med oral ganciclovir kapsler**

En populasjon av 80 pasienter nyretransplantert i perioden august 1998 til april 2001 ble randomisert til oral ganciclovir kapsler ( $N=42$ ) eller ingen pre-emptiv behandling ( $N=38$ ). CMV pp65 ble målt hver uke, og randomisering ble foretatt ved første positive CMV pp65 antigen test. Pre-emptiv behandling ble gitt i minst 4 uker og inntil det var gått 12 uker etter tx.

Ingen i behandlingsgruppen ble syke mens de sto på behandling, mens 9 av 38 i kontrollgruppen utviklet CMV sykdom i.l.a. de første 12 ukene ( $p=0,0009$ ). I perioden 12 uker til 12 måneder etter tx fikk 2 pasienter i hver gruppe CMV sykdom (ikke signifikant forskjell). Dette viser at oral ganciclovir hindret CMV sykdom, og det var intet som tydet på at tidlig behandling bare utsatte sykdommen til etter at den forebyggende behandlingen var seponert.

#### **CMV behandling i dag**

Profylakse gis bare til D+R- ved rejeksjon, selv om CMV PCR/pp65 er negativ.

Pre-emptiv behandling gis fra første positive CMV PCR/pp65 til 12 uker etter tx. Ved positiv test i uke 9-12 gis behandling i 4 uker, selv om varigheten strekker seg utover uke 12.

I begge disse tilfellene behandles med Valcyte 450 mg x 2 ved kreatinin clearance ca. 50 ml/min (redusert dose ved avtakende nyrefunksjon).

CMV sykdom behandles med Cymevene i.v. 2,5 mg/kg x 2 i 14 dager (reduseres ved avta-

kende nyrefunksjon).

Senere enn 3 mnd etter tx er det som hovedregel bare CMV sykdom som skal behandles. Pre-emptiv terapi kan anbefales ved påvist rejeksjon og samtidig positiv CMV PCR/pp65.

#### **Konklusjon**

CMV er hyppig årsak til infeksjon og sykdom de 3 første mnd etter nyre-tx. Viktigste risikofaktorer for utvikling av CMV sykdom er D+R- serostatus og rejeksjon. På den annen side er både CMV infeksjon og sykdom assosiert med rejeksjon. CMV infeksjon og sykdom er dessuten assosiert med total død. Pre-emptiv behandling forhindrer utvikling av CMV sykdom. Nye studier må til for å vise om pre-emptiv behandling kan hindre de negative konsekvensene av CMV infeksjon.

## Rapport fra møte i International Society of Nephrology, Amsterdam 13-14/11-04

### "Prevention of Progressive Renal and Cardiovascular Failure"

v/Knut Aasarød og Harald Bergrem

*"Gitt den høye forekomsten av hypertoni, diabetes mellitus og hyperlipidemi i befolkningen, er det estimert at opptil 40% av den voksne populasjonen i den vestlige verden er i risikogruppen for å utvikle kronisk nyresvikt".*

Forekomsten av kronisk nyresvikt øker, og er i ferd med å bli et stort helseproblem med betydelig økt morbiditet og mortalitet, samt en reduksjon i livskvalitet for de som rammes.

I den anledning har International Society of Nephrology arrangert en serie møter i alle verdensdeler, hvorav det for Europa ble holdt i Amsterdam 13-14/11-04 med forfatterne som Norsk Nyremedisinsk Forenings utsendte representanter.

Møtet ble åpnet av EUs chief medical officer, en hollandsk cardiolog, som tok spørsmålet om det økende antall dialysepasienter alvorlig og som sa det burde satses på tidlig diagnostikk og oppfølging. Han skulle ha møte med de 25 EU landenes helsedirektører ( sannsynligvis også Norge) og ville ta opp dette.

Nordtrøndelagsundersøkelsen (S Hallan 2004), har vist at 4,9 % av befolkningen over 19 år har GFR lavere enn 60 ml/min, og lignende tall refereres i store deler av den rike verden. Gitt den høye forekomsten av hypertoni, diabetes mellitus og hyperlipidemi i befolkningen, er det estimert at opptil 40% av den voksne populasjonen i den vestlige verden er i risikogruppen for å utvikle kronisk nyresvikt. Storparten av disse pasientene med økt risiko har ikke kontakt med nefrolog, men med allmennpraktiker, kardiolog, endokrinolog, eller ikke med noen behandler i det hele tatt.

I tillegg til lidelse for den enkelte, innebærer utvikling av nyresvikt betydelige kostnader for samfunnet med økende behov for dialyse og transplantasjon. I de

rike landene er det nå flere som starter i dialyse enn de som dør, og slik øker dialysepopulasjonen og utgiftene for samfunnet betydelig. For de fleste av de kroniske nefropatiene finns det ingen spesifikk behandling, og de vil etter hvert utvikle seg til terminal nyresvikt. De rike landene bruker nå ca 7 – 12% av helsebudsjettet på pasienter med terminal nyresvikt, og kostnadene øker med 10% pr år. I USA utgjør pasienter med terminal nyresvikt mindre enn 1% av befolkningen, men representerer 6,8% av helsebudsjettet.

Det er nå en økt bevissthet rundt det faktum at kronisk nyresvikt, også i lavere grad, innebærer betydelig økt forekomst av hjerte/karsykdom, faktisk uavhengig av blodtrykk (PREVEND, LIFE, RENAAL). Flertallet av pasienter med kronisk nyresvikt utvikler ikke terminal nyresvikt, men har en 5 års kardiovaskulær dødelighet på opp til 20%. Det er derfor av vesentlig betydning å identifisere de nyresyke i tidlig fase, og så sette inn terapeutiske tiltak for å redusere progresjonen i sykdommen.

Identifikasjon av pasienter med økt sjanse for å utvikle av kronisk nyresykdom er altså viktig. Dette vil være pasienter med diabetes mellitus, hypertensjon, og personer med familiehistorie for kronisk nyresykdom. Albuminuri samt en aller annen form for estimering av GFR er gode screeningmetoder f.eks en gang årlig. Bruk av stadielinndeling slik som foreslått i US National Kidney Foundation (Stadium 1-5) er nå allment akseptert som et viktig redskap i klassifisering og kontrollen av nyresviktspasienter.

Mikroalbuminuri (MA) er vist å være en

*"De rike landene bruker nå ca 7 – 12% av helsebusjettet på pasienter med terminal nyresvikt, og kostnadene øker med 10% pr år"*

risikofaktor for utvikling av kardiovaskulær sykdom, og MA kommer i tillegg til de konvensjonelle "Framingham-risikofaktorene". Dette er nok delvis fordi MA er en markør for endotel dysfunksjon, muligens også for atherosklerose og lavgradig inflammasjon. Endotel dysfunksjon med økt produksjon av Von Willebrand faktor, sVCAM-1, IL-6, TNF er påvist, og kan bidra til de kardiovaskulære komplikasjonene. I tillegg er MA en markør for utvikling av nyresykdom hos diabetikere, og kanskje også hos ikke-diabetikere.

Måling av albumin i spoturin vil være et viktig mål hos risikopasienter, både diabetikere og ikke-diabetikere. Microalbuminuri er albuminutskillelse i nivået 20 - 200 mg/l (30-300 mg/dg). Ukorrigert MA er et tilstrekkelig mål ved screening, mens albumin/kreatinin kan være et anvendelig forholdstall når man skal følge den enkelte pasient (kfr PREVENT-studien).

Etter identifisering av pasienter med risiko for å utvikle kardiovaskulær sykdom eller endestadium nyresvikt, er adekvat intervensjon viktig. Dette vil være livstilsendringer (røykeslutt, slanking) samt medikamentell intervensjon. Det er nå stadig mer grunn til å anta at reduksjon av albuminuri i alle stadier av nyresvikt er assosiert med kardiovaskulær- og/eller nyreproteksjon (PREVENT-it, LIFE, RENAAAL). Graden av reduksjon av albuminuri synes å predikere langtids kardio- og renoprotektiv effekt av terapi så som f.eks RAAS intervensjon. Jo større reduksjon i proteinutskillelsen, jo sterkere er beskyttelsen av nyrer og hjerte. Slik vil man kunne bidra til multiorgan proteksjon ved diabeste type 2, men også i den generelle populasjonen,

ved å bruke albumin og blodtrykk som modifiserbare risikomarkører. Gitt progresjonen i retning av kronisk nyresvikt, med dialyse og transplantasjon, er det gjort kost/benefit-analyser på irbesartan/losartan/captopril, som viser at selv om behandlingen startes ved manifest proteinuri, vil behandlingen med disse medikamentene være cost-effektive for eksempel hos pasienter med diabetse nefropati (AJ Palmer, Basel). I tillegg vil altså screening med etterfølgende behandling ikke bare redusere forekomsten av ESRD, men også utgiftene til behandling av kardiovaskulær sykdom.

Som et eksempel på intervensjonsforsøk, kan nevnes at i Mexico, som har en betydelig økning av diabetes type 2, har man nå initiert et program for diagnose og forebygging av diabetes nefropati rettet mot allmennpraktikere. En nefrolog arbeider sammen med 20 allmennpraktikere i en region. Det screenes på albuminuri, kreatinin og blodtrykk. I den tredje verden vil imidlertid nyresykdom nærmest drukne i enda mer presserende problemer, og helsemyndighetene i disse landene er derfor redde for å identifisere nye pasientgrupper der det er behov for statlige midler.

Det planlegges nå et større prosjekt som et samarbeid mellom universitetet i Bergamo (dr Remuzzi) og Republikken Moldova, der man skal identifisere personer med risiko for å utvikle kronisk nyresvikt ved hjelp av generell screening, og ved spesielt å screene pasienter med diabetes, hypertensjon og med kjent kronisk nyresvikt (til sammen ca. 20000 pasienter over 12 mnd). Man vil ut fra disse data lage algoritmer for diagnostikk og behandling. Slik screening vil være relativt billig, siden man skal benytte seg av de eksisterende strukturene i helsevesenet i landet. Pasienter med hypertensjon, diabetes mellitus eller nyresvikt med proteinu-

ri vil så inngå i et behandlingsopplegg over 5 år med ACE-hemmer (enalapril) som basisbehandling. Tanken er at dette vil lønne seg for et fattig land som Moldova, som ikke vil ha råd til å ta seg av alle pasientene som utvikler kronisk nyresvikt. Liknende screening og behandlingsprogram er nå i gang i områder i Australia med de innfødte aboriginene som målgruppe.

Som oppsummering av møtet har ISN sendt ut et "call to action" hvor man ber helsemyndighetene i utviklede land om å implementere følgende anbefalinger:

at en begynner med grundig screening for albuminuri hos individer som kan ansees som å være utsatt for tap av nyrefunksjon eller cardiovasculær funksjon.

Disse faller inn i to distinkte grupper: individer med type 2 diabetes og hypertensjon

individer som er overvektige og røker, er over 50 år, eller har familieanamnese for hjerte- og nyresykdom og/eller diabetes og hypertensjon

Som trinn nr 2 anbefales at en urinprøve testes for albumin (microalbuminuri) på pasienter som oppsøker allmenlege, på samme måte som det gjøres med blodtrykk og evt kolesterol.

Det bør lages enkle kits som kan kjøpes av alle for albumin testing i urin.

Forebyggende behandling bør gis til alle som tester positiv for albumin i urinen.

Langt på vei er disse anbefalingene ivare tatt i Norge av NSAMs anbefalinger, men der er klart nye elementer når det gjelder syn på albumin i urin som risikofak-

tor for nyre- og cardiovasculær sykdom som en vil høre mer om i fremtiden. Hvilken rolle nefrologene bør spille bør diskuteres.

*"Som oppsummering av møtet har ISN sendt ut et "call to action" hvor man ber helsemyndighetene i utviklede land om å implementere følgende anbefalinger:"*

# Doktoravhandlinger

Morphologic and immunohistochemical changes in kidney allografts from living donors, correlated with long-term kidney function. A longitudinal protocol biopsy study

v/ Ståle Sund, Overlege, Avdelingssjef Avdeling for patologi, Førde sentralsjukehus, 6807 Førde

Arbeidet utgår fra Avdeling/Institutt for patologi, Rikshospitalet/UiO. Hovedveileder var professor Torstein Hovig, Institutt for patologi, Rikshospitalet.

Disputasen ble avholdt på Rikshospitalet (Store Auditorium), 10. desember.

## Sammendrag

Avhandlingen er basert på 5 artikler innen området nyretransplantasjonspatologi, og har som tittel "Morphologic and immunohistochemical changes in kidney allografts from living donors, correlated with long-term kidney function. A longitudinal protocol biopsy study."

Selv om behandlingsresultatene ved nyretransplantasjon må betegnes som meget gode for de fleste pasienter, er akutt og kronisk avstøtning (rejeksjon) stadig viktige årsaker til tap av transplantatet. Vi ønsket å undersøke morfologiske og immunhistokjemiske forandringer knyttet til rejeksjon i biopsier fra nyretransplantater. Organfunksjonen i nekronyrer kan påvirkes av en rekke faktorer ikke direkte knyttet til rejeksjon. Vi studerte derfor en gruppe pasienter som alle fikk nyre fra levende giver. Pasientene ble konsekutivt inkludert i studien i tidsrommet 1992-94. Alle fikk konvensjonell trippelbehandling (cyclosporin, azathioprin og prednisolon) som basal immunsuppresjon. Protokollbiopsier ble tatt fra graftet like før organuttak (baseline), og deretter 1 uke og 1 år etter transplantasjonen. Biopsiene ble undersøkt med semikvantitativ lysmikroskopi, immunfluorescens og transmisjons-elektronmikroskopi. I et

delarbeid ble benyttet computer-basert billedanalyse

Det første arbeidet (I) omhandlet forandringer i normalnyrer, undersøkt i biopsier tatt fra donornyren umiddelbart for organuttak (baseline-biopsier) (n=57). Kroniske forandringer i glomeruli, arterier, arterioler og i tubulointerstitiet ble gradert semikvantitativt, modifisert etter "The Banff Working Classification" (1993/95-versjon). Særlig karforandringer var i mange tilfeller uttalte og kunne sees også i yngre aldersgrupper (<40 år). Disse forandringer i "normal" nyre er av betydning for tolkningen av senere transplantatbiopsier, men kunne ved follow-up ikke vises å ha prognostisk betydning for transplantatet. Ved immunfluorescens-undersøkelse (n=55) ble funnet granulære mesangiale nedslag av IgM i 52,7%, C3 i 12,7%, IgA i 9,1% og fokalt-segmentalt nedslag av IgG i én biopsi (1,8%). I arteriolevegger ble påvist C3 i 58,2% og IgM i 10,9%. Glomerulære forandringer ved elektronmikroskopisk us. var hovedsakelig glomerulosklerose; i 2 biopsier ble funnet elektrontette nedslag ("dense deposits") hovedsakelig i mesangiet (1 av disse hadde IgA ved immunfluorescens).

I delarbeid II og III ble undersøkt protokollbiopsier tatt 1 uke etter transplantasjon. Aktivering av komplementsystemet ble studert i arbeid II (n=37). Baseline-biopsier ble brukt som kontroller (n=15). Dobbel immunfluorescens-teknikk ble benyttet for samtidig påvisning av

komplementfaktor og endotelmarkør. Tidlige markører for klassisk, alternativ og lectin pathway av komplementaktivering (C1q,



C4d, faktor B, mannose-bindende lectin (MBL), MBL-assosiert serin protease-1 (MASP-1), C3c, og terminalt komplementkompleks (C6, C5b-9) ble undersøkt. Biopsiene ble lysmikroskopisk gradert for akutt reaksjon etter Banff-97-skjemaet, og undersøkt ved elektronmikroskopi. Nedslag av faktor C4d i endotel i peritubulære kapillærer (PTC) ble påvist hos 11/37 pasienter, hvorav 9 (82%) hadde klinisk akutt reaksjon. Pasienter med sterk komplementaktivering og reaksjon (akutt antistoffmediert eller humoral type) viste diffuse nedslag av C4d og C3c i peritubulære og glomerulære kapillærer. I 1 av 3 biopsier med høygradig komplementaktivering ble funnet MASP-1 i glomerulært endotel. Kombinasjonen C4d+/C3- i flere av biopsiene tyder på inhibisjon av komplementkaskaden og således effektiv regulering av komplement. Betydningen av nedslag av MASP-1 fra lectin pathway i én biopsi med spesielt kraftig komplementaktivering er ukjent. Biopsiene med glomerulær aktivering av komplement viste økt antall leukocytter (monocytter/makrofager, til dels nøytrofile granulocytter) i glomeruli (glomerulitis).

I delarbeid III (n=27) ble påvist høygradig korrelasjon mellom diffus komplementaktivering og glomerulær influks av monocytter/makrofager (MO), identifisert vha. markørene L1 (calprotectin) og CD68. Ved "cut-off" på 10 L1-positive og 6 CD68-positive MO per glomerulus var spesifisiteten for akutt antistoffmediert reaksjon (AbAR) henholdsvis 96% og 91%. Økning av glomerulære MO kan således være anvendelig som kriterium for tidlig AbAR. Antall interstitielle MO var korrelert til akutt reaksjon, men kunne ikke skille mellom komplement positive og komplement negative reaksjoner.

I delarbeid IV og V ble undersøkt biopsier tatt 1 år etter transplantasjon (n=33). Forandringene ble sammenholdt med

tilsvarende baseline-biopsier (n=32). Interstitiell fibrose/tubulær atrofi (if/ta) 1 år etter transplantasjon var den lysmikroskopiske variabel som best predikerte graftfunksjon. Serum kreatinin ved 1 år var imidlertid enda bedre prediktor enn biopsifunnene med henblikk på 3-års nyrefunksjon (arbeid IV). If/ta ved 1 år var signifikant korrelert til forekomst av akutt reaksjon, målt ved kumulativ dose av metylprednisolon. Elektronmikroskopisk us. viste to tilfeller av recidivsykdom i graftet (henholdsvis immunkompleks-glomerulonefritt og lett kjede-sykdom).

I arbeid V ble utført en sammenligning mellom semikvantitativ evaluering og billedanalytisk kvantitering av interstitiell fibrose, på de samme biopsier som ble undersøkt i arbeid IV. I den semikvantitative analysen ble beregnet % av affisert tubulointerstitium. Billedanalysen ble utført på kodete snitt farget med Sirius red for påvisning av fibrillært kollagen (av dr. Paul Grimm, University of California San Diego). Der var signifikant korrelasjon mellom resultatene målt ved de to metoder. Det ble funnet signifikant økning av fibrose fra baseline til 1 år ved den lysmikroskopiske us., men ikke av interstitielt fibrillært kollagen målt ved billedanalyse. Semikvantitativ interstitiell fibrose predikerte lang-tids graftfunksjon (serum kreatinin eller graft loss, follow up 8-10 år) omtrent like godt som GFR og serum kreatinin ved 1 år, og klart bedre enn fibrillært kollagen målt ved billedanalyse. Resultatene indikerer at lysmikroskopisk fibrose i graftet utgjøres av flere komponenter enn fibrillært kollagen, med betydning for transplantatprognose.

## Risk factors in development and progression of renal disease

Bjørn Egil Vikse, Institutt for Indremedisin, Universitetet i Bergen

Arbeidet utgår fra fra Institutt for Indremedisin, Universitetet i Bergen

Disputas: 17.12.04

### Sammendrag

De siste 20 årene har insidensen av kronisk nyresvikt gradvis økt og i Norge i 2002 utviklet 419 pasienter terminal nyresvikt. Avhandlingen består av fire relativt ulike epidemiologiske studier av risikofaktorer for utvikling og progresjon av nyresykdom. Jeg vil omtale disse studiene hver for seg.

Serum kreatinin er en viktig kardiovaskulær risikofaktor samt et mål på nyrefunksjon. Determinanter for serum kreatinin i normalbefolkningen har tidligere vært lite undersøkt. I Hordalandsundersøkelsen i 1997-99 ble serum kreatinin målt hos 15.174 40-åringer og 3.336 70-åringer. Vi fant at serum kreatinin ned mot referanseområdet var positivt assosiert med dårlig lipidstatus og hjerte-kar sykdom hos 70-åringer mens disse assosiasjonene var svakere for 40-åringer. Hos 40 åringer var høyere serum kreatinin verdier derimot sterkere assosiert med sunn livsstil med mindre røyking, mindre alkohol inntak og mer fysisk trening. Vi konkluderte med at serum kreatinin i verdier nær normalområdet påvirkes av en rekke andre faktorer i tillegg til nyrefunksjon og at risikofaktorer for hjerte-kar sykdom virker å være assosiert med lett forhøyet serum kreatinin, det siste spesielt hos 70-åringer [1].

Preeklampsi og fødsel av barn med lav fødselsvekt er viktige risikofaktorer for hjerte-kar sykdom hos mor men ingen studier har undersøkt assosiasjonen med senere nyresykdom. I Norge er data om

alle fødsler siden 1967 registrert i Medisinsk Fødselsregister og data om alle nyrebiopsier siden 1988 er registrert i Nyrebiopsiregisteret. Fra 1967-1998 ble 756.451 kvinner registrert med førstefødsel i fødselsregisteret og fra 1988-2002 fikk 589 av dem utført en nyrebiopsi. Studien viste at sammenliknet med mødre uten preeklampsi og barn med fødselsvekt >2.5 kg var uten preeklampsi og 1,5-2,5 kg assosiert med en relativ risiko for å få utført en nyrebiopsi på 1,8, uten preeklampsi og <1.5 kg: 2.9, preeklampsi og >2.5 kg: 2.9, preeklampsi og 1,5-2,5 kg: 4,5 og preeklampsi og fødselsvekt <1.5 kg var assosiert med en relativ risiko på 17 for å få utført en senere nyrebiopsi. Preeklampsi eller lav fødselsvekt var like sterkt assosiert med alle diagnoser og diagnosekategorier ved nyrebiopsi. Studien er den første som viser en assosiasjon mellom preeklampsi og lav fødselsvekt hos barnet og senere klinisk nyresykdom hos mor. Funnene kan forklares med subklinisk nyresykdom før svangerskapet eller nyreskade som følge av preeklampsi. Videre undersøkelser er nødvendige for å kartlegge årsaks-sammenhenger samt kliniske implikasjoner. Artikkelen er under review.

Mesangioproliferativ glomerulonefrit (MPG) er den hyppigste glomerulonefritten i Norge og fra 1988-1990 fikk 273 pasienter registrert med MPG i nyrebiopsiregisteret. Gjennomsnittsalder ved biopsi var 40±17 år. Vi fulgte disse pasientene i ca tre år hvoretter 7% hadde utviklet end stage renal failure (ESRF) og 8% var døde. Signifikante kliniske risikofaktorer for utvikling av ESRF ved Kaplan-Meier analyser var økt serum kreatinin, proteinuri >1 g/d, systolisk BT >160 mmHg, diastolisk BT >90 mmHg, serum albumin <35 g/l, kornede sylindrer ved urinmikroskopi og alder >60 år. Morfo-

logiske variable assosiert med progresjon til ESRF var fokal mesangial sklerose, fokale halvmåner eller nekroser, benign nefrosklerose og økt interstitiell skade. Uavhengige risikofaktorer for ESRF identifisert ved Cox regresjonsanalyser var forhøyet serum kreatinin, lav serum albumin, økt diastolisk blodtrykk, ung alder og økt interstitiell skade i nyrebiopsien. Glomerulære immunedslag av IgA, IgM, C3 eller C1q hadde ingen prognostisk betydning. Studien bekrefter at risikofaktorer for progresjon av MPG og IgA nefropati er de samme og at tilstedeværelsen av glomerulære IgA nedslag ikke har noen prognostisk betydning ved MPG [2].

Antall personer med ESRF antatt forårsaket av hypertensiv nefrosklerose eller annen renovaskulær sykdom har økt kraftig de siste årene og utgjorde i 2002 28% av nydiagnostiserte tilfeller med ESRF i Norge. Benign nefrosklerose (BN) er det histopatologiske funnet i nyrebiopsien ved denne tilstanden. Fra 1988-1990 ble 102 pasienter registrert med BN i nyrebiopsiregisteret. Vi fulgte disse pasientene i ca 13 år. Etter tre og 13 år hadde henholdsvis 18% og 32% utviklet ESRF og henholdsvis 24% og 47% var døde. Signifikante risikofaktorer ved Kaplan-Meier analyser for utvikling av ESRF i løpet av de første tre årene etter biopsi var serum kreatinin  $\geq 200 \mu\text{mol/l}$ , systolisk BT  $\geq 160$  mmHg og proteinuri  $\geq 1$  g/d. Signifikante risikofaktorer ved Kaplan-Meier analyser for ESRF i løpet av hele perioden var forhøyet serum kreatinin og proteinuri  $\geq 1$  g/d. Uavhengige risikofaktorer (Cox regresjon) for ESRF var høyere serum kreatinin og proteinuri mens uavhengige risikofaktorer for død var høyere serum kreatinin og alder. Studien viste at BN er assosiert med en dårlig prognose, spesielt ved allerede langtkommen nyresykdom.

Det virker rimelig å anbefale aggressiv behandling av hypertensjon ved proteinuri over 300 mg/d eller forhøyet serum kreatinin selv om denne studien ikke kan si noe sikkert om dette siste [3].

1. Vikse B, Vollset SE, Tell GS, et al: Distribution and determinants of serum creatinine in the general population: the Hordaland Health Study. *Scand J Clin Lab Invest* 64:709-722, 2004
2. Vikse BE, Bostad L, Aasarod K, et al: Prognostic factors in mesangioproliferative glomerulonephritis. *Nephrol Dial Transplant* 17:1603-1613., 2002
3. Vikse BE, Aasarod K, Bostad L, Iversen BM: Clinical prognostic factors in biopsy-proven benign nephrosclerosis. *Nephrol Dial Transplant* 18:517-523, 2003

## Studies of the kidney in early and late hypertension

Rolf Espen Falk Christiansen, Nyreseksjonen, Medisinsk Avdeling, Haukeland Universitetssykehus

Arbeidet utgår fra nyreforskningsgruppen, Institutt for Indremedisin og Institutt for Biomedisin og Locus for sirkulasjonsforskning ved Universitetet i Bergen.

Disputas 10. 12. 2004: Universitetet i Bergen

#### Nyrefunksjon ved høyt blodtrykk.

Hypertensjon forekommer hyppig i befolkningen og er en vesentlig risikofaktor for hjerte-kar sykdom. Nyrene synes å spille en sentral rolle i hypertensjonssykdommen idet patofysiologiske endringer i nyrene kan være årsak til høyt blodtrykk, samtidig som langvarig hypertensjon forårsaker nyreskade og forverrer allerede etablert nyreskade. Resultater fra studier i dyremodeller av genetisk hypertensjon har tidligere vist at høyt blodtrykk kan skyldes en temporær reduksjon av nyrefunksjonen (glomerulær filtrasjonsrate og/eller renal blod flow) tidlig i livet.

I denne avhandlingen har man studert mulige renale mekanismer for hypertensjon ved å undersøke unge dyr med genetisk hypertensjon i perioden fra 2 til 10 ukers alder og gjort målinger av blant annet renal blod flow (RBF) samt glomerulær filtrasjonsrate (GFR) i forskjellige lag av nyrecortex. I motsetning til funn i flere tidligere publikasjoner, viser resultatene ingen tegn til nedsatt RBF eller GFR i dyr med genetisk hypertensjon i tidsperioden hvor hypertensjonsutviklingen foregår, og spesielt ble det ikke påvist noen reduksjon i juxtamedullær GFR. Påvirkning av ulike vasokonstriktorer kan være viktig i hypertensjonsutviklingen, og en har i et av arbeidene vurdert renal respons av lokal Arginine Vasopressin (AVP) infusjon. Resultatene viser at nyresirkulasjonen i tidlig fase av genetisk hypertensjon er mer følsom (mer uttalt vasokonstriksjon) for AVP sammenlignet med normotensive dyr, og denne effekten synes å være lik i alle områder av nyrebarken. Senere i forløpet av genetisk

hypertensjon gir AVP mindre uttalt vasokonstriksjon i renale kar til tross for strukturelle karendringer som kunne føre til det motsatte. Dette kan, som vist i arbeidet, skyldes oppregulering av receptorer ( $V_{1a}$ ) og det genetiske signal (mRNA) for receptorene tidlig i hypertensjonsutviklingen, med senere normalisering og nedregulering av receptorer igjen i eldre dyr.

Nyreskade ved høyt blodtrykk er karakterisert ved blant annet proteinlekkasje i urinen. I henhold til gjeldende teori filtreres normalt ikke plasmaproteiner i nyrene. Dette skyldes elektrostatisk frastøtning fra negative ladninger samt størrelses-selektive porer i filtrasjonsbarrieren i glomerulus. En har i et av arbeidene studert filtrasjonen av peptider med ulik elektrisk ladning i forskjellige nyrecortex soner for å vurdere ladningsbarrieren ved proteinuri. Resultater fra avhandlingen indikerer at ved hypertensiv nefropati forekommer den histopatologiske skaden først, og er mest utalt i indre nyrecortex, og proteinuri utviklingen kan skyldes svekkelser av ladningsbarrieren initialt i indre del av nyrecortex.

Avhandlingen inneholder videre en studie av proteinuri ved passiv Heymann nefritt, en dyremodell for human membranøs nefritt. En finner her at svekkelser av ladningsbarrieren i glomerulus kan være en årsak til proteinuri tidlig i forløpet av sykdommen, men at ladningsbarrieren er mindre viktig senere i forløpet ved mer uttalt proteinuri.

Avhandlingen bidrar til å kaste lys over nyrenes rolle under utviklingen av høyt blodtrykk, og gir ny kunnskap om mekanismer for økt proteinutskillelse ved nyreskade.

## Referat fra styremøte Norsk Nyremedisinsk Forening

Torsdag 13. januar 2005 KL. 14 – 18

Legenes Hus

.” Et nasjonalt PD-register vil bli innlemmet som en del av Norsk Nefrologiregister, og data framskaffes fra årsmeldingene til dette”

**Sak 1 – Referat**

Referat fra styremøte 240904 ble gjennomlest og godkjent. Oppfølgingssaker:

Solveig har foreløpig ikke kontaktet Hunderi vedr. arbeids-

avtalene v/universitets-og sentralsykehus. Dette følges opp. Gruppen til Hunderi bør stå oppført på nettsidene i likhet med foreningens øvrige utvalg. Solveig

kontakter Terje Apeland om dette.

Forslaget til retningslinjer for vannkvalitet ligger nå hos HOD til endelig godkjenning. Når retningslinjene er godkjent må de legges inn i Veilederen.

**Sak 2 – Orienteringssaker**

Post inn:

Melding om fusjon mellom Team Congress AS og Thue & Selvaag Forum AS. våre eksisterende avtaler med Team Congress løper uendret uavhengig av dette.

E-post fra Tor-Erik Widerø angående organiseringen av universitetskursene (Grunnkurset samt Nyrefysiologikurset) og rulleringen av dette mellom de ulike sentra. Kursene er fordelt, og fordelingen bør legges ut på nettsidene. Markus avklarer disse tingene med Kristian Heldal og Terje Apeland.

E-post fra en tannlege i Oslo som etter spør hjelp i en sak hvor en nyretransplantert har fått TBC. Forespørselen ble kanalisert videre til nefrolog v/RH.

Invitasjon til kurs

”Varslerproblematikken” fra Rådet for legeetikk. Kurset holdes i Oslo 070205. Ingen fra styret kan delta.

Ytterligere korrespondanse om COSMOS

(registreringsstudie i EDTA-sammenheng, angår Ca/P/skjelettsykdom). Det ønskes deltakelse fra dialysesentra med mer enn 40 pasienter. Forespørsel er tidligere sendt til alle norske sentra, men ingen. Det ser derfor ut til at norsk deltakelse uteblir.

E-post fra Dnlf vedr. deltakelse fra nyremiljøet i blåreseptnemnda, jfr. diskusjon om preparater under §39. Forespørselen er sendt videre fra Einar til Anders Hartmann v/RH. I denne forbindelse berørte vi også problemstillingen omkring godkjenningen av diverse preparater under §10 og uakseptabel lang saksbehandlingstid. Foreningen vil ta dette opp som egen sak med HOD.

E-post fra Dnlf om at all kommunikasjon omkring høringssaker fra 010105 vil foregå elektronisk.

Brev fra prosjektleder Anne Sofie Torp i Dnlf om at NNF også i år innvilges kr. 20 000,- i støtte til kvalitetssikringsarbeid (søknad v/Håvard Aksnes).

Brev fra ulike medisinfirma og utstyrsleverandører som svar på henvendelse fra Einar om å bidra med midler til NNF's stipender for 2005. De fleste tilbakemeldingene er positive.

Vedtak: Solveig oppretter egen konto for stipendinnbetalinger og

-utbetalinger for bedre oversikt over disse overføringene.

Brev fra Markus Rumpsfeld vedr. opprettelse av et nasjonalt PD-register. Det vil bli innlemmet som en del av Norsk Nefrologiregister, og data framskaffes fra årsmeldingene til dette (skjema under revisjon). Styret applauderer initiativet!

Høringssak fra Dnlf vedr. Legeforeningens organisasjon. Einar har ikke rukket å svare

innen fristen som var 030105, men Egil får i oppdrag å holde et øye med denne saken videre framover. Det dreier seg i hovedsak om hvordan spesialforeningene skal få større innflytelse i Sentralstyret, samt om en endring i retningslinjene for kontingenter og medlemsskap i spesialforeningene. Det er viktige endringer som foreslås, og NNF bør også på banen og mene noe om dette.

Foreløpig utsendelse vedr. DRG-seminar i mars. Invitasjon følger, og Einar deltar fra styret.

Brev fra Statens Legemiddelverk angående den videre utformingen av de såkalte "Terapiverksted". En foreslår nå at arbeidet skal foregå ved ekspertmøter på "ad hoc-basis" framfor de tradisjonelle "verkstedene". NNF er invitert til å sende inn forslag til tema for slike ekspertmøter. Innspill fra styremedlemmene til Einar senere.

Brev fra Pia Lundstrøm fra tidsskriftet "Dialäsen" (et svensk tidsskrift for dialysesykepleiere/dialyseavdelinger). Hun ønsker å markedsføre dette i forbindelse med Nordiske Nyredager. Siden dette i hovedsak er et tidsskrift for dialysesykepleiere, vil styret v/Einar svare med å foreslå at hun henvender seg til Norsk Sykepleierforbund samt til alle norske dialyseavdelinger. Dette vil i første omgang treffe målgruppen bedre. På de svenske hjemmesidene er det en link til dette tidsskriftet. Markus ser nærmere på det og vurderer om det er aktuelt å markedsføre det også overfor nefrologer.

Post ut:

Korrespondanse med Hroar Piene vedr. slutføringen av det nye prosedyrekodeverket. Det har vært en del kommentarer underveis til det som gjelder vårt fagfelt. Kodeverket er nå utgitt, og styret oppfordrer alle til å se gjennom det når det

foreligger ute på arbeidsplassene og komme med tilbakemeldinger på evt. feil/mangler.

Velkomstbrev til 3 nye medlemmer i NNF.

Brev fra Einar til Odd Helge Hunderi med bekreftelse om at Vårmetet 2006 arrangeres i Fredrikstad. Odd Helge er lokal arrangementssjef, og vil samarbeide med det nyopprettede kursutvalget om programmet.

Svar fra Einar til Dnlf vedr. hørings sak "Samordning av sykehus i hovedstadsområdet". Sentrale momenter er at et evt. "storoslo-sykehusvesen" må ha et nasjonalt perspektiv særlig innen tx-virksomheten på RH. NNF ser det som ønskelig at RH/DNR fortsatt bør stå i en særstilling i det norske sykehusvesen som evt. eget foretak. I høringsuttalelsen berøres også viktigheten av å opprettholde en faglig forsvarlig vaktordning i nefrologi i et betydelig større desentralisert perspektiv enn det som er foreslått i Helse Sør.

Takkebrev fra Einar til de firmaene som bidro med stipendmidler 2004.

#### Sak 3 – Årsmøtet 2004

Årsmøtereferatet ble gjennomlest og godkjent.

#### Sak 4 – Bemanning Rikshospitalet

Viser til tidligere omfattende korrespondanse med direktør Åge Danielsen vedr. bemanningssituasjonen ved RH i forhold til den økte transplantasjonsvirksomheten og uakseptable ventetider på LD-transplantasjoner. Siste brev fra Danielsen er fra 111004. Kirurgisk avdeling er tilført ekstra ressurser, og medisinsk avdeling er tilført en ny overlegehjemmel. Styret v/Einar vil gi positiv tilbakemelding til direktøren om de etablerte tiltak, men samtidig understreke at flere tiltak er nødvendig! Styret er av den oppfatning at vi har hatt en ryddig dialog med direktøren ved RH.

Vedtak: Styret vil følge opp saken, og me-

"Vårmetet  
2006 arrangeres i Fredrikstad"

*"Bemannings-situasjonen ved norske nyreseksjoner, nefrolog-prognoser og pasientprognoser er i 2005 et satsningsområde for NNF."*

ner at bemanningen også bør ha som mål at ventetiden på LD tx bør være maksimalt 2 måneder.

#### **Sak 5 – Bemanning v/nyreseksjoner**

Bemanningssituasjonen ved norske nyreseksjoner, nefrologprognoser og pasientprognoser er i 2005 et satsningsområde for NNF. Einar sendte primo november ut en forespørsel til alle seksjoner om å uttale seg om følgende:

Hva er behovet for nye leger innen 2010 – 2012?

Hvordan bør en sak om økt bemanning fremmes for de aktuelle myndigheter?

Hva er NNF's rolle i tiden framover i denne saken?

Det er så langt kommet tilbakemelding fra de største sentra hvor Haukeland Universitetssykehus flagger behov for 2 nye overlegestillinger, Ullevål Universitetssykehus en dobling med 6 nye overlegestillinger, og St.Olavs Hospital har behov for 2 nye overlegestillinger. AHUS melder om behov for 1 ny overlegestilling. Behovet for flere stillinger er en konsekvens av den forventede økningen av antall dialysepasienter (bl.a. som følge av "eldrebølgen").

Vedtaket: Styret vil framover i 2005 arbeide videre med å framskaffe tall og dokumentasjon for dette. Det rettes brev til HOD v /Hans Petter Aarseth om behovet for å øke antall stillingshjemler i nefrologi (Einar). Det vil også gå informasjon til Dnlf og helsepolitikere.

#### **Sak 6 – Status Nordiske Nyredager**

Second announcement er nå ute, og alle programposter er på plass. Novartis, Genzyme, Nebo og Amgen utgjør de fire hovedsponsorene.

#### **Sak 7 – Rapport fra Kvalitetsutvalget**

Håvard Aksnes meldte forfall, og saken utgikk.

#### **Sak 8 – Representasjon i NOROD**

NOROD (Norsk Rådgivningsgruppe for Organdonasjon) har eksistert siden 1992 og har som målsetting å bidra til at pårørende til potensielle organgivere blir best mulig ivaretatt, med håp om at en slik oppnår å få flere organer til transplantasjon (gjelder nekro-donasjon).

I den forbindelse mottok styret en henvendelse fra Bjørn Lien ved RH med spørsmål om det nefrologiske miljøet ønsket å være representert i en slik gruppe. Nefrologer er ikke involvert i nekro-donasjoner og vil ikke kunne bidra med noe faglig i forhold til NOROD's målsetting.

Vedtaket: Styret tar til etterretning at det ikke lenger er behov for at nefrolog deltar i ordinær virksomhet i NOROD (Einar).

#### **Sak 9 – Nye regler for samarbeid med Legemiddelindustriforeningen**

Fra 010105 gjelder et nytt sett av retningslinjer for samarbeid med LMI. Det er en omfattende revisjon som i mange trekk likevel er uendret fra tidligere, men med en innskjerping spesielt i forhold til LMI-støttede møter/kongresser og tellende kurs. For vår del berører de nye retningslinjene dessuten utgivelsen av Forum samt ordningen med støttemedlemskap. Hhv. Egil og Solveig undersøker dette med Åsmund Hodne i Legeforeningen. De nye retningslinjene kan leses på Legeforeningens hjemmesider.

Vedtaket: Styret avklarer konsekvenser for Forum (Egil og Solveig)

#### **sak 10 – Møteserie Fujisawa**

Fujisawa har tatt initiativ overfor styret med signal om at de ønsker å satse på unge nef-

rologer i Norge. De tenker seg to forelesninger/kurs pr. år samt at utdanningskandidater prioriteres til en kongress. Styret er i utgangspunktet positiv til initiativ som prioriterer utdanningskandidatene, men vi trenger å vite mer konkret om hva dette innebærer rent faglig, hvem som skal ha innflytelse på kursenes innhold/program m.m. Dessuten må vi forsikre oss om at en slik avtale harmonerer med de nye retningslinjene for samarbeid med LMI.

Vedtak: Styret ser positivt på utdannings-tilbud fra industrien, og er positive til å foreslå navn på utdanningskandidater som industrien ønsker å tilby kurs. Et evt. samarbeid med industrien reguleres innenfor det nye regelverket (Einar).

#### **Sak 11 – Lokale arbeidsavtaler og ansettelse**

Styret er orientert om problemer ved enkelte sykehus.

#### **Sak 12 – Forum**

RH har ansvaret for stoff til mars-utgaven innen 15.februar

Vedtak: Tidligere rullende ansvar for innhold opprettholdes. Haukeland Universitetssykehus får ansvaret for septemberutgaven, som trolig også vil inneholde abstrakt fra Nordiske Nyredager.

#### **Sak 13 – Evt.**

Det er kommet inn forslag til nye æresmedlemmer i foreningen. Forslagene skal offentliggjøres i invitasjonen til Årsmøtet 2005 og stemmes over.

NESTE MØTE: FREDAG 1.APRIL KL. 12-16 I LEGENES HUS, OSLO

Hønefoss 110205

Solveig Sæta

Sekretær NNF

## Informasjon om "Veiledergruppen"

Styret opprettet i januar 2003 et "arbeidssekretariat" som særlig skulle ha et øye på aktuelle problemstillinger i forbindelse med lokale forhandlinger og arbeidsavtaler. Hensikten var og er at utvalget skal kunne bistå medlemmene ved behov med råd og veiledning når arbeidsavtaler skal inngås, eller dersom det oppstår problematiske forhold rundt arbeidsforholdene. Det er altså en forutsetning at medlemmene selv tar kontakt med gruppen dersom man ønsker råd eller støtte.

Medlemmer i utvalget er Odd Helge Hunderi (leder), Gunnar Fjermeros, Knut Aasarød, Dagfinn Dyrbekk og Else Wiik-Larsen.

Styret synes det er hensiktsmessig at utvalget kalles "Veiledergruppen". Gruppen utgjør et utvalg under Norsk nyremedisinsk forening, og rapporterer til styret. Utvalget kan knytte til seg andre medlemmer etter behov. Jeg viser til foreningens hjemmesider, hvor navn og adresser til styremedlemmer og foreningsutvalg er oppdatert.

Einar Svarstad



# Kursinvitasjon

Kursutvalget i Norsk Nyremedisinsk forening vil med dette invitere alle leger under spesialisering i nyresykdommer til kurs i Bergen onsdag 4. mai 2005. Kurset blir det første i en rekke av kurs som vil bli arrangert umiddelbart før det årlige vårmøtet (i år før Nordiske Nyredager). Kurset er godkjent tellende med 6 timer til spesialiteten nyresykdommer. Kursavgift kr 1200,-. Reise og oppholdsutgifter dekkes over fond 3.

Det er planlagt at kursledelse, kursdeltagere og forelesere møtes til en bedre middag kvelden før kurset slik at deltagerne må planlegge å komme til Bergen tirsdag kveld. Påmelding skjer til koordinatorkontoret i Bergen. **Påmeldingsfrist 4. april.**

Kurset vil bli annonsert i nettutgaven av kurskatalogen samt på [www.nephro.no](http://www.nephro.no). Oppfordrer alle spesialistkandidater i Nyremedisin å prioritere deltagelse på kurset og håper så mange som mulig har anledning til også å delta på Nordiske Nyredager som begynner umiddelbart etter kurset.

## PROGRAM:

09.00-11.45:	Calcium/Phosfat stoffskiftet
09.00 – 09.45:	Basal patofysiologi (Ingrid Os)
10.00 – 10.45:	Kliniske problemstillinger (Lasse Gøransson)
11.00 – 11.45	Interaktive kasuistikker – problembasert læring (I Os/L. Gøransson)
11.45 – 13.00:	Lunsj
13.00-16:00	Immunmodulerende behandling av glomerulonefritter
13.00 – 13.45:	Basis immunologi (Ingegjerd Sekse)
14.00 – 14.45:	Kliniske problemstillinger (Knut Aasarød)
15.00 – 15.45:	Interaktive kasuistikker – problembasert læring (I Sekse/K Aasarød)

Med hilsen Kursutvalget i NNF

Kristian Haldal   Hallvard Holdaas   Solveig Sæta   Hans-Arne Myhre

## Referat fra årsmøtet i Norsk Nyremedisinsk forening, Rikshospitalet | 21 | 04 KL. 16.15 – 17.45

<p>Tilstede: 50 medlemmer</p> <p>Valg av møteleder og referent var enstemmig:</p> <p>Møteleder: Einar Svarstad (leder NNF)</p> <p>Referent: Solveig Sæta (sekretær NNF)</p> <p><b>Sak 1 – Stipender</b></p> <p>Roche CellCept stipend 2004 pålydende kr. 30 000,- ble tildelt Frank Helle Hansen fra forskningsmiljøet i Bergen, for prosjektet "Intracellulær kalsium signalisering induert av hormonene vasopressin, noradrenalin og angiotensin II". Prosjektet er del av et doktorgradsarbeid som forventes avsluttet i 2005.</p> <p>Stipendet ble delt ut av Tor Sannes fra Roche.</p> <p>De øvrige stipendene for høsten 2004 (NNF's Reise-og Forskningsstipend) ble delt ut av styremedlem Egil Hagen:</p> <p>Rune Bjørneklett (Haukeland Universitetssykehus) kr. 17 500,- for prosjektet "Prognose, behandling og komplikasjoner ved nefrotisk syndrom pga. minimal change nefropati og fokal segmental glomerulosklerose i Norge 1988 – 2003. En retrospektiv observasjonsstudie."</p>	<p>Ingrid Os (Ullevål Universitetssykehus) kr. 17 500,- for prosjektet "Kartlegge helserelatert livskvalitet for HD og PD pasienter samt prøve å identifisere prediktorer for HRQOL i denne populasjonen."</p> <p>Solbjørg Sagedal (Rikshospitalet) kr. 6 500,- i reisestøtte til ASN hvor hun presenterte abstract fra prosjektet "Hemodialyse hos pasienter med blødningsfare."</p> <p>Bartłomiej J. Witczak (Rikshospitalet) kr. 6 500,- i reisestøtte til kurs i intensiv nefrologi i St.Louis. Dette i forbindelse med doktorgradsarbeid innen hjertesykdom og nyresvikt.</p> <p><b>Sak 2 – Årsberetning</b></p> <p>Årsberetningen ble lest opp av Einar Svarstad og godkjent av årsmøtet.</p> <p>Dagfinn Dyrbekk stilte spørsmål fra salen om hvordan styret tenker seg å jobbe videre med pasientprognoser og nefrologprognoser. Dette er en av styrets viktigste saker videre framover, og styret vil jobbe bredt mot Dnlf, Nasjonalt råd, Sosial- og Helsedirektoratet og Helseforetakene.</p> <p>Årsmøtet gav en ekstra honnør til Håvard Aksnes (leder Kvalitetsutvalget) for hans meget omfattende og imponerende arbeid med Veilederen, utarbeidelse av kvalitetsindikatorer og ret-</p>
--	---

<p>ningslinjer for dialysevannkvalitet.</p> <p><b>Sak 3 – Regnskap</b> Regnskapet ble gjennomgått av Solveig Sæta og godkjent av Årsmøtet. Kommentar fra Håvard Aksnes om at innbetaling fra Legeforeningens Kvalitetsfond på kr. 20 000,- til foreningens kvalitets-sikringsarbeid bør framgå spesifikt av Regnskapet.</p> <p><b>Sak 4 – Medlemskontingent</b> Foreningens økonomi er fortsatt meget god, og kontingenten holdes uendret på kr. 150,- (æresmedlemmer kr. 0,-). Medlemmer fra Legemiddelindustrien (inkl. utstysleverandører) har tidligere betalt en kontingent på kr. 1550,-. Det vil komme nye retningslinjer om dette fra Sentralstyret i Legeforeningen i nær fremtid. Det foreløpige signalet er at disse medlemmene ikke skal betale høyere kontingent enn øvrige medlemmer. Kontingenten for medlemmer fra Legemiddelindustrien er derfor satt til kr. 150,- for 2005.</p> <p>Ingrid Os reiste spørsmål om ikke-leger kan stå som medlem i spesialforeningen (det står i våre statutter og i velkomstbrevet at man må være medlem av Dnlf). I etterkant av Årsmøtet har Einar Svarstad vært i kontakt med Åsmund Hodne i Dnlf. Praksis er som følger: Alle leger som er medlem av en spesialforening må samtidig være medlem i Dnlf. Ikke-leger kan stå som</p>	<p>assosiert medlem av spesialforeningen, og er da selvsagt ikke medlem av Dnlf.</p> <p><b>Sak 5 – Valg</b> V/Anders Hartmann i valgkomiteen. Verken styret eller foreningens div. utvalg var på valg i år. Håvard Aksnes ønsker etter 2005 å gå ut av arbeidet som leder for Kvalitetsutvalget. I den forbindelse ble Stig Arne Kjellevold valgt som nytt medlem av Kvalitetsutvalget med det for øyet å ta over som leder v/valget i 2005.</p> <p>Foreningens nyopprettede Kursutvalg er foreslått å bestå av Hans Arne Myhre (leder), Hallvard Holdaas (sekretær), Kristian Heldal og Solveig Sæta. Sammensetningen ble godkjent av Årsmøtet. Kursutvalget er på valg sammen med foreningens styre og øvrige utvalg annethvert år, dvs. neste gang v/valget i 2005.</p> <p><b>Sak 6 – Kursutvalget</b> /Kristian Heldal. Kursutvalgets sammensetning og mandat ble presentert. Se eget vedlegg. Utvalget er i gang med organiseringen av et oppdateringskurs med tellende timer til grenspesialiteten i forkant av Nordiske Nyredager i Bergen 4.-7.mai 2005. Kurset vil bli behørig annonsert, og i tillegg sendes invitasjoner ut til seksjonsoverlegene v/alle nefrologiske sentra. Kurset planlegges å være en årvisst foreteelse med ulike nefrologiske tema foran hvert vårmøte.</p>
---	---

<p><b>Sak 7 – Rapport fra Spesialitetskomiteen</b></p> <p>V/Kristian Heldal (leder).</p> <p>Spesialitetskomiteen består av Kristian Heldal (leder), Ingegjerd Sekse, Bjørn Odvar Eriksen, Jøran Hjelmeseth og Egil Hagen. Komiteen har hatt 1 møte i 2004, og i tillegg har det vært avholdt et fellesmøte med NNF-styret.</p> <p>Komiteen har besøkt 2 utdanningsinstitusjoner (Trondheim og Ålesund).</p> <p>Rapportene fra alle utdanningsinstitusjonene er godkjent.</p> <p>Spesialistreglene er uendret, og sjekklisten planlegges revidert.</p> <p>Det er godkjent 1 ny grenspesialist hittil i 2004, og rekrutteringen til faget er for tiden generelt god. Imidlertid tilsier alle pasientprognoser og nefrologprognoser at vi trenger flere utdanningsstillinger og overlegestillinger. Dette er en av de viktigste sakene for NNF-styret i samarbeid med Spesialitetskomiteen i tiden framover.</p> <p>Sentrale myndigheter vil motta innspill i denne saken via Årsmeldingen fra Spesialitetskomiteen.</p> <p>Knut Aasarød stilte spørsmål fra salen om det enkelte helseforetak fritt kan omgjøre B-grenstillinger til overlegestillinger. Dette er imidlertid en nokså omstendelig prosess der foretaket må søke Legeforeningen, og søknaden går til høring i Spesialitetskomiteen. Generelt er man restriktiv på slike hjemmelendringer fordi dette på sikt vil kunne undergrave utdannings-</p>	<p>situasjonen for nefrologer.</p> <p>Hønefoss 191104</p> <p>Solveig Sæta</p> <p>Sekretær NNF</p>
--	---