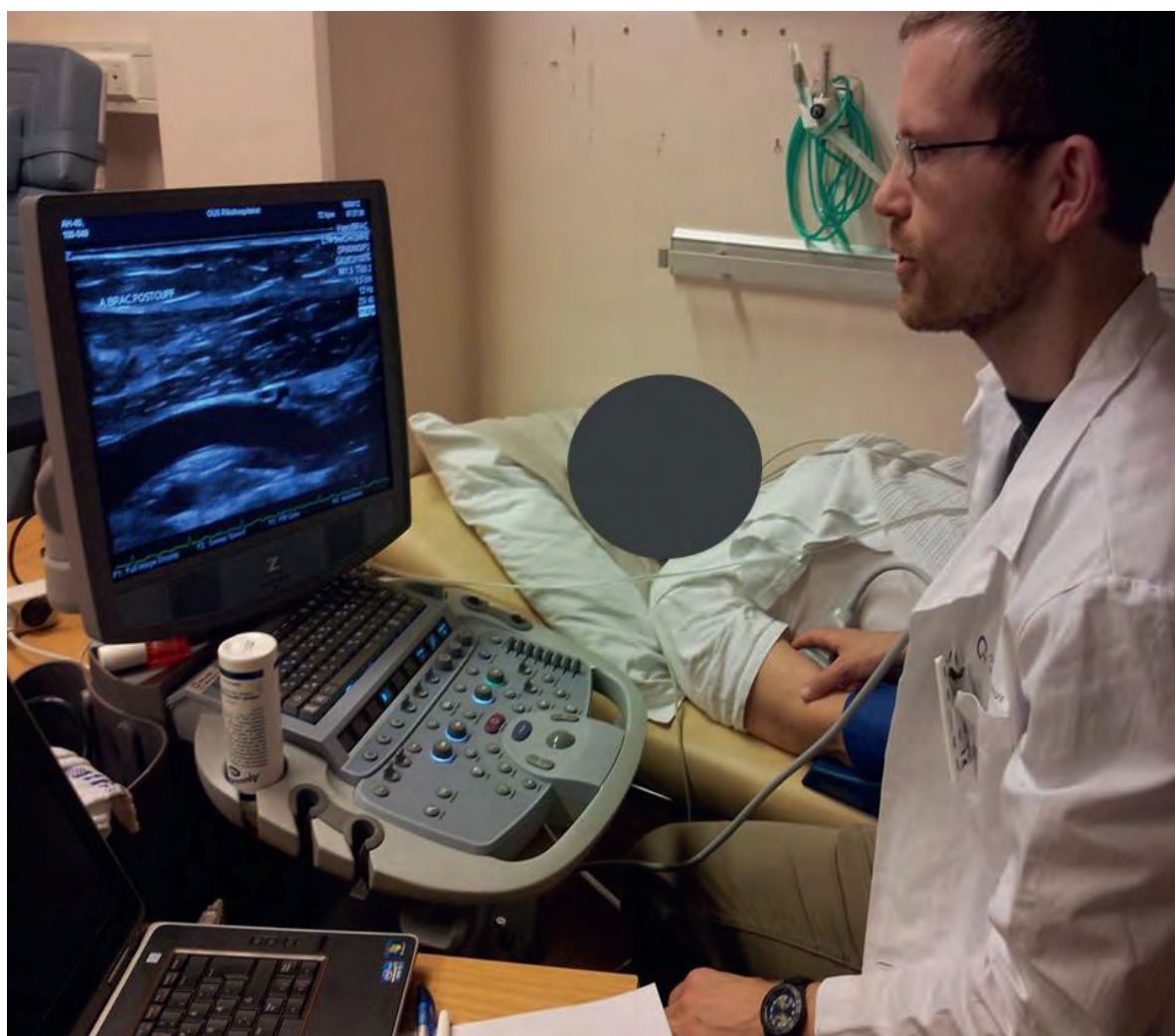


Nefrologisk Forum

Årgang 18, nr 2

November 2012



Endotel dysfunksjon hos nyretransplanterte: Flow-mediert dilatasjon i arteria brachialis



FOSRENOL[®]

(lanthanum carbonate)

Med fokus på fosfatbindende
effekt hos pasienter med kronisk
nyresvikt



Shire

Fosrenol (lantankarbonat).

Middel mot hyperfosfatemi. ATC-nr.: V03A E03. Reseptgruppe C. Reseptbelagt preparat.T.

Legemiddelform: TYGGETABLETTER 500 mg, 750 mg og 1000 mg: Hver tyggetablett inneh.:

Lantankarbonat tilsv. lantan 500 mg, resp. 750 mg og 1000 mg, hjelpestoffer. **Indikasjoner:**

Hyperfosfatemi ved kronisk nyresvikt som behandles med hemodialyse eller kontinuerlig ambulatorisk peritonealdialyse (CAPD). Hos voksne med kronisk nyresykdom som ikke får dialyse og som har

serumfosfatnivåer $\geq 1,78$ mmol/liter, når en fosfatfattig diett ikke er tilstrekkelig til å kontrollere serumfosfatnivået. **Dosering:** Voksne og eldre >65 år: Dosering bestemmes individuelt basert på

fosfatkonsentrasjon i serum. Titreres hver 2.-3. uke til akseptable fosfatnivåer nås,

deretter regelmessig kontroll. De fleste oppnår akseptable serumfosfatnivåer ved doser mellom 1500-3000 mg pr. døgn. Administrering: Tablettene skal tygges godt, ikke svelges hele. Tablettene kan knuses slik at

de blir lettere å tygge. Tas sammen med mat. Døgn dosen fordeles på måltidene. **Kontraindikasjoner:**

Hypofosfatemi. Overfølsomhet for noen av innholdsstoffene. **Forsiktighetsregler:** Pasienter med nyreinsuffisiens kan utvikle hypokalsemi. Kalsiumnivået i serum må derfor kontrolleres jevnlig i denne pasientgruppen, og tilskudd ev. gis. Forsiktighet må utvises hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon.

Virkning hos pasienter med akutt magesår, Crohns sykdom eller tarmobstruksjon er ikke studert. Fosrenol kan gi forstoppelse, og det må derfor utvises forsiktighet ved disponering for

tarmobstruksjoner (f.eks. tidligere abdominalkirurgi, peritonitt). Bruk i kliniske studier utover 2 år er begrenset. Risiko/ nytte-profilen har ikke vist noen endring ved bruk opptil 6 år.

Anbefales ikke til barn og ungdom. **Interaksjoner:** Lantankarbonat kan øke gastrisk pH. Preparater som interagerer med syrenøytraliserende midler (f.eks. klorokin,

hydroksyklorokin, ketokonazol), bør inntas 2 timer før Fosrenol. Interaksjon med tetracyklin og doksyklin er teoretisk mulig, og administrering bør derfor skje minimum 2 timer før eller etter Fosrenol.

Biotilgjengeligheten til oral ciprofloksacin ble redusert med ca 50% og bør derfor tas minimum 2 timer før eller 4 timer etter Fosrenol. Fosfatbindere reduserer absorpsjonen av levotyrosin. Derfor bør

erstatningsterapi med thyreoideahormon tas minimum 2 timer før eller etter Fosrenol og nærmere overvåking av TSH-nivåene anbefales. **Graviditet/Amning:** Overgang i placenta: Utilstrekkelige data.

Bør ikke brukes

under graviditet. Overgang i morsmelk: Utilstrekkelige data. Amning anbefales ikke. **Bivirkninger:** Meget vanlige bivirkninger ($\geq 1/10$): Hodepine, magesmerter, diaré, kvalme, oppkast. Under bruk av Fosrenol etter godkjenning har tilfeller av allergiske hudreaksjoner

(inkludert utslett, elveblest og kløe) blitt rapportert, noe som viser en nær tidsbestemt sammenheng med behandling med lantankarbonat. Ved kliniske tester ble allergiske hudreaksjoner observert med frekvens

meget vanlig både hos grupper som fikk Fosrenol og kontrollgrupper som fikk placebo/aktiv. Vanlige bivirkninger ($\geq 1/100$ til $< 1/10$): Hypokalsemi, forstoppelse, dyspepsi, flatulens. Mindre vanlige

bivirkninger ($\geq 1/1000$ til

$< 1/100$): Gastroenteritt, laryngitt, eosinofili, hyperparatyroidisme, hyperkalsemi, hyperglykemi,

hyperfosfatemi, hypofosfatemi, anoreksi, økt appetitt, svimmelhet, hodepine, smaksendring, vertigo,

oppstøt, fordøyelsesbesvær, irriterbar tarmsyndrom, munntørhet,

øsofagitt, stomatitt, løs avføring, tannsykdommer, ikke spesifisert gastrointestinal sykdom, alopeci, økt

svetting, artralgi, myalgi, osteoporose, asteni, brystmerter, utmattelse, illebefinnende, perifert ødem,

smerter, tørste, økte aluminiumnivåer i blod, økning i GGT, økning i hepatiske transaminaser, økning i

alkalisk fosfatase og vektreduksjon. **Overdosering/Forgiftning:** Symptomer: Kvalme og hodepine.

Egenskaper: Klassifisering: Fosfatbindende stoff. Virkningsmekanisme: Lantankarbonat reagerer med fosfat

fra kosten, og uoppløselig lantanfosfat dannes. Dette reduserer absorpsjon av fosfat fra mage-tarmkanalen.

Absorpsjon: Lav vannløselighet ($< 0,01$ mg/ml ved pH 7,5). Minimal absorpsjon. Absolutt

biotilgjengelighet $< 0,002\%$. Proteinbinding: $> 99,7\%$. Metabolisme: Metaboliseres ikke.

Utskillelse: Hovedsaklig via feces.

Pakninger og priser: 500 mg x 90 stk. (boks), kr 1633,50. 750 mg x 90 stk. (boks), kr 2160,70. 1000 mg x 90 stk. (boks), kr 2342,70. **Sist endret: 04.10.2011 (priser og ev. refusjon oppdateres hver 14. dag).**

Shire Sweden AB
Svärdvägen 11D
SE-182 33 Danderyd
Sverige

Telefon: 00 46 8 544 96 400
Telefaks: 00 46 8 544 96 429
E-post: medinfoglobal@shire.com
www.shire.com

Innhold

Redaktørens spalte	3
Formannsnytt	4
Kronisk nyresvikt Stadium 5 og konservativ behandling Harald Bergrem, Terje Apeland, Jürgen Benson, Lasse Gøransson, Bjørnar Rønning, Mathias Wolff, Nyreseksjonen, Stavanger Universitetssjukehus.....	5
To skritt nærmere individuell dosering av takrolimus til nyretransplanterte: Betydning av CYP3A5-genotype og hematokrit Elisabet Størset, Karsten Midtvedt, Sara Bremer, Stein Bergan, Anders Åsberg.....	7
HEALTH RELATED QUALITY OF LIFE IN ESRD PATIENTS OLDER THAN 65 YEARS (QUESTION 65) Solveig Thorarinsdottir, Kristian Heldal, Tomm Bernklev, Kjersti Lønning, Ingrid Os, Karsten Midtvedt.....	12
Bergen-Tanzania-Zanzibar-samarbeidet i nefrologi, en oppdatering: Habari za siku Einar Svarstad	13
Utsettes personalet for strålebelasting ved dialyse av pasient behandlet med radioaktivt jod Anfinn Mehus Seksjonsleder Medisinsk fysikk Avdeling for kreftbehandling og medisinsk fysikk Haukeland universitetssykehus.....	15
Bør man måle stående blodtrykk før og etter hemodialysebehandling? Terje Apeland, Nyreseksjonen, Medisinsk klinikk, Stavanger universitetssjukehus	16
Endoteldysfunksjon hos nyretransplanterte Dag Olav Dahle, Kristin Omholt, Geir Mjøen, Karsten Midtvedt, Torbjørn Leivestad, Trond Geir Jenssen, Anders Hartmann, Hallvard Holdaas, og Anders Åsberg.....	21
Stipendutlysning	29

Redaksjonen er avsluttet 6/11-12

Redaktør: Egil Hagen, Sørlandet Sykehus Arendal e-post:
egil.hagen@sshf.no I redaksjonen: Anders Hartmann, Lars
Westlie, Cecilia Øien

Redaktørens spalte

Velkommen til Høstens noe forsinkede utgave av Nefrologisk Forum. Bidragene denne gangen kommer fra flere avdelinger i landet. Grunnen er at redaktøren har vært litt sent ute med å gi beskjed om hvem som hadde ansvaret for det faglige innholdet denne gangen.

Det har allikevel lyktes å få på plass et verdig nummer med mange flotte innlegg. Tusen takk til bidragsyterne!

Harald Bergrem og kolleger fra nyreseksjonen ved Stavanger Universitetssykehus omtaler konservativ behandling ved kronisk nyresvikt stadium 5. Det er betydelig forskjeller rundt i landet i hvordan man vurderer om pasienter med langtkommen kronisk nyresvikt skal tas i dialyse eller ikke. Forfatterne foreslår at Norsk Nefrologisregister inkluderer nyresvikt - pasienter som ikke er i dialyse eller blir transplantert. Vi vil således få et bedre tallmateriale vedrørende denne problemstillingen.

Elisabet Størset og kolleger ved Rikshospitalet skriver om CYP3A-5 genotype og hematokrit i relasjon til individualisering av tacrolimus dose etter transplantasjon. De har gjort et viktig arbeid på veien for å optimalisere immunsuppresjonen etter transplantasjon.

Question 65 er en spørreundersøkelse. Den har som hovedmål er å se på forskjell i livskvalitet i hemodialyse og 1 år etter transplantasjon hos pasienter over 65 år. Det er viktig at flest mulig av oss bidrar til å oppnå en god responsrate på denne undersøkelsen som er et nasjonalt prosjekt.

Einar Svarstad gir oss en oppdatering vedrørende samarbeidet innen nefrologi

mellom Haukeland Universitetssykehus og Tanzania- Zanzibar. Dette er en videreføring av arbeidet som Bjarne Iversen satte i gang. Arbeidet med å utdanne nefrologer, inklusiv oppstart av dialysebehandling, tas hånd om på en imponerende måte. Einar etterspør dialysemaskiner og oppfordrer nefrologer til å reise til Tanzania eller Zanzibar.

Anfinn Mehus, Seksjonsleder Medisinsk fysikk, Avdeling for kreftbehandling og medisinsk fysikk Haukeland universitetssykehus, har skrevet en rapport om strålerisiko i forbindelse med radiojodbehandling av dialysepasienter. Hos anuriske pasienter skilles radiojod ut via dialysemaskinen. Utsetter det personalet for stålefare? Dette er vel noe de færreste av oss har tenkt på.

Terje Apeland har skrevet et interessant innlegg om nytten av å måle stående blodtrykk før og etter hemodialysebehandling. Han refererer blant annet til et studium de har gjort i Stavanger. Mye tyder på at vi får viktig informasjon om pasienten ved å måle stående blodtrykk.

Dag Olav Dahle og medforfattere fra Rikshospitalet tar forsker på endotelcelledysfunksjon som risikomarkør hos nyretransplanterte. De har tatt i bruk nyere metoder som gjør dette enklere og vi ser frem til å vite hvilken anvendelse og betydning disse testene får i fremtiden.

Til slutt vil jeg ønske alle leserne en fin høst og vinter, håper å se flest mulig på Kvalitetsdagen og Samarbeidsmøte. Neste nummer av Forum kommer i April og det er nefrologisk seksjon ved St Olavs Hospital som har hovedansvaret for det faglige innholdet.

Arendal, november 2012

Egil Hagen

Formannsnytt

Så er det høst igjen, nesten før en forstår at sommeren faktisk er over, selv om en ikke merket så mye til den. Det er imidlertid ingenting feil med høsten, klar luft, høstfarger og stor aktivitet på mange områder.

Siden forrige nummer har Helsedirektoratet gitt ut en veileder om nyredonasjon fra levende giver. Denne veilederen er utarbeidet som et ledd i oppfølgingen av Handlingsplan for forebygging og behandling av kronisk nyresykdom som ble vedtatt i mai 2011. Det er et solid stykke arbeid som skal bidra til å skape likeverdighet i tilbudet over hele landet og for alle som donerer et nyre, både når det gjelder utvelgelse og ikke minst når det gjelder oppfølging. Dette er utrolig viktig da bruk av levende giver i Norge er en av årsakene til at vi klarer å tilby våre pasienter transplantasjon raskere enn de fleste andre land vi sammenligner oss med.

Arbeidet HINAS (Helseforetakenes Innkjøpsservice AS) har satt i gang for å få i stand sentrale innkjøpsavtaler av dialyseutstyr nærmer seg slutten. Tanken bak arbeidet er at prisen på utstyr skal være den samme for både store og små enheter. Du skal ikke få en dårligere pris selv om du kun skal ha 3 dialysemaskiner og ikke 50. Alle smarte måter å spare penger på hilses med glede. Selv om vi får nye veiledere, prosedyrer og kvalitetsindikatorer så må vi ikke glemme at målet er at våre pasienter skal få det bedre. Vi må ikke blande middel og mål. Vi må ikke bli

så fokusert på våre egne, interne prosesser at vi mister vårt fokus, som er pasienten. Ingen brudd på ventelistegarantien og kort epikrisetid er kun middel for å sikre pasientene våre best mulig behandling. Det er viktig at ting blir gjort på den måten som er best i hvert enkelt tilfelle. Vi jobber utelukkende med individer, hvor ingen sak er den andre helt lik. Derfor må mange saker løses på forskjellige måter, og det er viktig å kunne se når det trengs og gi rom for dette.

I år er Kvalitetsdagen på Ullevål torsdag 29.11 og Samarbeidsmøtet på Rikshospitalet 30.11. Kvalitetsdagen har et variert program og er søkt godkjent med 6 timer som valgfritt kurs for leger under spesialisering. Styret håper at mange av våre medlemmer har mulighet til å delta. Møter du på Kvalitetsdagen så får du også med deg Årsmøtet i foreningen. Har du fått med deg Årsmøtet så har du gjort deg fortjent til å delta på den tradisjonsrike Lutefiskmiddagen på Engebrets cafe kl 20.15. Gå inn på nephro.no og meld dere på. Det er mye på gang innen nyremedisin med oppretting av kvalitetsregistre og mye som skjer lokalt. Det er viktig å treffes og høre hvordan andre får hverdagen til å gå rundt. Hvordan videreutdanning og reiser på kurs kan gjennomføres. Vi har mye å lære av hverandre!

Vel møtt!

Cecilia Øien

Kronisk nyresvikt Stadium 5 og konservativ behandling

Harald Bergrem, Terje Apeland, Jürgen Benson, Lasse Gøransson, Bjørnar Rønning,
Mathias Wolff,
Nyreseksjonen, Stavanger Universitetssjukehus

I Helsedirektoratets «Handlingsplan for forebygging og behandling av kronisk nyresykdom

(2011) omtales palliativ nefrologi (konservativ behandling) for første gang i et offentlig dokument. Innsatsområde IV fokuserer på at ikke alle pasienter med svært alvorlig nyresvikt vil vinne på starte dialyse, og at konservativ behandling og omsorg kan være det rette for en del av pasientene som nefrologen møter.

Gjennom mange års rapportering til Norsk Nefrologiregister har nefrologien i Norge hatt gode incidens- og prevalenstill for start av nyresviktbehandling i form av dialyse eller nyretransplantasjon. Der finnes imidlertid ingen tall for de som ikke tilbys denne behandlingen. I flere Årsrapporter fra registeret har det vært påpekt at forskjellen i incidens og prevalens mellom de forskjellige sentra og fylker er påfallende høy, høyere enn hva som kan forklares ut fra morbiditetsforskjeller i befolkningen. I registerets årsrapport for 2010 hadde Rogaland den laveste incidensen med 77/mill, mens Buskerud hadde omtrent det dobbelte, 146/mill,.

Nyreforeningen har ved flere møter diskutert mulige årsaker til de store forskjellene, uten at en har kunnet gå dypere i problemstillingen.

En mulig bidragende årsak kan være forskjeller i synet på hvem som bør aksepteres til dialysebehandling og hvem som bør avslås. Der kan også være forskjeller når det gjelder henvisningspraksis fra fastlegene. Ved Nyreseksjonen ved Stavanger Universitetssjukehus har vi siden 2003 hatt en ordning med at de pasientene som vurderes av nefrolog og avslås for kronisk dialyse, skal ha en «second opinion» fra en nefrologkollega og vurderingen skal journalføres. Pasientene er registrert i Nephrobase, nyreseksjonens kliniske nyredatasystem, og hensikten med denne rapporten er å presentere resultatene fra 4-års perioden 2008-2011. Dette ble også presentert som foredrag under Nyreforeningens Vår møte på Lillehammer i juni 2012.

Metode

Alle kjente pasienter som utviklet Stadium 5 nyresvikt i perioden ble inkludert. Alle pasientene var registrert i Nephrobase. Davies comorbidity Index er lagt inn i Nephrobase og ble benyttet til å vurdere komorbiditet hos pasientene. Utfyllende informasjon ble hentet fra pasientjournalen i Dips.

Resultater

Materialet omfatter 124 pasienter. I løpet av 4 årsperioden ble 84 pas tatt i kronisk dialyse, 15 ble nyretransplantert før dialyse, og 24 ble vurdert til å fortsette med konservativ behandling. Antallet som ble tatt i konservativ behandling varierte betydelig fra år til år

(tabell 1)

De 24 i konservativ behandling hadde høy komorbiditet (Davies Comorbidity Index) , 16 pasienter hadde 3 eller flere komorbiditeter, cardiovasculære var vanligst.

Nesten halvdel av pasientene hadde dårlig kognitiv funksjon (9/20 døde, 2/4 levende). Snaut 50% bodde på sykehjem (8/20 døde, 2/4 levende)

Av de 24 som hadde konservativ behandling var 20 døde på oppfølgingstidpunktet (mars 2012). Fjorten døde på sykehus (8 på nyreposten), 6 døde på sykehjem. Alle som døde var blitt vurdert av nefrolog i løpet av de siste 2 levemånedene (median 3 dg, range 1 – 60 dager)

På det tidspunkt som beslutning om konservativ behandling ble tatt var 21/24 pasienter kjent av nefrolog fra poliklinikk fra minst 2 mnd tidligere (median 32 mnd, range 2-208 mnd)

Tre pasienter var ukjente (dvs ingen tidligere nefrologvurdering før beslutning om konservativ behandling)

Diskusjon

Antall personer som utvikler alvorlig kronisk nyresvikt må antas å øke ettersom befolkningen eldes. Det forventes at med økende alder i befolkningen vil også spørsmålet om evt. dialysebehandling bli hyppigere. Dagens dialysepasienter preges av høy alder og høy komorbiditet, og en må forvente at mange pasienter vil bli tilbudt konservativ behandling.

Ved vår avdeling har 20% av pasientene med kronisk nyresvikt Stadium 5 som vi har vurdert over en 4 års periode ikke startet dialysebehandling.

Variierende syn på hvem som bør tilbys dialyse kan bidra til de fylkesvise forskjellene i incidens og prevalens når det gjelder nyreerstattende behandling. Vi mener at nyreseksjonene bør også få tall for hvor mange som vurderes og ikke tas i kronisk dialyse. Norsk Nefrologiregister har tatt mål av seg til også å inkludere nyresvikt pasienter som ikke er i dialyse eller er transplantert. Denne registerinformasjonen kunne bidra til å belyse om forskjellene i incidens og prevalens som vises for dialyse også gjelder predialytiske pasienter.

Tabell 1 Davies Comorbidity Index

	Active Cancer (%)	Coron. Artery Disease (%)	Periph Vascul Disease (%)	L. ventr. Dysfunct-ion (%)	Dia-betes (%)	Syst. vasc. coll.dis (%)	other Serious Disease (%)
Died (20)	9 (45)	14 (70)	15 (75)	14 (70)	7 (35)	1 (5)	12 (60)
Alive (4)	2 (50)	2 (50)	2 (50)	2 (50)	0 (0)	0 (0)	3 (0)

To skritt nærmere individuell dosering av takrolimus til nyretransplanterte: Betydning av CYP3A5-genotype og hematokrit

Elisabet Størset, Karsten Midtvedt, Sara Bremer, Stein Bergan, Anders Åsberg

Hovedbudskap

- CYP3A5-genotype bør bestemmes før nyretransplantasjonen, slik at pasientene som uttrykker dette enzymet kan få høyere oppstartsdose av takrolimus.
- I løpet av de første tre månedene etter nyretransplantasjon stiger fullblodkonsentrasjonene av takrolimus, slik at doseringsbehovet blir tilsynelatende redusert. Dette kan delvis forklares av en parallell økning i hematokrit.
- Begge disse faktorene vil være nyttige for mer individuelt tilpasset dosering av takrolimus.

Takrolimus (Prograf[®], Tacni[®], Advagraf[®]) er et potent immundempende medikament som står sentralt i behandling etter nyretransplantasjon. Det er to hovedutfordringer ved dosering av takrolimus:

- (i) Ved bruk av standard oppstartsdose, hender det ofte at man ikke oppnår ønsket terapeutisk fullblodkonsentrasjon før det er gått 7-14 dager. Fordi takrolimus har et smalt terapeutisk vindu, medfører dette at noen pasienter overdoseres (økt risiko for bl. a. nyretoksitet) mens andre underdosereres (økt risiko for avstøtning) i løpet av denne perioden. Både takrolimus-indusert nyretoksitet og avstøtningsepisoder er risikofaktorer for å utvikle kronisk allograft nefropati.
- (ii) Til tross for uendret målkonsentrasjon i løpet av de første tre månedene etter transplantasjon må dosen ofte endres og vanligvis nedjusteres i løpet av denne perioden. Dette er problematisk fordi doseringen blir uforutsigbar. I tillegg kan hyppig

dosejustering og ustabil eksponering for takrolimus ha negativ innvirkning på transplantatet.

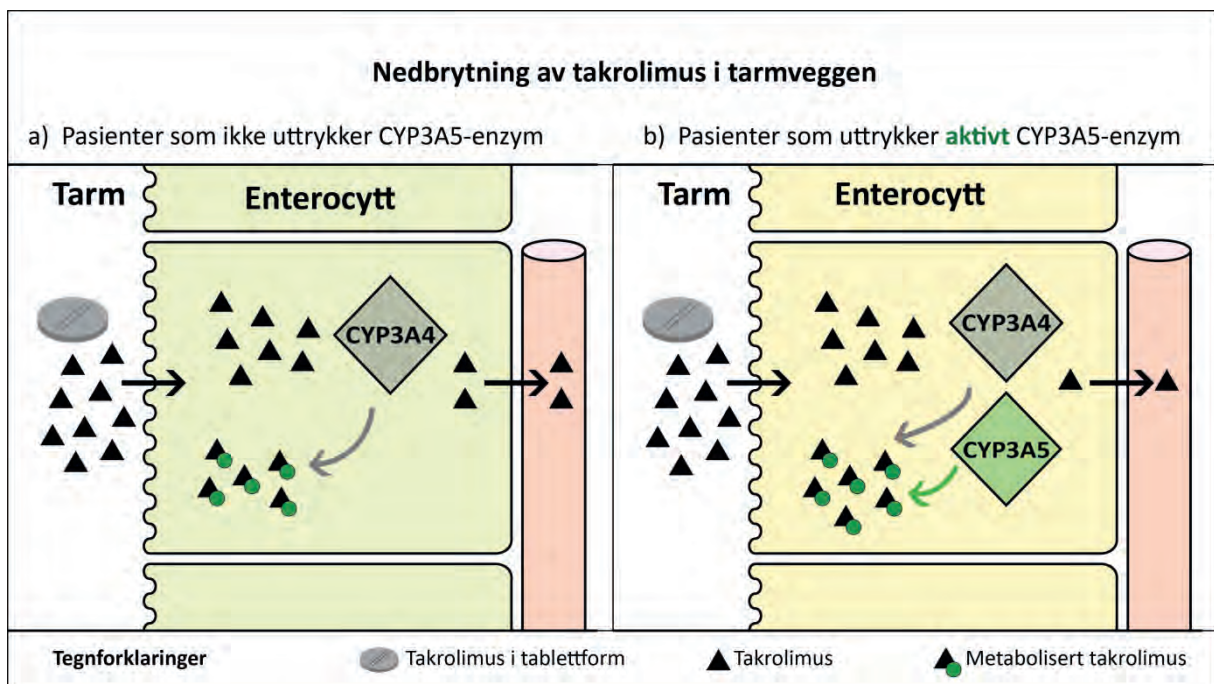
I dag beregnes standard oppstartsdose av takrolimus kun fra pasientens kroppsvekt. Vi ønsket å undersøke om det er mulig å individualisere oppstartsdosen ytterligere ved hjelp av andre målbare pasientegenskaper. I tillegg ønsket vi å kartlegge årsaker til at fullblodkonsentrasjonene av takrolimus er ustabile over tid, slik at vi bedre kan forutsi hvilke dosejusteringer som vil være nødvendige i løpet av de første ti ukene etter transplantasjonen. Vi gjennomførte en studie hvor vi analyserte takrolimuskonsentrasjonen i mer enn 1500 fullblodprøver fra 69 nyretransplanterte pasienter ved Oslo Universitetssykehus, Rikshospitalet. Hensikten var å identifisere sammenhenger som kan benyttes til å forbedre individuelt tilpasset dosering til fremtidige pasienter.

CYP3A5-genotype påvirker doseringsbehovet

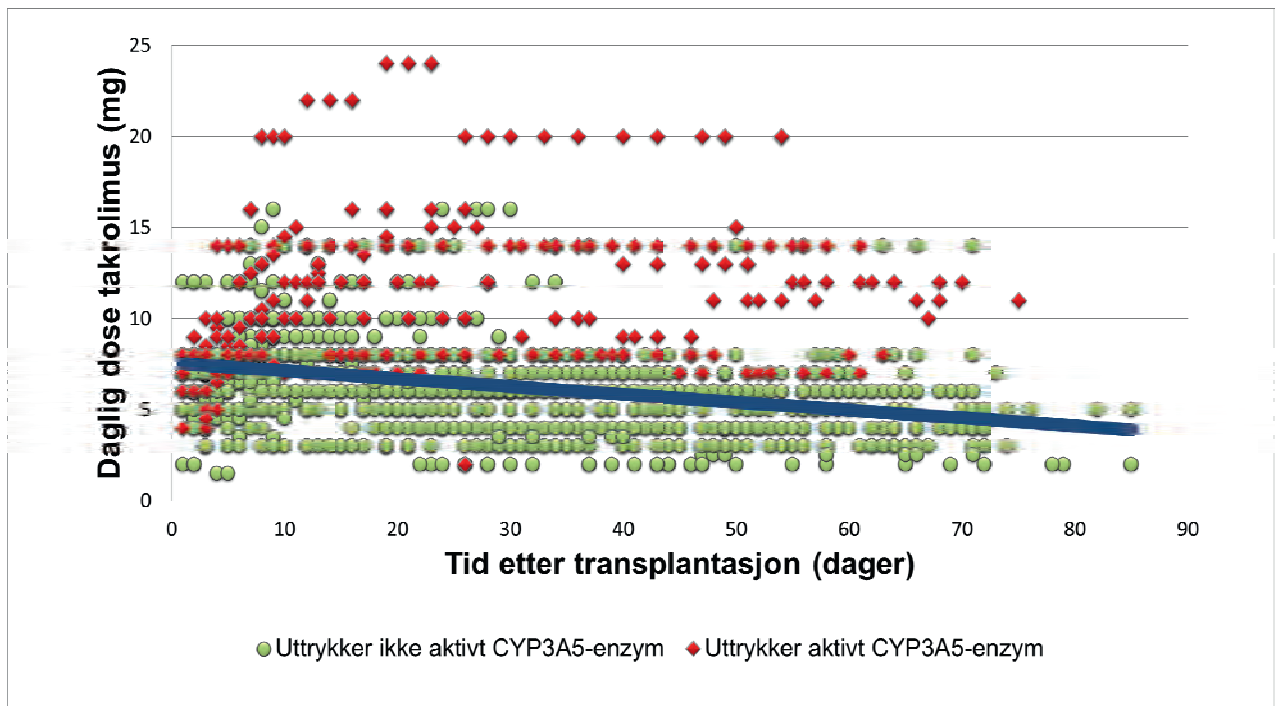
Takrolimus nedbrytes hovedsakelig av cytokrom P450 (CYP)-enzymene CYP3A4 og CYP3A5 som uttrykkes i tarmvegg og lever. Aktiviteten til CYP3A5-enzymet er i stor grad genetisk betinget. Kun 10-15 % av den europeiske

befolkningen uttrykker aktivt enzym. Resultatene fra studien viste at det ved oppstartsdosering vil være vesentlig å ta hensyn til pasientenes CYP3A5-genotype. Pasienter som uttrykker aktivt enzym har betydelig høyere omsetningskapasitet av takrolimus. Disse pasientene har derfor behov for omtrent dobbelt så høy dose for å oppnå ønsket terapeutisk fullblodkonsentrasjon. Figur 1 illustrerer hvordan takrolimus gjennomgår en betydelig nedbrytning i tarmveggen slik at kun en liten andel absorberes. Denne nedbrytningen vil være enda mer effektiv hos pasienter som uttrykker CYP3A5-enzym. Figur 2 sammenligner doseringsmønsteret vi observerte de ti første ukene etter transplantasjon hos pasienter som uttrykker CYP3A5 (røde diamanter) og pasienter som ikke uttrykker CYP3A5 (grønne

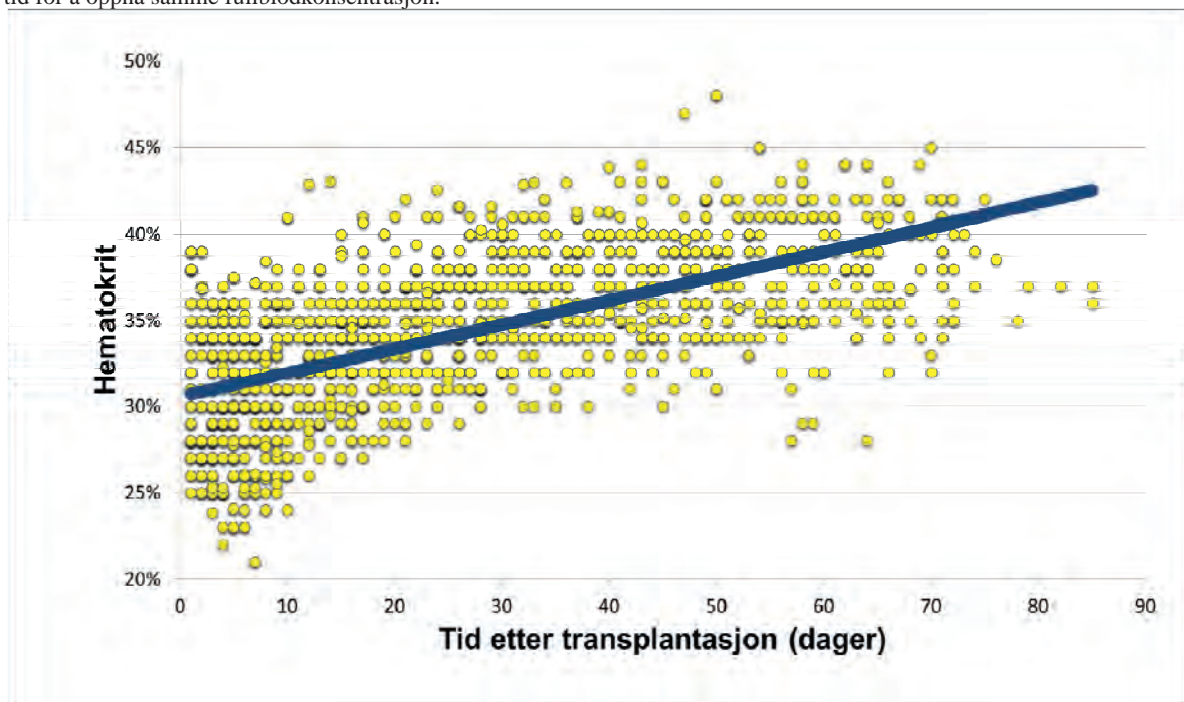
sirkler). De to pasientgruppene får tilsvarende oppstartsdose av takrolimus. Imidlertid må dosen justeres til det dobbelte i løpet av de 7-14 første dagene for å oppnå målkonsentrasjon hos pasienter som uttrykker CYP3A5. Flere kasusrapporter demonstrerer hvordan akutt avstøtning har forekommet i løpet av denne perioden på grunn av underdosering. **Genotype er en konstant pasientegenskap og kan bestemmes allerede før nyretransplantasjonen.** Dersom genotype er kjent, kan vi gi pasienter som uttrykker CYP3A5 dobbel dose fra første dag. Ved Rikshospitalet er det satt opp en analysemetode som muliggjør genotyping av CYP3A5 i klinisk praksis. Det diskuteres nå om dette bør innføres som en del av resipientutredningen.



Figur 1. En kapsel med takrolimus gis to pasienter som henholdsvis ikke uttrykker (venstre) og uttrykker (høyre) CYP3A5-enzym. Begge pasientene uttrykker CYP3A4-enzym som omsetter takrolimus i tarmveggen og bidrar til at bare en liten del (10-20 %) av takrolimus absorberes og når frem til blodbanen intakt. Pasienten som i tillegg uttrykker CYP3A5-enzymet (høyre) vil i enda større grad omsette takrolimus i tarmveggen og dermed oppnå lavere blodkonsentrasjon fra samme dose. Resultatet er at denne pasienten trenger dobbel dose for å oppnå samme blodkonsentrasjon av takrolimus. (P-glykoprotein spiller også en vesentlig rolle for å begrense opptaket i enterocytene. Hepatisk CYP3A5 bidrar til mer effektiv omsetning etter absorpsjon. Disse aspektene er for enkelhetsskyld utelatt fra figuren.)



Figur 2. Daglig dose av takrolimus de første ti ukene etter nyretransplantasjon hos de 44 /69 pasientene som bidro med prøver i løpet av denne perioden. Pasienter med aktivt CYP3A5-enzym (n=8, røde) og uten aktivt CYP3A5-enzym (n=36, grønne) er representert ved ulike farger. Den blå linjen viser en generell trend for redusert doseringsbehov av takrolimus over tid for å oppnå samme fullblodkonsentrasjon.



Figur 3. Stigning i hematokritverdier for 44 pasienter fulgt de ti første ukene etter nyretransplantasjon,

Hematokrit endres over tid og påvirker fullblodkonsentrasjonene av takrolimus

I figur 2 illustrerer den blå trendlinjen at daglig dose generelt må justeres ned i løpet av de første ti ukene etter nyretransplantasjon, til tross for at målkonsentrasjon av takrolimus er

lik gjennom hele perioden. Dette skyldes at dosenormaliserte fullblodkonsentrasjoner stiger, et mønster som også er observert i flere internasjonale studier og som det foreløpig ikke foreligger en kjent forklaring på. Noe av forklaringen tidlig etter

transplantasjon kan være økende biotilgjengelighet. Imidlertid har pasientene på transplantasjonstidspunktet ofte anemi på grunn av den underliggende nyresykdom. I løpet av de første ukene og månedene stiger hematokrit, blant annet fordi egenproduksjon av erythropoietin øker når nyrefunksjonen tiltar. Vi utviklet en hypotese om at økende hematokrit kunne bidra til at de dosenormaliserte fullblodkonsentrasjonene av takrolimus stiger. Dette er basert på følgende teori:

Ved legemiddelmonitorering av takrolimus analyseres konsentrasjoner i fullblod (bundet + ubundet legemiddel). Over 95 % av den totale fullblodkonsentrasjonen av takrolimus foreligger bundet til proteiner i erythrocyttene. Denne andelen er farmakologisk inaktiv og er beskyttet mot nedbrytning. Den kan således anses som et «inaktivt legemiddelreservoar» som står i likevekt med den ubundne konsentrasjonen. Vi observerte som forventet i denne studien at hematokrit steg i løpet av de første ti ukene, imidlertid med store individuelle variasjoner (fig. 3). Når hematokrit stiger, vil kapasiteten til dette «inaktive legemiddelreservoaret» øke, og fullblodkonsentrasjonene av takrolimus vil teoretisk stige parallelt med hematokrit uten at det foretas dosejustering. Den ubundne konsentrasjonen vil teoretisk forbli uforandret. Det er metodologisk vanskelig å måle ubundet konsentrasjon av takrolimus i pasientprøver, dermed er det ikke tilstrekkelige data til å fastslå dette med sikkerhet.

Klinisk betydning av hematokrit for dosejustering av takrolimus og videre forskning

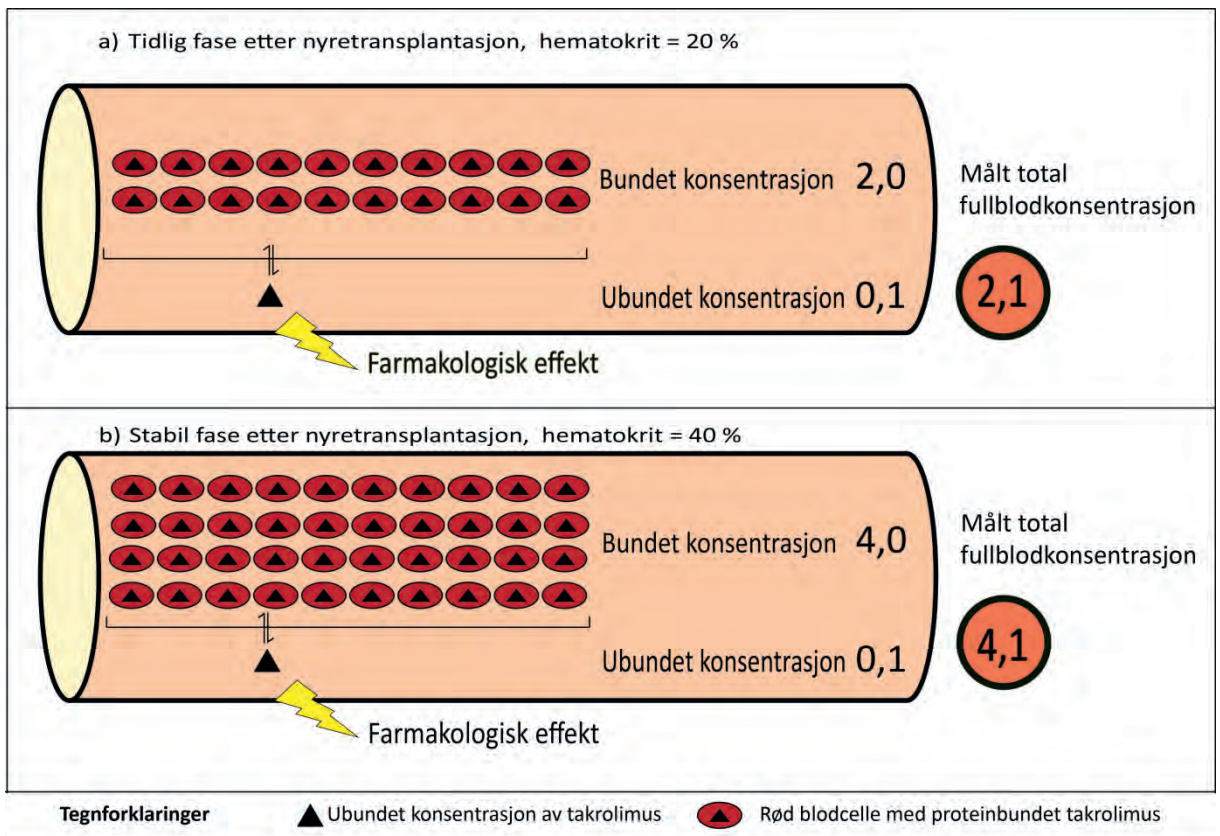
Et eksempel beskriver bedre hvilken betydning hematokrit kan ha for tolkning av fullblodkonsentrasjoner av takrolimus (fig. 4). La oss anta at den samme dosen gis til samme pasient ved to ulike tidspunkt: Direkte etter transplantasjon (hematokrit = 20 %, fig. 4a) og

i stabil fase (hematokrit = 40 %, fig. 4b). Dersom andre forhold er konstante, vil samme dose lede til samme ubundet konsentrasjon for et legemiddel som takrolimus. Imidlertid vil den andel som «lagres» i erythrocyttene øke når antall erythrocytter øker. Som vist i figur 4 vil en dobling i hematokrit føre til en omtrentlig dobling av den totale konsentrasjonen (2,1 til 4,1 µg/L) uten at den ubundne, farmakologisk aktive konsentrasjonen påvirkes (0,1 µg/L). Dersom man ikke tar hematokrit med i betraktningen ved tolkning av den totale fullblodkonsentrasjonen, vil man foreta uhensiktsmessige dosejusteringer som forandrer den ubundne konsentrasjonen. Dette vil kunne ha klinisk betydning særlig i de tilfeller hvor hematokrit har ekstreme verdier, slik som ved tidlig eller tilbakevendende anemi eller hos pasienter som opplever post-transplantasjons erythrocytose (PTE).

I videre studier ønsker vi å undersøke om hematokritnormaliserte fullblodkonsentrasjoner av takrolimus eller andre former for monitorering av takrolimus sin effekt på immunsystemet bedre kan predikere risiko for avstøtning og observerte bivirkninger. Den etablerte måling av fullblodkonsentrasjoner vil neppe være godt korrelert til effekt og bivirkninger i situasjoner som beskrevet her.

Oppsummering

Vi fant at CYP3A5-genotype og hematokrit antakelig vil være viktige faktorer for å individualisere behandlingen med takrolimus. Genotyping av CYP3A5 er allerede etablert og tilgjengelig, og betydningen for dosebehov av takrolimus er godt dokumentert. Å ta hensyn til disse faktorene vil gjøre doseringen enklere i den tidlige fasen etter nyretransplantasjon. I tillegg vil riktigere og mer stabile blodkonsentrasjoner kunne bidra til redusert risiko for kronisk allograft nefropati og dermed økt overlevelse av transplantatet.



Figur 4. Eksempel på fordeling av takrolimus i blodet etter at samme dose er gitt til en pasient tidlig etter transplantasjonen (a) og i stabil fase (b), hvor hematokrit er henholdsvis 20 % og 40 %. Den ubundne konsentrasjonen av takrolimus (sort trekant) vil teoretisk være lik i begge tilfeller (0,1 µg/L, markert i rød sirkel). En vanlig antakelse ved legemiddelmonitorering er at den målte totalkonsentrasjonen representerer den ubundne konsentrasjonen. Imidlertid vil det foreligge et større «inaktivt legemiddelreservoar» av takrolimus i erytrocyttene ved økt hematokrit. Dermed kan den målte totale fullblodkonsentrasjonen (bundet + ubundet konsentrasjon, markert i sirkel) gi et feilaktig bilde av den ubundne, farmakologisk aktive konsentrasjonen når hematokrit endrer seg vesentlig.

HEALTH RELATED QUALITY OF LIFE IN ESRD PATIENTS OLDER THAN 65 YEARS (QUESTION 65)

Det er et betydelig økende antall eldre pasienter med "terminal nyresvikt" som trenger nyreerstattende behandling dvs dialyse eller transplantasjon. Forskning har vist at transplantasjon øker livslengden til selekterte pasienter – også når de er over 65 år.

Vi er imidlertid også klar over at immunosuppressive medikamenter har bivirkninger. Vi vet at mange eldre trives med å gå i dialyse og at den kontakten de har med "sin" dialyseavdeling gir livskvalitet og trygghet. Om transplantasjon, sammenlignet med det å fortsette i dialyse egentlig øker livskvaliteten til eldre pasienter med nyresvikt, er ikke skikkelig validert.

Derfor ønsker vi å gjøre en prospektiv spørreundersøkelse der pasienter > 65 år som blir etablert i hemodialyse og som blir påmeldt Skandiatransplant vil bli spurt om å delta.

Livskvalitet vil bli undersøkt ved å bruke validerte spørreskjemaer. Pasienter som inkluderes skal fylle ut et spørreskjema hver 6 mnd. når de står på venteliste. Etter transplantasjonen vil de få samme skjema ved avreise OUS (ca 8-10 uker etter transplantasjon) og så etter 6 mnd., 12 mnd, 3 og 5 år. Vi ønsker å inkludere minimum 100 pasienter. I løpet av 1 år transplanteres det ca 50-75 pasienter med alder >65 år. Det står for øyeblikket ca 75 pasienter med alder >65 år på ventelisten og det vil i løpet av 2 år komme ca 150 nye i den aktuelle alderskategori. I løpet av en 2 års periode vil totalt ca. 225 pasienter med alder >65 år være aktuelle for studien.

Hvis det er 60% responsrate så tilsvarer det 135 pasienter. Omtrent 80% av disse vil bli transplantert som da tilsier at ca 100 pasienter når primærendepunktet i løpet av 2 år.

Primærendepunktet er å se på forskjell i livskvalitet i hemodialyse og 1 år etter transplantasjon.

Gruppen av eldre pasienter er meget heterogen. Alder vil bare være en av mange risikofaktorer som påvirker sluttresultatet og ikke minst livskvalitet. Det vil i den forbindelse også være nyttig å vurdere pasienter som **ikke** har hatt et vellykket resultat og se om det er karakteristika ved dem som kan brukes til å selektere ut eldre pasienter som ikke vil egne seg for transplantasjon.

Vi håper på positivt samarbeid med alle landets nefrologer og at dere støtter oss i dette banebrytende arbeidet. Studien er selvfølgelig REK godkjent og vi satser på å starte i løpet av desember 2012/januar 2013.

Solveig Thorarinsdottir

Kristian Heldal

Tomm Bernklev

Kjersti Lønning

Ingrid Os

Karsten Midtvedt

Bergen-Tanzania-Zanzibar-samarbeidet i nefrologi, en oppdatering: Habari za siku

Einar Svarstad



Utdanningen av nefrologer i Tanzania startet med samarbeidet mellom Universitetet i Bergen og Muhimbili University of Health and Allied Sciences (MUJAS), og hadde ikke kommet i stand uten en oppofrende innsats av Bjarne M. Iversen, se innlegget i Forum i Nov 2011. Jeg har hatt gleden av å arbeide videre med dette, og syns en oppdatering om virksomheten er på sin plass, ikke minst fordi Norwegian Society of Nephrology etter hvert kan bli en viktig samarbeidspartner. Utdanningsprogrammet startet i 2006 og er et NORAD finansiert masterprogram (NOMA; se <http://www.uib.no/internasjonalt/programmer/noma/noma-programmer-som-uib-deltar-i>) som leder frem til en «Master of Science» spesialitet i nefrologi i hjemlandet. En rekke andre spesialistprogrammer er også involvert i dette universitetssamarbeidet mellom MUJAS, Addis Ababa University (Etiopia), Christian Medical College, Vellore (India), Makerere University (Uganda), Bergen University College and University of Bergen (Senter for

internasjonal helse). I løpet av 2013 avsluttes NOMA-programmet, og det arbeides nå med plattformen for et nytt program (NORHED; se <http://www.norad.no/en/support/norhed/call-for-norhed-seed-funding-2012>), hvor også UiB har ambisjoner om å videreføre satsningen.

Vi har nå utdannet fire nefrologer i Tanzania i NOMA- programmet (to av disse er dessuten pediater og således de to eneste barne-nefrologene i Tanzania), og én ble utdannet før det organiserte programmet kom på plass. Vi har i 2013 gitt tilsagn om å gjennomføre vår del av utdanningen av ytterligere én lege fra Tanzania, én fra Uganda og én fra Etiopia. En Bergens-subsidiert dialyseavdeling i Dar-es-Salaam stod ferdig i 2009, moderne innredet i den nye pediatrike blokken ved Muhimbili National Hospital (som er Tanzanias National Hospital), men pga. diverse lokale problemer ble dialysebehandlingen først startet opp i mai 2011. Jeg besøkte igjen avdelingen i september i år, og det var da en glede å

oppleve at dialysebehandling omsider drives etter de prinsipper som opprinnelig var meningen (akutt-dialyse). Virksomheten styres nå av en gruppe flinke, kreative og dedikerte nefrologer som samarbeider godt og har klare ambisjoner om å bygge opp en lokal og nasjonal nefrologiservice. Avdelingen trenger imidlertid raskt å oppgradere og utvide antallet dialysemaskiner, og nefrologene har et brennende ønske om nyere maskiner (ønsker særlig Fresenius 4008S eller AK69 maskiner). Under oppholdet i september var jeg med på gjennomføringen av den første nyrebiopsien (!) som er utført i Tanzania, et viktig signal til sykehusadministrasjonen lokalt om betydningen av å bygge opp et komplett nyremiljø. Vi har også knyttet en dyktig portugisisk nefropatolog til nyremiljøet ved Muhimbili-sykehuset, hun flyttet til byen i annen hensikt og håpet er at hun skal kunne bygge opp en moderne nyrepatologiservice. Den siste uken i september gjennomførte en av barnenefrologene den første akutte peritonealdialysen ved sykehuset, pasienten var et 1.5 år gammelt barn med anuri i 4 dager og underernæring etter diare, og etter 7 dagers behandling kunne PD avsluttes da diuresen tok seg opp. Dette var også det aller første barnet som ble tatt i dialyse ved sykehuset, en enkel behandling som utgjør forskjellen på liv og død i dette landet! Et stort medisinsk fremskritt, i et land hvor utviklingen i samfunnet nå skjer raskt – og hvor Statoil pumper olje ved dørstokken utenfor byen! Imidlertid er verken peritonealdialysevæske eller PD-kateter tilgjengelig pr. dags dato ved sykehuset. Dialysevæsken ble mikset bedside av saltvann, glukose-, bikarbonat- og kalsiumløsninger, og et suprapubiskateter ble kreativt og hendig omgjort til et PD-kateter.. Våre kolleger har fått førsteklases «hands-on»-trening i India, hvor man gjør 3 nyrebiopsier hver dag og legger PD- og HD-kateter selv. Kanskje til og med norske nefrologer burde ta seg en tur dit? I disse

dager har den vesle nefrolog-gruppen konstituert seg, og Tanzania Nephrology Society er etablert og har knyttet formell kontakt med ISN. Om kort tid kommer trolig en søknad fra Tanzania Nephrology Society om å bli «søster-forening» av Norwegian Society of Nephrology.

Et nytt samarbeids-prosjekt med Zanzibar er kommet i stand det siste året i Bergen. Haukeland universitetssykehus satser stort på å bygge opp en rekke avdelinger (herunder en dialyseavdeling) ved Mnazi Mmoja-sykehuset som er det største sykehuset på Zanzibar, hvor det bor ca. 1 million mennesker. Zanzibar er et vakkert land med en unik historie, det er en del av Tanzania men delvis selvstyrt, bl.a.helse. Dette er et helt annerledes bilateralt prosjekt som koordineres av Avdeling for Internasjonal Helse ved HUS, nærmest et «bottom-up» prosjekt hvor bestillingen er å etablere en dialyseavdeling og utdanne sykepleiere, teknikere, og leger (ikke spesialistutdanning). Ideen er også at her skal kompetanseoppbygging gå begge veier i de ulike spesialitetene som er involvert, således tenker man seg at også yngre leger ved HUS vil kunne jobbe ved Mnazi Mmoja. Medisinske sykdommer domineres i stor grad av alvorlig hypertensjon, diabetes og akutt og kronisk nyresvikt hos unge mennesker, akutt nyresvikt etter preeklampsi er vanlig forekommende, og kortvarig dialysebehandling vil kunne redde mange unge liv. Det står allerede klart et nytt «Haukeland House» hvor HUS-personell har gode bo-fasiliteter. Zanzibar-prosjektet er i hovedsak basert på Fredskorpsmidler, og den første gruppen av håndplukkede lokale sykepleiere kommer til HUS i slutten av dette året. Samtidig reiser en dialysesykepleier fra oss til Zanzibar i ½ år for bl.a. å følge opp utbyggingsprosessen lokalt. Planen er at dialyseavdelingen skal kunne være operativ sent på året 2013. Dette er et spennende nytt prosjekt som er forankret hos ikke-korruperte fagpersoner på president/helseminister/sykehusdirektør-

Targeting hyponatraemia

secondary to SIADH

Correcting the balance¹



*The first and only oral
V₂ receptor antagonist*

Samsca® (tolvaptan) tablettor 15 mg og 30 mg C03XA01 RX **Indikasjon:** Behandling av voksne pasienter med hyponatremi sekundært til SIADH (uhensiktsmessig ADH-sekresjon). **Dosering:** Behandling med tolvaptan bør innledes med en dose på 15 mg en gang daglig på sykehus. **Kontraindikasjoner:** Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor ett eller flere av hjelpestoffene, anuri, uttørring, hypovolemisk hyponatremi, hypernatremi, pasienter som ikke merker tørste, graviditet, amming. **Advarsler og forsiktighetsregler:** Administrasjon av tolvaptan kan føre til rask økning av natrium i serum (≥ 12 mmol/l per 24 timer). Derfor bør overvåking for natrium i serum og volumstatus skje senest 4 – 6 timer etter oppstart av behandling. For rask korrigerende av hyponatremi kan forårsake osmotisk demyelinisering. Pasienter som har meget lave basislinjekonsentrasjoner av natrium i serum kan være mer utsatt for altfor rask korrigerende. Administrasjon av Samsca samtidig med annen behandling som øker konsentrasjonen av natrium i serum, anbefales ikke. Pasienter bør ha tilgang til vann og kunne drikke under behandling. **Pakningsstørrelser:** 10 tabl, blister. **Dato for siste revisjon av produktresymé:** 04/2012. Reseptgruppe: C. Samsca inngår ikke i ordningen med subsidierte legemidler. For fullstendig SPC se www.felleskatalogen.no og for prisopplysninger se www.otsuka.no

Reference: 1. Samsca® SPC apr 2012

Otsuka Pharma Scandinavia AB, Birger Jarlsgatan 27, 111 45 Stockholm. Tel: 08-545 286 60, info@otsuka.se, www.otsuka.se

Renvela®

sevelamerkarbonat



Effektiv fosfatbinder²
Metall- og kalsiumfri¹
Både som pulver og
tabletter¹

Renvela Genzyme Middel mot hyperfosfatemi

ATC-nr.: V03A E02

TABLETTER, filmdråsjerte 800 mg: Hver tablett inneholder sevelamerkarbonat 800 mg, hjelpestoffer. Fargestoff: Sort jernoksid (E 172).
PULVER TIL MIKSTUR, suspensjon 2,4 g: Hver dosepose inneholder sevelamerkarbonat 2,4 g, propylenglykollalginat, natriumklorid, sukralose, fargestoff: Jernoksid (E 172), Sitronsmak.

Indikasjoner: Behandling av hyperfosfatemi hos voksne pasienter som får hemodialyse eller peritoneal dialyse. Behandling av hyperfosfatemi hos voksne pasienter med kronisk nyresykdom som ikke får dialyse med serumfosfor $\geq 1,78$ mmol/liter. Bør brukes som én av flere behandlingsmetoder (som kan omfatte kalsiumtilskudd, 1,25-dihydrokxy-vitamin D3 eller en av dets analoger) for å kontrollere utviklingen av benskyltninger.

Dosering: Anbefalt startdose er 2,4 g eller 4,8 g pr. dag basert på kliniske behov og serumfosfornivå.

Serumfosfornivå	Total daglig startdose, tas til måltid
1,78-2,42 mmol/liter (5,5-7,5 mg/dl)	2,4 g (1 tablett 3 ganger daglig eller 1 pose fordelt på 3 doser pr. dag)
>2,42 mmol/liter ($>7,5$ mg/dl)	4,8 g (2 tabletter 3 ganger daglig eller 2 doser fordelt på 3 doser pr. dag)

¹Påvis etterfølgende titrering iht. instruksjoner.

Ved tidligere bruk av fosfatbindemidler (sevelamerhydroklorid eller kalsiumbasert), bør like doser gis (gram for gram) under overvåking av serumfosfornivåer for å sikre optimale daglige doser. Serumfosfornivået må overvåkes og dosen titreres hver 2.-4. uke til akseptabelt serumfosfornivå er nådd.

Behandlingen vil være kontinuerlig basert på behovet for å kontrollere serumfosfornivået, og daglig dose forventes å være gjennomsnittlig ca. 6 g/dag.

Barn: Anbefales ikke til barn <18 år pga. manglende sikkerhets- og effektdata.

Administrering: Tas 3 ganger daglig til måltid. Tablettene skal svelges hele og ikke knuses, tygges eller deles i mindre biter.

Kontraindikasjoner: Overfølsomhet for noen av innholdsstoffene. Hypofosfatemi. Tarmobstruksjon.

Forsiktighetsregler: Anbefales ikke ved kronisk nyresykdom uten dialyse med serumfosfor $<1,78$ mmol/liter, da sikkerhet og effekt ikke er fastslått. Brukes med forsiktighet ved dystagi, sveigeproblemer, alvorlige motiltastorøyrelser i mage/tarm, inkl. ubehandlet eller alvorlig gastroparrese, retensjon av tarmgjødd eller uormal eller uregelmessig tarmaktivitet, aktiv inflammatorisk tarmgjødd eller omfattende mage-/tarmkirurgi, da sikkerhet og effekt ikke er fastslått. I svært sjeldne tilfeller er tarmobstruksjon og ileus/subileus observert under behandling med sevelamerhydroklorid.

Forstoppelse kan være et foregående symptom. Pasienter med alvorlig forstoppelse bør følges nøye under behandling. Behandlingen bør revideres ved utvikling av alvorlig forstoppelse eller andre alvorlige mage-tarmsymptomer. Pasienter med kronisk nyresykdom kan utvikle lave nivåer av de fettløselige vitaminene A, D, E og K, avhengig av inntak via kosten og sykdommens alvorlighetsgrad. Preparatet kan muligens binde fettløselige vitaminer i fordøyd mat. Ved behandling uten tilskudd av vitaminer, bør serumstatus for vitamin A, D, E og K evalueres med jevne mellomrom. Vitamintilskudd bør gis om nødvendig. Pasienter med kronisk nyresykdom som ikke får dialyse, bør få vitamin D-tilskudd (ca. 400 IE naturlig vitamin D/dag), som kan inngå i multivitaminpreparat som tas i tillegg til (men ikke samtidig med) sevelamerdosen. Hos peritoneal dialysepasienter anbefales dessuten overvåking av fettløselige vitaminer og folinsyre, da nivåene av vitamin A, D, E og K ikke ble målt i en klinisk studie med disse pasientene. Mulighet for folatmangel kan ikke utelukkes ved langtidsbehandling. Pasienter med kronisk nyresykdom kan utvikle hypokalsemi eller hyperkalsemi. Preparatet inneholder ikke kalsium. Serumnivå av kalsium skal derfor overvåkes regelmessig, og kalsium bør gis som kosttilskudd om nødvendig. Pasienter med kronisk nyresykdom er predisponert for å utvikle metabolsk acidose og serumnivået av

bikarbonat bør overvåkes. Dialysepasienter er utsatt for spesifikke infeksjoner. Peritonitt er en kjent komplikasjon ved peritoneal dialyse, og flere tilfeller er rapportert i sevelamergruppen enn i kontrollgruppen. Nøye overvåking skal sikre riktig bruk av egnet aseptisk teknikk og umiddelbar gjenkjenning og behandling av alle tegn og symptomer på peritonitt. Problemer med å svelge tablett er mindre vanlig rapportert. Mange tilfeller omfattet komorbide tilstander med sveigeproblemer eller unormal forhold i esofagus. Forsiktighet bør utvises ved sveigeproblemer, mikstur bør vurderes. Tett overvåking av nivået av tyreoiddeaminerende hormon anbefales ved samtidig bruk av sevelamerkarbonat og levotyrosin. Akkumulering av sevelamer er handling (>1 år) kan ikke utelukkes. Preparatet er ikke indretet for behandling av hyperparatyroidisme. Ved sekundær hyperparatyroidismebehandling brukes som én av flere behandlingsmetoder, som kan omfatte kalsiumtilskudd, 1,25-dihydrokxy-vitamin D3 eller en av dets analoger, for å senke nivået av intakt parathyroidehormon.

Interaksjoner: Interaksjonsstudier er ikke utført med dialysepasienter. Det er sett ca. 50% reduksjon i biotilgjengeligheten av ciprofloxacin ved samtidig administrering av sevelamerhydroklorid, og Renvela skal derfor ikke tas samtidig med ciprofloxacin. Redusert nivå av viktosin, mykofenolatmofetil og takrolimus er rapportert hos transplantasjonspasienter ved samtidig bruk av sevelamerhydroklorid, men ga ingen kliniske konsekvenser. Muligheten for interaksjon kan ikke utelukkes, og tett oppfølging av blodkonsentrasjoner av ciklosporin, mykofenolatmofetil og takrolimus bør vurderes under og etter separering av kombinasjonsbehandling. Svært sjeldne tilfeller av hypertyreoidisme er sett ved samtidig bruk av sevelamerhydroklorid og levotyrosin. Forsiktighet skal utvises ved samtidig bruk av legemidler mot trykni og krampeanfald. Ved administrering av legemiddel hvor redusert biotilgjengelighet kan ha klinisk signifikant betydning for sikkerhet og effekt, bør legemidlet administreres minst 1 time før eller 3 timer etter sevelamerkarbonat, eller legen bør vurdere å overvåke blodnivåer.

Graviditet/Amning: Overgang/placenta: Ingen data foreligger. Reproduksjonstoksitet er vist ved høye doser til rotter. Reduserer absorpsjonen av flere vitaminer, inkl. folinsyre. Risikoen for mennesker er ukjent. Skal ikke brukes under graviditet, hvis ikke strengt nødvendig, og bare etter en grundig nytte-/risikovurdering for mor og foster. **Overgang i morsmelk:** Ukjent, men usannsynlig pga. manglende absorpsjon. Ved vurdering, hvorvidt amning/behandling skal fortsette/avbrytes, bør barnets nytte av amning og morens nytte av behandling tas i betraktning.

Bivirkninger: Vanligst ($\geq 5\%$) er bivirkninger i mage/tarm. De fleste av disse er svake til moderate. **Svært vanlige ($\geq 1/100$ til $<1/10$):** Gastrointestinale: Diaré, dyspepsi, flatulens, magesmerter. Pruritus, uslett, tarmobstruksjon, ileus/subileus og tarmperforering kan forekomme.

Overdosering/Forgiftning: Ingen rapporterte tilfeller. Ingen bivirkninger ved doser opp til 14 g sevelamerhydroklorid/dag i 8 dager. Til pasienter med kronisk nyresykdom var maks. gjennomsnittlig daglig dose 14,4 g i én enkeltdose.

Egenskaper: **Klassifisering:** Ikke-absorbent fosfatbindende verbundet polymer uten metall og kalsium. **Virkningsmekanisme:** Inneholder flere aminer, askilt med 1 karbon fra polymerskjellet. Aminen blir protonert i mage og binder negativt ladede ioner, som fosfat. I tarmen. Ved å binde fosfat i mage-tarmkanalen og senke absorpsjonen, reduseres fosfatkonsentrasjonen i serum. Sevelamer binder også gallesyrer. **Absorpsjon:** Absorberes ikke.

Andre opplysninger: Mikstur: Pulveret oppløses i 60 ml vann pr. pose for bruk. Suspensjonen må brukes innen 30 minutter etter rekonstitusjon.

Pakningsopprisere: TABLETTER filmdråsjerte: 800 mg 180 stk (boks) 1832, 10. PULVER TIL MIKSTUR, suspensjon: 2,4 g 90 stk (dosepose) kr 2730,60.

Sist endret: 30.04.2012

Ref.:
1. Renvela felleskatalogtekst (30.04.2012)
2. J. Delmez et al. Clinical Nephrology 2007;68(6):386-391

GENZYME, A SANOFI COMPANY
Strandveien 15b
Pb. 133

1325 Lysaker
Tlf: 67 10 71 00 • Faks: 67 10 71 01
www.sanofi.no

SANOFI RENAL

Genzyme er MT-innehaver for Renvela, som markedsføres av Sanofi

genzyme
A SANOFI COMPANY

nivå lokalt. I Zanzibar-prosjektet vil det også være aktuelt å rekruttere interesserte nefrologer fra andre steder i Norge

Utfordring: si gjerne fra til meg hvis.....

- 1) ..noen kan avse én eller flere pent brukte Fresenius 4008S eller AK69 maskiner som kan sendes til Muhimbili National Hospital (haster!)

- 2) ..noen kan tenke seg å bruke (deler av) sin overlegepermisjon til opphold/undervisning av kolleger ved Muhimbili-sykehuset i Dar-es-Salaam
- 3) ..noen kan tenke seg å arbeide på medisinsk avdeling på Zanzibar i regi av Fredskorpset/Haukeland universitetssykehus

Utsettes personalet for strålebelastning ved dialyse av pasient behandlet med radioaktivt jod?

Anfinn Mehus: Seksjonsleder Medisinsk fysikk, Avdeling for kreftbehandling og medisinsk fysikk Haukeland universitetssykehus

Dette spørsmålet ble reist via HMS i forbindelse med behandling av en dialysepasient ved Haukeland universitetssykehus. Det finnes lite retningslinjer for slike problemstillinger og det antas at spørsmålet har generell interesse for norske nefrologer. Med forfatterens tillatelse publiseres derfor den interne rapporten i sin helhet nedenfor.

Einar Svarstad

Kort resyme av saken

Pasient har fått injisert radioaktivt jod i forbindelse med terapi. Jod akkumuleres i skjoldbrusk-kjertel, og overskuddsaktivitet skiller i stor grad ut gjennom urin de første døgn. Pga. pasientens manglende nyrefunksjon skjer denne utskillelse i dette tilfelle gjennom dialyse. Dette fører til at personalet må ta forholdsregler, som sikrer at de ikke utsettes for unødvendig bestråling. Avdeling for kreftbehandling og medisinsk

fysikk hadde ikke erfaring fra kombinasjonen radioaktivitet/dialyse, og har av den grunn fulgt opp denne spesielle saken med utvidet måleaktivitet, både på pasient og utstyr. Vi har også informert personalet om generelle tiltak for å beskytte seg mot stråling fra pasienten, samt fulgt opp i avfallshåndteringen av såkalt radioaktivt kontaminert avfall. Likeledes har vi gitt anbefalinger om at pasient i den første tiden burde få dialysebehandling isolert fra andre pasienter. Vi har videre foretatt

målinger av dialyseapparatet som ble benyttet, for å sikre oss at det ikke inneholder radioaktivitet når det igjen skal brukes av andre pasienter. Dette er pr i dag fritt for radioaktiv kontaminasjon, og kan igjen brukes i rutine.

Alle disse tiltak er gjort for å sikre oss at stråling til personalet holdes på et lavt nivå, og for å gi personalet en trygghet i håndteringen av denne spesielle situasjonen. Det er mulig for oss å gi et grovt estimat av stråling som personalet har mottatt i forbindelse med dette arbeid. Vi kjenner strålenivået fra pasienten, og kan anslå at en person maksimalt kan ha mottatt ca. 10 mikroSivert dersom vedkommende har oppholdt seg ved pasienten kontinuerlig i 1 time. Dette anses som et svært konservativt estimat, da vi

forventer at personalet ikke oppholder seg over så lang tid i nærkontakt med pasient. Risikoen forbundet med den mottatte stråling er neglisjerbar og absolutt uten betydning for utvikling av f. eks. fremtidig kreft. For å sammenligne risikoen med andre hendelser som også fører til bestråling av mennesker, kan vi opplyse at dersom vi flyr mellom Europa og USA vil vi motta ca. 50 mikroSivert på en strekning, altså 5 ganger så mye stråling (som vi konservativt anslo). Personell som jobber i strålemiljø, tillates å motta en årlig dose som er 20.000 mikroSivert.

Konklusjon: Stråling til personalet i forbindelse med håndtering av pasient behandlet med radioaktivt jod medfører ingen fare eller økt risiko for fremtidig sykdom.

Bør man måle stående blodtrykk før og etter hemodialysebehandling?

Terje Apeland, Nyreseksjonen, Medisinsk klinikk, Stavanger universitetssjukehus

Introduksjon

Mange dialysepasienter har forstyrrelser i blodtrykksreguleringen. Når pasientene starter i dialyse er det ikke uvanlig med et visst overskudd av væskevolum, og man må titrere seg nedover mot den såkalte «tørrvekten». Tørrvekten er et først og fremst et klinisk begrep og kan defineres som den laveste mulige vekt, med best mulig blodtrykk, der man ikke har uakseptable symptomer slik som muskelkrampe, kvalme, oppkast eller episodisk hypotensjon. Selv om man finner den optimale tørrvekt, vil mange pasienter likevel opparbeide betydelige væskeoverskudd mellom

dialysebehandlingene. Blodtrykk tatt før dialyse vil tendere mot å overestimere

pasientens totale trykkbelastning, mens blodtrykk tatt etter dialysebehandling vil underestimere. Ofte kan man ha hjelp av 24-timers blodtrykksregistrering i kartleggingen av tiden mellom dialysebehandlingene for å minimalisere den hypertensive totalbelastning. Under selve dialysebehandling vil pasientene bli utsatt for betydelige endringer i væskevolum, noe som krever hemodynamiske kompensasjoner, men ikke alltid med like stort hell. Ved vår dialyseavdeling i Stavanger er ca. 20% av behandlingene komplisert med

symptomatiske blodtrykksfall som krever intervensjon. Dette er selvsagt et høyt tall som bør inspirere til forbedringer.

Når man reiser seg fra liggende til stående stilling vil 0,5 til 1,0 liter blod samle seg i underekstremiteter og tarm. Dette krever endret autonom blodtrykksregulering med økt sympatikus-aktivitet for å bevare adekvat blodstrøm gjennom kroppen samt unngå blodtrykksfall. Vanligvis vil resultatet bli at det systoliske blodtrykket stiger med 5 til 10 mmHg når man reiser seg til stående stilling, eventuelt vil blodtrykket være uendret eller falle litt; maksimalt fall er 5 til 10 mmHg. Endring i blodtrykk fra liggende/sittende til stående er en reproducerbar test på den autonome funksjonen og da særlig sympatikus [1]. Under dialysebehandlingen vil blodvolumet som oftest bli redusert slik at dialysebehandlingen på sett og vis kan betraktes som en sympatikus-test i likhet med stående blodtrykk. Riktignok skjer det mye annet under dialyse; en del pasienter kan få en paradoksal kraftig stigning i det systemiske blodtrykket trass i dialyse og ultrafiltrering. Årsaken til dette fenomenet er usikker men har blitt satt i sammenheng bl.a. med endotelial dysfunksjon og forstyrret NO/endotelin regulering.

Hva skal være idealet for det sittende blodtrykket før og etter dialysebehandling? Der er ikke noe klart svar på dette, til det er det vitenskapelig grunnlaget noe svakt. The Canadian Society of Nephrology har foreslått at det optimale blodtrykk før dialyse bør være mindre enn 140/90 mmHg [2]. Flere forskere har imidlertid rapportert en J-formet mortalitetskurve i forhold til blodtrykket hos dialysepasienter. Myers *ofl.* fulgte 16283 pasienter i gjennomsnittlig 1,5 år [3]. Han

rapporterte økt mortalitet hvis predialytisk systolisk blodtrykk var 120 mmHg eller lavere. Denne effekten var mest uttalt hos diabetikere og pasienter over 60 år. Det var særlig pasienter under 40 år som hadde økende dødelighet med stigende blodtrykk.

Det er velkjent at en stor andel uremiske pasienter har nedsatt autonom kontroll av det kardiovaskulære systemet. Dette kan delvis skyldes samtidig diabetes mellitus, hypertensjon eller hjertesvikt, men det ser ut som at selve den uremiske tilstanden også kan være en viktig årsak [4]. Dialysepasienter kan ofte få bedret autonom funksjon etter nyretransplantasjon [5].

Sasaki *ofl.* påviste predialytisk ortostatisk hypotensjon (definert som blodtrykksfall ≥ 20 mmHg) hos 40% av 304 dialysepasienter [6]. Funn av ortostatisk hypotensjon viste seg å være en uavhengig prediktor av kardiovaskulær mortalitet. Shoji *ofl.* undersøkte liggende og stående blodtrykk før, under og etter hemodialyse hos 1244 pasienter. Den kardiovaskulære risiko var større hvis stående systolisk BT etter dialyse var lavere enn 120 mmHg. Det samme gjaldt for ortostatisk blodtrykksfall etter dialyse [7].

Man kan lure på om lave blodtrykk forårsaker iskemiske organskader hos en dialysepasienter. Alternativt kan autonom dysregulering med hypotensjon kun være en markør for mer alvorlig og fremskreden sykdom og dermed ingen direkte årsak til økt mortalitet. Mye taler for at begge mulighetene er spiller en rolle. Blodtrykksfall under dialyse forårsaker i alle fall mye symptomer og sykdom under og etter dialysebehandling – det har alle nefrologer erfart i sin kliniske virksomhet. Besvimelser, kvalme, oppkast og arrytmier forekommer i

forbindelse med dialysebehandling. Både hjerte og hjerne er trolig utsatt. Man har vist at cerebral blodstrøm reduseres mer i stående stilling etter dialyse enn ved måling før dialysestart. Den cerebrale autoreguleringen kompenserer ikke fullstendig for endringer i systemisk blodtrykk. Blodstrøms-reduksjonen til hjernen blir ekstra sterk dersom pasienten samtidig har ortostatisk blodtrykksfall [8].

Pasienter og metode:

På vår dialysepost i Stavanger har vi i alle år målt blodtrykk med pasienten sittende eller liggende i dialysestolen. Bare ved klinisk mistanke om ortostatisme er det blitt målt stående blodtrykk. Men det synes nå å være argumenter for å måle stående blodtrykk mer systematisk. Hvor ofte ville disse dataene i så fall påvirke den kliniske vurderingen av blodtrykksregulering og tørrevekt? Hvilken klinisk verdi vil ekstra informasjonen ha? For å finne noen svar, satte oss fore å måle både sittende og stående blodtrykk både før og etter dialyse ved alle behandlinger i en uke.

Femtifem pasienter gikk til dialyse ved Stavanger universitetssykehus i undersøkelsesperioden. To av pasientene hadde tverrsnittslesjon i medulla spinalis og kunne ikke stå. Dermed fikk vi data fra 53 pasienter, 17 kvinner og 36 menn, gjennomsnittsalder på 64 ± 18 år. Siden alle pasientene fikk tre behandlinger per uke kunne blodtrykksmålingene presenteres som et gjennomsnitt av tre målinger før statistisk analyse. Systolisk blodtrykk (SBT) ble klassifisert som hypotensivt, normalt eller hypertensivt: dvs «Hypo» i.e. $SBT \leq 110$ mmHg, «Normo» i.e. $SBT = 111 - 144$ mmHg og «Hyper» i.e. $SBT \geq 145$ mmHg. Ortostatisk blodtrykksfall ble definert som et systolisk blodtrykksfall på 20 mmHg eller mer når

man reiser seg opp i stående stilling. Blodtrykkstigning i stående stilling eller et lite fall på maks 10 mmHg ble definert som normal autonom respons. Et systolisk blodtrykksfall mellom 10 og 19 mmHg ble dermed definert som en overgangs-sone mellom det klart patologiske og det normale.

Resultater:

Resultatene er presentert i Tabell 1 og Tabell 2. Trettito prosent (17 + 15%) av pasientene hadde abnorm ortostatisk respons før hemodialyse, 38 prosent (19 + 19%) etter. Forekomsten av stående systolisk hypotensjon var signifikant høyere hos pasienter med abnorm respons ($\Delta SBT \geq 20$ mmHg eller 10–19 mmHg fall) versus pasienter med normal autonom respons (« ΔSBT i normalområdet»), både før og etter dialysebehandling (7 Vs 4 pasienter, $p = 0,03$ og 9 Vs 4 pasienter, $p = 0,01$ henholdsvis. Tabell 1 og 2).

Tidligere publikasjoner viser at ortostatisk systolisk blodtrykksfall (≥ 20 mmHg) hos dialysepasienter i seg selv et funn av klinisk betydning. Man kan imidlertid diskutere betydningen av stående systolisk blodtrykksfall i grenseområdet (ΔSBT 10–19 mmHg); her er det lite data. Imidlertid, dersom det grense-ortostatiske blodtrykksfallet medfører stående systolisk blodtrykk ≤ 110 mmHg vil det trolig være av klinisk betydning. Dersom man teller sammen de nevnte to pasientgruppene, finner man 12 pasienter før og 14 pasienter etter dialyse med ortostatiske blodtrykksfunn av klinisk betydning. Det var ikke de samme pasientene som var involvert før og etter dialysebehandling – totalt 21 pasienter hadde ortostatisme-problemer før og/eller etter dialysebehandling. Høyeste væsketrekk i løpet av dialysen hos disse 21 pasientene var 6,8% av totalt kroppsvæskevolum. Fjorten pasienter

av 53 anga problemer med svimmelhet av ulik grad, men kun 11 av de 14 hadde svimmelhet knyttet til blodtrykksregulering.

Konklusjon:

Registrering av stående blodtrykk før og etter dialysebehandling avdekte patologiske funn av klinisk interesse hos 21 av 53 pasienter (40%). Trolig bør stående blodtrykk måles systematisk hos dialysepasienter; kun halvdel av de affiserte pasientene anga symptomer.

Referanser:

1. McLeod, J.G. and R.R. Tuck, *Disorders of the autonomic nervous system: Part 2. Investigation and treatment*. Ann Neurol, 1987. **21**(6): p. 519-29.
2. Jindal, K., ofl., *Hemodialysis clinical practice guidelines for the Canadian Society of Nephrology*. J Am Soc Nephrol, 2006. **17**(3 Suppl 1): p. S1-27.
3. Myers, O.B., ofl., *Age, race, diabetes, blood pressure, and mortality among hemodialysis patients*. J Am Soc Nephrol, 2010. **21**(11): p. 1970-8.
4. Zoccali, C., ofl., *Autonomic neuropathy is linked to nocturnal hypoxaemia and to concentric hypertrophy and remodelling in dialysis patients*. Nephrol Dial Transplant, 2001. **16**(1): p. 70-7.
5. Rubinger, D., R. Backenroth, and D. Sapoznikov, *Restoration of baroreflex function in patients with end-stage renal disease after renal transplantation*. Nephrol Dial Transplant, 2009. **24**(4): p. 1305-13.
6. Sasaki, O., ofl., *Orthostatic hypotension at the introductory phase of haemodialysis predicts all-cause mortality*. Nephrol Dial Transplant, 2005. **20**(2): p. 377-81.
7. Shoji, T., ofl., *Hemodialysis-associated hypotension as an independent risk factor for two-year mortality in hemodialysis patients*. Kidney Int, 2004. **66**(3): p. 1212-20.
8. Ishida, I., ofl., *Hemodialysis causes severe orthostatic reduction in cerebral blood flow velocity in diabetic patients*. Am J Kidney Dis, 1999. **34**(6): p. 1096-104.

Tabell 1**Systolisk blodtrykk i liggende og stående stilling før hemodialysebehandling**

Ortostatisk respons før HD	Antall pasienter (n =53)	Liggende SBT	Stående SBT
Δ SBT \geq 20mmHg fall (patologisk respons)	n=0 n=4 n=1 n=3 n=1 sum n= 9 (17%)	Hypo Normo Normo Hyper Hyper	Hypo Hypo Normo Normo Hyper
Δ SBT 19–10mmHg fall (grenseområde)	n=2 n=1 n=2 n=0 n=3 sum n= 8 (15%)	Hypo Normo Normo Hyper Hyper	Hypo Hypo Normo Normo Hyper
Δ SBT i normalområdet	n=4 n=1 n=1 n=13 n=17 sum n=36 (68%)	Hypo Hypo Hypo Normo Hyper	Hypo Normo Hyper – –

SBT i.e. gjennomsnittlig systolisk blodtrykk målt ved tre ulike dialysebehandlinger

Δ SBT i.e. endring i systolisk blodtrykk fra liggende/sittende til stående stilling;

Hypo i.e. SBT \leq 110mmHg; Normo i.e. SBT =111 – 144 mmHg;

Hyper i.e. SBT \geq 145 mmHg; HD i.e. Hemodialyse.

Tabell 2**Systolisk blodtrykk i liggende og stående stilling etter hemodialysebehandling**

Ortostatisk respons etter HD	Antall pasienter (n =53)	Liggende SBT	Stående SBT
Δ SBT \geq 20mmHg fall (patologisk respons)	n=2 n=3 n=1 n=3 n=1 sum n=10 (19%)	Hypo Normo Normo Hyper Hyper	Hypo Hypo Normo Normo Hyper
Δ SBT 19–10mmHg fall (grenseområde)	n=4 n=0 n=2 n=2 n=2 sum n=10 (19%)	Hypo Normo Normo Hyper Hyper	Hypo Hypo Normo Normo Hyper
Δ SBT i normalområdet	n=4 n=1 n=13 n=15 sum n=33 (62%)	Hypo Hypo Normo Hyper	Hypo Normo – –

SBT i.e. gjennomsnittlig systolisk blodtrykk fra tre påfølgende dialysebehandlinger

Δ SBT i.e. endring i systolisk blodtrykk fra liggende/sående til stående stilling;

Hypo i.e. SBT \leq 110mmHg; Normo i.e. SBT =111 – 144 mmHg;

Hyper i.e. SBT \geq 145 mmHg; HD i.e. Hemodialyse.

Endotel-dysfunksjon hos nyretransplanterte

Dag Olav Dahle*, Kristin Omholt, Geir Mjøen, Karsten Midtvedt, Torbjørn Leivestad, Trond Geir Jenssen, Anders Hartmann, Hallvard Holdaas, og Anders Åsberg.

*e-mail: d_o_dahle@yahoo.com

Nyrepasienter er utsatt for kardiovaskulær sykdom, men vi har ikke gode nok metoder for å kartlegge risikonivået.

Endotel-dysfunksjon er et tidlig og potensielt reversibelt stadium i den aterosklerotiske prosessen, og kan bli en ny prognostisk markør. Enklere målemetoder er utviklet, men må valideres før de kan tas i bruk i

klinikken. Endotel-dysfunksjon kan også ha betydning for progresjon av nyresykdom.

Sammenlignet med normalbefolkningen har pasienter med nyresykdom og nyretransplanterte høy risiko for hjertesykdom og død (1),(2). I dialyse er risikoen for kardiovaskulær død 10-100 ganger normalbefolkningens risiko, mens for

nyretransplanterte er risikoen lavere, men allikevel om lag to ganger høyere enn i normalbefolkningens (1). De tradisjonelle risikofaktorene for kardiovaskulær sykdom underestimerer risikoen hos nyresyke (3). Det er sannsynlig at ikke-tradisjonelle risikofaktorer som forstyrrelser i kalsium-fosfat balansen, anemi, sympatikusaktivering, inflammasjon, oksidativt stress og endotel-dysfunksjon kan være av betydning (4).

Endotel-dysfunksjon er et tidlig stadium i den aterosklerotiske prosessen og oppstår før anatomisk aterosklerose har utviklet seg. Dette ser en for eksempel hos barn med hyperkolesterolemi (5). Fenomenet karakteriseres av funksjonelle forandringer i endotelet som normalt skal ha antitrombotiske, antiinflammatoriske, antiproliferative og vasorelaxerende egenskaper (6).

Det eksisterer ingen "gullstandard" test for endotel-dysfunksjon. Både blodmarkører og funksjonelle tester på vasomotorikk blir brukt samt i det senere år også måling av sirkulerende endotelceller og endotelprogenitorceller (7). Biomarkører som indikerer endotelskade og/eller inflammatoriske prosesser i endotelet inkluderer von Willebrand faktor, intercellulært adhesjonsmolekyl 1, vaskulært adhesjonsmolekyl 1 og sirkulerende CD146+ endotelceller (8). Koronar endotel-dysfunksjon korrelerer med lavere nivå av endotelprogenitorceller, noe som antyder at redusert evne til reparasjon av endotelskade kan være et element i endotel-dysfunksjon (9). Det skal også bemerkes at mikroalbuminuri er assosiert med endotel-dysfunksjon og en hypotese er at mikroalbuminuri representerer generalisert endotel-dysfunksjon (10;11). Det finnes imidlertid også holdepunkter for at mikroalbuminuri, endotel-dysfunksjon og mikro-inflammasjon er separate

patofysiologiske prosesser som kan forsterke hverandre (10-12). Som eksempel kan nevnes en studie av nyretransplanterte der risikoen for død var størst hvis både proteinuri og inflammasjonsmarkører var til stede (13). Vi gjorde tilsvarende funn i Tromsøundersøkelsen hvor en øket risiko for plakkprogresjon i carotis forelå hos dem med både mikroalbuminuri og forhøyet blodnivå av fibrinogen (14).

De fleste kardiovaskulære risikofaktorer er assosiert med endotel-dysfunksjon, og intervensjon mot risikofaktorene leder til bedring i endotelfunksjon (6). En sentral mekanisme er redusert biotilgjengelighet av nitrogenoksid (NO), men også andre mediatorer er av betydning (15).

Endotelcellene produserer NO som i tillegg til å være en vasodilatator (16) har en rekke antiaterosklerotiske egenskaper ved å hemme inflammasjon (17), trombose (18) og proliferasjon av glatt muskel (19). Eksperimentelle studier tyder på at NO biotilgjengelighet også er av betydning for utvikling av nyresykdom (20). Endotelavhengig vasodilatasjon kan stimuleres medikamentelt (acetylkolin, bradykinin, m.fl) eller ved øket blodstrøm og er redusert ved endotel-dysfunksjon (6).

De første funksjonelle endotel-testene benyttet intrakoronar injeksjon av acetylkolin (21) som normalt gir vasodilatasjon, mens det ved endotel-dysfunksjon er redusert dilatasjon eller konstriksjon. Prosedyren kan utløse intraktable spasmer og er risikabel. For epidemiologiske studier har de perifere testene vært verdifulle. De fleste perifere testene er non-invasive, smertefrie samt risikofrie og undersøker endotelavhengig vasodilatasjon på blodårer i armene. Både perifere og intrakoronare tester har i flere studier vist seg å være korrelert (22-24), noe som antyder at endotel-dysfunksjon er et systemisk fenomen (25). Både koronare og

perifere tester har vært assosiert med prognose for kardiovaskulære hendelser i oppfølgingsstudier (6), og også til forverret nyrefunksjon i to studier (26;27).

Endoteldysfunksjon finnes ved alle stadier av nyresykdom (28-33) og hos transplanterte (34). Etter transplantasjon ser endotelfunksjonen ut til å bedre seg gradvis over de nærmeste måneder og år (35-39). Endoteldysfunksjon har prognostisk betydning ved lett nedsatt nyrefunksjon (32) og hos dialysepasienter (40), og kan bli en risikomarkør i prognostiske modeller (41).

Den prognostiske betydningen av endoteldysfunksjon hos transplanterte er lite studert. Vi har nylig beskrevet at asymmetrisk dimetylarginin, en hemmer av endotelial NO syntase og mediator for endoteldysfunksjon, var assosiert med sviktende graft, kardiovaskulær sykdom og død hos nyretransplanterte (42), og biomarkører for endotelial inflammasjon predikerer død i en studie (13).

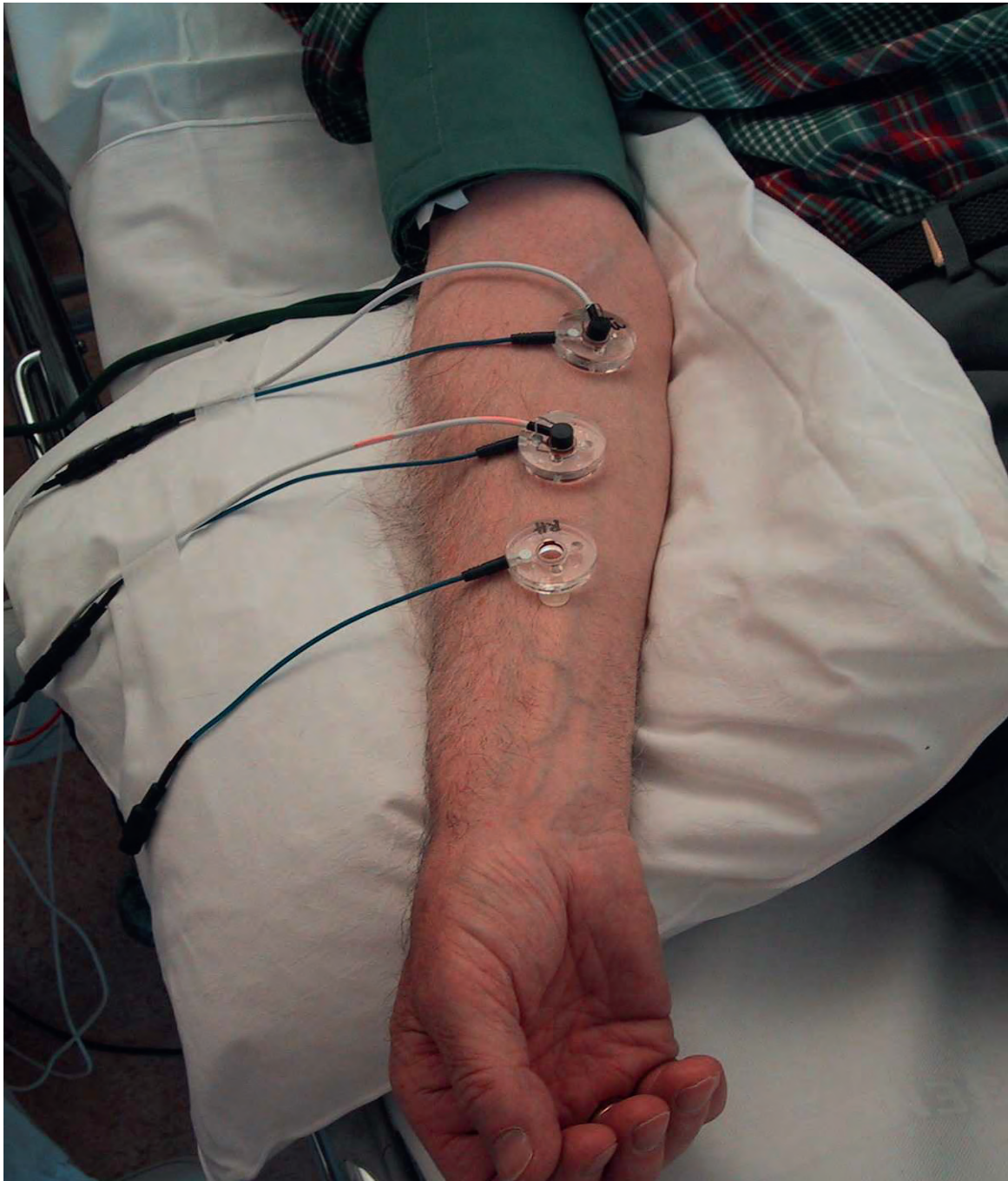
For de vasomotoriske testene kjenner vi ingen oppfølgingsstudier hos transplanterte, og vi har ønsket å undersøke dette nærmere. Det spekuleres i om tidlig påvist endoteldysfunksjon som ikke bedrer seg etter en vellykket nyretransplantasjon kan være en risikomarkør for prematurt grafttap. I en retrospektiv studie har vi samlet tidligere

endotelfunksjonstester hos nyretransplanterte (laser Doppler flowmetri, se Figur) og koblet mot kliniske hendelser i Norsk Nefrologiregister. Studien er under publisering. Det siste året har vi også testet endotelfunksjon ved 10-ukers kontrollen av de nyretransplanterte pasientene. I denne studien bruker vi endoPAT som er en nyere og enklere metode hvor det registreres pulsølger i fingertuppene før og etter et flowstimulus. Tolkningen er automatisert og hele testen tar ca 20 minutter. Vi vil sammenligne metoden med en veletablert ultralydbasert metode, flowmediert dilatasjon i arteria brachialis, som gjøres samtidig med endoPAT og med laser Doppler flowmetri.

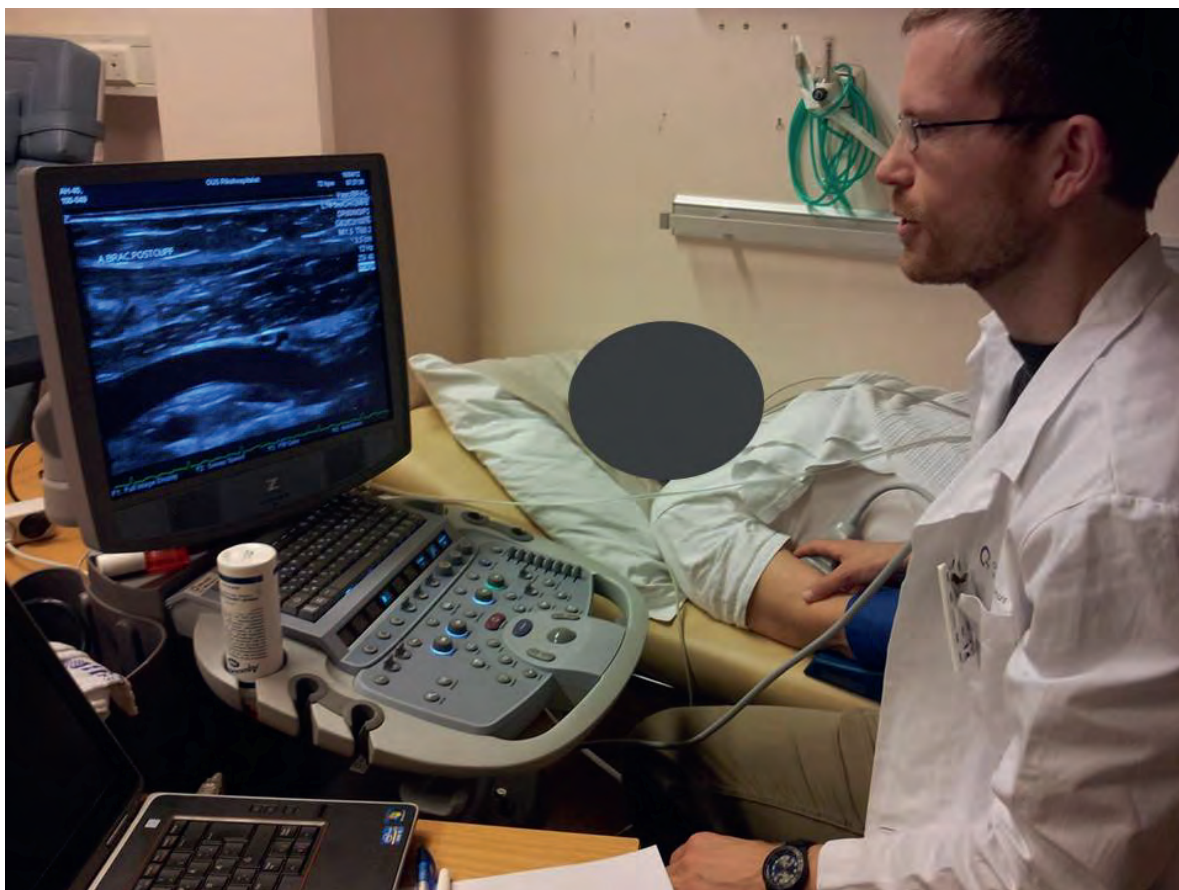
Ytterligere et aspekt er den prognostiske betydningen av endringer i endotelfunksjon. Manglende bedring i endotelfunksjon ble assosiert med dårligere prognose i en studie på hypertensive postmenopausale kvinner (43) og i en studie av koronarsyke pasienter (44). Dette åpner for nye muligheter til å monitorere behandlingsrespons over tid.

Det finnes mange ulike tester for endoteldysfunksjon, og endoPAT er en ny, risikofri og enkel målemetode. Både for transplanterte og i den generelle befolkning trengs flere studier før metodene kan aksepteres i klinikken som prognostiske verktøy (45).

Figurer



- a) **Laser Doppler Flowmetri.** Ved Rikshospitalets nyreavdeling har det i 15 år blitt gjort flere mindre studier av endotelfunksjon med denne teknikken, de fleste som delprosjekt i legemiddelutprøvinger. I testen brukes acetylkolin for å stimulere endotelavhengig vasodilatasjon i hud, hvor endringer i blodstrøm måles ved hjelp av en Laser Doppler probe og gjenspeiler mikrovaskulær endotelavhengig vasodilatasjon.



b) **Flow-mediert dilatasjon i arteria brachialis.** Det siste året har undertegnede undersøkt endotelfunksjon ved 10-ukers kontrollen av nyretransplanterte med en ultralyd-basert teknikk hvor diameterøkning i arteria brachialis måles etter et flowstimulus. Øket blodstrøm oppstår etter 5 minutters stase med blodtrykksmansjett proksimalt på underarmen. Normalt dilaterer arteria brachialis kortvarig ca 5-10%. Responsen er endotelavhengig og redusert hos pasienter med kardiovaskulære risikofaktorer. EndoPAT-måling på fingertuppene gjøres samtidig og på samme stimulus (fingerprobene ses ikke på aktuelle bilde) og er langt mindre operatørvhengig enn ultralyd.

Referanser

- (1) Foley RN, Parfrey PS, Sarnak MJ. Clinical epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease. *Am J Kidney Dis* 1998 Nov;32(5 Suppl 3):S112-S119.
- (2) Keith DS, Nichols GA, Gullion CM, Brown JB, Smith DH. Longitudinal follow-up and outcomes among a population with chronic kidney disease in a large managed care organization. *Arch Intern Med* 2004 Mar 22;164(6):659-63.
- (3) Weiner DE, Tighiouart H, Elsayed EF, Griffith JL, Salem DN, Levey AS, et al. The Framingham predictive instrument in chronic kidney disease. *J Am Coll Cardiol* 2007 Jul 17;50(3):217-24.
- (4) Sarnak MJ, Levey AS, Schoolwerth AC, Coresh J, Culleton B, Hamm LL, et al. Kidney disease as a risk factor for development of cardiovascular disease: a statement from the American Heart Association Councils on Kidney in Cardiovascular Disease, High Blood Pressure

Research, Clinical Cardiology, and Epidemiology and Prevention. *Circulation* 2003 Oct 28;108(17):2154-69.

- (5) Celermajer DS, Sorensen KE, Gooch VM, Spiegelhalter DJ, Miller OI, Sullivan ID, et al. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. *Lancet* 1992 Nov 7;340(8828):1111-5.
- (6) Flammer AJ, Anderson T, Celermajer DS, Creager MA, Deanfield J, Ganz P, et al. The assessment of endothelial function: from research into clinical practice. *Circulation* 2012 Aug 7;126(6):753-67.
- (7) Herrmann J, Lerman A. The endothelium - the cardiovascular health barometer. *Herz* 2008 Jul;33(5):343-53.
- (8) Constans J, Conri C. Circulating markers of endothelial function in cardiovascular disease. *Clin Chim Acta* 2006 Jun;368(1-2):33-47.
- (9) Werner N, Wassmann S, Ahlers P, Schiegl T, Kosiol S, Link A, et al. Endothelial progenitor cells correlate with endothelial function in patients with coronary artery disease. *Basic Res Cardiol* 2007 Nov;102(6):565-71.
- (10) Stehouwer CD, Smulders YM. Microalbuminuria and risk for cardiovascular disease: Analysis of potential mechanisms. *J Am Soc Nephrol* 2006 Aug;17(8):2106-11.
- (11) Ochodnický P, Henning RH, van Dokkum RP, de ZD. Microalbuminuria and endothelial dysfunction: emerging targets for primary prevention of end-organ damage. *J Cardiovasc Pharmacol* 2006;47 Suppl 2:S151-S162.
- (12) Stehouwer CD. Endothelial dysfunction in diabetic nephropathy: state of the art and potential significance for non-diabetic renal disease. *Nephrol Dial Transplant* 2004 Apr;19(4):778-81.
- (13) van Ree RM, Oterdoom LH, de Vries AP, Homan van der Heide JJ, Van Son WJ, Navis G, et al. Circulating markers of endothelial dysfunction interact with proteinuria in predicting mortality in renal transplant recipients. *Transplantation* 2008 Dec 27;86(12):1713-9.
- (14) Jorgensen L, Jenssen T, Johnsen SH, Mathiesen EB, Heuch I, Joakimsen O, et al. Albuminuria as risk factor for initiation and progression of carotid atherosclerosis in non-diabetic persons: the Tromso Study. *Eur Heart J* 2007 Feb;28(3):363-9.
- (15) Green DJ, Jones H, Thijssen D, Cable NT, Atkinson G. Flow-mediated dilation and cardiovascular event prediction: does nitric oxide matter? *Hypertension* 2011 Mar;57(3):363-9.
- (16) Fleming I, Busse R. Molecular mechanisms involved in the regulation of the endothelial nitric oxide synthase. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2003 Jan;284(1):R1-12.
- (17) Bath PM, Hassall DG, Gladwin AM, Palmer RM, Martin JF. Nitric oxide and prostacyclin. Divergence of inhibitory effects on monocyte chemotaxis and adhesion to endothelium in vitro. *Arterioscler Thromb* 1991 Mar;11(2):254-60.
- (18) Radomski MW, Palmer RM, Moncada S. Endogenous nitric oxide inhibits human platelet adhesion to vascular endothelium. *Lancet* 1987 Nov 7;2(8567):1057-8.

- (19) Garg UC, Hassid A. Nitric oxide-generating vasodilators and 8-bromo-cyclic guanosine monophosphate inhibit mitogenesis and proliferation of cultured rat vascular smooth muscle cells. *J Clin Invest* 1989 May;83(5):1774-7.
- (20) Baylis C. Nitric oxide synthase derangements and hypertension in kidney disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2012 Jan;21(1):1-6.
- (21) Ludmer PL, Selwyn AP, Shook TL, Wayne RR, Mudge GH, Alexander RW, et al. Paradoxical vasoconstriction induced by acetylcholine in atherosclerotic coronary arteries. *N Engl J Med* 1986 Oct 23;315(17):1046-51.
- (22) Anderson TJ, Uehata A, Gerhard MD, Meredith IT, Knab S, Delagrang D, et al. Close relation of endothelial function in the human coronary and peripheral circulations. *J Am Coll Cardiol* 1995 Nov 1;26(5):1235-41.
- (23) Takase B, Uehata A, Akima T, Nagai T, Nishioka T, Hamabe A, et al. Endothelium-dependent flow-mediated vasodilation in coronary and brachial arteries in suspected coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1998 Dec 15;82(12):1535-8.
- (24) Bonetti PO, Pumper GM, Higano ST, Holmes DR, Jr., Kuvin JT, Lerman A. Noninvasive identification of patients with early coronary atherosclerosis by assessment of digital reactive hyperemia. *J Am Coll Cardiol* 2004 Dec 7;44(11):2137-41.
- (25) Anderson TJ, Gerhard MD, Meredith IT, Charbonneau F, Delagrang D, Creager MA, et al. Systemic nature of endothelial dysfunction in atherosclerosis. *Am J Cardiol* 1995 Feb 23;75(6):71B-4B.
- (26) Perticone F, Maio R, Perticone M, Sciacqua A, Shehaj E, Naccarato P, et al. Endothelial dysfunction and subsequent decline in glomerular filtration rate in hypertensive patients. *Circulation* 2010 Jul 27;122(4):379-84.
- (27) Nakamura T, Obata JE, Hirano M, Kitta Y, Sano K, Kobayashi T, et al. Endothelial vasomotor dysfunction in the brachial artery predicts the short-term development of early stage renal dysfunction in patients with coronary artery disease. *Int J Cardiol* 2011 Apr 14;148(2):183-8.
- (28) van GC, Lambert J, Janssen MJ, Donker AJ, Stehouwer CD. Endothelium-dependent vasodilatation and distensibility of large arteries in chronic haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 1997;12 Suppl 2:14-8.
- (29) van GC, Janssen MJ, Lambert J, Steyn M, Donker AJ, Stehouwer CD. Endothelium-dependent vasodilatation is impaired in peritoneal dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 1998 Jul;13(7):1782-6.
- (30) Thambyrajah J, Landray MJ, McGlynn FJ, Jones HJ, Wheeler DC, Townend JN. Abnormalities of endothelial function in patients with predialysis renal failure. *Heart* 2000 Feb;83(2):205-9.
- (31) Ghiadoni L, Cupisti A, Huang Y, Mattei P, Cardinal H, Favilla S, et al. Endothelial dysfunction and oxidative stress in chronic renal failure. *J Nephrol* 2004 Jul;17(4):512-9.
- (32) Stam F, van GC, Becker A, Dekker JM, Heine RJ, Bouter LM, et al. Endothelial dysfunction contributes to renal function-associated cardiovascular mortality in a population with mild renal insufficiency: the Hoorn study. *J Am Soc Nephrol* 2006 Feb;17(2):537-45.

- (33) Recio-Mayoral A, Banerjee D, Streather C, Kaski JC. Endothelial dysfunction, inflammation and atherosclerosis in chronic kidney disease--a cross-sectional study of predialysis, dialysis and kidney-transplantation patients. *Atherosclerosis* 2011 Jun;216(2):446-51.
- (34) Hausberg M, Kisters K, Kosch M, Rahn KH, Barenbrock M. Flow-mediated vasodilation and distensibility of the brachial artery in renal allograft recipients. *Kidney Int* 1999 Mar;55(3):1104-10.
- (35) Mercanoglu F, Oflaz H, Turkmen A, Kocaman O, Bunyak B, Umman S, et al. Does the endothelial function change in renal transplant patients with longer duration of exposure and with higher cumulative doses of cyclosporine? *Transplant Proc* 2004 Jun;36(5):1361-6.
- (36) Oflaz H, Turkmen A, Turgut F, Pamukcu B, Umman S, Ucar A, et al. Changes in endothelial function before and after renal transplantation. *Transpl Int* 2006 Apr;19(4):333-7.
- (37) Caglar K, Yilmaz MI, Saglam M, Cakir E, Kilic S, Eyileten T, et al. Endothelial dysfunction and fetuin A levels before and after kidney transplantation. *Transplantation* 2007 Feb 27;83(4):392-7.
- (38) Yilmaz MI, Saglam M, Carrero JJ, Qureshi AR, Caglar K, Eyileten T, et al. Normalization of endothelial dysfunction following renal transplantation is accompanied by a reduction of circulating visfatin/NAMPT. A novel marker of endothelial damage? *Clin Transplant* 2009 Mar;23(2):241-8.
- (39) Ozkurt S, Sahin G, Degirmenci NA, Temiz G, Musmul A, Tek M, et al. Late effects of renal transplantation on endothelial functions and cardiac morphology. *Transplant Proc* 2011 Sep;43(7):2606-11.
- (40) Zoccali C, Bode-Boger S, Mallamaci F, Benedetto F, Tripepi G, Malatino L, et al. Plasma concentration of asymmetrical dimethylarginine and mortality in patients with end-stage renal disease: a prospective study. *Lancet* 2001 Dec 22;358(9299):2113-7.
- (41) Mallamaci F, Tripepi G, Cutrupi S, Malatino LS, Zoccali C. Prognostic value of combined use of biomarkers of inflammation, endothelial dysfunction, and myocardial pathology in patients with ESRD. *Kidney Int* 2005 Jun;67(6):2330-7.
- (42) Abedini S, Meinitzer A, Holme I, Marz W, Weihrauch G, Fellstrom B, et al. Asymmetrical dimethylarginine is associated with renal and cardiovascular outcomes and all-cause mortality in renal transplant recipients. *Kidney Int* 2010 Jan;77(1):44-50.
- (43) Modena MG, Bonetti L, Coppi F, Bursi F, Rossi R. Prognostic role of reversible endothelial dysfunction in hypertensive postmenopausal women. *J Am Coll Cardiol* 2002 Aug 7;40(3):505-10.
- (44) Kitta Y, Obata JE, Nakamura T, Hirano M, Kodama Y, Fujioka D, et al. Persistent impairment of endothelial vasomotor function has a negative impact on outcome in patients with coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2009 Jan 27;53(4):323-30.
- (45) Gokce N. Clinical assessment of endothelial function: ready for prime time? *Circ Cardiovasc Imaging* 2011 Jul;4(4):348-50.



Til medlemmene i NNF

Deres ref.:

Vår ref.:
dokument1

Dato: 23. september 2012

NYREFORENINGENS FORSKNINGSSTIPEND FOR 2013

Norsk Nyremedisinsk Forening inviterer sine medlemmer til å søke forskningsstipend for 2013. Vi regner med at opp mot kr. 100.000 vil kunne bli delt ut.

Søknadene vil bli vurdert av en komité oppnevnt av styret i foreningen, komiteen ledes av Aud Stenehjem. Søknaden sendes som et Word vedlegg til en e-post til UXAUST@ous-hf.no. Søknadens lengde må ikke overstige en A4 side. Det må fremgå av søknaden hva man søker penger til og hvor stort beløp det søkes om.

Søknadsfrist er mandag 19. november 2012. Stipendtildelingen vil bli bekjentgjort på foreningens årsmøte på Oslo Universitetssykehus HF Ullevål torsdag 29. november.

Med hilsen
Norsk nyremedisinsk forening
Cecilia M. Øien, leder

