

Nefrologisk Forum

Årgang 12, nr. 2

Oktober 2006



Every line tells a story

Long-term experience with Prograf® has demonstrated improvement in renal function, reduced incidence of chronic rejection and superior graft survival.^{1,6}

A proven record with adjunctive therapies supports the fundamental role of Prograf® in liver, kidney and heart transplantation. Experience has also shown that Prograf® is an ideal immunosuppressant for steroid-sparing or withdrawal therapies.^{7,9}

Most importantly, for each and every patient, all this Prograf® experience adds to their life story.



In transplantation

For long-term success

PROGRAF® Presentations: Hard gelatin capsules containing tacrolimus 0.5mg, 1mg and 5mg; Solution for Infusion containing tacrolimus 5mg/mL. **Indications:** Prophylaxis of transplant rejection in liver, kidney, or heart allograft immunosuppressive medicinal products. **Posology and administration:** PROGRAF® therapy requires careful monitoring by adequately qualified and equipped personnel. It should only be prescribed and changes in immunosuppressive therapy initiated only by transplant patients. Dosing may commence orally, if necessary via nasogastric tubing. Dosage recommendations given below should be used as a guideline. Only initial dosing is recommended and thereafter therapy should be based on clinical response. **Contraindications:** PROGRAF® should not be used in patients with severe renal impairment (creatinine clearance <30 mL/min) or severe hepatic impairment. **Warnings and precautions:** Monitor blood pressure, heart rate, and renal function. **Interactions:** PROGRAF® may interact with other immunosuppressive agents, including cyclosporin, sirolimus, and mycophenolate mofetil. **Side effects:** Common side effects include headache, tremor, dizziness, and diarrhea. **Use in special populations:** Data are limited for elderly, pregnant, and breastfeeding women. **Storage:** Store at room temperature. **Legal category:** POM.

of mono-/polyclonal antibodies have all been used to manage rejection episodes. If signs of toxicity are noted the dose of PROGRAF® may need to be reduced. **Prevention therapy (other allografts):** In clinical trials, PROGRAF® may be used at an initial oral dose of 0.1 mg/kg/day in liver transplant recipients. **Dose adjustments in specific populations:** Liver impairment: Dose reduction may be necessary. Renal impairment: No dose adjustment should be required. Monitor renal function carefully. **Target whole blood trough concentration requirements:** Monitor PROGRAF® concentrations twice weekly during the early post-transplant period, also following co-administration of substances which may interact with PROGRAF® (see Warnings and precautions) and interactions¹ and periodically during maintenance therapy. As tacrolimus has a long half-life it can take several days for adjustments in PROGRAF® concentrations to take effect. **Monitoring:** Monitor blood pressure, heart rate, and renal function. **Interactions:** PROGRAF® may interact with other immunosuppressive agents, including cyclosporin, sirolimus, and mycophenolate mofetil. **Side effects:** Common side effects include headache, tremor, dizziness, and diarrhea. **Use in special populations:** Data are limited for elderly, pregnant, and breastfeeding women. **Storage:** Store at room temperature. **Legal category:** POM.

contraindications: Potassium-sparing diuretics should be avoided. Vaccinations may be given. **Interactions:** PROGRAF® may interact with other immunosuppressive agents, including cyclosporin, sirolimus, and mycophenolate mofetil. **Side effects:** Common side effects include headache, tremor, dizziness, and diarrhea. **Use in special populations:** Data are limited for elderly, pregnant, and breastfeeding women. **Storage:** Store at room temperature. **Legal category:** POM.

References: 1. Mori T, et al. Comparison of tacrolimus and cyclosporin in liver transplantation: effects on renal function and cardiovascular risk factors. *American Journal of Transplantation* 2005; 11(1): 1191-1205. 2. Wu A, et al. Outcomes from cyclosporin to tacrolimus conversion in liver transplantation: long-term outcomes in renal transplantation. *Transplantation* 2005; 80(10): 1413-1418. 3. W. A. Jurewicz, Tacrolimus versus cyclosporin immunosuppression: long-term outcomes in renal transplantation. *Transplantation* 2005; 80(10): 1413-1418. 4. W. A. Jurewicz, Tacrolimus versus cyclosporin immunosuppression: long-term outcomes in renal transplantation. *Transplantation* 2005; 80(10): 1413-1418. 5. F. Krenkel et al. A long-term comparison of tacrolimus (FK506) and cyclosporine in kidney transplantation: results of the randomised controlled trial. *Journal of Internal Medicine* 2005; 258(4): 347-354. 6. W. A. Jurewicz, Tacrolimus versus cyclosporin immunosuppression: long-term outcomes in renal transplantation. *Transplantation* 2005; 80(10): 1413-1418. 7. W. A. Jurewicz, Tacrolimus versus cyclosporin immunosuppression: long-term outcomes in renal transplantation. *Transplantation* 2005; 80(10): 1413-1418. 8. W. A. Jurewicz, Tacrolimus versus cyclosporin immunosuppression: long-term outcomes in renal transplantation. *Transplantation* 2005; 80(10): 1413-1418. 9. L. Beshyah et al. Corticosteroid-free immunosuppression with tacrolimus, mycophenolate mofetil, and cyclosporin in renal transplantation. *Transplantation* 2007; 85(2): 214-220.



Leading Light for Life

Innhold

Redaktørens spalte.....	3
Formannsnytt.....	4
Avdeling for nyresykdommer ved St Olavs Hospital. v/ KnutAasarød.....	5
Når er det rett tid å starte dialyse? v/Inger Karin Læg Reid.....	6
Normotensjon og ukomplisert mild hypertensjon (Stadium 1). Grunnlaget for et forskningsprosjekt (Helseundersøkelsene i Nord-Trøndelag, HUNT 1-3) v/Tor-Erik Widerøe.....	8
Sammenligning av forekomsten av kronisk nyresykdom med tilhørende risiko for progresjon til ESRD i Norge og USA. v/ Stein Hallan.....	14
En uvanlig årsak til nyresvikt. v/ Knut Aasarød.....	15
Living donor transplantasjon; Effekt av donor alder og kjønn på forekomsten av akutte reaksjoner og tap av transplantat. v/Cecilia Montgomery Øien, Anna Varberg Resæter, Ingrid Os,.....	17
Helseundersøkeslen i Nord-Trøndelag 1994-96 v/Solfrid Rømundstad, (post.dok prosjekt).....	20
Referat fra 30. Nephrologisches Seminar Heidelberg 2006 (redigert av Dagfinn Dyrbekk).....	21
Referat fra styremøte 24/4-2006.....	41
Referat fra styremøte 22/5-2006.....	43
Program for Kvalitetsdagene - Norsk Nyremedisinsk Forening 30.11.06.....	44
Innkalling til årsmøte Norsk Nyremedisinsk Forening 30.11.06.....	45
Kurs i dialyse – del A. Peritoneal dialyse: Program.....	46
Nyreforeningens reise- og forskningsstipend 2006.....	47

Redaktørens spalte

Velkommen til årets høstnummer av Nefrologisk Forum.

Dette er det første Forum med reklame fra industrien. Styret har besluttet at vi skal åpne for denne muligheten. På den måten blir trykningen av Forum finansiert og et eventuelt overskudd kan gå til drift av Norsk Nyremedisinsk Forening.

Dessverre kommer Forum ut senere enn planlagt. En konsekvens av dette er at fristen for å søke det stipend som er utlyst har gått ut. Styret har dog sent utlysning på annen måte. Jeg ber også leserne om tilgivelse for at en del figurer på langt nær optimale lay out messig. Med de enkle dataprogrammer jeg har til rådighet og den begrensede kompetanse jeg har på området er det ikke lett å få det bedre til.

Hovedansvaret for innleggene denne gangen har Avdeling for Nyresykdommer, St Olavs Hospital hatt. Knut Aasarød starter med å presentere avdelingen. Deretter skriver Inger Karin Lægereid om et tema alle nyreleger ofte må ta stilling til; når er det rett å starte dialyse? Det er viktig å ha så god dokumentasjon som mulig i ryggen når man skal ta slike beslutninger. Tor Erik Widerøe beskriver grunnlaget for et forskningsprosjekt om normotensjon og ukomplisert mild hypertensjon. Det er tankevekkende at en stor prosent av den "normale" befolkning kanskje burde bruke faste antihypertensive medisiner. Data i HUNT kan i stor grad bidra til å bedre vår kunnskap om blodtrykk, kardiovaskulær risiko om hvordan man kan forebygge. Stein Hallan skriver om en meget

interessant observasjon; Det forhold at risikoen for å progrediere fra kronisk nyresvikt til end stage nyresvikt er mer enn 2 ganger så høy i USA som i Norge. Knut Aasarød beskriver en årsak til akutt nyresvikt Chinese hearb nephropati. Man skal ikke tro at alle kinesiske urter er sunne selv om det hevdes at de kan rense både blod, lever og nyrer. Nyrene ble i alle fall godt rensset for funksjonelle nephroner. Solfrid Romunstad skriver om et prosjekt som kobler molekylær biologi til epidemiologi. Det prosjekt hun beskriver skal søke assosiasjon mellom 825 T allelet på $\beta 3$ enheten på G-proteinet og diverse aspekter av det metabolske syndrom. Cecilia Montgomery Øyen og medforfattere har gått gjennom data fra Norsk Nefrologiregister og vurdert sammenhengen mellom levende givers alder og kjønn og forekomst av akutte rejeksjoner og tap av transplantat. De konkluderer med at donors alder har større betydning enn kjønn. Norske nefrologer har også i år vært godt representert i Heidelberg på Nephrologisches Seminar. Dagfinn Dyrbekk har samlet inn imponerende innsiktsfulle og fyldige referater fra denne begivenhet. Les og Lær! Vi nærmer oss samarbeidsmøtet og årsmøtet. Dette er kjærkomne og viktige begivenheter i Norsk Nefrologi. Vel møtt i Oslo!

Arendal, 18/10-06

Egil Hagen

Redaksjonen er avsluttet 18/10-06, opplag ca 250 eksemplarer

I redaksjonen

Egil Hagen (redaktør)

Sørlandet Sykehus Arendal

4809 Arendal

e-mail: egil.hagen@sshf.no

Medarbeidere

Harald Bergrem

Terje Apeland

Anders Hartmann

Formannsnytt

Kjære kolleger,

Etter et flott Vår møte i Fredrikstad i mai, og en vidunderlig sommer, med et indiansk etterslep, er de fleste tilbake i sin respektive hverdag. Høsten betyr mye aktivitet på foreningsfronten, med foreningens Kvalitetsdag på Ullevål Universitetssykehus torsdag den 30. november og Samarbeidsmøtet på Rikshospitalet fredag 1. desember. Årsmøtet og faglig møte kommer i forlengelsen av Kvalitetsdagen, etterfulgt av den tradisjonelle lutefisk middagen om kvelden.

Vi ser fram til begge dager og håper på stor deltagelse.

Høstens mest spennende oppgave for foreningen blir å gi innspill til Sosial og Helsedirektoratet om dialysesituasjonen i Norge og hva som kan og bør gjøres for å bedre denne. Foreningen har to (undertegnede og Ingrid Os) av 4 medlemmer i en gruppe som skal avgi uttalelse til 1. desember d.å.

De få av oss som trosset sommer- og ferietilværelsen og dro til ERA-EDTA i Glasgow merket oss at Frank Helle i Bergen fikk et av 6 ERA/EDTA stipend til å arbeide videre ved INSERM i Paris i et år. Vi gratulerer både Frank og miljøet på Haukeland.

En annen som fortjener gratulasjon er vår webmaster Bjørn Egil Vikse. De om har

vært inne på www.Nephro.no har fått med seg sidens nye ansikt og utvidede innhold. Denne web siden vil bli en viktigere og viktigere informasjonskanal for

nyreforeningens medlemmer og andre. Pensjonisten Per Fauchald hviler ikke på laurbærene. I tillegg til å være doktor på Sri Lanka i perioder har han på oppdrag fra Helse Vest beskrevet situasjonen

for ESRF pasienter i Vest Norge, og kommet med anbefalinger til tiltak .

Denne

er nå ute på høring i regionen. Vi vil prøve å gjøre de forskjellige utredningene som gjøres lokalt eller regionalt tilgjengelige på nettsiden vår, det vil alltid være av interesse for mange å se i større detalj hvordan situasjonen beskrives i de forskjellige steder.

Jeg håper at alle sykehuslaboratorier nå leverer estimert GFR når kreatinin måles og at nefrologene er aktive i intern- og annen undervisning når det gjelder denne nye klassifiseringen av nyresykdom. Jeg har nylig vært på en studiereise i Storbritania, og der har betalingsmyndighetene gjort kort prosess: ingen betaling for kreatinin analyser hvis ikke eGFR utgis samtidig.

Ha en god høst, med passe blanding av arbeid og fritid, og på gjensyn i månedsskitet november-desember.

med vennlig hilsen,
Harald

Avdeling for nyresykdommer ved St Olavs Hospital.

Av Knut Aasarød

Fakta:

Primær/sentralsykehus for Sør-Trøndelag: 270.000 innbyggere, Universitetssykehus for Midt-Norge: 642.000 innbyggere.

Sengepost, hemodialyse og peritoneal dialyse ved St Olav. HD-satelitter på Brekstad, Orkdal, Røros og på Oppdal. Det arbeides nå med å opprette en ny dialysesatelitt på Frøya. Vi driver også fotofere i samarbeid med hudavdelingen

Legebemanning:

Fem overlegestillinger, to B-gren og to rotasjonsstillinger. To av overlegene har 20% bistilling tilknyttet universitetet, og en av B-grenstillingene er kombinert med et 20% universitetslektorat. Undervisning for 120 medisinerstudenter pr. år, fordelt på to kull.

For tiden er tre av de fem faste overlegene i stipendiatstillinger (to doktorgradsstipendiater, og en post-doc). En B-grenlege er også i post-doc.

Klinisk aktivitet (2005):

Sengepost 12 senger. Vi tar der i mot nefrologi, hypertensjon, selvpåførte forgiftninger og generell indremedisin. 1200 innleggelser i året hvorav 93% øyeblikkelig hjelp. Gjennomsnittlig belegg 117% Gjennomsnittlig liggetid 3,8 dager.

Dialyse Hemodialysebehandlinger	8200
PD-pasienter (pr i dag)	11.
Plasmaferesebehandlinger	255
Fotoferebehandlinger	332

Poliklinikk	Nyrepoliklinikk med	2155 konsultasjoner/år	Hypertensjonspoliklinikk
		1309 konsultasjoner/år.	

Det burde være velkjent at det bygges nytt sykehus i Trondheim. Byggetrinn en er allerede tatt i bruk og består av kvinne/barnsenteret, nevrosenteret og laboratoriesenteret. De store kliniske fagene, medisin og kirurgi, drives fremdeles i det gamle sykehuset mens vi venter på byggetrinn to; og der kommer avdeling for nyresykdommer inn. Det

skulle jo være RIT-2000, men nå vil vi komme inn i nye lokaler først i 2010. Vår dialyseavdeling, dimensjonert på begynnelsen av 1970-tallet og stort sett uendret siden, har de siste årene vært helt sprengt, og vi hadde ikke lenger nok plass til å drive forsvarlig. Sykehuset gikk derfor med på å bygge en ny, midlertidig, hemodialyseavdeling- på 28 plasser. Denne

sto ferdig høsten 2005, og så langt synes den å fungere utmerket, selv om avstanden til sengeposten og resten av sykehuset er en ulempe. For å bøte noe på dette har vi flyttet poliklinikk, PD, nyreskole og kontorer til det arealet der den gamle dialysen var, altså ved sengeposten. De skeptiske av oss tror vel at vi aldri får det så bra plassmessig som nå, og at byggetrinn to i det nye sykehuset vil representere minimumsløsninger på de fleste felt. Foreløpige planer for den nye nyreavdelingen inneholder imidlertid en hemodialyseavdeling på 32 plasser. Får vi dessuten beholde noen av plassene i den midlertidige dialyseavdelingen, for eksempel som "selvdialyse", bør behovet for hemodialyseplasser i Sør-Trøndelag være dekket i mange år framover. Kontorer blir imidlertid en mangelvare, siden kontorlandskap er valgt som løsning for de fleste legearbeidsplasser.

Som det går fram av oversikten har vi høy aktivitet på de fleste felt. Antallet hemodialyser var på sitt høyeste i 2003, for så å falle i 2004 og 2005, men dette var åpenbart bare en "dip", og vi ligger nå an til en stigning på noe over 10% sammenlignet med i fjor. Som mange andre sliter vi med å få opp PD-penetrasjonen, men vi tror vi er på gang.

Etter en relativt laber forskningsaktivitet i noen år, så må vi vel ha lov til å skryte av

hva som nå er på gang. Vi har opprettet "Klinisk nefrologisk forskningsgruppe" med Stein Hallan som leder, og bestemt oss for at nefrologisk epidemiologi skal være vår hovedprofil. HUNT-er underlagt NTNU, og det er naturlig at mye av forskningen har tilknytning i til HUNT-II, og kanskje etter hvert HUNT-III. Det er allerede kommet solide publikasjoner fra denne forskningsaktiviteten, i særlig grad fra Stein Hallan og Solfrid Romundstad. Noe av denne forskningen er presentert i dette nummer av Forum.

Cecilia Øien driver klinisk epidemiologisk forskning i samarbeid med Universitetet i Oslo, Ullevål sykehus og Rikshospitalet på basis av norsk nefrologiregister, og regner med å kunne levere inn et doktorgradsarbeid i løpet av 2007. Inger Karin Lægreid er også i forskningspermisjon, og samarbeider med alle nefrologiske avdelinger i Norge i en prospektiv randomisert studie av livskvalitet ved tidlig eller sein start i hemodialyse hos eldre. Tor-Erik Widerøe har en søknad inne til HUNT II under området hypertensjonsepidemiologi. Noen av oss deltar dessuten i forskningssamarbeid med andre avdelinger, bl. a. Haukeland sykehus i nefrittforskning, og med vår egen revmatologiske avdeling i et prosjekt om lupusnefritt og svangerskap.

Når er det rett tid å starte dialyse?

Inger Karin Lægreid Avdeling for nyresykdommer St.Olavs hospital/ stip NTNU

Det har pågått ein årelang diskusjon om det rette tidspunkt for å starte dialyse ved terminal nyresvikt. Dei tidlege studiene frå Tattersall og Bonomini konkluderte at tidlegare start i dialyse ville gi betre almentilstand, betre ernæring og sannsynleg betre overlevelse i dialyse.(1,2)

Dette vart nedfelt i dei amerikanske retningslinjene (NKF- K/DOQI guidelines) publisert i 2001 som anbefalte start i dialyse ved eGFR ved 10,5 ml/min ved fråvær av uremiske symptom, malnutrisjon og ødem.(3) Dei Canadiske retningslinjene anbefalte start ved eGFR rundt 12 ml/min, dei Australske start ved 10 ml/min ved

symptomer og seinare start ved fråvær av symptomer.

Dei nye retningslinjene gjorde at diskusjonen om rett tidspunkt for dialyse blussa opp, og spesielt europeiske miljø var skeptiske, dei mente dette ville føre til stort press på dialysekapasitet og hadde liten dokumentert gevinst. Traynor og Korevaar viste at dersom ein tok omsyn til "lead time bias" var det kun ein marginal gevinst på overlevelse ved å starte tidleg.(4,5)

K/DOQI guidelines har fått gjennomslag bl.a i det amerikanske miljøet. I perioden 1995-97 var gjennomsnitt eGFR ved ESRD –start for kvite amerikanere 7.8, for øvrig det same som for nordmenn i same periode(6), i 2005 var den stege til ca 10 ml/min for amerikanerne (7). Om den same trenden har skjedd i Norge, er det ikkje data på.

I DOQI guidelines er tidspunkt for dialysestart "opinion-based", men det er lagt vekt på kor viktig ernærings-status er. Det er vist at ved dialysestart med eGFR < 10ml/min var det 60% som var plaga med kvalme og dårlig appetitt. Det er kjent at malnutrisjon er assosiert med redusert overlevelse, og retningslinjene argumenterar med at tidlegare start vil gi mindre kvalme og betre appetitt, reduserer malnutrisjon og dermed betrer overlevelse.

I 2005 publiserte Kazmi ein studie som konkluderte med at tidleg start i dialyse (eGFR > 10 ml/min) gav høgare risiko for død enn sein start (< 5 ml/min) etter at det var justert for komorbiditet. Studien er basert på eit amerikansk dialyseregister med 300 000 pas., datainnsamlinga foregjeikk i perioden 1996-99. Forfattarene antyder at tidleg-startgruppa var eldre og hadde fleire komorbide tilstander, og dei konkludrer med at når det gjeld risiko for død, er tidspunkt for henvisning til nefrolog viktigare enn eGFR ved dialysestart.(8)

Kazmi`s studie viser at eldre starter dialyse ved ein høgare eGFR enn yngre,

forfattarene antyder at det er på grunn av fleire komorbide tilstander og dårlegare ernærings-status hos dei eldre. I samtale med norske kolleger kan ein få inntrykk av at mange starter seinare med dialyse hos dei eldre, da fleire eldre vegrer seg for å starte i dialyse, og at etter at ESA vart etablert som ein viktig del av predialytisk behandling, har mange få uremiske symptomer. Det er ikkje god dokumentasjon for når det rette tidspunkt er for å starte i dialyse, og i den aldersgruppa som no aukar mest i dialyse, er dokumentasjonen særleg dårleg.

Det er eit håp at IDEAL-studien (the Initiating Dialysis Early And Late study) som pågår i Australia og New Zealand vil gi eit betre svar på dette. Det er ein prospektiv randomisert studie som har overlevelse som primært endepunkt og bl.a livskvalitet og økonomiske kostnader som sekundære endepunkt. Resultata blir tidlegast publisert i 2008. Med ei aldersfordeling som er representativ for dagens dialysepopulasjon kan resultata danne eit viktig grunnlag for å ta standpunkt til når det er rett tid å starte dialyse. Min studie som starter i haust har same inklusjonskriterier, men tar kun med dei eldste > 70 år og har livskvalitet som primært endepunkt.

Referanser:

- 1.Tattersall: AJN 1995, 15: 283-
- 2.Bonomini: KI suppl. 1978, 8: S112-9, / Nephron 1986, 44: 267-71
- 3.NKF / K/DOQI: AJKD 2001, 37 , suppl 1: S65-136
- 4.Traynor: JASN 2002, 13: 2125-32
- 5.Korevaar: Lancet: 2001, 358, 1046-50
- 6.Hallan: JASN 17: 2275-2284, 2006
- 7.USRDS 2005
- 8.Kazmi : AJKD 46, 5, 2005, pp887-896
- 9.Cooper (IDEAL): PDI 2004, 24 (2). 176-81

Normotensjon og ukomplisert mild hypertensjon (Stadium 1)

Grunnlaget for et forskningsprosjekt (Helseundersøkelsene i Nord-Trøndelag, HUNT 1-3)

Tor-Erik Widerøe

En positiv sammenheng mellom blodtrykkets nivå og kardiovaskulær samt renal risiko er kontinuerlig og eksisterer gjennom alle stadier av både normalt og høyt blodtrykk. Dette gjelder for alle aldersgrupper, også for barn og ungdom. Kunnskap om dette er kanskje det viktigste grunnlaget for primært forebyggende helsearbeid.

Tema: Personer med blodtrykk (mmHg) definert som optimalt (<120 og <80), normalt (<130 og <85), høyt normalt (130-139 og 85-89) og i henholdsvis nedre og øvre område for ukomplisert mild hypertensjon (140-149/90-94 og 150-159/95-99).

Bakgrunn: Høyt blodtrykk er en av de ti ledende risikofaktorer som influerer på den globale sykdomsbelastning. Høyt blodtrykk er estimert til å være årsaken til mer enn 7 millioner årlige dødsfall, omtrent 13 % av antall døde på verdensbasis (1). Reduksjon av blodtrykket er assosiert med signifikant reduksjon i kardiovaskulær og cerebrovaskulær morbiditet og mortalitet (2). Blodtrykk er en risikofaktor for utvikling av kardiovaskulær sykdom og/eller død, selv i området for normalt blodtrykk (3,4). Dette gjelder også for utvikling av tidlig nefropati (5,6). Denne sammenhengen mellom blodtrykk og endeorganskade er også funnet hos barn og ungdom, spesielt assosiert til overvekt (7-9) (se senere). Pasienter med høyt normalt blodtrykk vil på sikt utvikle hypertensjon (4). De nye retningslinjene for behandlingskriterier og behandlingsmål (10-13) inkluderer også personer med ukomplisert mild hypertensjon og høyt normalt blodtrykk (prehypertensjon). Når den anbefalte blodtrykksgrensen for intervensjon nærmer seg området for normalt blodtrykk, vil antall personer som anbefales ikke-

medikamentell og evt. medikamentell intervensjon stige eksponentielt. Mer enn 50 % av den norske befolkning over 40 år kan bli definert som behandlingstrengende (HUNT 2) (14). National Health And Nutrition Examination (NHANES III) angir prevalens av prehypertensjon ("borderline hypertension") til å være ca. 40 % (15). Vi mangler kunnskap om forskjeller i risikofaktorer, sykkelighet og leveutsikter for personer med ulike nivåer av normalt blodtrykk. Bedre kunnskap om dette vil være grunnleggende for anbefalinger om forebyggende tiltak fra ung alder.

Det stilles spørsmål om det er riktig å gjennomføre screeningundersøkelser da dette sannsynligvis vil medføre økt bruk av medikamentell primærprofylakse for å forebygge hjerte- og karsykdommer og nyresykdommer (16,17). Mye av uenigheten i norske fagmiljø er grunnlagt på tro, filosofi og delvis kunnskapsløshet. Helsegevinst er relatert til sykdom og død. Helseøkonomi relateres til redusert sykdomstid før død (18), dvs. en reduksjon av forholdstallet mellom ikke-fatale og fatale hendelser. Det vil være vanskelig å gjennomføre prospektivt kontrollerte intervensjonsstudier for å få kunnskap om dette. Slike studier vil kreve lang observasjonstid og at et meget stort antall personer blir inkludert. Beslutninger vil derfor i stor grad måtte basere seg på kunnskap om kalkulert og målt risiko ut fra

befolkningsundersøkelser. Enkelte studier foreligger, men med usikre resultater på grunn av for kort observasjonstid (19).

Prevalens av hypertensjon varierer geografisk (20,21). Nasjonale data er derfor viktige, både ut fra et helseøkonomisk perspektiv og ut fra den kulturelle tilpasningen som vil være nødvendig ved en betydelig utvidet bruk av medikamenter i forhold til det vi er vant med.

For å vurdere personer med *ukomplisert mild hypertensjon* skal disse stratifiseres i absolutt risiko for utvikling av hjerte- og karsykdom eller død over en definert tidsperiode (10-13,22-24). Estimering av absolutt risiko for utvikling av kardiovaskulær sykdom og død baserer seg vanligvis på data fra Framingham undersøkelsen (21,22). Risikofaktorer for utvikling av kardiovaskulær sykdom og død har forskjellig styrke i ulike geografiske områder. Av den grunn ble SCORE (Systematic Coronary Risk Evaluation) prosjektet gjennomført (24). Dette prosjektet har samlet en database fra tolv europeiske land og estimerer absolutt risiko for utvikling av fatale kardiovaskulære hendelser i Europa. Det har vært vanskelig å enes om en definert standard for ikke-fatale kardiovaskulære hendelser. Blant annet av den grunn foreligger det ikke sikre forholdstall mellom ikke-fatale og fatale kardiovaskulære hendelser. *Vårt prosjekt har som ett av sine arbeidsmål å fremskaffe slike forholdstall. Likeledes å vekte de ulike risikofaktorene, noe som ikke er gjort tidligere.*

I samarbeid med tidligere Statens helseundersøkelser (SHUS) har vi funnet at kalkulert absolutt risiko ved bruk av Framingham kriterier, i sammenligning med utregninger fra Fylkesundersøkelsene overestimerer risiko i lavrisikogruppene (25,26). I denne sammenheng er det viktig å påpeke at Framingham studien bare

inkluderte 24 pasienter med hypertensjon i Stadium 1 uten andre risikofaktorer (ukomplisert mild hypertensjon) (27). Antall personer med mild hypertensjon uten andre risikofaktorer forventes å være stor. Retningslinjer som anbefaler behandling av alle med ukomplisert mild hypertensjon (USA) (11), må inkludere en betydelig større del av befolkningen sammenlignet med retningslinjer som krever 1-2 risikofaktorer i tillegg til blodtrykket (WHO) (12). *Prevalens er derfor et viktig mål for prosjektet. Det er ønskelig å innhente bedre kunnskap om blodtrykkets reelle risiko og forventet risikoreduksjon ved behandling.*

Ved å summere antall andre risikofaktorer som arv, totalkolesterol, daglig røyking, kjønn og alder, kalkuleres en absolutt risiko. I nyere retningslinjer er CRP og overvekt inkludert som risikofaktorer (10). Betydningen av disse er ikke sikret ved langtidsstudier. *Sammenhengen mellom vekt og blodtrykk er også et viktig mål for dette prosjektet.* Vi har allerede slike data fra HUNT 1 som viser en signifikant korrelasjon mellom blodtrykk og vekt allerede i 20 års alder (se senere). Disse funnene vil vi bygge videre på, både som en oppfølging til HUNT 2 og 3, og som en tverrsnittundersøkelse av disse databasene.

Det er vanskelig å rangere betydningen av de enkelte risikofaktorene da de influerer på hverandre (28). De kan ikke uten videre defineres som selvstendige og uavhengige. Arv og livsstil kan også være vanskelig å skille. Arv kan være basis for den livsstil du velger og derav de preferansene du gjør. Preferansene kan også være relatert til en persons kognitive funksjon, bl.a. evnen til å skille mellom vesentligheter og uvesentligheter (29,30). Med dette som utgangspunkt er det lett å forstå at stratifisert risiko for utvikling av hjerte- og karsykdom er sterkt assosiert med en sosial stratifisering og grad av utdanning. *Dette er også et viktig arbeidsmål for vårt*

prosjekt, å vurdere blodtrykkets nivå mot demografiske variabler og etablerte risikofaktorer. Vi har allerede gjennomført en undersøkelse i HUNT 1 (se senere). For å gjøre multivariatanalyser kreves en stor database, tilsvarende HUNT 1, 2, og det forventes også å kunne gjøres i HUNT 3.

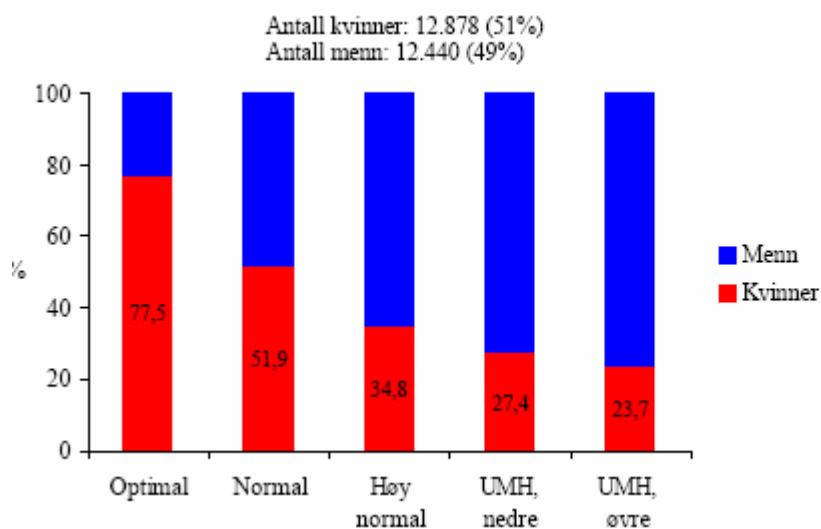
All blodtrykksreducerende behandling skal inkludere ikke-medikamentell intervensjon. Dette krever informasjon og utdanning av pasienten, langt ut over kompetansen i den norske offentlige helsetjenesten. Kunnskap om prevalens og demografiske sammenhenger i den del av befolkningen som evt. skal behandles vil være viktig.

Blodtrykk og blodtrykksykdommer er et interesseområde ved Avdeling for nyresykdommer i Trondheim. I samarbeid med SHUS ble personer med ukomplisert mild hypertensjon stratifisert i risikogrupper. Dette arbeidet ble publisert i Norges forskningsråds konsensusrapport om behandling av mild hypertensjon (31). Senere ble resultatene benyttet i to artikler i Tidsskrift for den Norske Lægeforening (26,32). Våre og andres undersøkelser viser at det ut fra gitte risikofaktorer foreligger geografiske forskjeller i estimert absolutt risiko. Nasjonale data er derfor viktige når behandlingsstrategier skal anbefales.

Prosjektet "En sammenlignende undersøkelse av personer med blodtrykk definert som optimalt, normalt, høy normalt og i nedre og øvre område for ukomplisert mild hypertensjon" er gjennomført som hovedoppgave for en medisinsk student (37). HUNT 1 er benyttet som database. Blodtrykket ble vurdert mot demografisk variabler. Allerede i en alder av 20 – 29 år har mer enn 16 % ukomplisert mild hypertensjon (Tabell 1). I denne alderen har ca 49 % av kvinnene optimalt blodtrykk (<120/80), mot bare 13 % av menn. For samme aldersgruppe har 55 % av mennene intervensjonskrevende blodtrykk (høyt normalt og ukomplisert mild hypertensjon), mot bare 20 % av kvinnene. Figur 1 viser kjønnsfordelingen i aldersgruppen 20-39 år. Figur 2 viser at det allerede fra 20 års alder er en signifikant korrelasjon mellom blodtrykkets nivå og kroppsvekt. Det var også en tydelig sammenheng mellom blodtrykk og utdanning. Høye prevalenstall i ung alder, kjønnsfordeling og overvekt er viktige funn. Det planlegges oppfølgende undersøkelser i tilgjengelige databaser (HUNT 2 og evt. 3). Dette er funn som forvarsler mulig tidlig kardiovaskulær endeorganskade og senere sykdomsutvikling (1-7). Slike opplysninger vil være grunnleggende for vurdering av forebyggende tiltak i ung alder.

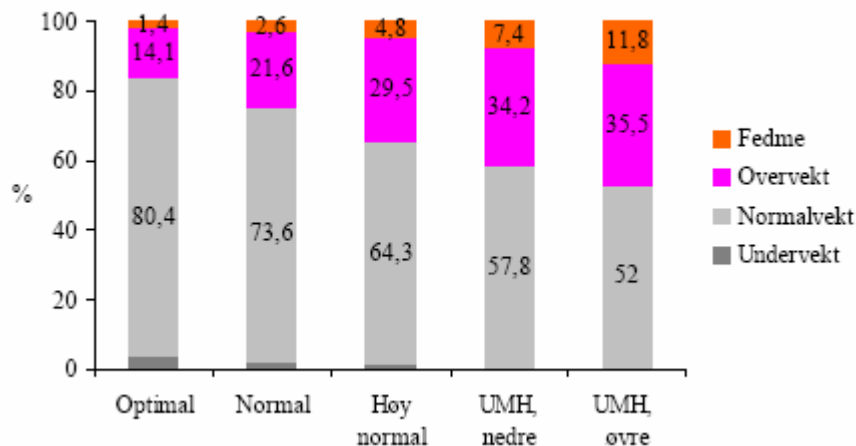
Tabell 1. Blodtrykksnivå relatert til aldersgruppe (n= 51.987)

Alder (år)	Fremmøtt HUNT 1	Optimal	Normal	Høy normal	UMH, nedre	UMH, øvre	Intervensjon gruppe
20-29	10.995 n %	3412 31,0	3021 27,4	2296 20,8	1331 12,1 %	480 4,3	4107 37,3
30-39	15.942 n %	4192 26,2	4136 25,9	3484 21,8	2007 12,5 %	959 6,0	6450 40,4
40-49	12.245 n %	2036 16,6	2689 21,9	2532 20,6	1945 15,8 %	1159 9,4	5636 46,0
50-59	11.151 n %	958 8,5	1537 13,7	1815 16,2	1767 15,8 %	1261 11,3	4843 43,4
60-69	12.461 n %	414 3,3	888 7,1	1342 10,7	1605 12,8 %	1345 10,7	4292 34,4
70-79	8.740 n %	120 1,3	328 3,7	567 6,4	772 8,8 %	746 8,5	2085 23,8
>= 80	3.316 n %	85 2,5	94 2,8	173 5,2	263 7,9 %	228 6,8	664 20,0
20+	74850 n %	11217 14,9	12693 16,9	12209 16,3	9690 12,9 %	6178 8,2	28077 37,4



Figur 1. Kjønnnsfordeling relatert til blodtrykksnivå i aldersgruppen 20-39 år (n= 25.318). Kjønnnsfordelingen mellom alle blodtrykksgruppene var signifikant forskjellige, $p < 0,001$, men mellom

UMH nedre og UMH øvre, $p < 0,01$.



Figur 2. BMI relatert til blodtrykksnivå i aldersgruppen 20-39 år. (n= 25.299). Fordeling av vekt, uttrykt som BMI, er signifikant ($p < 0,001$) forskjellig mellom alle blodtrykksgruppene.

Referanser:

1. WHO. The World health Report 2002: reduction risks, promoting healthy life. Geneva: World health Organization; 2002.
2. Prospective Studies Collaboration. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet* 2002; 360: 1903-1913.
3. Fesler P, de Cailar G, Ribstein J, Mimran A. Heterogeneity of Cardiorenal Characteristics in Normotensive Subjects. *Hypertension* 2004; 43: 219-223.
4. Julius S, Nesbitt SD, Egan BM et al. Feasibility of Treating Prehypertension with an Angiotensin-receptor Blocker. *N Engl J Med* 2006; 354: 1-13.
5. Hall JE. The kidney, hypertension, and obesity. *Hypertension* 2003; 41: 625-33.
6. Vapputuri S, Batuman V, Muntner P, Bazzano LA, Lefante JJ, Whelton PK, He J. Effect of blood pressure on early decline

in kidney function among hypertensive men. *Hypertension* 2003; 42: 1144-9.

7. Sorof J, Daniels S. Obesity hypertension in children. A problem of epidemic proportions. *Hypertension* 2002; 40: 441-7.

8. Sorof JM, Turner J, Martin DS, Garcia K, Garami Z, Alexandrov AV, Wan F, Portman RJ. Cardiovascular risk factors and sequelae in hypertensive children identified by referral versus school-based screening. *Hypertension* 2004; 43: 214-218.

9. Lurbe E, Torro I, Alvarez V, Nawrot T, Paya R, Redon J, Staessen JA. Prevalence, persistence and clinical significance of masked hypertension in youth. *Am Heart Ass* 2005; 45: 493-8.

10. Anderson KM, Wilson PW, Odell PM, Kannel WB. 2003 European Society of

Hypertension - European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. *Journal of Hypertension* 2003; 21:1011-1053

11. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL, et

- al. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *JAMA* 2003; 289, 2560-2572
12. 2003 World Health Organization (WHO)/ International Society of Hypertension (ISH) statement on management of hypertension. *Journal of Hypertension* 2003; 21: 1983-1992
13. Williams B, Poulter NR, Brown MJ, Davis M, McInnes T, Potter JF, et al. Guidelines for management of hypertension: report of the fourth working party of the British Hypertension Society 2004-BHS IV. *J Human Hypertens* 2004;18:139-85
14. Personlig meddelelse: Jostein Holmen
15. Greenlund KJ, Croft JB, Mensah GA. Prehypertension and borderline hypertension. *Arch Intern Med* 2004; 164: 2113-8.
16. de Jong PE, Hillege HL, Pinto-Sietsma SJ, de Zeeuw D. Screening of microalbuminuria in the general population: a tool to detect subjects at risk for progressive renal failure in an early phase?: *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18: 10-13
17. de Jong PE, Brenner BM. From secondary to primary prevention of progressive renal disease: the case of screening for albuminuria. *Kidney Int* 2004; 66: 2109-2118
18. Lawes CMM, Vander Hoorn S, law MR et al. Blood pressure and the global burden of disease 2000. Part II: Estimates of attributable burden. *Journal of Hypertension* 2006; 24: 423-430.
19. Asselbergs FW, Diercks GFH, Hillege HK, von Boven AJ, Janssen WMT, de Zeeuw D et al. Effect of Fosinopril and Pravastatin on Cardiovascular Events in Subjects With Microalbuminuria. *Circulation* 2004; 110: 2809-2816
20. Wolz M, Cutler J, Rocella EJ, Rohde F, Thom T, Burt V. Statement From National High Blood Pressure Education Program: Prevalence of Hypertension. *American Journal of Hypertension* 2000; 13:103-104.
21. Wolf-Maier K, Cooper RS, Banegas JR, Giampaoli S, Hense HW, Joffres M et al. Hypertension Prevalence and Blood Pressure Levels in 6 European Countries, Canada, and the United States. *JAMA* 2003; 289: 2365-2369
22. Anderson KM, Wilson PW, Odell PM, Kannel WB. An updated coronary risk profile. A statement for health professionals. *Circulation* 1991;83:356-362.
23. William B. Kannel. Risk Stratification in Hypertension: New Insights From the Framingham Study. *American Journal of Hypertension* 2000; 13: 3S-10S
24. Conroy RM, Pyorala K, Fitzgerald AP, Sans S, Menotti A, De Backer G et al. Estimation of ten-year of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *European heart Journal* 2003; 24: 987-1003.
25. Bjartveit K, Wøien G. Cardiovascular disease risk factors in Norway. Results from surveys in 18 counties 1997
26. Widerøe T-E Dahl KJ. Mild hypertensjon. *Tidsskr Nor Lægeforen* 1998; 118: 2335-2338.
27. Levy D, Evans JC, Larson MG, Loyd-Jones D, O'Donnell CJ, Wilson PWF. Cross-Classification of blood pressure stages and risk groups in the Framingham heart study: *American Journal of Hypertension* 1998-Vol. 11, No 11: 21A (Abstract)
28. Renke M, Rainer, H. Böger. Old and new cardiovascular risk factors: from unresolved issues to new opportunities. *Atherosclerosis* 2003; Supplement 4: 5-17.
29. Buckley BM. Healthy ageing: ageing safely. *European Heart Journal* 2001; Supplement N: N6-N10.
30. Avron J. Unhealthy ageing: functional and socioeconomic impact: *European Heart Journal* 2001; Supplement N: N3-N5
31. Komiteen for medisinsk teknologivurdering. Rapport nr. 12:

Behandling av mild hypertensjon. Oslo: Norges forskningsråd, 1997

32. Widerøe T-E, Thelle DS. Consensus on hypertension? Tidsskr Nor Lægeforen 1999; 119(5): 690-693.

33. Dalen E, Widerøe T-E, Hetlevik I, Dahl KJ. Bedret diagnostikk og behandling av pasienter med høyt blodtrykk. En sammenligning mellom

forventning og realitet. Tidsskr Nor Lægeforen 2001; 121: 158-161.

34. Lone Thorheim Jørgensen; hovedoppgave: En sammenlignende undersøkelse av personer med blodtrykk definert som optimalt, normalt, høyt normalt og i nedre og øvre område for ukomplisert mild hypertensjon.

Sammenligning av forekomsten av kronisk nyresykdom med tilhørende risiko for progresjon til ESRD i Norge og USA.

Av Stein Hallan

Antall pasienter i behandling for endestadium nyresvikt har økt sterkt både i Europa og Nord Amerika i løpet av de siste 10 årene. Det er imidlertid en betydelig forskjell mellom de to kontinentene med tre ganger høyere insidens-rater i USA sammenlignet med Norge og Storbritannia. Det er uklart om denne forskjellen skyldes at forekomsten av alle stadier av kronisk nyresykdom er høyere i USA sammenlignet med Norge. Så langt har europeiske studier på CKD forekomst vært belempret med betydelig seleksjons-bias og/eller innkomplett data. Basert på data fra HUNT 2 undersøkelsen beregnet vi forekomsten av CKD i Norge ved hjelp av metoder som var helt sammenlignbare med det som har vært brukt i NHANES studiene i USA.

Forekomsten av normal nyrefunksjon var 56.7%, og når 4.9% hadde vedvarende mikroalbuminuri og 0.5 % av disse hadde makroalbuminuri så blir prevalensen av CKD stadium 1 3.1% i HUNT 2 materialet. GFR 60-89 milliliter pr. minutt pr. 1.73 kvm forelå hos 38,6 % og henholdsvis 8.2 og 0.6 prosent av disse hadde proteinuri slik at forekomsten av CKD stadium II ble 3.4%. 4.5% hadde GFR 30-59 og 0.16% hadde GFR 15-29. Den totale forekomsten av CKD stadium 1-4 var derfor 11.2 prosent i vårt materiale. Etter å ha

alderstandardisert tallene fra HUNT på grunn av ulikt oppmøte i ulike aldersgrupper så ble den totale forekomsten 10.2%. Dette er svært likt forekomsten hos hvite amerikanere (11.0%).

Tiltross for lik forekomst av tidlige stadier av CKD er altså insidensen av ESRD 222 pr. million pr. år blant hvite amerikanere og 79 pr. million pr. år hos nordmenn. Relativ risiko for progresjon fra stadium 3-4 til ESRD var 2,5 ganger høyere hos hvite amerikanere. Dette forholdet var relativt konstant selv etter justering for diabetes status, alder og kjønn.

ESRD innsidens er en kombinasjon av forekomst av CKD i tidlig stadium, progresjons hastighet, konkurrerende mortalitet, og behandlingstilgjengelighet / behandlingsindikasjoner. Ved hjelp av data fra andre offentlige tilgjengelige kilder så kunne vi gjøre ekologiske sammenligninger mellom Norge og USA på disse ulike feltene. Kardiovaskulær dødelighet var relativt lik i de to landene, og behandlings-indikasjonene syntes å være relativt like: Gjennomsnittlig GFR ved oppstart av dialyse var 7,6 i Trøndelagsfylkene sammenlignet med 7,8 blant hvite amerikanere. Tilsvarende så var det lik alder (62 versus 62 år) og forekomst

av bevegelseshemming (9 versus 7%). Da gjenstår en ulik progresjons hastighet fra tidligere stadier av CKD til ESRD som den mest sannsynlige årsak til høyere forekomst av ESRD i USA. Vi påviste betydelige forskjeller i predialytisk omsorg målt som lengde av predialytisk behandling hos nefrolog, antall visitter hos nefrolog, predialytisk transplantasjon, AV-fistel som første tilgang, predialytisk behandling med erythropoietin og tilhørende hemoglobinverdier. Til tross for relativt lik gjennomsnittlig inntekt i de to landene så er det store forskjeller i forekomsten av fattigdom, mangel på helseforsikring og leseferdigheter. Forekomsten av hypertensjon og proteinuri var relativt lik mens diabetes er mer hyppig i USA. Tilsvarende er også overvekt betydelig mer utbredt i USA: BMI >30 hos 16 versus 29%, og BMI >40 hos 0,7% versus 4,0%.

Vi konkluderte med at CKD prevalensen i Norge er nesten like høy som i USA hvilket tyder på at den lavere progresjonen

til ESRD sannsynligvis er årsaken til den lavere forekomsten av ESRD i Norge. Flere detaljer finnes i JASN 2006;17:2275-2284.

Epidemiologiske / ekologiske data som benyttes i vår analyse er beheftet med feilkilder og problemer slik at tolkningen av resultatene kan variere. Spesielt når det dreier seg om mulige effekter av klinisk praksis i ulike land. JASN inviterte derfor til editorial comments fra begge sider av Atlanteren. Wasse og McClellan fra Atlanta fremhevet blant annet den provokative muligheten for at de observerte forskjellene var på grunn av ulikheter i helsetilgang og systemer i Norge og USA (JASN 2006;17:2092-3). Stengel og Couchoud fra Paris fremhevet også forskjellene i forekomsten av diabetes og overvekt (JASN 2006;17:2094-6). Funnene er ingen fullverdige bevis for årsaker til ulik ESRD incidence, men ansees som viktige hypoteser som må testes i videre studier.

En uvanlig årsak til nyresvikt

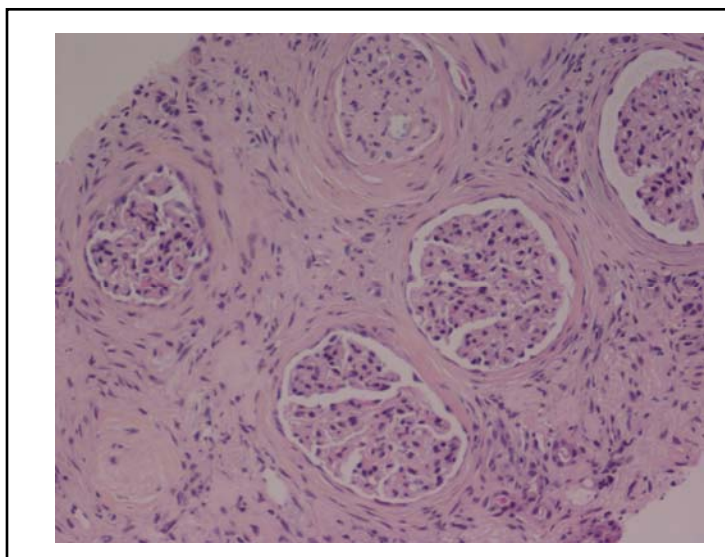
Av Knut Aasarød

Kvinne 33 år, tvilling, ble i desember 04 innlagt med akutt oligurisk nyresvikt. Både pasienten og tvillingsøstera hadde hatt hypertensjon fra 20-årsalderen, utredning hadde ikke vist sekundær hypertonie. Hun hadde også vært utredet for

en uspesifikk myopati, med CK-verdier mellom 800 og 1000. Kreatinin var ved tidligere kontroller normal. I en kort periode brukte hun propranolol, men sluttet på eget initiativ. Fra 97/98 brukte hun ulike typer kinesisk urtemedisin.

<p>Status ved innkomst 27.12.06</p> <ul style="list-style-type: none"> • BT 200/130 • Hgb 5,2 g/100 • Lc 7,4 • Trc 130 • Kreat 2150 • Karb 89 • Fosfat 4,79 • Kalsium 2,08 • Bicarb 9/ BE -11 • ASAT 39 • ALAT 28 • CK 2160 <p>ANCA/antiGBM/ANA serum/urin elfo: Normalt</p>	<p>Urin</p> <ul style="list-style-type: none"> • Uliguri • pH 7,5 • Prot/blod +++ • 20 -25 røde • Klumper av Lc • Ingen sylindruri 	<p>Supplerende undersøkelser.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Lungerøntgen: Diffust infiltrat basalt v side, ellers nf • UL nyrer : Små nyrer (9 og 8cm) utvasket bark/marg grense, ingen hydronefrose. <p><u>Behandling:</u> Senket blodtrykket, startet dialyse</p>
--	--	--

Hun hadde altså et ultralydbilde som ved "endestadium nyre", men pga av anamnesen valgte vi likevel å gjøre nyrebiopsi:



Det karakteristisk ved nyrebiopsien er den uttalte corticale fibrosen, der de proximale tubuli er så godt som fraværende, men med relativt uaffisert medulla. Glomeruli er stort sett bevarte. Forandringene har et subakutt preg, med svulne fibroblastkjerner.

Det histologiske bildet er vel forenlig med såkalt Balkan nefropati, fenacetin nefropati og med Chinese-herb nefropati. Hun hadde ikke oppholdt seg på Balkan og hadde ikke brukt fenacetin, men hadde altså brukt kinesiske urter forskrevet på Klinikk for kinesisk naturmedisin og akupunktur i Oslo. Hun hadde fra overgangen 1997/98 betalt ca 7000 kroner i måneden for ulike urte-preparater for henholdsvis å rense blodet, rense nyrene, rense leveren og å senke blodtrykket.

Avdeling for klinisk farmakologi ved St Olavs Hospital påviste ved

massespektometri ("ion trap-metode"), aristolochiasyre i noen svarte kuler som hun hadde tatt for "å rense leveren." Vi mener at dette er årsaken til nyresvikten, og saken er meldt til Helsetilsynet og til Statens legemiddelverk. Pasienten er påmeldt Scandiatransplant etter at det ble foretatt fjerning av ureteres og nyrer, pga av fare for kreftutvikling i urotelet.

Chinese Herb Nephropathy (CHN) er en raskt forløpende tubulointerstitiell nefritt etter inntak av urter som inneholder aristolochiasyre, en av bestandelene i Holurt (*Aristolochia Fangchi*). De histologiske forandringene er preget av uttalt cellefattig cortical fibrose og klinisk sees i lettere tilfeller fanconi syndrom mens mange utvikler endestadium nyresvikt i løpet av mnd til 2-3 år. Tilstanden er også preget av ekstrem høy forekomst av urotelial atypi/malignitet.

I tradisjonell kinesisk medisin skal *Aristolochia*-arter ha vært brukt som betennelsesdempende middel og til behandling av leversykdom, f.eks hepatitt, men legemidlersom inneholder *Aristolochia* er nå forbudt i store deler av verden, også i Norge. Den mest kjente "epidemien" av CHN var i Belgia i 1990 – 1993 da 103 kvinner (og en mann) deltok i et slankeregime der deltakerne fikk et tilskudd av urter som viste seg å inneholde *Aristolochia fagchi*. 43 av 104 utviklet endestadium nyresvikt, 39 av disse ble uretro/nefrectomert, og av disse hadde 18 urotelialt carcinom, 19 hadde urotelial dysplasi og bare 2 hadde normalt urotel. Etter dette er det vanlig å tilby alle som får påvist CHN profylaktisk fjerning av nyrer og ureteres.

I nefrologien er vi vant til å være på vakt mot bruken av urtemedisin. Det er nok å

nevne Johannesurt og Solhatt hos transplanterte. Denne kasuistikken viser at det er grunn til også å advare mot bruk av andre udokumenterte urteblandinger. Det

skal nevnes at medikament-boksene som vår pasient brukte kun var tekstet på kinesisk.

Living donor transplantasjon; Effekt av donor alder og kjønn på forekomsten av akutte rejsksjoner og tap av transplantat

Cecilia Montgomery Øien^a, Anna Varberg Resæter^b, Ingrid Os^c,

^aNyreseksjonen St Olavs Hospital, Fakultetsdivisjon Rikshospitalet, Universitetet i Oslo,

^bNyreseksjonen, Rikshospitalet, ^cNyremedisinsk avdeling, Ullevål Universitetssykehus, Fakultetsdivisjon Ullevål, Universitetet i Oslo

Nyretransplantasjon er regnet for å være den beste behandlingen for de fleste pasienter med terminal nyresvikt. Med økende antall pasienter som trenger en transplantasjon medfører dette at flere eldre personer benyttes som nyredonorer for å dekke behovet. Flere studier viser at ikke immunologiske faktorer som donor alder og kjønn påvirker forekomsten både av akutte rejsksjoner og transplantat overlevelsen. Ved transplantasjon med nyre fra avdød giver har noen studier vist at donor alder over 50 år medfører redusert graft overlevelse. Det er også rapportert at det er bedre resultat ved bruk av nyre fra mannlig giver enn kvinnelig giver og det har vært spekulert om årsaken kan være at det er gunstig med et større nyrevolum ved en transplantasjon. Få studier har belyst disse forholdene ved transplantasjon med levende donor. I Norge har vi den store fordel at andelen transplantasjoner med nyre fra levende giver, beslektet eller ubeslektet, har holdt seg konstant på 40 % siden midten av 80-tallet. Vi har heller aldri hatt noen absolutt øvre aldersgrense for levende givere slik det har vært i en del andre land. Dessuten har vi takket være Torbjørn Leivestad meget gode data på våre transplanterte samlet i Norsk Nefrologi Register.

For å belyse effekten av donor alder og kjønn på forekomsten av tidlige akutte rejsksjons episoder og censored graft overlevelse har vi sett på 739 første gangs nyretransplantasjoner til voksne resipienter utført i perioden 1994-2004. Artikkelen er sendt inn for publikasjon og noen av disse resultatene ble presentert som poster på EDTA i Glasgow i sommer. Donor alder ble delt i tre ulike grupper: 18-49,9 år, 50-64,9 år og over eller lik 65 år. I løpet av studie perioden holdt den gjennomsnittlige donor alderen seg konstant på rundt 48 år. 346 (46,8 %) av givene var over 50 år. Blant donorene var 473 (64 %) kvinner. Median follow-up tid var 55,1 måneder. Det var 71 tap av transplantat og 74 pasienter som døde med fungerende graft i løpet av studien. Graft overlevelsen var 97,1 % etter 1 år, 92,5 % etter 5 år og 81,0 % etter 10 år.

Hyppigheten av akutte rejsksjoner økte når givene var over 65 år (fig1) og det var flere rejsksjoner når det var en kvinnelig donor. I multivariat analysen viste det seg imidlertid at donor kjønn ikke var noen signifikant risiko faktor for rejsksjoner, men donor alder > 65 år, resipient alder < 50 år og HLA-DR matching var risiko faktorer for akutte rejsksjoner.

Graft overlevelsen var bedre når donor var under 50 år, men den største effekten var når donor alder var over 65 år (fig 2). Det var ingen forskjell i graft overlevelse avhengig av donor kjønn, men 5 år etter transplantasjonen så det ut som om det var en gunstig effekt av å ha en kvinnelig giver (fig 3). I multivariat analysen var donor alder > 65 år (RR=5,37), mannlig donor (RR= 2.14) og det å ha gjennomgått en steroid resistent reaksjon (RR= 2.52) risiko faktorer for graft loss. For å se om det var noen interaksjon mellom donor alder og kjønn ble det foretatt en

interaksjons analyse. Den viste at det ikke var noen biologisk interaksjon mellom de to faktorene.

For å oppsummere var donor alder over 65 år en risiko faktor for akutt reaksjon etter transplantasjonen, men ikke donor kjønn. Når det gjelder censored graft overlevelse er donor alder viktigere enn donor kjønn. Dette betyr at om man har valget mellom en yngre kvinnelig donor og en eldre mannlig donor bør den yngste donoren velges.

Fig1.
Forekomsten av akutte reaksjoner ved ulike donor alder.

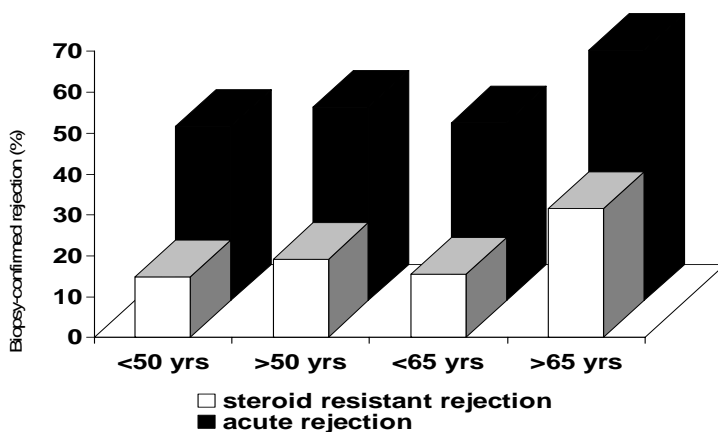


Fig 2.
Kaplan Meier kurve over graft overlevelse ved ulik donor alder.

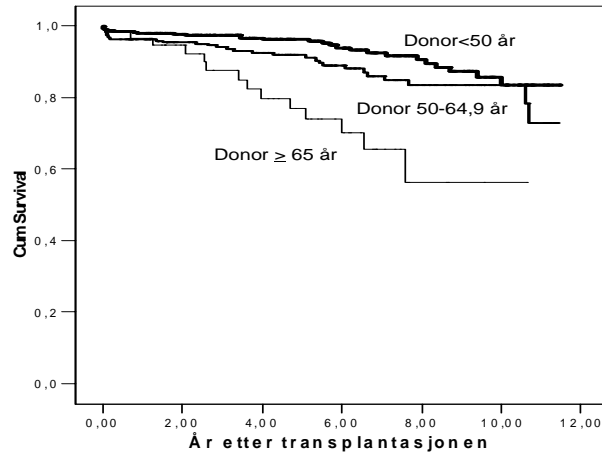
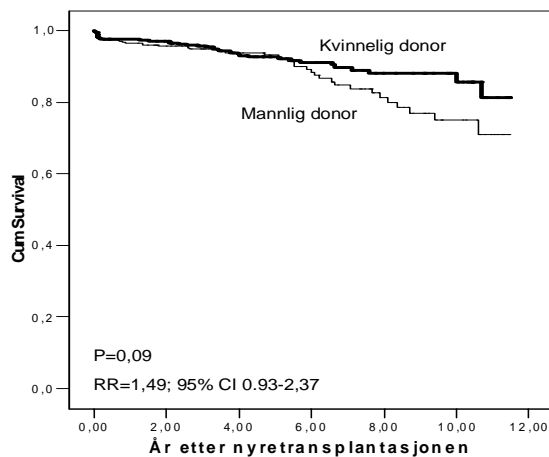


Fig 3.
Kaplan Meier kurve over graft overlevelse ved kvinnelig og mannlig donor.



Helseundersøkeslen i Nord-Trøndelag 1994-96

v/ Solfrid Romundstad (post.dok prosjekt)

Det metabolske syndrom med overvekt, dyslipidemi, hypertensjon, mikroalbuminuri og varierende grad av glukoseintoleranse har en klar sammenheng med utvikling av hjerte/kar sykdom og for tidlig død. Syndromet synes å være en kombinasjon av genetikk og miljø.

Gener som bl.a bidrar til økt saltretensjon og fettakkumulering, og som tidligere var svært viktige for overlevelse hos våre forfedre i jakt-og fiskersamfunnet, har i dag blitt ugunstige i vår vestlige del av verden med overflod av mat og salt i kombinasjon med lite fysisk aktivitet.

Tidlig på 1990-tallet fant man økt aktivitet av G-proteiner i celler hos hypertensive personer. G-proteiner er signalformidlere som bl.a er koplet til reseptorer i alle kroppens celler. Når et hormon aktiverer en reseptor skjer det en forandring i G-proteinet som videre kan føre til en rekke cellulære reaksjoner i bl.a. ionekanaler og enzymer. G-proteinet består av 3 subenheter, α , β og γ , hvorav β -eneheten kan ha 5 ulike varianter. Det er spesielt 825T allelet (homozygot/heterozygot) på $\beta 3$ enheten, og som kodes på kromosom 12, som de siste årene har vært assosiert med økt signalformidling.

825T allelet har vist assosiasjoner med bl.a overvekt, hypertensjon og utvikling av diabetes nefropati. Det er spesielt høy prevalens av 825T allelet i "gamle" folkegrupper som Australske aboriginere og svarte afrikanere (80-90%), noe lavere i afroamerikanere (60%) og lavest hos kaukasiere (ca 30%). Dette kan være noe av årsaken til at aboriginere og svarte afrikanere utvikler i høy grad overvekt, hypertensjon og hjerte/karsykdom ved

migrasjon til storbyer og tilpassing til vestlig livsstil.

Det er foreløpig gjort svært få studier av genotypen i Skandinavia og ingen i Norge. I hovedsak er det prevalensstudier som er publisert, få assosiasjonsstudier og hittil er ingen overlevelsesstudier publisert internasjonalt.

Målet med denne studien er å vise sammenhenger mellom ulike komponenter av det metabolske syndrom (fenotyper) - overvekt, hypertensjon, mikroalbuminuri, diabetes - og 825T allelet (genotype) i en stor populasjonsbasert studie. Det er også planlagt oppfølgingsstudier mtp dødelighet og hjerte/karsykdom.

Materialet er hentet fra den 2.

Helseundersøkelsen i Nord-Trøndelag (HUNT 2, 1994-96). I samarbeid med avd. for klinisk farmakologi, Rikshospitalet, blir genotypingen gjort i blodprøver som er nedfrosset i HUNT biobank. Alle diabetikere (n=1670), et utvalg behandlede hypertensive (n=1000) og et utvalg ikke-diabetikere/ikke- hypertensive (n=2000) er inkludert og genanalysesvar koples til allerede eksisterende HUNT-data som bl.a. vekt, blodtrykk, lipider, mikroalbuminuri, andre hjerte/kar risikofaktorer, etc. Kopling til dødsårsaksregistret vil også bli gjort.

Hittil er det gjort en prevalensstudie på et uselektert utvalg (n=300) i HUNT 2. Denne viser at i den Nord-Trønderske befolkningen er allelet fordelt på følgende måte: Ikke-gen: 55%, heterozygot 825T 35% og homozygot 825TT 10%. Videre analyser vil vise om det å ha allelet i homo-/ eller heterozygot form har sammenheng med hjerte/kar risikofaktorer, sykdom og død sammenlignet med det å ikke ha genet.

30. Nephrologisches Seminar Heidelberg 2006

Samlet inn og redigert av Dagfinn Dyrbekk

Referenter: Anne Beate Tafjord, Eyvind Bjørbæk, Dagfinn Dyrbekk, Finn Ljønes, Axel Gjellestad, Maria Radtke, Astrid Dale, Micaela Thierley, Torbjørn Leivestad, Odd Aakervik

For 30. gang arrangerte professor Eberhard Ritz sitt nefrologiske seminar i Heidelberg. Arenaen er Universitetsaulaen i Gamlebyen i Heidelberg. Heidelberg er en av de å byer som ikke ble ødelagt under 2. verdenskrig, og er vel verdt et besøk.

Også denne gang deltok en gruppe norske nefrologer. Vi takker Amgen og BMS som gjorde vår deltakelse mulig. Programmet var som alltid meget interessant. Møtet er

helt og holdent preget av prof Ritz som viser at han har en meget bred kunnskap, ikke bare innen nefrologien men også kulturelt og historisk.. Vi refererer her noen av foredragene.

Denne gangen har vi i etterkant av møtet fått tilsendt slides fra foredrag som ble tillatt publisert. Spesielt interesserte kan henvende seg til de enkelte referenter for slides og referanser.

Fortschritte in der Behandlung des Myeloms

Referent Anne Beathe Tafjord

Foreleser: Prof Hartmut Goldschmidt,
Medizinische Poliklinikk, Heidelberg

Nephrologische Betreuung des
Myelompatienten

Foreleser: Prof Marion Haubitz
Medizinische Hochschule Hannover

Myelompatienter karakteriseres ved:
Monoklonal komponent
Beinmargssupresjon
Nyreskade
Beindestruksjon

Skiller mellom:
Plasmocytom (lokal, solitær
plasmacelletumor i bein eller bløtvev) og
myelomatose (multiple
plasmacelletumores eller diffust utbredt i
beinmarg).

Incidens ca 4 per 100000
Vanligste primærtumor i bein
Vanligst i 60-70 års alder

Menn>kvinner
< 2% er under 40 år ved diagnose

Symptomer:

Ukarakteristiske
Ca 20 % får diagnosen "tilfeldig"
SR forhøyelse
Anemi
Slapphet
Skjelettsmerter
Hypercalcemi
Recidiverende infeksjoner
Hyperviskositet
20 % har initialt nyresvikt
50% har nyreaffeksjon ved
diagnosetidspunktet

Diagnostiske kriterier:

Tidligere ble Durie-kriteriene mest brukt, men i Norge benyttes nå diagnosekriterier/inndeling utarbeidet av International Myeloma Working Group (2003). Disse kan finnes i Handlingsprogram for myelomatose under Norsk Selskap for hematologi på legeforeningens nettsider)

The International Myeloma Working
Group (2003)

Inndeling på bakgrunn av mengde

monoklonalt protein, mengde plasmaceller i beinmarg og organskade (Ca, kreatinin, Hb, osteolyse, osteoporose)

MGUS:

M-komponent i serum < 30 g/l
< 10 % klonale plasmaceller i beinmarg
Ingen myelomrelatert organ eller vevspåvirkning, ikke symptomer
Ikke holdepunkt for B-celleproliferativ sykdom eller lettkjedeassosiert amyloidose, eller annen lettkjede/tungkjede eller Ig assosiert vevsskade

ASYMPTOMATISK MYELOM

M-komponent i serum > 30 g/l og/eller > 10 % klonale plasmaceller i beinmarg
Ikke myelomrelatert organ eller vevsskade.
Ikke symptomer

SYMPTOMATISK MYELOM

M-komponent i serum og/eller urin
Klonale plasmaceller i beinmarg eller biopsidokumentert plasmocytom
Myelomrelatert organ eller vevspåvirkning (inkl skjelettlesjoner)

Myelomrelatert organ-eller vevspåvirkning:

Økt Ca korrigert Ca > 0,25 mmol/l over øvre normalgrense eller > 2,75 mmol/l
Nyresvikt: Pga myelom
Anemi: Hb 2 g/dl under nedre normalgrense eller < 10 g/l
Beinlesjoner: Lytiske lesjoner el.
Osteoporose med kompresjonsfracturer
Annet: Symptomatisk hyperviskositet, amyloidose eller recidiverende bakterielle inf.

STADIEINNDELING/PROGNOSE

St. I S-beta-2-mikroglobulin < 3,5 mg/l og S-Alb > 35 g/l
Median overlevelse: 62 mnd
St. II Verken I eller III
Median overlevelse: 45 mnd
St. III S-beta-2-mikroglobulin > 5,5 mg/l
Median overlevelse: 29 mnd

BEHANDLING:

Konvensjonell behandling:
Melfalan/Prednison syklisk dag 1-4 med 6 ukers intervall til platåfase. Tid til platå ca 6-12 mnd. Melfalandosen anbefales redusert ved nedsatt nyrefunksjon.
Remisjonsrate ca 50 %

VAD regime: Vincristin-doxorubicin-dexametason.

Fordel: kan gis ved redusert nyrefunksjon uten dosereduksjon. Gir mindre grad av beinmargshemming.

Kan gis som forløper til høydosebehandling og autolog stamcelletransplantasjon

Høydose kjemoterapi etterfulgt av autolog beinmargstransplantasjon eller perifer stamcellestøtte har vært benyttet hos yngre pasienter i god allmenntilstand.

I en prospektiv randomisert studie var 5 års progresjonsfri overlevelse med slik behandling 28% versus 10% med konvensjonell behandling og 5 års overlevelse var 52% versus 12 %. I en annen studie var median progresjonsfri overlevelse 32 vs 20 måneder og median overlevelse 54 vs 42 mnd

I de fleste protokoller får pasientene 4-6 sykluser med konvensjonell kjemoterapi (for eksempel vincristine, adriamycin og dexametason) for å redusere tumormengden. Så cytoreduktiv kjemoterapi med cyclofosamid. Etter at det er gitt granulocyt koloni stimulerende faktor i regenerasjonsfasen høstes stamceller fra perifert blod. Deretter gis høydose melfalan og etter 1-2 dager reinfunderes stamcellene fra perifert blod. Høydose kjemoterapi har også blitt gitt til myelomatosepasienter med nyresvikt. Det er referert til 5 artikler hvor slik behandling er gitt til pasienter med nyresvikt, hvorav 44 pasienter av 136 pasienter hadde ESRD. Nyresvikt hadde ikke innvirkning på kvaliteten av stamcellene og komplett responsrate ser ut til å være sammenlignbar med resultatene hos nyrefriske pasienter.

Det ser ikke ut til at dialysebehov har noen negativ innflytelse.

Behandlingsrelatert mortalitet og morbiditet er høyere (29% sammenlignet med 3,4 %)

Komplikasjoner som forekommer oftere/er alvorligere hos ESRD pasienter er mucositt, benmargssupresjon, encephalopati og lungekomplikasjoner. Melfalandosen må som regel reduseres med 25-50% hos pasienter med kratininclearance < 30 ml/min Normalisering av nyrefunksjon ikke vanlig.

Allogen beinmargstransplantasjon eller perifer stamcelle tx kan gjøres hos spesielt utvalgte unge pasienter som har donor. Det er mulig at en graft versus host effekt er ansvarlig for langtidsoverlevelse som observeres hos noen få pasienter. 5 års overlevelse imidlertid dårligere enn konvensjonell høydose/autolog tx. Det er for få data på denne type behandling til å kunne gi anbefalinger for pasienter med nyresvikt.

THALIDOMIDE:

Antiangiogen virkning, mekanisme usikker. Kan brukes i vanlig dose hos pasienter med nyresvikt, selv ESRD. Bivirkninger imidlertid et problem (obstipasjon, alvorlig sensorimotorisk polyneuropati, thromboemboli)

BORTEZOMIB: (VELCADER)

Brukt i studier på myelomatosepasienter med avansert sykdom, også noen med nyresvikt, uten at de ser ut til å ha mer bivirkninger eller dårligere effekt av behandlingen.

STØTTEBEHANDLING:

Hydrering
Behandle hypercalcemi- iv bisfosfonater kan forverre nyresvikt, skal evt gis i redusert dose og med forlenget infusjonstid
Unngå loop-diuretica
Behandle hyperuricemi
Plasmaferese ved akutt hyperviskositetssyndrom
Unngå NSAID
Begrens bruk av rtg kontrast, hydrering svært viktig.

NYREAFFEKSJON VED MYELOM:

Nyremanifestasjon	Typisk klinikk/histologi
CAST NEFROPATI	Hyaline sylindre, degenererte tubulusceller
AL AMYLOIDOSE	Fibriller, congored positiv, grønn fluorescens
LCDD	Avleiring av lette kjeder
HCDD	Avleiring av tunge kjeder
TUBULÆR SKADE Fanconi syndrom Proksimal tubulær acidose	Hyperaminoaciduri, glucosuri Acidose
NYRESVIKT pga Hypercalcemi Hyperviskositet Hyperuricemi	Ca økt Monoklonalt Ig forhøyet Urinsyre økt, høy tumor load
MEMBRANOPROLIFERATIV GLOMERULONEFRITT	Cryoglobulin
PLASMACELLEINFILTRATER	Direkte infiltrat
RHABDOMYOLYSE	Lettkjedeavleiring i muskulatur
PYELONEFRITT/SEPSIS	Immunsvikt med hyppige infeksjoner

NeoRecormon®
Epoetin Beta

Foto: Tor Langeland

NeoRecormon® SC 1 x pr uke er effektivt og kostnadsbesparende¹

NeoRecormon® SC 1 x pr. uke er effektivt - opprettholder en stabil Hb¹

NeoRecormon® SC injeksjon tillater 20 % lavere dose enn IV injeksjon¹

NeoRecormon® gir mindre smerte ved injeksjon enn darbepoetin alfa²

For ytterligere informasjon om NeoRecormon®, ta kontakt med Roche Norge AS, tel. 22 78 90 00.

Referanser:

1 D.Ljubic, Abst.book Am. Soc.Nephrol .2005 i16 p.306a

2 Coukroun G et al Nephro Dial Transplant; 2005, V20, June S5, p.v262



Se preparatomtale side



Nyrebiopsi anbefales for best mulig håndtering av pasienten . Enkelte pasienter kan ha flere typer nyremanifestasjoner samtidig.

Det foreligger foreløpig ikke studiedokumentasjon for bruk av plasmautskiftning ved myelomatose og nyresvikt.

AL amyloidose

Lette kjeder eller fragmenter av lette kjeder avleires ekstracellulært og medfører organskade.

Ca 15-35 % av pasienter med AL amyloidose har myelomatose.

Ca 15 % av alle myelomatosepasienter utvikler AL-amyloidose

Histologi i nyrer: amorf, hyalint materiale (diffust eller nodulært) hovedsakelig i mesangiet og langs glomerulære basalmembran. Både kappa og lambda kjeder.

Hovedsakelig glomerulær avleiring gir oftest nefrotisk syndrom, i kar får en mest redusert perfusjon og nyresvikt.

Klinisk: ca 50 % av pasientene har nyreaffeksjon (nyresvikt/nefrotisk syndrom). Affiserer alle andre organ unntatt CNS. Ca 1/3 har initial hjerteaffeksjon.

Behandling/prognose: Median overlevelse 5-18 mnd. Eneste terapeutiske mulighet er å redusere lett-kjedeproduksjonen.

Behandling med Melfalan/Prednison forbedrer overlevelse signifikant med noen mnd (median overlevelse 16-18 mnd)

Høydose kjemoterapi med melfalan og autolog stamcellestøtte mest effektivt, 4 års overlevelse ca 60 %. Imidlertid større bivirkninger av behandling for pasienter med nyresvikt, dessuten høyere mortalitet for denne pasientgruppen samt jo flere organer som er affisert. De med hjerteaffeksjon ble ekskludert fra deltagelse i studiene.

Lett-kjede sykdom (LCDD)

Karakteriseres av nonfibrillær utfelling av monoklonale lette kjeder eller fragmenter i forskjellige organer.

Nyreaffeksjon dominerende manifestasjon 2/3 har myelomatose

1/3 oppfyller ikke myelomkriterier

Ca 6% har ikke monoklonal komponent i serum eller urin. Imunhistokjemisk påvises som oftest kappa-kjeder.

Klinikk: De fleste presenterer seg med raskt progredierende nyresvikt, 40 % har nefrotisk syndrom. Hjerte og leveraffeksjon er symptomatisk hos opp til 30 % av pasientene.

Prognosen varierer mye, det er antatt at dette skyldes at ekstrarenale manifestasjoner kan være asymptomatiske.

Pasienter med myelomatose behandles som dette. Hos pasienter med idiopatisk sykdom er behandlingsvalg mer usikre, melfalan har vært brukt. Hos noen få yngre pasienter har høydosebehandling kombinert med stamcellestøtte gitt gode resultater.

DIALYSE OG

NYRETRANSPLANTASJON:

Pasienter med ESRD kan behandles både med HD/PD, men for pasienter med AL amyloidose er det ofte problemer med hypotensjon og tilgang.

PD gir en noe økt risiko for infeksjoner. Overlevelse i dialyse er dårlig ca 50% 1 år og 25 % 3 år.

Median overlevelse med konvensjonell behandling i ett materiale like dårlig som for AL amyloidose altså ca 8 mnd (Magee 1998).

Lite data på transplantasjon, men studie ved Leung et al på AL

amyloidosepasienter viste at 5 av 7 pasienter hadde stabil graftfunksjon og 4 hadde normalt innhold av lette kjeder i plasma etter 18 mnd. Disse ble transplantert med nyre fra levende giver, etterfulgt av høydose kjemoterapi og autolog stamcelletransplantasjon.

I 2002 publiserte Buhler et al behandling av 2 myelompasienter. Disse fikk

kombinert nyre og allogen beinmargstx der målet var å indusere toleranse. Disse pasientene utviklet ikke reaksjon selv om immunosupresjonen ble seponert etter ca 70 dager.

Sammenfatningsvis konkluderte begge forelesere med at utredning og behandling av pasienter med myelomatose med nyreaffeksjon samt andre lidelser med nyreskade indusert av monoklonale immunoglobuliner må foregå i samarbeide mellom hematolog og nefrolog. Nye

kontrollerte studier er nødvendige for å få etablert differensierte behandlingsstrategier for disse pasientgruppene.

REFERANSER:

Multiples Myelom- Diagnose und Therapie. Prof. Dr. Hartmut Goldschmidt. Beilage in „Der Internist“ Band 47, Heft 2, Februar 2006.

Myeloma-new approaches to combined nephrological-haematological management. Marion Haubitz and Dietrich Peest. NDT (2005) doi:10.1093/ndt/gfi318.

Neue Leitlinien: Proteinurie und eGFR

Foreleser: Professor Christoph Wanner, Medizinische Universitätsklinik Würzburg

Levey et al[1] beskriver nødvendigheten av en enkel definisjon og klassifisering av kronisk nyresykdom.

Forventede effekter av dette vil være

Å fremme forståelsen av at disse definisjonene er evidence-based i både nefrologiske og ikke-nefrologiske miljøer.

Å fremme forståelsen av at det er viktig å ha enhetlige definisjoner

Å fremme målrettet forskning

Følgende definisjoner ble vedtatt i KDIGO gruppen (Kidney Disease:Improving Global outcome). <http://www.kdigo.org/>

Definisjon av kronisk nyresvikt:

Nyreskade i mer enn tre måneder som manifesterer seg som patologisk resultat av markører enten i blod eller urin, eller som patologisk funn ved røntgenologiske/ultrasonografiske/nukleære medisinske tester.

GFR<60ml/min i mer enn 3 måneder med eller uten nyreskade

Klassifisering av kronisk nyresvikt

Table 4. Classification of chronic kidney disease (CKD)

Stage	Description	Classification by severity		Classification by treatment
		GFR mL/min/1.73 m ²	Related terms	
1	Kidney damage with normal or ↑ GFR	≥90	Albuminuria, proteinuria, hematuria	T if kidney transplant recipient
2	Kidney damage with mild ↓ GFR	60–89	Albuminuria, proteinuria, hematuria	
3	Moderate ↓ GFR	30–59	Chronic renal insufficiency, early renal insufficiency	
4	Severe ↓ GFR	15–29	Chronic renal insufficiency, late renal insufficiency, pre-ESRD	
5	Kidney failure	<15 (or dialysis)	Renal failure, uremia, end-stage renal disease	
				D if dialysis (hemodialysis, peritoneal dialysis)

Abbreviations are: GFR, glomerular filtration rate; ESRD, end-stage renal disease. Related terms for CKD stages 3 to 5 do not have specific definitions, except ESRD.

Estimering av GFR

Fordeler og ulemper ved MDRD- og Cockcroft-Gault-formelene: MDRD er

validert hos pasienter med diabetisk og ikke-diabetisk nyresvikt. Begge estimatene er unøyaktig ved

Svært unge og svært gamle mennesker, og svært lav eller høy kroppsmasse
 Svangerskap
 Malnutrisjon og sykkelig overvekt
 Muskelsykdom og paraplegi
 Variabel nyrefunksjon
 MDRD formelen er ikke særlig egnet for å dosere medikamenter (det synes jeg, unntatt i de tilfellene du nevner ovenfor). Dette gjelder særlig for substanser som har et smalt terapeutisk vindu. Det er fare for underdosering av medikamenter hos store personer hvis man bruker MDRD formelen. Ved dosering av medikamenter

bør man bruke den formelen som var avvendt i doseringsstudien. Estimert GFR (etter MDRD formel) burde beregnes automatisk hos alle klinisk-kjemiske avdelinger i Norge og oppgis som prøvesvar når plasma-kreatinin bestilles (personlig mening!)

Måling av proteinuri tilfeldig spot-urin prøve er adekvat ved utredning. Resultat bør vises som albumin/kreatinin ratio. Det foreligger proteinuri ved : > 30 mg/g hhv. > 3mg/mmol i 2 av 3 prøver

Table 7. Threshold levels for abnormalities in urinary albumin

24-hour urine collection Albumin excretion rate mg/day	Albumin concentration mg/L	Spot morning urine sample Albumin to creatinine ratio ^a		Terms
		mg/mmol	mg/g	
<30	<20	<3	<30	Normal
		M <2.0 F <3.0	M < 20 F < 30	
3-300	20-200	3-30	30-300	"Microalbuminuria" ^b
		M 2.0-20 F 3.0-30	M 20-200 F 30-300	
>300	>200	>30	>300	"Macroalbuminuria" ^b
		M >20 F >30	M > 200 F > 300	

Abbreviations are: M, male; F, female.

^aThreshold levels for albumin-to-creatinine ratios vary among guidelines. Threshold levels shown here are close to the various recommendations, but rounded to figures that are close to the threshold levels given in mg/day and mg/L.

^bTerms are commonly used but should be avoided because they are misleading (see text).

Ved positiv test må kontaminasjon ekskluderes (infeksjon, menstruasjon) med urin stix evaluering på erytro- og leukocytter. Det bør foretas rutinescreening med tanke på proteinuri hos alle pasienter med : Hypertensjon, kjent nyreskade, diabetes mellitus og positiv familieanamnese på CKD.

Reference List

1. Levey AS, Eckardt KU, Tsukamoto Y, et al.: Definition and classification of chronic kidney disease: a position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int* 67:2089-2100, 2005
 Referent: Markus Rumpsfeld

Bone Morphogenic Protein – 7 und die Niere:

Aktuelle Konzepte und offene Fragen.

Foreleser: Prof. Michael Zeisberg (Göttingen).

Center for Matrix Biology, Dep. of Med.

Beth Israel Deaconess Med. Center, Harvard Medical School Boston, USA.

Michael Zeisberg har publisert flere artikler om Bone Morphogenic Protein – 7 (BMP-7) og ga en up to date forelesning om enkelte sider vedrørende dette interessante protein.

På 60-tallet oppdaget man at injeksjon av ett stoff førte til en komplett bennydannelse. På slutten av 80-tallet klonet man den første BMP. Etter hvert er det funnet 15 BMP- varianter som er strukturelt og funksjonelt beslektet. Disse er en del av ” Transforming growth factor beta (TGF-beta) superfamily of growth factors ” og utgjør nærmere 1/3 del av denne familien.

Hos musefosteret er BMP-7 uttrykt i mange organer / vev under utviklingen. Det er med på å regulere vekst, differensiering, chemotaxis og apoptose av en rekke cellyper, bl.a. epiteliale, mesenkymale, hematologiske og neuronale celler. BMP-7 er uunnværlig for utviklingen av nyre og øyne.

I nyrene medvirker BMP-7 til at ureterknoppen deler seg opp og konjugerer sammen med det metanefriske mesenkym og man får en differensiering til de epiteliale strukturer som tubuli og glomeruli. Dette skjer i et samarbeide med andre morfogener (fig.1).

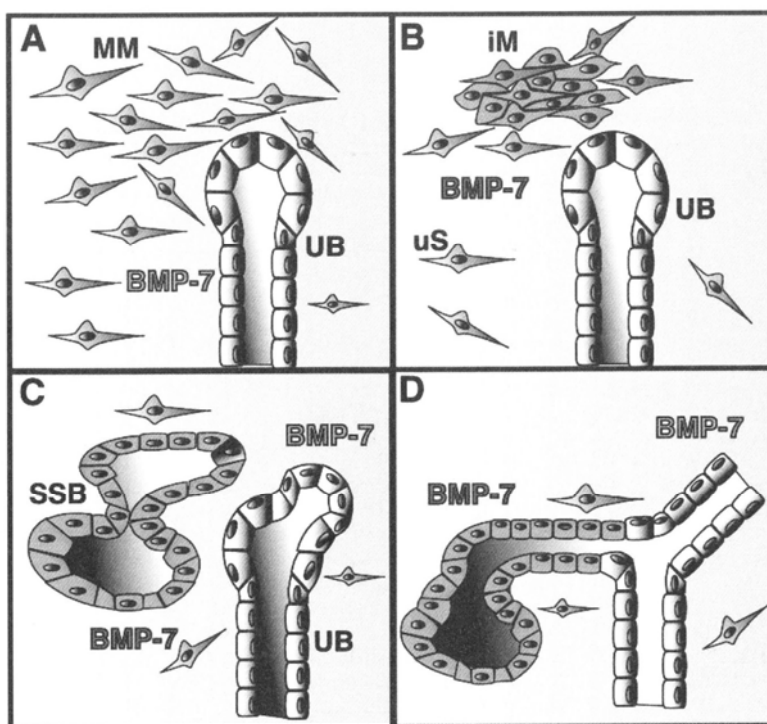


Fig. 1

Hos voksne mennesker er BMP-7 klart uttrykt i nyrer og skjelett. I nyrene vesentlig i samlerørene og distale tubuli hvor det dannes som et pro-protein og lagres bundet som et kompleks sammen med andre stoffer.

BMP-7 er konstant tilstede i sirkulasjonen i en konsentrasjon på 150-300 pg/l. Kilden antas å være nyrene. BMP-reseptorer finnes i mange organer/vev og man har tenkt seg muligheten av en "hormonlignende" aktivitet. Klarest er det vist på rottemodeller med renal dystrofi hvor injeksjon av BMP-7 hindrer utviklingen av benskymdom. Renal benskymdom kan delvis skyldes mangel på BMP-7.

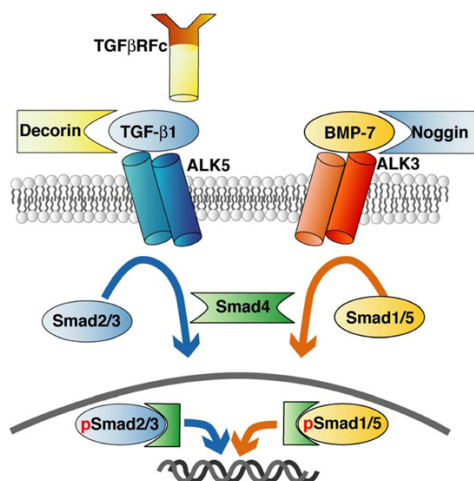
Renal fibrose antas nå vesentlig å skyldes "epitelial til mesenkymal transformering" av tubuliceller som er de mest tallrike celler i nyrene. Det er flere aktører inne i bildet, men sentralt står "Transforming Growth Factor-beta" (TGF-beta). TGF-beta omdanner tubuliceller til

aktiverte fibroblaster og dermed grunnlaget for fibrose. BMP-7 har motsatte virkning og fører til "mesenkymal til epitelial transformering". Samtidig reduserer BMP-7 sekresjonen av pro-inflammatoriske cytokiner og vekstfaktorer fra tubulicellene samt TGF-beta som bidrar til fibroseutviklingen.

Mulige kliniske konsekvenser av BMP-7 kan bli at det kan anvendes som en biomarkør for progresjon av kronisk nyresykdom, intravenøs behandling for å hindre renal benskymdom og ikke minst behandling av progressiv nyresykdom.

Figur 2 viser hvordan TGF-beta og BMP-7 binder seg til reseptorer (ALK- activin receptor-like kinase) og aktiverer signalstoffer innenfor gruppen Smad. Decorin og Noggin er antagonister som interfererer med bindingen til reseptoren.

Antagonismus von BMP-7 und TGF-β1

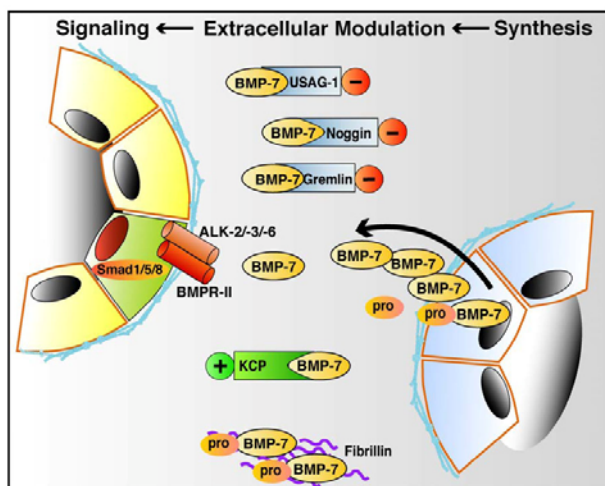


Zeisberg M and Kalluri R. The Reversal of Epithelial-to Mesenchymal-Transition by Bone Morphogenic Protein-7 during Chronic Renal Injury
J Mol Med. 2004; 82(3): 175-81.

Fig. 2

Figur 3 viser hvordan man i dag ser reguleringen av BMP-7 aktiviteten i nyrene. Antagonisten USAG-1 (uterine sensitization-associated gene -1) er muligens en nyrespesifikk regulator av BMP-7 aktivitet. KCP (Kielin/Chordin-like protein) øker bindingen til reseptorene.

Regulation der BMP-7 Aktivität in der Niere



Zeisberg M. Bone Morphogenic Protein-7 and the Kidney: Current Concepts and Open Questions. *Nephrol Dial Transplant.* 2006; 21(3):568-73

Fig. 3

Figur 4 viser resultater av en del dyre-eksperimentelle studier mht. effekt av BMP-7 på nyrene og det vesentlige er den anti-fibrotiske effekten og bevaring/nydannelse av tubuliepitelcellene.

Therapeutischer Effekt von rekombinantem BMP-7 in Tiermodellen chronischer Nierenerkrankungen

Animal Model	Species	Simulated human disease	Optimum BMP-7 dosage	Effect of BMP-7 treatment	Reference
Ischemia - reperfusion	rat	Acute tubular necrosis	250 µg/kg	Reduced acute injury, accelerated regeneration	Vukicevic et al. JCI, 1998
Unilateral urethral obstruction	rat	Obstructive Nephropathy	300 µg/kg	Inhibition of tubular atrophy, interstitial fibrosis	Hruska et al. Am J Physiol, 2000
MRL ^{lpr/lpr}	mouse	Lupus nephritis	300 µg/kg	Inhibition of tubular atrophy, interstitial fibrosis	Zeisberg et al. Am J Physiol, 2003
COL4A3 ^{-/-}	mouse	Alport syndrome	300 µg/kg	Inhibition of tubular atrophy, interstitial fibrosis	Zeisberg et al. Am J Physiol, 2003
Nephrotoxic Serum Nephritis	mouse	Acute glomerulonephritis	300 µg/kg	Regression of tubulointerstitial lesion	Zeisberg et al. Nat Med, 2003 JBC 2004
Streptozotocin induced diabetes mellitus	rat	Diabetic nephropathy	300 µg/kg	Reversal of kidney hypertrophy, improvement of glomerular histology, improved GFR	Wang et al. Kidney Int, 2003

Zeisberg M. Bone Morphogenic Protein-7 and the Kidney: Current Concepts and Open Questions. *Nephrol Dial Transplant.* 2006; 21(3):568-73

Temaet er ganske komplekst og det anbefales litteraturstudier for den som vil gå nærmere inn dette interessante området.

Litteratur:

M. Zeisberg: NDT (2006) 21: 568-573.

M. Zeisberg et al.: Nature Medicine vol 9, number 7,2003: 964-968

M. Zeisberg et al.: Current opinion Nephrol. Hypertends. 2001 ; 10: 315-320

M. Zeisberg et al.: The Journal of Biological Chemistry 2005M;280, no. 9: 8094-8100

Patricia Ducey et al.: KI, 2000, 57: 2207-2214.

Joan Massaguè: Cell. 1992, Vol.69 : 1067-1070

Referent: Eyvind Bjørbæk

Vasoprotektive Effekte von EPO

Foreleser: Prof. Danilo Fliser, Abteilung Nephrologie ,Medizinische Hochschule Hannover.

Nyere forskning tyder på at EPO spiller en større rolle enn bare som hormon ved erythropoese.

Allerede i embryonalperioden inntar EPO en nøkkelrolle i regulering av kardannelse og således av organvekst (Kertesz N.2004). Også senere i livet spiller EPO en viktig rolle ved reparering og opprettholdelse av et intakt karsystem. Ut over det er det i eksperimentelle studier med rekombinant EPO (rHuEPO) beskrevet en rekke protektive egenskaper på hjerte og hjerne som er uavhengig av effekten på den røde cellerekke.

Således kunne en i dyreforsøk ved eksperimentelt hjerteinfarkt død av hjertemuskelceller reduseres betydelig ved å gi 5000 IE rHuEPO/kg kroppsvekt umiddelbart før eller etter infarkt. Dette funn blir forklart ved redusert programmert celledød (apoptose) av kardiomyocytter. Det er også beskrevet protektive effekter av rHuEPO på forskjellige celler i sentralnervesystemet ved hemming av programmert celledød og øket ischemitoleranse (Brines M, 2005). I en klinisk pilotstudie kunne en i.v. dose av rHuEPO 10000IE daglig i tre dager etter hjerneslag redusere vevskaden (Ehrenreich H 2020). En stor prospektiv studie gjennomføres nå på slagpasienter. Akuttbehandling med rHuEPO kan muligens åpne for helt nye perspektiver i behandling av hjerteinfarkt og hjerneslag.

Allerede for flere år siden er det påvist EPO-receptorer på endotelceller (Ribatti D,1999).

I kulturer av slike celler er det påvist at tilsetning av rHuEPO beskytter mot ischemisk-hypoksisk skade ved å aktivere den viktige signalformidlingsveien Akt(=proteinkinase B) (Chong ZZ 2002). Aktivering av Akt øker dannelsen av NO i cellene og hemmer programmert celledød. In vitro forsøk viser at rHuEPO bidrar til mitose og proliferasjon av endotelceller og til dannelse av karliknende stukturer (Ribatti D 1999).

I tillegg er det påvist at sirkulerte endoteliale progenitorceller fra benmarg har stor betydning for reparasjon av skade på karsystemet (Yakahaski,1999, Dzau VJ, 2005) .

Det er påvist hos diabetiker og hos uremiske pasienter at benmargens evne til å sende ut funksjonsdyktige endoteliale Progenitorceller i blodbanen er sterkt nedsatt (de Groot K 2004). Behandling med rHuEPO hos uremikere har vist at produksjonen og den funksjonelle modning av disse cellene blir økt (Bahlmann FH 2004).

I flere dyreeksperimentelle studier kan man påvise at høye doser av rHuEPO har en beskyttende effekt på akutt nyresvikt som er uavhengig av effekten på hematopoese (Sharples EJ, 2004, Yang CW 2003).

Også her står hemming av rHuEPO gjennom programmert celledød i tubulusceller gjennom aktivering av Akt og andre intracellulære signalformidlingsveier sentralt.

Det kunne også vises at Darbopoerin alpha gjennom langtidsbehandling i lavdose virker renoprotektiv i klassisk (kronisk) dyremodell med 5/6 nefrektomi. (Bahlmann FH 2004). Disse eksperimentelle data har i en prospektive u.s. av progresjon av nyresvikt hos pasienter med kronisk nyresvikt latt seg bekrefte (Gouva C 2004). Lav dose rHuEPO tilanemikorreksjon i tidlig stadium av nyresvikt dempet det videre forløp av kronisk nyresvikt
Referent: Dagfinn Dyrbekk

betraktelig.

Det er nylig framstilt nye Epopreparater (carbamyliert EPO (C-EPO) som ikke har effekt på erythropoese. (Leist M, 2004). Det kan tenkes at effekter på erythropoese og trombopoese kan oppveie gunstige effekter på organproteksjon. De første eksperimentelle studier har vist at de vevsbeskyttende egenskapene opprettholdes uten innvirkning på erythropoese (Fiordaliso F, 2005). Disse effekter må imidlertid først bekrefte i kontrollerte humane studier.

Update: Autosomal dominante polyzystische Nierenerkrankung.

Prof. Gerd Walz, Medizinische Klinik/Nephrologie Universitätsklinikum Freiburg.

ADPKD (autosomal dominant polycystic kidney disease) er en av de hyppigste arvelige nyresykdommer med insidens 1:500-1:1000. Gjennomsnittlig arver 50% av barna det muterte genet fra foreldrene med ca 50% penetrans, dvs. at halvparten får nyresvikt i løpet av livet, med økende hyppighet med økende alder. Ved positiv familieanamnese vil funn av > 2 bilaterale nyrecyster ved 20-års alder som regel bevise diagnosen. 80% får hypertensjon som første symptom.

Komplikasjoner: Cystefeksjoner, hypertensjon, polyuri, abdominalsmerter, cysteblødninger med makrohaturi.

Intracerebrale aneurysmer rupturerer som regel ved størrelse > 10 mm. MR-angiografi bør utføres ved positiv familieanamnese, ved suspekke symptomer eller risikofaktorer.

Cilie-hypotese: Nesten alle celler hos pattedyr har bevegelige eller ubevegelige cilier, som er transportveier for proteiner,

hos ADPKD-pasienter er det Polycystin 1 og 2 som er bærerprotein. Økning av intracellulær kalsiumkonsentrasjon fører til bevegelse av ciliene som aktiverer mekanosensorer av Polycystin-komplekser. Forstyrrelser i denne transportmekanismen fører til forstyrrelse av den rommelige orientering av tubulusepitelceller i 1% av nefronene, og det utvikles nyrecyster. Terapi: Cysteceller fører til sekresjon av væske via økning av intracellulær cAMP-konsentrasjon. Økningen kan stimuleres av ADH via Vasopressin-2-reseptorer. I dyremodeller er det vist positiv effekt på cystedannelser av Vasopressin-2-reseptor antagonist. Lignende effekt er også vist med mTOR inhibitoren Rapamycin. Det vil i 2006 starte kliniske studier med disse medikamentene, og for første gang ser man muligheter for kausal terapi av cystenyresykdommen.

Referent: Finn Ljønes

Kochsalsz – neue Aspekte bei Nierenkrankheiten.

Foreleser: Eberhard Ritz, Klinikum der Universität Heidelberg, Sektion Nephrologie

Prof. Ritz holdt et inspirerende foredrag med tittelen ”Koksalt – nye aspekter ved nyresykdom”.

Dette angår egentlig ikke bare mennesket, for organismenes evne til å håndtere salt er en viktig faktor i regulering av utbredelse og vekst for forskjellige arter av både planter og dyr.

I menneskenes fjerne fortid som samlere, var daglig saltinntak under ett gram.

Saltkonsumet økte til i overkant av ett gram på grunn av jegerkultur og økende kjøttkonsum. I middelalderen førte bruk av salt som konserveringsmiddel til en mangedobling av saltinntaket. Ytterligere økning fikk vi da vi begynte å tilsette salt for å bedre matens smak. Daglig konsum av salt i vår del av verden steg da til ca. 12 gram, slik vi kjenner det fra 1900-tallet.

Foredragsholderen gikk gjennom flere studier som viser saltets innvirkning på blodtrykket. Allerede hos nyfødte får man blodtryksreduksjon ved moderat saltrestriksjon. DASH-studien (N Engl J Med. 2001;334:3) viste fall i i systolisk BT på 6,7 mmHg ved natriumtilførsel redusert til 50 mmol/dag, dvs. ca. 3 gram salt. 20 % av normotone og 50 % av hypertone er saltsensitive. Kronisk nyresykdom (CKD), overvekt, høy alder og diabetes disponerer for saltsensitivitet. Høyt saltinntak mer enn dobler sjansen for dødelig hjerneslag hos overvektige (He, JAMA 1999;282:2027).

Nefrologen skal også vite at saltinntak i økende mengde kan gi VVH og øker albuminuri, delvis blodtrykk-uavhengig.

Saltbelastning øker oxydativt stress i nyren. Dette kan måles ved økt utskillelse av 8-isoprostan som er en markør. Likeledes registreres en ugunstig effekt på renin-angiotensinsystemet (RAS) der høyt saltinntak opphever den antiproteinuriske effekten av RAS-blokkade. Hos pasienter med proteinuri gir saltbelastning økning i

proteinutskillelse, både ved diabetisk- og ikkediabetisk nyresykdom. Saltrestriksjon kan derimot gi redusert proteinuri.

I dyremodeller (SHR) er det demonstrert at høy salttilførsel kan føre til glomerulushypertrofi/sklerose og økt renal fibrose. Denne mekanismen kan også være av betydning ved kronisk allograft nefropati. (Sanders, Kidn Internat 2001;59:1149).

Prof. Ritz kom også inn på dialysebehandlingen i Tassin i Frankrike, kjent for sine enestående resultater. Pasientene holdes normotensive ved en relativt streng saltrestriksjon med saltfattig brød, ingen ost osv. De får lang dialysetid og kjøres mot max. 138 mmol Na i dialysevæsken. De fleste oppnår stabil tørrvekt, og de opplever seg selv som mindre tørste. Få øker mer enn to kg mellom behandlingene, og bare 3% av dialysepasientene forblir hypertensive. 90% av hypertensjon hos dialysepasienter skyldes overhydrering. (G.Laurent, Nephrol Dial Transplant 1997; 12:1104).

Hvor mye salt skal vi så innta? Det ble anbefalt å følge Guidelines fra European Soc. of Hypertension og European Soc. of Cardiology: Reduksjon av daglig Na-tilførsel til 80 – 100 mmol, dvs. 4.7 – 5.8 gram salt med samtidig økt kaliuminntak (J Hypertens 2003;21:1011).

Prof. Ritz er også en filologisk begavelse og fant plass til interessante betraktninger vedrørende ordet ”salt” (saline) for stedsnavn, ord og uttrykk på latin og forskjellige språk. Som historiker fremholdt han også saltets betydning som en viktig utløsende årsak til den franske revolusjon: På 1700-tallet kunne ca. 1/8 av samlet inntekt for en fransk bondefamilie gå til kjøp av salt. Salt var belagt med høy toll og skatt (gabelle), og smugling og illegal omsetning var utbredt. Det ble

derfor etablert et eget saltpoliti (gabelous), og bare i 1788 ble 3500 borgere dømt til døden eller til galeislaveri på grunn av saltsmugling. Da revolusjonen kom, ble de forhatte fra finans- og saltvesenet de første

som ble decollert ved skafottene. ”Kanskje er det også i dag noen som i sitt innerste ruger på slike tanker overfor skattemyndighetene”.

Referent: Axel Gjellestad

Die Bedeutung natriuretischer Peptide für die Nephrologie.

Foreleser: Prof. Walter H.Hörl, Klin. Abt. für Nephrologie und Dialyse, Medizinische Universität Wien, Österreich.

De natriuretiske peptider (NP), atrial natriuretisk peptid (ANP) og brain natriuretisk peptid (BNP) bevirker i hovedsak reduksjon i plasmavolum og blodtrykk. Genekspresjon og sekresjon av NP skjer etter forskjellig stimulus i hjertets atrium og kammer: Mens trykk/volumbetinget strekk i atriomyokard betinger sekresjon her, er det endokrine mekanismer, mediert av bl.a. Endothelin-1 som forårsaker sekresjon i hjertekammeret.

Først viste foreleseren grafer som tydeliggjorde at det er en negativ korrelasjon mellom NP og GFR (1). Mekanismene bak dette er multifaktorielle, som ekstracellulær volumekspansjon, hypertensjon, reduksjon av den renale clearance av peptidene, evt. ledsagende hjertesvikt, graden av proteinuri og immunsuppresjon. Plasmanivå av NP reduseres dessuten temporært etter dialyse.

Hos dialysepasienter korrelerer plasmakonsentrasjonen av NP, særlig BNP med forekomsten av venstre ventrikkelhypertrofi, og ventrikulær dysfunksjon (2).

Foreleseren presenterte NP som gode prediktorer for all-cause og cardiovasculær mortalitet hos disse pasientene (3).

Hos PD-pasienter er BNP, men ikke ANP en prediktor for all-cause og cardiovaskulær mortalitet (data ennå ikke publisert). Bruk av N-terminal BNP, et propeptid, og samtidig bruk av Troponin T styrker prediksjonen.

En studie viste stigning i NP etter anleggelse av dialyseshunt, med max-verdier etter 10 dager (studiens slutt). Årsak til stigningen er sannsynligvis lett økt vumbelastning.

Hos pasienter med aortastenose og kreatinin under 2,5 mg/dl stiger NP med økende NYHA-grad. Ved alvorlig aortastenose kan NP gi viktig prognostisk informasjon: N-terminal BNP er en uavhengig prediktor for symptomfri overlevelse, og brukt preoperativ er den en uavhengig prediktor for postoperativt outcome mhp. overlevelse, symptomfrihet og venstre ventrikkelfunksjon. (4)

Det ble imidlertid bemerket at nivået av NP påvirkes av Hb, albumin og evt. bruk av betablokker. BNP-nivå påvirkes i tillegg av alder og grad av nyresvikt(1). Dette må tas i betraktning når disse parametre skal brukes. Og, som bemerket i diskusjonen etter innlegget, er NP kanskje bedre egnet som en relativ størrelse i intraindividuell forløpskontroll, enn en absolutt størrelse.

Mark et al., Diagnostic potential of circulating natriuretic peptides in chronic kidney disease, NDT 2006 21 (2): 402-410
Mallamaci et al., Diagnostic potential of cardiac natriuretic peptides in dialysis patients, Kidn. Int. 2001 59, 1559-66
Zoccali et al., Cardiac natriuretic peptides are related to left ventricular mass and function and predict mortality in dialysis patients, J Am Soc Nephrol, 2001 Jul; 12 (7): 1508-15

Bergler-Klein et al., Natriuretic Peptides predict symptom-free Survival and

postoperative outcome in severe aortic
Referent: Maria Radtke

stenosis, Circulation 2004; 109; 2302-08

Herzinsuffizienz.

Foreleser: Dr. Andrew Remppis, Medizinische Klinik, Heidelberg.

Hjertesvikt er en hyppig diagnose hos eldre, insidens og prevalens er økende. Høy mortalitet, verre enn ved de fleste kreftformer til tross for bedre behandling. Det ble lagt stor vekt på at hjertesvikt er en systemsykdom med massiv aktivering av sympaticus og RAAS. Affiserer ikke bare myocard men de fleste organ i kroppen. Hjertesvikt er en tilstand med multiorgan-dysfunksjon. Samme mekanismer er også aktivert i mindre grad ved

hypertensjon, terminal nyresvikt, overvekt og diabetes.

Ved hjertesvikt er muskulaturen ett av de viktigste organ i kroppen, stor aktivering av sympaticus og RAAS her. Dette forklarer tretthet, god effekt av trening ved alle grader av hjertesvikt. Trening gir mindre sympaticus aktivering og bedre endotelfunksjon.

Referent: Astrid Dale

Acute renal failure –Clinical Management

Foreleser: Prof. Wim Van Biesen ; Renal Division, University Hospital Ghent, Belgia

Van Biesen streifer kort definisjonen til akutt nyresvikt samt nye alvorlighets kategorier som RIFLE-kriterier (Risk-Injury-Failure-Loss-End stage). Inndelingen i prerenalt, renalt og postrenalt er fremdeles nyttig i forhold til terapiplanlegging og prognose. Prerenale årsaker ser ut til å øke i samband med økt alder i befolkningen, bruk av ACE-hemmere, ATII-blokkere, NSAIDs og avansert kirurgi. På intensivavdelinger bidrar sepsis med 35-50% til akutt tubulær nekrose mens kirurgi utgjør ca 25%. Tredje plass får kontrastnefropati. Ved sepsis skjer i første omgang en vasokonstriksjon som så fører til skade på endotelcellene og mikrotromber. Under den følgende tubulære nekrose dør cellene pga tapt cytoskelettstruktur og tapt ladning. Dette fører til obstruksjon av tubuli. I reparasjonsprosessen medvirker så både resterende tubulusceller og stammeceller fra sirkulasjonen og prognosen er bra hvis man bare blir kvitt utløsende faktor fort nok.

For diagnose brukes serum kreatininstigning selv om den gjenspeiler GFR dårlig. Anuri eller oliguri er sikre

tegn på akutt nyresvikt, imidlertid er de ikke alltid til stede. En nyere markør er cystatin C, har ikke mye dokumentasjon ennå men ser ut til å være lovende i veldig tidlig fase ved fare for akutt nyresvikt. Foredragsholderen la mye vekt på forebygging siden man ikke hadde kommet så veldig langt i å forbedre terapien de siste årene. Væskestatus, nefrotoksiske agens og kardial funksjon står i fokus. Forebyggende væskebehandling ved røntgenkontrast og kirurgiske inngrep samt å unngå dehydrering har dokumentert effekt. N-acetylcystein viser fremdeles sprikende resultater ved forskjellige studier (Kommentar Van Biesen: om det nytter vet vi ikke, skadelig er det sikkert ikke og billig er det også- men jeg bruker det altså ikke).

For dialyseterapi hadde Metha et al kunne vise bedre outcome for CVVH enn for intermitterende hemodialyse. Imidlertid må terapien oftest uansett skreddersys til pasienten med tanke på hemodynamisk stabilitet og blødningsfare og det er derfor ikke gitt entydige anbefalinger.

Referent: Micaela Thierley

Gerinnung – Was der Nephrologe wissen sollte.

Foreleser: Gerd R. Hetzel , Gemeinschaftspraxis Karlsstrasse, Düsseldorf

Innledningsvis påpekte Hetzel at det er mange muligheter for å sette i gang koagulasjonsprosessen ved hemodialyse, hvilket selvfølgelig krever antikoagulasjonsbehandling. Det ideelle antikoagulasjonspreparat finnes ikke. Hetzel tok deretter frem våre vanlige hepariner og noen av alternativene som spesielt er aktuelle ved ” Heparin Indusert Trombocytopeni – II ” (HIT-II).

Ufraksjonert Heparin (UFH).

Dette er en blanding av polyanioniske, forgrenete glycosaminoglycaner med høyst varierende molekylvekt mellom ca. 6.000 til 30.000 Da. Middelverdi ca. 15.000 Da, dvs. ca.45 monosaccharid kjeder. Utvinnes fra lunger til storfe og mucosa i svinetarm.

Bindingen til antitrombin (AT) medfører en tredimensjonal tertiær strukturforandring i AT som øker aktiviteten til AT minst 1.000 ganger. Dette komplekset binder seg så til trombin.

Bindingen av UFH til både AT og trombin er avhengig av et pentasaccharid med en bestemt sekvens (inneholdende 3 sulferte glucosaminer og 2 uronsyrer) som finnes spredt utover heparinet. For at bindingen skal skje, må det minst være 18 enheter av saccharider i kjeden. AT-UFH-komplekset nøytraliserer mange av enzymene i koagulasjonskjeden, men spesielt trombin, faktorene Xa og IXa. Den første bolusdosen av UFH bindes til både utstyret ved dialysen samt også til en rekke celler/ proteiner slik at biotilgjengeligheten er kun ca. 30%. Når metningen av de uspesifikke bindingsstedene er oppnådd, er det nærmest dose-lineær respons. Denne uspesifikke bindingen er temmelig variabel og vanskelig å forutse.

Det er stor interindividuell forskjell på effekten av UFH. En del av faktorene er kroppsstørrelse, trombocyt-antallet og graden av aktivitet av platefaktor 4 (PF4), AT-konsentrasjonen, flere akutfaseproteiner og evt. tromboplastisk materiale fra tumores.

Viktig i vår sammenheng er at UFH metaboliseres i leveren ,men den renale clearance er viktigst. Derfor dosereduksjon ved alvorlig nyresvikt. Det er ikke et bestemt knekkpunkt mht. nyrefunksjonen og blødningsfare, men det synes å være en økende blødningstendens uten dosereduksjon ved en clearance på ca. 30-40 ml/min.

Low Molecular Weight Heparin (LMWH). Etter behandling av UFH får vi LMWH med en molekyl vekt mellom ca. 4.000 og 8.000. LMWH inneholder færre kjeder med minst 18 saccharider hvorfor bindingen til trombin er dårlig. Imidlertid er ovennevnte pentasaccharidinnholdet tilstrekkelig til en større inaktivering av faktor Xa. Forholdet mellom de ulike LMWH mht. virkning på trombin og faktor Xa varierer. Den syntetiske pentasacchariden fondaparinux inaktiverer Xa,men har ingen effekt på trombin. Halveringstiden på LMWH er lengere enn UFH . Ennvidere er hovedelimineringen vesentlig renal hvorfor dosereduksjon er nødvendig ved nyresvikt på samme måte som for UFH.

En fordel ved LMWH er at det gir mindre osteopeni og HIT-II sammenlignet med UFH. De kortere polysaccharidkjedene gjør at vi får mindre binding til celler og proteiner.

Heparin indusert trombocytopeni-II. HIT-II er en immunologisk tilstand hvor det er dannet antistoffer mot plate faktor 4 (PF4). Sannsynligvis får vi en strukturforandring i PF4 gjennom heparinbindingen som gir grunnlaget for

antistoffdannelsen. Heparin-PF4-antistoff komplekset binder seg til trombocyttoverflaten via Fc-delen til en receptor. Dette fører til plateaktivering og ytterligere frigjøring av PF4 som forverrer tilstanden. Blodplatene aggregerer og fjernes fra sirkulasjonen. HIT-II opptrer klassisk etter 4-10 dagers heparinbehandling, sjeldent etter 14 dager. "Delayd onset HIT-II" oppstår etter at heparinbehandlingen er avsluttet og i to under-søkelse etter 5-19 dager og 9-40dager. Disse hadde gjerne et høyt antistoff titer med også heparinuavhengig plate-aktiverings potensiale. "Early onset HIT-II" med middeltid 10-11 timer etter heparinstart kan sees hos ca. 30% av pasienter med persisterende antistoffer etter nylig gjennomgått heparinbehandling. Antistoffene persisterer ca. 50-80 dager etter seponering av heparin. Trombocytopenien ved HIT-II er typisk over 20.000 med middelvei på ca. 60.000. Blødningstendensen er derfor liten. Problemet er trombose/emboli og her bidrar anti- stoffkomplekset ved å aktivere endotelceller som frigjør adhesjonsmolekyler og aktivering av koagulasjonsfaktorer i plasma. Man kan få tromboser også på den arterielle siden, men i langt mindre enn på den venøse siden. Karakteristisk er de arterielle emboliene platerike som gir "hvite tromber", i motsetning til fibrinrike venøse. (White clotsyndrome). Hyppigheten av HIT-II varierer mellom rapportene mellom 0,2 og 3 %. En større meta- analyse viste en frekvens på 2,6 %. Type heparin spiller også en rolle. Storfe lunge-UFH er verre enn svinetarm-UFH som igjen er verre enn svinetarm-LMWH. Pasientens tilstand er også av betydning idet postoperative er verre enn medisinske pasienter som igjen er mer utsatt enn obstetriske pasienter. Ikke alle som utvikler antistoffer får problemer med trombose/emboli. I en prospektiv undersøkelse med hjertekirurgi og heparinbehandling hos 100 pasienter ble

det påvist PF4-heparin antistoff hos hele 50 pasienter. Hos 20 av dem kunne aktivering av plater demonstreres, men bare 2 pasienter fikk trombocytopeni og en av dem fikk en trombose. Hos hemodialysepasienter er prevalensen av antistoffer funnet mellom 2,8 – 12 % med usikker klinisk relevans. Muligens er det økt mortalitet/morbiditet som en retrospektiv undersøkelse viste. UFH gir høyere frekvens av heparin-PF4 antistoffer enn LMWH. En undersøkelse viste henholdsvis 7,8 mot 2,2 %. Ved HIT-II skal ikke LMWH anvendes dersom utvikling av HIT-II skjer ved UFH behandling, da dette ofte forverrer situasjonen. G.Hetzel la frem noen av alternativene.

Hirudin.

Utvunnes fra spyttkjertelen til *Hirudo medicinalis* (blodigle) og er en direkte trombin- hemmer både i fri form og fibrinbundet. Det er et 65 aminosyrer polypeptid. Det har lang halveringstid og spesielt ved nyresvikt da eliminasjonen er renal hvilket ikke er gunstig. Den har heller ingen antidot. Det foreligger to rekombinante preparater- Lepirudin og Desirudin. Det er et problem med antistoffdannelse mot hirudin ved lengere tids behandling. Monitorering med aPTT. Ikke registrert i Norge.

Bivalirudin (Angiox).

Dette er en hirudinanalog som også er en direkte trombinhemmer. Betydelig eliminasjon gjennom nyrene. T_{1/2} er ca. 25 min. ved normal nyrefunksjon, men clearance øker med 80% ved hemodialyse. Monitorering med "activated clotting time"- ACT. Preparatet er godkjent i Norge og USA.

Argatroban.

Det er en direkte trombinhemmer av både fritt og bundet trombin. Det er et lite molekyl med kort in vivo halveringstid på 24 min. Hovedpoenget med dette preparatet er at det metaboliseres over

leveren og doseringen er uavhengig av nyrefunksjonen. Monitoreres vha aPTT. Foreløpig er det lite erfaring med dette stoffet ved ekstrakorporeal behandling. Hetzel mente at dette var et meget lovende preparat. Det er ikke registrert i Norge, men har vært godkjent i USA siden år 2.000.

Fondaparinux (Arixtra).

Syntetisk pentasaccharid som er en selektiv inhibitor av faktor Xa. Det er brukt med hell ved HIT-II. Betydelig forlenget T1/2 ved nyresvikt, ca. en 5-dobling. Foreløpig dårlig dokumentert for vårt behov. Godkjent i Norge på indikasjon trombose/tromboseprofylakse. Det finnes også andre preparater som evt. kunne være aktuelle som danaparoid som er et lavmolekyl-heparanoid som virker bl.a. via AT. Betydelig renal eliminering er et problem. Kan monitoreres vha. faktor Xa-aktiviteten. Større inaktivering av Xa enn LMWH.

Videre har vi i Norge registrert refludan (Lepuridin) som er en hirudin-analog med direkte, høyspesifikk hemming av trombin. Man må ta hensyn til forlenget clearance pga. dens

Referent: Eyvind Bjørbæk

renale eliminering. Brukt med god effekt på HIT-II. Monitoreres vha. aPTT. Godkjent både i Norge og USA. Citrat-dialyse ble også nevnt som ett alternativ for å unngå heparin. Med en konsentrasjon på 3-5 mmol/l får man en reduksjon av S-Ca på ca. 0,4 mmol/l som ikke vanligvis representerer noe stort problem. Det skal også nevnes at Ca inngår på 4 plasser i koagulasjonskaskaden.

Området

koagulasjon/blodplater/trombeutvikling er omfattende og komplisert. Det er neppe mange som behersker dette feltet fullt ut. En referanseliste som dekker hele området vil fort bli langt som et ondt år. Jeg nøyer meg derfor med Gerd R Hetzel og Christoph Sucker sin "Editorial Review" som inneholder 64 referanser. Ellers skal det nevnes at utmerkete artikler finnes på "Uptodate" innen aktuelle områder.

Litteratur:

Hetzel G.R. and Sucker, C. NDT (2005) 20: 2036-2042.

ePhosphatkontrolle – Update

Foreleser: Prof: Markus Ketteler, Universitätsklinikum, Aachen

Hyperfosfatemi begynner ofte tidlig i kronisk nyresykdom, knyttet til stigende PTH verdier og vitamin D mangel. Den henger sammen med økt kardiovaskulært sykdom og død som vist i DOPPS studien. Dessuten ble det vist at bare ca 50% av dialysepasienter når de anbefalte grensene i fosfatverdier (1.10–1.78 mmol/l). Nåværende behandlingsstrategier er diett, fosfatbindere og lengre dialyseøkter. Nyere fosfatbinder som Sevelamer og Lanthanumcarbonat skal hjelpe og unngå høye calciumbelastninger som ble gitt i

form av calciumcarbonat og dermed var med på å øke calcium-fosfatproduktet. Lanthanum ser ut til å være effektiv i å senke fosfat. Tidligere fryktede bivirkninger på skjelettavleiring og levertoksisitet kunne ikke vises når brukt i terapeutiske doser. Også Sevelamer har vist seg å være effektiv og trygd. I noen studier kunne det vises at den reduserer karforkalkning, øker Fetuin A syntesen og senker mortaliteten blant dialysepasienter. En ny terapimulighet er Nicotinamid som tidligere ble brukt for å senke

plasmakolesterol. Den hemmer dessuten
Referent: Micaela Thierley

fosfatabsorpsjonen i tynnt

CAPD-integriertes Behandlungs-Konzept

Foreleser: Dr Vedat Schwenger, Medizinische Klinik/Nephrologie, Heidelberg.

Schwenger begynner med å fortelle litt om historien til CAPD som startet i 1923. I forhold til hemodialyse gjalt PD lenge som "Second best treatment by second best doctors for second class patients". I den senere tiden prøver man å satse mer på PD siden den har vist seg å være både effektiv og veltolerert hos pasientene. Særlig når dialysestart er planbar i god tid blir PD en hyppigere opsjon for både pasient og lege. Metoden egner seg godt for å behandling i påvente av transplantasjon. Dette gjelder særlig pasienter med godt bevart restfunksjon. Dessuten ser den ut til å

bevare restfunksjonen lengre enn HD. Den kan brukes av alle aldersgrupper, eventuell med hjelp av pleiepersonell hos pleiepasienter. Foredragsholder framhever at tverrfaglig samarbeid er et must for å optimalisere behandling av terminal nyresyke. Undervisning, kateterinnleggelse, sykepleieroppfølging og kontakt med transplantasjonssentrum og hemodialyse hører til den enhet som tilbyr den beste behandlingen etter pasientens behov.

Referent: Micaela Thierley

Neue Aspekte der Transplantationsimmunologie

Foreleser: Prof. Caner Süsal, Immunologisches Institut, Heidelberg.

1: ABO. For å redusere problemet med mangel på ABO-forlikelig levende giver er det for tiden stor interesse for a: å forbehandle mottaker (plasmautskifting, immunadsorpsjon, rituximab etc.) eller b: utveksle donor i en eller annen form for såkalt "Cross-over" program.

Ved RH er vi innstilt på å starte forbehandling etter "Stockholmsprotokollen" som har gitt gode resultater og håper snart komme i gang.

2: HLA-antigenene. Oversikten over HLA-genene og HLA-molekylene skremmer lett klinikere (og var trolig bakgrunnen for at den utpekte referent ba meg om hjelp). Man finner flere og flere nye HLA-varianter ved hjelp av DNA-teknikk, i tillegg er nok ikke nomenklaturen helt oversiktlig for den som ikke arbeider i feltet. Men for organtransplantasjon spiller det meste av det nye og vanskelige liten rolle. Å matche for det vi kaller "brede antigener" er fortsatt klinisk relevant, en god match gir færre rejeksjoner og bedre

overlevelse. Riktignok har transplantasjonsresultatene blitt stadig bedre med årene, men den relative effekt av matching er den samme. (Stemmer med norske data). Han kunne også vise (CTS) at risiko for non-Hodgkin lymfom er større jo dårligere HLA-match.

3: HLA-antistoff. Süsal minnet om at pasienter med HLA-antistoff må vente lenger på crossmatch negativ nyre og har dårligere transplantatoverlevelse. Han redegjorde for forskjellene mellom den tradisjonelle lymfocytotoksisitetsmetode for antistoffscreening og de nye og mer følsomme metoder hvor rensede HLA-antigener er satt på plast (ELISA) eller kuler (Luminex). Metodene har hver sine fordeler og ulemper, det er fortsatt usikkert i hvilken grad antistoffer som kun kan påvises med de nye "solid phase assays" er klinisk relevante.

IMMI bruker begge metoder og vil også i år kommentere dette på samarbeidsmøtet. Referert og kommentert av Torbjørn Leivestad, IMMI, RH på basis av

oversendt grunnlagsmateriale og lysbilder

fra Eyvind Bjørbæk

Osteoporose nach Nierentransplantation.

Foreleser: Prof. Rainer Oberbauer. Med. Klinik III Allg. Krankenhaus, Nephrologie, Wien

Nesten alle pasienter utvikler osteoporose etter nyretransplantasjon, med årlig frakturnrate på 5%. Viktig er tilstand før TX som påvirkes av steroidterapi, immobilitet, Vitamin D mangel, hyperparathyreoidisme, loopdiuretika, hypogonadisme, malnutrisjon, kronisk acidose og uremi. Etter TX er kumulativ steroidal dose og transplantatfunksjon vesentlige prediktorer for utvikling av renal osteopati. Osteoporose kan defineres som bentetthet med t-score < -2,5 med normal mineralisering. Imidlertid er det ingen gode data over prediktive verdier av bentetthetsmålinger når det gjelder renal osteopati. Diagnose kan ikke stilles med biokjemiske parametere eller markører, disse har lav sensitivitet og spesifisitet.

Gullstandard er histologi, og benbiopsi bør gjøres peroperativt for å vurdere utgangspunkt. For å forebygge er det viktige med streng indikasjon for langvarig høydosert steroidterapi og optimal behandling av kalsium-fosfat balansen og hyperparathyreoidisme. Det er fortsatt uklart om bikarbonatsubstitusjon er effektivt.

For terapi av etablert osteoporose etter nyre-tx anbefaler både DOQI og EBPG guidelines iv tilførsel av bisfosfonater, men det foreligger ingen studier som viser forskjeller i frakturnrater, og det kan derfor ikke gis sikre terapianbefalinger.

Referent: Finn Ljønes

Aldosteron und Progression.

Foreleser: Prof. Anette U. Fiebeler. Franz-Volhard-Klinik, Nephrologie, Charité, Berlin

Aldosteron har vært det glemte hormon og lenge stått i skyggen av angiotensin II. RALES-studien (Spironolacton ved hjertesvikt / Pitt, NEJM 1999) og EPHEsus (Eplerenon ved hjertesvikt etter hjerteinfarkt / Pitt, NEJM, 2003), medførte fornyet interesse for Aldosteron og mineralkortikoidreseptoren (MR). Studier av Bianchi, AJKD 2005, demonstrerer hvordan 42 pas. med proteinuri med tillegg av spironolacton til ARB, får redusert proteinuri mens blodtrykket holder seg konstant. En liten studie på 8 pas av Chrysostomou i NEJM 2001, demonstreres at 25 mg spironolacton i 4 uker (etter minst 12 mnd med enalapril) reduserer proteinuri uavhengig av blodtrykket. Aldosterons effekt på vann og elektrolytreguleringen, karkontraktilitet, hjerte og nyrer, koagulasjon og

baroreseptorfunksjonen blir demonstrert i foredraget. Gjennom blokkade av aldosteronreseptoren vises hvordan både kroniske og akutte effekter av aldosteron blir unngått. I forsøk med rotter som er transgene for humant renin og angiotensinogen og dermed har høye Ang II og Aldosteron-speil viser Rocha (Endocrinology 2000) og Fiebeler (Hypertension 2001) i histologiske snitt fra nyre at skadelige effekter blir blokkert. Det samme kan demonstreres hvis aldosteronsyntesen hemmes ved adenektomi (ADX).

Aldosteron formidler også den trombotiske mikroangiopatien ved alvorlig hypertoni. Chander, JASN 2003, demonstrerer i SPHR (stroke prone hypertensive rat) som blir foret med salt og utvikler uttalte trombotiske forandringer i nyrene, mens

dette forhindres hvis dyrene på forhånd var blitt ADX, mens forandringene gjenfinnes i ADX-dyr som sammen med salt også blir gitt Aldosteron eller Ang. II. Ved sammenligning av SHAM-op dyr og dyr som er ADX har de sistnevnte betydelig redusert proteinuri. Blir disse gitt Ang II el aldosteron, er det kun aldosterondyrene som utvikler proteinuri og vesentlig mer enn de SHAM-op. Dette viser at ADX beskytter mot Ang II-skader.

Rotter som er transgene for renin og angiotensinogen og har hyperreninemi og høyt angiotensinogenspeil og som blir gitt medikamenter som forhindrer utvikling av fenotypen (Cy-A, MMF, Dexametason, Etanercept), får redusert fibroseutviklingen i nyrene. Behandling med Losartan el Aliskirin, en renininhibitor, forhindre proteinuri (Shagdarsuren, Circ Res 2005). Samme forfatter viser også at komplementaktivering i glomeruli reduseres med RAAS-blokkade.

At vasokonstriksjon i nyrearteriolene reguleres bl.a. av Aldosteron vises i forsøk med måling av kardiameter under og etter Aldosteroninfusjon (Arima, JASN 2003), Aldosteron påvirker også signaltransduksjon ved å stimulere fosforylering av MAP-kinaser. Aldosteron forsterker den Ang II-induserte signaltransduksjon (Mazak, Circulation 2004). Likeså blir det vist at Aldosteron forsterker den Ang II-stimulerte proliferasjon (Xiao, Hypertension 2004).

.
Sammenfattende formidler Aldosteron den Ang II-induserte endeorganskaden, det forsterker celleproliferasjon og fibrosering i hjerte og nyrer samt at det aktiverer den tidlige signaltransduksjon. Aldosteron interagerer med andre vasoaktive hormoner som Ang II, Endothelin og Adrenalin.

MR-blokkering I tillegg til Ang II blokkering beskytter mot inflammasjon og fibrosering og reuserer mortaliteten hos pasienter med hjertesvikt.

Juurlink viser i en artikkel i NEJM 2004 at bruken av spironolacton øker dramatisk fra 1999, etter at RALES-studien ble publisert og at parallelt med dette også sykehusinnleggelsene for hyperkalemi. For å forhindre dette, ble det derfor understreket at før MR-blokkere blir gitt, bør s-K og s-Kreat kontrolleres samt at det blir gjort en medikamentanamnese og anbefalt K-fattig kost. Under behandling anbefales ktr av s-K én uke etter oppstart og like raskt hvis andre kaliumretinerende medikamenter blir gitt i tillegg samt regelmessig senere. Hvis Ang II-blokkere blir gitt sammen med spironolaktone, bør ikke spironolaktondosen overstige 25 mg pr dag. Det ble fremhevet at s-K > 5,5 mmol/l og/el GFR < 30 ml/min var kontraindikasjon mot MR-blokkere.

Referent: Odd Aakervik

REFERAT fra STYREMØTE i NORSK NYREMEDISINSK FORENING

Legenes hus, tirsdag 24. april 2006

Tilstede fra styret: Harald Bergrem, Else Wiik Larsen, Anne Kristine Fagerheim og Terje Apeland

Forfall: Aud Stenehjelm (vara) Karsten Midtvedt (vara), Markus Rumpsfeld

1) Sak – Rapport fra komiteer

- a) **Kvalitetsutvalget** ved Stig Arne Kjellevoll: Han var forhindret fra å møte, men hadde sendt en mail angående ”Kvalitetshåndboken”. *Behovet for en sentral web-basert prosedyresamling er absolutt til stede – særlig ved de mindre enhetene. Innholdet i en slik samling vil være et diskusjonstema.* Styret oppfordrer utvalgs-lederen til å innkalle kapittelredaktørene til en årlig samling. Utvalget bør diskutere omfanget av kvalitetshåndboken og hvordan den kan vedlikeholdes. Utvalget inviteres til å legge fram sine synspunkter på Årsmøtet 30.11.06.
- b) **IT-utvalget** ved Bjørn Egil Vikse: www.nephro.no er populær og har nå hatt over 10000 oppslag. Vikse planlegger en større oppgradering av layout. E-mail listene til foreningens medlemmer er ikke optimal og inneholder feil. *Sekretæren skal prøve å bedre utsendelsen av elektronisk medlems-post. Det viser seg at vi mangler e-adresse til ca 60 medlemmer og dette må vi ta opp i neste nr av Forum.*
- c) **Spesialitetskomiteen:** Rolf E Christiansen: Sju nye spesialister godkjent i 2005. Hittil mottatt tre søknader i 2006. Harstad sykehus har søkt om godkjenning i gruppe 2. Sjekklisten for

utdanningskandidatene er blitt forenklet. Rapportene fra utdanningsinstitusjonene kommer årlig.

- d) **Kursutvalget** ved Kristian Heldal: 120 deltakere påmeldt til Vår møtet i Fredrikstad – hvorav halvparten nefrologer. Hotellet fullt og ikke alle utstillere kan få plass utenfor foredrags-salen. Programmet ligger klart og synes lovende.
- 2) **Sak – Forholdet til industri på Foreningsmøtene:** Forkurset for leger i utdanning ble avlyst fordi timene ikke kan gjøres tellende etter DNLF reglene. Det ble utvekslet synspunkter for og imot industrisamarbeid i fremtiden. Medlemmene har fått tilsendt spørreskjema, men foreløpig kun 6 innkomne svar. *Det mest praktiske er nok å være noe avventende og å følge hovedforeningen - ikke minst med tanke på den kommende omorganisering.*
- 3) Sak– Referat fra styremøte 20/1-06. **Referatet ble godkjent med følgende rettelser:**
 - i) Siste setning i Sak 6 strykes.
 - ii) Sak 3: Aarseth heter «Hans Petter» til fornavn
- 4) **Innkomne saker**
 - a) **Høring om DNLF omorganisering.** En felles uttalelse om « Nye lover for Den Norske Lægeforening» ble sendt 28.2.2006 i et fellesbrev fra Norsk Hematologisk Forening, Norsk Gastroenterologisk Forening, Norsk forening for lungemedisin, Norsk geriatrisk forening, Norsk Cardiologisk Selskap, Norsk forening for infeksjonsmedisin, Norsk Endokrinologisk Selskap,

Norsk Nyremedisinsk Forening og
Norsk Indremedisinsk Forening.

- i) *Brevet har tilslutning fra hele styret med unntak av ett punkt: Kristine Fagerheim i egenskap av YLF-representant kan ikke gi sin tilslutning til § 3-6-4 – setning nr 2. Hun mener at YLF bør være representert.*
 - b) Brev fra KITH om **Fagområder**. *NNF er har ikke forslag om ytterligere oppdeling og dette er meldt tilbake.*
 - c) **Diskusjonen med Roche om stipendnavn er avsluttet.** Roche er fornøyd med formuleringene slik de fremkommer i siste nummer av Forum (nr 1, 2006). Vedtak: *Denne malen vil bli fulgt i fremtiden.*
 - d) **Dekning av utgifter ved NNF-møter:** Ingen faste regler har eksistert til nå. *Styret vedtok etter en grundig diskusjon at inviterte foredragsholdere alltid skulle få refundert sine utgifter. Kun æresmedlemmer, styremedlemmer og ledere i komiteene kan få dekket kongressavgiften. Dernest – i den grad det finnes økonomisk overskudd etter arrangementet – kan medlemmene søke om å få dekket fortrinnsvis innenlandske reiseutgifter og deretter andre dokumenterte oppholdsutgifter – så langt som der er midler og etter nøktern standard. Studenter må bli medlem i NNF for å kunne søke om refusjon av sine kongress-utgifter.*
- 5) **Utgående saker**
- a) Takkebrev til stipendsporsorene er sendt ut fra formannen. *Styret tar dette til etterretning.*
 - b) Pressemelding i anledning World Kidney Day 9/3-06 ble sendt fra formannen i godt tid. Det senere observert flere avis-oppslag om dette tema. *Styret ønsker å støtte*

opp om World Kidney Day også i fremtiden.

- 6) Nytt, fyldig nummer er sendt ut av **Nefrologisk Forum**. Neste nr kommer til høsten. *Redaksjonen har gjort en kjempejobb og styret gratulerer.*
 - 7) **Vårmøtet i Fredrikstad:**
 - a) Formannen vil ha en «Foreningens time» der han orienterer om aktuelle saker.
 - 8) **Living donor utredning:** skal foreningen ta et initiativ? Styret hører med bekymring meldinger om svikt i tilgang på "Living donores". Muligens bør sykehusene oppnevne/ansette en donor-ansvarlig – f eks en sykepleier – som kan sikre god fremdrift i disse tungroddede sakene - selv om travelheten råder på avdelingene. Denne anbefalingen kan man evt. ta inn i Veilederen for nefrologisk virksomhet.
 - 9) **Sesjonsledere på Nordiske Nyredager :** Styret kom med flere forslag på kolleger som Sesjonsledere, og disse vil bli forespurt før forslaget sendes inn til kongress-komiteen.
- 10) **Eventuelt:**
- a) **RTV og refusjon av nyremedikamenter:** Der foreligger et forslag til felles skjema for å søke refusjon for nyremedikamenter. RTV krever at søkeren krysser av for medikamentene det søkes om. Vedtak: Styret synes at resultatet er blitt fint og at skjemaet vil være til hjelp i det daglige arbeidet. Styret har ingen innvendinger mot skjemaet men foreslår imidlertid at de mest vanlige medikamentene samles øverst på arket slik at det vil gå raskt "å ringe dem inn".
 - b) *Neste styremøte blir på i Bergen 22. Mai 2006 i forbindelse med Mayo-møtet.*

Referent : Terje Apeland

REFERAT fra STYREMØTE i NORSK NYREMEDISINSK FORENING

Radisson SAS Bryggen, Bergen, mandag 22. mai 2006

Tilstede fra styret: Harald Bergrem, Else Wiik Larsen, Anne Kristine Fagerheim, Karsten Midtvedt og Terje Apeland

Forfall: Aud Stenehjem (vara) og Markus Rumpsfeld

11) Sak– Referat fra styremøte 24/4-06.
Referatet ble godkjent med mindre rettelser:

12) Sak – Godkjenning av skjema for «Refusjons-søknad for uremi-midler» Skjemaet og ”bruksanvisningen” ble godkjent uten innvendinger. Skjemaet kan tas i bruk umiddelbart etter styremøtet. og vil være det eneste skjema som godtas etter 1 september. Det skal legges ut på web-sidene våre: www.nephro.no og vil også bli spredt med e-mail. RTV skal selv sørge for å informere legemiddelkontoret i hvert enkelt fylke (dvs de trygdekontorene som jobber med legemiddelsaker).

13) **Sak – Vår møtet i Fredrikstad:** Møtet var vellykket. Harald orienterte der bl a om aktuelle forenings saker og under diskusjonen mellom medlemmene ble man enig om følgende

i) *Der behøves Norske retningslinjer for vurdering av egnethet for dialysebehandling. Inger Karin Læg Reid, Rolf Christiansen (skal forespørres) og Per Fauchald og skal utarbeide et forslag.*

ii) *Norske retningslinjer for henvisning til nefrolog. Vi behøver dette i forbindelse med økt satsning på forebyggende nefrologi. Et arbeidsutvalg vil bli nedsatt – helst nefrologer som er seksjonsledere.*

14) **Vi skal sende ut invitasjon til ”industrien” med invitasjon om å bidra økonomisk til NNF-stipendene for 2006.** Vi tar sikte på utlysning av stipendene i neste nr av Forum etter sommeren og tildelingen vil bli under Årsmøtet.

15) *Neste styremøte blir i Stavanger i september 2006 – tid og sted opplyses senere.*

Referent : Terje Apeland

Kvalitetsdagene - Norsk nyremedisinsk forening 30.11.06

Sted: Auditoriet, Laboratoriebygget,
Ullevål universitetssykehus
Arrangementskomite: Ingrid Os og Else
Wiik Larsen i samarbeid med NNF's styre
Tidspunkt : 10:00 – 16:00. Lunsj Ullevål
hotell kl 12:20-13:20

Tema som skal diskuteres – og innleggene
må ses på som basis for en diskusjon.

Ordstyrere Ingrid Os* og Else Wiik
Larsen*

1. 10:00-10:30 Kvalitet i nyreomsorg
– hva er det? Harald Bergrem*
(20+10 min)
2. 10:30-10:55 Kvalitetsmål i
hemodialyse – hva skal vi bruke?
Bør KT/V forkastes? Odd Åkervik
– avventer svar (15 min + 10 min
disk)
3. 10:55-11:20 Kvalitetsmål i
peritoneal dialyse- hva skal vi
bruke? Membranfunksjon – hvilken
test skal vi bruke? – Ingrid Os *
(15+10 min)

Kaffe + gulrotkake

4. 11:35-11:50 Bruk av
vitamintilskudd og parenteral
ernæring blant dialysepasienter –
vet vi hva vi gjør? Ingrid Toft –
avventer svar (10+5 min)
5. 11:50-12:05 Jernbehandling i
dialyseavdelinger – hvilke

retninglinjer og hva skal vi bruke
Branimir Draganov* (10+5 min)

6. 12:05- 12:20 Når er
parathyreoidektomi indisert hos
dialysepasienter? L. Gøransson*
10+5 min

Lunsj 12.20-13.20

7. 13:20-14:25 Norsk nyreregister –
informasjon og nyheter. Torbjørn
Leivestad* (50 min + 15 min)
8. 14:40-14:55 Hva (prøver og andre
us) bør følges opp hos den
transplanterte pasienten etter 1 år,
hvor ofte, og hos hvem? I. Os*
(10+5 min)
9. 14:25-14:40 Retninglinjer for
antituberkuløs behandling før
transplantasjon – overbehandler vi?
Ingjerd Manner *(10+5 min)

Beinstrekk

10. 15:10 –15:25 Skal profylakse mot
CMV og Pneumocystis carinii gis
hos de som får immunsuppresjon i
behandlingen av immunologiske
betingede sykdommer og RPGN ?
– Solbjørg Sagedal* (10+5 min)
11. 15:25-15:40 Er hvite i PD-væske >
0,1 alltid infeksjon? D. Paulsen*
(10+5 min)
12. 15:40-16:00 Nyrebiopsiregisteret –
hva registeres og hva meldes
tilbake. B Iversen – (15+5 min)

Positiv tilbakemelding avmerkes med *

Norsk nyremedisinsk forening

Norwegian Society of Nephrology

Spesialforening av den norske lægeforening

Dato 6. okt. 2006

Til medlemmene!

Velkommen til Årsmøtet 2006 for Norsk nyremedisinsk forening.

Tid: torsdag den 30. nov 2006, kl. 16.15 – 17.30

Sted: Auditoriet, Laboratoriebygget, Ullevål universitetssykehus.

Agenda:

- Årsberetning
- Regnskap
- Kontingent
- Valg
- Forslag æresmedlemmer
- Stipender
- Rapport fra Spesialitetskomiteen
- Eventuelt NB: andre saker til årsmøtet må meldes skriftlig til styret ved undertegnede minst 2 uker før møtet avholdes (sendes evt. på epost til beha@sus.no [Harald Bergrem]).

P.S.

Det minnes om at årsmøtet avholdes umiddelbart etter «Kvalitetsdagen» som blir på **samme dag og sted, men kl 10:00 – 16:00**, se egen innkalling.

Det tradisjonelle «Samarbeidsmøtet» finner sted den dagen etter: fredag 1. desember 2006 i **Store auditorium Rikshospitalet, kl 1000-1500** se egen innkalling.

Med hilsen

Terje Apeland
Sekretær

Leder: overlege Harald Bergrem, Med klinikk, SUS, 4068 Stavanger

e-post: beha@sus.no

Sekretær: overlege Terje Apeland, Med klinikk, SUS, 4068 Stavanger

e-post: apte@sus.no og apeland@online.no

Kurs i dialyse – del A. Peritoneal dialyse.

Kurskomite: Ingrid Os (leder), Helga Gudmundsdottir (sekretær), Jens Kronborg, Markus Rumpsfeld, Kristian Heldal

Tid: 25.1 og 26.1. 2007

Sted: Auditoriet, Patologibyggget, Ullevål universitetssykehus, Oslo

Læringsmål: Deltakerne skal i løpet av kurset fått innsikt i peritonealmembran som dialysesystem, behandlingsmodeller, kvalitetskontroller og komplikasjoner til behandling

Målgruppe: Leger i utdanning i nyremedisin. Det arbeides med å få dette som obligatorisk kurs i nyresykdommer. Alternierende år er det hovedvekt på peritoneal dialyse og hemodialyse. Nyresykepleiere, dialysesykepleiere, indremedisinere og andre som arbeider med dialysevirksomhet vil også kunne ha nytte av kurset.

Kursavgift: Medlemmer i Den norske lægeforening Kursavgift: Medlemmer i Den norske lægeforening kr 1600, andre 3200

Lunsj er ikke inkludert i kursavgift, lunsjbillett buffet (Ullevål hotell) + kaffe/frukt: dagkostnad kr 170 pr dag

Godkjenning: Kurset er godkjent for spesialiteten indremedisin og nyresykdommer med 16 timer

Påmelding til: Kontor for legers videre- og etterutdanning (Oslo), Den norske lægeforening, Postboks 1152 Sentrum, N-0107 Oslo

Epost: kurs.oslo@legeforeningen.no

Påmeld.frist: 15.12.2006

Maks deltagere: 60

Ant. kurstimer: 16

Peritoneal dialyse

Program 1.dag

Møteleder: *Ingrid Os*

09:00-09:05 Velkommen

09:05-09:50 *Markus Rumpsfeld*:

Peritoneal membran – fysiologi og anatomi. Faktorer som påvirker effekt av peritoneal dialyse

09:50-10:20 *Erik Trondsen*: Dialysetilgang – nå og i fremtiden. Teknikk.

Komplikasjoner. Kliniske eksempler

10:20-11:05 *Ingrid Os* : Peritoneal membran funksjonstest: PET, Mini_PET, PD-Adequest. Praktisk nytte. Tolkning. Eksempler fra klinikken

11:05-12:30 Gruppearbeid (gruppeledere *Helga Gudmundsdottir/Markus Rumpsfeld/Ingrid Os*): Vurdering av peritoneal funksjonstester med praktiske pasienteksempler. Kaffe/frukt serveres ved start

12:30-13:45 Lunsj (buffet, reserverte bord Ullevål hotell)

Møteleder: *Kristian Heldal*

13:45-14:15 *Ingrid Os/Aud Høieggen*:

Oppstart av peritoneal dialyse, planlegging og praktisk tilrettelegging. Klinisk bruk av peritoneal dialyse inkludert akuttdialyse.

14:15-14:45 *Ingrid Os/Aud Høieggen*:

Ulike behandlingsmodeller ved peritoneal dialyse.

Hemodialyse eller peritonealdialyse.

Konvertering. Kombinasjon. Kliniske eksempler

14:45-15:15 *Branimir Draganov*: Bruk av ulike PD-væsker, når og hvordan?

15:15 –16:00 *Helga Gudmundsdottir*:

Peritoneal dialyse hos barn. Kliniske eksempler

16:00-17:00 Gruppearbeid (*Aud*

Høieggen/Helga Gudmundsdottir/Branimir

Draganov): Hva slags dialyse skal pasienten få, og hvordan praktisk gjennomføre dette? Kasuistikker

Program 2.dag

Møteleder: *Helga Gudmundsdottir*

09:00- 09:30 *Markus Rumpfsfeld*: Bruk av PD i Norge. Organisering av PD-virksomhet

09:30-10:15: *Kristian Haldal*: Praktiske problemer ved peritoneal dialyse (lekkasje, smerter, blødning, elektrolyttforstyrrelser, anemi)

10:15-11:15: *Branimir*

Draganov/Elisabeth von der Lippe:

Peritonitt. Er uklar dialysevæske alltid infeksjon? Diagnostikk og behandling

10:45-11:00 Pause (kaffe/frukt)

Møteleder: *Aud Høieggen*

11:00-11:45 *Ingrid Os/Markus Rumpfsfeld*:

Kvalitetskontroll. Oppfølging. Innsamling av data til PD-register

11:45-12:15: *TBD*: Ernæring hos dialysepasienter. HD og PD. Kostråd før dialysestart

12:15-12:45 Gruppearbeid: (*Helga Gudmundsdottir/Kristian Haldal/Markus Rumpfsfeld*): Magesmerter og uklar dialysevæske.

12:45-14:00: Lunsj (buffet, reserverte Ullevål hotell)

Møteleder: *Markus Rumpfsfeld*

14:00-14:20: *Branimir Draganov*:

Restfunksjonsmåling ved PD og HD

14:20- 14:45: *Else Wiik Larsen*: Bruk av peritoneal dialysebehandling hos eldre

14:45 -15:05: *Markus Rumpfsfeld*:

Automatisert peritoneal dialyse

15:05-15:35: *Håvard Viko*:

Medikamentbruk hos dialysepasienter. Hva fjernes ved peritoneal dialyse?

15:35-15:55 *Branimir Draganov*: Peritoneal dialyse og framtidig transplantasjon?

15:35-16:15: Gruppearbeid: (*Helga Gudmundsdottir/Branimir Draganov*).

Kasuistikker

16:45-17:00 *Helga Gudmundsdottir*:

Avslutning: Kursbevis. Evaluering

Stipend til nyreforeningens medlemmer høsten 2006

Nyreforeningens reise- og forskningsstipend 2006: Inntil 50.000 NOK

Norsk nyremedisinsk forening: Industrisponsede stipend 2006: beløp til utdeling vil bli annonsert senere.

Etter avtale mellom Dnlf og legemiddelindustriforeningen er det kommet nye retningslinjer for håndtering av industrisponsede stipend. Det er opprettet et nytt stipendfond i foreningen. Årets stipender blir utdelt ved foreningens årsmøte 30. november.

Firma som har vist interesse for nefrologi er invitert til også i år å bidra til forskningsfondet i NNF som igjen deler ut midler til forskning innenfor alle faser av nyresykdom og relaterte områder.

Foreningens medlemmer kan søke på samme måte som tidligere til foreningens leder. Det søkes på alle stipend under ett, og det er således tilstrekkelig å sende én søknad. Søknadsfrist er 15. oktober 2005. Søknaden begrenses til én A 4 side og sendes som vedlegg til e-post adressert til Harald Bergrem, e-post adresse: beha@sir.no



Effektiv fosfatbinder uten kalsium og metall

- Renagel er den eneste fosfatbinderen som har vist seg å redusere forkalkninger¹.
- Renagel inneholder ikke kalsium og metall, og er den eneste fosfatbinderen som ikke absorberes eller akkumuleres².
- Over 600 000 pasienter er blitt behandlet med Renagel.

genzyme



Referanser:

1. Block. GA et al. Effects of sevelamer and calcium on coronary artery calcification in patients new to hemodialysis. *Kidney International*, Vol. 68 (2005), pp. 1815-1824.
2. Renagel SmPC

Renagel® 800 mg. Indikasjon: Renagel er indikert for kontroll av hyperfosfatemi hos voksne pasienter i hemodialyse.
Pakning: Filmdrasjert tablett 800 mg 180 st. List price (AUP): 2163,70 NOK (September 2006).

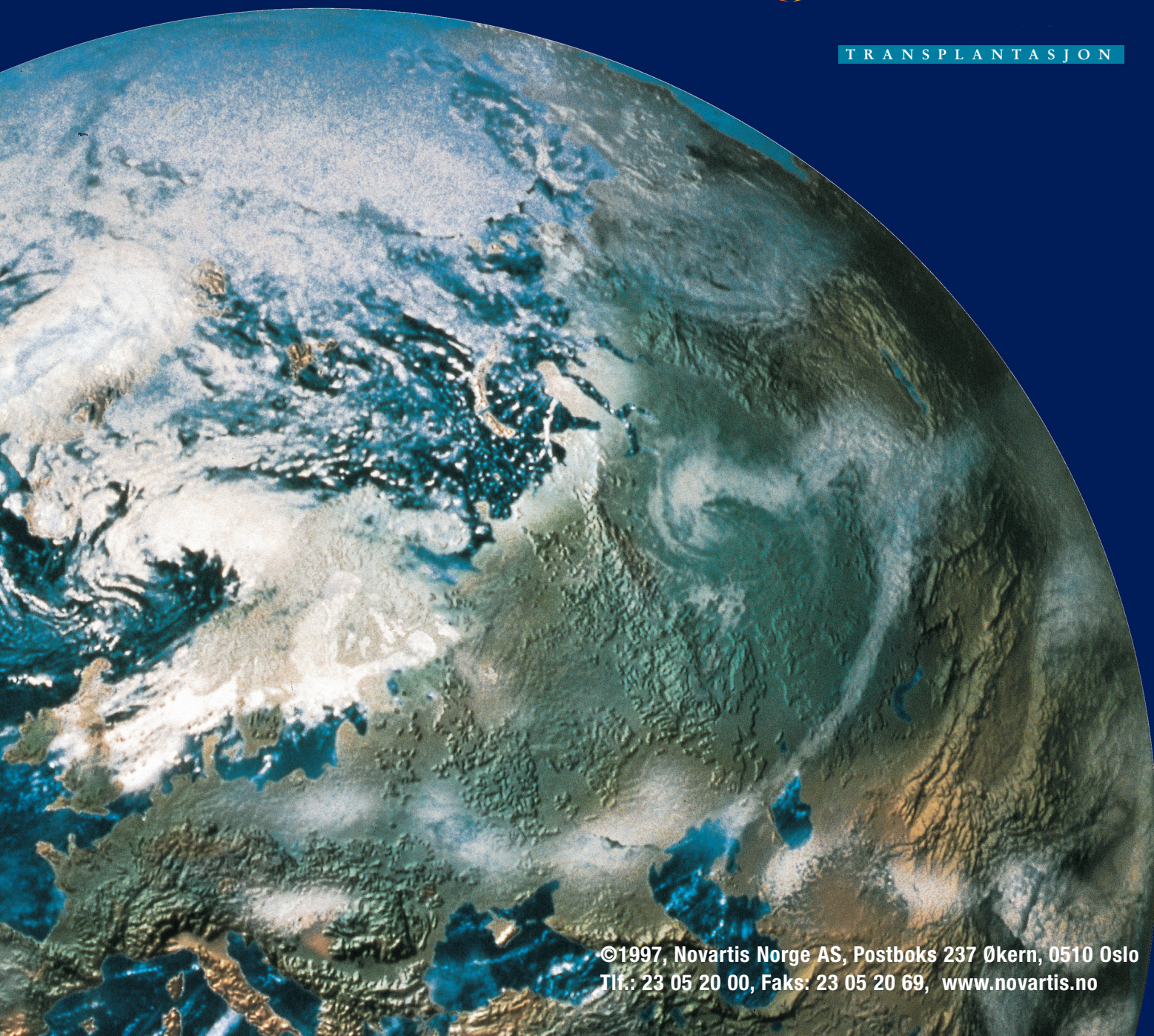
For mer informasjon se www.slk.no



Partners. For life.

 **NOVARTIS**

TRANSPLANTASJON



©1997, Novartis Norge AS, Postboks 237 Økern, 0510 Oslo
Tlf.: 23 05 20 00, Faks: 23 05 20 69, www.novartis.no