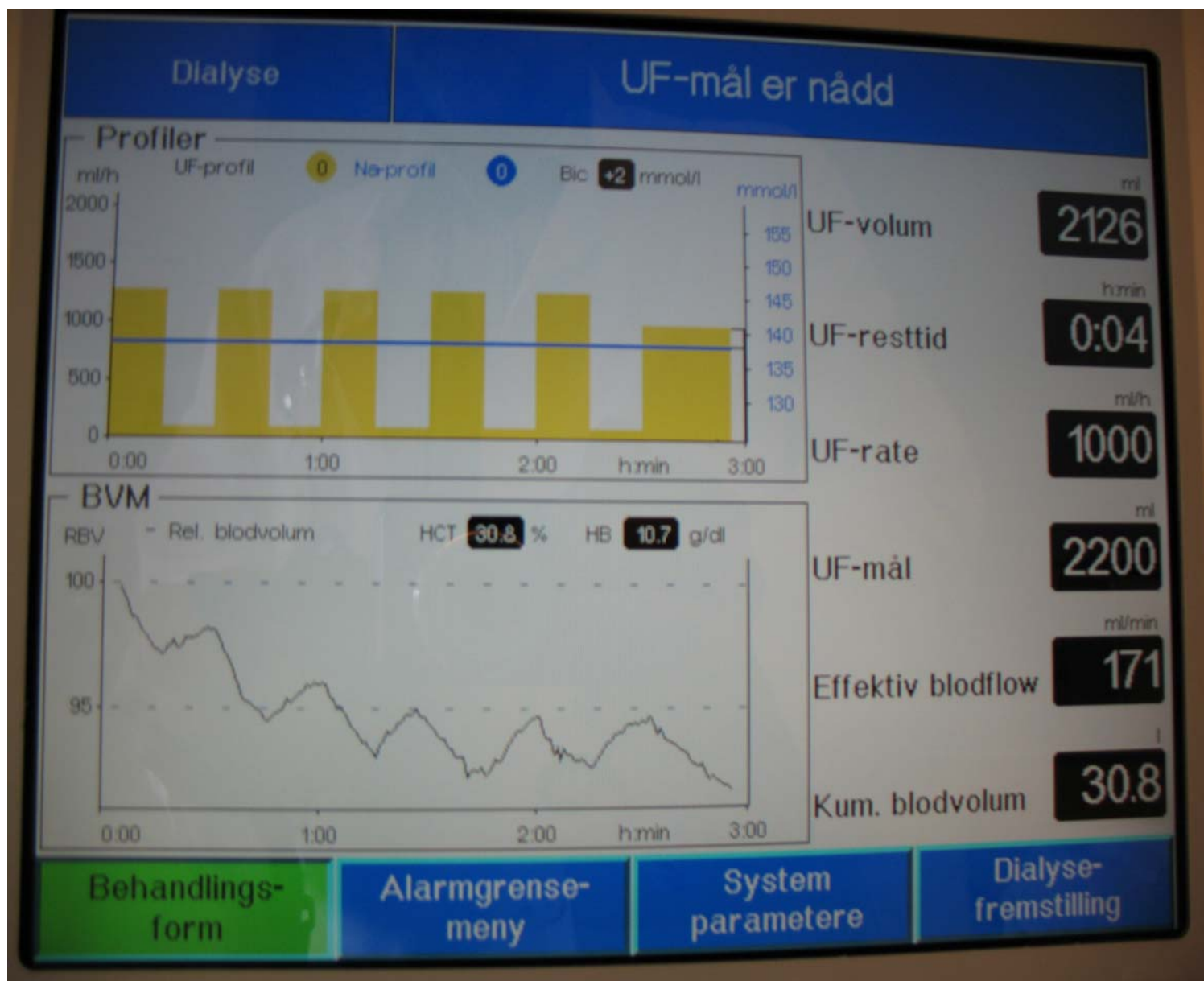


Nefrologisk Forum

Årgang 14, nr. 2

Oktober 2008

Haukeland Universitetssykehus
Profilering av Bergensgruppen

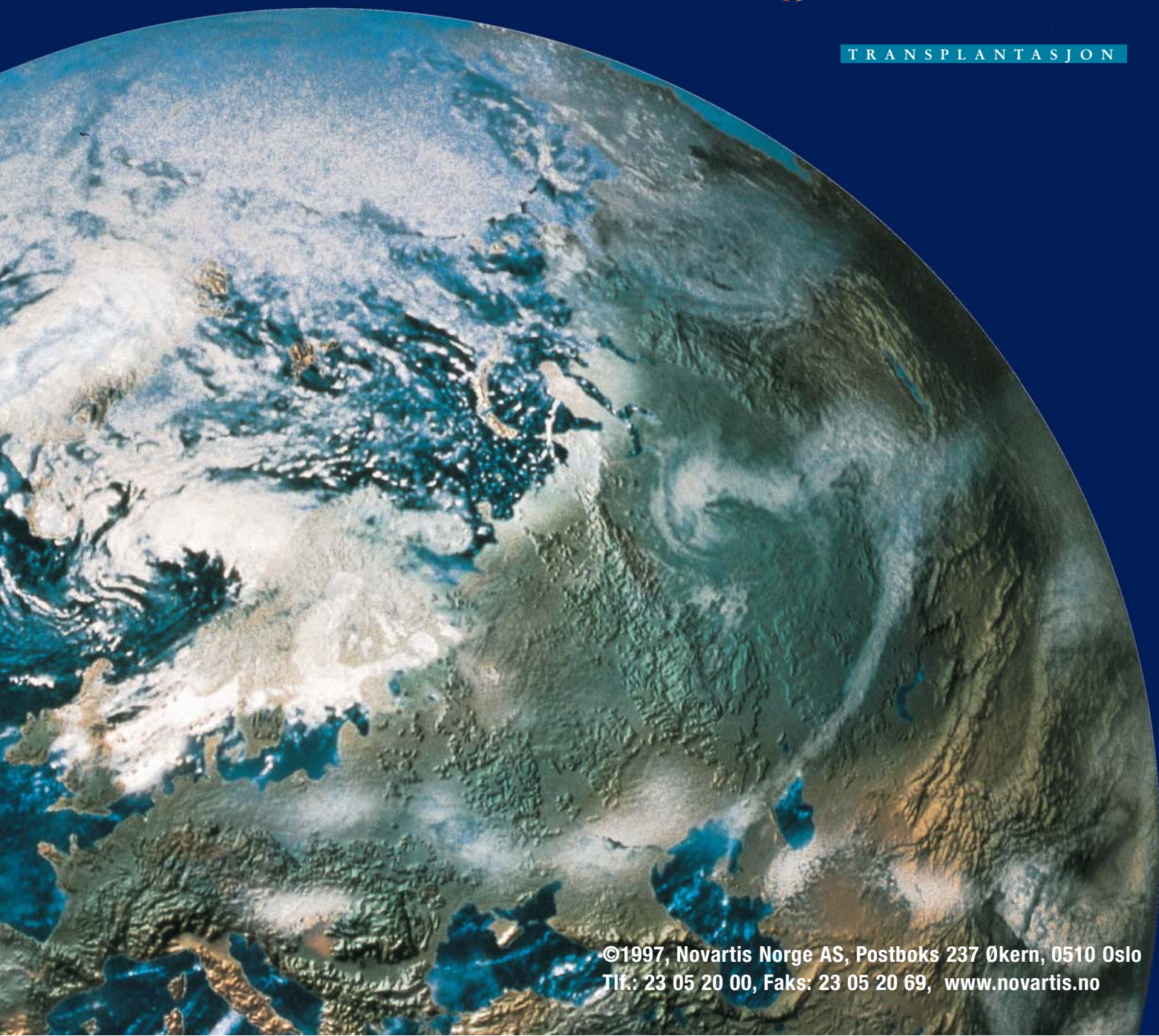




Partners. For life.

 **NOVARTIS**

TRANSPLANTASJON



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

Innhold

Redaktørens spalte	3
Formannsnytt.....	4
En status rapport fra nyreseksjonen, HUS, v/Einar Svarstad.....	5
Nitrogen oxyd (NO) og nyrearteriestenose v/Bjarne M. Iversen, Frank Helle, Michael Hultstrøm og Trude Skogstrand.....	6
Langtids pasientoverlevelse ved IgA nefropati v/Rune Bjørneklett.....	9
Preeklampsi er assosiert med økt risiko for nyresykdom v/Bjørn Egil Vikse.....	11
Intensivnefrologi – ”nytt” fagområde v/Hans Flaatten, Lasse Urheim, Einar Svarstad.....	14
Heterogenitet ved Alport syndrom – nye muligheter for molekylærgenetisk utredning v/Torunn Fiskerstrand og Siren Berland.....	17
Nyrebiopsier hos barn i Norge de siste 20 år v/Camilla Tøndel, Bjørn Egil Vikse, Leif Bostad, Bjarne Magnus Iversen, Einar Svarstad.....	20
Fabrys sykdom – hva er nytt? v/Einar Svarstad og Camilla Tøndel.....	20
Preliminært program for Kvalitetsdagen torsdag 13. november 2008.....	24
Program for samarbeidsmøtet fredag 14/11-2008.....	26
Preliminært program for kombinert kurs i hemo- og peritoneal dialyse.....	28

Redaksjonen er avsluttet 09.10.08, opplag ca 250 eksemplarer

I redaksjonen

Egil Hagen (redaktør)

Sørlandet Sykehus Arendal

4809 Arendal

e-mail: egil.hagen@sshf.no

Medarbeidere

Lars Westlie

Harald Bergrem

Terje Apeland

Anders Hartmann

Redaktørens spalte

Velkommen til dette nummer av Nefrologisk Forum. Haukeland Universitetssykehus har bidratt med det faglige innhold denne gangen.

Einar Svarstad gir innledningsvis en presentasjon av avdelingen og vi får et innblikk i en mangfoldig virksomhet med en velorganisert og bred klinisk praksis samt en imponerende forskningsinnsats. Bjarne Iversen og medarbeidere presenterer data fra dyreeksperimentelle studier av nyrearteriestenose. Ved blant annet hjelp av å måle intracellulær calcium, nitrogenoksyd og nitrogenoksydhemming belyses en komplisert dynamikk mellom angiotensin II og nitrogenoksydeffekter som igjen har betydning for forståelsen av hypertensjon.

Rune Bjørneklett har gått gjennom data på pasienter 640 pasienter med med IgA nefritt (10 års observasjonstid) og oppsummerer viktige funn. Risiko for død og/eller utvikling av ESRD er i stor grad avhengig av eGFR på diagnosetidspunkt. Proteinuri og hypertensjon er viktige risikofaktorer for pasienter med eGFR > 60 på diagnosetidspunkt.

Bjørn Egil Vikse referer en studie som belyser sammenhengen mellom preeklampsi og risiko for nyresykdom. Deler av denne studien er publisert i New England Journal of Medicine i år, og har også fått betydelig oppmerksomhet i nasjonal presse, Gratulerer!

Flaatten, Urheim og Svarstad tar opp tema intensivnefrologi. Behandling av akutt nyresvikt på intensivavdelinger er vanlig på alle større sykehus og krever nært samarbeid og god kommunikasjon med anestesileger.

Torunn Fiskerstrand og Siren Berland skriver om molekulærgenetikk og Alports syndrom. Alports syndrom viser seg å være en både genotypisk og fenotypisk heterogen gruppe. Det er neppe tvil om at mange med denne sykdommen

er udiagnostisert, eller seiler under feil diagnose. Nye metoder innen molekulærgenetikk gir oss en unik mulighet til å finne genetisk årsak til sykdommen. Det er viktig for oss klinikere å ha sansene åpne for disse metodene slik at vi bedre kan tilrettelegge behandlingen av pasientene. Vi bør også målrettet undersøke om sykdommen foreligger i nær familie.

Camilla Tøndel og medarbeidere oppsummerer erfaringer fra nyrebiopsier hos barn. De understreker viktigheten av gode kliniske opplysninger for å kunne tolke biopsiene riktig.

Einar Svarstad og Camilla Tøndel oppdaterer oss vedrørende Fabrys sykdom. Det viktig å tenke på diagnosen for å stille den. Rett diagnostikk stor betydning for behandlingen.

Det nærmer seg Kvalitetsdag og samarbeidsmøte og jeg håper flest mulig av foreningens medlemmer kan komme. Det er viktig å utveksle erfaringer og det er viktig å bli kjent.

Jeg minner om at det er Ullevåll Universitetssykehus som har det faglige ansvar for neste nummer av Nefrologisk Forum

En fin høst ønskes alle lesere.

Arendal, oktober 2008 Egil Hagen

Formannsnytt

Der er dessverre god vekst i norsk nefrologi. Årsrapporten for 2007 fra Norsk Nefrologiregister forteller oss at 530 nye pasienter har startet kronisk nyreerstattende behandling, drøyt 100 flere enn i 2006, en økning på 15%. Helsedirektoratets rapport om dialyseutviklingen fra desember 2006 anslår 10% (5-15%) økning pr år. Den avflatingen en kunne ane for 2004-2006 viste seg ikke å holde. Ca 60 % av de som starter dialyse ansees som tx kandidater, resten som permanente dialysepasienter.

I mai mottok daværende helseminister Sylvia Brustad en utredning om hvordan transplantasjonsvirksomheten kunne økes gjennom økt organdonasjon. Oppgaven med å tilrettelegge for økt kirurgiske og nefrologisk kapasitet på Rikshospitalet i den forbindelse er gitt til Helse Sør-Øst. Det skal bli spennende å se hvordan dette løses i en tid med stor forandring i den helseregionen.

Økningen i antall pasienter vil angå de aller fleste nyreseksjoner og dialyseavdelinger. Jeg er sikker på at de fleste er opptatt av styrke transplantasjonstilbudet for egne pasienter ved å fokusere på mulig økning av living donor virksomheten. Presentasjoner og diskusjon under Kvalitetsdagen i 2007 antydte betydelig variasjon mellom nyreseksjonene når det gjelder synet på bruk av levende giver, og diskusjonen vil nok fortsette.

Det andre og meget viktige feltet er den økende fokuseringen på sekundærforebyggende behandling hos

pasienter med kjent kronisk nyresykdom. Mer enn noensinne er det viktig å finne de pasientene som kan ha nytte av nefrologisk ekspertise og optimalisere behandlingen. Det får betydning for hvordan nyreseksjonene organiserer seg, spesielt når det gjelder poliklinikk. NNF har i 2008 vært en av 30 fagmedisinske foreninger som i regi av Helsedirektoratet har utviklet fagspesifikke retningslinjer for prioritering for henvisning til nefrolog. Gruppen har bestått av Else Wiik Larsen, Per Tore Lyngdal, Randulf Hardersen, Hans Hallan og undertegnede fra NNF, med Robert Tunestveit som allmennlege og Lars Skår som representant for Landsforeningen for Nyrepasienter og Transplanterte. Prioriteringsforslagene er ment som veiledning for den som vurderer henvisningene ved de forskjellige sykehus og skal ut på bred høring før implementering.

Foreningens Kvalitetsdag er torsdag 13. november med Ullevål som vertskap. Årsmøtet følger etter det faglige programmet, og kvelden toppes med den tradisjonelle lutefiskmiddagen. Samarbeidsmøtet på Rikshospitalet er fredag 14. november. Jeg håper alle som har mulighet kommer på disse to viktige dagene.

Til slutt, mens mørket siger på utover høsten, en takk til Anne Kristine Fagereng og Markus Rumpsfeld m/flere for et spennende, vellykket og midnattsollyst møte i Tromsø i juni.

På gjensyn 13. og 14. november i Oslo.

Harald Bergrem

En status rapport fra nyreseksjonen, HUS

Einar Svarstad

Legeressurser

Avdelingen har seks overleger, en professor med hovedstilling på UiB, to spesialistkandidater og 1-2 assistentleger i rotasjon. Vaktordningen er 7-delt, og pt. inngår begge B gren legene i denne ordningen. En av overlegene er i gang med spesialisering i intensivmedisin, og inngår i fremtidige planer om ny organisering av intensivtjenestene (se innlegg om Intensivnefrologi).

Noen særtrekk ved den kliniske virksomheten

Avdelingen er organisert med dialyseavdeling (24 enheter), sengepost (22 senger), poliklinikk/dagenhet og PD-enhet, sistnevnte er organisert med 2-3 deltidssykepleier stillinger med formell tilknytning til både sengepost, dialyseavdeling og poliklinikk

Dialyse: Nokså overraskende har vi nå i snart 3 år ikke sett noen økning i antall pasienter med kronisk dialyse. Dette kan selvsagt være tilfeldig, men andre faktorer kan ha betydning (predialytiske transplantasjoner, lokale demografiske forhold, lokal dialyse-policy). Vi opprettholder en nokså uendret stor akutt-dialyse aktivitet, og vakthavende nefrolog har daglige dialysemøter med intensivlegene (se innlegg om Intensivnefrologi). PD-kateter legges elektivt i et utmerket samarbeid med én kirurg ved Haraldsplass Diakonale sykehus. Som så mange andre, sliter vi med å øke penetrasjonen av PD.

Prosedyrer: 2-3 av nefrologene gjør alle nyrebiopsiene selv (ca 70 biopsier årlig), også på transplanterte pasienter som er "sluppet" fra Rikshospitalet. Innleggelse av dialysekateter (også akutt-kateter) gjøres nå nesten alltid av "kateterteamet" ved Intensivavdelingen, nefrologene får altså mindre og mindre trening i kateterinnleggelser.

Ultralyd: Vi disponerer eget ultralydapparat/rom ved poliklinikken, og har dermed alltid tilgang til ultralyd ved polikliniske konsultasjoner, undersøkelse av inneliggende pasienter, og i undervisningen av medisinske studenter.

Poliklinikk: Vi har flere dedikerte "nefro-sykepleiere" som gjør oss i stand til å effektivisere driften. Eksempler på dette er delegerte program for recipient- og donorutredninger, "epo-klinikk", "Fabry-klinikk", iohexol-GFR.

Utdanningsprogram Tanzania: Etter initiativ fra Bjarne M. Iversen i et samarbeidsprosjekt med Senter for internasjonal helse har vi nå i gang opplæringsprogram for den andre utdanningskandidaten i nefrologi fra Tanzania, og etter planen startes opp den første dialyseavdelingen i Dar-es-Salam i 2009, med støtte av dialysesykepleiere og lege fra vår avdeling.

Fagutvikling og forskning

Ved avdelingen drives eksperimentell og klinisk forskning, og det er en stor utfordring å gjøre skottene mindre vanntette.

Renal Research Group: Gruppen består av fysiologer, stipendiater og klinikere og ledes av Bjarne M. Iversen (se innlegg om NO forskningen), med samarbeidspartnere i Frankrike og USA. I tillegg til den eksperimentelle delen, er registerforskningen de senere år blitt helt sentral, med mange samarbeidspartnere. Ved HUS tydeliggjøres dette ved "Locus for Registerforskning", og et fruktbart samarbeid er etablert mellom HUS og St Olavs Hospital. Rykende ferske eksempler fra denne forskningen kan dere lese i innleggene fra Bjørn Egil Vikse, Rune Bjørneklett og Camilla Tøndel.

Klinisk forskning forøvrig: Flere kliniske tema og prosjekter har vært og er i fokus det siste året. Dialysepasientene våre har mange alvorlige sykdommer med store

utfordringer i diagnostikk og behandling. Således har vi i Tidsskriftet i år presentert problemstillinger knyttet til hyperfosfatemi (kalsifylaksi), og i nær fremtid kommer presentasjoner av Nefrogen systemisk fibrose og en oversikt over et viktig, men nokså lite erkjent kapittel for de fleste av oss, nemlig kognitiv dysfunksjon hos dialysepasienter. Vi er med i den nederlandske CONTRAST-studien (ca 800 pasienter) som sammenlikner HD og HDF mot risiko for kardiovaskulære hendelser i en tre års periode ved kronisk dialyse,

studien avsluttes våren 2009. Ved HUS har vi en egen tverrfaglig kompetansegruppe for diagnostikk og behandling av Fabrys sykdom, denne gruppen har tett kontakt med andre "Fabry-sentra" i Europa og USA (se innlegg ved undertegnede). Vi har tett samarbeid med Avdeling for Medisinsk Genetikk som benytter nye avanserte genetiske undersøkelsesmetoder i utredning av flere familier med varianter av Alport syndrom (se innlegg ved Torunn Fiskerstrand og medarbeidere) og andre arvelige nyresykdommer

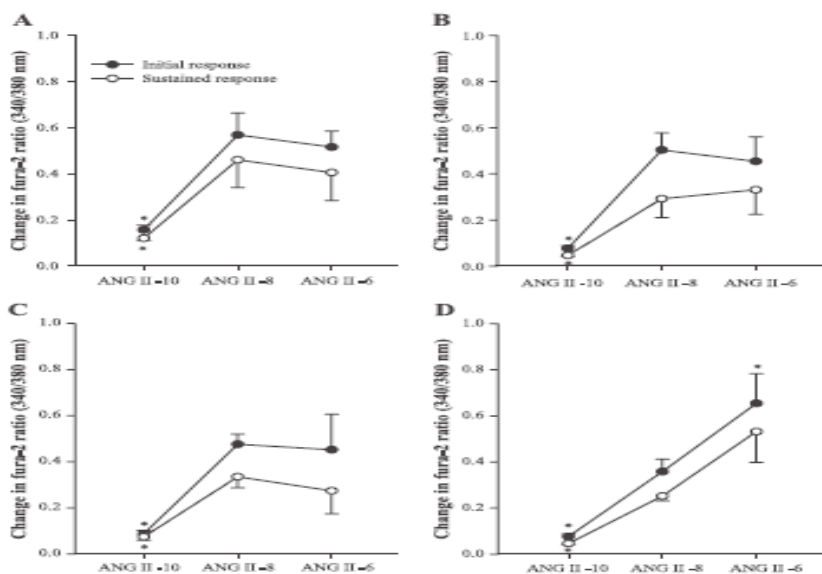
Nitrogen oxyd (NO) og nyrearteriestenose

Bjarne M. Iversen, Frank Helle, Michael Hultstrøm og Trude Skogstrand

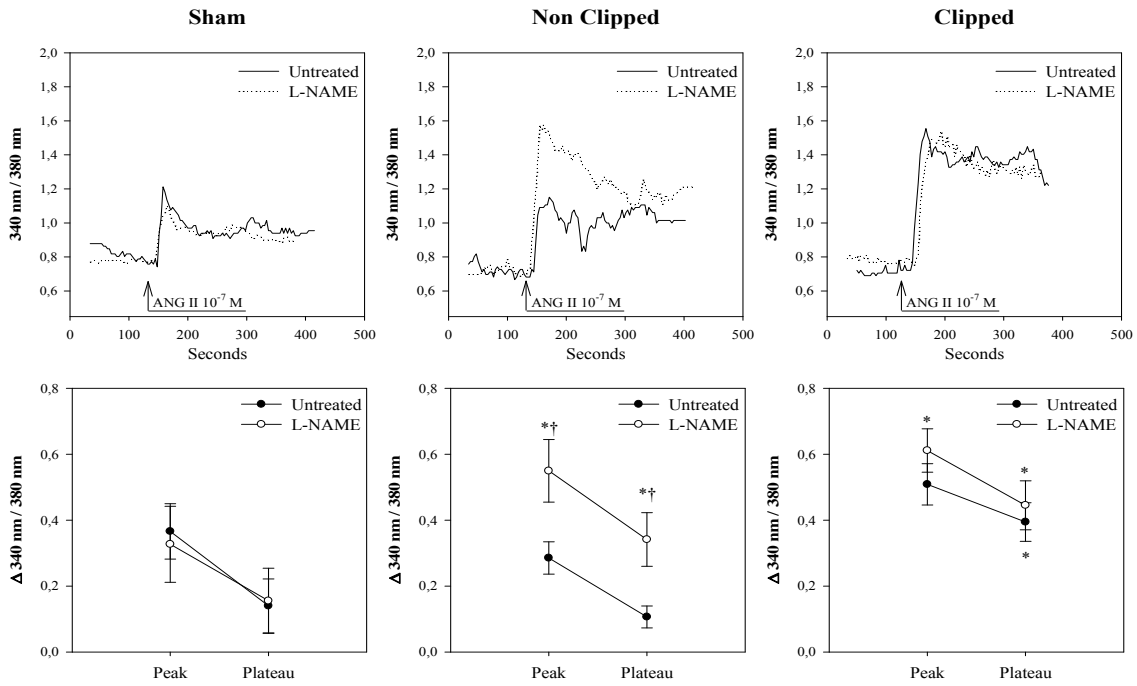
Ved nyrearteriestenose er den ikke stenoserte nyren (ISN) perfundert med et høyt trykk og høy total blodgjennomstrømming mens den stenoserte nyren (SN) har lavt perfusjonstrykk og lav blodgjennomstrømming på grunn av stenosen. Motstandskarene som hovedsakelig er afferente arterioler (AA), er kontrahert i ISN mens de er dilatert i SN [1, 2].

Når AA stimuleres med angiotensin II (ANG II), utløser dette karkonstriksjon og økning av intracellulært kalsium som vist i Fig 1

[3]. A og B er respons fra kontroll dyr, mens C viser respons fra AA i ISN. Fig 1 D viser derimot at det ikke er noen metningsrespons fra AA i SN, noe som kan tyde på mangel av en aktiv antagonist til ANG II. Dette kan tenkes å være prostaglandiner eller NO. Vi har tidligere vist at indomethacin ikke endrer kalsium responsen etter ANG II stimulering [4], mens som vist i Fig 2, øker NO hemming (L-NAME) kalsium responsen i betydelig grad i AA fra ISN, mens NO hemming har liten effekt i AA fra SN (angitt som clipped og non-clipped i figuren)

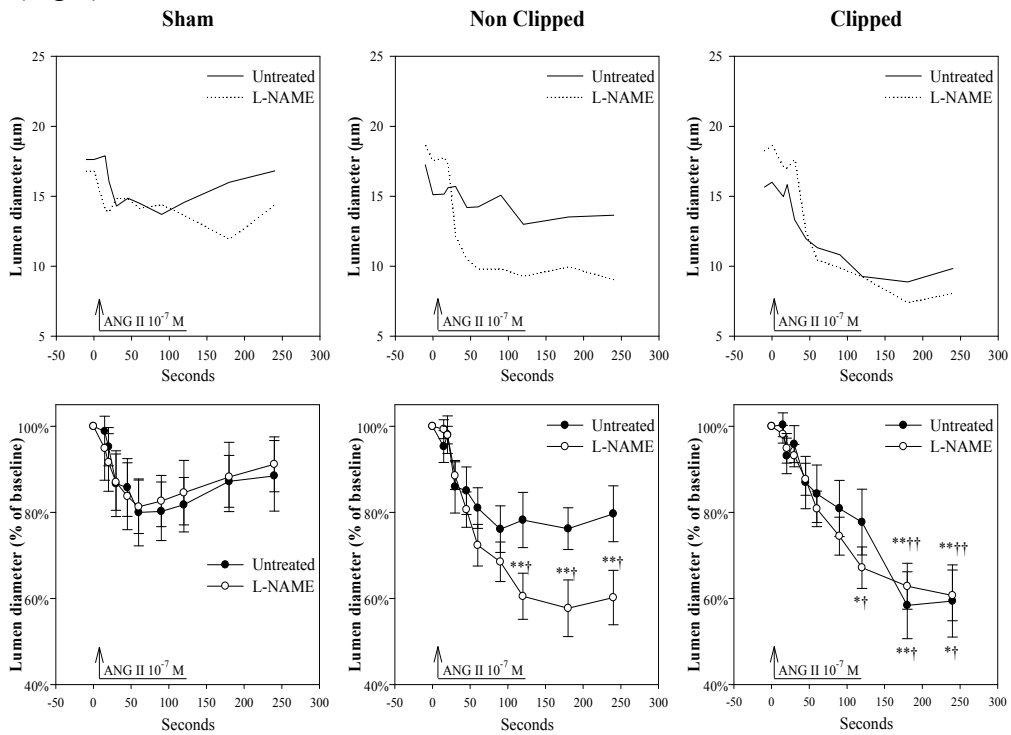


Figur 1

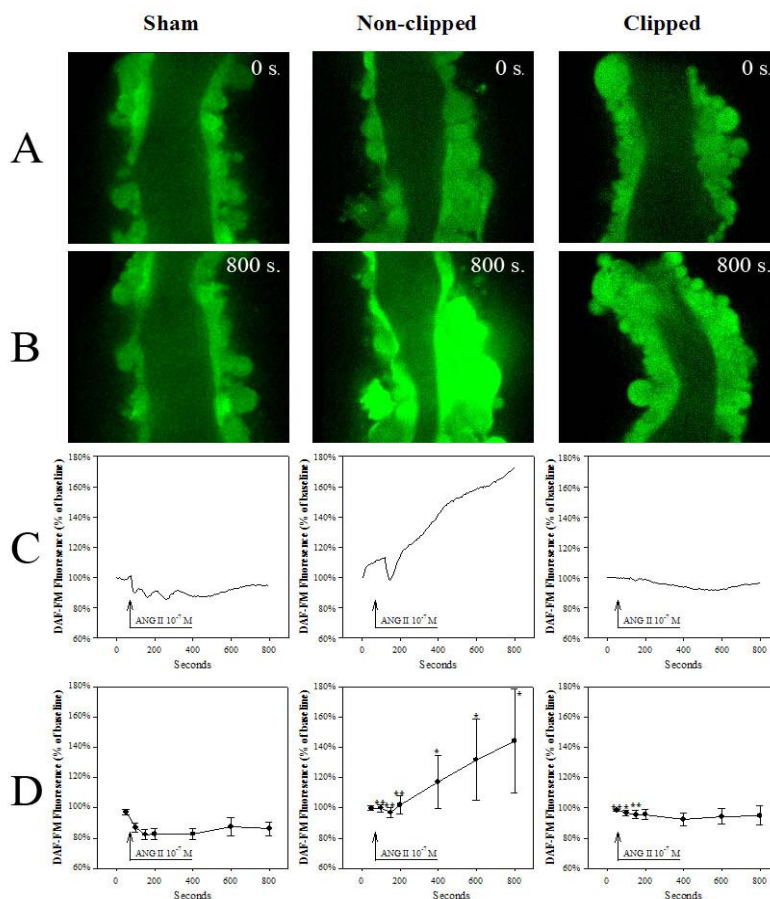


Figur 2

Ved måling av kontraksjonsevnen til AA finner vi at L-NAME øker kontraksjons evnen etter stimulering med ANG II i AA fra ISN (non-clipped kidney), men ikke i SN nyre (clipped kidney) (Fig 3)



Figur 3.



Figur 4.

I Fig 4 har vi målt NO frigjøring ved hjelp av fluorescens (DAF2) og finner in betydelig oppregulering av NO frigjøring under ANG II stimulering i AA fra ISN (non-clipped kidney), mens det er ingen frigjøring fra AA i SN (clipped kidney) og kontroller.

Denne studien er fulgt opp med målinger av gen-uttrykket for endotelialt nitrogen oxyd syntetase (eNOS). Denne er normal i alle tre grupper, men proteinmengden for dette enzymet er nedregulert i AA fra SN. Dette er forenlig med den økt kontraksjonsevnen i AA i SN. En rekke aminosyre transportere og enzymer er involvert i kontrollen av NO produksjon og frigjøring. Kationiske aminosyre transportere (CAT1 og 2) er oppregulert og tyder på en økt intracellulær transport av L-arginine i AA fra ISN og SN og preliminare studier tyder på at dette er en systemeffekt av angiotensin II. Asymmetrisk dimethylarginine (ADMA) er en hemmer av eNOS og blir hydrolysert, transportert og tatt opp av CAT1 og 2.

ADMA blir utskilt i nyrene og metabolisert av dimethylarginine dimethylaminohydrolases (DDAH). I tillegg blir L-arginine spaltet av flere arginase til ornitin og urea. Vi våre studier finner vi at Arginase 2 er oppregulert i begge nyrene, mens DDAH er nedregulert i AA fra ISN, noe som skulle føre til mindre hemming av NO frigjøring og delvis kan forklare våre funn. Preliminære funn tyder på at effektene er mediert gjennom ANG II (AT1) reseptoren i og med at losartan hemmer disse endringene.

Konklusjon: Samspillet mellom ANG II og NO er meget komplisert og involverer en rekke proteiner som kan være potensielle kandidater for spesifikke

hemmere i framtiden og dermed gi mulighet for nye behandlingsprinsipper.

1. Iversen, B.M., et al., *Autoregulation of renal blood flow in two-kidney, one-clip hypertensive rats*. Am J Physiol, 1986. **251**(2 Pt 2): p. F245-50.
2. Iversen, B.M., L. Morkrid, and J. Ofstad, *Afferent arteriolar diameter in DOCA-salt and two-kidney one-clip hypertensive rats*. Am J Physiol, 1983. **245**(6): p. F755-62.
3. Iversen, B.M. and W.J. Arendshorst, *ANG II and vasopressin stimulate calcium entry in dispersed smooth muscle cells of preglomerular arterioles*. Am J Physiol, 1998. **274**(3 Pt 2): p. F498-508.
4. Helle, F., O.B. Vagnes, and B.M. Iversen, *Angiotensin II-induced calcium signaling in the afferent arteriole from rats with two-kidney, one-clip hypertension*. Am J Physiol Renal Physiol, 2006. **291**(1): p. F140-7.

Langtids pasientoverlevelse ved IgA nefropati

Rune Bjørneklett

IgA nefropati er den vanligste primære glomerulære sykdom, og tilstanden er assosiert med betydelig risiko for utvikling av ESRD og behov for nyreerstattende behandling. Det er publisert mye om prognose og forskjellige prognostiske faktorer for utvikling av ESRD ved tilstanden. Hvorvidt IgA nefropati er assosiert med økt dødelighet finnes det lite/ikke data om. Hovedformålet med studien var å avklare dette spørsmålet.

Metode

Vi identifiserte pas med IgA nefropati i Nyrebiopsiregisteret. Vi hentet også ut forskjellige kliniske data som eGFR, proteinuri, blodtrykk, s-albumin og alder fra registeret. Data om utvikling av hhv. ESRD (definert som oppstart av nyreerstattende behandling (RRT)) og overlevelse ble hentet ut fra Nefrologiregisteret og Folkeregisteret. Observasjonsperioden ble definert som perioden mellom nyrebiopsi og utgangen av 2007 eller tidspunkt for død, avhengig av hva som inntraff først. For å avklare betydningen av ESRD for dødelighet ble observasjonsperioden videre delt i to, hhv. perioden før og etter ESRD. Standardisert mortalitetsrate ble kalkulert ved å dele antall observert dødsfall med antall

forventede dødsfall. Antall forventede dødsfall ble beregnet basert på Statistisk sentralbyrås tall for dødsrisiko i den norske befolkning etter kjønn og alder i 5 års kohorter.

Resultater

640 pasienter over 18 år ble identifisert og inkludert i studien. Gjennomsnittsalder var 38.9 ± 16 år, 74 % var menn, eGFR 67 ± 30 ml/min, u-protein 2.2 ± 2.9 gram/døgn, s-albumin 38 ± 7 gram/l og blodtrykk $137 \pm 22 / 84 \pm 13$ mmHg. Gjennomsnittlig observasjonstid var 10 år (range 2-19 år), totalt 6378 person år.

ESRD: I alt 132 pasienter (21 %) utviklet ESRD, 109 av disse hadde blitt transplantert, hvorav 26 predialytisk. Gjennomsnittlig årlig insidens av ESRD var 2.3/100 person år. Dette gir en ukorrigert standardisert insidensrate for ESRD på hele 230!

Mortalitet: 71 pasienter (11 %) døde i observasjonsperioden, hvorav 41 (6 %) før oppstart av RRT. Av de transplanterte døde 14 (13 %) og av de som kun hadde fått dialyse døde 16 pasienter (70 %).

Dødsinsidensen var 1.1/100 person år. Standardisert mortalitetsrate (SMR) med absolutte tall og 95 % CI for hele kohorten

samt for diverse subgrupper er gjengitt i tabellen

	Antall	Obs døde	Forventede døde	SMR	95 % CI
Alle	640	71	36,26	1,96	1,50 – 2,42
eGFR > 45 ml/min	462	14	16,63	0,84	0,40 – 1,28
eGFR < 45 ml/min	161	25	13,80	1,81	1,10 – 2,52
Pre ESRD	640	41	30,75	1,33	0,92 – 1,74
Pre ESRD eGFR < 45 ml/min	161	25	13,80	1,81	1,10 – 2,52
Post ESRD	131	30	5,51	5,44	3,49 – 7,39
Post ESRD dialyse alene	22	16	1,36	11,8	5,0 – 17,6
Post ESRD tx	119	14	4,14	3,38	1,6 – 5,2

Så vel eGFR, proteinuri, blodtrykk, s-albumin og alder var statistisk signifikant (på < 0.001 nivå) assosiert med risiko for ESRD og død. Betydning av eGFR ved biopsi og senere risiko for ESRD illustreres ved at kun 6 % av personer med eGFR > 60 utviklet ESRD mens 22 % av de med eGFR mellom 45 – 60 og 53 % av de med eGFR < 45 gjorde det.

Betydningen av tilleggsinformasjon om grad av proteinuri og blodtrykk er størst i gruppen med eGFR > 60, noe som kan illustreres ved at ingen av de 112 med alder < 40 år, normalt blodtrykk og proteinuri < 1 gram/døgn senere utviklet ESRD.

Diskusjon

Hovedkonklusjonen er altså at dødsrisikoen er doblet hos pasienter med IgA nefropati sammenlignet med normalbefolkningen. Det er imidlertid viktig å bemerke at dødsrisikoen ikke er økt hos det flertall av pasientene (72 %) som hadde eGFR > 45 ml/min på biopsitidspunkt. Overdødeligheten observeres først og fremst etter oppstart av RRT, men sees også predialytisk hos gruppen med lavest eGFR på diagnosetidspunkt. Det er stor forskjell i dødsrisiko mellom de transplanterte og de kun dialysebehandlede, men dette skyldes trolig først og fremst seleksjon av de friskeste til tx.

Det kan synes overraskende at det ikke observeres noen overdødelighet i de store

gruppene av pasienter med CKD i stadium 3/2/1. En svakhet ved studien er at observasjonstiden er for kort. Det er teoretisk mulig at mange med tilsynelatende svært god prognose etter drøyt 10 års observasjon kommer vesentlig dårligere ut etter ytterligere noen ti års observasjonstid.

I forhold til risiko for ESRD er våre funn svært sammenfallende med det som er rapportert tidligere. En stor metaanalyse angir 10 års risiko for ESRD til 20 %, altså nærmest identisk med vårt funn. En viktig observasjon i vår studie er at risikoen for ESRD i så stor grad avhenger av eGFR på diagnosetidspunkt. Det er en stor utfordring å identifisere pasienter med eGFR > 60 ml/min på biopsitidspunkt som senere utvikler ESRD, bl.a. med tanke på målrettet immunosuppressiv behandling. Det kan synes rart at en enkelt eGFR allerede på diagnosetidspunktet har så stor prognostisk styrke. Min teori er at biologisk starttidspunkt for sykdom og diagnose (biopsi) for de fleste pasienter ligger tildels langt fra hverandre i tid, og at de fleste på biologisk starttidspunkt for sykdom har normal eGFR. Slik forstått vil selvsagt en redusert eGFR ved biopsi nærmest være en dokumentasjon av et ugunstig sykdomsforløp. En normal eGFR på biopsitidspunkt vil enten bety benign prognose eller kort tid mellom biologisk og diagnostisk sykdomsdebut. Grad av proteinuri og blodtrykk vil i disse tilfellene klart være til prognostisk hjelp. Enkle,

trygge og rimelige tiltak som effektiv antihypertensiv behandling inkludert ACE-hemmere og/eller ARB's har her trolig en sentral plass.

Konklusjon

Dødsrisikoen er doblet hos pasienter med IgA nefropati sammenlignet med normalbefolkningen, og er størst hos gruppen med lavest eGFR på

diagnosetidspunkt og etter oppstart av RRT. Risiko for ESRD avhenger i stor grad av eGFR på diagnosetidspunkt; jo lavere eGFR desto større sjanse hadde pasienten for å utvikle ESRD. Det er en utfordring å identifisere og starte adekvat behandling av de pasienter som har eGFR > 60 og samtidig proteinuri > 1 g/d og hypertensjon

Preeklampsi er assosiert med økt risiko for nyresykdom

Bjørn Egil Vikse

Bakgrunn

Tidligere studier har vist at kvinner som har hatt preeklampsi har økt risiko for hjerte-kar sykdom¹. En studie fra HUNT-materialet viste at høyt blodtrykk er en viktig prediktor for preeklampsi i senere svangerskap² og andre studier har vist at kvinner som har hatt preeklampsi har mer hypertensjon, overvekt, metabolisk syndrom og endotel dysfunksjon enn kvinner som ikke har hatt preeklampsi. To mindre studier har også vist at 20-40 % av kvinner som har hatt preeklampsi har mikroalbuminuri cirka 5 år senere, i motsetning til kun 2 % av kvinner som ikke hadde preeklampsi^{3,4}. For to år siden publiserte vi en studie i JASN som viste at preeklampsi var en viktig risikofaktor for senere å få utført en nyrebiopsi, preeklampsi var omtrent like sterk risikofaktor for de ulike diagnosene ved nyrebiopsi⁵.

Preeklampsi og nyresvikt – publisert i NEJM

Ved å koble data fra Medisinsk Fødselsregister, Norsk Nefrologiregister og Dødsårsaksregisteret, ønsket vi å undersøke om preeklampsi også var risikofaktor for utvikling av terminal nyresvikt (ESRD)⁶. Vi inkluderte alle kvinner som fødte sitt første barn i Norge mellom 1967 og 1991 og fulgte disse kvinnene opp med tanke på utvikling av

ESRD. Totalt inkluderte vi da 570.000 kvinner hvorav 477 utviklet ESRD etter en gjennomsnittlig oppfølgingstid på 17 år. Etter 38 års oppfølging hadde 0,17 % av alle kvinner utviklet ESRD.

Blant kvinner som hadde vært gravide minst en gang, var preeklampsi i det første svangerskapet assosiert med en relativ risiko (RR) på 4,7 (95 % konfidensintervall 3,6-6,1). Blant kvinner som hadde vært gravide minst to ganger, var preeklampsi i det første svangerskapet assosiert med en RR på 3,2 (2,2-4,9), preeklampsi i det andre svangerskapet var assosiert med en RR på 6,7 (4,3-10,6) og preeklampsi i begge svangerskapene var assosiert med en RR på 6,4 (3,0-13,5). Blant kvinner som hadde vært gravide minst tre ganger, var preeklampsi i et svangerskap assosiert med en RR på 6,3 (4,1-9,9) og preeklampsi i to eller flere svangerskap var assosiert med en RR 15,5 (7,8-30,8). Kvinner som fødte barn med lav fødselsvekt eller kort svangerskapsvarighet hadde høyere risiko for ESRD. Resultatene var relativt uendrete selv etter justering for svangerskaps-relaterte faktorer og eksklusjon av kvinner som hadde nyresykdom, revmatisk sykdom, essensiell hypertensjon og diabetes mellitus før svangerskapet.

Konklusjon og videre tanker

Preeklampsi virker altså å være sterkt assosiert med senere utvikling av nyresykdom og assosiasjonen virker å være sterkere enn hva som er vist for hjerte-kar sykdom. Det er uklart hvorfor preeklampsi er så sterkt assosiert til nyresykdom men vi har tre hovedteorier som må undersøkes nærmere:

- 1) Risikofaktorer for preeklampsi og nyresykdom er like, for eksempel hypertensjon, overvekt, endotel dysfunksjon etc. Disse vil derfor både gi preeklampsi og nyresykdom.
- 2) Ikke erkjent nyresykdom til stede før svangerskapet forverres av et svangerskap komplisert av hypertensjon og kvinnene får økt risiko for senere nyresykdom. Det er godt mulig at nyresykdommen ofte ikke erkjennes før mange år senere. Det er for eksempel vist at 5 % av antatt nyrefriske har IgA nedslag i glomeruli⁷ og det er nok en glidende overgang mot mer uttalt nyresykdom.
- 3) Preeklampsi kan direkte forårsake varig nyreskade. For eksempel er den glomerulær endoteliose omfattende ved preeklampsi og det er godt mulig at denne gir vedvarende arrforandringer. At så mange som 20-40 % av kvinner med preeklampsi har mikroalbuminuri senere støtter en slik teori.

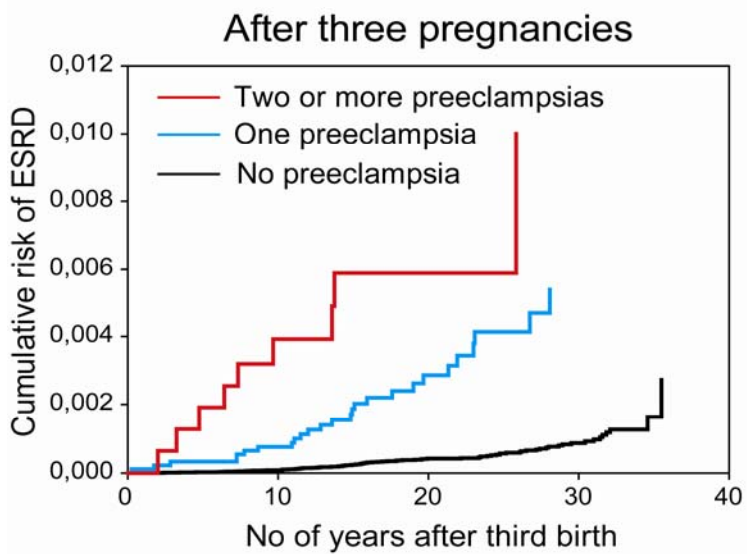
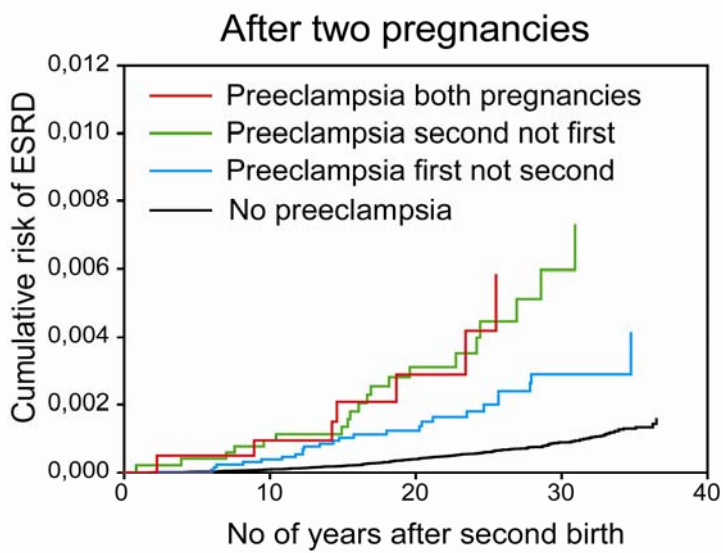
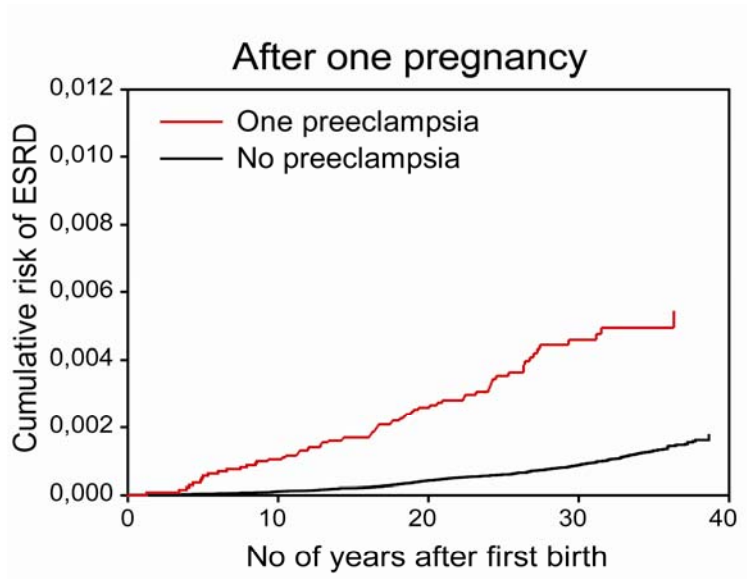
Vi er i gang med planlegging av videre studier for å kartlegge assosiasjoner mellom svangerskapsrelaterte faktorer og nyresykdom nærmere. Vi skal også gjøre oppfølgningsstudier av kvinner som har hatt preeklampsi for å forsøke å kartlegge mekanismene videre.

På bakgrunn av vår studie og andre studier som har vist økt risiko for hjerte-karsykdom hos kvinner med preeklampsi, samt at kvinner som har hatt preeklampsi har økte risikofaktorer for hjerte-karsykdom senere, har vi valgt å anbefale at kvinner som har hatt preeklampsi har

oppfølging hos fastlegen sin med tanke på intervensjon for overvekt, røyking, blodtrykk og dyslipidemi. Det er et langt tidsvindu mellom preeklampsi og klinisk sykdom og kun mindre intervensjoner vil kunne gi betydelig forebyggende gevinst. Ingen studier har imidlertid studert om en slik kontroll vil være regningsssvarende.

Referanser

1. Irgens HU, Reisaeter L, Irgens LM, Lie RT. Long term mortality of mothers and fathers after pre-eclampsia: population based cohort study. *BMJ* 2001;323(7323):1213-7.
2. Magnussen EB, Vatten LJ, Lund-Nilsen TI, Salvesen KA, Davey Smith G, Romundstad PR. Prepregnancy cardiovascular risk factors as predictors of pre-eclampsia: population based cohort study. *Bmj* 2007;335(7627):978.
3. Bar J, Kaplan B, Wittenberg C, et al. Microalbuminuria after pregnancy complicated by pre-eclampsia. *Nephrol Dial Transplant* 1999;14(5):1129-32.
4. Nisell H, Lintu H, Lunell NO, Mollerstrom G, Pettersson E. Blood pressure and renal function seven years after pregnancy complicated by hypertension. *Br J Obstet Gynaecol* 1995;102(11):876-81.
5. Vikse BE, Irgens LM, Bostad L, Iversen BM. Adverse perinatal outcome and later kidney biopsy in the mother. *J Am Soc Nephrol* 2006;17(3):837-45.
6. Vikse BE, Irgens LM, Leivestad T, Skjaerven R, Iversen BM. Preeclampsia and the risk of end-stage renal disease. *N Engl J Med* 2008;359(8):800-9.
7. Waldherr R, Rambauser M, Duncker WD, Ritz E. Frequency of mesangial IgA deposits in a non-selected autopsy series. *Nephrol Dial Transplant* 1989;4(11):943-6.



Intensivnefrologi – ”nytt” fagområde

Hans Flaatten¹, Lasse Urheim², Einar Svarstad²

¹Intensivmedisinsk seksjon, Kirurgisk serviceklinikk, ²Medisinsk avdeling, Haukeland Universitetssykehus

Akutt nyresvikt, definisjoner og forekomst

Ved større intensivavdelinger behandles i dag stort sett pasienter med manifest flerorgansvikt. Den vanligste organsvikt ved generelle intensivenheter er akutt respirasjonssvikt, og vanligvis må 80-90 % ha hjelp for å opprettholde oksygenering og ventilasjon. For noen ti-år siden var nyresvikt sjelden å se hos intensivpasienter, men de siste 10-15 år har forekomsten av akutt nyresvikt i forløpet av intensivbehandling økt betydelig. Gode tall på denne økningen kan være vanskelig

å finne, da akutt nyresvikt har hatt mange definisjoner, og de fleste intensivenheter fortsatt er lite presise i sine kriterier for å stille denne diagnosen. Ved den generelle intensivheten på Haukeland Universitetssykehus (HUS) har vi siden år 2000 brukt en standard definisjon av all akutt organsvikt: ”sequential organ failure assessment score” eller SOFA skår (1) hvor også akutt nyresvikt er inkludert. SOFA skår opererer med fem inndelinger hvor 0 er ingen svikt og 4 massiv/total svikt. For akutt nyresvikt er inndelingen som vist i tabell 1.

Tabell 1. Definisjon av SOFA skår.

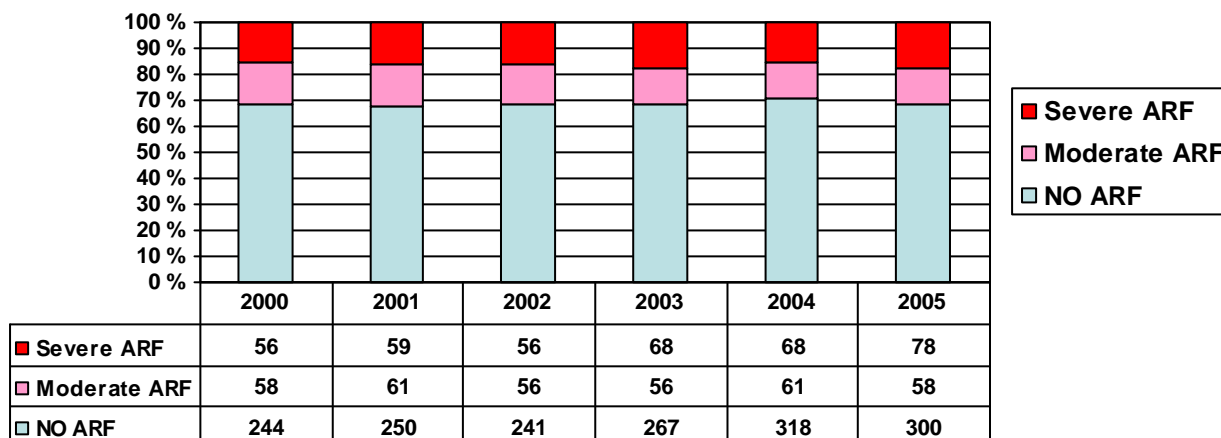
SOFA skår	Kreatinin $\mu\text{mol/l}$	Døgnurin (ml)
0	<110	>1000
1	110 - 170	>1000
2	171 - 300	>1000
3	301 - 440	Eller 200-500
4	>440	Eller < 200

I den senere tid har andre og mer sofistikerte skåringer ved akutt nyresvikt dukket opp, slik som RIFLE kriteriene (2) men disse har ennå ikke fått stor utbredelse i den kliniske hverdag.

Ved å bruke SOFA kriteriene har vi kunnet følge utviklingen av akutt nyresvikt hos våre intensivpasienter. Figur 1 viser

utviklingen over seks år: 2000-2005, og gir et klart inntrykk av omfanget: ca 30 % av våre intensivpasienter har tegn på akutt nyresvikt (ARF), og hos halvparten (ca 15 %) er denne alvorlig = SOFA klasse 3 eller 4.

Figur 1. Antall pasienter behandlet ved Intensivmedisinsk seksjon 2000-2005, og andel pasienter med nyresvikt i henhold til SOFA kriteriene.



Selv om der er behandlet flere pasienter, gir grafen imidlertid ikke noen klare holdepunkter for en økt forekomst av ARF i denne 6-års perioden.

Dialysebehandling

I tillegg til generell intensivmedisinsk støttebehandling trenger som regel pasienter med alvorlig akutt nyresvikt også behandling rettet mot selve nyresvikten. Mortaliteten hos denne pasientgruppen er høy (ca 50 %). Nyreerstattende behandling bør startes tidlig, og dialysedosen bør være tilstrekkelig stor. Entydige kriterier for oppstart av dialyse og behandlingsmål ved ARF er ikke godt definert, i motsetning til indikasjoner og standarder ved kronisk nyresvikt. Man har i økende grad erkjent at dialysebehandling ved (ustabil) akutt nyresvikt ikke kan baseres på de samme kriterier som behandlingen av pasienter med (stabil) kronisk nyresvikt. Det foregår et betydelig internasjonalt arbeid med å utvikle og kvalitetssikre dialysebehandlingen ved ARF (konferer ADQI = Acute Dialysis Quality Initiative) (3).

Nyreerstattende behandling tilbys ved de fleste større intensivenheter i Norge, enten

i form av kontinuerlig hemofiltrasjon (CVVH) eller intermitterende hemodialyse (HD). Metodene har sine fordeler og ulemper, men de fleste vil foretrekke en kontinuerlig teknikk til hemodynamisk ustabile pasienter, eller når det skal trekkes større væskemengder. Ulempen er kontinuerlig antikoagulering og vanskelig pasientmobilisering. Når pasientens tilstand bedres vil de fleste foretrekke intermitterende behandling, ikke minst for å få pasientene mobilisert. Kontrollerte studier har imidlertid ikke med sikkerhet fastslått at den ene metoden gir bedre resultat (overlevelse) enn den andre. Ved vår avdeling har vi god erfaring med at svært mange av pasientene veksler mellom de to modalitetene i de ulike fasene av sykdomsforløpet. Selv om den akutte nyresvikten tilsynelatende går tilbake, er det viktig å være klar over at gjennomgått akutt nyresvikt synes å være en isolert prediktor for død etter utskrivelse fra intensiv (egne observasjoner).

Tabell 2 viser antall akutte dialysebehandlinger ved HUS de siste seks år, summen av HD-seanser inkluderer også pasienter med singelorgan svikt behandlet utenfor intensivavdelingen.

Tabell 2. Antall akutt dialyser ved HUS 2002-2007. CVVH-antallet er CVVH-døgn.

	2002	2003	2004	2005	2006	2007
HD	383	549	497	725	718	704
CVVH	156	195	162	202	331	140

Organisering av behandlingen

Ideelt sett bør disse pasientene behandles av et team som er gode både på generell nyremedisin. Av lett forståelige grunner har de fleste norske nefrologer ikke hatt tilstrekkelig mulighet til å involvere seg i "intensiv-nefrologi" utenom vaktjeneste. Ved HUS har vi i over 15 år nå hatt et tett og godt samarbeid mellom intensivleger og nefrologer, og pasienter med nyoppstått akutt nyresvikt blir regelmessig diskutert i fellesskap før oppstart av nyreerstattende

intensivmedisin (pasientene har vanligvis flerorgansvikt og respiratorbehandles) og

behandling. Vi har valgt å bygge opp CVVH - kompetansen for intensiv leger og sykepleiere, siden dette er "døgnet rundt" behandling, mens vi ved HD bruker ressurser fra dialyseavdelingen. Det ville selvsagt vært en god ting å ha nefrologer som ble formelt skolert i intensivmedisin, eller vice versa, for å ta seg av disse pasientene. Imidlertid er virksomhetens

omfang hos oss ikke stor nok til at det kan forsvares å lage en egen "nefrologisk intensivhet", slik vi ser på noen få veldig store sykehus i Europa og USA. I Norden vet vi ikke om noen sykehus som har organisert intensivvirksomheten på denne måten.

Hvordan skolere personalet?

Det er viktig at både intensivleger, intensivsykepleiere og nefrologer kommer sammen for å diskutere organisering av behandlingen. Ved valg av utstyr er det viktig at personale fra alle "leire" blir involvert i prosessen, og en enhetlig utstyrspark er et utvilsomt gode. I Helse Vest har en nå inngått kontrakter for neste 10 års periode slik at utstyr til RRT harmoniseres i hele RHF, og har således standardisert så vel maskiner til HD og CVVH. Gevinstene ligger både på innkjøpssiden (store volum og gode rabatter) samt på opplæringsiden med økt pasientsikkerhet som et viktig mål. En spesiell utfordring ligger i å engasjere nefrologer i behandlingen av intensivpasienter med akutt nyresvikt. Erkjennelsen av betydningen av økende komorbiditet og kronisk nyresykdom som risikofaktor både før og etter episoder med akutt nyresvikt tilsier at nefrologisk kompetanse bør trekkes mer aktivt inn.

Hos oss har en av nefrologene med ett års erfaring fra anesthesiavdeling (LU), startet opplæring i intensivmedisin i regi av SSAI (den skandinaviske anestesi og intensivforeningen). Nylig har en infeksjonsmedisiner ved HUS gjennomgått tilsvarende utdanning. Foreningen har siden 1998 arrangert toårige kurs for anesthesiologer som ønsker å øke sin kompetanse innefor intensivmedisin. For ikke-anesthesiologer kreves minimum 12 måneders arbeid ved en anesthesiavdeling

for å komme med. Hensikten er at vi på store generelle intensivavdelinger i fremtiden ikke bare ønsker å ha intensivleger med bakgrunn fra anesthesiologien, men også heltids engasjement av leger fra andre fagområder som nefrologi, kardiologi, infeksjonsmedisin etc. Det er da en nødvendig forutsetning at disse faggruppene gjennomgår formell skoling.

Konklusjon

Vi tror et økt engasjement fra nefrologer kan være et viktig bidrag i behandlingen av pasienter med akutt nyresvikt, ikke minst med tanke på videre oppfølging etter intensivoppholdet. Ved HUS er en av nefrologene i gang med formell opplæring i intensivmedisin.

Referanser

1. Vincent JL, Moreno R, Takala J et al. The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. On behalf of the Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med* 1996; 22: 707-10.
2. Abosaif NY, Tolba YA, Heap M et al. The outcome of acute renal failure in the intensive care unit according to RIFLE: model application, sensitivity, and predictability. *Am J Kidney Dis* 2005; 46: 1038-48.
3. Kellum JA, Mehta RL, Ronco C. Acute dialysis quality initiative (ADQI). *Contributions to nephrology* 2001: 258-65.

Heterogenitet ved Alport syndrom – nye muligheter for molekylærgenetisk utredning

Torunn Fiskerstrand og Siren Berland, Senter for medisinsk genetikk og molekylærmedisin

Kombinasjonen hematuri, utvikling av nyresvikt og hørselstap er klassisk for Alport syndrom, og man kjenner dette vanligvis som en X-bundet tilstand hvor det er høy risiko for at gutter skal utvikle ESRD før 40 års alder (>90 %), mens det er mer sjelden at kvinner som er heterozygote for mutasjon utvikler nyresvikt (~20% ved 60-års alder). X-bundet Alport syndrom skyldes mutasjoner i *COL4A5*-genet som koder for en variant av kollagen type 4 ($\alpha 5$ -kjeden)¹. I den glomerulære basalmembranen danner $\alpha 5$ -kjeder et nettverk sammen med $\alpha 3$ - og $\alpha 4$ -kjeder av kollagen type 4. Mutasjoner i genene som koder for de to sistnevnte (*COL4A3* og *COL4A4*) er årsak til autosomal recessiv form for Alport (15% av tilfellene), og i noen tilfeller også autosomal dominant form (~5%)¹. Mutasjoner i *COL4A3*-og *COL4A4*-genene er årsak til et spekter av fenotyper, fra Alport syndrom (recessive og dominante former) til tilstanden tynn basalmembran nefropati (TBMN), med benign hematuri. I noen familier med TBMN er risikoen for å utvikle nyresvikt imidlertid ikke ubetydelig (~20%)², og det histologiske bildet hos disse kan ligne det man ser ved fokal segmental glomerulosclerose. De mutasjonene som forårsaker TBMN hos heterozygote oppfører seg recessivt med tanke på Alport syndrom, slik at homozygoti eller sammensatt heterozygoti for disse mutasjonene i *COL4A3* eller *COL4A4* resulterer i recessivt Alport syndrom. Det er sannsynlig at mutasjon i andre modifierende gener påvirker fenotypen hos de som har mutasjon i *COL4A3*- eller *COL4A4*-genene.

Ved Senter for medisinsk genetikk og molekylærmedisin har vi i samarbeid med nefrologer og barnenefrologer de siste par år utredet 4 familier med mistanke om

Alport syndrom som har annen genetisk årsak til sin sykdom enn mutasjoner i *COL4A5*-genet. I de følgende kasuistikker vil vi belyse den genetiske heterogeniteten ved Alport syndrom samt de diagnostiske muligheter vi nå har for denne sykdommen som følge av utvikling av ny teknologi.

Autosomal recessiv form for Alport syndrom

Indekspersonen er en 7 år gammel gutt med mikroskopisk hematuri fra 1,5 års alder og proteinuri fra omkring 3 års alder, makroskopisk hematuri ved enkelte anledninger. Hans mor, moster og mormor har også hatt mikroskopisk hematuri, og hans mormor utviklet ESRD. X-bundet Alport syndrom ble mistenkt. Nyrebiopsi viste typiske tegn med fortykket og fortykket basalmembran, forenlig med Alport syndrom. Hans yngre bror har samme tilstand. Familieanamnesen støttet i utgangspunktet antakelsen om X-bundet Alport syndrom, hvor mormor enten må ha arvet mutasjonen fra sin symptomfrie mor eller så må den være nyoppstått hos mormor (ca 10-15% av mutasjonene er nyoppståtte). Vi foretok ytterligere familieutredning og fant at mormors far hadde vært utredet for hematuri, samt at to søsken av ham også har/hadde dette. Disse opplysningene svekket hypotesen om at det forelå X-bundet form for Alport syndrom, fordi vi i så fall ville ha forventet at mormors far (som da måtte ha mutasjonen) skulle ha utviklet nyresvikt. Guttenes foreldre er ikke kjent i slekt med hverandre.

De tre kjente genene som kan forårsake Alport syndrom er svært store, og det er dyrt å sekvensere dem. I tillegg er det lav sensitivitet for å oppdage mutasjoner. Vi utførte derfor først koblingsanalyse med genetiske markører (mikrosatelittmarkører) rundt *COL4A5*-genet på X-kromosomet,



ZEMPLAR[®]
(PARICALCITOL)

NYHET!



Zemplar kapsler

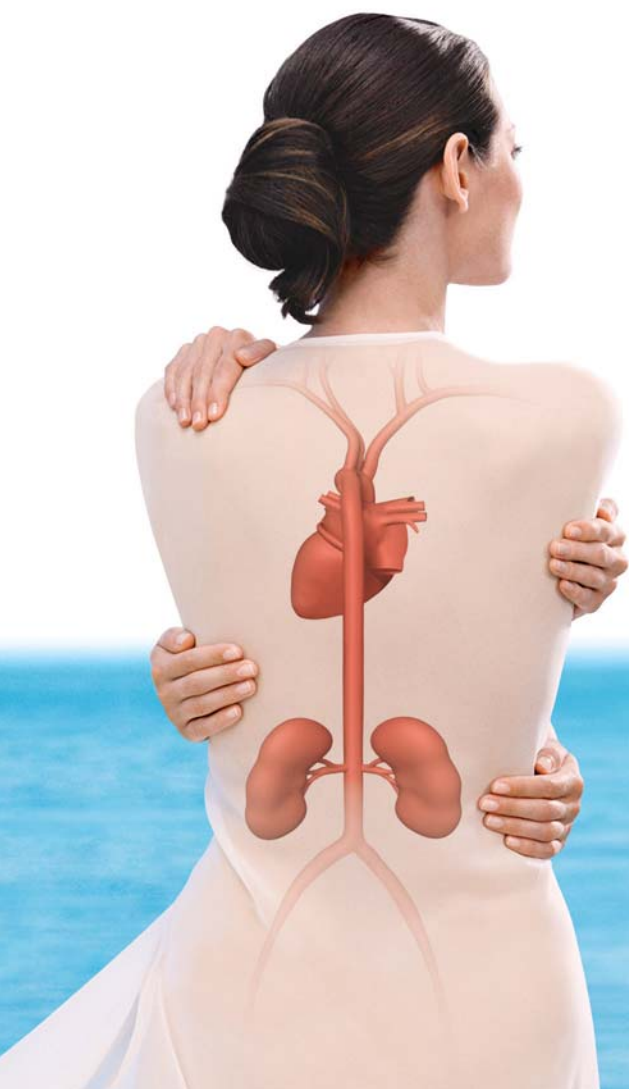
til behandling av sekundær
hyperparatyreoidisme

- **Zemplar** er designet for behandling av SHPT med minimal påvirkning av kalsium og fosfat ¹
- **Zemplar** gir bedre overlevelse vs Calcitriol, uavhengig av kalsium, fosfat og PTH ²
- **Zemplar** har et omfattende studieprogram med bl.a. effekt på LVH (PRIMO I&II) og protei-nuri (VITAL) ³

1. Zemplar SPC

2. Teng et al. *N Engl J Med*. 2003; 349: 446-456. ©2003 Massachusetts Medical Society.

3. www.clinicaltrials.gov, NCT00497146, NCT00616902; Abbott Data on File; Thadhani R, et al. Presented at ASN 2007.



c Zemplar «Abbott» Syntetisk vitamin D-analog.

ATC-nr.: A11C 007

INJEKSJONSVÆSKE, oppløsning 5 µg/ml: 1 ml inneh.: Paricalcitol 5 µg, etanol (20% v/v), propylenglykol, aqua ad inject. ad 1 ml.
KAPSLER, myke 1 µg, 2 µg og 4 µg: Hver kapsel inneh.: Paricalcitol 1 µg, resp. 2 µg og 4 µg, etanol 0,71 mg, resp. 1,42 mg og 1,42 mg, glyserol. Fargestoff: Gult, rødt og sort jernoksid (E 172), titandioksid (E 171).

Indikasjoner: Injeksjonsvæske: Forebygging og behandling av sekundær hyperparatyroidisme hos pasienter med kronisk nyresvikt (CRF) som gjennomgår hemodialyse. Kapsler: Forebygging og behandling av sekundær hyperparatyroidisme assosiert med kronisk nedsatt nyrefunksjon (kronisk nyresykdom, stadie 3 og 4) og pasienter med kronisk nyresvikt (kronisk nyresykdom, stadie 5) som gjennomgår hemodialyse eller peritoneal dialyse.

Dosering: Injeksjonsvæske: Administreres via tilgang under hemodialyse. Initial dose beregnes ut fra utgangsnivået for parathyreoidhormon (PTH), etter følgende formel: Initial dose (mikrogram) = Utgangsnivå av intakt PTH (pg/ml)/80 eller utgangsnivå av intakt PTH (pmol/liter)/8. Gis som i.v. bolusinjeksjon, ikke oftere enn hver 2. dag, i løpet av dialyse. Maks. dose undersøkt er 40 µg. Titreringsdose: For pasienter med siste-stadium nyresvikt som gjennomgår dialyse, er målområdet for PTH <1,5-3 ganger den ikke-uremiske øvre grense for normalverdiene 15,9-31,8 pmol/liter (150-300 pg/ml for intakt PTH). Nøy overvåking og individuell dosetilretteing er nødvendig. Ved hyperkalsemi eller vedvarende forhøyet korrigert Ca × P-nivå >5,2 mmol²/liter² (65 mg²/dl²), bør dosen reduseres eller avbrytes til disse parametrene er normalisert. Deretter skal administrering gjenopptas ved lavere dose. Dosen må ev. reduseres etter hvert som PTH-nivåene synker. Følgende tabell foreslås for dosetilretteing:

iPTH-nivå i forhold til utgangsverdi	Paricalcitol dose
samme eller økende	økes med 2-4 µg
reduseres med <30%	økes med 2-4 µg
reduseres med ≥30% - ≤60%	oppretholdes
reduseres med >60%	reduseres med 2-4 µg
iPTH <15,9 pmol/liter (150 pg/ml)	reduseres med 2-4 µg

Kalsium og fosfat måles minst hver måned. Serum-iPTH måles hver 3. måned. Under dosejustering kan det være behov for hyppigere laboratorieprøver. Tilstrekkelig kalsiumtilskudd anbefales. **Kapsler:** Kan tas med eller uten mat. *Kronisk nyresykdom (CKD) stadie 3 og 4:* Administreres 1 gang daglig eller 3 ganger i uken, hver annen dag. *Initial dose:* Beregnes på grunnlag av nivåer for intakt paratyreoidhormon (iPTH).

Initial dose

Baseline iPTH-nivå	Daglig dose	Dose 3 ganger pr. uke*
≤ 500 pg/ml (56 pmol/liter)	1 µg	2 µg
> 500 pg/ml (56 pmol/liter)	2 µg	4 µg

* Administreres ikke oftere enn hver annen dag

Titreringsdose: Dosering må være individualisert beregnet på grunnlag av nivåene for serum- eller plasma-iPTH, med overvåking av kalsium og fosfat i serum. Forslag til beregning av titreringsdose:

iPTH-nivå i forhold til utgangsverdi	Dosejustering ved 2 til 4 ukers-intervaller	
	Daglig dose	Dose 3 ganger pr. uke**
samme eller økende	øk 1 µg	øk 2 µg
reduseres med <30%	øk 1 µg	øk 2 µg
reduseres med ≥30%, ≤60%	opprethold	opprethold
reduseres med >60%	reduser*** 1 µg	reduser*** 2 µg
iPTH <60 pg/ml (7 pmol/liter)	reduser*** 1 µg	reduser*** 2 µg

** Administreres ikke oftere enn hver annen dag.

*** Dersom pasienten tar laveste daglige dose eller 3 ganger pr. uke, og dosereduksjon er nødvendig, kan dosefrekvensen reduseres.

Kronisk nyresykdom (CKD), stadie 5: Administreres 3 ganger pr. uke, hver annen dag. *Initiale dose:* Beregnes i µg på grunnlag av utgangsnivå for iPTH (pg/ml)/60 [(pmol/liter)/7] opptil initial maks. dose på 32 µg. *Titreringsdose:* Følgende dosering bør individualiseres og beregnes på grunnlag av serumnivåene for iPTH, kalsium og fosfat. Foreslått titreringsdose er basert på følgende formel: *Titreringsdose (µg) = siste iPTH-nivå (pg/ml)/60 eller siste iPTH-nivå (pmol/liter)/7.* Dosejustering unødvendig ved nedsatt leverfunksjon. Ingen data for barn <5 år. Begrenset erfaring med eldre.

Kontraindikasjoner: Vitamin D-forgiftning, hyperkalsemi eller overfølsomhet for noen av innholdsstoffene.

Forsiktighetsregler: Undertrykkning av parathyreoidhormon kan resultere i forhøyede kalsiumnivåer og føre til metabolsk sykdom. Monitorering og individuell dosetilretteing kreves. Digitalistoksisitet forsterkes av hyperkalsemi uansett årsak, og forsiktighet bør utvises når digitalis forskrives samtidig med paricalcitol. Utvikles klinisk betydningsfull hyperkalsemi og pasienten får kalsiumbaserte fosfatbindere, bør dosen av disse reduseres eller avbrytes. Injeksjonsvæsken inneholder 20% (volum/volum) etanol. Hver injeksjonsdose kan inneholde inntil 1,3 g etanol. Hver kapsel inneholder <100 mg etanol. Skadelig for alkoholikere. Bør tas hensyn til ved bruk hos gravide eller ammende, barn og høyriskogrupper som f.eks. pasienter med leversykdom eller epilepsi. Det bør vises forsiktighet ved samtidig administrering av ketokonazol.

Interaksjoner: Digitalistoksisitet forsterkes ved hyperkalsemi. Fosfat eller preparater inneholdende vitamin D bør ikke tas samtidig med paricalcitol pga. økt risiko for hyperkalsemi og forhøyet verdi for Ca × P-produkt. Aluminiumholdige preparater (f.eks. antacida, fosfatbindende stoffer) bør ikke gis samtidig med vitamin D-preparater siden forhøyede blodverdier av aluminium og aluminium skjelettstoksisitet kan forekomme. Høye doser av kalsiuminnholdende stoffer eller tiaziduretika kan øke risikoen for hyperkalsemi. Magnesiumholdige stoffer (f.eks. antacida) bør ikke tas samtidig med vitamin D-preparater, siden hypermagnesemi kan forekomme. Samtidig bruk av ketokonazol øker paricalcitol's AUC til ca. det dobbelte og halveringstiden øker fra 9,8 til 17 timer.

Graviditet/Amning: Overgang i placenta: Det foreligger ikke tilstrekkelige data fra bruk av paricalcitol hos gravide. Bør ikke brukes under graviditet med mindre det er strengt nødvendig. **Overgang i morsmelk:** Ukjent. Forsiktighet bør utvises under amning.

Bivirkninger: Hyppige (>1/100): Endokrine: Hypoparatyroidisme. Gastrointestinale: Mavebesvær, diaré, gastrointestinal refluxsykdom. Hud: Utslett, akne, pruritus. Metabolske: Hyperkalsemi, hypokalsemi, redusert appetitt, hyperfosfatemi. Sentralnervesystemet: Svimmelhet, hodepine, dysgeusi. Urogenitale: Omhet i brystene. Øvrige: Kløe, smaksforandringer. **Mindre hyppige:** Blod: Anemi, leukopeni, lymfadenopati, nøytropeni og forøket blødningstid. Endokrine: Paratyroidisme. Gastrointestinale: Anoreksi, kolitt, forstoppelse, diaré, munntørhet, dyspepsi, dysfagi, gastrointestinal lidelse, gastritt, kvalme, oppkast, blødning i rektum, tørste, oppkast, intestinal iskemi og irriterbar mavesykdom. Hud: Alopesi, hirsutisme, pruritis utslett, utslett, nattlig svette, vesikubullose utslett, urticaria og varmfølelse i huden. Allergisk reaksjon, utslett og smerte ved injeksjonsstedet. Hørsel: Øreledelser. Luftveier: Astma, økt hoste, dyspné, epistakse, lungeødem, faryngitt, hvesing, ortopné og pneumoni. Metabolske: Ødem, perifert ødem, forhøyet AST, vekttap og anoreksi. Muskel-skjelettsystemet: Artralgi, myalgi, leddlidelse, muskelrykninger, muskelspasmer og vondt rygg. Psykiske: Delirium, forvirringstilstand, agitasjon, søvnforstyrrelser, insomni, nervøsitet og uro. Sentralnervesystemet: Forvirring, delirium, svimmelhet, unormal gange, opphisselse, endret personlighet, hypestesi, søvnløshet, muskelrykninger, nervøsitet, parestesi, stupor, cerebrovaskulære hendelser, forbigående iskemisk slag, koma, synkope, svimmelhet, myoklonus, parestesi, hypestesi. Sirkulatoriske: Hypotensjon, arytmi, atrieflimmer, cerebral iskemi, hjertestans, hypertensjon, hypotensjon, og flutter. Syn: Konjunktivitt, okulær hyperemi og glaukom. Urogenitale: Impotens, brystkarsinom, brystsmerte og vaginit. Øvrige: Uregelmessig hjerterytmie, økt blødningstid, forhøyet aspartataminotransferase. Generell smerte, asteni, feber, influensasymptomer, infeksjon, illebefinnende, sepsis, lungebetennelse, betennelse i nasofarynx og vaginal infeksjon. Gangeforstyrrelse, svelge- og brystbesvær, pyreksi, asteni, smerte, tretthet, malaise, trist, føle seg uvanlig. Forstyrrelser i immunsystemet og overfølsomhet. Angioødem, laryngealt ødem, og urticaria i sjeldne tilfeller. Brystkreft.

Overdosering/Forgiftning: Symptomer: Hyperkalsemi, hyperkalsiuri, hyperfosfatemi og stor undertrykkning av paratyreoidhormon. **Behandling:** Behandling av klinisk signifikant hyperkalsemi består av umiddelbar dosereduksjon eller seponering av behandling og inkluderer diett med lavt kalsiuminntak, opphør av kalsiumtillegg, mobilisering av pasienten, oppfølging av væske- og elektrolyttbalanse, vurdering av elektrokardiografiske abnormiteter (kritisk hos pasienter som står på dialyse), og hemodialyse eller peritoneal dialyse inntil kalsiumfritt dialysat er oppnådd. Kalsiumnivåer skal overvåkes ofte inntil kalsium er tilbake på normalt nivå. Paricalcitol fjernes ikke i betydelig grad ved dialyse. Propylenglykol elimineres ved dialyse.

Egenskaper: Klassifisering: Syntetisk vitamin D-analog. **Virkningsmekanisme:** Vitamin D og paricalcitol reduserer nivået av PTH. **Absorpsjon:** Injeksjonsvæske: C_{max}=1850 pg/ml 5 minutter etter bolusdose på 0,24 µg/kg. Kapsler: C_{max}=1,512 pg/ml 3 timer etter dose på 0,24 µg/kg. Etter flerdose, enten daglig eller 3 ganger/uke hos friske frivillige, ble "steady state" oppnådd innen 7 dager. **Proteinbinding:** 99,9%. **Fordeling:** Distribusjonsvolum 6 liter. Konsentrasjonen synker hurtig innen 2 timer etter administrering, deretter log-lineært. Ingen akkumulering etter multiple doseringer. **Halveringstid:** Ca. 15 timer. **Utskillelse:** 70% via føeces, 18% i urinen.

Andre opplysninger: Injeksjonsvæske: Til engangsbruk. Injeksjonsvæsken inneholder propylenglykol som nøytraliserer effekten av heparin. Skal ikke blandes med andre legemidler.

Pakninger og priser: Injeksjonsvæske: Glassamp.: 5 × 1 ml kr 1 112,10.

Kapsler: 1 µg: Enpac: 28 stk. kr. 1 357,40.

2 µg: Enpac: 28 stk. kr. 2 680,40 **4 µg:** Enpac: 28 stk. kr. 5 326,40.

Sist endret: 14.04.2008

hvor vi så på nedarvingsmønsteret av X-kromosomene hos de to guttene. Det finnes ulike typer markører, men felles er at de finnes i ulike varianter i befolkningen. Poenget med koblingsanalyse er å velge markører som sitter så nær det antatt muterte genet at markørvariantene på den genstrengen hvor mutasjonen sitter nedarves sammen med denne. Ved å se på hvilke genvarianter som nedarves sammen, kan man identifisere genstrengen som følger sykdommen i familien. De to guttene hadde *ikke* samme genstreng omkring *COL4A5*-locus, noe som utelukker mutasjon i dette genet ettersom de har samme sykdom. Vi utførte deretter koblinganalyse i/rundt *COL4A3*- og *COL4A4*-genene med tanke på autosomal dominant form for Alport syndrom (med variabel penetrans). Disse to genene ligger like etter hverandre på kromosom 2. Analysen bekreftet at de affiserte familiemedlemmene på morssiden alle delte genstreng i *COL4A3/COL4A4*-locus. Som et uventet funn fant vi imidlertid at guttene var homozygote for denne genstrengen, og det betyr at også deres far er heterozygot for denne. Markøranalysen har dermed vist at foreldrene er fjernt i slekt med hverandre, og guttene har arvet den samme mutasjonen fra hver av sine foreldre i ett av disse to kollagen-genene. Sekvensering av *COL4A3*- og *COL4A4*-genene påviste homozygoti for en mutasjon i *COL4A3*-genet hos den eldste gutten.

De to guttene har altså autosomal recessiv form for Alport syndrom på grunn av homozygoti for en mutasjon i *COL4A3*-genet. Gjentakelsesrisikoen er 25% for guttenes eventuelle søsken, uavhengig av kjønn. Flere av de affiserte familiemedlemmene på morssiden har TBMN, mens vi så langt ikke har avdekket noen på farssiden med dette. Mormor har nyresvikt, og selv om det kan være andre årsaker til dette er det mulig at hun har mutasjon i et annet modifierende ”nyregen”, f.eks *NPHS2*³, som sammen

med mutasjon i *COL4A3* gir høy risiko for utvikling av nyresvikt. Ved donorutredning i slike familier er det grunn til å utrede familien nøye med tanke på bærerstatus og påvisning/fravær av hematuri og proteinuri. Bærere har ca 50% risiko for å utvikle TBMN, og bør følges med blodtrykkskontroller hos egen lege.

Atypiske former for Alport syndrom

Vi har minst to familier med arvelig form for proteinuri, hematuri og nyresvikt hvor det histologiske bildet er uklart. I det ene tilfellet dreier det seg om en ung mann som fikk påvist proteinuri og hematuri 10 år gammel. Det er ingen andre familiemedlemmer med tilsvarende funn. Nyrehistologi viste både tynn basalmembran og områder med kaliberveksling, typisk for Alport syndrom, men det var også tegn til podocyttskade og fokal segmental glomerulosclerose. Hans proteinuri har vært stabil (3.8g protein i urinen per døgn), og han har ikke utviklet hørselstap eller øyeforandringer, noe som ikke passer helt med diagnosen Alport syndrom. Vi har undersøkt *COL4A5*-genet med sekvensering og MLPA-analyse uten å finne mutasjon, noe som gjør diagnosen X-bundet Alport syndrom mindre sannsynlig. I dette tilfellet er vi heller ikke så sikre på at det foreligger mutasjon i *COL4A3*- eller *COL4A4*-genene. Mutasjon i et gen som er viktig for podocyttfunksjonen⁴ er også en mulighet. Det viste seg at mor og far er femmenninger, og dette øker sannsynligheten for at gutten kan være homozygot for en mutasjon i et recessivt gen pga nedarving fra en felles genkilde (han har arvet samme mutasjonen fra både mor og far). Dette åpner for nye muligheter i utredningen.

Ny teknologi gir nye muligheter for utredning av genetisk årsak

Ved Senter for medisinsk genetikk og molekylærmedisin har vi nå tilgjengelig ny teknologi som med fordel kan anvendes i tilfeller som dette, hvor det er usikkert

hvilket gen som forårsaker sykdommen, og hvor vi eventuelt også kan finne et helt nytt sykdoms-gen. Vi bruker mikromatriser (Figur 1) som inneholder 250000 genetiske



Figur 1. SNP Chip. Slike mikromatriser kan analysere inntil 2 millioner genetiske markører i en prøve, og kan brukes i utredning av arvelig sykdom med ukjent årsak

Ved å sammenligne DNA fra syke og friske, kan vi se hvor i genomet de syke har arvet de samme variantene, noe som ”blinker ut” regionen for det muterte genet. Vi kan bruke denne fremgangsmåten både for autosomal dominante og recessive sykdommer, men den er spesielt anvendelig for autosomal recessive sykdommer hvor det er slektskap mellom foreldrene og vi leter etter større områder hvor de(n) syke er homozygote pga nedarving fra felles genkilde. Vi er nå i ferd med å gjennomføre slik analyse for to tilstander med ”atypisk” Alport syndrom. Nefrologer som har kontakt med familier som har arvelig nyresykdom med usikker årsak er velkommen til å ta kontakt med oss for samarbeid om videre utredning.

1. Thorner, P.S. Alport syndrome and thin basement membrane

markører av typen SNP'er (”single nucleotide polymorphisms”), dvs enkeltbaser i DNA som viser variasjon i befolkningen.

2. Voskarides, K., Pierides, A. & Deltas, C. COL4A3/COL4A4 mutations link familial hematuria and focal segmental glomerulosclerosis. glomerular epithelium destruction via basement membrane thinning? *Connect Tissue Res* **49**, 283-8 (2008).
3. Tonna, S. et al. The R229Q mutation in NPHS2 may predispose to proteinuria in thin-basement-membrane nephropathy. *Pediatr Nephrol* (2008).
4. Shankland, S.J. The podocyte's response to injury: role in proteinuria and glomerulosclerosis. *Kidney Int* **69**, 2131-47 (2006).

Nyrebiopsier hos barn i Norge de siste 20 år.

Camilla Tøndel, Bjørn Egil Vikse, Leif Bostad, Bjarne Magnus Iversen, Einar Svarstad

Bakgrunn: Det er få populasjonsbaserte data om nyrebiopsier hos barn. I Norge har de siste 20 årene de fleste nyrebiopsier blitt registrert i Norsk Nyrebiopsiregister. Det pågår for tiden studier hvor data på barnebiopsier kobles mot andre nasjonale registre.

Formål: Presentasjon av registerdata hos pasienter <18 år fra perioden 1988-2008.

Resultater: Av totalt 9120 nyrebiopsier registrert frem til september 2008 var 660 av biopsiene tatt på barn og ungdom <18 år. Biopsifrekvensen har vært økende og en tredjedel av barnebiopsiene er tatt de siste fem årene. Antall biopsier i hele 20-

årsperioden relatert til dagens befolkningstall <18 år var i Helse-Nord 93/100 000, Helse-Vest 89/100 000, Helse-Midt 76/100 000 og Helse-Sørøst 46/100 000.

Totalmaterialet besto av 57,4 % gutter og 42,6 % jenter. Aldersfordeling: 58,6 % i aldersgruppen 12-17 år, 22,1 % i gruppen 7-11 år og 19,2 % i gruppen 0-6 år. Hos 93 % av pasientene ble det ikke registrert komplikasjoner. Hematom forekom hos 4,9 % av pasientene, mens 1,6 % hadde makroskopisk hematuri. Blodtransfusjon ble gitt til en pasient (0,15 %), og hos en pasient ble det utført kirurgisk intervensjon

Indikasjoner	%	Patologibeskrivelser	%		%
Proteinuri	65,0	Interstitiell nefritt	35,1	Global sklerose	12,3
Hematuri	54,1	Mesangioproliferativ GN	29,7	Segmental sklerose	11,5
Nefrotisk syndrom	26,0	Interstitiell fibrose	27,3	Halvmåner	8,9
Akutt nyresvikt	11,1	Nefrontap	21,8	Minimal change	8,6
Hypertensjon	10,3	Interstielt ødem	20,0	Fokal segm sklerose	6,1
Kronisk nyresvikt	7,1	Tap av fotprosesser	18,6	Nekroser	5,9
Nefrittisk syndrom	6,4	IgA-nefropati	17,6	Segmental hyalinose	4,4
Akutt glomerulonefritt	5,3	Adheranser	13,5	Endokap prolifer GN	3,6
Annet	6,7	Akutt tubulær nyreskade	12,4	Membranoprolif GN	2,3

Konklusjon: Det tas flest biopsier hos gutter og hos de eldste barna.

Biopsifrekvensen har hatt en generelt økende tendens, og det er store geografiske forskjeller i biopsipraksis. Nyrebiopsi hos barn er en trygg prosedyre med lav forekomst av komplikasjoner. Den

vanligste indikasjonen for biopsi var proteinuri. Hyppigst forekommende patologifunn var interstitiell nefritt og mesangioproliferativ glomerulonefritt (GN). Gode kliniske opplysninger er avgjørende når de morfologiske forandringene skal tolkes korrekt.

Fabrys sykdom – hva er nytt?

Einar Svarstad og Camilla Tøndel

Bakgrunn

En tverrfaglig kompetansegruppe ved HUS, i samarbeid med nefrolog i Ålesund, har ansvar for utredning, kontroll og behandling av pasienter med Fabrys sykdom, samt relaterte forskningsprosjekter.. Som kjent er det en

”cluster” av Fabry pasienter i området rundt Bergen og Ålesund. Sykdommen er X-bundet og skyldes opphopning av glykosfingolipider pga mangel på enzymet α -galactosidase A (α -Gal A). Over 300 ulike mutasjoner er beskrevet, og gir rasjonale for at sykdommen kan ha så

mange fenotyper. Spesifikk behandlingshistorikk er kort, siden 2001 er enzymerstatningsbehandling (ERT) tilgjengelig og koster ca 2 mill NOK/år. I alt behandles vel 30 pasienter i Norge, og den totale kostnadsdimensjonen for behandlingen er omtrent som kostnader ved dialyse i Bergensregionen. Uten slik behandling er gjennomsnittlig forventet levetid for menn med sykdommen redusert med ca 20 år og for kvinner ca 10 år. Symptomer fra nyre, hjerte og CNS manifesteres gjerne i 30-40 års alder, noen ganger tidligere, og noen ganger senere. Det er enighet om at alle menn bør få ERT, og noen kvinner (tradisjonelt oppfattet som "bærere") blir like syke som menn og trenger samme behandling. Når en sjelden sykdom ("orphan disease") plutselig får et kausalt behandlingstilbud, oppstår mange interessante og tankevekkende problemstillinger i kjølvannet: Behandling og forskning går "hånd-i-hånd" med rask implementering av forskningsresultater,

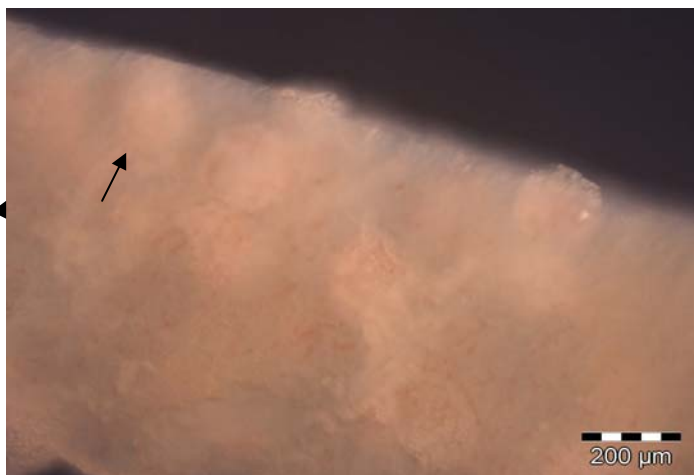
internasjonalt registreringsarbeid og tette samarbeidsfora (registre, klinisk og eksperimentell forskning) blir helt nødvendig for å sikre nødvendig kritisk etterprøving, og samarbeidsformer med industrien og pasientforeninger utfordres.

Forskningsfokus

Nedenfor følger noen eksempler på sentrale og aktuelle forskningsområder og resultater som refereres nokså summarisk.

Diagnostikk

Det er viktig å ikke overse nye tilfeller av Fabrys sykdom hvor familiær forekomst ikke er kjent. Ved nyrebiopsier av pasienter med ukjent nyrelidelse (proteinuri) kan diagnosen overses i lysmikroskopisk preparat, men elektronmikroskopisk undersøkelse sikrer korrekt diagnose. Dersom nefrologen selv undersøker biopsien umiddelbart etter prosedyren (stereomikroskopi), er Fabrys sykdom den eneste histologiske diagnosen vi vet om som biopsøren kan stille selv, før patologen (1).



Figuren med piler viser hvordan glomeruli fremstår som hvite når man ser på biopsimaterialet i stereomikroskop like etter at biopsien er tatt. "Hvite glomeruli" er et obligat funn som etter vår mening bør føre til at nefrologen ikke overser en korrekt diagnose. Fenomenet skyldes opphopning av fettstoffer i podocytene. Dette fenomenet inntreffer i svært tidlig alder; dette bildet er fra en syv år gammel gutt med mikroalbuminuri og normal GFR. Vi kjenner ingen andre sykdommer som gir en slik farge på glomeruli (OBS amiodarone kan hemme nedbrytning av sfingolipider og gi en iatrogen form for Fabry). Ved mistanke om Fabrys sykdom måles globotriaosylceramide (GL-3) i plasma og urin, α -Gal A i leukocytter, og mutasjonsanalyser bekrefter diagnosen.

Screening

Man diskuterer strategier og metoder for screening-undersøkelser av nyfødte, og bør tenke på diagnosen hos dialysepasienter og nyresviktpasienter uten kjent diagnose, pasienter med kardiomyopati av ukjent årsak, og hos barn og unge med hjerneslag.

Standardisering av laboratorieprøver og nyrebiopsier

De mange ulike fenotyper har bl.a. sammenheng med ulike nivåer av α -Gal A hos de affiserte pasienter. I sykdomsklassifiseringen er det derfor viktig at man utvikler internasjonale standarder for de relevante analysene. Det foregår et betydelig arbeid for å standardisere skåringen av de morfologiske forandringene i nyrebiopsier, preliminnære resultater er presentert i abstraktform (2).

Sykdomsmekanismer og markører

Det er nokså åpenbart at spekteret i sykdomsmanifestasjoner også må skyldes andre mekanismer enn ren akkumulasjon av GL-3. Det er nylig påvist at andre toksiske metabolitter trolig er sentrale i utvikling av progressiv karskade og organskade, således har nederlandske forskere funnet at en økning av deacetyleret GL-3 (globotriaosylsphingosine) ser ut til å ha en sentral rolle (3). Egne studier har vist at glomerulære og vaskulære forandringer med mulig progressivt potensiale er til stede på et tidlig stadium, også hos barn med normal nyrefunksjon og normoalbuminuri (4).

Registre

Pasienter med Fabrys sykdom over hele verden forsøkes registrert i to ulike registre som er opprettet og driftes av den farmasøytiske industrien. Dette gir verdifull informasjon om forløp av sykdommen og behandlingsresultater, og er samtidig en stor utfordring til internasjonalt samarbeid og kvalitetsforbedring av registerarbeid. Ved HUS har vi i tillegg et eget register med relevante data fra våre egne pasienter.

Kausal og adjuvant behandling

De siste årene har man til en viss grad avklart hvem som skal ha behandling med en standard dosering intravenøst fra to leverandører (Fabrazyme 1 mg/kg eller Replagal 0.2 mg/kg som har vært ansett som likeverdige), og man har vist at behandlingen bør starte tidlig dersom man skal bevare nyrefunksjonen best mulig, dvs man bør starte behandling før GFR faller under 60 ml/min. Behandlingen av pasientene har hittil vært lite differensiert. Ferske studier har vist at tilleggsbehandling med ACE-hemmer eller Angiotensin II-blokker har bedret nyreprognosen (retardert progresjonen) også når nyrefunksjonen og proteinurien forverres. Man er nå i ferd med å starte opp spennende multisenter studier, hvor vi også deltar, med lavere enzymdoser hos barn uten tegn til nyreskade. Hypotesen er at lavere doser kan forhindre alvorlig organskade når den startes tidlig. Viktige studier er også i gang med peroral behandling med chaperoner til pasienter med missense mutasjoner med en viss residual enzymproduksjon.

Guidelines for diagnostikk og behandling

Utviklingen i diagnostikk og behandling av Fabrys sykdom går fort. Siden 2003 har det kommet tre guidelines, den siste er fra 2008 (5).

Referanser

1. Svarstad E, Iversen BM, Bostad L. Bedside stereomicroscopy of renal biopsies may lead to a rapid diagnosis of Fabry's disease. *Nephrol Dial Transplant* 2004;19: 3202-3
2. Fogo A et al. Developing a chronicity index for kidney involvement in Fabry disease; report of the International Fabry kidney biopsy working group [abstract]. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17: 626A
3. Aerts JM, Groener JE, Kuiper S et al. Elevated globotriaosylsphingosine is a

- hallmark of Fabry disease. PNAS 2008; 105: 2812-2817
4. Tøndel C, Bostad L, Hirth A, Svarstad E. Renal biopsy findings in children and adolescents with Fabry disease and minimal albuminuria. Am J Kidn Dis 2008; 51: 767-776
 5. Ortiz A, Oliveira JP, Wanner C, Brenner BM, Waldek S, Warnock D. Recommendations and guidelines for the diagnosis and treatment of Fabry nephropathy in adults. Nat Clin Pract Nephrol 2008 Jun;4(6):327-36. Epub 2008 Apr 22

Preliminært program for Kvalitetsdagen torsdag 13. november 2008

Møtested: Ullevål Universitetssykehus, Laboratoriebygget, Auditorium rødt

1000-1120 Tema: Betydningen av overvekt ved nyretransplantasjon

Møteleder: tbd

1000-1020: Hvorfor er det satt en BMI grense på 30 kg/m² for nyreTx?
v/Transplantasjonskirurg, Rikshospitalet

1020-1040: Er det riktig å nekte pas med BMI over 30 kg/m² nyretransplantasjon?
V/Branimir Draganov, Ullevål Universitetssykehus

1040-1100: ”Hvordan bli kvitt fedme (BMI>30)? Adferdsendring, medikamenter, kirurgi eller tverrfaglig team?
V/Jøran Hjelmæsæth, Sykehuset i Vestfold

1100-1120: Diskusjon

1120-1140: Pause m/kaffe og frukt

1140-1300: Tema: Moderne Glomerulonefrittbehandling

Møteleder: Ingjerd Sekse, Haukeland Universitetssykehus

1140-1200: Cellcept som induksjonsbehandling ved glomerulonefritter
V/Knut Åsarød, St. Olavs Hospital, Trondheim

1200-1220: Rituximab som induksjonsbehandling ved glomerulonefritter
V/Øivind Molberg, Ullevål/Rikshospitalet, reumatologisk avd

1220-1240: Refusjonsregler
V/rep fra NAV

1240-1300: Diskusjon

1300-1350 Lunsj Ullevål Pasienthotell

1350-1400 Inger Karin Læg Reid Ny informasjon om studien

1400-1520 Kvalitetsmål og dialyse
V/møteleder tbd

1400-1410: Hva slags kvalitetsmål skal vi bruke i HD Ingrid Os

1410-1430: Erfaringer fra 2 dialyseavdelinger Stavanger (tbd) og Drammen (Kristian Selvik)

1430-1440 : Hvordan er PD andelen i Norge? tbd

1440-1450 Representant fra Ullevål (Helga Gudmundsdottir): Hvordan kan vår andel bli høyere?

1450-1500 Representant fra Bergen (Einar Svarstad): Hvorfor så lav andel, bør den bli høyere?

1500-1520: Diskusjon

1520-1540: Pause m/kaffe og kake

1540-1640 Tema: Nyreerstattende beh hos intensivpatienten, hva er god kvalitet?
Møteleder: Einar Svarstad, Haukeland Universitetssykehus, Bergen

1540-1600 Nyreerstattende beh hos intensivpatienten, hva vet vi om god beh?
v/Aud Høiegg Ullevål

1600-1620: Hvilken rolle skal nyrelegen ha ved nyreerstattende beh av intensivpatienter?
V/ Ingrid Toft, Tromsø

1620-1640: Diskusjon

1640-1650 Oppsummering og evaluering

1700-1830: Årsmøtet Sted: Store Auditorium, Ullevål Sykehus

Program for samarbeidsmøtet fredag 14/11-2008

Sted: Store auditorium Rikshospitalet, kl 1000-1500

Formiddagssesjon, møteleder seksjonsoverlege Anders Hartmann, nyreseksjonen

- 1000-1020 **Status for transplantasjon fra avdød giver**
overlege Bjørn Lien, kirurgisk avdeling RH
- 1020-1040 **Transplantasjonsresultater (avdød og LD) og Scandiaventelisten**
Overlege Torbjørn Leivestad, Immunologisk institutt (IMMI), RH
- 1040-1055 **Sensibiliserte pasienter- ”acceptable mis-match” program**
Overlege Torbjørn Leivestad, Immunologisk institutt (IMMI), RH
- 1055 -1105 **Innkallingsrutiner for pasienter på ventelisten i Scandiatransplant**
Overlege Anders Hartmann, nyreseksjonen, og sykepleier Aslaug Sødal Myrseth, kir.avd
- 1105-1115 **Bilediagnostikk av bekkenkar på nyreresipienter- hva med MR og CT?**
Overlege v. røntgenavdelingen, RH
- 1115-1135 Pause
- 1135-1145 **Refusjon av utlegg og inntektstap for levende nyregivere**
Transplantasjonskoordinator Urs Christen, RH
- 1145-1155 **Koordinerende sykepleier for transplantasjon - erfaringer 2008**
Koordinerende sykepleier Kari Børsum, nyreseksjonen, RH
- 1155-1205 **Transplantasjonsprotokoll for nyretransplantasjon, status etter ”høring”**
v. Overlege Ole Øyen, transplantasjonskirurgisk avdeling, RH
- 1205 – 1235 **Protokollbiopsier og konsekvenser for immunsuppresjon**
Overlege Hallvard Holdaas, nyreseksjonen, RH
- 1235 -1335 Lunsj (Gaustad hotell, 80 plasser)

Ettermiddagssesjon, møteleder overlege Hallvard Holdaas, nyreseksjonen

1335 -1355 **Pasienter med antistoffer og ABO uforlik, hva gjør vi i dag?**

Overlege Anna Varberg Reisæter, nyreseksjonen, RH

1355-1410 **Øycelletransplantasjon, status og protokoller fremover**

Overlege Trond Jenssen, nyreseksjonen, RH

1410 –1425 **Tverrsnittstudie av alle levende givere.**

Overlege Terje Apeland, Universitetssykehuset i Stavanger.

1425-1500 **Informasjonssaker og diskusjon**

1) Organdonasjon med bruk av Ekstra Corporal Membran Oksygenator ved hjerte- og respirasjonsstans etter avsluttet livsforlengende behandling, tx.koordinator Stein Foss, RH

2) Osteoporose intervensjonsstudie- BONVIVA, overlege A. Hartmann, RH

3) Central, overlege H. Holdaas, Rikshospitalet

4) Langtidsoppfølging av nyre/pancreas, overlege Trond Jenssen, Rikshospitalet

5) Eventuelt

1500 SLUTT

Kurs i dialyse

Kurskomite: Ingrid Os (leder), Helga Gudmundsdottir (leder/sekretær), Jakob Anker Jørgensen, Solbjørg Sagedal.

Tid: 19.-23. januar 2009

Sted: Auditoriet, Laboratoriebygget, Ullevål universitetssykehus, Oslo

Målgruppe: Primære målgruppe er leger i spesialisering i nyresykdommer, men passer også for leger i spesialisering indremedisin og barnemedisin. Nyresykepleiere, dialysesykepleiere, og teknikere innenfor disse fagområdene vil også kunne ha nytte av kurset

Kursavgift: Medlemmer i Den norske lægeforening kr xxxxxx , andre kr XXXX . *For de som tidligere har tatt kurset i peritoneal dialyse i januar 2007, er det mulighet for å ta hemodialysekurs separat pga. overgangsordning.*

Lunsj er ikke inkludert i prisen, obligatorisk lunsjbillett + dekning av kaffe/kaker/frukt kr xxxx (Buffet Ullevål hotell)

Godkjenning: Kurset er godkjent for spesialiteten i nyresykdommer, indremedisin, barnemedisin med 40 timer . Det arbeides for at kurset blir obligatorisk for nyresykdommer, for indremedisin og barnemedisin er det valgfritt kurs.

Læringsmål: Opplæring i prinsipper for hemodialyse og peritoneal dialyse, behandlingsmodeller, kvalitetskontroller og komplikasjoner til behandling. Praktisk innføring i ulike hemodialysemaskiner, kvalitetskontroll og dialyseforeskrivning. Deltakerne skal i løpet av kurset fått innsikt i peritonealmembran som dialysesystem, behandlingsmodeller, kvalitetskontroller og komplikasjoner til behandling.

Program

Peritoneal dialyse (mandag 19. januar og tirsdag 20. januar 2009)

Mandag 19. januar

Møteleder: *Ingrid Os*

09:00-09:05 Velkommen

09:05-09:50 Kronisk nyresykdom. Indikasjon for dialyse. Hva styrer valg av peritonealdialyse og hemodialyse. *Ingrid Os.*

09:50-10:30 Peritoneal membran – fysiologi og anatomi. Faktorer som påvirker effekt av peritoneal dialyse. *TBD*

10:30-11:00 Tilgang for peritoneal dialyse – nå og i framtiden. Teknikk. Komplikasjoner. Kliniske eksempler. *Erik Trondsen.*

11:00-11:30 Pause

11:30-12:00 Peritoneal membran funksjonstest: PET, Mini-PET, PD-Adequest og andre. Praktisk nytte. Tolkning. Eksempler fra klinikken. *Ingrid Os.*

12:00-12:30 Gruppearbeid. Vurdering av peritoneal funksjonstester med praktiske pasienteksempler. (gruppeledere *Helga Gudmundsdottir/Ingrid Os*).

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

Møteleder: Helga Gudmundsdottir

13:45-14:30 Oppstart av peritoneal dialyse, planlegging og praktisk tilrettelegging. Opplæringspakke. Klinisk bruk av peritoneal dialyse inkludert akuttdialyse. *Aud Høieggen/TBD.*

14:30-15:00 Ulike behandlingsmodeller ved peritoneal dialyse illustrert ved kliniske eksempler. Konvertering fra PD til HD. Kombinasjon PD/HD. *Ingrid Os/Aud Høieggen.*

15:00-15:20 Bruk av ulike PD-væsker, når og hvordan? *Branimir Draganov.*

15:20-15:40 Pause

15:40-16:10 Peritoneal dialyse hos barn. Kliniske eksempler. *Helga Gudmundsdottir.*

16:10-16:40 Gruppearbeid. Hva slags dialyse skal pasienten få, og hvordan praktisk gjennomføre dette? Kasuistikker. (*Aud Høieggen/Helga Gudmundsdottir/Branimir Draganov.*)

Tirsdag 20. januar

Møteleder: Kristian Heldal

09:00-09:30 Forebygging av peritonitt og exit site infeksjoner. TBD.

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

10:15-11:15 Peritonitt. Er uklar dialysevæske alltid infeksjon? Diagnostikk og behandling. *Branimir Draganov/Elisabeth von der Lippe.*

10:45-11:15 Pause

11:15-12:00 Kvalitetskontroll. Oppfølging. Ernæring og BMI. Innsamling av data til PD-register. *Ingrid Os*

12:00-12:45 Gruppearbeid: Magesmerter og uklar dialysevæske. (*Branimir Draganov/ Helga Gudmundsdottir.*)

12:45-14:00 **Lunsj (buffet, reserverte bord på Ullevål hotell).**

Møteleder: Aud Høieggen

14:00-14:20 Restfunksjonsmåling ved PD og HD, hvorfor og hvordan. *Branimir Draganov.*

14:20-14:45 Bruk av peritoneal dialysebehandling hos eldre. *Aud Høieggen.*

14:45-15:15 Medikamentbruk hos dialysepasienter. Hva fjernes ved peritoneal dialyse? *Håvard Viko.*

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

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

Hemodialyse (onsdag 21. -fredag 23. januar 2009)

Onsdag 21. januar

Møteleder: Ingrid Os

09:00-09:45 Forberedelse til dialysebehandling. Når bør dialysebehandling starte? *Bård Waldum.*

09:45-10:15 Kasuistikker. *Bård Waldum/Solbjørg Sagedal.*

10:15-11:00 Dialysetilgang. Teknisk. Komplikasjoner. *Jakob Anker Jørgensen.*

11:00-11:15 Tekniske aspekter ved hemodialyse og hemodiafiltrasjon, alarmer. *Branimir Draganov.*

11:15-11:45 Pause

11:45-12:15 Vannkvalitet i dialyseavdelinger og ved ”utedialyser”. *Håvard Aksnes.*

12:15-13:00 Kinetikkmodeller ved hemodialyse. *Terje Apeland.*

13:15-14:15 **Lunsj (buffet, reserverte bord på Ullevål hotell).**

Møteleder: Jakob Anker Jørgensen

14:15-15:00 Kvalitetskontroller i hemodialyse. *Harald Bergrem.*

15:00-15:30 Hypertensjon og hypotensjon. Kasuistikker inkluderes. *Aud Stenehem.*

15:30-16:15 Antikoagulasjon hos dialysepasienter. *Solbjørg Sagedal.*

Torsdag 22. januar

09:00-10:00 Demonstrasjon av dialysemaskiner og oppstart av dialyse, på dialysepost i Laboratoriebygget og Medisinsk divisjon. Forskjellige instruktører; *Branimir Draganov, Jakob Anker Jørgensen, Bård Waldum, Solbjørg Sagedal, Christa Bruun, Berit Ramstad.*

Møteleder: Aud Høiegggen

10:00-10:45 Akutte komplikasjoner under hemodialyse. Problemløsninger. Kasuistikker inkluderes. *Jakob Anker Jørgensen.*

10:45-11:15 Pause

11:15-11:45 Behandling av inntoksikasjoner – en saga blott? *Dag Jacobsen.*

11:45-12:30 Akutt dialyse – kontinuerlig vs intermitterende behandling. *Ingrid Os.*

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

Møteleder: Ingrid Os

13:45-14:15 Lang ekstendert intermitterende hemodialyse (LEIHD). *Aud Høiegggen*

14:15-14:45 Plasmaferese – teknikk, indikasjon og praktisk bruk. *Knut Åsarød*

14:45-15:10 Hemodialyse ved myelomatose – annerledes? *Branimir Draganov.*

15:10-15:30 Hemodialyse hos barn. Hvordan kalkulere dialyseforeskrivning hos barn? *Helga Gudmundsdottir.*

15:30-16:00 Dialysebehandling hos eldre, finnes det noen øvre aldersgrense? *Inger Lægroid*

Fredag 23. januar.

09:00-10:00 Demonstrasjon av dialysemaskiner og oppstart av dialyse, på dialysepost i Laboratoriebygget og Medisinsk divisjon. Forskjellige instruktører, *Branimir Draganov, Jakob Anker Jørgensen, Bård Waldum, Solbjørg Sagedal, Christa Bruun, Berit Ramstad.*

Møteleder: Helga Gudmundsdottir

10:00-10:30 Ernæring, vitamintilskudd og medikamenter under dialyse. Ingrid Toft.

10:30-10:50 Fysisk aktivitet blant hemodialysepasienter med praktiske demonstrasjoner. *Aud Stenehjem.*

10:50-11:10 Salt, vann og hemodialyse. *Ingrid Os.*

11:10-11:40 Pause

11:40-12:00 Hvordan bevare restfunksjon og hva betyr det. *Branimir Draganov.*

12:00-12:20 Hjemmemodialyse – et alternativ for hvem? *Ingrid Os.*

12:30-13:00 Livskvalitet hos dialysepasienter. *Tone Britt Hortemo Østhus.*

Avslutning. *Helga Gudmundsdottir.*

Burinex[®]

1 mg

Vnr 14 29 27

100 tabl.

1 tabl.:
Bumetanid. 1 mg
Lactos. monohydr.
constit. q.s.

Oppbevares utilgjengelig for barn
Inneholder laktose,
se indikasjonen.

Oppbevares utilgjengelig for barn
Inneholder laktose,
se pakningsveiledning.

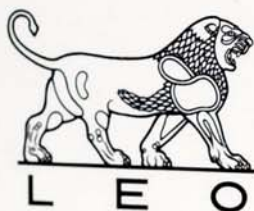
Førvaras uskadelig for barn
Inneholder laktose, se indikasjonen.

Diuretikum

INDIKASJONER:

Alle former for ødemer, også ved nedsatt nyrefunksjon.
Sterkt nedsatt nyrefunksjon og nyresvikt. Forsert diurese.
Ved resistens overfor andre diuretika.

OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN



LEO Pharma AS eies hundre prosent av den uavhengige og private stiftelsen The LEO Foundation. LEO har ingen aksjonærer og betaler ikke utbytte til eksterne eiere. Alt overskudd fra vår virksomhet brukes til forskning og utvikling. Uavhengighet, effektivitet, stabilitet og ansvar er kjerneverdier for vår virksomhet. www.leo.no

c Burinex «LEO» Diuretikum.

ATC-nr.: C03C A02

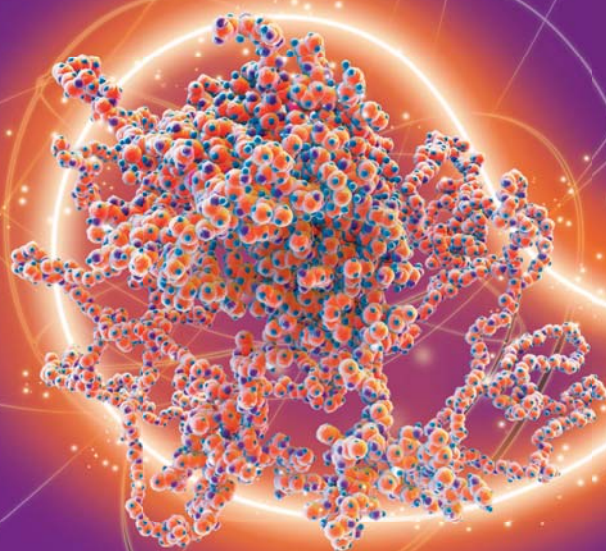
T INJEKSJONSVÆSKE, oppløsning 0,5 mg/ml. 1 ml inneh.: Bumetanid 0,5 mg, dinatriumfosfatdihydrat 0,9 mg, natriumdihydrogenfosfatdihydrat 0,27 mg, xyliolol 45 mg, vann til injeksjon til 1 ml. C03C A02

T TABLETTER 1 mg, 2 mg og 5 mg. Hver tablett inneh.: Bumetanid 1 mg, resp. 2 mg og 5 mg, laktose, hjelpestoffer. Tabletter 1 mg og 5 mg: Med delestrek. C03C A02

Indikasjoner: Injeksjonsvæske og tablett 1 mg og 2 mg: Alle former for ødemer, også ved nedsatt nyrefunksjon. Sterkt nedsatt nyrefunksjon. Sterkt nedsatt nyrefunksjon og nyresvikt. Forsert diurese. Ved resistens overfor andre diuretika. *Tabletter 5 mg:* Sterkt nedsatt nyrefunksjon (glomerulusfiltrasjon < ca. 20 ml/minutt). Nyresvikt, nefrotisk syndrom. Kronisk lungeødem, refraktære ødemer med hjertesvikt. **Dosering:** Det er av betydning at doseringen individualiseres og tilpasses pasientens kliniske status. **Injeksjonsvæske:** Hvor øyeblikkelig virkning ønskes eller der peroral behandling ikke kan gjennomføres, brukes bumetanid intravenøst eller intramuskulært. **Akutt lungeødem:** 2 mg (4 ml) i.v., ev. gjentatt med 10-15 minutters intervall. Alvorligere tilfeller inntil 6,25 mg (12,5 ml) i.v., ev. gjentatt. **Akutt nyreinsuffisiens:** 6,25-12,5 mg (12,5-25 ml) langsomt i.v. eller i 500 ml infusjonsvæske gitt over 1-2 timer, ev. gjentatt. **Forsert diurese ved urologiske operasjoner:** 1 mg (2 ml) i.v. ved operasjonens avslutning, ev. gjentatt. **Legemiddelforforgifninger:** Initiaalt 2 mg (4 ml) i.v., deretter avpasses dose og intervall etter ønsket timediurese. **Hypertensive kriser:** 2 mg (4 ml) i.v., ev. gjentatt. **Tabletter: 1 mg og 2 mg:** 0,5-2 mg daglig avhengig av alvorlighetsgraden. Dosen kan økes gradvis med intervaller på minst 6 timer inntil den ønskede virkning er oppnådd. I alvorlige tilfeller 2-4 mg daglig. Døgndosen kan med fordel gis som flere daglige doser. **5 mg:** Hos pasienter med nyreinsuffisiens forekommer store individuelle forskjeller i diuretisk respons. Dosen bør innstilles gradvis til ønsket effekt er oppnådd. Høyeste enkeltdosering bør begrenses til 10 mg. I litteraturen er det rapportert doseringer på inntil 60 mg pr. døgn. **Kontraindikasjoner:** Truende eller manifest leversvikt og leverkoma. Anuri som ikke har respondert på furosemid, bumetanid eller hypovolemi. Dehydrering eller hypovolemi. Allergi mot sulfonamider eller bumetanid. Hypertensjon under graviditet. **Forsiktighetsregler:** Forsiktighet utvises ved behandling av pasienter med stor risiko for utvikling av elektrolyttforstyrrelser eller ved hypovolemi. Serumkalium bør bestemmes før behandling startes og bør kontrolleres regelmessig, særlig ved høy dosering. Hypokalemi sees særlig hos eldre pasienter med diabetes mellitus og urinsyreigikt, da loop-diuretika kan forverre disse tilstandene. Hos pasienter disponert for urinsyreigikt må urinsyrekonentrasjonen i serum kontrolleres. Pasienter på adekvat diuretikabehandling skal ikke stå på streng saltfattig kost, da behandling med loop-diuretika kan gi hyponatremi. Urinmengden skal kontrolleres. Pasienter med partiell obstruksjon av urinstrømmen krever nøye overvåkning, spesielt i begynnelsen av behandlingen. Pasienter bør informeres om at Burinex kan gi svimmelhet og tretthet, særlig i starten av behandlingen, som gjør at reaksjonsevnen kan nedsettes. Pasienter med sjeldne arvelige problemer med galaktoseintoleranse, en spesiell form for arvede laktasemangel (Lapp lactase deficiency) eller glukose-/galaktosemalabsorpsjon bør ikke ta dette legemidlet. **Interaksjoner:** Bumetanid kan forsterke ototoksisiteten av aminoglykosider og andre ototoksiske legemidler. Pga. faren for irreversibel skade, må disse legemidlene bare gis samtidig dersom sterke medisinske grunner foreligger. Høye doser av visse cefalosporiner og bumetanid kan gi økt nefrotoksisisk effekt og nedsatt nyrefunksjon. Samtidig bruk av litium kan øke litiumkonentrasjonen i plasma. Serumlitium må kontrolleres regelmessig. Ved oppstart eller doseøkning med ACE-hemmer kan alvorlig hypotensjon og nedsatt nyrefunksjon oppstå. Bumetanid bør da enten midlertidig seponeres eller bumetaniddosen reduseres 3 dager før behandling med ACE-hemmer påbegynnes/dosen økes. Samtidig bruk av legemidler som gjennomgår tubulær sekresjon kan redusere effekten av bumetanid. **Graviditet/Amming:** Skal ikke brukes ved preeklampsi. Farmakodynamiske effekter som elektrolyttforstyrrelser, redusert plasmavolum og neonatal trombocytopeni kan være skadelig for fosteret. Behandling av gravide må bare skje på streng indikasjon. **Overgang i morsmelk:** Går over i morsmelk og kan hemme laktasjonen. Det er sannsynlig at barn som ammes påvirkes ved terapeutiske doser. Skal derfor ikke brukes ved amming. **Bivirkninger:** *Hvippige (>1/100):* Hypokalemi, hypokloremisk alkalose, hyponatremi, hypovolemi, hyperurikemi og hypomagnesemi. *Mindre hyppige:* Muskelkramper. *Sjeldne (<1/1000):* Blod: Leukopeni, trombocytopeni. Gastrointestinale: Gastrointestinalt besvær. Hørsel: Reversibel nedsatt hørsel. Metabolske: Hyperglykemi. Øvrige: Allergiske reaksjoner, vaskulitt, svimmelhet. **Andre opplysninger:** Bumetanid kan gi utslag på prøver ved dopingkontroll. *Injeksjonsvæske:* Væsken er nøytral og kan blandes med de fleste infusjonsvæsker, unntatt de sterkt sure. **Rekvireringsregel:** *Tabletter 5 mg:* Behandlingen skal være instituert av sykehus eller spesialist i indremedisin. **Pakninger og priser:** *Injeksjonsvæske:* Amp.: 5 x 4 ml kr 91,80, **Tabletter: 1 mg:** Enpac: 100 stk. kr 265,50, **5 mg:** Enpac: 100 stk. kr 146,20, **2 mg:** Enpac: 100 stk. kr 265,50, **5 mg:** Enpac: 100 stk. kr 506,40 **T:** 12b)2, 27a)2. Refusjon: 12b)2: Ved oppstart av behandling for ukomplisert hypertensjon (ikke hypertensiv organskade, urinsyreigikt, nedsatt glukosetoleranse eller ubehandlet diabetes) skal tiazid eller tiazid i fast kombinasjon med kaliumtilskudd eller kaliumsparende legemiddel prøves først. Andre legemidler mot hypertensjon kan anvendes som første valg dersom tiazid av medisinske årsaker ikke kan brukes. Årsaken til at tiazid ikke kan brukes skal angis i journalen. Sist endret: 07.01.2008

Nå tilgjengelig for anemi ved kronisk nyresvikt...

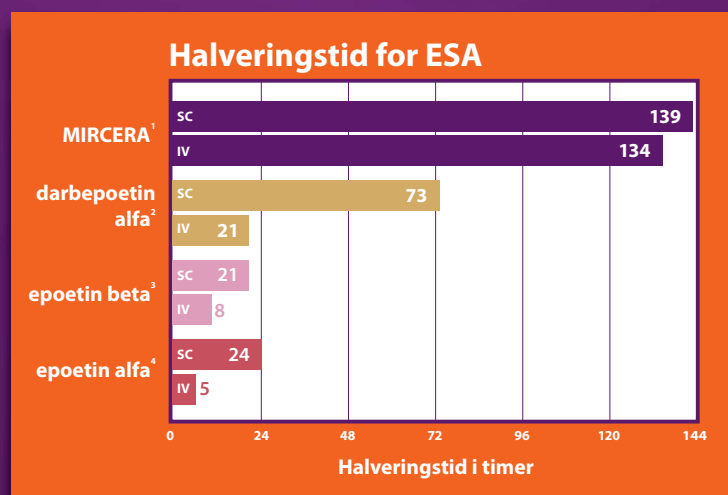
Annerledes virkningsmekanisme¹



MIRCERA - første og eneste kontinuerlige erythropoetinreseptor aktivator¹

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

MIRCERA - lengst halveringstid av alle erythropoesestimulerende agens (ESA)



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

Nå tilgjengelig for anemi ved kronisk nyresvikt...

Høy responsrate¹

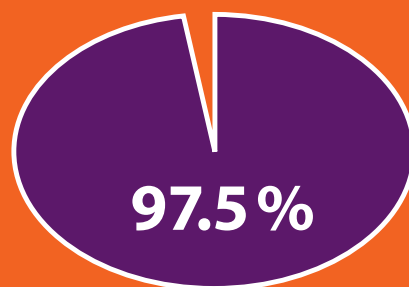


MIRCERA

- høy responsrate i korreksjonsfasen¹

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

MIRCERA SC responsrate i korreksjonsfasen
for pasienter i predialyse¹



ARCTOS

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

NYHET
MIRCERA[®]
metoksypolyetylenglykol-epoetin beta

MIRCERA «ROCHE»

Middel mot anemi. ATC-nr.: B03X A03

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Pakninger og priser:

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

Sist endret: 08.10.2007

Personalized Dialysis

Fokus på å gjøre helsearbeiderens hverdag enklere og pasientens liv bedre

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

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



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