

Nefrologisk Forum

Årgang 17, nr 2

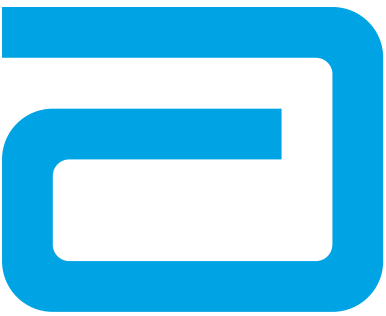
November 2011

Haukeland Universitetssykehus



Pleiestiftelsen for spedalske nr. 1

Det var navnet dette bygget fikk da det stod ferdig til bruk 12. juni 1857. Bygningen har en historie som inneholder både storhet og lidelse. Lidelsen er knyttet til de huset ble bygget for, de levende døde – de spedalske. Storheten er knyttet til anleggets størrelse på 8 069 m², sannsynligvis Nordens største trebygning, men også ved at sykehuset var flaggskipet i verden for 1800-tallets lepraarbeid." En av Bergens mest kjente menn, Gerhard Armauer Hansen, drev medisinsk forskning i Kalfarveien 31 og det var her leprabasillen ble oppdaget for første gang, og som senere førte til bekjempelse av sykdommen.



ZEMPLAR[®]
(PARICALCITOL)

Til forebygging og
behandling av sekundær
hyperparatyreoidisme¹

Referanse: 1. Felleskatalogen



 **Abbott**
A Promise for Life

c Zemplar «Abbott»

Antiparathyroideamiddele.

ATC-nr.: H05B X02

KAPSLER, myke 1 µg, 2 µg og 4 µg: Hver kapsel inneholder: Paricalcitol 1 µg, resp. 2 µg, etanol 0,71 mg, resp. 1,42 mg, glyserol. Fargestoff: Gult, rødt og sort jernoksid (E 172), titandioksid (E 171), 1

Indikasjoner: Forebygging og behandling av sekundær hyperparathyroidisme 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: 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 parathyroideahormon (iPTH).

Initial dose

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

¹Administreres 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 ² |
| 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 ³ 1 µg | reduser ³ 2 µg |
| iPTH <60 pg/ml (7 pmol/liter) | reduser ³ 1 µg | reduser ³ 2 µg |

²Administreres ikke oftere enn hver annen dag. 1

³Dersom pasienten tar laveste daglige dose eller 3 ganger pr. uke, og dosereduksjon er nødvendig, kan dosefrekvensen reduseres. 1

Kronisk nyresykdom (CKD), stadie 5: Administreres 3 ganger pr. uke, hver annen dag. **Initial 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. **Administrering:** Kan tas med eller uten mat.

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

Forsiktighetsregler: Undertrykking av parathyroideahormon kan resultere i forhøyede kalsiumnivåer og føre til metabolsk bensykdom. Monitorering og individuell dosetitering 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. Kronisk hyperkalsemi kan være assosiert med generalisert, vaskulær kalsifisering og annen bløtvevskalsifisering. 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 høyrisikogrupper 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 x P-produkt. Aluminiumholdige preparater (f.eks. antacida, fosfatbindende stoffer) bør ikke gis samtidig med vitamin D-preparater siden forhøyede blodverdier av aluminium og aluminium skjelettoksisitet 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. Legemidler som svekker absorpsjonen av fettløselige vitaminer fra tarm, som f.eks. kolestyramin, kan påvirke absorpsjonen av kapslene.

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: Vanlige (≥1/100 til <1/10): Endokrine: Hypoparathyroidisme. Gastrointestinale: Magebesvær, diaré og gastrointestinal reflukssykdom. Hud: Pruritus, akne og utslett. Kjønnsgener/bryst: Ømhet i brystene. Nevrologiske: Hodpine, svimmelhet og dysgeusje. Stoffskifte/ernæring: Hyperkalsemi, hypokalsemi, hyperfosfatemi og redusert appetitt. **Mindre vanlige (≥1/1000 til <1/100):** Blod/lymfe: Anemi, leukopeni og lymfadenopati. Endokrine: Hyperparathyroidisme. Gastrointestinale: Blødning fra endetarmen, kolitt, gastritt, dyspepsi, dysfagi, abdominalsmerter, konstipasjon, kvalme, oppkast og munntørhet. Hjerne/kar: Hjertestans, arytmier, atrieflutter, hypertensjon og hypotensjon. Hud: Bulløs dermatitt, alopeci, hirsutisme, urticaria og hyperhidrose. Immunsystemet: Hypersensitivitet. Infeksiøse: Sepsis, pneumoni, infeksjon, faryngitt, vaginal infeksjon og influensa. Kjønnsgener/bryst: Erekttil dysfunksjon. Luftveier: Lungeødem, astma, dyspné, epistakse, hoste. Muskel-skjelettsystemet: Artralgi, stive ledd, ryggsmerte, muskelrykninger, muskelspasmer og myalgi. Nevrologiske: Koma, cerebrovaskulære hendelser, forbigående iskemisk slag, synkope, myoklonus, hypoestesi og parestesi. Psykiske: Forvirringstilstand, delirium, depersonalisering, agitasjon, insomni og nervøsitet. Stoffskifte/ernæring: Hyperkalsemi og anoreksi. Svulster/cyster: Brystkreft. Undersøkelser: Økt blødningsstid, forhøyet aspartataminotransferase, abnormaliteter i leverenzym, unormale laboratorieverdier og vektreduksjon. Øre: Øresykdom. Øye: Glaukom og konjunktivitt. Øvrige: Gangeforstyrrelse, ødem, perifert ødem, smerter, smerter på injeksjonsstedet, pyreksi, brystsmerte, forverrede tilstander, asteni, malaise og tørst. **Ukjent frekvens:** Gastrointestinale: Gastrointestinal blødning. Immunsystemet: Larynksødem og angioødem.

Overdosering/Forgiftning: Symptomer: Hyperkalsemi, hyperkalsiuri, hyperfosfatemi og stor undertrykking av parathyroideahormon. Behandling: Behandling av klinisk signifikant hyperkalsemi består av umiddelbar dosereduksjon eller seponering av behandlingen 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 digitalis), 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. Se Giftinformasjonen anbefalinger H05B X02 side d.

Egenskaper: Klassifisering: Syntetisk vitamin D-analog, selektiv vitamin D-reseptor (VDR)-aktivator. **Virkningsmekanisme:** Paricalcitol oppregulerer VDR selektivt i parathyroideakjertelen uten å øke VDR i tarmen og er mindre aktiv på benresorpsjon. Paricalcitol oppregulerer også kalsiumfølsom-reseptor (CaSR) i parathyroideakjertelen. PTH-nivået reduseres, innvirkning på kalsium- og fosfatnivåene er begrenset. Ved å korrigere unormale PTH-verdier, og dermed normalisere kalsium- og fosfathomeostasen, forebygges eller behandles metabolske bensykdommer assosiert med kronisk nyresvikt. **Absorpsjon:** Injeksjonsvæske: C_{max}=1850 pg/ml 5 minutter etter bolusdose på 0,24 µg/kg. Kapsler: C_{max}=1,512pg/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 feces, 18% i urinen.

Pakninger og priser: 1 µg: 8 stk. (blister) 092914. **2 µg:** 28 stk. (blister) 092923. **Sist endret:** 07.09.2011.



Det er ditt liv, det er ditt valg

Hjemmebehandling, et mulig første alternativ for mange pasienter^{1, 2}



Baxter AS
www.baxter.no

Baxter

Referanser: 1. Med hjemmebehandling menes her peritonealdialyse,
2. Heaf J. NDT Vol.17, 2002, Blagg CR. Nephrology Vol. 10, 2005

Innhold

| | |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Redaktørens spalte | 3 |
| Formannsnytt | 4 |
| Nyreavdelingen i Tanzania v/Bjarne M Iversen..... | 5 |
| Preeklampsi og risiko for senere nyresykdom v/ Bjørn Egil Vikse..... | 7 |
| Glomerulær filtrasjons rate hos barn – en metodologisk studie med Iohexolclearance v/C Tøndel et al..... | 9 |
| Dette må du vite om lavkarbo v/Heidrun Dahl Olstad og Einar Svarstad..... | 10 |
| Hva lærte vi av Contraststudien? v/ Ingegjerd Sekse..... | 11 |
| Nyrebiopsi hos eldre v/Kristin Sæle..... | 12 |
| Nyreerstattende behandling hos intensivpasienter v/Lasse Urheim..... | 14 |
| Uromodulin og kronisk nyresvikt v/ Rolf E F Christiansen..... | 16 |
| IgA nefropati – nye studier fra nyrebiopsiregisteret v/ Rune Bjørneklett..... | 17 |
| Mekanismer i utvikling av tubulær atrofi ved hypertensjon V/ Sabine Leh, Michael Hultstrøm og Bjarne M Iversen..... | 20 |
| Hva er normal nyrestørrelse? v/ Øystein Solberg Eikrem, Espen Hope Jæger-Høie Trygve Hausken og Einar Svarstad..... | 21 |
| Minneord om Bjarne M Iversen v/Jarle Ofstad og Einar Svarstad..... | 23 |
| Ved Bjarne M Iversens bære v/Trond G Jenssen..... | 24 |
| Nekrolog Stein Halvorsen v/ Ingrid Os, Ivar K Eide, Erik Enger, Aud-E Stenehjelm, kollegaer ved Ullevål..... | 25 |
| The XXVI th congress of The Scandinavian Transplantation Society Reykjavik Iceland may 9th to 11th | 26 |

Redaksjonen er avsluttet 20/10-11

Redaktør: Egil Hagen, Sørlandet Sykehus Arendal e-post:
egil.hagen@sshf.no

I redaksjonen: Anders Hartmann, Lars Westlie, Cecilia Øien

Redaktørens spalte

Velkommen til høstens nummer av Nefrologisk Forum. Denne gang er det nyreseksjonen ved Haukeland Universitetssykehus som har bidratt med et rikholdig faglig innhold.

Norsk nyremedisin har mistet to fremtredende personer i det siste. I august fikk vi det sørgelige budskap at Bjarne M Iversen brått og uventet hadde gått bort. Bjarne var utvilsomt en landets fremste nyremedisinere og har gitt uvurderlige bidrag til vårt fagmiljø samtidig som han var et stort sosialt lyspunkt. Savnet etter ham er stort. Bjarne er hedret med to innlegg i dette nummer av Forum. Rett før Forum gikk i trykken kom budskapet om at Stein Halvorsen var gått bort. Stein var en svært sentral skikkelse i Norsk Nyremedisin, og vil også bli dypt savnet. Kollegene på Ullevål har skrevet en nekrolog som er gjengitt i dette Forum.

De faglige innleggene er uvanlig mange og omfatter et vidt spenn av problemstillinger. Bjarne Iversen har skrevet om etablering av nyreavdeling i Tanzania, et arbeid det står stor respekt av og som understreker spennvidden i Bjarnes arbeid. C Tøndel og medforfattere har undersøkt bruk av iohexolclearance hos barn og finner at metoden ser ut til å være unøyaktig hos barn under 10 år. Vi får en oppdatering når det gjelder assosiasjonen mellom preeklampsi og risiko for utvikling av nyresvikt ved Bjørn Egil Vikse. Heidrun Dahl Olstad og Einar Svarstad refererer et kasus som demonstrerer at lavkarbodiett ikke bør brukes ukritisk hos nyresyke. CONTRAST-studien kommenteres av Ingegjerd Sekse. Man sammenlignet HD og HDF. Det var ingen sikker forskjell i

mortalitet, men det avventes resultater fra sub gruppe analyser. Kristin Sæle har med bakgrunn i data fra nyrebiopsiregisteret sett på klinisk presentasjon og komplikasjoner ved nyrebiopsi sett i relasjon til alder. Lasse Urheim gir en fin oversikt over nyreerstattende behandling av intensivpasienter og etterlyser en sensitiv markør. Rune Bjørneklett informerer fra sitt arbeid med IgA nefropati. Studiene gir ny kunnskap om risikofaktorer for å utvikle ESRD ved IgA nefritt og risiko for grafttap hos de som er transplantert. Rolf E F Christiansen skriver om Uromodulin, et glykoprotein som blant annet er involvert i inflammatoriske prosesser i nyrene. Det ser ut til at genetisk betingede variasjoner i dette proteinet disponerer for utvikling av nyresvikt. Sabine Leh og medforfattere har gjort studier på spontant hypertensive rotter som kaster nytt lys over synet på mekanismen for utvikling av tubulusatrofi ved hypertensjon. Til slutt gir Øystein Solberg Eikrem og medforfattere oss et innblikk i hvordan man kan bruke ultralyd til beregning av nyreparenchymareal. Dette kan være en lovende markør for bedømming av nyresykdom.

Jeg minner om at det er nyreseksjonen på Ullevål Universitetssykehus som har hovedansvaret for de faglige innleggene i neste nummer av Nefrologisk Forum.

Alle leserne ønskes en fin høst og vinter og jeg håper flest mulig kan komme på Kvalitetsdagen og Samarbeidsmøte.

Arendal, oktober 2011, Egil Hagen

Formannsnytt

Det har vært et turbulent halvår siden forrige nummer av Forum ble utgitt. Det er mye usikkerhet vedrørende organisering av virksomhet både i Oslo regionen og ellers i landet. Hva som vil skje når Samhandlingsreformen blir satt ut i livet, hvordan den skal implementeres og hvilke konsekvenser det får for vårt fagfelt er det ingen som vet. Videre er det stor usikkerhet knyttet til hvordan og om vi skal få reise på internasjonale konferanser i årene som kommer. Det hevdes fra politikere at all informasjon er tilgjengelig på nettet og at det derfor ikke er noe behov for oss å delta på internasjonale møter. Det er imidlertid en kjensgjerning at det tar flere år fra ideer unnfanges og studier settes i gang til de blir publisert i tidsskrifter og tilgjengelig for alle og enhver. Norsk helsevesen er en kunnskapsbedrift og derfor må vi fremme krav til våre arbeidsgivere om at vi er oppdatert om det som skjer innen vårt fag. Det skylder vi våre pasienter. Kunnskap er akkurat som fysisk trening en ferskvare som må vedlikeholdes og oppdateres.

Bjarne Iversen døde plutselig i sommer og nefrolog miljøet har mistet en gigant. Ingen andre i Norge har betydd så mye for både eksperimentell og klinisk forskning som Bjarne. Han hadde en gjennomføringsevne som er unik og som har ført til opprettelse av så vel Nyrebiopsiregisteret som hemodialyse tilbud i Tanzania i tillegg til forskningsgruppen innen hypertensjon og nyresykdom ved Universitetet i Bergen

som nyter stor internasjonal anerkjennelse. Hans bortgang er et stort savn både faglig og sosialt i foreningen.

I november er det igjen tid for Kvalitetsdag, Samarbeidsmøte, Årsmøte og Lutefiskmiddag, fire viktige begivenheter innen norsk nefrologi som finner sted på 2 dager. I år er Drammen vertskap for Kvalitetsdagen for første gang. Kursutvalget har satt sammen et interessant program i samarbeid med nefrologene i Vestre Viken HF. Jeg tror det er viktig å ha et norsk møte hvor det er anledning og mulighet til å diskutere aktuelle nefrologiske problemstillinger. Det er et viktig supplement til kurs og konferanser og nødvendig for å opprettholde kontakten med kolleger. Det er bra å vite hvem som har spesiell kompetanse innen ulike nisjer. Samarbeidsmøtet fyller en viktig funksjon slik at vi alle sammen er oppdatert på hva som er på gang på Rikshospitalet. Årsmøtet er viktig for at foreningen skal agere i tråd med medlemmenes ønsker og behov. Å møte på Årsmøtet er din mulighet å få oss å ta opp saker som du synes er viktig og å sikre at rett person blir valgt inn i styre og komiteer. Hvorfor Lutefiskmiddagen er uhyre viktig å få med seg tror jeg ikke at jeg trenger å fortelle noen!

Vel møtt 24. og 25.11!

Cecilia Øyen

Nyreavdelingen i Tanzania

Bjarne M. Iversen

Arbeidet i Tanzania har hatt som mål å opprette en avdeling for nyresyke pasienter samt å utdanne leger til å bli spesialiteter i nefrologi. Tanzania har ca 40 mill innbyggere og har to små private enheter som gir hemodialyse til en pris av 150 \$ per behandling. Bare et fåtall har råd til dette og det har ikke vært offentlige tilbud til dialysebehandling til nyresyke pasienter. Etter forespørsel fra ledelsen ved Mubibili National Hospital, Tanzania, fikk en lege 14 måneders opplæring i dialyseteknikk og renal ultralyd diagnostikk ved Nyreavdelingen ved Haukeland Universitetssykehus. Resten av opplæringen ble utført i Sør Afrika. Dessverre ble denne legen værende i Sør Afrika til 2008-2009. I mellomtiden ble en dialyseteknikker opptrent ved Haukeland Universitetssykehus. I perioden 2004-2005 fikk vi renoverte 7 Gambromaskiner ved støtte fra Gambro Norge. De ble stående i Norge til 2009 da avdelingen ikke var klargjort ved Muhibili National Hospital i Dar-es Salaam. I mellomtiden hadde vi ved Institutt for Indremedisin, Universitetet i Bergen, oppnådd å nå fram med et opplæringsprogram for spesialister i nefrologi fra Tanzania. Dette programmet, som også inkluderer kardiologi og radiologi, støttes av Norad, men mesteparten av utgiftene kommer fra Tanzania. Kandidatene blir ” Master of Science” og dette er en universitetseksamen som de avlegger i Tanzania etter 2 år. Kandidatene får 6 måneders opplæring i Tanzania, hovedsakelig består dette i studier på egenhånd, deretter har de 6 måneders opplæring i Bergen, etterfulgt av 6 måneders opplæring i India og tilslutt 6 måneder i Tanzania med eksamen. Etter de tre første periodene har kandidatene en lokal eksamen. I perioden 2007-2011 har

vi trent opp 2 nefrologer og den tredje er for tiden i Bergen.

Opprettelsen av en nyreenhet har vært vanskelig, mye på grunn av dårlig ledelse og mye lokal uenighet. Kapitalmangel har nok spilt en betydelig rolle.

I mai 2011 var jeg i Dar es Salaam i ca 3 uker. Da gjennomførte vi den første akutt-dialysen ved nyreavdelingen ved Muhibili National Hospital. I tillegg dialyserte vi 3 pasienter som hadde nyredonor, men som ventet på transplantasjon i India.

Nyreavdelingen har nyrepoliklinikk som drives av et fåtall spesialister og noen assistent leger. Sykepleierne arbeidet både på dialyseavdelingen og poliklinikken. Etter å ha arbeidet noen dager ved poliklinikken, gjorde jeg den erfaring at den er nokså lik den vanlige norske poliklinikk ved nefrologisk avdelinger. Det er flere hypertensjonspasienter og pasienter med diabetes mellitus. Ofte møter en unge pasienter med essensiell hypertensjon og behandlingen er ikke gratis.

Avdelingen har ca. 100 nyretransplanterte pasienter som kontrolleres regelmessig. Alle transplantasjoner forgår i India og behandling samt immunosuppressiva betales av staten. Under arbeidet i mai ble det klart at nyrepasientene lå spredt på alle avdelinger, og oversikt over alle de nyresyke pasientene var dårlig. Etter en rekke samtaler med tanke på å få samlet nyrepasientene, har jeg nå i juli 2011 fått vite at dette er utført og nefrologene må stå ansvarlig for behandlingen av disse pasientene. Mye arbeid gjenstår. Hovedproblemet er å få folk til å arbeide ”i team”. Kommunikasjonen mellom akuttavdeling, intensiv og nyreavdelingen er dårlig. Det er å håpe at når flere leger blir utdannet, vil dette bli bedre. Kvaliteten

på sykepleiere og leger er imidlertid svært god og de har et ønske om å få gjøre mer,

men de økonomiske rammene er begrensede.



Sykepleiere og leger ve nyreavdelingen ved Muhibili National Hospital. Bildet er tatt på dialyseavdelingen.

Etterord:

Dette innlegget skrev Bjarne tidlig i sommer, før ferien. Under den fine og verdige samlingen etter Bjarne`s begravelse den 16. august ble det fremført en varm takk og hilsen fra en av embetskvinnene i Sosial- og Helsedepartemantet i Daar-es Salaam. I talen ble Bjarne`s store innsats fremhevet, og på oppdrag fra Helseministeren ble det kunngjort at nyreavdelingen ved

Muhumbili National Hospital skal bære Bjarne M. Iversens navn. Det er vår nyreseksjons klare mål å videreføre arbeidet etter Bjarne. I september har således den fjerde spesialistkandidaten fra Muhumbili avlagt eksamen hos oss, og det er bevilget midler til å starte et planlagt doktorgradsprogram i 2012 for en av kandidatene som er utdannet.

Einar Svarstad

Preeklampsi og risiko for senere nyresykdom

v/lege og post-doc Bjørn Egil Vikse

Bakgrunn

Vi påviste i 2008 at kvinner som hadde hatt preeklampsi hadde 4-5 ganger forhøyet risiko for å utvikle endestadie nyresvikt i løpet av de neste 35-40 årene ¹. Assosiasjonen virket å være like sterk mot ulike typer nyresykdom. Denne assosiasjonen kunne ha ulikeforklaringsmekanismer. 1) Risikofaktorene for preeklampsi og nyresykdom er relativt like, 2) preeklampsi kunne gi en direkte nyreskade, eller 3) preeklampsi kunne avdekke/forverre underliggende subklinisk nyresykdom. Vi har de siste årene gjort oppfølgingsstudier som har gitt oss en bedre forståelse av assosiasjonen.

Preeklampsi hos kvinner med diabetes

I denne studien fulgte vi 2204 kvinner som hadde utviklet diabetes mellitus før svangerskapet ². Blant disse kvinnene utviklet 13% preeklampsi, 11% fødte barn med fødselsvekt mindre enn 2,5 kg og 25% hadde preterm fødsel. Preeklampsi og preterm fødsel var assosiert med betydelig forhøyet risiko for å utvikle endestadie nyresvikt eller død i løpet av oppfølgingsperioden på 37 år, dette gjaldt imidlertid kun for de kvinnene som kun hadde et svangerskap. Kvinner med to eller flere svangerskap hadde ikke forhøyet risiko. Vi sammenliknet også risiko for endestadie nyresvikt og død for kvinner med svangerskapsdiabetes mot kvinner uten diabetes og fant ingen økt risiko.

Påvirker tidligere preeklampsi prognosen ved nyresykdom?

Vi har tidligere påvist at kvinner med preeklampsi har økt risiko for å få utført nyrebiopsi, sammenliknet med kvinner uten preeklampsi, risikoen var størst de første 10-20 årene etter svangerskapet ³. Ettersom vi også hadde påvist en forhøyet risiko for å utvikle endestadie nyresvikt, ønsket vi å undersøke om kvinner som hadde hatt preeklampsi tidligere hadde forhøyet risiko for å utvikle nyresvikt etter at de var diagnostisert med nyresykdom ved nyrebiopsi. Vi inkluderte 582 kvinner som var registrert i Nyrebiopsiregisteret og som hadde født minst et barn før nyrebiopsitidspunktet ⁴.

Gjennomsnittsalder ved første fødsel var 24 år og 41 år ved nyrebiopsi, 76 av kvinnene utviklet endestadie nyresvikt i løpet av oppfølgingsperioden på inntil 16 år. Kvinner som hadde hatt preeklampsi i sitt første svangerskap hadde ikke forhøyet risiko for senere progresjon av nyresykdom til endestadie nyresvikt (relativ risiko 1,2 (0,63-2,4)), imidlertid var preterm fødsel assosiert med en økt risiko (relativ risiko 2,1 (1,2-3,9)). Dette var signifikant også etter justering for andre risikofaktorer for progresjon ved nyrebiopsitidspunktet. Et interessant bifunn var at kvinner med preeklampsi virket å bli diagnostisert med nyresykdom ved yngre alder (36 år vs 42 år) og kvinner med preterm fødsel uten preeklampsi virket å bli diagnostisert med nyresykdom ved mer fremskreden nyresykdom (estimert GFR 48 vs 64 ml/min/1,73m²).

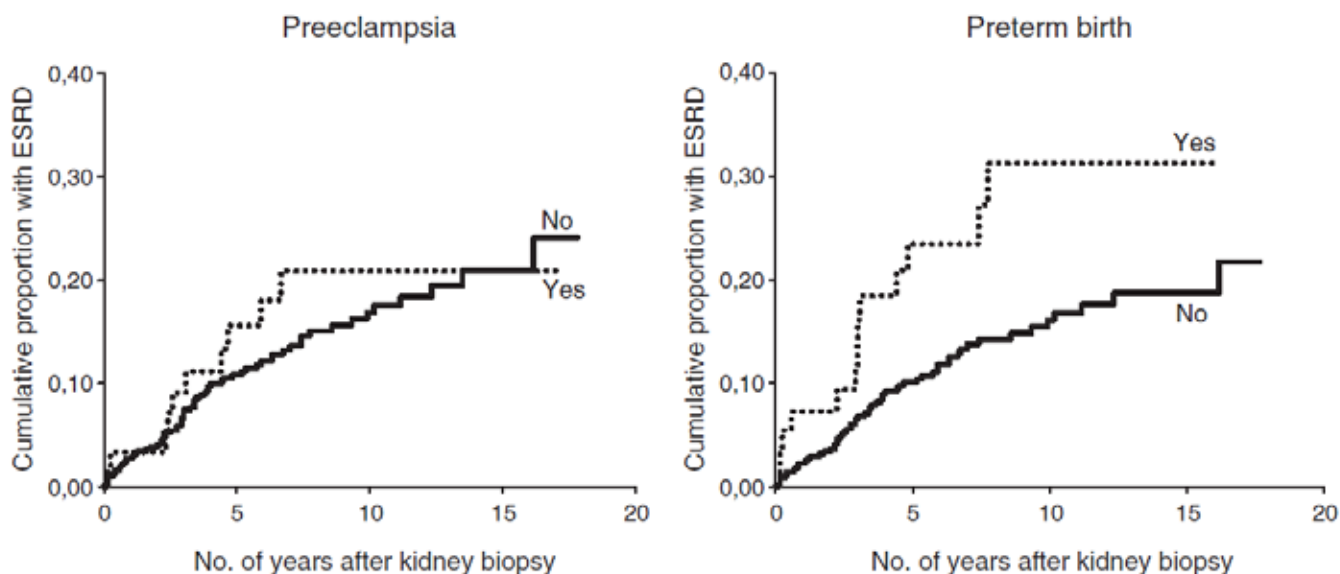


Fig. 1. Preeclampsia and preterm birth in first pregnancy and cumulative proportion with ESRD during follow-up.

Vi har i tillegg gjort to studier som er under skriving. I den første finner vi at mikroalbuminuri er sjelden 10 år etter svangerskap med preeklampsi, dette står i kontrast til andre studier som har vist betydelig forekomst av mikroalbuminuri på 10-40% 5 år etter preeklampsi. Det kan altså virke som om nyreforandringene går tilbake i løpet av 10 år etter preeklampsi. I den andre studien finner vi at søsknene og foreldrene til kvinnene som har hatt preeklampsi ikke har forhøyet risiko for nyresvikt, det er altså ikke en generelt forhøyet genetisk risiko for nyresvikt i familier hvor kvinner får preeklampsi.

Vi er altså gjennom de siste årene kommet nærmere en forklaring på hvorfor preeklampsi er assosiert med utvikling av endestadie-nyresvikt. Risikoen virker å være mest forhøyet for utvikling av nyresvikt, og ikke for progresjon av nyresvikt. Videre er det kun kvinnene selv som har denne forhøyete risikoen, ikke deres slektninger. Til sist er det 10 år etter preeklampsi få kvinner som har mikroalbuminuri. Vi kan imidlertid fremdeles ikke gi noen sikker

forklaringsmekanisme på assosiasjonen, og vi kommer til å fortsette å utforske emnet i løpet av de neste årene for å komme nærmere en god forklaring.

1. Vikse BE, Irgens LM, Leivestad T, Skjaerven R, Iversen BM. Preeclampsia and the risk of end-stage renal disease. *N Engl J Med* 2008;359:800-9.
2. Sandvik MK, Iversen BM, Irgens LM, et al. Are adverse pregnancy outcomes risk factors for development of end-stage renal disease in women with diabetes? *Nephrol Dial Transplant* 2010;25:3600-7.
3. Vikse BE, Irgens LM, Bostad L, Iversen BM. Adverse perinatal outcome and later kidney biopsy in the mother. *J Am Soc Nephrol* 2006;17:837-45.
4. Vikse BE, Hallan S, Bostad L, Leivestad T, Iversen BM. Previous preeclampsia and risk for progression of biopsy-verified kidney disease to end-stage renal disease. *Nephrol Dial Transplant* 2010;25:3289-96.

Glomerulær Filtrasjons Rate hos Barn – en Metodologisk Studie med Iohexolclearance

C Tøndel^{1,2}, CL Salvador³, E Svarstad^{4,1}, D Brackman², A Bjerre⁵, HJ Bangstad^{6,7}, B Hamre⁸, B Bolann^{9,1}, L Mørkrid^{3,7}, S Bergan^{10,7}, A Brun^{9,1}

1. Institutt for indremedisin, Universitetet i Bergen, Bergen
2. Barneklubben, Haukeland Universitetssykehus, Bergen
3. Avdeling for medisinsk biokjemi, Oslo Universitetssykehus - Rikshospitalet, Oslo
4. Medisinsk avdeling, Haukeland Universitetssykehus, Bergen
5. Barneklubben, Oslo Universitetssykehus - Rikshospitalet, Oslo
6. Barneavdelingen, Oslo universitetssykehus - Ullevål, Oslo
7. Universitetet i Oslo, Oslo
8. Institutt for fysikk og teknologi, Universitetet i Bergen
9. Laboratorium for klinisk biokjemi, Haukeland Universitetssykehus, Bergen
10. Avdeling for farmakologi, Oslo universitetssykehus - Rikshospitalet, Oslo

Vanskelig tilgjengelighet av inulin samt økende skepsis overfor radioisotoper har medført at iohexolclearance seiler opp som en foretrukket metode for måling av glomerulær filtrasjonsrate (GFR). Metodikk basert på kun ett måletidspunkt etter injeksjon er i relativt utbredt bruk hos voksne, mens en hos barn har hatt relativt beskjeden dokumentasjon for at det er tilstrekkelig med kun ett måletidspunkt.

Formål og problemstilling

Formålet med denne studien er å validere en enkel, trygg og god metode for iohexolclearance for bruk til rutineovervåring av GFR hos barn.

Problemstilling:

1. Evaluere GFR målinger hos barn gjort med en enkelt blodprøve og sammenligne denne med en gullstandard flerpunktsprosedyre.
2. Finne hvilke prøvetidspunkt som er det beste for en ettpunktsprosedyre og en topunktsprosedyre i de ulike GFR-nivå sammenlignet med en flerpunkts gullstandard prosedyre.

3. Måle presisjon og potensielle bias ved å ta blodprøve fra den samme venevennen hvor iohexol settes.
4. Metodologisk usikkerhet ved bruk av kapillære blodprøver på filter.
5. Evaluere nye og gamle formler for estimert GFR (eGFR) for barn ved hjelp av kreatinin, cystatin C og/eller karbamid sammenlignet med gullstandard.
6. Evaluere biokjemiske nyreparametre i urin opp mot de målte nyreparametre i serum og målt GFR.

Foreløpige resultater

De kliniske undersøkelser i studien er helt nylig fullført. Vi har undersøkt 96 barn med klinisk indikasjon for måling av GFR ved Haukeland Universitetssykehus (HUS) og Oslo Universitetssykehus (OUS). De foreløpige analyser viser ved sammenligning av GFR beregnet med eksisterende ettpunktsmetode ved HUS/OUS og GFR gjort med gullstandard flerpunktsmetode basert på 7-8 måletidspunkt dels betydelige avvik. En finner en overestimert ved eksisterende ettpunktsmetode som er mer uttalt jo

mindre barna er. Hos de større barna finner en godt samsvar mellom ettpunktsanalyse og flerpunktsanalyse.

Videre plan

Våre resultater så langt tyder på at en kan benytte eksisterende ettpunktsmetodikk ved OUS og HUS hos større barn (>10 år), mens en hos de små barna sannsynligvis bør velge flerpunktsmetode grunnet betydelig overestimering ved eksisterende

ettpunktsmetode. Om en modifisering av formelapparat kan gjøre at en likevel kan benytte ettpunktsmetodikk langt ned i alder vil videre analyser kunne vise. I det fremtidige arbeidet vil en søke å finne hvor grensen i antall år eller kilo går for valg av ettpunkts- kontra flerpunktsmetodikk, om to prøver er tilstrekkelig for en flerpunktsmetodikk og hvilket tidspunkt etter injeksjon som gir riktigst måling. Kapillærprøver på filter, prøver fra samme veneflon, eGFR og urinanalyser er andre viktige faktorer i denne studien.

Dette må du vite om lavkarbo»

Heidrun Dahl Olstad og Einar Svarstad

Tittelen over er tatt fra et forsideoppslag i Dagbladet 17. september, med tre siders full dekning av en rekke oppskrifter og informasjon om at 150.000 nordmenn er på «lavkarbokjøret». Leger og diverse spesialister slåss om spalteplass og oppmerksomhet i matrevolusjonen som pågår. Kritikerne og skeptikerne er helst på banen når det gjelder mangel på variasjon og faren for å «gå lei», og noen advarer mot bruk av mettett fett og uheldige konsekvenser for kolesterolet. Faktaruten i Dagbladet konkluderer med bl.a. anbefalt inntak av 0-150 gram karbohydrater, til fordel for mer proteiner og fett, men ingen alvorlige advarsler eller risikomomenter er anført.

Ved vår avdeling har vi nylig hatt en pasient innlagt med dialysekrevene akutt nyresvikt etter bruk av en kjent lavkarbodiett basert på en bok skrevet av lavkarbodiettens far, boken har ligget på bestselgerlistene i New York i flere år (1). Dette var en overvektig kvinne med diabetesnefropati. Kreatininverdien hadde ved de siste kontrollene holdt seg stabil på rundt 300 $\mu\text{mol/l}$, men var nå steget til

nesten 600 $\mu\text{mol/l}$. Karbamid hadde økt fra rundt 20 mmol/l til over 50 mmol/l . Etter generelle behandlingstiltak ved akutt nyresvikt som bl.a. inkluderte to dialysesesjoner og gjenopptagelse av normal kost normaliserte etter hvert kreatininverdien seg på ca 300 $\mu\text{mol/l}$. Lavkarbodietter er jo gigantiske forsøk med proteinbelastninger, og noen advarsler er vel på sin plass fra nefrologene. Budskapet til leger og pasienter og allmennheten bør inkludere informasjon og advarsler om at risikopasienter bør avklare sin nyrefunksjon med behandlende lege før man iverksetter intensive lavkarboregimer. Faren for akutt nyresvikt ved ukritisk bruk av lavkarbodiett hos etablerte nyresyke pasienter er en helt annen situasjon enn de mulig beskyttende effekter på diabetesnefropati av kontrollerte spesialdietter med lavt karbohydratinhold og moderat proteininnhold som nylig er rapportert

1. Atkins RC, Dr Atkins' New Diet Revolution. 1998, New York, NY: Avon Book
2. <http://www.lef.org/news/LefDailyNews>.

[htm?NewsID=11087&Section=NUTRITION&source=DHB_110429&key=Body+Title&utm_source=DHB_110429&utm_medium=email&utm_term=Nutrition&utm_content=Body+Title&utm_campaign=DailyHealthBulletin](http://www.dhb.no/NewsID=11087&Section=NUTRITION&source=DHB_110429&key=Body+Title&utm_source=DHB_110429&utm_medium=email&utm_term=Nutrition&utm_content=Body+Title&utm_campaign=DailyHealthBulletin)

[ium=email&utm_term=Nutrition&utm_content=Body+Title&utm_campaign=DailyHealthBulletin](http://www.dhb.no/NewsID=11087&Section=NUTRITION&source=DHB_110429&key=Body+Title&utm_source=DHB_110429&utm_medium=email&utm_term=Nutrition&utm_content=Body+Title&utm_campaign=DailyHealthBulletin)

Hva lærte vi av Contraststudien (CONvective TRANsport Study)?

Ingegjerd Sekse

Contraststudien er en studie der man sammenligner hemodialyse (HD) og hemodiafiltrasjon (HDF) hos kroniske dialysepasienter med tanke på kardiovaskulær morbiditet og mortalitet. Hypotesen er at HDF fjerner avfallsprodukter, spesielt uremiske toksiner med medium og høy molekylvekt (f.eks beta-2-mikroglobulin) mer effektivt enn HD, og at dette kan ha en positiv effekt på kardiovaskulær mortalitet og død. Ved HDF fjernes avfallsprodukter både ved diffusjon og ved konvektiv transport, ved at pasienten får tilført store volumer med substitusjonsvæske, som blir fjernet igjen i dialysatoren.

Studiedesign:

Studien omfatter totalt 714 dialysepasienter fra 27 sykehus i Nederland, 1 sykehus i Canada og 1 sykehus i Norge- Haukeland Univesitetssjukehus- der vi deltok med 15 pasienter. Pasientene ble fulgt i minimum 3 år, etter å ha blitt randomisert til enten HD eller HDF. Studien startet i 2004 og ble avsluttet 31.12.2010. Det ble tatt blodprøver hver 3.mnd som inkluderte inflammasjonsmarkører, endotelial dysfunksjon, oksidativt stress, livskvalitet, ekkokardiografi, carotis intima tykkelse, aorta pulsewave velocity (de 3 siste ikke hos våre pasienter), adverse events og

Referanser:

1. Penne et.al: Short-term Effects of Online Hemodiafiltration on Phosphate Control: A Result from the Randomized Controlled Convective Transport Study (CONTRAST). Am.J.Kidney Dis.Vol55, No1, 2010, pp77-87

dødsfall. HDF ble utført med post-dilusjon, og mål-konveksjonsvolum var 6 l/time.

Resultater:

Etter 6 måneder var beta-2-mikroglobulin og serum fosfat (predialytisk) signifikant lavere hos pasienter som fikk HDF (1,2). Etter avslutning av studien (mean follow-up 3,03 år), var det ingen forskjell i dødelighet mellom de to gruppene, (121/1000 personår med HDF versus 128/1000 personår med HD – hazard ratio 0,91, 95% konfidensintervall 0,70 til 1,17. Innsidens av fatale og nonfatale kardiovaskulære hendelser var heller ikke forskjellig, 127/1000 mor 111/1000 personår, hazard ratio 1,12, konfidensintervall 0,86 – 1,46. Gjennomsnittlig konveksjonsvolum var $19,1 \pm 3$ liter pr. behandling. En viss fordel på mortalitet ble sett hos pasienter med over 20l konveksjonsvolum (hazard ratio 0,66, 95% konfidens intervall 0,45-0,96, $p=0,03$).

Konklusjon:

Det ser ikke ut som HDF har bedre effekt enn HD med tanke på mortalitet og kardiovaskulære hendelser.

Subgruppeanalyser av pasienter med store konveksjonsvolumer over 20 l antyder en bedret overlevelse. Flere resultater vil komme framover, vedr. livskvalitet, ekkokardiografi og karmålinger.

2. Penne et al: Role og residual Kidney Function and Convective Volume on Change in B2-Microglobulin Levels in Hemodiafiltration Patients. Clin. J. Am. Soc. Nephrol. 5:80-86, 2010.

3. Online hemodiafiltration versus low-flux hemodialysis: Effects on all-cause

mortality and cardiovascular events in a randomized controlled trial. The

convective transport study (CONTRAST). Grooteman et.al. Abstr. EDTA 2011

Nyrebopsi hos eldre

v/Kristin Sæle

I en aldrende befolkning med økende prevalens av CKD forventer vi betydelig økning av pasienter med ESRD i årene som kommer (1). Spørsmålet er om økt fokus på spesifikk diagnostikk av nyresykdom hos eldre pasienter kan være med på å begrense denne utviklingen. Vår utfordring er å velge ut de rette pasientene til biopsi slik at de som har nyresykdom som er tilgjengelig for spesifikk behandling kan vurderes for det. Grunnet utvelgelsen er kunnskap om ulike nyresykdommers kliniske presentasjonsmønstre.

Korrelasjon mellom histopatologiske funn og klinisk presentasjon er grundig beskrevet i litteraturen også hos eldre pasienter men da har eldre vært over 60 eller over 65 år. Kun få studier de siste tiår har sett på korrelasjon mellom histopatologiske funn ved nyrebopsi og klinisk presentasjon av nyresykdom hos pasienter over 80 år. Disse studiene viser til dels store forskjeller både i klinisk presentasjon (indikasjon for biopsi) og sykdomsspekter (funn ved biopsi) mellom pasienter over 80 år og yngre pasienter, til dels også et annet mønster enn hos yngre eldre pasienter (2,3).

Dette er bakgrunnen for at vi ønsket å se på nyrebopsier tatt hos eldre i Norge. Vårt materiale er hentet fra Norsk Nyrebopsiregister og vi har inkludert alle pasientene over 55 år som ble registrert i Norsk Nyrebopsiregister fra 1988 til og med 2008. Etter å ha ekskludert de pasientene som manglet enten kliniske data eller histopatologiske data satt vi igjen med et materiale på 3020 pasienter.

Vi ønsket svar på følgende spørsmål: 1) Hvilken klinisk presentasjon er indikasjon

for nyrebopsi hos eldre pasienter? 2) Hvilke nyresykdommer finner vi ved nyrebopsi hos eldre? Videre ønsket vi å undersøke hvordan ulike nyresykdommer har presentert seg klinisk hos eldre pasienter som har tatt nyrebopsi og vice versa; hvilke nyresykdommer finner vi ved de ulike kliniske presentasjonsformer av nyresykdom hos eldre som har tatt nyrebopsi? I tillegg ville vi å se på komplikasjonsraten ved nyrebopsi hos eldre og vi ønsket å beregne frekvens av nyrebopsi hos eldre ved å koble data fra Statistisk Sentralbyrå med vårt materiale.

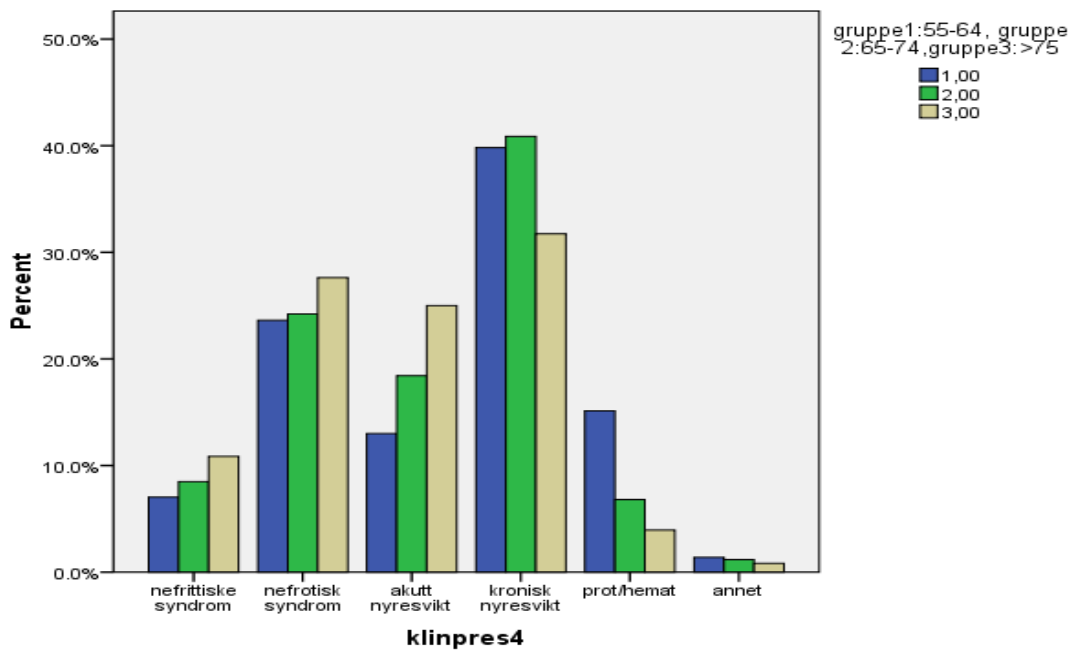
For å kunne sammenligne våre funn hos de eldste med yngre voksne har vi gruppert pasientene i 3 aldersgrupper. Gruppe 1 (>55-64,9 år) og gruppe 2 (65-74,9 år) utgjør hver ca 40 % og gruppe 3 (> 75 år) utgjør ca 20 % av pasientene. Vi har også gjort analyser på gruppen over 80 år – totalt 207 pasienter.

Vi har gjort de fleste analyser og er godt i gang med å bearbeide vårt materiale. Vi ser at resultatene vedrørende klinisk presentasjon (figur 1) og sykdomsspekter hos pasienter over 75 år synes å være representative også for aldersgruppen over 80 år, men at trender blir mer tydelige med økende alder. Frekvens av nyrebopsi i vårt materiale er avtagende etter 78 år og spesielt etter 82 år; noe som er forventet fordi mange i denne aldersgruppen ikke vil tåle omfattende immunosuppresjon og derfor ikke får utført spesifikk diagnostikk med nyrebopsi. I hvilken grad fare for komplikasjoner har medvirket til lavere frekvens av nyrebopsi hos de eldste, er usikkert. Ved analyse av de innrapporterte komplikasjoner til Nyrebopsiregisteret finner vi ingen alvorlige komplikasjoner hos pasientene over 80 år i vårt materiale

og frekvensen av blodtransfusjon etter
nyrebiopsi er ikke høyere hos de eldste enn

hos pasientene over 65 år.

Figur 1. Klinisk presentasjon ved nyrebiopsi fordelt på 3 aldersgrupper > 55 år.



Referanser:

- 1) Stevens LA, Coresh J, Levey AS: CKD in the elderly. *Am J Kidney Dis* 51: 535-537, 2008.
- 2) Nair R et al: Renal Biopsy in Patients Aged 80 Years and Older. *Am J Kidney Dis* 44: 618-626, 2004.
- 3) Moutzouris D-A et al: Renal Biopsy in the Very Elderly. *Clin J Am Soc Nephrol* 4: 1073-1082, 2009.

Nyreerstattende behandling hos intensivpasienter

V/Lasse Urheim

Intensivpasienter er en heterogen gruppe, med mange ulike sykdomstilstander til grunn, f. eks. sepsis, traume, kirurgi, KOLS, hjertesvikt, intoxicasjoner, mm. Felles er oftest svikt i 2 eller flere organsystemer. Gjennomsnittsalderen til intensiv pasienter har over tid økt, dette betyr at flere pasienter har nedsatt GFR, og flere har utviklet bl.a. hjerte-kar sykdom. Akutt nyreskade (AKI), evt. akutt-på-kronisk nyreskade er hyppig forekommende hos intensivpasienter. Det er angitt tall i størrelsesorden 20-60 %, men tallet avhenger av hvordan man definerer akutt nyresvikt. Serum kreatinin er som kjent en dårlig akutt markør for nyresvikt, og diuresemål har sine svakheter. Non-oligurisk nyresvikt, kvaliteten på diurese-registrering, samt vurdering av hva som er optimal væskebalanse, gir usikre data.

AKI hos intensivpasienter er en selvstendig markør for øket dødelighet, og alvorlig AKI med behov for nyreerstattende behandling har en mortalitet på ca 50 %. I tillegg disponerer AKI for utvikling av kronisk nyresvikt hos de som overlever. Graden av akutt nyreskade, høyere alder, lav s-albumin og diabetes mellitus er risikofaktorer. Det varierer nok fra senter til senter hvor godt disse pasientene inkluderes i et poliklinisk kontrollopplegg.

Som et forsøk på å enes ”vitenskapelig” om definisjonen av akutt nyresvikt, er det i de senere år utviklet RIFLE- og videre AKIN kriterier. Som beskrevet over vil disse også ha sine begrensninger. Det ville derfor være til stor hjelp å finne en sensitiv- og spesifikk markør for akutt nyresvikt, tilsvarende Troponiner ved akutt koronarsyndrom. Flere markører i blod og urin er undersøkt ved akutt nyresvikt, men ingen er så langt funnet gode nok til at de er etablert i klinisk praksis i dag.

Å forebygge/begrense akutt nyreskade er avgjørende. Tidlig sanering av utløsende fokus, f. eks. infeksjon eller forebyggende tiltak ved operasjoner (sørge for god perfusjon og oksygenering av nyrene, behandle evt hypotensjon og hypoksi) er viktig. Man bør unngå i størst mulig grad nefrotoksiske substanser som NSAIDs, aminoglykosider, vancomycin, iv. kontrast mm. Forsiktighet og forholdsregler ved bruk av ACE-hemmere/A2-blokkere er viktig.

Antallet intensiv pasienter som får nyreerstattende behandling (RRT- Renal Replacement Therapy) varierer fra senter til senter. Det finnes ingen klar konsensus internasjonalt om når RRT skal startes, hvilken RRT metode som er best, eller hvilken RRT dose som skal gis.

Muligens får vi noen nye guidelines i løpet av 2011? Man er enige om indikasjon for RRT ved refraktær overvæsking, alvorlig hyperkalemi, alvorlig metabolsk acidose, dialyserbart medikament/-toksin, og alvorlige uremiske symptomer.

Av nyreerstattende behandling skiller vi mellom 2 hovedformer, intermitterende hemodialyse (IHD) eller kontinuerlig (CRRT). IHD utnytter diffusjonsmetoden, med varighet vanligvis 2-4 timer daglig eller annenhver dag. Kan økes til 8-12 timer, men glir da mer over mot kontinuerlig behandling. SLED, sustained low efficiency dialysis, er en slik hybrid variant.

Diffusjonsmetoden er mest effektiv pr. tidsenhet til å fjerne ”småmolekyler” som kalium, fosfat, karbamid, laktat, metformin, alkohol, metanol, etylenglycol, lithium, acidose.

Kontinuerlig RRT er en ”24 timers behandling” med hemofiltrasjon (konveksjon) eller hemodiafiltrasjon

ENGINEERED FOR CONSISTENT CONTROL



- Variability in calcineurin inhibitor exposure can result in reduced renal function or graft life¹⁻³
- Prolonged-release ADVAGRAF has been engineered to deliver consistent, predictable control of tacrolimus exposure⁴

References:

1. Waiser J, Slowinski T, Brinker-Paschke A, et al. *Nephrol Dial Transplant.* 2002;17(7):1310-1317.
2. Kahan BD, Welsh M, Urbauer DL, et al. *J Am Soc Nephrol.* 2000;11(6):1122-1131.
3. Stoves J, Newstead CG. *Transplantation.* 2002;74(12):1794-1797. 4. European Medicines Agency. European public assessment report (EPAR): Advagraf. scientific discussion. EMA website. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_Scientific_Discussion/human/000712/WC500022237.pdf. Published 2007. Accessed 30 August 2010.

SPC teksten finnes på side xxx.

(konveksjon og diffusjon). Ved konveksjon trekkes små- og mellomstore molekyler ut sammen med et ultrafiltrat. Det har vært diskutert om uttaket av mellomstore molekyler ved CRRT har betydning for pasientene, men det er så langt ikke vist å ha noen fordeler eller ulemper.

Avfallstoffer skiftes langsommere ut pr. tidsenhet i forhold til IHD, og man unngår større konsentrasjonssvingninger gjennom døgnet. Ved konveksjon må det skiftes ut større mengder ultrafiltrat for å fjerne nok avfallstoffer, 20 ml/kg/time, dvs ca 24-48 liter/24 timer. Studier har ikke vist gevinst av å øke RRT dose utover 20 ml/kg/t. For å gi plass til iv ernæring og medikamentinfusjoner, er det ofte nødvendig å trekke pasienten for væske. Det er lettere å trekke ut større væskemengder med CRRT over 24 timer enn IHD over 4 timer. Et problem ved CRRT kan være å oppnå riktig dosering av ulike medikamenter som f.eks. antibiotika. Det gis standard metningsdose første døgnet, deretter dosering ut fra egen tabell, evt. konsentrasjonsbestemmelser.

Langt de fleste intensivavdelinger velger CRRT fremfor IHD til hemodynamisk ustabile pasienter. Om dette valget kun skyldes at intensiv avdelinger er styrt av anestesileger med sin kultur, eller at klinisk erfaring tilsier at en kontinuerlig tilnærming er best, kan selvfølgelig diskuteres. Ved Haukeland Universitetssykehus har vi god erfaring ved å velge CRRT ved alvorlig akutt nyresvikt hos hemodynamisk ustabile pasienter på intensivavdelingen. Kontinuerlig RRT ”binder” pasienten til sengen, men dette er et lite problem initialt. Så snart pasientene med behov for RRT er stabiliserte hemodynamisk skiftes fra CRRT til IHD. Dette frigjør tid, og letter videre mobilisering og opptrening.

Som et utgangspunkt startes RRT ved karbamid omkring 30, dette begrunnes med at høyere RIFLE score gir øket mortalitet. Ved oliguri/anuri som ikke responderer på væsketerapi eller

vasopressor, startes RRT “tidlig”, til tross for at kreatinin/karbamid ikke er særlig forhøyet. Dette med bakgrunn i at kreatinin akkumuleres i blodet over flere døgn før evt steady state oppnåes ved akutt nyresvikt. Dette betyr at kreatinin kan være 80 umol/l første døgnet, 130 andre døgnet, 260 tredje døgnet mv. Nyrefunksjonen (GFR) vil være betydelig nedsatt til tross for ulike kreatinin verdier.

Fordelene med IHD er kortere behandlingsvarighet med mindre ressursbruk, lavere kostnader bl.a. fordi man slipper substitusjonsvæsker, samt mindre behov for antikoagulantia der det brukes. Det siste kan være en fordel hos pasienter med øket blødningsfare. Riktignok bruker mange sentre Citrat i stedet for Heparin/Fragmin.

Studier har så langt ikke kunne påvise at én RRT metode er bedre enn en annen. Et spørsmål er om de dårligste pasientene er blitt inkluderte i studiene? Vi har valgt CRRT, og føler oss mest komfortable med det:

Hemodialyse er mer krevende til hemodynamisk ustabile pasienter. I tillegg til et evt ønsket væsketrekk under dialyse, vil uttak av osmotiske stoffer fra blodbanen gi et væskeskift ut av sirkulasjonen. Det kreves da økt væsketilførsel og vasopressor for å hindre blodtrykksfall.

CNS skade/sykdom med høyt karbamidnivå, uklar varighet. Rask reduksjon av karbamid i blodbanen ved hemodialyse kan da gi osmotisk væsketrekk inn i hjernen med fare for (øket) hjerneødem. CRRT vil senke karbamid langsommere med mindre fare for komplikasjoner.

Hvis pasienten blir svært overvæsket i løpet av oppholdet, kan det være krevende å få trukket ut væskeoverskuddet med IHD. Dette kan forlenge oppholdet på intensiv avd.

Årlig starter ca 100 pasienter akutt RRT ved Haukeland Universitetssykehus: - ca 40 i CRRT på intensiv, de fleste med

overgang til IHD
- ca 15-20 starter IHD som
initialbehandling på intensiv

- ca 20-25 starter IHD ved Medisinsk
Intensiv og Observasjonsavd.
- resten er IHD til pasienter fra ulike
sengeposter

Uromodulin og kronisk nyresvikt

Rolf E F Christiansen

Uromodulin eller Tamm-Horsfall glykoprotein er det hyppigst forekommende protein som forekommer naturlig i urin. Proteinet dannes og utskilles fra tubulusceller i oppadgående del av Henles-sløyfe, og er kodet for i Umod-genet lokalisert på kromosom 16. Proteinet er kjent for å danne matriks i sylindre. Dets funksjon i urinen er uklar. Det er postulert å ha en betydning ved binding og utskillelse av toksiske produkter i tubulusvæsken, og i beskyttelse mot bakterielle urinveisinfeksjoner. Mutasjoner i Umod-genet kan føre til redusert utskillelse av uromodulin og mulig akkumulering av proteinet i tubulusepitelet. Uromodulin-assosiert nyresykdom er sjeldne arvelige tilstander [1] uttrykt ved medullær cystisk nyresykdom type II og familiær hyperurikemisk nefropati. Disse tilstandene er karakterisert ved

hyperurikemi, urinsyregikt og kronisk nyresvikt. Der virker nå å være konsensus om at disse to fenotyper representerer samme sykdom såkalt Umod-assosiert nyresykdom [2].

I senere år er det publisert flere arbeider som påviser mulig betydning av uromodulin ved kronisk nyresykdom (nyresvikt av ukjent genese) [3,4]. Akkumulasjon av uromodulin i interstitiet synes å være assosiert med inflammasjon og fibrose ved enkelte former for nyresvikt [3]. En genomvid assosiasjonsstudie av ca 60 000 pasienter med kronisk nyresykdom, viste en signifikant assosiasjon mellom uromodulin og risiko for kronisk nyresykdom [4]. En annen genomvid assosiasjonsstudie fra Island viste en assosiasjon mellom UMOD genvarianter og kronisk nyresykdom spesielt i eldre aldersgrupper [5]

1. Christiansen RE, Fiskerstrand T, Leh S, Haukanes BI, Singh AK, Fervenza FC, Svarstad E: A Mother and Daughter with Unexplained Renal Failure. *Nephron Clin Pract.* 2011; 119(1): 1-9.
2. Kumar S: Mechanism of injury in uromodulin-associated kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18: 10–12.
3. Prajczek S, Heidenreich U, Pfaller W, Kotanko P, Lhotta K, Jennings P: Evidence for a role of uromodulin in chronic kidney disease progression. *Nephrol Dial Transplant* 2010; 25: 1896–1903.
4. Köttgen A, Pattaro C, Böger CA, Fuchsberger C, Olden M, et al: New loci associated with kidney function and chronic kidney disease. *Nat Genet* 2010; 42: 376–384.
5. Gudbjartsson DF, Holm H, Indridason OS, et al: Association of variants at UMOD with chronic kidney disease and kidney stones – role of age and comorbid diseases. *PLoS Genet* 2010; 6(11).

IgA nefropati – nye studier fra nyrebiopsiregisteret

Rune Bjørneklett, nyreseksjonen, medisinsk avdeling, Haukeland Universitetssykehus og nyreforskningsgruppen, institutt for indremedisin, UiB

Det er naturlig for meg å starte denne presentasjonen med å hedre professor Bjarne Iversen som brått, uventet og alt for tidlig døde den 5. august. Uten Bjarnes omfattende innsats i nyrebiopsiregisteret gjennom flere tiår så vel som hans helt avgjørende bidrag som veileder i de forskningsprosjektene jeg nå skal presentere hadde disse ikke blitt realisert.

Risiko for ESRD ved IgA nefropati

En rekke faktorer tilstede ved diagnose-tidspunkt av IgA nefropati kan predikere risiko for ESRD, de viktigste er trolig GFR, proteinuri, blodtrykk og det histologiske bildet. Det kan likevel være utfordrende å gi enkeltpasienter en konkret og valid prognostisk informasjon vedrørende risiko for ESRD kun basert på disse enkeltfaktorene. Til hjelp for klinikere er det derfor utarbeidet en rekke prognostiske verktøy ved IgA nefropati. Disse benytter seg av ulike kombinasjoner av risikofaktorer og tilbyr informasjon om risiko for ESRD innen ett vist antall år evt forventet årlig tap av GFR.

Ved hjelp av en kohorte på 633 pas med inntil 20 års oppfølgingstid fra nyrebiopsiregisteret og med kobling mot nefrologiregisteret har vi validert ett av disse systemene, et japansk scoring system som er designet for å predikere 10 års risiko for ESRD ved IgAN. Denne modellen er utarbeidet basert på en kjempe kohorte bestående av mer enn 2000 japanske pasienter og er nærmere beskrevet i tabell 1. Hovedfunnet i vår studie er at den japanske modellen er velegnet til å predikere risiko for ESRD også hos norske pasienter. I vår kohorte hadde vi observasjonstid opp til 20 år, av interesse er også følgende funn: pasienter med god prognose (< 5 % risk for ESRD etter 10 år) også hadde en tilsvarende god prognose etter 20 år. Blant pas med moderat prognose (5-30 % risk for ESRD

etter 10 år) var det mange som utviklet ESRD etter > 10 års oppfølging. Blant de med dårligst prognose hadde de fleste utviklet ESRD etter < 10 år. Risikoen for død, uansett årsak, økte med økende risiko for ESRD.

Et interessant trekk med den japanske modellen er at den i meget liten grad inkluderer det histologiske bildet ved beregning av risikoestimat (5 av 140 poeng). Dette står i meget sterk kontrast til Oxford klassifikasjonen hvor forventet årlig endring i GFR beregnes kun på basis av det histologiske bildet. De som evt er ytterligere interessert anbefales å lese artiklene! (1,2)

Sykdomspresentasjon og forløp før ESRD som risikofaktor for graft tap etter transplantasjon hos IgA nefropati pasienter

I hvilken grad sykdomspresentasjon og forløp før ESRD ved IgA nefropati påvirker graft overlevelse etter transplantasjon er tidligere lite studert, sannsynligvis fordi slike data ikke er tilgjengelige i de store transplantasjonsdatabasene. Det er imidlertid noen få kasuistiske rapporter som indikerer at pas med aggressiv halvmåne IgA nefropati, kan få residiv og rask ødeleggelse av graft etter transplantasjon. Vi har studert de 106 (av 633) pasientene i vår IgA nefropati kohorte som hadde blitt nyretransplantert innen utgangen av 2006. Vi fant en ikke statistisk signifikant trend mot at pas med sykdomsdebut preget av høyt blodtrykk, mye proteinuri og hissig histologisk bilde hadde økt risiko for graft tap etter transplantasjon. Et raskt tap av nyrefunksjon etter diagnosen av IgA nefropati (definert som gjennomsnittlig årlig tap av GFR på over vs. under 30 ml/min/1.73m²) var assosiert med kraftig økt risiko, 55 vs. 8 % med graft tap,

$p < 0.001$. Det mest karakteristiske kliniske trekket hos pasienter med aggressiv IgA nefropati var ung alder (< 30 år ved tx). Det flertall av unge pas som ikke hadde rask progresjon hadde imidlertid utmerket graft overlevelse slik at det ser ikke ut til at ung alder i seg selv er en risikofaktor. Vi tror at pas med raskt tap av nyrefunksjon ved IgA nefropati rammes av samme sykdomsprosess i den transplanterte nyren og at de vanlig brukte immunosuppressive medikamenter i liten grad hjelper i disse tilfellene. IgA nefropati pasienter med langsomt tap av nyrefunksjon har svært god graft og pasient overlevelse etter transplantasjon. For de som evt er interessert i ytterligere detaljer vises til artikkelen (3).

1. Bjørneklett R, Vikse BE, Bostad L, Leivestad T, Iversen BM Long-

term risk of ESRD in IgAN; validation of Japanese prognostic model in a Norwegian cohort. NDT 2011 Aug 5, PMID: 21821835

2. Goto M, Wakai K, Kawamura T, Ando M, Endoh M, Tomino Y A scoring system to predict renal outcome in IgA nephropathy: a nationwide 10-year prospective cohort study. NDT 2009 Jun 10, PMID: 19515800
3. Bjørneklett R, Vikse BE, Smerud HK, Bostad L, Leivestad T, Hartmann A, Iversen BM Pre-transplant course and risk of kidney transplant failure in IgA nephropathy patients. Clinical Transplantation 2011 Mar 9, PMID: 21651619

Table 1. Description of the Japanese scoring system (a) and estimated risk of end stage renal disease (ESRD) (b) in IgA nephropathy as published by Goto et al.

a. Scoring system

| | Score |
|---------------------------------------------------------|-------|
| Male sex | 6 |
| Age <30 years | 12 |
| Systolic blood pressure (mmHg) | |
| ≤130 | 0 |
| 131-160 | 4 |
| >160 | 11 |
| Urine protein, dipstick | |
| Negative or trace | 0 |
| 1+ | 12 |
| 2+ | 21 |
| 3+ | 25 |
| Mild hematuria | 8 |
| Serum albumin <4.0 g/dl | 7 |
| Glomerular filtration rate (ml/min/1.73m ²) | |
| ≥ 90 | 0 |
| 60-89 | 12 |
| 30-59 | 22 |
| 15-29 | 42 |
| < 15 | 66 |
| Histological grade 3 or 4 | 5 |

b. Estimated cumulative risk of ESRD after 10 years

| Total score | Estimated cumulative risk of ESRD (%) |
|-------------|---------------------------------------|
| 0-26 | 0-1 |
| 27-43 | 1-5 |
| 44-50 | 5-10 |
| 51-58 | 10-20 |
| 59-63 | 20-30 |
| 64-70 | 30-50 |
| 71-75 | 50-70 |
| 76-82 | 70-90 |
| 83-140 | 90-100 |

Mekanismer i utviklingen av tubulær atrofi ved hypertensjon

Bjarne M. Iversen

Sabine Leh, Michael Hultstrøm og

Det er velkjent at nyreskaden ved genetisk hypertensjon hos rotter starter i indre korteks av nyren. Liknende forandringer er beskrevet ved dekompensert hypertensiv nyreskade hos pasienter med høyt blodtrykk og hypertensiv nyreskade er en av de vanligste årsakene til kronisk nyresvikt¹. Vi har derfor studert mekanismen ved utvikling av nyreskade og brukt indre korteks fra nyrene til den spontan hypertensive rotte som modell for disse studiene.

Hypertensjon skader først og fremst kar av ulik størrelse og når de små kar affiseres får det ofte betydning for organfunksjonen. Sammenhengen mellom vaskulær, glomerulær og tubulær skade er imidlertid omdiskutert og to teorier har prøvd å forklare sammenhengen. Kriz og med arbeidere har hevdet at ved hypertensiv glomerular skade dannes fokal og segmental glomerulosklerose og at det oppstår et feilledet filtrat i skleroseområdet som føres langs Bowman's kapsel til utspring av den proximale tubulus og videre nedover langs den tubulære basalmembranen og vil på denne måten skade tubuli og forårsake tubulusatrofi². Fine og medarbeidere hevder imidlertid at nedsatt postglomerulær sirkulasjon for eksempel ved arteriolekonstriksjon eller segmental glomerulosklerose fører til hypoksi med påfølgende tubulær atrofi³.

I vår forskning har vi sett på relasjonen mellom morfologiske forandringer i afferente arterioler, glomeruli og proximale tubuli. Disse studiene er gjort i indre korteks av 60 uker gamle spontant hypertensive rotter med moderat proteinuri og morfologisk sikre tegn til skade i korteks.

Seriesnitt på 5 µm ble brukt for å se på forandringer i samme nefron; det vil si at

forandringer kan følges gjennom den enkelte afferent arteriole, den tilhørende glomerulus og proximale tubulus. Vev fra indre korteks fra nyrer med normotensive dyr ble brukt i kontroll studier.

Hovedfunnet i disse studier viste at nefroner med afferent arteriolopati hadde redusert volum av glomerulære kapillærer (glomerular collapse) og tegn til tubulær atrofi. Disse nefronene hadde redusert proximal tubulær diameter på $21.66 \pm 2.56 \mu\text{m}$ vs. $38.56 \pm 0.56 \mu\text{m}$ ($p < 0.05$) fra normotensive dyr. Afferent arteriole diameter viste hypertrofi med ytre diameter på $32.74 \pm 4.72 \mu\text{m}$ vs. $19.24 \pm 0.98 \mu\text{m}$ ($p < 0.05$) i normotensive dyr.

Derimot fant vi at nefroner med fokal og segmental glomerulosklerose ikke viste tegn til tubulær atrofi og tubulær diameter var normalt ($35.60 \pm 1.43 \mu\text{m}$). Afferente arterioler viste ikke tegn til hypertrofi.

Den afferente arteriolære diameter var negativt korrelert til volumetandel av de glomerulære kapillærer og til diameter av den proximale tubulus, funn som indikerer redusert glomerulær og tubulær flow.

Alle tubulusceller har cilier og disse har evne til å registrere flow⁴. Det er vist at cilieproteinet inversin er uttrykt i tubulusepitelceller utsatt for flow. Et spesielt interessant funn var påvisning av reduserte mengder av inversin i degenererte tubuli (Fig 1). Dette funnet underbygger vår antakelse at det er redusert flow i degenererte tubuli. Hypoksi ser ikke ut til å spille noen rolle i og med at hypoksisk sensing faktor α ikke var påvisbar.

Våre resultat støtter ikke Kriz og medarbeider hypotese om feilledet filtrat, og kan heller ikke forklares ved hjelp av hypoksi som Fine og medarbeidere hevder. Vi mener at redusert tubulusflow på grunn av nedsatt glomerulus filtrasjon er den viktigste mekanismen i utvikling av tubulus atrofi og dette er trolig det første arbeid som viser en klar relasjon mellom afferent arteriole hypertrofi og tubulusdegenerasjon.

References

1. U.S. Renal Data System, USRDS 2010 Annual Data Report: Atlas of Chronic Kidney Disease and End-Stage Renal Disease in the United States, National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, Bethesda, MD, 2010.

2. Kriz W, Hosser H, Hahnel B, Gretz N, Provoost A (1998) From segmental

glomerulosclerosis to total nephron degeneration and interstitial fibrosis: a histopathological study in rat models and human glomerulopathies. *Nephrology Dialysis Transplantation* 13:2781-2798

3. Fine LG, Bandyopadhyay D, Norman JT (2000) Is there a common mechanism for the progression of different types of renal diseases other than proteinuria? Towards the unifying theme of chronic hypoxia. *Kidney Int Suppl* 75:S22-S26

4. Simons M, Gloy J, Ganner A, Bullerkotte A, Bashkurov M, Kronig C, Schermer B, Benzing T, Cabello OA, Jenny A, Mlodzik M, Polok B, Driever W, Obara T, Walz G (2005) Inversin, the gene product mutated in nephronophthisis type II, functions as a molecular switch between Wnt signaling pathways. *Nat Genet* 37:537-543

Hva er normal nyrestørrelse?

V/Øystein Solberg Eikrem, Espen Hope Jæger-Høie, Trygve Hausken og Einar Svarstad

Ultralydundersøkelser er lett tilgjengelige og koster lite. Normal nyrestørrelse er dårlig definert hos voksne med normal nyrefunksjon. Utført systematisk med optimal visualisering er det mulig å utføre repeterbare målinger av nyrelengde og parenkymareal.



Metode og Materiale:

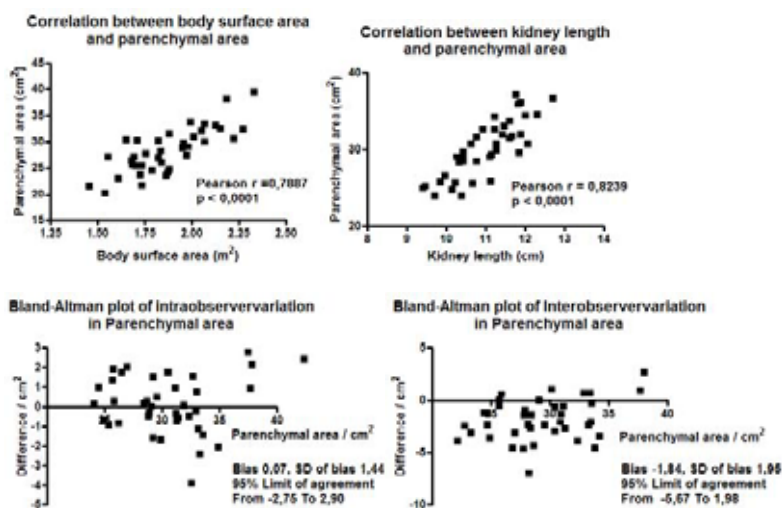
Nyrelengde (NL) og parenkymareal (PA) ble målt med lateralt og dorsalt (figur) innsyn i en tverrsnittstudie av 40 (20 menn) unge og friske frivillige studenter med normal urinstrimmelundersøkelse. Intra- og interobservatørvariasjon ble regnet ut for begge mål ved hjelp av to observatører. Gjennomsnittsalder for begge kjønn var 23 år (95% KI 22,8-24,0).

Resultater:

| Nyrelengde (NL) og Parenkymareal (PA) | | | | |
|---------------------------------------|-------------------|------------------|-------------------|------------------|
| | Observatør 1 | | Observatør 2 | |
| | M | F | M | F |
| NL høyre | 11.3 (10.9-11.7) | 11.1 (10.7-11.5) | 11.2 (10.8-11.7) | 10.8 (10.5-11.1) |
| NL venstre | 11.4 (11.0-11.9) | 10.9 (10.6-11.2) | 11.4 (10.9-11.8) | 10.9 (10.6-11.2) |
| PA høyre | 30.5 (28.4-32.6)* | 26.2 (24.8-27.7) | 31.3 (29.4-33.2)# | 29.1 (27.6-30.8) |
| PA venstre | 32.2 (30.1-34.6)* | 28.7 (27.1-30.4) | 34.0 (31.8-36.1)# | 31.6 (30.4-32.9) |
| PA-k høyre | 25.9 (24.8-27.0) | 26.5 (25.2-27.8) | 26.6 (25.6-27.6)* | 29.4 (28.1-30.6) |
| PA-k venstre | 27.4 (26.1-28.8) | 29.0 (27.5-30.5) | 28.9 (27.5-30.2)* | 32.0 (30.8-33.2) |

PA-k; parenkymareal korrigert for 1.73 m² kroppsoverflate. 95 % KI i alle parentesene.

*p<0.01 and #p=0.057, menn vs kvinner.



Konklusjon:

Standardiserte ultrasonografiske nyreundersøkelser kan gi viktig informasjon om nyrestørrelse og funksjonelt nyrevev. Nyrelengde korrelerer med parenkymareal hos unge nyrefriske. Parenkymarealmålinger er lette å utføre og kan vise seg å være en presis og kostnadseffektiv "biomarkør" i vurdering av nyresykdom. Parenkymarealet var større hos menn, denne forskjellen ble utlignet etter korreksjon for kroppsoverflate.

Parenkymareal bør korrigeres for kroppsoverflate når funksjonelt nyrevev skal bedømmes.

Dorsalt innsyn ga mest presise og reproducerbare målinger og anbefales som standard innsynsvinkel når lengde- og arealmålinger foretas.

Til tross for sterk korrelasjon mellom kroppshøyde og nyrelengde, var målt nyrelengde lik hos begge kjønn, og ingen sideforskjell ble påvist. Gjennomsnittlig nyrelengde i denne aldersgruppen var ca. 11 cm.

Minneord Bjarne M. Iversen

Professor, overlege, dr. med. Bjarne Magnus Iversen døde plutselig og uventet fredag 5. august, 69 år gammel, mens han var på ferie og opptatt med laksefiske, sammen med jakt var dette en av hans kjære hobbyer. Han virket som lege, forsker og administrator ved Haukeland Universitetssykehus, medisinsk avdeling, og ved Institutt for indremedisin, Universitetet i Bergen.

Bjarne var en forsker av internasjonalt format med et stort internasjonalt nettverk. Hans forskergruppe er anerkjent som den ledende på sitt spesialområde: forholdet mellom høyt blodtrykk, nyrefunksjon og nyreskade belyst ved tradisjonell fysiologi og studier av signalsubstanser med molekylærbiologiske metoder. Bredden i hans metoderepertoar var enestående. Hans vitenskapelige produksjon var omfattende og han ledet en rekke stipendiater til medisinske eller naturvitenskapelige doktorgrader. Han fikk også den sjeldne utmerkelse å bli medlem av redaksjonskomiteen i fagets ledende tidsskrift *American Journal of Physiology*. Bjarne var en etterspurt foredragsholder i innland og utland, og hadde flere opphold som adjungert professor i USA. Han fikk flere priser for sin forskning, og ble i 2009 ridder av St. Olavs orden.

Bjarne var den drivende kraft ved opprettelsen og driften av Det Norske Nyrebiopsiregisteret i 1988, et unikt samarbeidsprosjekt mellom landets avdelinger for nyremedisin og patologi. Idag er dette verdens største aktive nyrebiopsiregister, og omfatter mer enn 11000 pasienter og har gitt en enestående mulighet for epidemiologisk forskning. Det har nå status som Nasjonalt kompetansesenter for nyrens morfologi. Han har vært President og var æresmedlem i Norsk Hypertensjonsforening og medlem av Det Norske Forskningsråds Komite for nyresykdom og høyt blodtrykk. Bjarne store engasjement i Norsk

nyremedisinsk forening er velkjent, helt fra foreningens grunnleggelse har han i hele sin yrkeskarriere vært en viktig bidragsyter, inspirasjonskilde og en lederskikkelse med stor innflytelse, og var også en periode sekretær og styremedlem i foreningen. Det er således typisk at han hadde gjort klart sitt innlegg til dette nummeret av *Nefrologisk Forum* allerede før han reiste på sommerferie. Bjarne etterlater et dypt savn blant sine kolleger og venner ved medisinsk avdeling og universitetet, og blant tallrike kolleger og gode venner i det nyremedisinske miljøet i Norge.

I de senere år har hans hjertebarn vært å organisere oppstart av pasientbehandling med kunstig nyre i Tanzania, han underviste og skaffet utstyr, og tok også imot leger til opplæring og forskning i Bergen. Det er hittil fire leger fra Tanzania som har gjennomført spesialisering i nyresykdommer i Bergen, og dialyseavdelingen ved Muhimbili National Hospital er nå i rutinedrift. Det er en stor anerkjennelse av Bjarne's innsats når Helsedepartementet i Tanzania har dedikert Nyreavdelingen ved sykehuset til Bjarne M. Iversens navn.

Med usedvanlig arbeidskraft, sitt lune vesen og smittende arbeidsglede har han i tillegg til forskning og administrasjon ved universitetet, i høy grad deltatt i driften og utviklingen av Medisinsk avdeling, administrativt og i praksis. Han var pasientdoktor av den gamle skole og hadde et stort talent for vennskap. Bjarne var i særlig grad en klok rådgiver; han dyrket sin familie og hadde en stor vennekrets. Vi lyser fred over Bjarne sitt gode minne.

Jarle Ofstad

Einar Svarstad

Ved Bjarne M Iversens bære

Kjære Karin, kjære Bjarnes øvrige familie og venner.

Jeg står her som representant for Norsk nyremedisinsk forening, som er foreningen for Norges spesialister i nyresykdommer. Bjarne har vært en hovedperson i hele foreningens virketid.

Foreningen ble etablert i 1973, Bjarne var allerede i startfasen med på å få Norsk nyremedisinsk forening opp og stå. Allerede i de tidlige møteprotokollene kan vi lese:

Høstmøtet 1974: Faglig innlegg ved Bjarne Iversen. Han var da 32 år gammel.

Vårmøtet 1975: Faglig innlegg ved Bjarne Iversen.

Høstmøtet 1976: Faglig innlegg ved Bjarne Iversen.

Og slik fortsatte det. Bjarne satt i styret i Norsk nyremedisinsk forening i perioden 1983 – 1987, og førte i flere år foreningens protokoller.

Spesielt viktig var høstmøtet i 1986: Det dreide seg i helhet om opprettelsen av Det norske nyrebiopsiregisteret, et enormt arbeid for å få koordinert nyremedisinske diagnoser og forskning i Norge. Den som ga forslag til statutter og prosjekter for registeret, på høstmøtet, var Bjarne Iversen. Han drev det hele fram inntil registeret ble opprettet i 1988. Han har selv ledet og driftet registeret frem til i dag, i samarbeid med registerets styre. I dag er nyrebiopsiregisteret verdens største i sitt

slag, med et betydelig internasjonalt renommé. Dette er i sannhet Bjarne Iversens verk, et flott eksempel på hans visjoner og ideer.

Frem til dags dato har Bjarne vært en bidragsyter til vår forening på en forbilledlig måte. Med sin rike faglige kunnskap, og store internasjonale kontaktnett. ikke minst innen nyremedisinsk forskning, har han på våre møter både kunnet bidra med egne foredrag, og som inspirator for de nye nyrelegene og forskeremnene som kommer til. Hans faglige engasjement og bredde var enormt, fra Nyrebiopsiregisteret, til tett samarbeid med et av verdens fremste nyreforskningmiljø ved University of North Carolina i Chapel Hill, USA, til opprettelse av dialyseklinikk i Dar-es Salaam i Tanzania. Bjarne var der. Bjarne var også et naturlig og muntert midtpunkt i sosiale lag mellom de faglige møtene.

Bjarne gikk bort så ufattelig uventet, og så veldig tidlig for alle oss som kjente ham. Vi vil alltid huske han som en god og pålitelig venn, alltid med en tvist i kommentarene sine ispedd humor, og selvfølgelig for hans enorme faglige kunnskap, initiativrikdom og integritet. Han kan ikke erstattes, men han vil alltid være blant oss gjennom sitt ord og sin gjerning, og i minnet som en god venn.

Trond G Jenssen

Nekrolog Stein Halvorsen

Stein Halvorsen sovnet stille inn 6.10 mens han var på hytta si, Halvorseter, i Heidal i Gudbrandsdalen, en plass han hadde et nært forhold til fra sin barndom. Han var i Heidal også i turnustiden etter at han hadde fullført medisinstudiet ved Universitetet i Oslo i 1955. Til tross for at han snakket heidalsdialekt som en ”bygdegut”, var det Oslogutt han var. Født i Vestre Aker i 1930, oppvokst i Geitmyrsveien og senere bosatt på Lilleaker. Hans far hadde vært lege på Sagene, men Stein fullførte utdanningen som indremedisiner og nyrelege ved Rikshospitalet og Ullevål sykehus. Han ble reservelege ved nyreseksjonen på Ullevål i 1969, samme år som en av landets første dialyseposter ble etablert der, og senere spesiallege og avdelingsoverlege ved Nyremedisinsk avdeling før han ble pensjonist. Han deltok i den rivende teknologiske utviklingen av det nyremedisinske faget som en solid kliniker med stor sans for samtale og omsorg for pasienten og et meget godt klinisk skjønn. Alle aspekter ved pasienten skulle ivaretas av ham selv om han arbeidet på en høyt spesialisert sykehusavdeling, og han dro gjerne hjem til pasientene på sykebesøk. Han var en god gammeldags indremedisiner .

Stein var så mye mer enn bare fagmann. Han var levende interessert i byen Oslo som han kjente som sin egen bukselomme. Han bidro med spennende fortellinger om gater, folk og steder i byen som om den var en liten plass hvor alle kjente alle. Medisinsk historie var han opptatt av, og han hadde innlegg om feltskjærere og leger i det norske forsvaret, hesteholdet på sykehuset og andre deler av den begivenhetsrike historien til Ullevål sykehus, snarere enn om sitt eget

fagområde. Det hindret ham ikke i å delta aktivt i faglige debatter og i diskusjoner om organiseringen av helsevesenet. Det var ikke uventet at Stein Halvorsen var en pådriver og samler som var med å bygge opp og drifte det medisinske museet ved Ullevål sykehus helt frem til sin død. Nyremedisinsk avdeling på Ullevål har derfor tradisjon å møte i museet til julegrøt i desember og bli fortalt historien om sykehuset av Stein. Stein var en fantastisk festtaler, med utrolig kunnskap om nesten all emner, tørrvittige kommentarer og en underfundig humor – og han ville helst snakke lenge fordi han hadde mye å fortelle. Han var belest, med stor kjennskap til norsk malerkunst, elsket å se og kjøpe kobberstikk og gamle kart, og orienterte seg alltid godt om steder han skulle dra til på faglige møter for å kunne ha andre opplevelser utenom faget. Han var også godt kjent med norske bondemøbler og besøkte antikvariater med en kjenners mine. Han var lommekjent i hele Gudbrandsdalen, ikke bare i Heidal, og kjente historien til garder og slekter bedre enn de fleste.

Han var en spennende og uvanlig mann, en person man ble glad i fordi han hadde så mange ulike sider. Han delte raust sine kunnskaper og følelser om både ene og hint, fortalte mye om familien sin som han elsket høyt. Det har vært et privilegium å kjenne Stein. Våre tanker går nå til Putte som han delte livet med i mer enn 55 år, og til barna Rolf og Reidun med familie.

Ingrid Os
Ivar K Eide
Erik Enger
Aud-E Stenehjem
Kollegaer ved Ullevål

**The XXVI th congress of The Scandinavian Transplantation Society
Reykjavik Iceland may 9th to 11th 2012.**

I'm the chairman of the Organizing Committee and we are seeking ways to advertise the meeting to as many potential participants as possible.

Sigurdur Olafsson, MD, FACP
Director of Hepatology, Division of Gastroenterology, Department of Medicine
Landspítali University Hospital
Hringbraut
101 Reykjavik
Tel: +354-543-1000 (6564)
Fax: +354-543-6467
E-mail: sigurdol@landspitali.is

DPP-4 hemmer og metformin i en tablett

Eucreas®
vildagliptin/metformin

Når metformin ikke er nok

Eucreas Novartis Antidiabetikum.

TABLETTER, filmdrasjerte 50 mg/850 mg og 50 mg/1000 mg: Hver tablett inneh.: Vildagliptin 50 mg, resp. 1000 mg (tilsv. metforminhydroklorid 850 mg (tilsv. metformin 660 mg), resp. 1000 mg (tilsv. metformin 780 mg), hjelpestoffer: Fargestoffer: Gult jernoksid (E 172), titandioksid (E 171). **Indikasjoner:** Behandling av diabetes mellitus type 2 hos pasienter med utilstrekkelig glykemisk kontroll til tross for maks. tolererb. peroral dose av metformin monoterapi, eller til pasienter som allerede får kombinasjonsbehandling med vildagliptin og metformin som separate tabletter. **Dosering:** Voksne: Basert på gjeldende metformindose innledes behandlingen med 1 tablett 50 mg/850 mg 2 ganger daglig eller 1 tablett 50 mg/1000 mg 2 ganger daglig, tatt morgen og kveld. Anbefalt daglig dose er vildagliptin 100 mg + metforminhydroklorid 2000 mg. Pasienter som får vildagliptin og metformin som separate tabletter kan bytte til Eucreas med tilsvarende dose av hver komponent. Doser > 100 mg vildagliptin anbefales ikke. Gastrointestinale symptomer assosiert med metformin kan reduseres ved å ta tablettene sammen med eller umiddelbart etter mat. Eldre > 65 år: Nyrefunksjonen bør kontrolleres regelmessig. Preparatet anbefales ikke til pasienter > 75 år pga. begrenset erfaring. Barn < 18 år: Sikkerhet og effekt er ikke dokumentert. Nedsett leverfunksjon: Nedsett leverfunksjon: Bør ikke brukes av pasienter med nedsett leverfunksjon, inkl. de med ALAT eller ASAT > 3 x øvre normalgrense ved behandlingsstart. **Kontraindikasjoner:** Overfølsomhet for noen av innholdsstoffene. Diabetisk ketoacidose eller diabetisk prekomma. Nyresvikt eller nedsett nyrefunksjon, definert som ClCR < 60 ml/minutt. Akutte tilstander som potensielt kan endre nyrefunksjonen, slik som dehydrering, alvorlig infeksjon, sjokk, i.v. bruk av jodholdige kontrastmidler. Akutt eller kronisk sykdom som kan forårsake hypoksi i vev, slik som hjerte- eller respirasjonssvikt, nylig gjennomgått hjerteinfarkt og sjokk. Nedsett leverfunksjon. Akutt alkoholforgiftning, alkoholisme. Amming. **Forsiktighetsregler:** Bør ikke brukes ved diabetes type 1. Laktacidose kan forekomme i svært sjeldne tilfeller pga. metforminakkumulering og oppstår primært ved signifikant nyresvikt. Forekomst av laktacidose kan og bør reduseres ved å samtidig vurdere andre risikofaktorer (f.eks. dårlig kontrollert diabetes, ketose, langvarig faste, overdrevet alkoholinntak, nedsett leverfunksjon og enhver tilstand assosiert med hypoksi). Serumkreatinin bør monitoreres regelmessig. Minst 1 gang pr. år ved normal nyrefunksjon, og minst 2-4 ganger pr. år ved serumkreatininivå i øvre del av normalområdet og hos eldre. Særlig forsiktighet i situasjoner der nyrefunksjonen kan reduseres, f.eks. ved oppstart av behandling med antihypertensiver, diuretika eller NSAIDs. Sjeldne tilfeller av leverdysfunksjon (inkl. hepatitt) er rapportert. I disse tilfellene er pasientene vanligvis asymptomatiske og uten klinisk sekvele, og leververdiene normaliseres etter seponering. Leverfunksjonstester bør utføres før behandlingsstart, hver 3. måned i løpet av 1. behandlingsår og deretter periodisk. Ved utvikling av forhøyet transaminasivå bør en ny bekreftende leverfunksjonstest utføres, deretter bør pasienten følges opp med hyppige tester til verdien er normale igjen. Dersom det observeres en vedvarende økning av ASAT og ALAT på > 3 x øvre normalgrense, bør behandlingen seponeres. Ved gulsott eller andre tegn på leverskade bør behandlingen avbrytes. Behandlingen bør ikke gjenopptas når leverfunksjonstestene er normale. Diabetespasientene bør undersøkes med tanke på hudlesjoner i forbindelse med rutinemessig oppfølging. Behandling bør seponeres 48 timer før elektiv kirurgi med generell anestesi, og bør ikke gjenopptas før tidligst 48 timer etter inngrepet. Pasienter som opplever svimmelhet bør ikke kjøre bil eller bruke maskiner. **Interaksjoner:** Vildagliptin er verken et substrat for CYP 450 eller en hemmer/induser av disse og har derfor lavt interaksjonspotensiale. Den hypoglykemiske effekten kan reduseres av visse legemidler, inkl. tiiazider, kortikosteroider, thyreoideapreparater og sympatomimetika. Inntak av alkohol og legemidler som inneholder alkohol bør unngås med tanke på laktacidose. Ved samtidig bruk av kationiske legemidler som elimineres ved renal tubulær sekresjon (f.eks. cimetidin) bør glykemisk kontroll monitoreres nøye. Dosejustering innen anbefalt doseringsområde og endringer i diabetesbehandling bør overveies. Eucreas bør seponeres før eller ved i.v. injeksjon av jodholdige kontrastmidler. Behandling bør ikke gjenopptas før 48 timer etter, og kun etter at nyrefunksjonen er undersøkt på nytt og funnet normal. Ved samtidig bruk av legemidler med hypoglykemisk effekt (glukokortikoider, beta2-agonister og diuretika) bør blod sukker måles oftere, spesielt ved oppstart. Dosejustering av Eucreas kan være nødvendig ved samtidig behandling og ved seponering. ACE-hemmere kan redusere blod sukkeret og dosejustering kan være nødvendig. **Graviditet/Amning:** Overgang i placenta: Ikke tilstrekkelige data fra gravide. Dyrestudier med vildagliptin har vist reproduksjonstoksiske effekter ved høye doser. Skal ikke brukes under graviditet. Overgang i morsmelk: Utskilles i melk hos dyr: Skal ikke brukes under amming. **Bivirkninger:** Vanlige (≥ 1/100 til < 1/10): Gastrointestinale: Kvalme, Nevrologiske: Tremor, hodepine, svimmelhet. Stoffskifte/ernæring: Hypoglykemi. Mindre vanlige (≥ 1/1000 til < 1/100): Nevrologiske: Tretthet. Ytterligere bivirkninger som er observert med de enkelte virkestoffene: Vildagliptin: Mindre vanlige (≥ 1/1000 til < 1/100): Gastrointestinale: Forstoppelse. Hjerte/kar: Perifer ødem. Muskel-skjelettsystemet: Artralgi. Svært sjeldne (< 1/10 000): Infeksjoner: Øvre luftveisinfeksjon, nasofaryngitt. Etter markedsføring. Ukjent frekvens: Urticaria, pankreatitt. Metformin: Svært vanlige (≥ 1/10): Gastrointestinale: Oppkast, diaré, magesmerter; nedsett appetitt. Vanlige (≥ 1/100 til < 1/10): Nevrologiske: Metallsmak. Svært sjeldne (< 1/10 000): Hud: Hudreaksjoner som erytem, pruritus, urticaria. Lever/galle: Unormale leverfunksjonstester eller hepatitt. Redusert opptak av vitamin B12, laktacidose. **Overdosering/Forgiftning:** En stor overdose metformin (eller samtidige risikofaktorer for laktacidose) kan medføre laktacidose, som må behandles på sykehus. Hemodialyse er den mest effektive metoden for fjerning av metformin. Vildagliptin kan ikke fjernes ved hemodialyse, men hovedmetabolitten som dannes ved hydrolyse kan fjernes. Støttende tiltak anbefales. Se Giftinformasjonens anbefalinger for metformin A10B A02 side d og vildagliptin A10B H02 side d. **Egenskaper:** Klassifisering: Vildagliptin er en dipeptidylpeptidase-4 (DPP-4)-hemmer. Metformin er et biguanid. Virkningsmekanisme: Vildagliptin gir hurtig og total hemming av DPP-4-aktiviteten, som medfører økning i fastende og postprandialt endogent nivå av inkretinhormonene GLP-1 og GIP. Ved å øke endogent nivå av disse, økes betacellenes glukosesensitivitet, med forbedring av glukoseavhengig insulinsekresjon. Økt endogent GLP-1-nivå øker alfa-cellenes glukosesensitivitet og gir mer hensiktsmessig glukoseavhengig glukagonsekresjon. Forsterket økning i in-sulin-/glukagon-ratio ved hyperglykemi pga. økt inkretininivå gir redusert fastende og postprandial hepatisk glukoseproduksjon, som igjen gir redusert glykemi. Metformin reduserer hepatisk glukoseproduksjon via hemming av glukoneogenesen og glykogenolysen, øker insulinensitiviteten i muskler, som forbedrer perifer glukoseopptak og utnyttelse, samt ved å forsinke glukoseabsorpsjonen fra tarmen. Metformin stimulerer intracellulær glykogensyntese og har gunstig effekt på lipidmetabolisme. Kombinasjon av 2 antihypoglykemiske legemidler med komplementære virkningsmekanismer forbedrer den glykemiske kontrollen hos pasienter med diabetes type 2. **Absorpsjon:** Vildagliptin: Hurtig. Maks. plasmakonsentrasjon etter 1,7 timer. Absolutt biotilgjengelighet 85%. Metformin: Maks. plasmakonsentrasjon etter ca. 2,5 timer. Absolutt biotilgjengelighet 50-60%. Proteinbinding: Vildagliptin: 9,3%. Metformin: Ubetydelig. Fordeling: Distribusjonsvolum: Vildagliptin: 71 liter. Metformin: 63-273 liter. Fordeles i erytrocytter. Halveringstid: Vildagliptin: Ca. 3 timer. Metformin: Ca. 6,5 timer. Metabolisme: Vildagliptin: Hydrolysering til inaktiv metabolitt. Metaboliseres ikke i målbar grad av CYP 450-enzymene. Utskillelse: Vildagliptin: 85% via urin og 15% i feces. Metformin utskilles uendret via urin. **Pakninger og priser:** 50 mg/850 mg : 60 stk. (blister) kr 1435,30. 50 mg/1000 mg : 60 stk. (blister) kr 501,80. 3 x 60 stk. (blister) kr 1435,30.

Refusjon: A10B D08 Metformin og vildagliptin

Refusjonsberettiget bruk: Behandling av type 2 diabetes mellitus.

Refusjonskode:

ICPC T90 | Diabets ikke-insulinavhengig | Vilkår nr 171

ICD E11 | Diabets mellitus type II | Vilkår nr 171

Vilkår:

171 i) Refunderes kun til pasienter som ikke oppnår tilstrekkelig sykdomskontroll med metformin og sylfonylurea, eller som av tungtveiende medisinske grunner ikke kan bruke sulfonylurea, og ii) kun til pasienter som ikke bør bruke insulin på det nåværende tidspunkt.

Sist endret: 09.09.2010 (SPC 02.07.2010)

NOVARTIS

Novartis Norge AS • Postboks 237 Økern • 0510 Oslo • Tlf.: 23 05 20 00 • Faks: 23 05 20 69 • www.novartis.no • ID-kode: 6330/10.2010

Eucreas[®]

vildagliptin/metformin

NY
REFUSJON!

Når metformin ikke er nok

EUCREAS[®] GIR MER EFFEKT



● Effektiv HbA1c reduksjon¹

● Ingen vektøkning²

● Lav forekomst av hypoglykemi (1%)²

Referanser:

1. Bosi E, et al. Effects of Vildagliptin on Glucose Control Over 24 Weeks in Patients With Type 2 Diabetes Inadequately Controlled With Metformin. *Diabetes Care* 2007;30(4):890-895.
2. SPC Eucreas

Refusjon: A10B D08 Metformin og vildagliptin

Refusjonsberettiget bruk: Behandling av type 2 diabetes mellitus.

Refusjonskode:

ICPC

T90 Diabetes ikke-insulinavhengig

Vilkår nr

171

ICD

E11

Diabetes mellitus type II

Vilkår nr

171

Vilkår: 171 i) Refunderes kun til pasienter som ikke oppnår tilstrekkelig sykdomskontroll med metformin og sulfonylurea, eller som av tungtveiende medisinske grunner ikke kan bruke sulfonylurea, og ii) kun til pasienter som ikke bør bruke insulin på det nåværende tidspunkt.

 NOVARTIS

