

# ◆ Nefrologisk forum ◆

Årgang 9, no 2

oktober 2003

## Formannsnytt

Vår møtet i Tønsberg i mai ble en stor suksess takket være mange aktive deltagere og et utmerket forarbeid av programkomiteen. En hjertelig takk fra styret til Dagfinn Dyrbekk, Hallvard Holdaas og Aud Stenehjem! Deltagernes evaluering av møtet presenteres annet sted i bladet, og erfaringene og konklusjonene er viktige å ta med ved senere arrangement. Vår møtet er en viktig møteplass for foreningens medlemmer, og slik håper vi og tror det også vil bli i Trondheim juni 2004.

En gruppe norske nefrologer har de siste årene deltatt ved Nephrologisches Seminar i Heidelberg, årets møtereferat kan dere lese i denne utgaven av Forum. EDTA-ERA ble arrangert i pinsen i Berlin, et dårlig valgt tidspunkt for nordmenn! Et forslag om å forenkle/endre navn til ERA (European Renal Association) ble nedstemt. Styret gratulerer Torbjørn Leivestad som på møtet i Berlin ble valgt inn som 1 av 4 registervalgte representanter i "ERA-EDTA Registry Committee" for neste 3 års periode! Flere norske nefrologer og utdanningskandidater, bør delta ved ERA møtene!

Det er en glede og inspirasjon å registrere at våre felles anstrengelser gir resultater. Jeg tenker på presentasjonene av ALERT-studien, donormaterialet og NOR2HEIM. Vi har lov å være stolte av dette og over det arbeidet Hallvard Holdaas, Lars Westlie, Anders Hartmann og Karsten Midtvedt har gjort. Gratulasjoner til dere alle! Det er viktig for det norske nefrologiske miljøet at noen tar på seg slike lokomotivfunksjoner.

For oss i styret er det også grunn til å glede seg over at foreningen har god oppslutning. Medlemstallet øker jevnt og trutt, vi har nå over 150 medlemmer. Foreningens økonomi er stabil, men vi har ikke hatt den samme veksten de senere år, og vil sannsynligvis måtte være mer restriktive med foreningens egne stipend. Vi er derfor glade for den store stipend-

responsen vi har fått fra industrien det siste året. Se annonse også i dette nummer av Forum.

Jeg minner igjen om foreningens hjemmeside: [www.nephro.no](http://www.nephro.no). Her presenteres fortløpende oppdateringene av "Veileder i nefrologi" og andre viktige informasjoner. Det er grunn til å takke Håvard Aksnes for det omfattende arbeidet han gjør i kvalitetsutvalget! Det er også grunn til å gratulere Terje Apeland med gjennomført disputas! Jeg regner med at når skuldrene nå kan senkes, vil hjemmesidene igjen kunne oppdateres. Jeg oppfordrer medlemmene til å sende inn flere gode logoforslag.

Årsmøtet (se separat program) blir som vanlig avholdt umiddelbart etter Samarbeidsmøtet på Rikshospitalet fredag 7. nov. Det skal i år også være valg, det er kanskje viktigere enn kommunevalget? Vel møtt!

Einar Svarstad

"Jeg minner igjen om foreningens hjemmeside: [www.nephro.no](http://www.nephro.no). Her presenteres fortløpende oppdateringene av "Veileder i nefrologi" og andre viktige informasjoner"

### Inne i bladet:

	side
Redaktørens spalter	2
Ullevål-indremedisinsk forskning	3-5
St Olavs Hospital- presentasjon	6-7
Medisinsk beslutningsanalyse	8-11
Sjøgrens syndrom	12
Forskningsnytt i nefrologi	8
Litt om dialyse	13-14
Plasma- og fotoferese	15-17
Hypertensjonsklinikk	18-20
Aldosteron-renin-ratio i diagnose	21-24
Forskningsnytt og disputas	25
Evaluerer av vår møtet	26
Styremøtereferater	27-32
Referat fra Heidelberg	33-39
Dialysis Academy - omtale	39
Stipend for nefrologer-møter	40-41

*Nefrologisk  
Forum:*

*Redaksjonen for dette  
nummer 2/2003 er  
avsluttet 24/10-2003*

*Medlemsblad  
for norsk  
nyremedisinsk  
forening*

*Opplag 250  
eksemplarer*

*Redigert i MS  
Publisher*

*Kopiert og  
distribuert av  
MSD Norge til  
foreningens  
medlemmer*

*Redaktør:  
Anders  
Hartmann  
med. RH  
0027 Oslo  
Tlf 23071936  
e-mail:  
anders.  
hartmann@  
rikshospitalet.  
no*

*I redaksjonen  
Einar  
Svarstad,  
Solveig Sæta,  
Egil Hagen,  
Aud  
Stenehjem,  
Karsten  
Midtvedt*

## Redaktørens spalter

**D**ette er årets andre og siste nummer av Nefrologisk Forum bortsett fra et referat fra ASN som vil komme som et supplement.

### ST. Olavs Hospital

Det er St. Olavs Hospital soim har harr hovedansvaret for de faglige innleggene i dette nummeret. Det er en rekke innlegg som beskriver arbeidsforhold og bemanning, plasma-og fotoforese, hypertensjonsklinikk, hemodialyse og PD, Sjøgrens syndrom, aldosteron.renin-ratio og beslutningsanalyse. Say no more!

### Nytt fra norsk nefrologiforskning

Vi gratulerer Terje Apeland med doktorgradsarbeidet som omtales kort.

NILS- studien er igangsatt og omtales kort

### Referater fra 3 styremøter i foreningen i 2003

Hvis du er interessert i hva som foregår i foreningens regi er det her du finner detaljene

### Referater fra Heidelberg

Det foreligger et fyldig referat fra dete årlige møtet, forfattet av en gjeng habile og erfarne nefrologer. Det omtales en rekke ulike temaer innen dialyse

### Stipendordninger for nefrologer

I dette nummer vises igjen til mulige stipender for nefrologer- både foreningens eget stipend og flere andre

## Avskjedshilsen

Det har vært et privilegium å starte dette bladet som nå går inn i sin 10. Årgang. Dette nummeret er det mest omfattende som har vært utgitt på denne tiden.

Jeg startet dette bladet den gang jeg var sekretær for daværende formann Erling Saltvedt- oftest kalt Erling.

Det var tanken at vi på den måten skulle bedre kommunikasjonen mellom styret o g medlemmene.

Etter hvert har bladet utviklet seg ut over det å være ren medlemsinformasjon, det har også kommet betydelige og omfattende faglige innlegg i bladet.

Jeg har fått mange flotte tilbakemeldinger om Nefrologisk forum og det er jeg glad for. Til tross for sterk støtte fra styret og foreningen også i tiden etter at jeg gikk av som formann, har jeg nå funnet å måtte kaste inn håndkledet.

Det har vært svær tidkrevende å være redaktør for bladet og det blir på grunn av andre mange faglige gjøremål ofte til at bladet fullføres på fritiden, ofte i week-ender.

Jeg ønsker nå arbeidsmessig å prioritere veiledningsfunksjoner for stipendiater og forskere i tillegg til klinisk arbeid.

Jeg takker for meg og vil først og fremst tenke tilbake på tiden som redaktør i Forum med glede. Det har gitt meg masse kunnskap og erfaring og kontakt med kollegene.

Dette nummeret av bladet blir trolig lagt ut på nettsidene våre i PDF format. Det er en god ide fra Terje Apeland som bør forfølges

Jeg håper at man finner en ny redaktør (gjærne medlem av styret) som kan føre bladet videre og utvikle det videre styrt av nye og forhåpentligvis yngre krefter. Jeg kommer gjerne med bidrag !!

## INDREMEDISINSK FORSKNINGSLABORATORIUM Ved Ullevål sykehus

Som navnet sier er intensjonen for dette laboratoriet å kunne betjene hele den medisinske divisjon, men dette er forutsatt at aktuelle prosjekter passer med eksisterende metodikkarsenal i laboratoriet. Laboratoriet er ellers i pakt med tradisjonen underlagt nyremedisinsk avdeling og drives på dennes budsjett. Lokalitetene er beskjedne 1 1/2 rom, inntil for få år siden med to halve bioingeniørhjemler, nå en hel og en halv. Bio-kjemikerhjemlen ble tatt fra oss for flere år tilbake. Leger er kun stipendiater og overleger fra avdelingene, ingen fast ansatte leger i laboratoriet.

### Tradisjoner

Laboratoriet har fortsatt tradisjoner som strekker seg tilbake til Avdeling VII og Einar Blegens dager, men det ble initiert av Erik Enger som siden ble dets beskytter og velgjører. Erik deltar fortsatt regelmessig i våre forskningsmøter og reiser hele den lange veien fra Jar i Bærum med dette ene for øye. Vi står i stor takknemlighetsgjeld til ham, han har stadig viktige bidrag i diskusjonene omkring de forskjellige prosjektene.

### Hypertensjon og AVP

Dette gjelder i særlig grad hypertensjonsrelaterte prosjektlinjer relatert såvel til patofysiologiske som kliniske og terapeutiske sammenhenger, men også med relasjon til nyrenes mangeartede forbindelser med denne store sykdom. Vår særlige interesse for hypertensjon har nettopp bunnet i dens store betydning for utvikling av nyresykdom og terminal nyresvikt. På de store kontinenter er således hypertensjon og diabetes hver for seg like store årsaker til terminal nyresvikt som nefrittene. For nefrologen blir dermed hypertensjon å anse av like stor betydning som nefrittene og har utviklet seg til en makronisje som neppe har vunnet like stor interesse i andre nefrologiske miljøer her hjemme, hypertensjon er nefrologi like godt som noe annet.

I tråd med avdelingens beste tradisjoner har vi i mange år hatt målemetoder for anti-diuretisk hormon (AVP) og for atrial natriuretisk faktor, en direkte oppfølging av av Einar Blegens doktorgradsavhandling "Vanndiuresen". Disse arbeidene var direkte både renalt og hypertensivt orientert. For det første var metodikken helt grunnleggende, dernest ble innovative studier gjennomført omkring såvel sekresjon som ekstraksjon av selve hormonet, særlig i forhold til

kroppens natriummetabolisme. Således vil AVP ekstraheres i nyrene direkte relatert til vanndiuresen idet hormonet metaboliseres i og med bindingen til distale tubuliceller. Slik metabolisme er kjent også for en annen aktuell substans, cystatin-C.

### Sympatikus

For oss var sammenhengen med det sympatiske system av høy interesse, først med henblikk på sekresjon av AVP men også for di er en meget potent pressorsubstans. Her gjorde vi nye og interessante funn i forhold til det noe uventede hormonet dopamin og dopaminagonisme. Det lar seg ikke stikke under stol at svært mange arbeider fra vårt laboratorium har dreiet seg om hypertensjon og sympaticus' bidrag. Men det skal også fremheves at vi fortsatt har viktige studier i gang i forhold til aldosteron og renin i renal og hypertensiv sammenheng, disse to substanser har fått en uventet og fornyet aktualitet i hypertensjonsmiljøet de siste årene.

Aktiviteten i det sympatiske nervesystem har vært ett av våre viktigste interessefelt de siste årtiene. Dette gjelder også så pass spesielle forhold som sympatisk aktivitet under en hemodialyse, men også den renale metabolisme og clearance of sympatiske transmittorer. Fra slutten av 70-årene ble det ganske klart at det autonome nervesystem må være dypt involvert i både hypertensjons- og hjertesvikt-mekanismer. Dette viste seg bl.a. som rettlinjede sammenhenger mellom sirkulerende katekolamin-konsentrasjoner og blodtrykk, ikke bare ved essensiell hypertensjon men også ved svangerskapsintoksikasjon hvor dette fremstod særlig tydelig. Samtidig fremstod ganske tydelige regionale forskjeller som nødvendiggjorde spesielle undersøkelsesopplegg med høyt standardiserte teknikker og forsøksopplegg. Vi så også en nær sammenheng mellom sympatisk aktivitet og andre kardiovaskulære og renale risikofaktorer som plateaktivitet, hyperlipemi og lipidfraksjoner, insulinresistens, hypertrofisk kardiomyopati og hjertefrekvens. Endelig fortsatte vi en del samarbeid med Institutt for eksperimentell medisinsk forskning her på Ullevål som bl.a. førte til oppdagelsen av ekstraneuronal dopaminfrigjøring i myokard.

Alle de funn som er gjort ovenfor har vært originale hos oss, og vi har fått internasjonal kreditt for

*"aldosteron og renin har fått en uventet og fornyet aktualitet i renal og hypertensiv sammenheng, de siste årene."*

det aller meste. Kanskje noe uvant fikk vi også nasjonal anerkjennelse i og med at Norges allmennvitenskapelige forskningsråd, Rådet for medisinsk forskning, på bred basis evaluerte hjerte- og karforskning i hele Norge. Dette skjedde i 1982 gjennom en tung internasjonal komité, med Mark Noble, Stefan Mellander og Heikki Frick, som ikke bare vurderte arbeidene men også besøkte oss for inngående intervjuer. Undersøkelsen kom ut heftet med egne ISBN numre 82-7216-459-0 og 82-7216-488-4. Det vil kanskje fremstå som ubeskjedent å hevde at nettopp vårt forskningsmiljø sannsynligvis fikk en av de beste vurderinger av alle, en tillater seg derfor å gjengi bedømmelsen i sin helhet

### Evaluering av "Clinical Research Laboratory, Department of medicine, Ullevål hospital

Most of the production from this clinical research laboratory concerns hypertension. Interest has focused on the sympathetic and osmoregulatory systems in both primary and secondary hypertension. Analytical techniques are available for measuring appropriate hormones and non-invasive cardiovascular techniques for both central and peripheral haemodynamic evaluation

#### Staff

The staff consists of 2-3 clinically active physicians, 1 biochemist and 2 part-time technicians, and as such have a general interest in hypertension.

#### Scientific Activities and Prospects for Future Research

##### The Sympathetic Nervous System and Essential Hypertension

The Group have found that:

- I Adrenaline is a more direct and sensitive index of sympathetic tone than noradrenaline since the latter depends on spillover from peripheral sympathetic clefts. Increased adrenaline was observed in all hypertensive men. Noradrenaline was increased in the highest pressure levels only.
- II (a) Either of the two catecholamines increase with rising blood pressure. Borderline pressures, which have usually been examined previously will have equally borderline increments in catecholami-

nes that may be detected with difficulty only.

- II (b) Contrary to the two catecholamines already mentioned, plasma dopamine is depressed in essential hypertension.
- II- (c) More or less similar directional deviations apply to transmitter contents in blood platelets from the same essential hypertensive patients.
- III In the lower pressure ranges, increase in plasma catecholamines can only be detected in arterial plasma. This limitation results from peripheral capillary loss of and regional differences in release of the circulating hormones.
- IV Detection of changes in the catecholamines also demands the complete exclusion of age-dependent variations. Moreover, many of the hormones were always assayed examiner-blind. The group participated in international assay quality control studies and came out quite favourably.

#### Sympathetic Activity, platelets and hypertension

Blood platelets are considered by many as important for both thrombo- and atherogenesis. Blood platelets are furthermore influenced by lipid constellations and circulating catecholamines and have pro-coagulant activity in essential hypertension.

An 'in vivo' covariation between increased plasma adrenaline, platelet activity and blood lipids in essential hypertension was found. As an estimate of platelet activity, the release of platelet specific alpha-granular protein was used. Platelet sensitivity to infused adrenaline, but not dopamine or noradrenaline, increased with blood pressure in essential hypertension. The group are also exploring effects of adrenergic blockers

#### ADH and hypertension

In a total of about 50 low renin hypertensive patients, a clearly raised level of plasma ADH was found, that could well have contributed to their increased arterial blood pressure, given a background of sympathetic overactivity. This was in contrast to normal renin patients who have

*"Most of the production from this clinical research laboratory concerns hypertension"*

normal plasma ADH as well. The increase in ADH could be reduced by beta-receptor blockade. Dopaminergic activity seemed to be of less importance for AVP as judged from the studies involving both dopamine infusions and dopamine antagonists, despite obvious indications of decreased dopaminergic activity in essential hypertension. Studies in progress of ADH in cardiovascular, nephrotic and hepatic oedema, include assays of both baseline and stimulated plasma ADH, before as well as after treatment of the disease. The group has at their disposal a technique for the assay of atrial natriuretic factor. Together with ADH, renin, aldosterone, sympathetic transmitters as well as peripheral and hemodynamic variables, this substance may give further insight into the nature of clinical oedemas.

### Pre-eclampsia

The group were first to report on the close relation between blood pressure and plasma adrenaline, especially in arterial plasma where correlation co-efficients are remarkably high. The platelet release was closely related to adrenaline. However, in these patients plasma dopamine was definitely increased in contrast to the observations in essential hypertensive subjects.

### Studies in progress

The new focus is a population of 20 year old hypertensives. Many aspects will be studied prospectively.

We think the originality and importance of this group's work on hypertension to be quite outstanding, and the likelihood of future progress of similar quality very high. One of the group (Kjeldsen) is in Ann Arbor (USA) working on calcium in platelets and the correlation with blood pressure. This visit, paid from American funds, was initiated by ideas in Oslo.

### Problems - Impressions - Recommendations

The department is funded mainly for clinical service in a community service. The group cannot use community hospital beds for research and should be provided with such from an academic source. The group also require a technician. In view

of the excellent standards of this group, it is seriously underfunded. There is no support from the NAVF."

## Nyere forskning

Etter 1982 kom mange forskere til med betydningsfulle bidrag særlig gjennom studier av sympatiske stressmekanismer og sirkulasjon, men også ved videre utvikling av hemodynamiske og hemorheologiske problemstillinger av høyst original natur.

Det hører med til historien at vi oppmuntret av underøkelsen nokså umiddelbart forsøkte oss med to mindre bidragssøknader til NAVF. Men enten må Forskningsrådet allerede ha glemt sin egen undersøkelse eller totalt desavuert den. Vi fikk ikke en gang svar på søknadene annet enn i et pressenotat som kunngjorde at Rådet ikke lenger var interessert i skolemedisinsk forskning men heller ville satse på alternativ medisinsk forskning og kvinneforskning. Dette er naturligvis høyst aktverdige områder, og vi bare fortsatte våre egne prosjekter uten noen gang å få noe som helst fra Forskningsrådet. Vi fikk heller ikke noe fra Universitetet.

## Oppsummering

De eneste som uførtroddent og tillitsfullt har støttet oss er Ullevål sykehus, en kommunal instans, og dette er vi sykehuset dypt takknemlige for. De senere årene har vi hatt én stipendiat fra Nasjonalforeningen. Våre funn er ansett som viktige og har fått internasjonal anerkjennelse med hyppige referanser i anerkjente tidsskrifter. 23 doktorgrader er det blitt etter 1980. Doktorene er nå spredt utover, og det er ikke ubeskjedent å si at de beriker miljøene.

Ivar Eide

"23 doktorgrader er det blitt etter 1980. Doktorene er nå spredt utover, og det er ikke ubeskjedent å si at de beriker miljøene."

"Redaktøren takker Ivar Eide som er en avtrappende nestor i norsk nyremedisn og i norsk medisinsk forskning

Han går av som avdelingsoverlege og professor i disse dager

Han fortjener betegnelsen "hedersmann"

Takk for innsatsen, Ivar. Vi regner med å se deg på foreningens mange tilstelninger— om ikke annet

## Presentasjon av seksjon for nyresykdommer ved St. Olavs Hospital Universitetssykehuset i Trondheim

Vi har en stor virksomhet med god faglig bredde i klinisk nefrologi. Insidens og prevalens av behandlingstrengende terminal nyresvikt er vel kjent for norske nefrologer gjennom Norsk nyre-register. Fra de tidligste år har vi vært den seksjonen i Norge som har tatt flest pasienter i dialysebehandling. De første årene var alle litt usikre på hva vi egentlig holdt på med i Trondheim. Vi kunne imidlertid sammenligne oss med større avdelinger i både Sverige og Danmark. Det er med et visst erkjennelse vi ser at flere andre norske sykehus de senere år viser tilsvarende tall for behandlingstrengende terminal nyresvikt.

### Mange dialysepasienter

Det er flere mulige forklaringer på dette spesielle forholdet i Trondheim i sammenligning med resten av landet. Allerede tidlig på 1970 tallet gjennomførte Knut J. Berg og hans medarbeidere gode epidemiologiske studier over forekomsten av nyresvikt i Trøndelagsregionen. Dette medførte et nært samarbeid mellom nyrespesialiteten i Trondheim og primærhelsetjenesten. Prosjektene og det samarbeidet dette medførte hadde en stor markedsføringsverdi. Dialysebehandling var et godt tilbud til å fortsette livet med en akseptabel livskvalitet. Av ovennevnte grunner var også utbyggingen av satellitt- og hjemmedia-lyse lett tilgjengelig i distriktene. Hovedtyngden av vårt vitenskapelige samarbeid med miljøet på NTH var også relatert til dialyse. En forskningsbasert kunnskap innen dialyse var særegen i norsk nyremedisin. Dette skapte stor selvstendighet i indikasjonsetting og gjennomføring av dialysebehandling.

### Legebemannning og oppgaver

Etter sedvane i Trøndelag har utviklingen av nyreseksjonen vært sportspreget med lav legebemannning og stor virksomhet. Vi har egne enheter for hemodialyse, peritoneal dialyse, nyrepoliklinikk med fast etablert nyreskole, blodtrykkspoliklinikk med stor sykepleierbasert virksomhet, sengepost med eget definert avsnitt for selvpåførte forgiftninger hvor det gjennomføres dataregistrering i henhold til WHO's program. I tillegg har vi ansvar for Nasjonalt senter for fo-

toferese.

Sykehuset finansierer fire overlegestillinger, to utdanningsstillinger og en underordnet stilling i rotasjon. I tillegg er én overlegestilling finansiert over fotofereseprosjektet. Dette gir en femdelt bakvaksordning. To av overlegene har bistilling ved universitetet. Overlegedekningen er lavere enn for avdelinger det er naturlig å sammenligne oss med. I en periode sa vi derfor fra oss ansvaret som gruppe 1-avdeling. Noen husker kanskje den episoden. Vi har imidlertid greid å utvikle en god klinisk virksomhet ved at alle overlegene har stor og bred klinisk kompetanse, det vil si vi har ingen "hybride nefrologer". Vi har imidlertid hatt vanskneligheter med å utvikle et godt og kontinuerlig forskningsprogram. Dette problemet har vi arbeidet mye med den senere tid, og vi er på veg.

Hver av overlegene har ett hovedansvarsområde hvor de skal være "best i klassen". For å unngå "nisjekompetanse" må imidlertid alle legene tjenestegjøre i rotasjon, både ved sengeposten og ved dialyseenhetene. I samme hensikt vektlegger vi nærhet til hverandre gjennom arbeidsdagen. Dette gjennomføres ved at vi daglig kl 11.30 møtes til faglige pasientrelaterte diskusjoner. Dette er det viktigste oppdateringsmøte for både overlegene og assistentlegene.

### Arealer

Arealmessig befinner St. Olavs Hospital seg i en unntakstilstand. Dette problemet er den største trussel mot en god og trygg faglig virksomhet. Det som er verre er knapt mulig. Men sykehuseieren har ambisjoner om å få et av Europas fineste sykehus.....om ca 10 år. Vi snakker ikke mye om det, men arbeider for å overleve med best mulig faglig produksjon før dette.

### Forskning og fremtiden

Vi tenker fremover på hvordan vi kan utvikle og vedlikeholde den forskningsmessige delen av universitetsarbeidet. Nyregruppen tilhører det instituttet ved Det medisinske fakultet som har størst kompetanse innen anvendt klinisk forskning. Dette er også vårt interesseområde. Innen problemstillingen essensiell hypertensjon, har vi også hatt et fel-

*"Hver av overlegene har ett hovedansvarsområde hvor de skal være "best i klassen". For å unngå "nisjekompetanse" må imidlertid alle legene tjenestegjøre i rotasjon"*

## Presentasjon av seksjon for nyresykdommer ved St. Olavs Hospital Universitetssykehuset i Trondheim

Vi har en stor virksomhet med god faglig bredde i klinisk nefrologi. Insidens og prevalens av behandlingstrengende terminal nyresvikt er vel kjent for norske nefrologer gjennom Norsk nyre-register. Fra de tidligste år har vi vært den seksjonen i Norge som har tatt flest pasienter i dialysebehandling. De første årene var alle litt usikre på hva vi egentlig holdt på med i Trondheim. Vi kunne imidlertid sammenligne oss med større avdelinger i både Sverige og Danmark. Det er med et visst erkjennelse vi ser at flere andre norske sykehus de senere år viser tilsvarende tall for behandlingstrengende terminal nyresvikt.

### Mange dialysepasienter

Det er flere mulige forklaringer på dette spesielle forholdet i Trondheim i sammenligning med resten av landet. Allerede tidlig på 1970 tallet gjennomførte Knut J. Berg og hans medarbeidere gode epidemiologiske studier over forekomsten av nyresvikt i Trøndelagsregionen. Dette medførte et nært samarbeid mellom nyrespesialiteten i Trondheim og primærhelsetjenesten. Prosjektene og det samarbeidet dette medførte hadde en stor markedsføringsverdi. Dialysebehandling var et godt tilbud til å fortsette livet med en akseptabel livskvalitet. Av ovennevnte grunner var også utbyggingen av satellitt- og hjemmedia-lyse lett tilgjengelig i distriktene. Hovedtyngden av vårt vitenskapelige samarbeid med miljøet på NTH var også relatert til dialyse. En forskningsbasert kunnskap innen dialyse var særegen i norsk nyremedisin. Dette skapte stor selvstendighet i indikasjonsetting og gjennomføring av dialysebehandling.

### Legebemanning og oppgaver

Etter sedvane i Trøndelag har utviklingen av nyreseksjonen vært sportspreget med lav legebemanning og stor virksomhet. Vi har egne enheter for hemodialyse, peritoneal dialyse, nyrepoliklinikk med fast etablert nyreskole, blodtrykkspoliklinikk med stor sykepleierbasert virksomhet, sengepost med eget definert avsnitt for selvpåførte forgiftninger hvor det gjennomføres dataregistrering i henhold til WHO's program. I tillegg har vi ansvar for Nasjonalt senter for fo-

toferese.

Sykehuset finansierer fire overlegestillinger, to utdanningsstillinger og en underordnet stilling i rotasjon. I tillegg er én overlegestilling finansiert over fotofereseprosjektet. Dette gir en femdelt bakvaksordning. To av overlegene har bistilling ved universitetet. Overlegedekningen er lavere enn for avdelinger det er naturlig å sammenligne oss med. I en periode sa vi derfor fra oss ansvaret som gruppe 1-avdeling. Noen husker kanskje den episoden. Vi har imidlertid greid å utvikle en god klinisk virksomhet ved at alle overlegene har stor og bred klinisk kompetanse, det vil si vi har ingen "hybride nefrologer". Vi har imidlertid hatt vanskneligheter med å utvikle et godt og kontinuerlig forskningsprogram. Dette problemet har vi arbeidet mye med den senere tid, og vi er på veg.

Hver av overlegene har ett hovedansvarsområde hvor de skal være "best i klassen". For å unngå "nisjekompetanse" må imidlertid alle legene tjenestegjøre i rotasjon, både ved sengeposten og ved dialyseenhetene. I samme hensikt vektlegger vi nærhet til hverandre gjennom arbeidsdagen. Dette gjennomføres ved at vi daglig kl 11.30 møtes til faglige pasientrelaterte diskusjoner. Dette er det viktigste oppdateringsmøte for både overlegene og assistentlegene.

### Arealer

Arealmessig befinner St. Olavs Hospital seg i en unntakstilstand. Dette problemet er den største trussel mot en god og trygg faglig virksomhet. Det som er verre er knapt mulig. Men sykehuseieren har ambisjoner om å få et av Europas fineste sykehus.....om ca 10 år. Vi snakker ikke mye om det, men arbeider for å overleve med best mulig faglig produksjon før dette.

### Forskning og fremtiden

Vi tenker fremover på hvordan vi kan utvikle og vedlikeholde den forskningsmessige delen av universitetsarbeidet. Nyregruppen tilhører det instituttet ved Det medisinske fakultet som har størst kompetanse innen anvendt klinisk forskning. Dette er også vårt interesseområde. Innen problemstillingen essensiell hypertensjon, har vi også hatt et fel-

*"Hver av overlegene har ett hovedansvarsområde hvor de skal være "best i klassen". For å unngå "nisjekompetanse" må imidlertid alle legene tjenestegjøre i rotasjon"*

(Life Years) og med best livskvalitet (QALYs). Hvis pasienten har hyppige livstruende metaboliske komplikasjoner, vil det være best å vente på en kombinert nyre-pankreas transplantasjon.

### Marginale nekronyrer

I USA har det også pågått en diskusjon om bruk av nekronyrer med lavere kvalitet enn det man vanligvis godtar (ECD transplantater). Fordelen vil være kortere tid i dialyse, mens ulempene vil være dårligere transplantatfunksjon med mer. Schnitzler et al (Transplantation 2003) viser imidlertid at standardpasienten kan tillate seg å vente i 3.2 år ekstra på et standardnyre fremfor å motta et ECD nyre og fortsatt forvente like mange QALYs. Hos pasienter over 60 år kan man imidlertid ikke vente mer enn 11 måneder ekstra. Lavkvalitetsnyrer vil kun være gunstig blant de eldste resipientene og forutsetningen er at ventetiden på et slikt nyre er betydelig kortere enn for standardnyrer, neppe aktuelt i Norge i dagens situasjon.

### Gamle nyresipienter

Spørsmålet om de gamle profiterer på transplantasjon har også vært grundig belyst i en beslutningsanalyse av Jassal et al (J Am Soc Nephrol 2003). Gevinsten målt i ekstra kvalitetsjusterte leveår avtar naturlig nok med økende alder, økende comorbiditet og ventetid. For en hjertesyk 65 år gammel diabetiker vil gevinsten ved 2 års ventetid være marginale 0.2 QALYs. Et mye gunstigere scenario vil være en ikke-hjertesyk ikke-diabetiker hvor gevinsten vil være 2.0, 1.2 og 0.5 QALYs ved hhv 0, 2 og 4 års ventetid. Først etter 75 år alder begynner den økte alderen å redusere gevinsten av noen betydning. De konkluderer med at transplantasjon tilbyr en betydelig klinisk gevinst til en rimelig økonomisk kostnad så lenge ventetiden er mindre enn to år og pasientens alder under 75 - 80 år.

### Laparoskopisk nefrectomi

Et annet tema som har vært belyst i flere artikler er bruken av laparoskopisk nefrektomi. Fokus har her vært livskvalitet ved ulike komplikasjoner hos donor og økonomiske forhold både på sykehus og samfunnsøkonomisk plan. Pace et al (Surg Endosc 2003) konkluderer i sin kostnadsnytte analyse, som også innbefatter sensitivitetsanalyser av de mest kritiske variabler, med at laparaskopi er å anbefale pga økt livskvalitet til en redusert kostnad. I tillegg kommer gevinsten ved at denne metoden trolig vil øke donor raten.

### Fremtiden

tillegg til ovenfornevnte transplantasjonsrelaterte artikler finnes det artikler innen ulike former

for dialyse, hypertensjonsbehandling, med mer. Selv om ingen har noen tro på at "kunstig intelligens" skal utkonkurrere oss mer eller mindre intelligente doktorer, er det ingen tvil om at vi kan få god hjelp av PC-baserte algoritmer, beslutningsanalyser og ekspertsystemer. Bruk av slike er i flere viktige kliniske situasjoner vist å bedre legenes prestasjoner. For å kunne forstå, og evt. selv utføre, beslutningsanalyser må man ha kjennskap til enkelte grunnbegreper. Sannsynlighetsbegrepet er helt sentralt i alle former for medisinsk virke, ikke bare innen beslutningsanalyse. Videre må man kjenne til begrepet "utility" som sier noen om pasientens syn på / følelse for en tilstand og som ofte inneholder et aspekt av grad av risikovillighet for å unngå den aktuelle tilstand. Dette gjennomgås i utdraget fra doktorgradsarbeidet som følger nedenfor. Til slutt følger kort introduksjon til selve beslutningsanalysen i form at et beslutningstre og en tilhørende sensitivitetsanalyse.

### Implementation of modern medical decision analysis into clinical diagnosis and treatment

*Thesis: Stein Hallan NTNU 2000*

Many of the difficulties during the course of taking care of patients are due to the uncertainty inherent in the nature of medical information, and medical decision analysis is one way of trying to deal with this problem. *Probability, utility and expected value decision making* are fundamental concepts of such decision analysis. These concepts are used extensively in this thesis, and we therefore need to go thoroughly into them. Physicians who are confidential with these concepts probably also will be better decision-makers for their patients. During this introduction we will use a patient scenario of a 55 years old man with low back pain to illustrate some of these aspects.

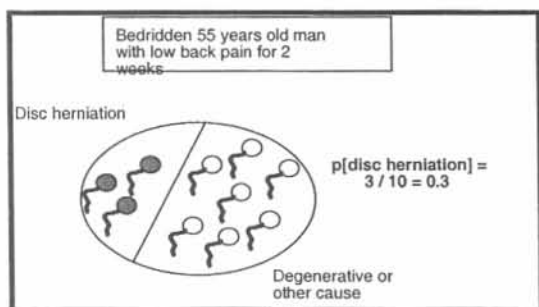
### Probability

First we must realise that information provided by a patient or by a test usually does not reveal the patient's true state. Signs, symptoms and test-results are usually representative for more than one disease, and often there is no certain way to distinguish between the possibilities. However, all possibilities are not equally uncertain. To avoid the confusion that results from characterising uncertainty with words we should use *probability*, which is a more precise approach to the problem. The *probability* can be thought of as a fraction, i.e. 0.3 means that three out of a group of ten will have

*"konkluderer med at transplantasjon gir en betydelig klinisk gevinst til en rimelig økonomisk kostnad så lenge ventetiden er mindre enn to år og pasientens alder under 75 - 80 år."*



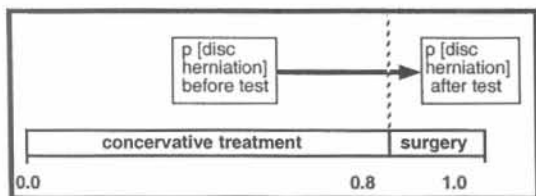
an event or a specific diagnosis, see figure .



In medical decision analysis *probability* expresses a physician's opinion about the likelihood that an event will occur.

The first natural time to estimate *probabilities* in the diagnostic process is after making the medical interview and the physical examination. When the physician first meets our 55 years old man with low back pain, he roughly assumes, based on his experience and published relevant studies, that 3 of 10 such patients in his practice will have disc herniation. This initial estimate can be thought of as an anchoring point. After a careful medical interview and physical examination he adjusts this estimated *probability* to 0.7 since this patient has a typical radiating pain, positive Lasegue's sign, but no segmental reduced sensibility.

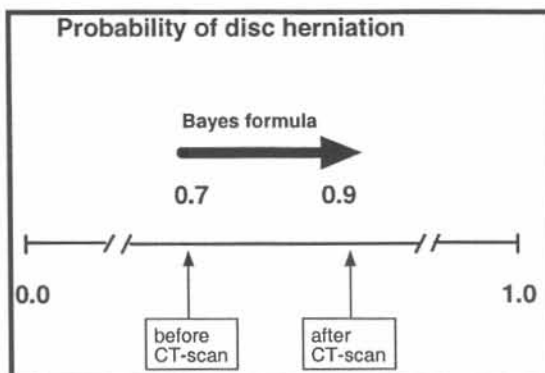
The level of certainty at which a physician is willing to start treatment is known as the treatment-threshold probability. This level is depending on the seriousness of the diseases and the possibilities for effective treatment. Two steps must be taken to find this threshold. We must list the risks and the benefits of treatment. We must also assess the patient's attitude, known as utility, for these risks and benefits as well as for living with the disease untreated. Regarding disc herniation we can assume that this treatment-threshold is 0.8 , see figure below.



When the *probability* is below this threshold we think it is too risky to operate. We would be more comfortable if the *probability* of finding a disk herniation at the operation was higher. In our example a CT scan can clarify the situation, but we should only order the test if the result is expected to shift the post-test *probability* across the treatment-threshold. Additional information should only be obtained if it will change the

treatment of the patient, so it its often unnecessary to order a test when the pre-test *probability* is far away from this threshold.

The interpretation of test results is, as already indicated, not straightforward. Usually the new information does not clearly reveal the patient's true state so there is still some uncertainty left. Bayes' theorem can help us to estimate how much the *probability* of a disease has changed after a test. If we have estimated a pre-test probability of disc herniation and we know the diagnostic accuracy of a CT scan (e.g. sensitivity 0.97 and specificity 0.64 for disc herniation), we can calculate a revised *probability* of the disease, i.e. a post-test *probability*, see figure



$$p[D | I \text{ positive test}] = \frac{\text{sensitivity} * \text{pre-test}}{\text{sensitivity} * \text{pre-test} + (1-\text{specificity}) * (1- \text{pre-test})}$$

$$p[D | I \text{ negative test}] = \frac{(1- \text{sensitivity} * \text{pre-test})}{(1-\text{sensitivity}) * \text{pre-test} + \text{specificity} * (1- \text{pre-test})}$$

### Accuracy

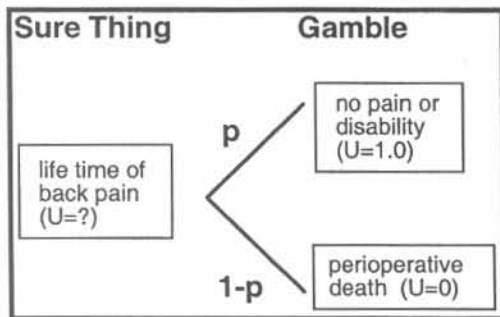
To illustrate the diagnostic accuracy of the test and to facilitate these calculations we can plot the post-test *probability* of every possible pre-test *probability* after a positive or a negative CT scan.

A negative scan can reduce the *probability* of disc herniation a lot while a positive scan usually gives only a moderately increased *probability*. If the pre-test probability is low (e.g. 0.2–0.4), there is no use ordering a scan, but if the pre-test probability is high a CT scan can still be useful as a preoperative test since a negative result always will shift the post-test probability below the threshold.

### Utility

Feelings, experiences of illness, and how people accept to live with a disease is so subjective and personal that it may seem farfetched trying to measure these aspects. Nevertheless, this is necessary when trying to maximise the patient's well-

being through optimal decision making and at the same time taking the patient's view into account. The patient's attitude towards risks and benefits of treatment and towards living in various health-states can be assessed using a unit of measure called *utility*. This measure, which is an overall health related measure of the strength of a patient's preference for an outcome, is a central factor for choosing the right treatment alternative. Medical decisions are typically choices between gambles, e.g. if our patient with back pain chooses surgical treatment, he can become free of pain, but he can also suffer perioperative death. Fifty years ago von Neuman and Morgenstern described a method for comparing gambles called the standard reference gamble. Originally developed for economic problems it uses the word *utility* for describing preferences for prizes of unknown value in terms of preferences for gambles involving prizes of known value. In medical terms *utility* describes the patient's preference for an intermediate sure outcome in relation to two well-defined health states like perfect health and death, see figure.



Our patient is presented with the choice between the sure state of a lifetime with back pain and a gamble, which can result in perfect health or death. The probability (p) of winning perfect health in the gamble is repeatedly varied in a converging manner (e.g. 0.95, 0.10, 0.90, 0.20 etc.) until we find the situation where the patient is indifferent between the sure health state and the gamble. This probability is then equivalent to the *utility* of the sure outcome. A number close to "0" indicates that the health state is rated close to being dead, while a number close to "1" signals that the health state nearly is equivalent to perfect health. The utility values can then be used in different formal methods for making medical decisions.

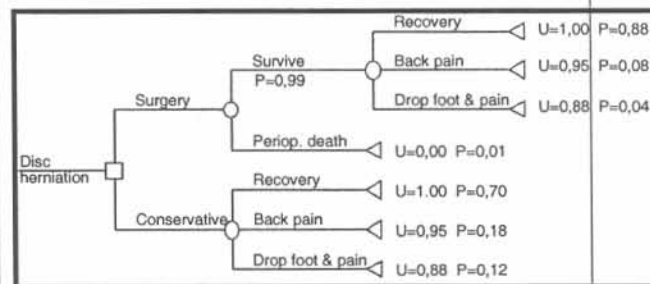
**Expected value decision**

**Makings**

The outcomes of a treatment is governed by chance, and the physician cannot know in ad-

vance which treatment outcome that will result. Under these circumstances we can best maximise the patient's health by a concept *i* The treatment alternative, which is expected to have the best outcome on average, should be chosen. The first step in expected value decision making is to create a decision-tree. This means defining the decision problem, identifying the decision alternatives with their different outcomes, determining the probability of each outcome drawing on existing scientific knowledge, experienced colleagues etc., and finally assigning a value to each clinical outcome. This value can be the patient's utility of the outcome, the expected length of life in this health state, or a combination of the two. Functional status and satisfaction with one's state of health could also be such outcome values, but these are very seldom used due to various problems.

The figure shows a decision tree for the treatment of disc herniation



First there is the choice (square) between surgery and conservative treatment. Conservative treatment can by chance (circle) result in one of three outcomes, each with it's own probability (P). Surgery has the same three outcomes plus a small risk for perioperative death, but if the patient survives we see that the chance for full recovery is better than with conservative treatment. Each of the outcomes (triangles) is assigned a utility (U). The expected utility value (EU) for each treatment alternative is then calculated by multiplying probability with utility for each outcome and summing these products for each of the two alternatives. The two treatment alternatives give the following expected utilities:

$$\text{Conservative} = 0.70 \cdot 1.00 + 0.18 \cdot 0.95 + 0.12 \cdot 0.88 = 0.977$$

$$\text{Surgery} = 0.99 \cdot (0.88 \cdot 1.00 + 0.08 \cdot 0.95 + 0.04 \cdot 0.88) + 0.01 \cdot 0.00 = 0.981$$

Since the decision alternative with the highest value should be chosen, our patient should choose surgery. If we also assign a long-term survival value (years) to each outcome and include this value as a factor in the multiplication, we will have expected quality adjusted living years (QALYs)

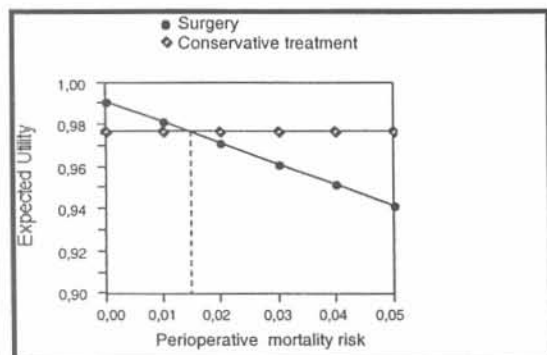
for each treatment alternative. In our example survival will be the same (e.g. 21 years) in all outcomes except for perioperative death. The two treatment alternatives give the following expected quality adjusted living years:

$$\text{Conservative} = 0.70 \cdot 1.00 \cdot 21 + 0.18 \cdot 0.95 \cdot 21 + 0.12 \cdot 0.88 \cdot 21 = 20.52 \text{ QALYs}$$

$$\text{Surgery} = 0.99 \cdot (0.88 \cdot 1.00 \cdot 21 + 0.08 \cdot 0.95 \cdot 21 + 0.04 \cdot 0.88 \cdot 21) + 0.01 \cdot 0.00 \cdot 0 = 20.60 \text{ QALYs}$$

### Sensitivity analysis

Finally we often perform a sensitivity analysis, which is a technique testing the stability of the conclusions of an analysis. A sensitivity analysis consists of multiple decision analysis as above where one or more variables of interest are varied while all others are held at baseline levels. In our example we can illustrate this by doing a sensitivity analysis on the probability of perioperative death, see figure.



We see that the expected utility for surgery falls as the perioperative death rate increases. When the probability of death is higher than 0.015 (1.5%), conservative treatment is the best choice.

## SAMARBEIDSMØTET

Samarbeidsmøtet er 7.november på Rikshospitalet fra 1000 til 1530

## ÅRSMØTE I FORENINGEN

Du bør også møte på foreningens årsmøte som avholdes på Rikshospitalet samme ettermiddag

- Årsberetning
- Regnskap
- Kontingent
- Stipend
- Valg
- Informasjonssaker

Det er mange som er på valg og det nye styrets sammensetning er du med på å bestemme

## Nyreaffeksjon ved primært Sjögrens syndrom

Primært Sjögren syndrom (PSS) er en kronisk inflammatorisk sykdom karakterisert av lymfocytmediert infiltrasjon i eksokrine kjertler, særlig spytt og tårekjertler. Det er en system sykdom, som kan ha manifestasjoner i ulike organsystem så som lunger, nyrer, blodkar, hud og muskler. Nyreaffeksjon ved PSS gir sjelden alvorlige konsekvenser for pasientene. Den er imidlertid ikke uten klinisk betydning, og er assosiert med distal renal tubulær acidose (dRTA), nyrestein, og en sjelden gang med livstruende hypokalemi.

### Vår studie

Hvor hyppig nyreaffeksjon er ved PSS er om diskutert. Sammen med revmatolog Hans-Jacob Haga ved senter for reumatologi ved Haukeland sykehus, forsøkte vi å finne dette ut. Vi gjorde vi en studie av 62 pasienter med PSS, diagnostisert etter de Europeiske klassifikasjonskriteriene. Pasientene var initialt henvist av primærlege, og ingen av dem var innlagt på undersøkelsestidspunktet. Ved hjelp av syrebase status i plasma og pH i morgenurin, fant vi dem som hadde manifest renal tubulær acidose (urin pH > 5,5 og bicarbonat <21 mmol/l). For de som hadde urin pH > 5,5 og bicarbonat >21, (n=28) ble det gjort ammoniumkloridbelastning for å finne pasientene med innkomplett dRTA. Evnen til å konsentrere urinen ble også undersøkt ved "minirin-test", og videre ble urin citrat og kreatinin clearance målt. Urin konsentrasjonsevne og kreatinin clearance ble sammenholdt med normalverdier for alder. Resultater for 62 pasienter:

Manifest dRTA	Innkomplett dRTA	Red. konsentr.evne	Red. kreat. clearance
4 (6,5%)	3 (4,8%)	13 (21%)	13 (21%)

### Vurdering

Vi fant noen færre med dRTA enn beskrevet i annen litteratur. Dette kan skyldes at de Europeiske klassifikasjonskriteriene som vi benyttet har en relativt høy sensitivitet og en lavere spesifisitet enn de kriteriene som har vært brukt i tidligere studier. De 7 pasientene som enten hadde komplett eller innkomplett dRTA hadde alle en høyere histologisk score på spyttkjertelbiopsier enn de dRTA negative, og alle bortsett fra én hadde positiv SSA eller SSB. Disse pasientene representerer nok en subgruppe med mer uttalte histologiske og immunologiske manifestasjoner

enn Sjögren gruppen som helhet. Et annet interessant funn var at lav konsentrasjon av citrat i urinen ble påvist hos alle med manifest eller innkomplett dRTA, og normalt eller høyt urincitrat utelukket dRTA. Selv om 21 prosent hadde redusert kreatinin clearance, var det få med klinisk signifikant nyresvikt. Heller ikke den reduserte urinkonsentrasjonsevnen syntes å gi vesentlige plager i form av f. eks polyuri.

*Knut Aasarød*

Samarbeidsmøte på  
Rikshospitalet er fre-  
dag 7. november  
2003

Møtet er i auditorium  
"grønt" og vil vare  
fra kl 10 til kl 1530

Årsmøte i foreningen  
NNF  
er som annonsert  
samme dag

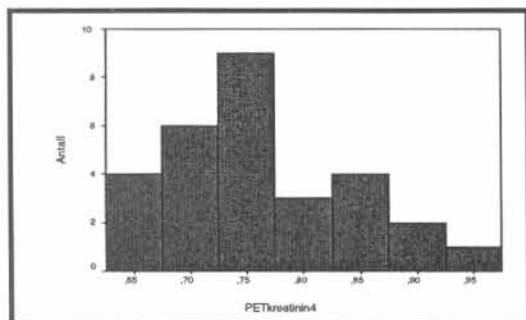
*Red.*

## Litt og smått om dialyse

Jeg vil presentere noen praktiske utdrag av forskningsresultater fra vår dialysevirksomhet

### Peritoneal dialyse

Peritoneal ekvilibrerings test (PET) bør være en obligatorisk undersøkelse på alle pasienter etter oppstart i peritoneal dialyse. Testen karakteriserer pasientens diffusible permeabilitet av små molekyler over kapillarsengen i peritonealhinnen. Individuelle forskjeller er hovedsakelig relatert til forskjeller i kapillarsengens areal, dvs. arealet av kapillarer som deltar i den diffusive transporten. En pasients PET-verdi kan være av betydning for valget mellom CAPD eller APD, likeledes for hvilket APD-volum som skal doseres. Figuren nedenfor gjengir PET-verdiene for kreatinin etter 4 timer (PETkreat4) hos 29 pas.

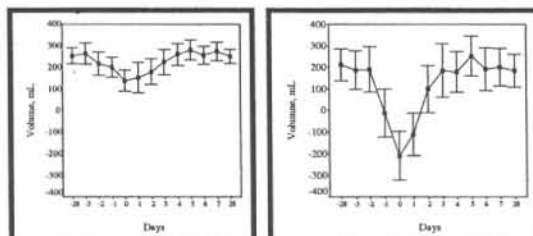


Gjennomsnittsverdien var 0,77, dvs. i området middels høy transporthastighet (0,66 – 0,81). Den laveste verdien var 0,64, dvs. i øvre område av middels lav transporthastighet (0,5 – 0,65). Ingen av pasientene i denne studien hadde en lav transporthastighet ( $\leq 0,5$ ), mens hele 8 pasienter hadde en høy transporthastighet ( $> 0,81$ ). Hvorfor våre pasienter er mere permeable enn det som er definert som gjennomsnitt av andre vet jeg ikke sikkert, men kan være relatert til pasient karakteristika som alder, grad av kardiovaskulær sykdom, evt. også kjønn. I denne sammenheng er våre pasienter spesielt godt egnet for APD- og doseres med relativt stort volum dialysevæske.

Peritonitt er et avtagende problem for pasienter i peritoneal dialyse, men fortsatt en relevant problemstilling med krav til tidlig diagnostikk. Peritoneums osmotiske barriere forandres under inflammasjon, sannsynligvis pga. akutt dilatasjon av kapillarsengen økning i permeabilitet. Fra 1979 har våre pasienter målt drenert ultrafiltrert volum ved hvert poseskift og skjemaført dette. Vi gjennomgikk våre registreringer av ultrafiltrasjon hos 31 pasienter før under og etter til sammen 71 bakterielle peritonitter. Figurene under viser resultatene for både dag og nattsift.

Dag 0 er dagen der den kliniske diagnosen stil-

les, dag -3 til dag 7 er henholdsvis dagene før og etter. Dag -28 og 28 er gjennomsnittsverdiene for henholdsvis måneden før og etter dagene rundt peritonitt. Referanseverdien for endringene i ultrafiltrat er dag -28.

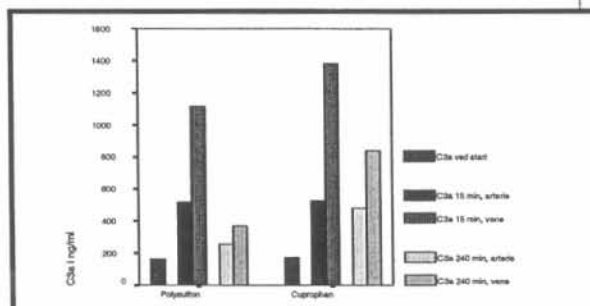


Allerede 1-2 døgn før den kliniske diagnosen stilles foreligger det et signifikant ( $p < 0.001$ ) fall i drenert ultrafiltrert volum, både for dag og nattsift, men mest tydelig for nattsiftene. Etter 3-4 dager med vellykket antibiotikabehandling er ultrafiltrasjonen normalisert. Dette funnet har stor klinisk betydning og forteller at et av de tidligste funn er observert fall i ultrafiltrert volum, spesielt tydelig for nattsiftet. Dette støtter også den empiriske kunnskapen vi har.

### Hemodialyse

Inflammasjon er de siste årene blitt definert om en av de viktigste kardiovaskulære risikofaktorer. Spesielt er dette viktig for pasienter med alle grader av nyresvikt og særdeles for pasienter i hemodialyse. Gjennomsnittlig CRP ved vår dialyseavdeling er målt til 15,4. Det er mange forhold som forklarer dette. Dialysemembrans biokompatibilitet er én faktor. Stort sett benytter vi i dag modifisert cuprophan og syntetiske membraner. Begge membraner har god biokompatibilitet, men er det forskjeller?

Figuren under viser komplementaktivering (C3a) under dialyse med henholdsvis en polysulfon og en modifisert cuprophan membran.



Dette er gjennomført som et overkryssing studium hvor 28 pasienter ble randomisert til første dialyse med den ene eller den andre membranen. Det ble tatt blodprøver ved start fra arteriesiden og arteriovenøst etter 15 og 240 minutter. Alle ledd viser en

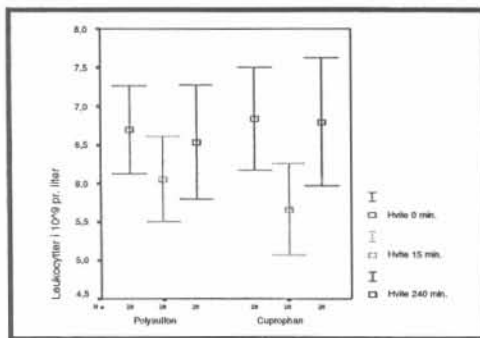
*"Allerede 1-2 døgn før den kliniske diagnosen stilles foreligger det et signifikant ( $p < 0.001$ ) fall i drenert ultrafiltrert volum"*

signifikant ( $p < 0.001$ ) større aktivering av C3a ved bruk av modifisert cuprophan i sammenligning med syntetisk polysulfon.

Betydningen av de enkelte faktorene som gir inflammasjon er usikker, men det er godt å vite mest mulig om årsakene til denne "toksiske" tilstanden.

### Aktivering av leukocytter

Figuren viser indirekte aktivering av hvite blodlegemer.



Fall i hvite blodlegemer i perifert blod skjer etter 15-30 minutter, men normaliseres ved slutten av dialysen. Bare totalt antall hvite blodlegemer er angitt, men det samme skjer med både neutrofile celler og lymfocytter. Ved å telle hvite blodceller i perifert blod fremkommer det et signifikant større fall under dialyse med cuprophan sammenlignet med polysulfon. Ved ønsket om å undersøke biokompatibilitetsreaksjonen hos en pasient er det tilstrekkelig å telle hvite blodlegemer ved start og etter 15-30 minutter. Denne testen var mer følsom enn måling av IL-6 og TNF-alfa.

Som konklusjon kan man si at det er tilstrekkelig å telle hvite blodlegemer ved start og etter 15-30 min for å måle biokompatibilitetsrespons.

Tor-Erik Widerøe  
Trondheim 16.sept 2003

På de neste sidene kommer en serie innlegg fra St. Olavs hospital som denne gang har æren for de fleste innleggene i dette nummer av Forum

Red.

*Siden dette er siste nummer av Nefrologisk Forum med undertegnede som redaktør (og det her er ledig plass) vil jeg benytte sjansen til å reklamere litt for vår nye*

lærebok i

### **"Praktisk nyremedisin"**

*Den vil komme på Gyldendal Akademiske forlag i mars 2004.*

*Den er beregnet på medisinske studenter og interesserte allmenleger og sykepleiere. Den kan også ha en viss interesse for andre med interesse for faget*

*Boken er den første norske læreboken i dette faget, den er på omkring 200 sider og har en rekke tabeller og illustrasjoner.*

*Forfatterne er:*

*Anders Hartmann og Trond Jensen med  
patologisk anatomiske illustrasjoner v. Erik Heyerdahl Strøm*

## Plasmaferese og Fotoferese ved St. Olavs Hospital HF, Trondheim

Størker Jørstad. Overlege, Prof. dr.med.

### Innledning

Innlegget vil kort omhandle de oppgaver dialyseavdelingen ved St. Olavs Hospital har utenom hemodialyse og peritoneal dialyse: Plasmaferese inkl. adsorpsjon og fotoferese.

De fleste behandlinger utføres i eget lokale i kjelleretasjen, der vi har fått de gamle apotekerlokalitetene til disposisjon. Disse er modernisert, og inneholder foruten plasmaferese og fotoferese, også peritoneal dialyse, nyreskolen og nyrepoliklinikken.

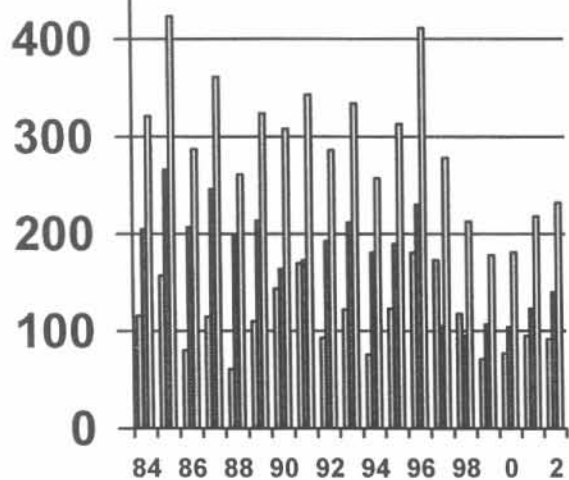
### Plasmaferese

Vi begynte å føre statistikk over plasmaferesebehandling i 1984, og figur 1 viser frekvens og fordeling mellom plasmautskifting og kaskade filtrasjon. Behov for plasmaferese vil veksle noe fra sted til sted, alt etter om vedkommende behandler tilhører "believer or not believer" når det gjelder indikasjon. Vi bruker kun membraner i behandlingen. Enkelte pasienter får "kryobehandling". Denne utføres ved at slangen mellom hemofiltret og kaskademembranen kveiles opp i et isbad. Det er særlig enkelte (ikke alle) pasienter med reumatoid artritt og psoriasisartritt som har hatt glede av denne type behandling.

Vi har utført 5380 behandlinger f.o.m. 1984 t.o.m.

500  
400  
300  
200  
100  
0

Antall behandlinger årlig med kaskade eller filtrasjon og totalt fra 1984



■ Cascade ■ Exchange ■ Sum

2002.

På neste side finnes en tabell som summerer opp antall pasienter som er behandlet med ulike diagnoser – og resultatet av behandlingen for de ulike gruppene.

### SLE

Vi har behandlet i alt 19 pasienter hvorav 11 (58%) som fikk 152 behandlinger (9% av alle behandlingene) ikke hadde effekt. Årsaken til den tilsynelatende suksessen er at vi har hatt en pasient med cerebral lupus i kronisk behandling siden 1983. Pasienten har i alt fått 901 behandlinger. Behandlingsfrekvensen har vekslet noe, men et hvert forsøk på å forlenge behandlingsintervallene ut over 2 uker har fått dramatiske konsekvenser som hemianopsi, subdurale hematomer og trombose til spinalkanalene med tvernsnittslammelse til følge. Pasienten har i tillegg til steroider forsøkt behandling med imurel, sendoxan og sandimmun uten effekt.

Indikasjon for plasmaferese ved SLE er omdiskutert, og generelt er det ingen indikasjon. Men har man en rask progredierende tilstand der medikamentell behandling ikke har effekt, og man står med "ryggen mot veggen", bør det etter min mening gjøres et forsøk med plasmaferese.

### Guillain Barre

Nevrologisk avdeling har vært den største "leverandøren" av pasienter. Vi har behandlet 64 pasienter, de aller fleste med godt resultat. De har fått et snitt på 9 behandlinger, men det skyldes residiv hos enkelte. De fleste kommer seg etter ca 6 – 7 behandlinger. En internasjonal undersøkelse har vist at man har samme effekt av iv. gammaglobulin, men det er en noe dyrere behandling. Jeg vil derfor foreslå et de sykehus som har tilgang på plasmaferese bør kjøre dette, og de andre behandle med gammaglobulin. Det finnes også pasienter det kan være hvert år vurdere plasmaferese der gammaglobulin ikke har hatt ønsket effekt.

**Myasthenia gravis** De fleste pasientene har fått 5 behandlinger preoperativt (thymomektomi) med god effekt. Vi har imidlertid en pasient som er thymomektomert og står på maks dose med mestinon som fikk residiv etter noen tid. Residivene har vært relatert til menstruasjonsyklus og hun har fått en behandling per mnd, i alt 149 behandlinger.

### Multipel sklerose

Det har vært noen positive rapporter, spes. fra Japan og USA.

Vi har hatt effekt hos en pasient som ble behandlet i samarbeid med nevr. avd. Ullevål sukehus. Hun hadde en spesiell form, som i kombinasjon med plasmaferese (i alt 72 behandlinger) og svarte på kombinasjon prednisolon og imurel. Fire pasienter hadde ingen effekt, og MS er ingen indikasjon hos oss.

**Plasmaferese- behandlinger 1984 - 2002**

Diagnose	Antall	God effekt	% god effekt	Ingen effekt	%
<b>Nefrologiske lidelser med og uten systemsykdom</b>					
SLE	1775	1623	91	152	1
Wegener	24	20	83	4	17
Vaskulitt	43	25	58	18	42
Sklerodermi	21	0	0	21	100
Kryoglobulinemi	20	12	60	8	40
Akutt GN	92	29	32	63	68
Nefrose	11	0	0	11	100
Residiv GN i transplantat	350	266	76	84	24
Rejeksjon	56	0	0	56	100
PRA+	216	153	71	63	29
<b>Nevrologiske tilstander</b>					
Myasthenia Gravis	518	515	99,5	3	0,5
Guillain Barre	581	467	80	114	20
Polyradiculitt	84	49	58	35	42
MS	129	81	63	48	37
Encephalitis	7	0	0	7	100
<b>Revmatologiske sykdommer</b>					
RA	235	235	100	0	0
Myositt	19	17	89	2	11
<b>Forskjellige andre sykdommer</b>					
Hematologi	451	369	82	82	18
Psoriasis	380	279	73	101	27
Hyperlipidemi	294	294	100	0	0
Sepsis	9	6	67	3	33
Diverse	69	19	28	50	72
<b>Sum</b>	<b>5380</b>	<b>4459</b>	<b>83</b>	<b>921</b>	<b>17</b>

**Akutt glomerulo nefritt og vaskulitt**

Av disse er det to Good Pastures syndrom hvorav en døde tross intensiv behandling. To membranøse nefritter hadde ingen effekt. Det var 4 pasienter med effekt: Tre halvmånenefritter hvorav den ene kom ut av dialyse og en Good pasture.

**Sklerodermi**

Vi har behandlet to pasienter som begge døde innen ½ år av nyresvikt. Det var før man begynte å behandle med ACE-hemmer.

**Psoriasis**

Vi har behandlet 8 pasienter med psoriasis og psoriasis artritt. Behandlingen hadde god effekt på artritten hos 7, men ingen effekt på hudaffeksjonene.

**Rheumatoid artritt**

Dette har vært utvalgte pasienter som ikke har hatt effekt av, - eller ikke tålt konvensjonell behandling. Pasientene er behandlet med kryofere. Behandlingsbehovet (etter verifisert effekt) har vært fra hver til hver 4. mnd.

**Hematologi**

Her dreier det seg om en rekke pasienter med TTP, ITP, myelomatose og Waldenström. Fire pasienter med TTP og 2 pasienter med ITP hadde ikke effekt.

**Adsorbsjon**

Vi har behandlet to pasienter med familiær hyperkolesterolemi hver uke. Problemet er at kolesterol stiger raskt. Man bør behandle slik at kolesterol er < 6 mmol/l i snitt.. Dette kan være vanskelig.

Vi har startet behandling på pasienter med ulcerøs kolitt. Her er antall pasienter ennå for lite til å uttale seg om effekten.



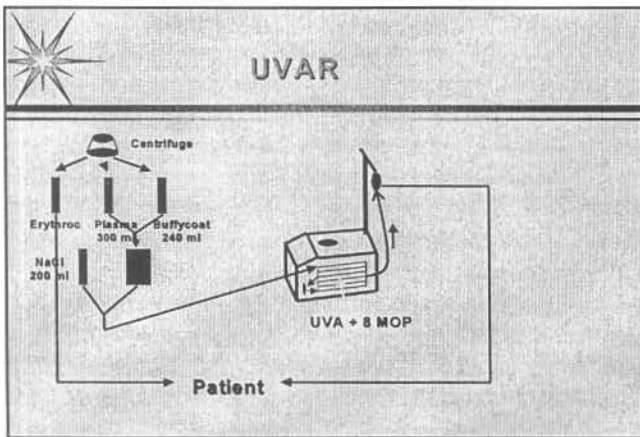
## Fotoferease

Fotofereasebehandling ved St. Olavs Hospital ble startet i 1992. Man fikk støtte av den lokale kreftforening til innkjøp av maskin og utstyr. Behandlingen ble drevet på sykehusets bekostning inntil man fikk status som landssenter i 1997. Siden har man fått statlig støtte på ca. 2 mill. kr. årlig, noe som dekker ca. 2/3 av den reelle kostnad. I prosjektet også inngår lønn for lege, 2 sykepleiere, ½ sekretær og ½ laboratorieingeniør. Det er ennå ikke DRG poeng som dekker behandlingen. Det samme er tilfelle for annen plasmabehandling.

Fotofereasebehandling er et samarbeid mellom nyreseksjonen, hudavdelingen, reumatologisk avdeling, og helt sentralt er forskningsarbeid med avdeling for immunologi og blodbank ved prof. Torolf Møen. Når undertegnede går av med pensjon, vil ansvaret for behandlingene bli overtatt av overlege Kristin Rygen ved hudavdelingen, behandlingen vil fortsatt bli utført av dialyseavdelingens personell.

Fotofereasebehandling går ut på å stimulerer kroppens immunapparat til cytotoxisk angrep på celler som produserer maligne kloner. At det ikke skjer automatisk må antas å bero på at epitopen på celleoverflaten ikke utøver sterk nok stimulans.

Man kan i de fleste tilfeller benytte perifere vener for blodtilgang. I 6 sekvenser samles 240 ml buffycoat som tilsettes ca 300 ml plasma og 200 ml saltvann som sendes til et resirkulasjonskammer tilsatt 8 – metoxyypsoralen, der de bestråles med UV – lys til de har fått tilført en energi på 2 Joule, se figuren nedenfor.

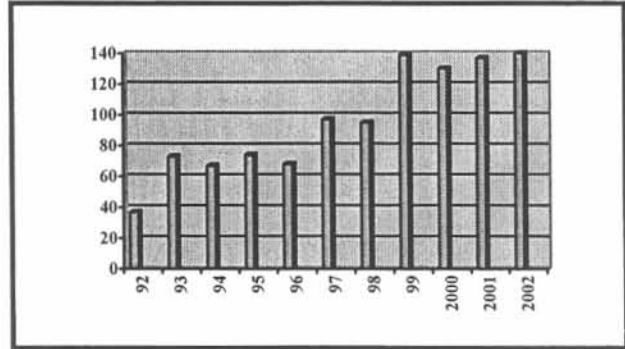


Dette fører til at alle celleholdige celler går i apoptose. Når nå cellenes innhold presenteres for immunapparatet får man reaksjon. Normale celler gjennomgår samme prosess, men her presenteres kroppens eget materiale som ikke fører til reaksjon.

## Behandlingen

utføres på to påfølgende dager (= en sekvens), og behandlingsintervallene varierer med diagnose og sykdommens intensitet. Pasienter med svært aktiv sykdom kan få behandling hver uke, ev hver 2 uker inntil effekt, hvoretter intervallene forskyves.

Figuren nedenfor viser behandlingssekvenser siden vi startet 1992. En sekvens tilsvarer to behandlinger



Pasientene er i første omgang fra vår egen region, med vi har pasienter fra hele landet. Vi har bekjentgjort behandlingstilbudet for dermatologer og reumatologer, men det synes på dette området, som på mange andre, at det er "believers and non believers". Det er viktig at vi får inn pasientene på et tidlig stadium i sykdomsutviklingen. Hovedindikasjonen er ulike former for Cutant T-celle-Lymfom (CTCL). Videre behandler vi host versus graft reaksjoner, pemphigus vulgaris og noen pasienter med progressiv sklerodermi. Angående siste diagnose er dette ingen hovedindikasjon, men det synes å være en undergruppe som har effekt. Behandlingen tar ca. 2,5 timer og har ingen biefekter.

Et problem er at vi så langt ikke har funnet et parameter som forteller oss hvilke pasienter som kan forventes effekt, og hvilke ikke.

## Resultater av behandlingen

Diagnose	Antall pasienter	Effekt (%)
CTCL	20	70
Sklerodermi	19	58
RA	8	13
GVHD	3	66

-Vi har ikke tatt inn nye pasienter med diagnosen progressiv sklerodermi. -Pasienten med GVHD som ikke hadde effekt kom svært sent til behandling.—Pasienten med pemphigus vulgaris som ble katalogisert som "non responder", skyldes "drop out". Pasienten med effekt var i behov av 40 mg prednisolon daglig. Nå får hun 2 – 3 behandlinger årlig og er symptomfri uten medisin

De fleste pasienten har tidligere fått konvensjonell behandling uten effekt, eller med uakseptable bivirkning. Er behandlingen helbredende? Det er rapportert opp til 12 års residivfrihet etter endt behandling for CTCL. Hos oss har det vist seg at pasientene er i behov av behandling med flere måneders intervall for å hindre residiv. En pasient med CTCL har hatt 2 residiv ca. 8 måneder etter avsluttet behandling. Han har svart godt på behandlingene, også ved residiv.

Dialyseavdelingens personell har hatt en positiv og entusiastisk innstilling til behandlingene ellers hadde prosjektet ikke vært mulig.

Størker Jørstad

## Diagnostikk og behandling av høyt blodtrykk for allmenlegermen også for spesialister

### Er det et problem?

Faglig uenighet mellom de ulike nivåer i helsetjenesten er vanlig. Mellom allmenmedisin og spesialisthelsetjenesten er det tradisjon for forskjellige syn på hvordan enkelte faglige problemstillinger skal løses. Gitte anbefalinger om kontroll og behandling blir derfor ofte ikke fulgt. Hvorfor er det slik? En fagperson har bl.a. ett spesielt problem; det å sette seg inn i andre personers erfaringsgrunnlag for faglig innsikt. Det vil si forstå andre personers grunnlag for å tolke en problemstilling og ut fra det gi anbefalinger til en problemløsning. I forvaltningen av medisinsk kunnskap er dette spesielt ressurskrevende. Det kan drive kostnadene til diagnostikk og spesielt behandling ut av kontroll.

Nærhet i arbeid mellom nivåene i legetjenesten betyr bedre kommunikasjon, samarbeid og riktigere forvaltning av kunnskap. Det vil spare pasientene for problemer og det norske samfunn for milliardbeløp hver år. Vi snakker om den allerede eksisterende, men også voksende avstand mellom primærhelsetjenesten og institusjonhelsetjenesten.

Denne problemstillingen har vært og er fortsatt karakteristisk for debatten om diagnostikk og behandling av mild ukomplisert hypertensjon. I det følgende skal jeg prøve å beskrive denne problemstillingen: Allmenmedisin har advart mot å påføre "friske" personer en risiko. Organspesialisten har ingen erfaring med "friske" personer, og vil vurdere det hele ut fra at noen av disse "risikantene" på et senere tidspunkt har utviklet en sykdom. Organspesialisten har ingen innsikt i de epidemiologiske og økonomiske konsekvensene av en liberal anbefaling om medikamentell behandling av en tilstand. De forholder seg til forskningsresultater og overfører disse til klinisk praksis uten å være spesielt opptatt av kvalitet og kontroll av resultatene. Det finnes ingen krav til kvalitetskontroll av blodtryksreducerende behandling. En behandling som kanskje vil inkludere mer enn 50% av den norske befolkningen over 40 år (se senere).

### Bakgrunn i medisinsk epidemiologi

I Norge har ca 20% av den norske befolkning over 25 år et blodtrykk over et definert normalområde ( $\geq 140$  mmHg systolisk eller  $\geq 90$  mmHg diastolisk). Ca halvparten av disse får medikamentell blodtryksreducerende behandling. Prevalens av høyt blodtrykk fra Helseundersøkelsene i Nord-Trøndelag er gjengitt i tabellen. Tabellen nedenfor viser at ca 50% av den norske befolkning over 40 år har for høyt blodtrykk ved vanlig blodtryksmåling.

Alder	Antall	Hypertensjon	% Hyp.
40 – 49	13 178	3 956	30,0
50 – 59	10 660	5 223	49,0
60 – 69	9 015	5 844	64,8
70 – 79	7 682	5 797	75,5
80 – 89	2 326	1 790	77,0
90 +	127	104	81,0
ALLE	42 988	22 714	52,8

Tilsvarende tall for prevalens er funnet i Bergensundersøkelsen og i Fylkesundersøkelsene gjennomført av Statens helseundersøkelser.

### Milliardutgifter

Årlige utgifter til blodtryksreducerende medikamenter i Norge er ca én milliard kroner (2). Av de som behandles oppnår bare ca 20% normalt blodtrykk (3). Det er internasjonal enighet om at ikke-medikamentelle tiltak slik som vektreduksjon, fysisk trening og generell omlegging av livsstilen bør være grunnleggende krav enten alene eller sammen med medikamentell behandling av høyt blodtrykk. Dette er vanskelig å gjennomføre. Det stiller krav til samarbeidet mellom pasient og helsepersonell. Informasjon og undervisning for å gi kunnskap og en sann forventning til en behandling er nødvendig for et godt resultat. Kompetansen vil i vesentlig grad være avhengig av et godt organisert tverrfaglig samarbeid mellom ulike profesjoner av helsepersonell. En slik klinisk kompetanse eksisterer imidlertid ikke i norsk helsevesen. I Norge har for eksempel klinisk ernæringsfysiologi vært et ikke-prioritert fagfelt, og antall stillinger per sykehusseng eller per befolkningsenhet er vesentlig lavere enn i land det er naturlig å sammenligne seg med. I realiteten har helsetjenesten ikke engasjert seg i helsefremmende tiltak slik som i primært forebyggende arbeid for å redusere utvikling av hjerte- og karsykdommer. Dette er en av de sykdomsgrupper som belaster norsk helsevesen mest.

### Nasjonale og internasjonale retningslinjer og kriterier

Jo nærmere en hypertensiv person er normotensjon, jo flere blir det av dem. Derfor er forekomsten av mild ukomplisert hypertensjons spesielt stor. WHO, USA og Europa har alle gitt retningslinjer for behandling av høyt blodtrykk. Det går frem av disse at alle personer med mildt høyt blodtrykk – selv uten andre risikofaktorer – skal behandles. "Aging is a disease" og liberal medikamentering er anbefalt. Nye retningslinjer anbefaler ytterligere liberalisering av medikamentell behandling (4). Høyt normalt blodtrykk ("prehypertension") og bl.a. hsCRP  $\geq 1$  defineres som risikofaktorer og forsterker behandlingsindikasjonen. Dette vil i Norge medføre mangedob-

ling av antall pasienter i medikamentell blodtryksreduerende behandling. De retningslinjer som ble gitt av Norges forskningsråd angir strengere krav (5): Behandlingsindikasjon foreligger hovedsakelig hos de med ukomplisert mild hypertensjon og som samtidig har én eller flere andre risikofaktorer slik som høyt kolesterol, røyking og arv. Da høy alder i seg selv representerer en risikofaktor, vil kravet til andre risikofaktorer variere med alder. I tabellen angis prosent fordeling av risikofaktorer i en norsk populasjon med blodtrykk i området for mild hypertensjon (6).

Fordeling av antall risikofaktorer i aldersgruppen 40-49 år med blodtrykk 150-169 mmHg systolisk eller 90-99 mmHg diastolisk

(Statens helseundersøkelser)

Risikofaktorer	Prosentvis fordeling	
	Menn	Kvinner
Ingen	22	30
En	40	41
To	29	22
Tre	8	6

Det går frem av disse tallene at internasjonale retningslinjer anbefaler å behandle en vesentlig større andel av befolkningen enn det som gjøres i dag.

En anbefaling om å behandle alle med mild ukomplisert hypertensjon baserer seg på sparsom kunnskap om denne gruppen mennesker i grenseområdet mellom friske og "syke". Det gjelder både det epidemiologiske grunnlaget fra Framingham undersøkelsen som er blitt den internasjonale databasen for beregning av absolutt risiko for utvikling av hjerte- og karsykdommer. I denne databasen var det bare 24 personer med mild ukomplisert hypertensjon uten andre risikofaktorer. Likeledes mangler det intervensjonsstudier på ukomplisert mild hypertensjon. Men uansett hva vi sier og skriver i Norge vil de internasjonale anbefalingene være de sterkeste markedsførende også i vårt land. Dette er allerede på gang. Jeg selv er sterkt påvirket. I undervisningen av medisinske studenter kan jeg ikke benytte kasuistikker som er mere enn to år gamle. For å skape debatt om behandling eller ikke må jeg stadig flytte problemstillingen nærmere de "normale". Det vil undere meg om ikke dere andre har følt det samme. Imidlertid foreligger det ingen modell for hvordan dette skal gjennomføres; ingen tilfredsstillende standardisering, ingen registrering av resultater og da heller ingen kvalitets- og sikrings kontroll. Dette er en ufattelig ansvarsløshet både medisinsk og økonomisk.

## Bakgrunn i nasjonale og regionale helselover

En aktiv og tilstrekkelig dimensjonert klinisk virksomhet med det mål å forebygge hjerte- og karsykdommer

vil være en stor kompetansekapital i et moderne helsevesen. De nordiske land er den delen av Europa med størst forekomst av hjerte- og karsykdommer. Dette belaster helsevesenet, både primærhelsetjenesten og institusjonshelsetjenesten.

I NOU 1997:2 påpekes det at den offentlige helsetjenesten har et særskilt ansvar overfor de med kroniske lidelser og sykdom (7). Kronisk syke pasienter omfatter store diagnosegrupper som bl.a. diabetes, reumatisme, hjertesykdom, lungesykdommer, blodtrykk, kreft, nyresykdom og følgesykdom etter hjerneslag.

Regional helseplan 2001 – 2004 (8) omtaler behovet for større pasient- og brukermedvirkning og opplæring i behandling og rehabilitering for å oppnå et bedre resultat. Dette er også fulgt opp av sentrale myndigheter (9) hvor sykehusene nå har en lovpålagt plikt til undervisning av pasienter og pårørende. Dette gjelder spesielt mennesker med kronisk lidelse og sykdom. Det pålegges spesialisthelsetjenesten å bygge opp en tverrfaglig kompetanse.

## Forebyggende tiltak

En styrking av forebyggende tiltak mot hjerte- og karsykdommer er altså i tråd med føringer fra regionale og sentrale myndigheter fra flere år tilbake (7,10,11) og frem til de nye helselovene som ble iverksatt fra 2001 (9,12,13). Innen spesialisthelsetjenesten i Norge er det ingen tverrfaglig kompetanse og klinisk virksomhet som kan benyttes som modell for denne type primært forebyggende arbeid. Avstanden mellom politiske beslutninger og medisinsk virkelighet er stor. Helsegevinst og god kostnadseffektivitet som et resultat av politiske beslutninger oppnåes vanligvis ikke. Uten reell interesse og initiativ fra fagmiljøene vil dette ikke forandre seg.

## Klinikk for diagnostikk og behandling av høyt blodtrykk og beslektede problemer

Vi må imøtekomme pasientenes rettigheter og de krav de stiller til arbeidsform og ressursforvaltning. Dette løser vi ikke ved bare å kjempe imot ved å bekymre oss om risikantbegrepet. Kravet er å bedre systemet for diagnostikk, undervisning av pasienten og behandling. Dette vil vi aldri oppnå ved at legen sitter med eneansvar for alle disse nødvendighetene. Populasjonen er for stor. En lege behøver ikke se alle pasientene, men være en aktiv og nær medspiller i et system hvor informasjon og læring utføres av personell med medisinsk kunnskap og informasjonspedagogisk og -psykologisk kompetanse, slik som speialsykepleiere, treningslærere og ernæringsfysiologer.

## Hva er hypertensjonsklinikk?

- Informasjonssenter og skole for personer med høyt behandlingstrengende blodtrykk og beslektede problemstillinger
- Et sted der mennesker kan komme og gå
- Henvisningspoliklinikk og rådgiving for både primærhelsetjenesten og institusjonshelsetjenesten
- Et kompetansemiljø for og bindeledd mellom primærhelsetjenesten og institusjonshelsetjenesten
- Tverrfaglig kompetanse i forebyggende tiltak mot utvikling av hjerte- og karsykdommer
- Standardisering av prosedyrer for diagnostikk og behandling av høyt blodtrykk
- Registrering av virksomheten i en database som et grunnlag for kvalitetskontroll og forskning

## Hovedmålet med klinikk

Målet er å bygge opp en ny modell for å bedre diagnostikk og behandling av høyt blodtrykk. Dette skal gi bedre helsegevinst og dermed bedre kostnadseffektiviteten sammenlignet med dagens kliniske rutiner. Klinikken må være et sted hvor primærhelsetjenesten og spesialister samarbeider. Etter mange års erfaring tror jeg dette er en metode som bør vurderes og prøves. Populasjonen er så stor at den lett representerer en felles interesse. Den er imidlertid også så stor at det ikke vil være mulig for en blodtrykksklinikk alene å ta hånd om alle med høyt evt. også høyt normalt blodtrykk. Virksomheten må imidlertid være så stor at det utvikles en nødvendig klinisk kompetanse og at pasientskolesystemet blir en tydelig virksomhet.

Allmenmedisin vil fortsatt være hovedansvarlig for behandling av pasienter med høyt blodtrykk, men i samarbeid med og under veiledning og støtte fra det systemet en blodtrykksklinikk representerer. Jeg er klar over at forebyggende behandling av hjerte- og karsykdommer inkluderer mye mer enn behandling av høyt blodtrykk. Behandling av høyt blodtrykk inkluderer imidlertid diverse ikke-medikamentelle tiltak som favner vesentlig bredere enn bare blodtrykksreduksjon.

Både den medikamentelle og den ikke-medikamentelle behandlingen blir bedre ivaretatt med en slik modell. Det er også den eneste modellen som gjør det mulig å etablere en database og kontroll av virksomheten.

## Konklusjoner

Ole Brom sier "begge deler", dvs. både høyre og venstrehåndsarbeid. Denne problemstillingen er imidlertid så gigantisk i vanskelighetsgrad og i dimensjon at den må føres av spesielt interesserte og oppbygde miljøer som arbeider med dette på heltid.

Legens angst for å "påføre" personer "risikantbegrepet" kan defineres som defensiv og å fraskrive seg ansvar. Holdningen blir litt tvilsom når det skrives i dagspressen: "Test deg selv. Er du i risikozonen?" Dagbladet 28 april 2003, side 8. Kilde: Nasjonalforeningen for folkehelsen. Mens vi omgir oss med skepsis overtar massemedia. Ikke en helt uvanlig hendelse i norsk medisin.

Ukontrollert informasjon om helse er påtrengende og den aktuelle problemstillingen er så stor at den krever en offensiv holdning og tiltaksplan fra den offentlige helsetjenesten. Problemstillingen er kompromissløs. Vi behøver ikke å applaudere den, vi må være faglig og sannferdig kritiske, men vi må løse den med en metode som gir et faglig og økonomisk forsvarlig resultat.

*Forfatteren av dette innlegget er overlege Tor-Erik Widerøe ved nyreseksjonen på St. Olavs Hospital.*

*Han har vært der lenger enn jeg har vært i faget.*

*Hypertensjon har vært en av hans store interesser i alle år*

*Med dette innlegget avsluttes serien av innlegg fra St. Olavs Hospital i dette nummeret av Forum*

## Diagnostisk nøyaktighet av aldosteron-renin-ratio

Screening for primær aldosteronisme

### Årsak til hypertensjon

Lenge etter at Conn beskrev primær aldosteronisme i 1955, ble tilstanden betraktet som en sjelden årsak til hypertensjon. Men i senere år har dette bildet endret seg. Tall fra andre land antyder at kanskje så mye som 10 % av pasienter med antatt essensiell hypertensjon har primær aldosteronisme. En grunn til denne oppjustering av hyppigheten er bruken av aldosteron-renin-ratio (ARR) i plasma som screeningtest. ARR er imidlertid ingen godt standardisert test. Det er ingen enighet om verken pasientforberedelser, testutførelse eller kriterium for positiv test. Heller ikke testens diagnostiske nøyaktighet er godt dokumentert.

### Systematisk oversikt over temaet

På denne bakgrunn har to leger ved Mayo Clinic Rochester, USA, laget et systematisk review av ARR som screeningtest for primær aldosteronisme. Jeg skal kort referere dette arbeidet, og gi en vurdering av det.

*Montori VM, Young WF Jr. Use of plasma aldosterone concentration-to-plasma renin activity ratio as a screening test for primary aldosteronism. A systematic review of the literature. Endocrinol Metab Clin North Am. 2002; 31: 619-32.*

### Hensikten

Forfatterne prøver å svare på følgende spørsmål: Hvor godt skiller ARR mellom personer med og uten primær aldosteronisme i en populasjon med antatt essensiell hypertensjon?

Krav til studiene som inngikk i det systematiske review

### Populasjon

Pasientene skulle ha antatt essensiell hypertensjon, med eller uten hypokaliemi. De kunne være fra den "generelle" populasjon eller henvist til en hypertensjonspoliklinikk. Pasientene kunne være under behandling med antihypertensiva eller ikke, og det var ingen krav til natriuminnhold i kosten. Heller ikke var det spesielle krav om kroppsstilling i forbindelse med prøvetaking.

### Metode

Forfatterne satte opp fire krav til god metodolo-

gisk kvalitet:

- Riktig sykdomsspekter
- ARR og referansestandard skulle være vurdert uavhengig av hverandre
- ARR-resultatet påvirket ikke beslutningen om å utføre referansestandard
- Metodene var beskrevet så detaljert at studiene kunne gjentas av andre

Alle studier ble vurdert i forhold til disse kriteriene, men ingen studier ble utelukket på grunn av dårlig metodologisk kvalitet.

### Kriterier for eksklusjon

Følgende studier ble utelukket: Retrospektive, kausistikker, dyrestudier, duplikatrapporter, preliminnære rapporter (inkludert abstrakter og møtoreferater).

Forfatterne søkte i Medline, EMBASE og Current Contents fra januar 1966 til oktober 2001. Søkestrategien omfattet primær aldosteronisme, Conns syndrom, bilateral adrenal hyperplasi, aldosteron, plasma aldosteronkonsentrasjon, renin, plasma reninaktivitet og ARR.

I tillegg til søk i ovennevnte databaser, ble det søkt i "files" hos en av forfatterne, og de kontaktet "experts in the field" for å finne andre publiserte og upubliserte rapporter.

### Registrerte data

Et dataregistreringsskjema ble konstruert for systematisk å registrere referanse, studiekvalitet, studiedesign, utvalgsstørrelse, nivå i helsetjenesten (sykehus, primærhelsetjeneste, "referral"), pasientforberedelse (seponering av antihypertensiva eller ikke, og eventuelt tidsrom fra seponering til test), kroppsstilling ved prøvetaking (liggende, sittende, stående), varighet av denne kroppsstilling før prøvetaking, tester som ble brukt til å stille diagnosen primær aldosteronisme, dvs. referansestandard (for eksempel saltbelastning), tester for lokalisering og bekreftelse av årsaker (avbildning av binyrer, veneprøver fra binyrer), samt diagnostisk nøyaktighet av ARR (bl.a. sensitivitet og spesifisitet).

### Resultater

#### Studier

Ved bruk av den opprinnelige søkestrategien fant forfatterne 398 artikler. Blant disse valgte de ut 50 artikler etter å ha søkt i artiklenes overskrifter. Dessuten fant de 7 andre artikler etter å ha søkt i referanselistene til de 50. Spørring hos "experts in the field" resulterte i ytterlige 2 artikler, en av dis-

*"Forfatterne prøver å svare på følgende spørsmål: Hvor godt skiller ARR mellom personer med og uten primær aldosteronisme i en populasjon med antatt essensiell hypertensjon"*

se var upublisert. Til sammen 59 artikler ble således vurdert nærmere. Av de 59 artiklene ble 43 ekskludert, 7 fordi de var reviewer eller lederartikler uten primærdata, 13 fordi de ikke evaluerte ARR likevel, 1 fordi den evaluerte en 6-timers-ARR, 1 fordi det var brukt feil referansestandard, 15 fordi de var retrospektive studier, kasustikker o.a., og 6 artikler ble ekskludert fordi de var duplikate rapporter, prelimære rapporter eller abstrakter. Inkludert ble derfor 16 artikler, 15 publiserte og 1 upublisert.

### Studiekvalitet

Forfatterne evaluerte sin egen reproduserbarhet i vurderingen av artiklenes kvalitet, og fant at den var god, med en kappakoeffisient på 0,85. Artiklenes kvalitet var det verre med. Antall artikler som oppfylte de fire kravene til god metodolo-

gisk kvalitet, var slik:

- Riktig sykdomsspekter: 15
- ARR og referansestandard skulle være vurdert uavhengig av hverandre: 0
- ARR-resultatet påvirket ikke beslutningen om å utføre referansestandard: 1
- Metodene var beskrevet så detaljert at studiene kunne gjentas av andre: 9

I to av artiklene hadde ingen pasienter fått utført referansestandard. Andelen av alle pasienter som hadde fått utført både ARR og referansestandard var 17 %.

### Pasientene

De inkluderte studiene var publisert i løpet av de siste ca. 20 år, og omfattet til sammen 3136 pasienter, som var fra Australia, Chile, India, Japan,

**Tabellen viser estimert sensitivitet og spesifisitet i de ulike studiene, samt prediktiv verdi av positivt resultat**

Studie publikasjonsår	ARR grenseverdi (pmol/L/µg/L/time)	ARR sensitivitet (%)	ARR spesifisitet (%)	Prediktiv verdi av positivt resultat (%)
Brown, 1996	2000			33
Fardella, 2000	1387 1387+s-aldosteron>444 pmol/L	59 45	67 100	77 100
Gallay, 2001	2774			100
Gordon, 1993	831			66-100
Gordon, 1994	831			28-100
Hamlet, 1985	693			6-88
Hiramatsu, 1981	1108	100	97-98	
Kumar, 1994	1108			33-100
Kreeze, 1999	694			20
Lazurova, 1999	750			50
Lim, 1999	750			91
Lim, 2000	750			
Loh, 2000	554			25
Mosso, 1999	693-1385			50
Rossi, 1998	200 250 300 400 500 1000	98 80 80 72 72 64	87 92 95 96 98 99	
Schwartz, 2000 (upubl.)	831			

Singapore, Slovakia, Storbritannia og USA.

I 9 av de 16 studiene var pasientene henvist til hypertensjonspoliklinikker. I 8 studier ble pasientene undersøkt uten spesielle forberedelser (ingen seponering av eventuelle antihypertensiva, ingen krav til diett, blodprøver ble tatt sittende).

Referansestandard var aldosteronsuppresjonstest med saltbelastning, med eller uten fludrokortison, i 7 studier, aldosteronsuppresjon med bare fludrokortison i 2 studier, "saltbelastning eller kaptoprilstimulering" i 1 studie, og ikke nærmere angitt i de resterende 6 studiene.

Andelen pasienter med bekreftet primær aldosteronisme var 4,8 %, derav 52 % med Conns adenom.

Grenseverdien for ARR varierte nokså mye mellom de ulike studiene. Bare Rossi et al. synes å ha studert effekten av å bruke ulike grenseverdier i samme materiale. Kun artikkelen til Fardella et al. tillot estimering av diagnostisk nøyaktighet når ARR brukes til screening av primær hyperaldosteronisme uansett årsak. De to andre arbeidene som tillot estimering av sensitivitet og spesifisitet (Hiramatsu et al. og Rossi et al.), omfattet screening kun for adenomer, ikke for bilateral adrenal hyperplasi.

De inkluderte studiene var temmelig heterogene, på grunn av variasjon i populasjon, betingelser for testing, grenseverdier for ARR, valg av referansestandard og fullstendighet i rapporteringen. Forfatterne gjorde derfor intet forsøk på å lage et oppsummeringsmål for den diagnostiske nøyaktigheten til ARR.

### Forfatterens diskusjon og konklusjon

Kvaliteten av de inkluderte artiklene var generelt dårlig, spesielt var det et problem med såkalt verifikasjonsbias, dvs. at resultatet av ARR påvirket hvilke pasienter som fikk utført referansestandard. Typisk ble pasienter med negativ ARR ikke undersøkt med referansestandard, slik at sensitivitet og spesifisitet ikke kunne estimeres. Noe samlet estimat av prevalens av primær aldosteronisme var det ikke mulig å gi, fordi ikke alle pasientene ble undersøkt med referansestandard, og fordi populasjonene var fra ulike nivå i helsetjenesten.

Resultatet av ARR og referansestandard var ikke vurdert uten kjennskap til hverandre i noen av studiene. Slik manglende "blinding" kan føre til overestimering av diagnostisk nøyaktighet.

Forfatterne mener at til tross for 20 års bruk, er

ARR fortsatt en ustandardisert test, med ukjent diagnostisk nøyaktighet. De mener også at vi mangler data av god kvalitet om prevalens, morbiditet og mortalitet av primær aldosteronisme.

### Egen vurdering

Jeg synes forfatterne har gjort et grundig arbeid hva gjelder litteratursøk og datainnsamling. Deres kriterier for vurdering av metodologisk kvalitet er vel gjennomtenkte, men jeg savner et kriterium for sporbarhet av de biokjemiske analysene, dvs. hvorledes analysene var kalibrert. Vi kan ikke forvente sammenlignbare ARR-verdier og enighet om grenseverdier hvis ikke aldosteron- og reninalysene kalibreres til likt nivå i alle laboratorier. Forfatterens konklusjoner synes rimelige, gitt de resultatene som ble funnet.

Jeg har imidlertid sett nøyere på en av de inkluderte artiklene, Fardella CE, Mosso L, Gomez-Sanchez C, Cortes P, Soto J, Gomez L, Pinto M, Huete A, Oestreicher E, Foradori A, Montero J. Primary hyperaldosteronism in essential hypertension: prevalence, biochemical profile, and molecular biology. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000; 85: 1863-7, av to grunner

- 1 Bare den artikkelen tillot estimering av diagnostisk nøyaktighet når ARR brukes til screening av primær hyperaldosteronisme uansett årsak
- 2 Det synes å være en diskrepans mellom relativt lave estimater for sensitivitet og spesifisitet, og et relativt høyt estimat for prediktiv verdi av positivt resultat. Hvis sensitivitet og spesifisitet er henholdsvis 59% og 67 %, og prediktiv verdi av positivt resultat er 77 %, kan vi ved hjelp av Bayes teorem regne ut at prevalensen må være 65 %, som er unaturlig høyt

Arbeidet til Fardella et al. inkluderte 305 pasienter med essensiell hypertensjon, henvist til en universitetsklinikk i Santiago, Chile. Referansestandard for primær aldosteronisme var fludrokortisonstest, med måling av s-aldosteron etter 4 dager med 0,1 mg fludrokortison 4 ganger daglig, og tilskudd av 110 mmol natrium per dag. Første dag etter siste fludrokortisondose ble s-aldosteron målt i prøve tatt kl 0800 av liggende pasient. Referansestandard var positiv hvis s-aldosteron i den prøven var over 139 pmol/L. Fardella et al. skriver at "A fludrocortisone test was done to confirm the diagnosis in all patients." Den setningen står i en slik sammenheng at den kan tolkes på to måter; enten at alle pasienter ble undersøkt med fludrokortisonstest, eller at fludrokortisonstesten ble brukt til å konfirmere alle positive screeningtester. Forfatterne av det systematiske review har brukt den først nevnte tolkning, mens jeg tror mest på den

*"Forfatterne mener at til tross for 20 års bruk, er ARR fortsatt en ustandardisert test, med ukjent diagnostisk nøyaktighet."*

sist nevnte. Hvis jeg har rett, blir resultatene annerledes og mer konsistente.

Hvis bare pasienter med positiv screeningtest er undersøkt med referansestandard, kan vi ikke regne ut sensitivitet og spesifisitet, men vi kan få et estimat av prediktiv verdi av positivt resultat, som er den brøkdelen av pasientene med positivt screeningresultat som har positiv referansestandard. Ved bruk av Bayes teorem kan vi dessuten regne ut forholdet mellom sensitivitet og 1-spesifisitet; det blir:

$$\frac{\text{sensitivitet}}{1 - \text{spesifisitet}} = \frac{1 - p}{p} \cdot \frac{\text{PPV}}{1 - \text{PPV}}$$

der  $p$  er prevalens og PPV er prediktiv verdi av positivt resultat.

I denne likningen kjenner vi bare PPV. Men hvis vi gjør den antakelsen at sensitiviteten av ARR er 100 % ved anvendelse av den laveste grenseverdien (694) som kan brukes i materialet til Fardella et al., blir prevalensen 9,5 %. Da kan vi regne ut spesifisiteten ved å bruke likningen ovenfor. Tilsvarende estimater kan finnes for den høyeste grenseverdien (1387). Estimaterne er som følger:

ARR grenseverdi	ARR sensitivitet (%)	ARR spesifisitet (%)	Prediktiv verdi av positivt resultat (%)
694	100	95	66
1387	59	98	77

Den siste linjen i denne tabellen kan sammenliknes med den første linjen for Fardella et al. i tabellen i det systematiske review. Forskjellen mellom de to linjene er estimatet for spesifisitet, som jeg mener skal være 98 %, men som var oppgitt til 67 %. Hvis vi tror at sensitiviteten er mindre enn 100 % ved bruk av laveste grenseverdi, for eksempel bare 50 %, blir estimatene for spesifisiteten nærmest uendret.

### Min konklusjon

Det systematiske review viser at aldosteronrenin-ratio (ARR) i plasma som screeningtest for primær aldosteronisme ikke er godt standardisert og at den diagnostiske nøyaktigheten ikke er godt dokumentert. Bare én artikkel tillot estimering av diagnostisk nøyaktighet når ARR brukes til screening av primær aldosteronisme uansett årsak, og estimatet måtte baseres på usikre forutsetninger. Likevel, når tallene blir behandlet på en riktig måte, kan vi ikke utelukke

at ARR har en god diagnostisk nøyaktighet. Vi får håpe at metodologisk bedre artikler blir publisert i framtiden.

FORFATTEREN  
av dette innlegget  
er Arne Åsberg

Han er overlege ved Laboratorium for medisinsk biokjemi på St. Olavs Hospital.

Det virker på meg som om han har lagt ned svært mye arbeid i vurdering av oversikten

Det viser betydningen av standardisering, definisjoner og metodologi— noe som ikke alltid er klinikernes sterkeste side

Vi takker for innlegget  
Og for øvrig for hele serien  
av gode og omfattende innlegg fra St. Olavs hospital

*Red.*



## Forskningsnyheter fra norsk nefrologi

### Homocystein og B-vitaminer hos pasienter på behandling med antiepileptika

Overlege Terje Apeland disputerte 3. september 2003 for den medisinske doktorgrad ved Universitetet i Bergen (Sentralsjukehuset i Rogaland). Avhandlingen hadetittelen "Homocysteine and B-vitamins in patients on antiepileptic drugs" og omhandler fem vanlige epilepsimedikamenter ("antiepileptika") og deres effekter på viktige B-vitaminer samt omsetningen av eggehvitestoffet homocystein. "Antiepileptika" brukes daglig av over 30000 nordmenn til behandling av epilepsi, enkelte smertetilstander, samt visse psykiske lidelser.

I avhandlingen ble 101 pasienter med epilepsi undersøkt og sammenliknet kontrollpersoner. For å kartlegge omsetningen av homocystein best mulig, fikk alle deltakerne drikke en buljong med aminosyren metionin. Pasienter på behandling med epilepsi-medikamentene, carbamazepin, phenytoin, phenobarbital eller primidon, hadde høye nivåer av homocystein, kombinert med lave nivåer av vitaminene folat, B<sub>2</sub> og B<sub>6</sub>. Pasientene på valproat hadde normale nivåer av homocystein, folat og vitamin B<sub>2</sub>, men lave konsentrasjoner av vitamin B<sub>6</sub> og høye av B<sub>12</sub>.

### Homocystein og endotelskade

Pasienter med høye nivåer av homocystein hadde også høye plasma-konsentrasjoner av såkalte endotelcelle-markører som kan tyde på at de har en økt risiko for hjerte-karsykdom. Dette er interessant, sett i lys av rapporter om tredobling av hjerte/kar dødelighet blant epilepsi pasienter.

Pasienter med forhøyet plasma homocystein fikk tilbud om behandling med tre B-vitaminer (folat, B<sub>2</sub> og B<sub>6</sub>) i en måned. Etter vitaminbehandlingen var homocystein tilnærmet normalisert og endotelcelle-markører bedret. Dette kan tyde på at disse vitaminer motvirker hjerte-karsykdom ved epilepsibehandling. Det er rimelig å anta at endringene i B-vitamin og homocystein konsentrasjoner har betydning for den økte forekomst av misdannelser hos barn av mødre med epilepsi og de kan sannsynligvis også ha sammenheng med enkelte bivirkninger av "antiepileptika".

Konklusjonen er at pasienter som behandles med "antiepileptika", ofte vil ha behov for tilskudd av de tre B-vitaminene: folsyre, vitamin B<sub>2</sub> og vitamin B<sub>6</sub>.

### NILS- studien, ett landsomfattende samarbeidsprosjekt.

Denne studien som tidligere er omtalt ved flere anledninger også her i bladet er nå i full gang.

Det er en åpen randomisert studie av stabile nyretransplanterte minst ett år etter transplantasjonen. Disse får i dag immundempende behandling med Sandimmun neoral, CellCept og prednisolon. Det har vært et ønske å redusere immun-suppresjonen fra dette tidspunkt etter transplantasjonen og studien er en måte å gjøre dette på.

I denne studien som er planlagt å omfatte minst 150 pasienter vil man enten seponere CellCept eller Sandimmun neoral hos lavrisikopasienter (ikke steroidresistent reaksjon eller PRA). Pasientene skal følges i minst ett år. Primærmålet er nyrefunksjonen (kalkulert GFR) etter ett år, men det vil også studeres en rekke andre parametere som gjelder livskvalitet, mikrossirkulasjon, glukoseomsetning og blodtrykk for å nevne noen

### Norsk initiativ fra nefrologer

Det nye med denne studien er at den er initiert av norske nefrologer og styringsgruppen som er etablert består av representanter fra alle Universitetssykehusene og Sentralsykehuset i Rogaland. Foreløpig er bare disse sykehusene i gang med inklusjon men de tviser seg at man nok vil trenge å inkludere pasienter fra andre sykehus og det vil etter hvert bli tatt initiativ til dette.

Du vil få mer informasjon etter hvert og er du interessert kan du ta kontakt med en av oss.

*Anders Hartmann, Einar Svarstad (el. R. Bjørneklett), Ingrid Os (el. Aud Høieggen), Rüdiger Ganss, Terje Apeland, Cecilia Øien, Torbjørn Leivestad og Per Fauchald*

*Redaktøren gratulerer Terje Apeland og institusjonen i Stavanger Med et flott utført doktorgradsarbeid*

*At dette er mulig på få til ved et sentralsykehus er forbilledlig, og det kan tjene som inspirasjon for nefrologer over hele landet*

# EVALUERING AV VÅRMØTET i Tønsberg 8.-11.mai 2003

Vårmøtekomiteen 2003 (VMK) ble utnevnt av styret i Norsk Nyremedisinsk forening på vårmøtet i Stavanger juni 2002 og hadde konstituerende møte sammen med leder i foreningen, Einar Svarstad, og leder i Team Congress (TC), Jørn Kristiansen, før avreise derfra. Komiteen bestod av Dagfinn Dyrbekk, Hallvard Holdaas og Aud-E. Stenehjem

**Komiteearbeidet** ble i gang straks. Det meste av arbeidet har foregått via e-post med gjensidig informasjon om alle gjøremål i hele prosessen.

VMK har hatt totalt 5 møter. Det første i Tønsberg for å se på kongresslokalene, senere 2 i Oslo med TC tilstede og ett uten TC hvor faglig innhold og abstracts ble gjennomgått. Det siste ble holdt i Oslo etter møtet for å oppsummere og evaluere arbeidet.

Hovedmålet i komiteen var å lage et faglig godt møte med minnerike sosiale innslag under et budsjett som helst skulle gå med overskudd.

**Sponsorarbeidet** startet sommeren 2002 og vi fikk 4 satelittsymposier (Amgen, Baxter AS, Novartis Norge AS og Pfizer), 3 inviterte foredragsholdere (Amgen, Genzyme og Sanofi Synthelabo) 1 lunsj (Gambro) og 26 stands.

I tillegg til ovennevnte ble det holdt 43 foredrag på bakgrunn av innsendte abstracts.

Noen flere tall:

Totalt antall deltakere: 159

- o Leger 86 (hvorav 16 studenter/kontorpersonale)
- o Firma 26 ( 72 deltakere)
- o Team congress 1

Svar på utsendt spørreskjema etter møtet fra 20 leger og 11 firmaer.

Hovedessensen i evalueringen: Et meget bra møte både faglig og sosialt, beskrevet som "Det beste noensinne" av flere.

## Faglig innhold

- o Generelt ønske om mer tid til diskusjon.
- o Ønske om 1 klinisk-patologisk konferanse på hvert vårmøte.

## Organisering

- o For trangt utstillingslokale
- o For lange dagsprogram
- o For lite tid til sosial omgang

## Konkrete forslag til endring:

- o 2 satelittsymposier torsdag
- o Lange lunsjer med tid til sosialt program "fri"
- o Minst 1 time til disposisjon mellom faglig program og middag

Baxter ønsker satelittsymposium i 2004 også (kopi av e-mail sendes VMK 2004)

VMK har erfart at kontinuitet i arbeidet og nært samarbeid med styret i NNF er viktig. Dette sikres ved å ha en representant fra styret i VMK, i tillegg bør det være en lokal representant og en med gode sponsorkontakter. Vi er litt usikre på om TC som teknisk arrangør er det beste valg for framtidige møter. Vi opplevde blant annet for liten informasjon til VMK, forsinkelser i korrespondanse til aktuelle sponsorer og uklare påmeldings/deltaker lister. TC fører ikke oppdaterte lister over kontaktpersoner i aktuelle firmaer. VMK er av den oppfatning at det er uheldig at Styret for Norsk Nyremedisin sjablonmessig tildeler arrangementer til samme teknisk arrangør. VMK vil anbefale at Styret for fremtidige arrangementer går ut med anbudsinnbydelse til flere firmaer.

VMK 2004 ble utnevnt i Tønsberg og består av Tor Erik Widerøe (lokal), Hallvard Holdaas (kontinuitet) og Cecilia M. Øien (styret NNF). Team Congress fortsetter som teknisk arrangør.

VMK 2003 foreslår at denne rapport oversendes til VMK 2004 via styreleder i NNF snarest mulig. Kopi av regnskap fra de 2 siste vårmøter, samt kopi av kontrakt mellom TC og NNF vedlegges. VMK 2003 er selvfølgelig til disposisjon hvis spørsmål.

Takk for oss. 04.07.2003  
Aud-E. Stenehjem  
Dagfinn Dyrbekk  
Hallvard Holdaas

*"VMK har erfart at kontinuitet i arbeidet og nært samarbeid med styret i NNF er viktig. Dette sikres ved å ha en representant fra styret i VMK"*

## REFERAT FRA STYRE MØTE I NNF

LEGENES HUS 3.APRIL 2003-04-04

Tilstede: Einar Svarstad, Aud Stenehjem, Egil Hagen, Karsten Midtvedt, Ingegjerd Sekse, Jørn H. Kristiansen fra Team Congress (Sak 01), Håvard Aksnes fra Kvalitetsutvalget

### Sak 01-03 Vår møter framover med Jørn H. Kristiansen

Vedr. årets vårmøte er alt i rute fra Team-Congress side, foreløpig er det påmeldt ca.45 leger og omtrent like mange fra industrien. Aud Stenehjem fra komiteen rapporterte også alt i rute, med 44 påmeldte abstracts. Det planlegges et Vår møteforum med deltagerliste og abstracts, altså et ekstra nummer av Forum. Aud gikk gjennom programmet, og vi diskuterte plassering av stipendutdeling fra forskjellige firma. Det er satt av 1 time til forningssaker på vårmøtet, det ble satt opp et foreløpig program for dette: a. Orientering om lønn/arbeidsavtaler –Hunderi/Dyrbekk- 10 min, b. Kvalitetshåndboken – Håvard – 15 min, c.Prognoser for nefrologstillinger – NNF v.Egil/Ingegjerd – 5 min, d.Kursvirksomhet (Pfizerkurs/PDKurs – Einar – 10 min, E.kurs/utdanning/takster – Aud – 10 min?

Neste års vårmøte er planlagt i Trondheim 27-30.mai, dette er i pinsen, og vil muligens medføre lavere deltagelse. Einar vil kontakte Widerøe for å diskutere tidspunktet.

Vår møte/Nordiske nyredager Bergen 2005 er planlagt til 18-21.5, med evt. satelittsymposium 21-22.5. Festspillene åpner 18.5, og gjør at vi må være tidlig ute med bestillinger, på Island i år forventer de ca. 300 deltakere, og det synes rimelig å beregne det samme for 2005. Team Congress booker hotell og undersøker muligheter for sosiale arrangement/mottagelse/ fest- middag. Det ble diskutert om vi skulle ha en hovedsponsor og flere del sponsorer, dette ble ikke tatt endelig stilling til. NNF bør stå som arrangør, og det bør settes ned en organisasjonskomite – nasjonal med lokal forankring- relativt snart.

### Sak 02-03. Referat

Referat fra styremøte 16.01.03 ble godkjent, med rettelse av tidspunkt for møtet på Island (fra juni til september).

### Sak 03-03 Orienteringssaker

Vedr. beløp på 20.000 til Kvalitetsutvalget skal Ingegjerd forsøke å få fatt i Jon Kahrs i Regnskapshuset for å få klarhet i dette.

### Post inn

- Vedr.takstendringer for offentlige poliklinikker kommer nefrologi og endokrinologi dårlig ut, det er viktig å arbeide for oppgradering av takstene våre. Aud har vært på DRG-seminar, våre takster ble ikke tatt opp her.
- Brev fra Rikshospitalet og Utlendingsdirektoratet ang. dialysetrengende asylsøkere kan ikke gi noe tidsperspektiv for behandling av sakene. Einar og Karsten følger denne saken da svaret var "ullent" og uklart.
- Brev fra Brønnøysundregisteret om at vi er registrert som foretak 5.2.03.
- Legeforeningens valgkomite ber om forslag til kandidater, vi har ikke sendt inn forslag.
- Legeforeningens organisasjon i 2004 – høringsuttalelse. Aud leser denne grundigere og kommer med forslag til uttalelse.
- Invitasjon til DRG-seminar, Aud har deltatt på dette.
- Brev fra Legeforeningen ang. plikt til registrering i Enhetsregisteret og Merverdiavgiftsmanntallet. Iflg dette kan salg av annonser og utleie av stands på konferanser være momspiktig. Einar og Ingegjerd undersøker med revisor Reidulff om dette er aktuelt/nødvendig for oss.
- Valg i spesialforeningene 2003, halve styret er på valg hvert 2.år, Kvalitetsutvalget er også på valg. A.Hartmann er formann i valgkomiteen, Einar kontakter han for å melde fra om valgene.
- Planlegging av norsk-svenske terapianbefalinger fra Statens Legemiddelverk. Norsk Nyremedisinsk forening kom med et forslag til emner for noen år siden, vi

*"Neste års vårmøte er planlagt i Trondheim 27-30.mai, dette er i pinsen, og vil muligens medføre lavere deltagelse"*

vil forsøke å finne fram dette og sende inn.

- Invitasjon til Ylf's seminar "Den lønnsomme pasient" 28-29.4.03. Interesserte kan melde seg på, det var ingen som hadde tid til dette.
- Brev fra Legeforeningen som oppfordrer til hyppigere bruk av Soria Moria, vi vil ha dette i tankene ved møter der overnatting er nødvendig.
- Kirsti Svendsen Andersson, Aud Høyeggen og Rune Bjørneklett er godkjente spesialister siden siste møte, vi gratulerer.
- Realistiske takster for poliklinisk behandling – Helsedirektoratet starter opp et prosjekt vedr. dette.
- Invitasjon til LNT's landsmøte 26-27.4, Einar svarer skriftlig og ber om program. Ingen aktuelle fra komiteen foreløpig.
- Stipendsøknad fra Cecilia Øyen til Agnete og Einar Magnessen et. al fond.

### Sak 3 Post ut

- Oversikt over møter/kurs/forskning i NNF til DNLF etter forespørsel.
- Svar til Norsk forening for ultralyddiagnostikk om utdanningsprogram i ultralyd.
- Høringssak: Evaluering av rettshjelpordningen – forslag til vedtektsendring.
- Høringssak: Instruks for Legeforeningens valgkomite. Forslag om at kandidatforslag bør inkludere kandidatens CV.
- Brev til Baxter vedr. Norsk Nefrologklubb, Baxter anmodes om å samkjøre møtene med ERA-EDTA.
- Brev til "Arbeidssekretariatet" (Hunderi, Fjermeros, Aasarød og Dyrbekk) oppnevnt av NNF vedr. mandat/oppgaver.
- Brev til utlendingsdirektoratet med anmodning om raskere behandlingstid for dialysetrengende asylsøkere.

- Brev til Helsedirektoratet/Sosialkomiteen vedr. realistiske takster for nefrologisk behandling.
- Takkebrev til Asta Gjersvik, Novartis for stipend.
- Takkebrev til Anna Nilsson, Wyeth for stipend.
- Brev til Widerøe vedr. ansvar for Forum i september. Deretter foreslås neste Forum (febr-mars 2004) fra Tromsø.
- Brev til ISN om hvem som sitter i styret i NNF.
- Epost med A. Hartmann vedr. samarbeidsmøtet/årsmøte 7.11, grenforeningenes dag 8.11.
- Brev til Helsedep. vedr. behov for nye takster i nefrologien.
- Brev til DNLF vedr. forslag til nytt prinsipp og arbeidsprogram 2004-2005.
- Svar til Kursutvalget (DNLF) vedr. forhold til industrien.

### Sak 4 - Nefrologprognoser

Egil har laget oversikt over hvor mange kandidater som er under utdanning, dette er ca. 34 i hele landet. Disse kan man trolig påregne ferdigutdannet i løpet av 3-4 år. Man har ikke oversikt over avgangen i samme tidsperiode. Behovet for nefrologer er klart økende. Det er for få utdanningsstillinger, Egil Hagen vil sende brev rundt til de forskjellige sykehusavdelingene for å forsøke å få et grunnlag for behovet, med tanke på henvendelse til helseforetakene om opprettelse av nye stillinger. Aud Steinhjem vil ta kontakt med Else Wiik-Larsen som laget en oversikt ang. dette på 90-tallet. Dette vil bli tatt opp på vårmøtet under foreningssaker.

### Sak 5 – Utforming av nettsider

Vi har fått ny nettside [www.nephro.no](http://www.nephro.no) – Terje Apeland vil forsøke å få denne i drift før vårmøtet. Vedr. logoer har Håvard Aksnes kontaktet et firma i Lillehammer som har kommet med 3 forslag til logo, disse ble diskutert, vi vil ikke gå inn for noen av disse, men diskutere videre, og legge fram logo-forslag som en "konkurranse" på vårmøtet (Håvard

*"Egil har laget oversikt over hvor mange kandidater som er under utdanning, dette er ca. 34 i hele landet. Disse kan man trolig påregne ferdigutdannet i løpet av 3-4 år"*

gjør dette).

### Sak 6 – Kvalitetshåndboken

Håvard Aksnes rapporterte at Kvalitetsutvalget har hatt møte 20.3, det er sendt ut brev til kapittelansvarlige, og kommet positivt svar fra noen, men en del svar mangler. Håvard purrer på disse. Han skal også delta på neste møte i NNF.

### Sak 7 – Kursvirksomhet

"Pfizerkursene" har vært arrangert med 12-13 deltakere, og har blitt svært godt mottatt. Utdanningskandidatene etterlyser flere kurs med lignende tema. En gruppe som har fullført alle kursene vil reise til American Board i aug/sept.

PD-kurset på Lillehammer ble også diskutert, dette arrangeres av Baxter, DNLF kartlegger nå alle samarbeidsformer mellom kursarrangører og firmaer. Miljøet på Lillehammer vil ikke kunne arrangere dette kurset på egen hånd. En mulighet kan være at det arrangeres som et universitetskurs utgående fra Trondheim. Det er aktuelt å diskutere dette på vårmøter. Alternativene er altså å la det være som det er eller arrangere det som et universitetskurs, bakdelen med dette er at da får vi ikke med sykepleierne, dette er en stor ulempe da PD er mye "teamwork". Spørsmålet er da om vi kan gjøre et flott kurs enda mer attraktivt ved å inkludere det i universitetskursene.

### Sak 8 – Info til medlemmer via e-post

Jørn Kristiansen oppdaterer medlemslistene, også med e-postadresser. Han får beskjed om alle nye medlemmer.

### Sak 9 – Living donor seminar

Forslag om møte på Utstein Kloster i oktober. Programforslag fra Bergrem ser bra ut.

### Sak 10 – Eventuelt

Forslag fra Aud om å lage felles diagnoseliste for nefrologiske diagnoser, hun vil maile til alle avdelingene og be dem sende inn sin liste, for så å lage et felles forslag.

Komite til møtet i 2005 må være klart til høsten.

Invitasjon til tillitsvalgtkurs trinn 3 28-29.4 sendes våre 5 pressekontakter

Neste møte på vårmøtet

Bergen 22.4.2003  
Ingegjerd Sekse

Sekretær (vikar)

## REFERAT FRA STYRE- MØTE I NNF

QUALITY HOTELL, TØNSBERG  
8.MAI 2003

Tilstede: Einar Svarstad, Aud Stenehjem, Ingegjerd Sekse, Hallvard Holdaas (Sak 01), Dagfinn Dyrbekk (Sak 01).

Forfall: Egil Hagen, Karsten Midtvedt

### Sak 01-03 Vårmøtet

Møtet ble holdt i forkant av vårmøtet i Tønsberg. Programkomiteen har bestått av Aud Stenehjem, Hallvard Holdaas og Dagfinn Dyrbekk. Budsjettet og programmet for møtet ble gjennomgått. Programmet er meget omfattende med stramme tidsrammer, så det er viktig å holde de oppsatte tidsrammer. Budsjettet ser ut til å holde, trolig kommer vi ut med overskudd. Til årets møte er det 89 påmeldte medlemmer, 26 ledsagere og 69 utstillere, altså et meget godt oppmøte.

### Sak 02-03 Referat

Referatet fra styremøte 3.4.03 ble godkjent, med tilføyelse av at nettsiden til NNF nå er åpnet.

### Sak 03-03 Stipend

Wyeths stipend deles mellom Harald Bergrem (kr.20.000), Lars Ulrik Broch (kr.10.000) og Ståle Sund (kr.10.000), mens Novartis stipend i sin helhet går til Cecilia Montgomery Øien (kr.30.000). Aud og Karsten introduserer firmaene som selv deler ut stipendene.

### Sak 04-03 Orienteringssaker

### Post inn

- Vedr. stipendmidler til høsten: Dette er ennå ikke avklart.
- Vårmøteorganisering framover (E-post) – dette må vi diskutere videre senere. Til neste års vårmøte i Trondheim foreslås komite bestående av Hallvard Holdaas, Tor Widerøe og Cecilia M.Øien (som representant for styret, der hun er varamedlem). Einar sender formell forespørsel om dette.
- Innslag på samarbeidsmøtet (E-post) –, et innlegg vedr. nefrologprognoser vil være aktuelt. Iversen vil snakke om nytt fra grenspesialiteten

*"Jørn Kristiansen oppdaterer medlemslistene, også med e-postadresser. Han får beskjed om alle nye medlemmer"*

- Tidspunktet for møtet i Trondheim må flyttes, det mest aktuelle er 10-13.juni.
- E-post fra Per Fauchald vedr. adressene til fond, disse må rettes opp på hjemmesiden.
- Brev fra Bergen Ligningskontor om vurdering av skatteplikt for foreningen. Vi er ikke skattepliktig, sannsynligvis er vi heller ikke avgiftspliktige (og behøver i så fall ikke å registrere oss i merverdiavgiftsregisteret). Vi har inntekt fra standutleie, men leier ikke ut utstyr, og nettopp disse nyan-sene er viktige mht avgiftsplikt. Organisa-sjonsnummeret er 985 164 029. Einar gjør en formell avklaring av dette med revisor-firmaet Kjelstrup & Wiggen og Dnlf.
- Brev fra Den Norske Legeforening vedr. fagspesifikke kvalitetsindikatorer.
- Brev fra Helsedepartementet vedr. behov for nye takster i nefrologi. Vi må undersøke når dette foregår og være på banen. Einar svarer på dette og ber om kopi av forslag.
- E-post med Anne Tovsrud i Roche vedr. annonse for stipend i programheftet for vårmøtet.
- E-post fra NDT som ønsker informasjon fra foreningen. Einar tar kontakt og under-søker hva slags informasjon de er ute etter.

## Post ut

- E-post til medlemmene i NNF med informasjon om stipendsøknader, oppdatering av adresser og Magnessen/Stamnes/Brodwalls fond.
- E-post til Thiis-Evensen vedr. høstmøtet.
- Brev til UDI, svar på forespørsel vedr. asylsøkere i dialyse.

## Sak 05-03 Organisering av vårmøtene

Kort diskutert under post inn. Vi kommer tilbake til dette når evaluering av årets vårmøte foreligger og avgiftsplikt er endelig avklart.

## Sak 06-03 Eventuelt

Vedr. Nordiske nyredager i Bergen i 2005 har Einar laget forslag til komite. Vi ble enige om å få lagd en brosjyre/folder som kan deles ut på Island (First announcement). Teamcongress kan trolig ordne dette.

Bergen 14.5.2003  
Ingegjerd Sekse  
Sekretær (vikar)

## REFERAT FRA STYRE- MØTE I NNF LEGENES HUS 22.SEPTEMBER 2003

Tilstede: Einar Svarstad, Aud Stenehjem, Egil Hagen, Karsten Midtvedt, Ingegjerd Sekse, Kristian Heldal (Spesialitetskomiteen i nyresykdommer), Bjørn Odvar Eriksen (Spes.kom), Håvard Aksnes (Kvalitetsutvalget).

Spesialistkomiteen i nyresykdommer var invitert med på møtet, siden vi har mange felles saker vil det være nyttig å ha f.eks ett felles møte i året. Egil Hagen og Ingegjerd Sekse er medlemmer både i Nyreforeningen og Spesialistkomiteen. Jøran Hjelmeseth fra Spes.kom. hadde forfall.

### Sak 1-sept-03 Referat

Referatet fra møte 8.5.03 ble godkjent. Einar har ennå ikke fått svar fra Kjelstrup/Wiggen og Dnlf. vedr. avgiftsplikt.

### Sak 2-sept-03 Orienteringssaker

## Post inn

- Forespørsel om økonomisk støtte til oppstart av videreutdanning i nyresykepleie. Vi vil gi positiv feedback på initiativet, og tilby faglig støtte senere til foredrag og lignende, men kan ikke bidra økonomisk nå.
- Brev fra Kvalitetsforbedringsutvalget vedr. veileder i nefrologi. Håvard ser på dette og kommer med kommentarer.
- E-post fra Dagfinn Dyrbekk med presse-meldingen fra Sykehuset i Vestfold vedr. vårmøtet.
- E-post fra ERA-EDTA v.president Locatelli med forslag om å forandre navn på foreningen til ERA, alternativt beholde det gamle (ERA-EDTA). Det ble vedtatt å beholde det gamle navnet.
- Brev fra UDI vedr. asylsøkere i dialyse. Som svar på vår forespørsel om rask saks-behandling kan de ikke gi noen maksimal-tid for behandling av slike saker, men de ønsker å bli orientert om aktuelle saker. Kopi av brevet vil bli sendt Per Fauchald.
- Takkebrev fra Ståle Sund for tildeling av stipend.

*"Brev fra Bergen Ligningskontor om vurdering av skatteplikt for foreningen.*

*Vi er ikke skattepliktig, sannsynligvis er vi heller ikke avgiftspliktige"*

- Brev fra Asbjørn Mack i Fujisawa angående overføring av stipendmidler. Dette vil bli tatt opp senere.
- Brev fra Dnlf med forespørsel om bistand fra spesialforeningene til utvikling av medisinske prosedyrekoder, med henvisning til brev fra Kompetansesenter for Informasjonsteknologi i helsevesenet (KITH). Einar deltok på orienteringsmøte i Oslo 12.6, og vil sammen med Bjørn Odvar Eriksen og Harald Bergrem være aktuelle fagpersoner for nefrologi.
- E-post fra NDT-Editor vedr. ønske om informasjon om nefrologi-virksomheten i Europa.
- E-post fra Eberhard Ritz der han aksepterer invitasjon til State-of-the-art forelesning under Nordiske Nyredager i Bergen 2005.
- E-post fra Hallvard Holdaas vedr. deltagelse av tx-kirurg i planleggingen av Nordiske Nyredager.
- Draft-statutes for European Board of Nephrology, endelig versjon ble utdelt på møtet.
- Brev/e-post fra Ståle Sund med anbefalingskriv av patolog Peter Furness til valg av Council i ERA-EDTA.
- E-post fra Anne Tovsrud i Roche vedr. stipend. De vil bidra med kr.75.000 også til neste år. Stipendet vil bli delt med utdeling vår og høst.
- E-post fra Einar til NDT-Educational vedr. betingelser, nedlasting av dette er gratis for alle (både medlemmer og ikke-medlemmer av ERA-EDTA). Alle må selv registrere seg, link for dette finnes på NDTs nettside.
- Referat fra DRG-seminar. Aud deltok på dette, og synes ikke seminaret ga nye avklaringer. Hovedkonklusjonen er at diagnose skal settes av lege, og kun på medisinsk grunnlag. Sintef vil opprette en adresse for henvendelser om DRG-systemet.
- Brev fra Dnlf. vedr fagspesifikke kvalitetsindikatorer. Spesialforeningene er bedt om å komme med forslag, og fristen er utvidet fra 1.6.03 til 31.12.03. Spørsmålet er hva som kan være aktuelt å bruke som kvalitetsindikatorer – bruke uremiregisteret? – DOQI – guidelines? Håvard kontakter Bergrem og Leivestad. Kvalitetsutvalget skal ha møte 20.10, etterpå vil Håvard svare på

dette. Det kan også være aktuelt å informere om dette på årsmøtet.

- Invitasjon til seminar for spesialistkomiteene i indremedisin og indremedisinske grenspesialitetet på Soria-Moria 16-17.10.03, Kristian Heldal, Bjørn Odvar Eriksen og Ingegjerd Sekse vil delta på dette og kommer tilbake med referat.
- E-post fra Aud Stenehjem vedr. publisering av abstract og evaluering av vårmøtet, dette vil vi ta opp senere.
- E-post fra Helge Jansen med takk for blomster i anledning hans fratreden.
- E-post fra Torbjørn Leivestad vedr. svensk register over parametre hos dialysepasienter, med spørsmål om det er mulig å få til noe lignende her til lands.
- E-post fra Lars Westlie med forslag til logo for NNF. Forslaget fikk meget hederlig omtale (det beste hittil), det ble bemerket at skriften kan bli litt liten. Einar vil kontakte Lars om en evt. "finpuss" av forslaget. Vi kan også annonsere ønske om flere logoforslag i Forum, dette tas opp på Høstmøtet.
- Brev fra Dnlf om valg møte i spesialforeningenes fellesutvalg, foreningens stemmeverdi er endret til 3 pga økende medlemstall. Ingen fra vår forening hadde anledning til å møte.
- Informasjon om valg i spesialforeningene i 2003. Forslag til kandidater skal sendes inn 2 uker før valget. Valgkomiteen består av Anders Hartmann, Else Wiik-Larsen og Trond Jensen. Einar tar kontakt med Anders vedr. dette. Styret er altså på valg nå.
- Brev fra LNT vedr. forskningsfond, dette taes inn i Forum.
- European Board of Nephrology, møte i Berlin 7.6.03. Forslag til retningslinjer ble utdelt under møtet.
- Brev fra Tidsskrifter vedr. faglige medarbeidere, dette har tidligere vært Ingrid Os og Tor Erik Widerøe. Einar vil kontakte Tidsskriftet for nærmere opplysninger.
- Brev fra Even Sundal i Janssen-Cilag vedr. tilbaketrekking av Eprex.
- Brev fra Berit Worren i LNT om forskningsfond.

## Post ut

*"E-post fra Eberhard Ritz der han aksepterer invitasjon til State-of-the-art forelesning under Nordiske Nyredager i Bergen 2005."*

- Brev til Tor-Erik Widerøe, Cecilia Øien og Hallvard Holdaas som oppnevnes til programkomite for vårmøtet i Trondheim.
- Brev til Dagfinn Dyrbekk, Aud Stenehjelm og Hallvard Holdaas med takk for innsatsen i forbindelse med vårmøtet.
- Brev til ERA-EDTA vedr. navneforslag.
- Brev til Berit Worren LNT med takk for invitasjon til møte, beklager at ingen kunne delta.
- Brev til utstillere under vårmøtet med takk for deltaking og økonomiske bidrag.
- Brev til Roche med takk for stipend.
- Brev til revisorfirma Kjelstrup og Wiggen vedr. avgiftsplikt.
- E-post til økonomidir.Rabben i Dnlf. vedr. avgiftsplikt.
- Brev til Eberhard Ritz med forespørsel om deltaking i Nordiske Nyredager i Bergen .
- Brev til Bjarne Iversen, Hallvard Holdaas, Einar Svarstad og Ingegjerd Sekse som oppnevnes til lokal organisasjonskomite for Nordiske Nyredager i Bergen 2005.
- Brev til koordinator for legers videre og etterutdanning vedr. nefrologisk UL-kurs ved Haukeland Univ.sykehus april 2004.
- E-post vedr. vårmøte i Trondheim.
- Brev til Sekretariatet, Dnlf vedr. "stemmeverdi" (Re: Innkalling til møte i spesialforeningenes fellesutvalg 25.8.03)
- E-post til vårmøtekomiteen vedlagt evalueringsrapport fra Tønsberg
- Brev til Berit Worren (LNT) med takk for tilsendt informasjon og artikkel.
- Brev til Dnlf. om at valg i NNF finner sted på årsmøtet 7.11.03
- Rapport vedr. prosedyrekoder fra arbeidsgruppe bestående av Harald Bergrem, Bjørn Odvar Eriksen og Einar Svarstad.

### Sak 3-sept-03 Vårmøtet

20 av 86 leger og 11 av 26 firma hadde svart på spørreskjema. Hovedessensen i evalueringen var at møtet hadde vært meget bra, både faglig og sosialt. Det var ønske om mer tid til diskusjon, mer tid til sosial omgang og mer "fri". Det var også ønske om kliniskpatologisk konferanse. Noe av dette kan løses ved at man har 2 satellittsymposier torsdag, det bør også

vurderes noen presentasjoner som postere.  
b.Økonomi

Det endelige økonomiske oppgjør er nå klart, til neste år bør det kanskje settes en "deadline" for reiseregninger. Det blir et overskudd på ca. 161.000. Einar vil ta opp med Team-Congress en del organisatoriske ting, og klargjøre uklare punkter i kontrakten.

### Sak 4-sept-03 Dialysekurs

Forslag om felles nordiske dialysekurs, evt. tx-kurs. I Lund arrangeres det et godt kurs i HD/PD, dette kan kanskje være aktuelt.

### Sak 5-sept-03 Nefrologprognoser

Egil vil videreføre arbeidet fra i vår med å sende ut skjema til alle avdelinger for å prøve å anslå avgangen av nefrologer i.l.a de neste 5-10 år, før årsmøtet.

### Sak 6-sept-03 Critical care nephrology

Hvem styrer Prismabehandlingen her i landet – nefrologene eller anesthesiologene eller er dette et felles ansvar. Noe varierende rutiner, det er behov for en kartlegging av dette, samt omfanget, Prismabehandlinger blir ikke registrert på samme måte som akutt-dialyser. Er det behov for et kurs i Prismabehandling? Forslag om et fellesmøte med anesthesiologene, evt. invitere dem på vårmøtet.

### Sak 7-sept-03 Veileder, [www.nephro.no](http://www.nephro.no)

Håvard demonstrerte nettsidene med linker til hjemmesiden via Legeforeningen. Han venter på bidrag, og legger dem inn etter hvert. Det understrekes at den enkelte selv har ansvar for å bruke den sist oppdaterte versjonen som er tilgjengelig i pasientbehandling. Håvard vil orientere på høstmøtet. Han har behov for bredbånd, og NNF vil dekke dette.

### Sak 8-sept-03 Årsmøtet

Einar har laget foreløpig program, andre forslag kan sendes på mail. Stipendene bør deles ut først. Regnskapet må bli ferdig før årsmøtet, Ingegjerd leverer dette til revisor 23.9, med frist til 10.10 for å få det ferdig. Valget må også gjøres på årsmøtet. Det blir vanlig sosial sammenkomst v.Astra Zeneca etterpå, invitasjonene til dette sendes ut snarlig.

### Sak 9-sept-03 Stipender

Egil/Karsten sjekker om gamle utlysingene gjelder. Roche vil også til neste år lyse ut stipend på kr. 75.000. Årets stipend deles ut på høstmøtet.

Bergen 24.9.03  
Ingegjerd Sekse, sekretær



## Referat fra 27. Nephrologisches Seminar i Heidelberg

20-23. mars 2003

En gruppe norske nefrologer hadde gleden av å delta ved dette møtet også i år. Vi takker Gøran Jakobsson i Pfizer for velvillig tilretteleggelse av vår deltagelse, og vil gjerne dele noen faglige "drypp" med våre kolleger. Nedenstående referat er skrevet av Per Tore Lyngdal (PTL), Rudiger Ganss (RG), Micaela Thierley (MT), Odd Aakervik (OA), Dagfinn Dyrbekk (DD), Kristian Selvig (KS) og undertegnede (ES).

Einar Svarstad

### Atheroembolisk nyresykdom

Ralph Kettritz holdt et oversiktlig innlegg hvor han minnet om denne tilstanden som en viktig og underdiagnostisert årsak til nyresvikt hos eldre. Det patogenetiske grunnlaget for tilstanden er kolesterolkrystallembolier fra eroderte plaque i store arterier, i første rekke aorta, som helt eller delvis okkluderer små arterioler og distale kapillærer fra 50 – 200 um i diameter. Krystallene utløser en lokal inflammasjons- og endotel-reaksjon. Etter 1-2 døgn kan det påvises infiltrasjon av polymorfnukleære og eosinofile leukocytter, mononucleære celler og kjempecelledannelse. I løpet av en uke kommer endotelcelleproliferasjon, intravaskulær fibrose og mulige mikrotromber. Kolesterolemboliene kan gjenfinnes intravaskulært opptil 9 mnd.

**Kolesterolembolier** kan ramme et hvilket som helst organ. Oftest rammes flere organer og tilstanden opptrer som en systemsykdom. Nyrene affiseres i 50% av tilfellene hvor opp mot halvparten ender med irreversibel dialysetrengende nyresvikt. Hud (40-50%-livedo retikularis, "blue toe" syndrom), øye (10%), GI-tractus (10-12%), CNS (10-12%) og muskel-skjelettsystemet affiseres også hyppig. Tilstanden kan være en stor imitator og gi grunnlag for en rekke differentialdiagnostiske overveielser som systemiske vasculitter, polyarteritis nodosa, subacutt endocarditt, polymyositt og tromboembolisk sykdom.

Flere ikke spesifikke patologiske laboratorieprøver er vanlige. SR og CRP forhøyelse er nærmest obligatorisk, leukocytose og eosinofili i 60-70%. Transaminase-, LDH- og amylaseforhøyelse finner man i 50% av tilfellene, lavt complement i 25-30%, proteinuri og mikroskopisk hematuri i 80-90%. ANCA positivitet har forekommet i enkelttilfeller. Forklaringen på dette er så langt ukjent. Sikker diagnose stilles ved påvisning av krystaller i biopsimateriale.

Autopsimaterialer viser en positiv korrelasjon mellom aortasclerose og insidens av kolesterolembolier.

I autopsimaterialer fra pasienter med gjennomgått koronarangiografi eller aortografi finner man renal atheroemboli i 25-30% av tilfellene, mens insidensen i en aldersmatchet kontroll ligger på 3-5%. Man kan skille mellom disponerende og presipiterende faktorer. Fremtredende disponerende faktorer er manifest arteriosklerose, alder (> 60 år), kjønn (menn), rase (hvit), hypertensjon, røyking og diabetes. Syndromet forekommer hyppigst hos menn og er relativt sjelden i aldersgruppen under 60 år. Kliniske manifestasjoner med ischemisk hjertesykdom, hjertesvikt, cerebrovasculær sykdom, nyresvikt og aortaaneurisme øker risikoen. Også presipiterende faktorer slik som forutgående karkirurgi, angioplastikk/angiografi, antikoagulasjons- og trombolytisk behandling har stor betydning og kan påvises i opptil 80% av tilfellene. Man antar at antikoagulasjons- og trombolytisk behandling interferer med dannelsen av nye og oppløser gamle plate/fibrin/trombebelegg over ulcererte plaque. Dermed blottlegges atheromatøst materiale og gjøres tilgjengelig for embolisering. Tidsintervallet fra en utløsende årsak til symptomdebut kan variere fra få dager til 2-3 måneder. Dette i motsetning til radiokontrastnefropatien som kommer raskt, er mer benign og høygradig reversibel. "Spontan kolesterolembolisysyndrom", hvor man ikke kan påvise risiko eller presipiterende faktorer, forekommer i 15-20%.

**Atheroembolisk nyresykdom** er assosiert med høy mortalitet, i varierende rapporter fra 50 til 80% etter 5 år. Renal overlevelse omkring 50% etter 12 måneder. Ved disseminert sykdom rapporteres om mortalitet på 17% etter 3 måneder og 60% etter 5 år. Prognosen er dårlig og det finnes i dag ingen dokumentert effektiv behandling for atheroembolisk nyresykdom/kolesterolembolisysyndrom. Forebyggende tiltak og helst unngåelse av presipiterende faktorer blir de viktigste angrepspunkter. Man må forvente at problemstillingen vil tilta grunnet øket eldrepopulasjon og tiltagende bruk av iatrogene prosedyrer og behandlingsopplegg. Tilstanden er underdiagnostisert og bør bli gjenstand for større klinisk oppmerksomhet.

-PTL-

### Management of Lupus nephritis

Houssiau fra Brussel hadde en gjennomgang av terapianbefalingene for lupus-nefritt (LN). Han tok utgangspunkt i de 3 store studiene fra National Institutes of Health (NIH) fra 80- og begynnelsen av 90-tallet, som har dannet grunnlaget for terapiregimene som følges av de fleste nefrologer i dag. Hovedelementene av NIH-regimet er:

*"Man antar at antikoagulasjons- og trombolytisk behandling interferer med dannelsen av nye og oppløser gamle plate/fibrin/trombebelegg over ulcererte plaque. Dermed blottlegges atheromatøst materiale og gjøres tilgjengelig for embolisering"*

- Høydose i.v. Cyclofosamid (opp mot  $1\text{gm}^2$ ) x 6 i løpet av 1. halvår, etter vedlikeholdsbehandling med i.v. Cyclophosphamid (CYP) hver 3. Mnd i 1-2 år
- I tillegg Prednisolon med startdose 0,5 mg/kg og evt methylprednisolon i.v. i startfasen.

Houssiau argumenterte så for hvorfor han er imot ukritisk bruk av dette regimet for alle pasienter med LN:

1. Høy-dose CYP-behandlingen er veldig toksisk. En fjerdedel av pasientene får Herpes zoster og/eller andre alvorlige infeksjoner. Ca. halvparten av kvinnene utvikler ovarialsvikt (om enn forbigående i mange tilfeller)
2. LN diagnostiseres nå på et tidligere stadium enn før og gjennomsnittlig er det kliniske bildet mildere ved behandlingsstart

I Brussel har man i 10 år hatt god erfaring med et behandlingsregime som så ble testet i en randomisert prospektiv multicenterstudie – The Euro-Lupus Nephritis Trial (ELNT)<sup>1</sup>:

#### 2 behandlingsarmer:

1. Et noe modifisert NIH-regime: høydose-CYP i.v. hver mnd. i 6 mnd., deretter 2 Cyclof.-behandlinger med 3 mnd. mellomrom.
2. Lavdose-CYP i.v. (6 pulsbehandlinger à 500 mg med 2 ukers mellomrom)

I tillegg i begge behandlingsarmer: Methylpred. 750 mg i.v. x 3 ved starten, deretter Pred. med startdose 0,5 mg/kg. Vedlikeholdsbehandling med Azathioprin (2 mg/kg) etter avsluttet CYP-behandling inntil minst 30 mnd. etter studieinkludering.

Resultater etter gj.snittlig oppfølging på ca. 3,5 år: ingen forskjeller mhp behandlingssvikt (manglende primærrespons, dobling av se-krea, glukocorticoide-resistant recidiv) og andre oppfølgingsparametre (proteinuri, serologiske aktivitetsparametre, se-krea osv.); god tolerabilitet av lavdose-cyclof., spesielt bare halvparten alvorlige infeksjoner.

Houssiau konkluderte med at lavdose-cyclof.-behandling er et sikkert og mindre toksisk alternativ for de fleste pasienter med LN. (Personlig

*kommentar: ELNT-opplegget virker fristende; man bør likevel ha i bakhodet at oppfølgingstiden bare var 3,5 år. Den 1. NIH-studien sammenlignet en rekke forskjellige behandlingsopplegg for LN, inkludert ren glucocorticoid-behandling. Man fant ingen forskjell i resultatene de første 5 årene; først etter 5 år skilte GC-behandlingen seg ut som signifikant dårligere). Når det gjelder behandlingsalternativer i fremtiden så Houssiau spesielt et potensiale for CellCept, mest som erstatning for AZA i vedlikeholdsbehandling (for å redusere recidivfrekvensen som ligger på 25% med AZA). Behandlingsalternativer for de vanskeligste behandlingsrefraktære tilfellene kan i fremtiden inkludere bruk av biologiske metoder som f. eks. anti-IL-10 antistoff og CD 40-blokkade. Eksperimentell bruk av disse stoffene har gitt enkelte fantastiske resultater, men også en del meget alvorlige bivirkninger; foreløpig er veien til klinisk bruk meget lang.*  
<sup>1</sup>Houssiau et al.: *Immunosuppressive therapy in Lupus Nephritis: Arthritis & Rheumatism*, 46 (8), 2002:2121-31

## Update on IgA nephropathy

John Feehally fra Leicester holdt en fin oversiktsforelesning med en del morsomme poenger – men til syvende og sist: lite nytt. Noen hovedpoeng fra foredraget:

### Patogenesisen:

- IgA i de mesangiale avleiringene er hovedsakelig polymerisk IgA1. Denne ser ut til å stamme hovedsakelig fra benmargen, ikke fra mucosa. Hvorfor dette er tilfelle hos pas. med IgAN er uklart.
- Hos pasienter med IgAN er glykosyleringen av IgA1 forandret – uvisst hvorfor; dette kan muligens føre til lettere dannelse av IgA immunkomplekser.

### Terapi:

- Igjen en gjennomgang av de store randomiserte kontrollerte studiene:
  - Fiskeolje: Forskjellige studier med sprikende resultater; ingen klar evidens i favør av fiskeolje-bruk. Referentens kritikk av den ene kontrollerte studien med pos. resultater (Donadio, 1999) besto i at blodtrykksgrensene var for høye og at ACE-I ikke var brukt konsekvent. Foreløpig var det eneste sikre man oppnådde ved bruk av fiskeoljen: "you get fishy"
  - Steroider: som kjent er Pozzis studie (hos pasienter med protein-døgntskillelse > 1g og Krea <

*"Foreløpig var det eneste sikre man oppnådde ved bruk av fiskeolje: "you get fishy" "*

135) den eneste med resultater i favør av steroid- behandling. Resultatene er tross alt ikke overveldende (9 av 43 pas. i beh.gruppen og 14 av 43 pas. i Placebogruppen hadde en økning av Krea på >50%. Dette er oppnådd med betydelige steroiddoser - bl.a. 3g Methylpred. x 3 i løpet av 1. halvår i tillegg til Pred. p.o.) Feehally tvilte på at resultatet var verdt innsatsen.

- Annen immunosuppr. behandling (Cyclof., AZA): også her sprikende resultater
- Feehallys anbefaling: Vurder bruk av fiskeolje, steroider eller annen immunosuppr. behandling *bare ved forverring av nyrefunksjonen og samtidig proteinuri > 1g/dg* til tross for god BT-kontroll med bruk av ACE-I eller AII-blokker.
- Unntaket er RPGN eller nefrotisk syndrom hos pasienter med IgAN: her gjelder de samme behandlingsprinsipper som ellers ved disse tilstandene.

Til slutt en interessant bemerkning som referenten kom med under diskusjonen. Spørsmålet var hvorfor pasienter med makroskopiske hematuriepisoder tilsynelatende hadde en bedre prognose. Han mente at det ikke var tilfelle. Forskjellen var at disse fikk stilt diagnosen mye tidligere i sykdomsforløpet, og av den grunn hadde en lengre samlet observasjonstid.

-RG-

## Therapie des Typ II Diabetes- was ist neu? (Hamann, Heidelberg)

Fremdeles er grunnsteinen til behandling av type II diabetes forandring i ernæring og livsstil. Mer mosjon og mindre overvekt fører til en bedre glukosetoleranse. Får man diabetikerne med hjelp av disse tiltak ikke under 7 i HbA1c etter tre måneder, må medikamenter settes inn. Ved overvekt har UKPDS-studien vist at metformin er overlegen til pasienter med BMI>25. Normalvektige pasienter begynner terapien med glibenclamid etter de nye retningslinjer ([www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de](http://www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de)). Etter 3 måneder sjekker man HbA1c, hvis fremdeles over 7 gir man glukosidasehemmer, glinide, glitazone eller sulfonylurea i tillegg. Er det etter 3 måneders kombinasjonsterapi fremdeles utilfredstillende HbA1c, begynner man med Insulin. I motsetning til hva som ble sagt tidligere, profiterer også type II diabetikere på nattlig insulindekning. En ny insulinanalog – glargin - har vist seg

å være bedre framfor den kjente NPH-insulinen. Den gir bedre glukosekontroll og mindre hypoglykemier. Ved utpreget postprandial hyperglykemi anbefales intensivt insulinterapi.

## Sozialer Erfolg: Seine Auswirkung auf die Gesundheit und Lebenserwartung bei Wildkaninchen (von Holst, Bayreuth)

Et foredrag utenom nefrologien: Hvordan har villkaniner det egentlig? Hva betyr det sosiale samspillet for deres overlevelse? Ingen overraskelse at unger til høytstilte kaninmødre hadde bedre overlevelse, var mindre syke og ble seierrike seinere i livet. Det å være akseptert i sin egen kaningruppe, var også en overlevelsesfordel. De som ikke tilhørte noen gruppe i voksen alder, døde tidligere enn de som hadde en velfungerende kaninfamilie rundt seg. Altfor seierrike unge hankaniner så imidlertid ut til å ha så mye stress med alle maktkampene at de døde uventet tidlig til tross for høy status og god aksept i sin egen gruppe. Etter dette foredraget begynte jeg å skjønne hvor mye det humane samfunnet egentlig hadde til felles med villkaniner.

## Stammzellentransplantation

(Thiel, Berlin)

I 1998 viste Ferrari et al. at stamceller kan forme nytt muskelvev etter en skade. Disse stamcellene kom fra beinmargen. I dag vet vi at stamceller er i stand å omdanne seg til muskelceller, hepatocytter, cardiomyocytter etc. For nyren har Imasawa og Ito vist at stamceller kan omdanne seg til mesangialceller i mus. Også in vivo har stamceller klart å produsere mesangiale celler under patologiske forhold. Nylig kunne Verfaillie et al. dyrke fram multipotente celler fra human beinmarg som kan differensere seg til mesodermal, neurodermal og endodermale celler. Disse multipotente cellene spiller en stor rolle i all reparasjon som foregår i kroppen. De legger seg over epitelsår også i blodkarene og differenseres til de manglende cellene. I høyere alder avtar antall multipotente celler i blodet og fornying avtar. Både produksjon og aktivitet av disse cellene ble imidlertid økt når de kom i kontakt med statiner eller erythropoetin allerede i lave doser. Denne oppdagelsen kan bidra til utvikling av forskjellige behandlingsformer etter celledskader også i nyrene.

-MT-

*"De som ikke tilhørte noen gruppe i voksen alder, døde tidligere enn de som hadde en velfungerende kaninfamilie rundt seg"*

PS

*Det er enda en grunn til å melde seg i nn i foreningen – det kommer stadig flere overbevisende argumenter for medlemskap*

RED

## Steroidsparende immuno-suppressionsprotokoller

Steroider har vært hjørnesteinen i immuno-suppresjonsbehandlingen siden transplantasjon-aktiviteten startet. Dette til tross for at man i økende grad har vært klar over bivirkningene på kort og lang sikt. Med nyere immunosuppressiva har det vært mulig å redusere steroidbruken, men den anses fortsatt som viktig bidragende til både kardiovaskulær sykdom og infeksjoner, som er hovedårsakene til død hos de transplanterte.

Møtet i Heidelberg ga et sammendrag over de forsøk som var gjort på steroid frie protokoller og i abstraktheftet var det vedlagt flere artikler som har vært publisert.

Bivirkningene av steroider begynner i den tidlige posttransplantasjonsperioden og et regime med komplett fravær av steroider fra starten av ville vært det optimale. En gruppe i Kanada har gjort et forsøk på å transplantere uten steroider med et CyA-basert immunosuppressionsregime (CyA-microemulsjon) + MMF og humaniserte monoklonale anti-CD25 antistoffer (daclizumab) ("A Pilot Study of Steroid-free Immunosuppression in the Prevention of Acute Rejection in Renal Allograft Recipients" Transplantation, Vol. 72 845-850, No 5 sept 15, 2001).

Forsøket inkluderte 57 pas, 28 LD og 29 CD. 1-års grafoverlevelse var hhv 95% og 89% - 14 pas (25%) fikk reaksjoner hvorav 13 reverserte på steroider og 1 pas fikk OKT3. Gj.snittlig s-kreat etter 12 mnd var 149 +58 umol/l hos de som ikke fikk reaksjon mot 158 +102 umol/l hos de med reaksjoner. 3 av de ikke-diabetiske pas utviklet diabetes ila studien. Det var ingen reduksjon i beintettheten i lumbalcolumna el. femur. Til tross for positive resultater konkluderer de med det kreves flere undersøkelser med langtids, randomiserte studier før det kan gis anbefalinger for fremtidige protokoller med det mål for øyet å redusere steroidrelaterte bivirkninger i tidlig post-tx-periode og samtidig redusere morbiditet og mortalitet på lang sikt.

En fin oversikt over langtidsresultater gir en multiserter, randomisert italiensk studie, som ble påbegynt i 1990 hvor det var 3 armer, 1) monoterapi med CyA, 2) dobbel terapi med CyA og steroider og 3) trippelterapi med CyA, azatioprin og steroider. De pas som ikke trengte dialyse og ikke fikk en reaksjon etter 5 dg ble randomisert til en av de tre armene. 4-årsresultatene ble publisert i J Am Soc Nephrol 8:646, 1997, Ponticelli c, Tarantino A, Segoloni GP et al. og 9-årsresultatene i Elsevier Science Inc., Transplan-

tation Proceedings, 33, 987-988, 2001, Ponticelli c, Tarantino a, Montagnini G.

### 9-årsresultatene er vist i tabellen

Hendelser	Mono (n 115)	Duo (n 117)	Trippel (122)
9-års overlevelse	94%	87%	87%
Død	6 pas	13 pas	12 pas
CV død	1 pas	6 pas	4 pas
Graftoverlevelse	74%	66%	72%
Akutte reaksjoner	146	99	98
Tap av graft	3 pas	6 pas	2 pas
Kronisk reaksjon	13 pas	15 pas	11 pas
Gj.sn. kreat.cl	57 ml/min	64 ml/min	62 ml/min
CV -kompl	18,3%		32,2%
Osteoporose	14,7%		32,2%
Katarakt	14%		40,6%
Infeksjoner	50,4%		60,7%
Ging. hyperplasi	33%		22,6%

Resultatene ble analysert etter "intention to treat" prinsippet og mange av de som initialt var randomisert til monoterapi, havnet på steroider. Ved siste follow-up var kun 48% av de som initialt sto på monoterapi, fortsatt uten steroider.

## AV-fistler

Tyskerne er flinke med AV-fistler og er vel det landet i Europa som i størst grad følger K/DOQI anbefalingene. Også dette året var det en forelesning om "Aktuelle Probleme des Gefäßzuges".

Kort sammenfattet var essensen her at stenoser som sitter nær den arterielle anastomosen, aldri bør henvises til intervensjonsradiologisk behandling, men direkte til fistelkirurg. Stenoser som derimot sitter lengre proksimalt i venesegmentet, kan behandles av radiolog med blokkering og evt stenting.

-OA-

## Pure red-cell aplasia due to anti-erythropoietin antibodies.

Kai-Uwe Eckardt (Charité, Campus Virchow Klinikum, Berlin) er en av de som har arbeidet lenge med denne problematikken.

Farmasøytiske preparater fremstilt ved rekombinant genteknikk kan, selv om de er fremstilt som kopier av endogene molekyler, forårsake immunogene reaksjoner. Dette er kjent med en rekke slike substanser. Faktorer som kan bidra til et immunogen potensiale omfatter små endringer i proteinstruktur og glykosylering, kontaminering i produksjonsprosessen, formulering, lagringsforhold, pasientrelaterte variabler og applikasjonsmodus. Subkutan i forhold til intravenøs administrasjon gir større fare for immunogen reaksjon p.g.a. subkulis' immunogene potensiale. Som regel oppstår antistoffer av bindende type som vanligvis ikke gir dramatiske endringer i tiltenkt effekt. Annerledes stiller det seg med epoetin som kan gi antistoffer av nøytraliserende type. Disse hemmer effekten av både endogent og eksogent erythropoietin og gir et alvorlig fall i erythrocyttproduksjonen med et klinisk bilde av pure red cell aplasi (erythroaplasi) som følge.

I de 10 første årene ved bruk av epoetin ble bare 3 epoetin-assosierte tilfeller av pure red-cell aplasia (PRCA) publisert (hvorav ett tilfelle av Harald Bergrem: *Bergrem H, Danielson BG, Eckardt K-U, Kurtz A, Stridsberg M: Erythropoietin: Molecular Physiology and Clinical Application. Marcel Dekker. New York, NY, 1993:266-275*).

### Økende antall

Etter 1998 har det på verdensbasis vært en signifikant økning i antallet tilfeller (opp mot 200 tilfeller). Kjente tilfeller har utviklet PRCA etter 3 uker til 9 måneders behandling med epoetin. Ingen pasienter har utviklet sykdomsbildet hvis de har fått epoetin intravenøst. De fleste har fått epoetin alfa distribuert utenfor USA. Fire tilfeller er kjente ved bruk av epoetin beta (desember 2002), og ytterligere tre tilfeller er suspekterte (mars 2003). Det er ikke noen kjente tilfeller ved bruk av darbepoetin alfa. Alle preparater har vist seg å kryss reagere ved påvist PRCA. Urticaria er rapportert ved alle preparater hvis preparatet blir injisert hos pasienter som allerede har antistoffer. Ved påvist PRCA er det derfor kontraindisert å gi et annet epoetinpreparat. Det synes å være en større fare for immunogenitet ved bruk av epoetin alfa.

Den økende forekomst synes å falle sammen med endret praksis fra intravenøst til mer bruk av subkutan applikasjon. I tillegg ble humant serum al-

bumin som stabiliserende faktor skiftet ut i produkter distribuert utenfor USA p.g.a. nye krav fra europeiske myndigheter. Epoetin beta har alltid vært fri for humant albumin. Stabiliserende tilsetningsstoffer er fortsatt forskjellig fra epoetin alfa preparater. Det gjelder også darbepoetin alfa. Epoetin alfa blir tilsatt polysorbat 80 og glycin. En hypotese er at disse stabiliseringsstoffene kunne gi mindre stabilitet og at epo-molekylene under ugunstige forhold som f.eks. forhøyet temperatur kan aggregere og på den måten bidra til antistoff-dannelse, særlig ved subkutan injeksjon. Det er ikke publisert undersøkelser som viser forskjell i stabilitet mellom de forskjellige preparater.

### Behandlingen

innebærer seponering av epoetin. Behandling med steroider, cyclofosfamid, i.v. immunglobulin, plasmaferease har gitt varierende resultater. Nyretransplantasjon har i noen tilfeller ført til helbredelse (immunosuppressiv behandling sannsynlig forklaring). Som forebyggende tiltak skal epoetin alfa gis kun intravenøst ved kronisk nyresvikt. De andre preparatene kan fortsatt gis subkutan på denne indikasjon. Det er lite sannsynlig at man vil finne bare én årsak til den økende forekomst. All bruk av epoetinpreparater og fremtidige generiske preparater må overvåkes nøye. *Eckardt K-U, Casadevall N. Pure red-cell aplasia due to anti-erythropoietin antibodies. Nephrol Dial Transplant (2003) 18: 865-869*

-DD-

## ACE-hemmer, Angiotensinreseptorblokker – Monoterapi eller kombinasjon?

Ralf Dikow, Heidelberg diskuterte om kombinasjonen av begge substansene kan ha en nyttig additiv effekt. Kraftig aktivering av Renin-Angiotensin-systemet (RAS) er medvirkende til progresjon av kroniske nyresykdommer og ledsagende uønskede kardielle effekter som fører til myocard-ischemi. Blokkering av Angiotensin 2 (Ang2) ved bruk av ACE-i eller AT1-blokker er derfor i dag standard behandling av pasienter med nyresykdom, hjertesvikt og etter gjennomgått hjerteinfarkt.

### Farmakologiske betraktninger

Målet ved behandling er å redusere stimuleringen av AT1 reseptoren. ACE-i oppnår dette ved redusert produksjon av Ang2. Ang2-produksjonen hemmes imidlertid ikke totalt pga

"I de 10 første årene ved bruk av epoetin ble bare 3 epoetin-assosierte tilfeller av pure red-cell aplasia (PRCA) publisert hvorav ett tilfelle av Harald Bergrem "

ACE-uavhengige alternative synteseveier. For eksempel kan Chymase omdanne Ang1 til Ang2. Vedvarende ACE-i behandling kan også føre til såkalt "ACE-escape". Dannelsen av Ang2 kan altså tross ACE-i stige til "normale" nivåer. Her tenker man seg en teoretisk tilleggs-effekt av kombinasjonsbehandling slik at reseptoren blokkeres i tillegg. ACE-i har tilleggseffekter som hemming av Bradykinin-nedbrytningen, økning av Substans P og Vevsplasminogen-aktivator. AT1 blokkering fører til brudd i den korte feed-back slyngen. Dette resulterer i økt Renin-sekresjon og derved økt Ang2-produksjon. AT1-reseptoren er blokkert, men det økte Ang2-nivået fører til stimulering av AT2-reseptoren. Det kan imidlertid synes som at denne stimuleringen også fører til gunstige effekter som reduksjon av VVH og i nyre en antiproliferativ og anti-inflammatorisk virkning. Begge substansene øker NO-produksjonen og bedrer derved endotelfunksjonen.

### Kombinert RAS-blokkade ved hjertesvikt og etter infarkt

I den vestlige verden ses en stadig økende insidens av hjertesvikt. Selv om betablokkere og ACE-i har bedret overlevelse og redusert behovet for innleggelser, er dagens behandling fortsatt utilfredsstillende. AT1-blokkerne har heller ikke levd opp til sine forventninger i det man i flere studier (ELITE 2, OPTIMAAL og RESOLVD) finner høyere mortalitet i AT-blokker gruppene sammenlignet med konvensjonell behandling. Den samme tendensen ses ved kombinasjon AT1 + betablokker og AT1 + ACE-i. En mindre studie som sammenligner kombinasjonsbehandling med monoterapi viser bedring av ejectivesjonsfraksjonen i kombi-gruppen. Langtidsdata finnes ikke. *ACE-i + betablokker skal fortsatt anses som førstevalget i behandlingen av hjertesvikt.* Ved ACE-i intoleranse kan AT1-blokker overveies. AT1-blokker kombinert med betablokker bør brukes med forsiktighet. Kliniske data i behandling etter akutt infarkt er sparsomme og kun fra korttidsstudier. I dyreforsøk er det vist at ACE-i + AT1-blokkere i kombinasjon fører til redusert dannelse av kollagen, mindre frigjøring av TGF- $\beta$  og makrofager/fibroblaster.

### Kombinert RAS-blokkade ved nyresvikt

Blokkade av RAS spiller en sentral rolle i behandlingen av progredierende nyresykdom. En rekke studier viser at både ACE-i og AT1-blokkere senker blodtrykket og proteinuri ved både diabetisk og ikke-diabetisk nyresykdom. Noen pasienter med nyresvikt, særlig på basis av diabetesnefropati, oppnår ikke målet for BT-

behandlingen selv med multifarmasi, og har en vedvarende signifikant proteinuri. Flere kliniske studier viser at kombinasjonsbehandling senker BT hos nyresyke i høyere grad enn monoterapi. Det samme er vist for proteinuri i en gruppe pasienter med IgA-nefritt. I CALM-studien senket kombinasjonen Candesartan og Lisinopril proteinurien signifikant mer enn monoterapi med ACE-i og tendensielt mer enn monoterapi med AT1-blokker. Et problem i vurderingen av kombinasjonsstudiene er at man ikke har standardisert saltinntaket. En diett med saltrestriksjon fører sammen med RAS-blokkade til en tydeligere nefroprotektiv effekt.

Nytten av kombinasjonsterapi kan ikke bevises i alle studier/alle studiepopulasjoner. For eksempel fant man ingen tilleggseffekt på mikroalbuminuri hos normotensive type 2 diabetikere sammenlignet med monoterapi. Det rapporteres om noe økt risiko for hyperkalemi ved kombinasjonsbehandling, men det synes å opptre relativt sjelden. Øvrige bivirkninger ses heller ikke hyppigere enn ved monoterapi.

### Konklusjon

Ut fra de foreliggende studier finner man at kombinasjonsbehandling i submaksimale doser ACE-i + AT-blokker for flere pasientgrupper er en mer potent hemmer av proteinuri enn monoterapi i maksimal dose. Hos nyresyke ses også en gunstig tilleggseffekt på blodtrykket. Det mangler imidlertid kontrollerte langtidsstudier og harde endepunkter. Når det gjelder behandling ved essensiell hypertensjon, er det ikke vist noen sikker gevinst av kombinasjonsbehandling. Det utelukkes imidlertid ikke at en effekt kan finnes ved tilstrekkelig saltrestriksjon.

### Nyren ved adipositas– leptin

Prof. G. Wolf, Hamburg holdt et spennende innlegg om hvordan overvekt kan innvirke på nyresykdom. Leptin er et peptidhormon (oppdaget i 1994) som hovedsaklig produseres i fettceller. Serum-konsentrasjonen korrelerer direkte med total kroppsfett-masse. Leptin transporteres til CNS hvor det bindes i hypothalamus-området til lange reseptorer av Ob-Rb typen. Dette aktiverer flere neurotransmittorer, bl.a. melanocytstimulerende hormon (MSH), som bindes til melanocortin-4 reseptorer. Aktivering av disse reseptorene induserer sentrale og perifere vektreduksjons-mekanismer som nedsatt matlyst, økt energiforbruk og økt sympatikus-tonus. Ved fravær av leptin frigjøres Neuropeptid Y som stimulerer sult og økt matinntak. Personer med mu-

*"ACE-i + AT-blokker for flere pasientgrupper er en mer potent hemmer av proteinuri enn monoterapi i maksimal dose. Hos nyresyke ses også en gunstig tilleggseffekt på blodtrykket. Det mangler imidlertid kontrollerte langtidsstudier"*

tasjoner i leptin-genet, reseptoren eller MSH-systemet er svært overvektige. *Hyppigere ser man imidlertid en relativ leptin-resistens.* Årsaken til resistens er multifaktoriell, forskning pågår. Leptin er et lite peptid som utskilles hovedsaklig ved glomerulær filtrasjon. Ved ESRD akkumuleres leptin i serum. Dialyse-clearance varierer avhengig av modus. *Det diskuteres om hyperleptinemi bidrar til den uremiske anorexi.*

Nyere data tyder på at leptin også har en direkte effekt på nyren. For eksempel medfører kontinuerlig leptin-infusjon hypertensjon og proteinuri hos rotter. Man ser proliferasjon av glomerulære endotelceller og via stimulering av TGF- $\beta$  øker produksjonen av kollagen i mesangiet. Leptin kan derfor bidra direkte til glomerulær sklerose ved adipositas og mulig diabetes nefropati ved diabetes type 2. Nyresykdom ved adipositas er i tillegg relatert til følgende faktorer: Hypertensjon, hyperlipidemi, metabolsk syndrom med insulinresistens, hyperfiltrasjon og sannsynlig nefrotoksiske cytokiner som frigjøres fra fettvevet. Hypertensjon: Angiotensinogen produseres i fettvev. Økende fettmasse korrelerer til økende blodtrykk. Hyperfiltrasjon: Na-utskillelsen stimuleres av høyt s-insulin, angiotensin 2 (og leptin?). Både IgA-nefritt og hypertensiv nefropati progredierer raskere ved BMI>25. Man ser også økt risiko for tx nefropati med økende BMI. Prof. Wolf konkluderer med at heller ikke "slanketshormonet" leptin er uten betydning for nefrologen.

-KS-

### Protokollbiopsier etter nyre-tx

Protokollbiopsier handler om hvordan man skal kunne stille diagnosen reaksjon og skille mellom årsaker til nedsatt nyrefunksjon på et tidligst mulig stadium. Det er kjent at organforandringene kan være langtkomne på det tidspunkt vanlige kliniske parametre signaliserer skade, dvs. akutt og kronisk reaksjon forløper ikke sjelden "subklinisk", også i tiden 3-6 måneder etter transplantasjonen. I Hannover fant man 11% "stumme" akutte reaksjoner ved protokollbiopsier etter 6 måneder. Hos pasienter med redusert nyrefunksjon kan det være umulig å fange opp en reaksjon bare på grunnlaget av klinikk. Opptil 42% av pasienter behandlet med CsA har histologiske tegn til nefrotoksisitet ett år etter transplantasjonen (Takeda et al). Det er svært lav komplikasjonsrate etter transplantat-biopsier. Adekvat tidlig insatt behandling vil kunne bedre langtids nyre-overlevelse. Bør vi gjøre protokollbiopsier i Norge?

-ES-

### Dialysis Academy-referat

ved Berlin 4-6 juli 2003.

Dette er et internasjonalt kurs i nefrologi som omfatter "Non-dialytic and dialytic management in endstage renal disease patients". Det dreier seg altså ikke bare om dialyse, men store områder innen hele nefrologien. Målgruppen er leger i utdanningsstillinger i nyresykdommer.

Kurset arrangeres i samarbeid mellom prof. Ritz i Heidelberg og prof. Lameire i Gent.

Kurset holdes vanligvis vekselvis i Heidelberg og Gent, men denne gang var det altså lagt til Potsdam ved Berlin i forkant av WCN.

Deltakere fra Østerrike, Benelux, Tyskland og Sveits har vært prioritert, men det er nå åpnet for en bredere internasjonal deltakelse. Jeg var eneste deltaker fra Norge. Kurset gjennomføres på engelsk. Det blir utlevert betydelige mengder kursmaterieell.

Kurset er støttet av Fresenius Medical Care. Reise og opphold blir dekket.

Det betales en kursavgift på 75 Euro.

Ved søknaden må det vedlegges CV. Opptak skjer gjennom en internasjonal jury.

Jeg er ikke kjent med andre nefrologi kurs som kan stille opp med så mange internasjonale "nefrologiske stjerner" på en gang.

Foruten Ritz og Lameire kan nevnes Cameron, Shaldon, Druke, London, Vanholder, Unger osv. Foredragene var alle av en helt spesiell kvalitet.

Om kveldene var det et hyggelig kulturelt og sosialt program hvor Ritz også viste litt av sine mange ikke-medisinske egenskaper gjennom et foredrag om Fredrik den store og Sanssoucis.

Jeg anbefaler norske leger i nefrologiske utdanningsstillinger om å søke til neste runde i 2004!

Informasjon finnes ved å gå inn på [www.nephrologisches-seminar.de](http://www.nephrologisches-seminar.de) og deretter bruke en link fra denne siden. Interesserte kan også ta kontakt med meg for informasjon.

Sadollah Abedini  
Nyreseksjonen  
Sykehuset i Vestfold HF Tønsberg  
Tlf 33342000  
[Sadollah.abedini@siv.no](mailto:Sadollah.abedini@siv.no)

## Informasjon om stipend for medlemmer

**D**et skal utdeles flere stipend i forbindelse med årsmøtet den 7. nov. i høst. Merk søknadsfristene som stort sett er satt til medio oktober. Søknader til de 3 første stipendene kan dere sende til meg, helst på mail: [einar.svarstad@helse-bergen.no](mailto:einar.svarstad@helse-bergen.no)

Dere finner en samlet oversikt over aktuelle stipend i dette nummer av Forum. Vi har tidligere fått meget vel kvalifiserte søknader, og jeg vil igjen oppfordre medlemmene til å søke.

*Einar Svarstad*

### 1. Foreningens reise- og forskningsstipend

**Årlig utbetaling inntil kr 35.000**

**Formål:** "Bidrag kan gis til medlemmer for reiser til relevante møter og studieopphold innen nefrologi."

**Hvem kan søke:** Stipendet kan søkes av medlemmer i Norsk nyremedisinsk forening eller tildeles etter forslag fra medlemmer.

Foreningens styre fungerer som stipendkomité.

**Søknadsfrist 17.10.2003**

Søknaden sendes til Leder i Norsk nyremedisinsk forening Einar Svarstad, Med.avd. Haukeland Universitetssykehus, 5021 Bergen

Søknaden må inneholde prosjektbeskrivelse samt adresse og kontonummer til søker.

Utdelingen finner sted på foreningens årsmøte.

Det er ikke anledning til å endre bruksområde for mottatt stipend uten at dette er forelagt styret. Det forutsettes en kort rapport over bruk av midlene.

Bidrag til studiereiser utbetales mot originalkvitteringer.

### 2. Janssen-Cilag stipend 2003 i nefrologi

Utbetaling: 30.000 kr.

**Formål:** Stipendet kan utbetales som bidrag til studiereise med henblikk på å erverve kliniske og vitenskapelige kvalifikasjoner innen nefrologi, til nefrologiske forskningsprosjekter og som belønning for vitenskapelig arbeid.

**Hvem kan søke:** Stipendiet kan søkes av medlemmer av Norsk nyremedisinsk forening eller tildeles etter forslag fra medlemmer.

**Styre:** Foreningens styre fungerer som stipendkomité.

**Søknadsfrist:** 24. oktober 2003. Søknad sendes styret i Norsk nyremedisinsk forening ved leder, overlege Einar Svarstad, medisinsk avdeling, Haukeland Universitetssykehus, 5021 Bergen

### 3. Roche Stipend 2003

Roche er blant verdens ledende firmaer innenfor forskning og utvikling av legemidler. Roche har i dag flere produkter innenfor nefrologi og Roche Norge har gleden av å tilby et forskningsstipend på kr 75.000 til Norsk Nyremedisinsk Forening i 2003.

Du er hjertelig velkommen til å søke dette stipendiet og følgende statutter gjelder:

Stipendiet kan søkes av medlemmer av Norsk Nyremedisinsk Forening eller tildeles etter forslag fra medlemmer. Alle forskningsprosjekter innenfor nefrologi vil bli vurdert.

Norsk Nyremedisinsk Forenings styre og en representant fra Roche Norge vil vurdere søknadene og dele ut prisen til ett forskningsprosjekt.

**Søknadsfrist** er 15. oktober 2003

Skriftlig søknad (ikke noe spesielt søknadsskjema) sendes til: Overlege Einar Svarstad, Med. avd., Haukeland Universitetssykehus, 5021 Bergen.

Utdelingen av Rochestipendiet 2003 vil bli på Høstmøtet fredag 7. November.

### 4. Fondet for forskning om nyresykdommer og organtransplantasjon

Den 26. april 1992 ble Fondet for forskning om nyresykdommer og organtransplantasjon stiftet.

Styret består av:

Stein Magnel (formann, valgt av Landsmøtet i LNT)



Hans Petter Aarseth (styremedlem, oppnevnt av LNT i samråd med Sosialdepartementet)  
Per Fauchald (styremedlem, oppnevnt av LNT i samråd med Rikshospitalet).

**Fondets formål** er å styrke kunnskapene om nyresykdommer, organtransplantasjon og aktivt bidra til å bedre pasientgruppens livssituasjon.

For å oppnå dette kan fondet tildele enkeltpersoner institusjoner, m.m. støtte til forsknings- og utviklingsarbeid med sikte på å bedre situasjonen for dialysepasienter og organtransplanterte. Dette omfatter også levende organgivere og pårørendes livssituasjon, samt tiltak for å sikre organtilgang.

Det kan også gis støtte til samfunnsvitenskapelig og teknisk- naturvitenskapelig forskning på andre områder som er i overensstemmelse med fondets formål.

De første årene ønsker styret å dele ut midler til pasient, pårørende og donorrettede aktiviteter som har med livskvalitet og psykososiale problemer å gjøre.

**I 2003 deler fondet ut midler: ca. kr. 20.000**

Vi oppfordrer alle som fyller kravene til fondets formål å søke

**Søknadsfrist: 1. desember 2003**

Søknaden sendes til: Fondet for forskning om nyresykdommer og organtransplantasjon c/o Landsforeningen for Nyrepasienter og Transplanterte, Postboks 4332 Nydalen, 0402 Oslo

## 5. Signe og Albert Bergsmarkens fond

Årlig utbetaling inntil ca kr 120 000

Fondet er opprettet av gårdbruker Albert Bergsmarken og hustru Signe, født Bakke, fra Asker. Fondet forvaltes av UNIFOR (UiO), grunnkapitalen er kr. 1.7 mill. 20% av avkastning tillegges kapitalen.

**Formål:** «Å fremme forskning innen nyresykdom med særlig vekt på nyresykdom med nyresvikt. Stipend til unge norske forskere

**Styret:** Tre medlemmer, en fra donatorens slekt så lenge de ønsker dette (Erik Bakke), en representant fra nyremedisinsk forening (professor Bjarne Magnus Iversen) og en representant fra fakultetet, K.J.Berg. Styret velger selv sin for-

mann (K.J.Berg).

Søknadsfrist er 15.februar 2004. Søknad til UNIFOR, postboks 1131; Blindern 0317 Oslo.

## 6. Agnete og Einar Magnesen/ Gerd Stamnes og Erling Brodwalls fond

Samlet årlig utbetaling er omkring kr 30000

**Formål:** «I første rekke å bidra til klinisk nefrologisk forskning, men også til studiereiser som angår slike forskningsoppgaver.

**Styret:** Professor i nefrologi ved Rikshospitalet Per Fauchald), formannen i norsk nyremedisinsk forening (Einar Svarstad) og Lars Westlie.

Søknadsfrist 15.mars 2004. Søknad til advokat Else Marie Merckoll, postboks 1143, Vikka 0115 Oslo.

Vi er spent på om det også for neste år fortsatt vil være et NOVARTIS stipend og et Wyeth stipend

Disse ble første gang introdusert med søknadsfrist i april 2003. Og var utlyst i Forum nr. en i mars i år.

Hvor vidt disse vil utlyses for 2004 gjenstår å se.

*Red.*

## Møtekalender for nefrologer

- Samarbeidsmøtet på Rikshospitalet 7. november 2003 kl 1000-1600.
- Årsmøte i NNF på Rikshospitalet 7. November kl
- ASN, San Diego 12-18. Nov 2003.
- "Hands-on" kurs i Nefrologisk ultralyddiagnostikk, Haukeland Universitetssykehus 22-23. april 2004.
- International Society of Hypertension, Sao Paulo, Brasil. 15-19 februar 2004.
- ERA-EDTA, Lisboa 15-18 May, 2004.
- American Society of Hypertension, New York. 18-22 mai 2004.
- European Meeting on Hypertension, Paris, 13-17 juni 2004.
- Vårsmøtet Norsk nyremedisinsk forening, Trondheim juni 2004.
- International Society of Nephrology. 2004 Conference on Prevention of Progression of Renal Disease 29 June - 1 July 2004, Hong Kong.
- Nordiske Nyredager, Bergen 1. -4. juni 2005

*Møtene er også vist på vår hjemmeside*

*Www.nephro.no*

*Legg adressen i favorites hvis du ikke har gjort det allerede, og bruk hjemmesiden!*

*Siden dette er siste nummer av Nefrologisk Forum med undertegnede som redaktør vil jeg benytte sjansen til å reklamere litt for en*

*lærebok i*

***"Praktisk nyremedisin"***

*Den vil komme på Gyldendal Akademiske forlag i mars 2004.*

*Den er beregnet på medisinske studenter og interesserte allmenleger og sykepleiere. Den kan også ha en viss interesse for andre med interesse for faget*

*Boken er den første norske læreboken i dette faget, den er på omkring 200 sider og har en rekke tabeller og illustrasjoner.*

*Forfatterne er: Anders Hartmann og Trond Jenssen med patologisk anatomiske illustrasjoner v. Erik Heyerdahl Strøm*