

Nefrologisk Forum

Årgang 22, nr 2

Desember 2016

Universitetssykehuset Nord-Norge



Fra venstre: Oliver Göthberg (medisinstudent), Ayana Birhane (LIS), Trine Olsen (avdelingsleder, overlege), Ulla Dorte Mathisen (overlege), Marit Dahl Solbu (seksjonsoverlege), Karl Marius Brobak (LIS), Kristian Jacobsen Kolstad (konst. overlege), Renathe Rismo (foran; konst. overlege), Line Lindekleiv (bak; LIS), Bjørn Odvar Eriksen (overlege, professor), Jørgen Schei (ph.d.-stipendiat).

Is progress always radical?



Over time, even subtle changes can add up to real progress.

Compared with tacrolimus BID, Advagraf reduces intra patient variability in tacrolimus exposure^{1,2} and improves adherence.^{3,4}

Is that progress to you?

Særlige forsiktighetsregler ved takrolimus:

Advagraf er en formulering av takrolimus som tas en gang daglig. Bunnkonsentrasjoner av takrolimus i blodet må overvåkes nøye og regelmessig (§4.2) for å sikre tilstrekkelig immunsuppresjon og for å minimalisere risikoen for bivirkninger (§4.8). Takrolimus er en kjent CYP3A4-hemmer og det anbefales sterkt å monitorere pasienten grundig hver gang det samtidig brukes midler som kan påvirke CYP3A4-metabolismen eller på annen måte påvirke takrolimus-konsentrasjonen i blodet (§4.5). Feilmedisinering, inkludert uaktsom, utilsiktet eller overgang uten tilsyn mellom vanlige formuleringer og depotformuleringer av takrolimus er observert (§4.4).⁵

References:

- 1: Wu MJ, Cheng CY, Chen CH et al. Lower Variability of Tacrolimus Trough Concentration After Conversion From Prograf to Advagraf in Stable Kidney Transplant Recipients. *Transplantation* 2011;92(6):648–652.
- 2: Sanko-Resmer J, Boillot O, Wolf P et al. Renal function, efficacy and safety post-conversion from twice-to once-daily tacrolimus in stable liver recipients: an open-label multicenter study. *Transplant International* 2012;(25):283-293.
- 3: Kuypers D, Peters P, Sennesael J et al. Improved Adherence to Tacrolimus Once-Daily Formulation in Renal Recipients: A Randomized Controlled Trial Using Electronic Monitoring. *Transplantation* 2013;95:333-340.
- 4: Beckebaum S, Iacob S, Sweid D et al. Efficacy, safety, and immunosuppressant adherence in stable liver transplant patients converted from a twice-daily tacrolimus-based regimen to once-daily tacrolimus extended-release formulation. *Transplant International* 2011;24(7):666-675.
- 5: Advagraf SPC, June 2015.

DEPOTKAPSLER, harde 0,5 mg, 1 mg, 3 mg og 5 mg: Hver kapsel inneholder: Takrolimus 0,5 mg, resp. 1 mg, 3 mg og 5 mg (som monohydrat), hypromellose, etylcellulose, laktosemonohydrat, magnesiumstearat, gelatin, skjellakk, lecitin, simetikon, hydroksypropylcellulose. Fargestoff: Gult og rødt jernoksid (E 172), titandioksid (E 171). **Indikasjoner:** Profylakse mot avstøtning av transplantat hos voksne mottakere av nyre- eller leverallograft. Behandling av avstøtning av allograft ved resistens mot andre immunsuppressive midler hos voksne pasienter. **Dosering:** Depotkapslene tas peroralt 1 gang daglig. Pasientene bør opprettholdes på én formulering av takrolimus. Endringer i formulering eller regime bør foregå under tett oppfølging av spesialist innen transplantasjon. Behandling krever nøye oppfølging fra tilstrekkelig kvalifisert personell med nødvendig utstyr. Preparatet bør kun forskrives, og endringer i oppstart av immunsuppressiv behandling bør kun gjøres, av leger med erfaring med immunsuppressiv behandling og behandling av transplantasjons-pasienter. De oppgitte initialdosene er kun ment å være veiledende. Administreres sammen med andre immunsuppressive midler i den initiale postoperative fasen. Dosen kan variere avhengig av hvilket immunsuppressivt regime som er valgt. Doseringen bør hovedsakelig være basert på klinisk vurdering av avstøtningsreaksjonen og toleransen, vha. monitorering av blodkonsentrasjonen. Ved kliniske tegn på avstøtning bør endring i det immunsuppressive regimet vurderes. Hos pasienter som har gjennomgått de novo nyre- og levertransplantasjon, er AUC₀₋₂₄ for takrolimus på dag 1 hhv. 30 og 50% lavere for Advagraf enn for Prograf ved tilsvarende doser. Ved dag 4 er systemisk eksponering, målt ved bunnkonsentrasjonen, lik for både nyre- og levertransplanterte pasienter for begge preparatene. Det anbefales grundig og hyppig overvåking av bunnkonsentrasjonen av takrolimus, de 2 første ukene etter transplantasjon. Takrolimus har lav clearance, og det kan ta flere dager fra dosejustering til steady state nås. Hos pasienter som ikke er i stand til å ta legemidler peroralt i perioden like etter transplantasjon, kan behandling med takrolimus initieres intravenøst, med en dose som er ca. 1/5 av anbefalt peroral dose for den aktuelle indikasjonen. **Nyretransplantasjon:** Profylakse mot avstøtning av transplantat: 0,2-0,3 mg/kg/døgn. Administrering bør starte innen 24 timer etter avsluttet kirurgi. **Levertransplantasjon:** Profylakse mot avstøtning av transplantat: 0,1-0,2 mg/kg/døgn. Administrering bør starte ca. 12-18 timer etter avsluttet kirurgi. Dosejustering etter nyre- og levertransplantasjon: Dosene reduseres vanligvis i perioden etter transplantasjonen. I noen tilfeller er det mulig å seponere samtidig immunsuppressiv behandling. Bedring i pasientens tilstand etter transplantasjonen kan andre farmakokinetiske egenskaper til takrolimus, og ytterligere dosejusteringer kan være nødvendig. **Overgang fra Prograf til Advagraf:** Pasienter som har gjennomgått transplantasjon av allograft og får vedlikeholdsbehandling med Prograf kapsler 2 ganger daglig, og som skal overføres til behandling med Advagraf 1 gang daglig, bør få samme totale døgndose. Ved samme døgndose er systemisk eksponering for takrolimus ca. 10% lavere ved bruk av Advagraf i forhold til Prograf. Bunnkonsentrasjonen av takrolimus bør måles før og innen 2 uker etter overføring, og dosejustering gjøres ved behov. **Behandling av avstøtning:** Nyre- og levertransplantasjon: Ved overgang fra andre immunsuppressive midler til Advagraf, bør behandlingen starte med den dosen som er anbefalt for profylakse mot avstøtning av transplantat, ved hhv. nyre- og levertransplantasjon. Hjertransplantasjon: Hos voksne som går over til Advagraf bør det gis en dose på 0,15 mg/kg/døgn 1 gang daglig om morgenen. Andre transplanterte allograft: Det finnes ingen klinisk erfaring med Advagraf hos lunge-, pankreas- eller tarmentransplanterte pasienter, men Prograf har vært brukt hos lungetransplanterte pasienter med en peroral initialdose på 0,1-0,15 mg/kg/døgn, hos pankreastransplanterte pasienter med en peroral initialdose på 0,2 mg/kg/døgn og ved tarmentransplantasjon med en peroral initialdose på 0,3 mg/kg/døgn. **Nedsatt leverfunksjon:** Dosereduksjon kan være nødvendig ved alvorlig nedsatt leverfunksjon. **Nedsatt nyrefunksjon:** Dosejustering er ikke nødvendig, men pga. det nefrotoksiske potensialet til takrolimus, anbefales det at nyrefunksjonen overvåkes nøye (inkl. gjentatte målinger av serumkreatininkonsentrasjonen, beregning av kreatininclearance og overvåking av urinproduksjonen). Sammenlignet med kaukasiske pasienter, kan svarte pasienter ha behov for høyere doser for å oppnå samme bunnkonsentrasjoner. **Overgang fra ciklosporin til takrolimus:** Forsiktighet må utvises. Behandling med Advagraf bør startes etter en vurdering av ciklosporinkonsentrasjonen i blodet og pasientens kliniske tilstand. Administrering bør utsettes dersom nivået av ciklosporin i blodet er forhøyet. I praksis har takrolimusbasert behandling vært igangsatt 12-24 timer etter seponering av ciklosporin. Overvåking av ciklosporinkonsentrasjonen i blodet bør fortsette etter overgangen, fordi clearance av ciklosporin kan påvirkes. **Administrering:** Tas 1 gang daglig, om morgenen. Bør tas umiddelbart etter at de er tatt ut av blisteret. Pasienten bør informeres om at tørremidlet ikke skal svelges. Depotkapslene bør svelges sammen med væske (helst vann). Bør vanligvis tas på tom mage eller minst 1 time før eller 2-3 timer etter et måltid, for å oppnå maks. absorpsjon. En glemt magedose bør tas så snart som mulig samme dag. Det bør ikke tas dobbel dose neste morgen. **Kontraindikasjoner:** Overfølsomhet for takrolimus eller andre makrolider, eller noen av hjelpestoffene. **Forsiktighetsregler:** I den første perioden etter transplantasjonen bør følgende parametre overvåkes rutinemessig: Blodtrykk, EKG, neurologisk og visuell status, fastende blodsukker, elektrolytter (spesielt kalium), lever- og nyrefunksjonstester, hematologiske parametre, koagulasjonsverdier og plasmaproteinmålinger. Justering av behandlingen bør vurderes ved klinisk relevante endringer. Ekstra overvåking anbefales ved diaré, fordi takrolimuskonsentrasjonen kan endres betydelig. Sjeldne tilfeller av ventrikkelhypertrofi eller septumhypertrofi (rapportert som kardiomyopati) er observert hos pasienter behandlet med takrolimus. Andre faktorer som øker risikoen for disse tilstandene er tidligere hjertesykdom, bruk av kortikosteroider, hypertensjon, nedsatt nyre- eller leverfunksjon, infeksjoner, hypovolemi og ødemer. Folgelig bør høyriskopasienter, spesielt pasienter som får kraftig immunsuppressiv behandling, overvåkes vha. EKG før og etter transplantasjonen (f.eks. ved 3 måneder og ved 9-12 måneder). Ved utvikling av unormale tilstander bør dosereduksjon eller endring til annen immunsuppressiv behandling vurderes. Takrolimus kan forlenge QT-intervallet, og kan føre til «torsades de pointes». Forsiktighet bør utvises ved diagnostisert eller mistenkt medfødt lang QT-tid-syndrom (LQTS). Gastrointestinal perforasjon er rapportert ved takrolimusbehandling. Det er rapportert at pasienter som er behandlet med takrolimus har utviklet EBV-assosiert lymfoproliferativ sykdom. En kombinasjon av immunsuppressive midler, som samtidig behandling med antilymfocytantistoffer, øker risikoen for EBV-assosiert lymfoproliferativ sykdom. Det er rapportert at EBV-virus kapsidantigen (VCA)-negative pasienter har økt risiko for å utvikle lymfoproliferativ sykdom. I denne pasientgruppen bør derfor EBV-VCA-serologi fastslås før behandling med Advagraf startes. Under behandlingen anbefales nøye monitorering vha. EBV-PCR. Positiv EBV-PCR kan vedvare i flere måneder og er i seg selv ingen indikasjon på lymfoproliferativ sykdom eller lymfom. Pasienter som behandles med immunsuppressiver, inkl. takrolimus, har økt risiko for opportunistiske infeksjoner (bakterie-, sopp-, virus- og protozo-). Blant disse tilstandene er BKV-assosiert nefropati og JCV-assosiert progressiv multifokal leukoencefalopati (PML). Utvikling av posterior reversibel encefalopatisyndrom (PRES) er rapportert under takrolimusbehandling. Radiologisk undersøkelse (f.eks. MRI) bør gjennomføres ved symptomer som indikerer PRES, slik som hodepine, endret mental status, kramper og synsforstyrrelser. Ved PRES-diagnose anbefales adekvat kontroll av blodtrykk og kramper, og umiddelbar seponering av systemisk takrolimus. De fleste pasientene blir fullstendig friske etter gjennomføring av passende tiltak. **Interaksjoner:** Systemisk tilgjengelig takrolimus metaboliseres via CYP3A4 i leveren og gastrointestinalt via CYP3A4 i tarmveggen. Alle lege- og naturlegemidler som påvirker CYP3A4-systemet kan påvirke metabolismen av takrolimus. Det anbefales å monitorere konsentrasjonen i blodet ved samtidig bruk av midler som kan påvirke CYP3A4-metabolismen. Dosen justeres etter behov. **Legemidler som øker blodkonsentrasjonen av takrolimus og som krever en dosejustering av takrolimus hos nesten alle:** Ketokonazol, flukonazol, itraconazol, vorikonazol, erytromycin, telaprevir, boceprevir eller hiv-proteasehemmere (f.eks. ritonavir, nelfinavir, saquinavir). **Andre legemidler som øker blodkonsentrasjonen av takrolimus:** Klotrimazol, klaritromycin, josamycin, nifedipin, nikardipin, diltiazem, verapamil, amiodaron, danazol, etinylostradiol, omeprazol, nefazodon og (kinesiske) urtepreparater som inneholder ekstrakter av Schisandra sphenanthera. **Legemidler vist å være potensielle hemmere av takrolimusmetabolismen**

in vitro: Bromokriptin, kortison, dapson, ergotamin, gestoden, lidokain, mefenytoin, mikonazol, midazolam, nilvadipin, noretindron, kinidin, tamoksifen, troleandomycin. Grapefruktjuice øker blodkonsentrasjonen av takrolimus og bør unngås. **Legemidler som reduserer blodkonsentrasjonen av takrolimus og som krever dosejustering av takrolimus hos nesten alle:** Rifampicin, fenytoin, johannesurt (prikkerikum). **Andre legemidler som reduserer blodkonsentrasjonen av takrolimus:** Fenobarbital, vedlikeholdsdoser av kortikosteroider. **Legemidler som har potensiale til å øke eller redusere blodkonsentrasjonen av takrolimus:** Høye doser prednison eller metylprednison. **Legemidler som har potensiale til å redusere blodkonsentrasjonen av takrolimus:** Karbamazepin, metazolol og isoniazid. Halveringstiden for ciklosporin forlenges når takrolimus gis samtidig, synergetiske/additive nefrotoksiske effekter kan forekomme. Samtidig administrering av takrolimus og ciklosporin anbefales derfor ikke. Forsiktighet bør utvises ved administrering av takrolimus til pasienter som tidligere har fått ciklosporinbehandling. Takrolimus kan endre metabolismen av steroidbaserte prevensjonsmidler, andre prevensjonsmetoder bør benyttes. Data fra dyrestudier har vist at takrolimus potensielt kan redusere clearance og øke halveringstiden for pentobarbital og antipyrin. Samtidig bruk av legemidler med kjente nefrotoksiske eller nevrotoksiske effekter kan øke graden av toksisitet (f.eks. aminoglykosider, gyrasehemmere, vankomycin, kotrimoksazol, NSAID, ganciklovir eller aciklovir). Økt nefrotoksitet er observert ved samtidig bruk av amfotericin B og ibuprofen. Takrolimus kan føre til hyperkalemi eller forsterke allerede eksisterende hyperkalemi. Høyt kaliuminntak eller kaliumsparende diuretika (f.eks. amilorid, triamteren eller spironolaktol) bør unngås. Responsen på vaksiner kan være mindre effektiv. Bruk av levende svekkede vaksiner bør unngås. **Graviditet/Amning: Overgang i placenta:** Kan krysse placenta. Behandling med takrolimus kan overveies hos gravide når det ikke finnes noe sikrere alternativ og hvis fordelene oppveier risikoen for fosteret. Ved in utero-eksponering overvåkes det nyfødte barnet mht. ev. bivirkninger (særlig effekter på nyrene). Risiko for for tidlig fødsel (<37 uker). Risiko for hyperkalemi hos den nyfødte, men dette normaliseres spontant. Hos rotter og kaniner har takrolimus forårsaket embryofotal toksisitet ved doser som viste maternal toksisitet. Takrolimus påvirker fertilitet hos hannrotter. **Overgang i morsmelk:** Går over. Påvirkning av barn som ammes kan ikke utelukkes. Skal ikke brukes under amming. **Bivirkninger:** Mange av bivirkningene, som er angitt nedenfor, er reversible og/eller doseavhengige. Infeksiøse og parasitære sykdommer: Økt risiko for å få virus-, bakterie-, sopp- og/eller protozoainfeksjoner. Forløpet av allerede pågående infeksjoner kan forverres. Både generelle og lokale infeksjoner kan forekomme. Tilfeller av BKV-assosiert nefropati og tilfeller av JCV-assosiert progressiv multifokal leukoencefalopati (PML). Godartede, ondartede og uspesifiserte svulster: Økt risiko for å utvikle maligniteter. Både benigne og maligne neoplasmer, inkl. EBV-assosiert lymfoproliferativ sykdom og hudmaligniteter er rapportert. Forstyrrelser i immunsystemet: Allergiske og anafylaktoide reaksjoner er observert. **Svært vanlige (≥1/10):** Gastrointestinale: Diaré, kvalme. Hjerne/kar: Hypertensjon. Lever/galle: Avvik i leverfunksjonstester. Neurologiske: Hodepine, tremor. Psykiske: Insomni. Stoffskifte/ernæring: Diabetes mellitus, hyperglykemiske tilstander, hyperkalemi. **Vanlige (≥1/100 til <1/10):** Blod/lymfe: Anemi, trombocytopeni, leukopeni, unormale analyser av røde blodceller, leukocytose. Gastrointestinale: Gastrointestinale tegn og symptomer, brekninger, gastrointestinale og abdominale smerter, gastrointestinale inflammasjonstilstander, gastrointestinale blødninger, gastrointestinal ulcerasjon og perforasjon, ascites, stomatitt og ulcerasjon, obstipasjon, tegn og symptomer på dyspepsi, flatulens, methetsfølelse og oppblåsthet, los avføring. Hjerne/kar: Iskemisk hjertesykdom, takykardi, tilfeller av tromboemboli og iskemi, vaskulær hypotensjonssykdom, blødning, perifer vaskulær sykdom. Hud: Utslett, pruritus, alopeci, akne, økt svetting. Lever/galle: Sykdom i galleveiene, hepatocellulær skade og hepatitt, kolestase og ikterus. Luftveier: Parenkymatos lungesykdom, dyspné, pleural effusjon, hoste, faryngitt, nesetetthet og inflammasjon. Muskel-skjelettsystemet: Artralgi, ryggsmerte, muskelkramper, smerte i ekstremiteter. Neurologiske: Lidelser i nervesystemet, anfall, forstyrret bevissthet, perifer neuropati, svimmelhet, parestesier og dysestesier, svekket skriveevne. Nyre/urinveier: Nyresvikt, akutt nyresvikt, toksisk nefropati, nekrose i nyretubuli, vannlatingsforstyrrelser, oliguri, symptomer i blære og urinrør. Psykiske: Forvirring og desorientering, depresjon, angstsymptomer, hallusinasjoner, psykiske lidelser, nedtrykthet, endringer i sinnstemning, mareritt. Stoffskifte/ernæring: Anoreksi, metabolske acidoser, andre elektrolyttforstyrrelser, hyponatremi, hypervolemi, hyperurikemi, hypomagnesemi, hypokalemi, hypokalsemi, redusert appetitt, hyperkolesterolem, hyperlipidemi, hypertriglyseridemi, hypofosfatemi. Øre: Tinnitus. Øye: Øyesykdommer, tåkesyn, fotofobi. Øvrige: Forstyrrelser i funksjon av primært transplantat, febersykdommer, smerte og ubehag, astenilitilstander, ødem, forstyrrelser i oppfatning av kroppstemperatur, økt alkalisk fosfatase i blodet, vektøkning. **Mindre vanlige (≥1/1000 til <1/100):** Blod/lymfe: Koagulopati, pancytopeni, neutropeni, avvik i koagulasjons- og blødningstester. Gastrointestinale: Akutt og kronisk pankreatitt, peritonitt, økt amylase i blodet, paralytisk ileus, gastrosofagal reflukssykdom, redusert ventrikkeltømming. Hjerne/kar: Hjertesvikt, ventrikkelarytmier og hjertestans, supraventrikulære arytmier, kardiomyopati, EKG-avvik, ventrikkelhypertrofi, palpitasjoner, endringer i hjertefrekvens/puls, dyp venetrombose i ekstremiteter, sjokk, infarkt. Hud: Dermatitt, fotosensitivitet. Kjønnsorganer/bryst: Dysmenoré og metroragi. Luftveier: Respirasjonssvikt, sykdom i luftveiene, astma. Muskel-skjelettsystemet: Leddsykdom. Neurologiske: Encefalopati, blødninger i sentralnervesystemet og cerebrotokslære hendelser, koma, tale- og språkforstyrrelser, paralyse og parese, amnesi. Nyre/urinveier: Hemolytisk-uremisk syndrom, anuri. Psykiske: Psykotisk lidelse. Stoffskifte/ernæring: Dehydrering, hypoglykemi, hypoproteinemi, hyperfosfatemi. Øre: Hypoakusis. Øye: Katarakt. **Sjeldne (≥1/10 000 til <1/1000):** Blod/lymfe: Trombotisk trombocytopenisk purpura, hypoprotrombinemi. Endokrine: Hirsutisme. Gastrointestinale: Pankreatisk pseudocyste, subileus. Hjerne/kar: Perikardeffusjon. Hud: Toksisk epidermal nekrolase (Lyells syndrom). Lever/galle: Venookklusiv leveresykdom, trombose i leverarterier. Luftveier: Akutt lungesviktsyndrom (ARDS). Neurologiske: Hypertoni. Øre: Nervedøvhets. Øye: Blindhet. Øvrige: Fall, ulcus, sammensnøring i brystet, redusert bevegelighet, tørste. **Svært sjeldne (<1/10 000):** Hjerne/kar: Avvik i ekkokardiogram, QT-forlengelse i EKG, «torsades de pointes». Hud: Stevens-Johnsons syndrom. Lever/galle: Leversvikt. Neurologiske: Myasteni. Nyre/urinveier: Nefropati, hemoragisk cystitt. Øre: Svekket hørsel. Øvrige: Økt mengde fettvev. **Ukjent:** Blod/lymfe: Erytroplasi, agranulocytose, hemolytisk anemi. **Overdosering/Forgiftning:** Symptomer: Tremor, hodepine, kvalme og brekninger, infeksjoner, urticaria, letargi, økt blodkonsentrasjon av ureanitrogen, forhøyet serumkreatinin og ALAT. **Behandling:** Symptomatisk behandling og andre nødvendige tiltak må igangsettes. Dårlig vannløselighet, høy molekylvekt og sterk binding til røde blodlegemer og plasmaproteiner, indikerer at takrolimus ikke kan fjernes ved dialyse. Toksiske konsentrasjoner kan reduseres ved hemo- eller dialytering. Ved peroral forgiftning kan mageskylling og/eller bruk av aktivt kull være nyttig. **Oppbevaring og holdbarhet:** Holdbar 1 år etter åpning av aluminiumspakningen. Oppbevares i pakningen og på et tørt sted inntil de skal brukes. **Pakninger og priser** (pr. 31.08.2016): **0,5 mg:** 50 stk. (endose blister) kr 567,70. **1 mg:** 50 stk. (endose blister) kr 994,90. **3 mg:** 50 stk. (endose blister) kr 2766,20. **5 mg:** 50 stk. (endose blister) kr 4051,10. **Reseptgruppe:** C. **Refusjonsberettiget bruk:** Profylakse mot reaksjon etter levertransplantasjon. Behandling av reaksjon hos levertransplanterte pasienter som tidligere har fått annen immunsuppressiv behandling. Profylakse mot reaksjon etter nyretransplantasjon. Behandling av reaksjon hos nyretransplanterte pasienter som tidligere har fått annen immunsuppressiv behandling. **Refusjonskode:** **ICPC-51** Organtransplantasjon **ICD Z94** Kont. med h.t., ved status etter transplantert organ og vev **ILCR** nr 136 Refusjon ytes selv om legemiddel skal brukes i mindre enn tre måneder.

Innehaver av markedsføringstillatelse: Astellas Pharma Europe B.V.

Basert på preparatomtale godkjent av Statens Legemiddelverk 06-2015.

Full preparatomtale kan rekvireres hos Astellas Pharma.

30% LOWER TOTAL DAILY DOSE*^{1,2}

STEADIER BLOOD LEVELS*^{1,2}

ONCE-DAILY FORMULATION



Envarsus[®]

(tacrolimus prolonged-release tablets)

Special warnings and precautions for use

Medication errors, including inadvertent, unintentional or unsupervised substitution of immediate- or prolonged-release tacrolimus formulations, have been observed with tacrolimus.

*Compared to Prograf and Advagraf

References: **1.** Envarsus SmPC, updated 2015-08-20. **2.** Gaber AO, et al. Transplantation. 2013;27;96(2):191-7.



Chiesi Pharma AB, +46 8 753 35 20

Envarsus <Chiesi Farmaceutici>

Immunsuppressivt middel, kalsineurinhemmer.

ATC-nr.: L04A D02

DEPOTTABLETTER 0,75 mg, 1 mg og 4 mg: Hver depottablett inneholder: Takrolimus (som monohydrat) 0,75 mg, resp. 1 mg og 4 mg, laktosemonohydrat 41,7 mg, resp. 41,7 mg og 104 mg, hjelpestoffer. Reseptgruppe C. Reseptbelagt preparat. Kan forskrives på blå resept. **Indikasjoner:** Profylakse mot avstøtning av transplantat hos voksne som har fått nyre- eller leverallograft. Behandling ved avstøtning av allograft ved behandlingsresistens mot andre immunsuppressive legemidler hos voksne. **Dosering:** Behandling krever nøye overvåking utført av kvalifisert personell med nødvendig utstyr. Skal kun forskrives, og endringer i oppstartet immunsuppressiv behandling kun foretas, av leger med erfaring med immunsuppressiv behandling og behandling av transplantasjonspasienter. Overgang mellom vanlig formulering og depotformulering av takrolimus er risikabelt. Dette kan gi avstøtning av transplantat eller økt forekomst av bivirkninger, inkl. under- eller overimmunosuppresjon. Pasienten bør behandles med samme takrolimusformulering og doseringsregime. Envarsus kan ikke erstattes av andre takrolimuslegemidler (kapsler eller depotkapsler) i samme dose-for-dose-forhold. Endringer i formulering eller regime må bare skje under tett oppfølging av en spesialist innen transplantasjon. Etter overgang til annen formulering, må terapeutisk overvåking gjennomføres og doseringsjusteringer foretas, slik at takrolimusnivået opprettholdes. Anbefalte startdoser er kun veiledende. Preparatet administreres rutinemessig sammen med andre immunsuppressive midler i den innledende postoperative fasen. Dosen kan variere avhengig av hvilket immunsuppressivt regime som er valgt. Dosering skal hovedsakelig være basert på klinisk vurdering av avstøtning og toleranse hos den enkelte pasient, understøttet av blodnivåkontroller, se Terapeutisk legemiddelovervåking. Ved åpenbare kliniske tegn på avstøtning, må det vurderes å endre det immunsuppressive regimet. For å hindre avstøtning av transplantat, må immunsuppresjonen opprettholdes. Begrensninger på varigheten av den orale terapien kan derfor ikke settes. Envarsusdoser reduseres vanligvis i perioden etter transplantasjon. Endringer hos pasienten etter transplantasjon kan endre farmakokinetikken til takrolimus og gjøre det nødvendig å justere dosen ytterligere. **Profylakse mot avstøtning av nyretransplantat:** Bør starte med 0,17 mg/kg/dag 1 gang daglig, om morgenen. Administrering bør starte innen 24 timer etter avsluttet kirurgi. **Profylakse mot avstøtning av levertransplantat:** Bør starte med 0,11-0,13 mg/kg/dag 1 gang daglig, om morgenen. Administrering bør starte innen 24 timer etter avsluttet kirurgi. **Transplantasjonspasienter som tidligere har brukt andre preparater med takrolimus:** Ved overgang til Envarsus 1 gang daglig, bør forholdet være 1:0,7 (mg:mg) total daglig dose. Vedlikeholdsdosen av Envarsus bør derfor være 30% mindre enn tidligere takrolimusdose. Ved overgang fra takrolimus i vanlige kapsler (f.eks. Prograf, Adoport eller Tacni) eller depotkapsler (f.eks. Advagraf) til Envarsus, bør bunnkonsentrasjonen måles før en ev. overgang og innen 2 uker etter overgangen. Dosejusteringer bør foretas for å sikre at samme systemiske eksponering opprettholdes etter overgangen. Svarte pasienter kan trenge en høyere dose for å oppnå fastsatt bunnkonsentrasjon, se Spesielle pasientgrupper. **Overgang fra ciklosporin til takrolimus:** Forsiktighet må utvises når tidligere ciklosporinpasienter settes på takrolimusbasert behandling. Samtidig administrering av ciklosporin og takrolimus anbefales ikke. Ciklosporinkonsentrasjonen i blod og pasientens kliniske tilstand bør vurderes før overgang. Doseringen bør utsettes ved forhøyet ciklosporinnivå. I praksis har takrolimusbasert behandling blitt innledet 12-24 timer etter ciklosporinseponering. Ciklosporinnivået bør kontrolleres etter overgangen, siden ciklosporinclearance kan påvirkes. **Behandling av allograftavstøtning:** Økte takrolimusdoser, supplerende kortikosteroidterapi samt bruk av korte kurer med mono-/polyklonale antistoffer er brukt for å håndtere avstøtningsepisoder. Ved tegn på toksisitet, slik som alvorlige bivirkninger, kan det være nødvendig å redusere Envarsusdosen. **Behandling av allograftavstøtning etter nyre- eller levertransplantasjon:** Ved overgang fra andre immunsuppressiver til Envarsus, bør behandlingen innledes med den perorale startdosen som anbefales ved profylakse mot avstøtning av transplantat for hhv. nyre- og levertransplantasjon. **Terapeutisk legemiddelovervåking:** Dosering bør hovedsakelig være basert på kliniske vurderinger av avstøtning og toleranse hos den enkelte pasient, understøttet av overvåking av bunnkonsentrasjonen av takrolimus i blod, se SPC for ytterligere informasjon. Bunnkonsentrasjoner av takrolimus i blodet bør overvåkes i perioden etter transplantasjon og bør måles rundt 24 timer etter dosering av Envarsus, like før neste dose. Bunn-konsentrasjoner av takrolimus i blodet bør også overvåkes nøye etter overgang fra takrolimuspreparater, dosejusteringer, endringer i det immunsuppressive regimet eller samtidig administrering av forbindelser som kan endre takrolimuskonsentrasjonen i blod. Hypigheten av blodnivåmålingene bør baseres på klinisk behov. Det kan ta flere dager før ønsket steady state nås etter justering av doseringsregimet for Envarsus. De fleste pasienter kan behandles med godt resultat hvis bunnkonsentrasjonen av takrolimus i blodet holdes <20 ng/ml. Klinisk tilstand må tas i betraktning ved tolkning av blodnivåene. I klinisk praksis har bunnkonsentrasjoner i blod generelt ligget i området 5-20 ng/ml hos nyretransplanterte rett etter transplantasjon og 5-15 ng/ml under påfølgende vedlikeholdsterapi. **Gjent dose:** En gjent dose bør tas så raskt som mulig samme dag. Det bør ikke tas en dobbelt dose neste dag. **Spesielle pasientgrupper:** Nedsatt leverfunksjon: Dosereduksjon ved alvorlig nedsatt leverfunksjon kan være nødvendig. Nedsatt nyrefunksjon: Dosejustering ikke nødvendig. Pga. det nefrotoksiske potensialet til takrolimus anbefales det å overvåke nyrefunksjonen nøye (inkl. gjentatte målinger av serumkreatininkonsentrasjoner, beregning av ClCR og overvåking av urinmengden). Barn og ungdom <13 år: Sikkerhet og effekt er ikke fastslått, ingen tilgjengelige data. Eldre >65 år: Ingen dosejustering nødvendig. Rase: Svarte pasienter kan trenge høyere takrolimusdoser for å oppnå samme bunnkonsentrasjoner som kaukasiere. I kliniske studier ble pasienter som gikk over fra Prograf kapsler 2 ganger daglig til Envarsus 1 gang daglig, satt på Envarsus med 1:0,85 (mg:mg). **Administrering:** Tas oralt 1 gang daglig. Bør tas om morgenen. Tørkemidlet som ligger i foliepakningen skal ikke svelges. Envarsus bør generelt tas uten mat (på tom mage) for å oppnå maks. absorpsjon. Depottabletten skal svelges hel med drikke (helst vann) rett etter at den er tatt ut av blisterpakningen. Samtidig inntak av grapefrukt/grapefruktjuice skal unngås. **Kontraindikasjoner:** Overfølsomhet for innholdsstoffene eller andre makrolider. **Forsiktighetsregler:** Medisineringsfeil, inkl. uaktson, utilsikket eller uønsket utslipp, eller depotformuleringer av takrolimus, er observert, se Dosering. I den første tiden etter transplantasjon bør følgende parametre overvåkes rutinemessig: Blodtrykk, EKG, neurologisk og visuelt status, fastende blodglukosenivåer, elektrolytter (særlig kalium), lever- og nyrefunksjonstester, hematologiske parametre, koagulasjonsverdier og plasmaproteinmålinger. Hvis det observeres klinisk relevante endringer, bør en justering av det immunsuppressive regimet vurderes. Gastrointestinale sykdommer: Gastrointestinal perforasjon er rapportert og kan føre til livstruende eller alvorlige tilstander; adekvat behandling må vurderes umiddelbart ved mistenkelige symptomer eller tegn. Ekstra overvåking av takrolimuskonsentrasjonen i blod anbefales i perioder med diaré. Hjertesykdommer: Ventrikkelhypertrofi eller hypertrofisk septum, rapportert som kardiomyopati, er observert. De fleste tilfellene er reversible, og har forekommet ved bunnkonsentrasjoner av takrolimus i blodet som er mye høyere enn anbefalte maks. nivåer. Andre faktorer som ser ut til å øke risikoen omfatter eksisterende hjertesykdom, bruk av kortikosteroider, hypertensjon, nedsatt nyre- eller leverfunksjon, infeksjoner, væskeansamling og ødem. Høyriskopasienter som får kraftig immunsuppressiv behandling bør derfor overvåkes, vha. ekkokardiografi eller EKG før og etter transplantasjon (f.eks. innledende etter 3 måneder og deretter etter 9-12 måneder). Hvis unormale tilstander utvikles, bør det vurderes å redusere dosen av Envarsus eller bytte til et annet immunsuppressivt middel. Takrolimus kan forlenge QT-intervallet. Forsiktighet må utvises hos pasienter med diagnostisert eller mistenkt medfødt lang QT-tid-syndrom. Lymfoproliferative sykdommer og maligniteter: Det er rapportert at pasienter behandlet med takrolimus utvikler Epstein-Barr-virus (EBV)-assosiert lymfoproliferativ sykdom. En kombinasjon av immunsuppressive midler, som samtidig behandling med antilymfocytantistoffer, øker risikoen for EBV-assosiert lymfoproliferativ sykdom. Det er rapportert at EBV-viruskapsidantigen (VCA)-negative pasienter har økt risiko for å utvikle lymfoproliferativ sykdom. I denne pasientgruppen bør derfor EBV-VCA-serologi fastslås før behandlingsstart med Envarsus. Under behandling anbefales nøye overvåking ved bruk av EBV-PCR. Positiv EBV-PCR kan vedvare i flere måneder og er i seg selv ikke en indikasjon på lymfoproliferativ sykdom eller lymfom. Eksponering for sollys og UV-stråling bør begrenses vha. beskyttende klær og solkrem med høy beskyttelsesfaktor. Dette pga. potensiell risiko for maligne endringer i huden. Pasienter som behandles med immunsuppressive midler, inkl. Envarsus, har økt risiko for opportunistiske infeksjoner (bakterie-, protozo-, sopp- og virus-). Blant disse tilstandene er BKV-assosiert nefropati og JCV-assosiert progressiv multifokal leukoencefalopati (PML). Disse infeksjonene er ofte forbundet med en høy total immunsuppressiv belastning og kan gi alvorlige eller livstruende tilstander, som bør vurderes i differensialdiagnosen hos immunosupprimerte pasienter med forverret nyrefunksjon eller neurologiske symptomer. Posterior reversibelt encefalopatisyndrom (PRES) er rapportert. Radiologisk undersøkelse (f.eks. MR) bør gjennomføres ved symptomer som indikerer PRES, slik som hodepine, endret mental status, krampes og synsforstyrrelser. Ved PRES-diagnose anbefales tilstrekkelig kontroll av blodtrykk og krampes, samt umiddelbar seponering av takrolimus. De fleste pasienter restitueres fullstendig etter nødvendige tiltak. Aplasi av røde blodceller (PRCA): Tilfeller av PRCA er rapportert. Samtlige pasienter rapporterte risikofaktorer for PRCA, slik som parvovirus B19-infeksjon, underliggende sykdom eller samtidig bruk av legemidler assosiert med PRCA. Spesielle pasientgrupper: Begrenset erfaring hos ikke-kausiske pasienter og pasienter med forhøyet immunologisk risiko (f.eks. retransplan-

tasjon, påviste panelreaktive antistoffer, PRA). Hjelpestoffer: Inneholder laktose og bør ikke brukes ved galaktoseintoleranse, lapp-laktasemangel eller glukose-galaktosemalabsorpsjon. **Interaksjoner:** For utfyllende informasjon om relevante interaksjoner, bruk interaksjonsanalyse. Takrolimus metaboliseres av CYP3A4. Samtidig bruk av forbindelser som er kjent for å hemme eller inducere CYP3A4, kan påvirke metabolismen. Det anbefales sterkt å overvåke takrolimusnivået i blodet, samt nyrefunksjon og bivirkninger grundig, ved samtidig bruk av legemidler som kan påvirke CYP3A4-metabolismen, og å avbryte eller justere takrolimusdosen ved behov. Naturlegemidler som inneholder johannesurt (prikkerikum) bør unngås pga. risikoen for redusert blodkonsentrasjon og redusert terapeutisk effekt av takrolimus. Samtidig bruk av ciklosporin og takrolimus anbefales ikke og bør unngås, og forsiktighet må utvises ved administrering av takrolimus til pasienter som tidligere har fått ciklosporin. Høyt kaliuminntak og kaliumsparende diuretika bør unngås. Visse kombinasjoner av takrolimus og forbindelser med kjente nefrotoksiske eller nevrotoksiske effekter, kan øke risikoen for disse effektene. Immunsuppressive midler kan påvirke responsen på vaksinasjon, og vaksinasjon under behandling med takrolimus kan være mindre effektiv. Bruk av levende, svekkede vaksiner bør unngås. CYP3A4-hemmere som kan øke blodkonsentrasjonen av takrolimus og som kan gjøre det nødvendig med en dosejustering av takrolimus hos nesten alle pasienter: Ketokonazol, flukonazol, itraconazol og vorikonazol, erytromycin, hiv-proteasehemmere eller HCV-proteasehemmere. Andre legemidler som øker blodkonsentrasjonen av takrolimus: Klotrimazol, klaritromycin, josamycin, nifedipin, nikardipin, diltiazem, verapamil, amiodaron, danazol, etinyloestradiol, omeprazol og nefazodon. Legemidler vist å være potensielle hemmere av takrolimusmetabolismen in vitro: Bromokriptin, kortison, dapson, ergotamin, gestodene, lidokain, mefenytin, mikonazol, midazolam, nilvadipin, noretindron, kinidin, tamoksifen, (triacytyle)olean-domycin, lansoprazol og ciklosporin. Grapefruktjuice øker blodkonsentrasjonen av takrolimus og bør unngås. Andre legemidler som potensielt gir økt takrolimuskonsentrasjon: Takrolimus bindes i høy grad til plasmaproteiner. Mulige interaksjoner med andre virkestoff med høy affinitet til plasmaproteiner bør vurderes (NSAID, orale antikoagulantia, orale antiidiabetika). Andre potensielle interaksjoner som kan gi systemisk takrolimuseksponering omfatter prokinetiske midler, cimetidin og magnesium-aluminiumhydroksid. CYP3A4-induktorer som kan gi redusert takrolimus-konsentrasjon i blod: Fenobarbital og vedlikeholdsdoser av kortikosteroider reduserer takrolimusnivået i blod. Høye doser av prednison eller metylprednison for behandling av akutt avstøtning har potensiale til å øke eller redusere takrolimusnivået i blod. Karbamazepin, metamazol og isoniazid har potensiale til å redusere takrolimuskonsentrasjonen. Effekt av takrolimus på metabolismen av andre legemidler: Takrolimus har vist seg å øke blodnivået av fenytoin. Siden takrolimus kan redusere clearance av steroidbaserte prevensjonsmidler og føre til økt hormoneksponering, må det utvises særlig forsiktighet ved valg av prevensjonsmidler. Dyrestudier har vist at takrolimus kan redusere clearance og øke halveringstiden for pentobarbital og antipylin. Andre interaksjoner som gir kliniske skadelige effekter: Samtidig bruk av legemidler med nefrotoksiske eller nevrotoksiske effekter kan forsterke disse. Økt nefrotoksitet er observert ved samtidig bruk amfetocerin B og ibuprofen. Takrolimusbehandling er assosiert med hyperkalemi eller kan øke eksisterende hyperkalemi; høyt kaliuminntak eller natriumsparende diuretika bør unngås. Immunsuppressiver kan påvirke responsen på vaksinasjon, og vaksinasjon under takrolimusbehandling kan være mindre effektiv. Bruk av levende, svekkede vaksiner bør unngås. **Graviditet, amming og fertilitet:** Graviditet: Takrolimus krysser placenten. Det er rapportert om tilfeller av spontanabort. Ingen andre relevante epidemiologiske data er tilgjengelige i dag. Takrolimusbehandling kan vurderes hos gravide når det ikke finnes noe sikrere alternativ, og når antatte fordeler tiderferdigjigg mulig risiko for fosteret. Ved eksponering in utero, anbefales det å overvåke den nyfødte mht. mulige bivirkninger av takrolimus (særlig effekter på nyrene). Risiko for prematur fødsel (<37 uker). Risiko for hyperkalemi som den nyfødte som imidlertid normaliseres spontant. Hos rotter og kaniner forårsaket takrolimus embryoføtal toksisitet ved doser som viste maternal toksisitet. Amming: Går over i morsmelk. Siden skadelige effekter på den nyfødte ikke kan utelukkes, bør ikke kvinner amme under behandling. Fertilitet: Negativ effekt på fertilitet hos hanner i form av redusert spermantall og -motilitet er sett hos rotter. **Bivirkninger:** Svært vanlige (≥1/10): Gastrointestinale: Diaré, kvalme. Hjerte/kar: Hypertensjon. Lever/galle: Unormale leverfunksjonstester. Neurologiske: Hodepine, skjelving. Nyre/urinveier: Nedsatt nyrefunksjon. Psykiske: Insomni. Stoffskifte/ernæring: Diabetes mellitus, hyperglykemiske tilstander, hyperkalemi. Vanlige (≥1/100 til <1/10): Blod/lymf: Anemi, trombocytopeni, leukopeni, unormalt antall røde blodceller, leukocytose. Gastrointestinale: Gastrointestinale tegn og symptomer, oppkast, gastrointestinale og abdominale smerter, gastrointestinale inflammasjonstilstander, gastrointestinale blødninger, gastrointestinale ulcerasjon og perforasjon, ascites, stomatitt og ulcerasjon, konstipasjon, dyspeptiske tegn og symptomer, flatulens, oppblåsthet og utspiling, løs avføring. Hjerte/kar: Iskemiske kransarteriellidelser, takykardi, tromboemboliske og iskemiske hendelser, vaskulære hypotensive forstyrrelser, blødning, perifere vaskulære forstyrrelser. Hud: Utslett, pruritus, alopeci, akne, økt svetting. Lever/galle: Sykdommer i gallegangene, hepatocellulær skade og hepatitt, kolestase og gulsott. Luftveier: Parenkymal lungesykdom, dyspné, pleuraeffusjon, hoste, faryngitt, nesetetthet og inflammasjoner. Muskel-skjelettsystemet: Artralgi, ryggsmerte, muskelkramper, smerter i ekstremiteter. Neurologiske: Neurologiske sykdommer, krampes, forstyrrelser i bevisstheten, perifere neuropatier, svimmelhet, prestesier og dysestesier, svekket skriveevne. Nyre/urinveier: Nyrsvikt, akutt nyrsvikt, toksisk nefropati, nyretubulær nekrose, unormal urinveisfunksjon, oliguri, blåre og urinrørssymptomer. Psykiske: Forvirring og desorientering, depresjon, angstsymptomer, hallusinasjon, mentale forstyrrelser, nedstemthet, humørlidelser og forstyrrelser, mareritt. Stoffskifte/ernæring: Anoreksi, metabolsk acidose, andre elektrolyttavvik, hyponatremi, væskeansamling, hyperurikemi, hypomagnesemi, hypokalemi, hypokalsemi, nedsatt appetitt, hyperkolesterolemi, hyperlipidemi, hypertriglyseridemi, hypofosfatemi. Øre: Tinnitus. Øye: Øyesykdommer, tåkesyn, fotofobi. Øvrige: Febersykdommer, smerter og ubehag, asteniske plager, ødem, forstyrret opplevelse av kroppstemperatur, økt alkalisk fosfatase i blodet, vektøkning, primær graftydsfunksjon. Mindre vanlige (≥1/1000 til <1/100): Blod/lymf: Koagulopati, pancytopeni, nøytropeni, unormale koagulasjons- og blødningsanalyser. Gastrointestinale: Akutt og kronisk pankreatitt, peritonitt, økt blodamylase, paralytisk ileus, gastroøsofagal refluks, svekket tarmsmotning. Hjerte/kar: Hjertesvikt, ventrikkelar-rytmi og hjertesstans, supraventrikulær arytmi, kardiomyopati, unormale EKG-tester, ventrikkelhypertrofi, palpitasjoner, unormale hjerterytme- og pulstester, dyp venetrombose, sjokk, infarkt. Hud: Dermittitt, fotosensitivitet. Kjønn-organer/bryst: Dysmenoré og uterin blødning. Luftveier: Respirasjonssvikt, sykdom i luftveiene, astma. Muskel-skjelettsystemet: Leddplager. Neurologiske: Encefalopati, blødninger i CNS og cerebrovaskulære hendelser, koma, tale- og språkproblemer, paralyse og parese, amnesi. Nyre/urinveier: Hemolytisk-uremisk syndrom, anuri. Psykiske: Psykotiske lidelser. Stoffskifte/ernæring: Dehydrering, hypoglykemi, hypoproteinemi, hyperfosfatemi. Øre: Hypoacusis. Øye: Katarakt. Øvrige: Vekttap, influensalignende sykdom, økt laktatdehydrogenase i blodet, nervøsitet, unormal følelse, multiorgansvikt, tetthet i brystet, overfølsomhet for temperatur. Sjeldne (≥1/10 000 til <1/1000): Blod/lymf: Trombotisk trombocytopenisk purpura, hypoprotrombinemi. Endokrine: Hirsutisme. Gastrointestinale: Pankreatisk pseudocyste, subileus. Hjerte/kar: Perikardial effusjon. Hud: Toksik epidermal nekrolyse (Lyells syndrom). Lever/galle: Veneokklusiv leversykdom, hepatisk arterietrombose. Luftveier: Akutt respiratorisk stressyndrom. Nyre/urinveier: Hypertonie. Øre: Nevrosensorisk døvhet. Øye: Blindhet. Øvrige: Fall, ukue, stramhet i brystet, nedsatt mobilitet, tørste. Svært sjeldne (<1/10 000), ukjent: Hjerte/kar: Unormalt ekkokardiogram. Hud: Stevens-Johnsons syndrom. Neurologiske: Myasteni. Nyre/urinveier: Nefropati, cystittblødning. Øre: Nedsatt hørsel. Øvrige: Økt fettvev. **Overdosering/Forgiftning:** Begrenset erfaring med overdosering. Flere tilfeller av utilsikket overdose er rapportert. Symptomer: Skjelving, hodepine, kvalme og oppkast, infeksjoner, urticaria, letargi og økt konsentrasjon av ureanitrogen i blodet, serumkreatinin og ALAT. Behandling: Generelle støttetiltak og symptomatisk behandling. Det antas at takrolimus ikke fjernes ved dialyse. Hos enkelte pasienter med svært høye plasmanivåer, har hemofiltrering eller hemodiafiltrering vært effektivt for å redusere toksiske konsentrasjoner. Ved oral forgiftning kan mageskylning og/eller bruk av adsorpsjonsmidler (som aktivt kull) være nyttig rett etter inntak. Se Giftinformasjonens anbefalinger L04A D02. Oppbevaring og holdbarhet: Oppbevares ved høyt 25°C og i den originale aluminiumsemballasjen for å beskytte mot lys. Holdbarhet etter åpning av aluminiumsemballasjen: 45 dager. **Pakninger og priser: 0,75 mg:** 90 stk. 1 (blister) kr 1862,80. **1 mg:** 90 stk. 1 (blister) kr 2205,40. **4 mg:** 30 stk. 1 (blister) kr 2670,40. **Refusjon: 'L04A D02 1 Takrolimus** Refusjonsberettiget bruk: Profylakse mot reaksjon etter levertransplantasjon. Behandling av reaksjon hos levertransplanterte pasienter som tidligere har fått annen immunosuppressiv behandling. Profylakse mot reaksjon etter nyretransplantasjon. Behandling av reaksjon hos nyretransplanterte pasienter som tidligere har fått annen immunosuppressiv behandling.

Refusjonskode:

ICPC	Vilkår nr	ICD	Vilkår nr
-51 Organtransplantasjon	136	Z94 Status etter transplantert organ og vev	136

Vilkår: (136) Refusjon ytes selv om legemidlet skal brukes i mindre enn tre måneder. **Sist endret:** 2015-08-20

Innhold

Redaktørens spalte	3
Formannsnytt	4
Renal denervering – aktuell behandling ved terapiresistent hypertensjon og insulinresistens Marit Dahl Solbu.....	5
Estimert GFR påvirkes av inflammasjonsmarkører uavhengig av målt GFR Jørgen Schei.....	10
HIV-assosiert Nefropati (HIVAN) Ayana Teshale Birhane.....	12
Akutt nyresvikt (AKI) og kronisk nyresvikt (CKD) relatert til antiretroviral HIV behandling Karl Marius Brobak.....	15
Abdominal fedme er assosiert med renal hyperfiltrasjon blant ikke-diabetikere Vidar T. N. Stefansson.....	20
Ny spesialistutdanning – til glede eller besvær? Ulla Dorte Mathisen.....	23
The Renal Iohexol-clearance Survey Follow-Up Study (RENIS-FU): A longitudinal study of age-related loss of kidney function Bjørn Odvar Eriksen.....	26

Redaktørens spalte

Velkommen til en noe forsinket høstutgave av Nefrologisk Forum! Det er miljøet i Tromsø som har bidratt med faglige innlegg. Artiklene gjenspeiler den mangfoldige virksomheten som drives i Tromsø.

Marit Dahl Solbu har skrevet en artikkel om studiene de har utført når det gjelder renal denervering hos pasienter med terapieresistent hypertensjon. Kateterbasert renal denervering har ikke vist seg å være så effektivt som man hadde håpet på. Utstyr med annen type teknikk er i rask utvikling, og det er mulig disse invasive teknikkene vil få en plass i behandlingen av sann terapieresistent hypertensjon i fremtiden.

Stipendiat Jørgen Schei skriver om påvirkningen av inflammasjonsmarkører på estimert GFR, uavhengig av målt GFR.

Det er 2 artikler relatert til nyresvikt og HIV. Ayana Teshale Birhane skriver om HIV assosiert nefropati. Den andre artikkelen tar utgangspunkt i en kasusitikk og omhandler

nyresvikt relatert til antiretroviral HIV behandling. I dette nummeret kan vi også lese en artikkel om assosiasjonen mellom abdominal fedme og renal hyperfiltrasjon.

Spesialistutdanningen gjennomgår store omveltninger. Ulla Dorte Mathisen er medlem av spesialitetskomiteen i nyresykdommer og i styret i Overlegeforeningen. Hun skriver en artikkel om utformingen av den nye spesialistutdanningen.

Bjørn Odvar Eriksen skriver om pågående studier der de blant annet ser på tap av nyrefunksjon med økende alder ved å måle iohexol-clearance. Noen av studiene er publisert, og noen kommer.

På årsmøte nylig ble det drøftet å legge om på de redaksjonelle linjene når det gjelder Nefrologisk Forum. Det vil bli sendt ut mer informasjon om dette på et senere tidspunkt.

Til slutt vil jeg ønske alle en god jul og et godt nyttår!

Redaksjonen er avsluttet 01/12-16

Redaktør: Elisabeth Hagelsteen Kvien, Sørlandet Sykehus
Arendal e-post: elisabeth.hagelsten.kvien@sshf.no

I redaksjonen: Egil Hagen, Lars Westlie og Bjørn Egil Vikse

Formannsnytt

Kjære medlemmer

I skrivende stund er kvalitetsdag, årsmøte og samarbeidsmøte nylig arrangert. Foreningens medlemmer holder utvilsomt et høyt faglig nivå. Det er all grunn til å berømme kurskomiteen og miljøet på Rikshospitalet for utmerket arbeid med det faglige programmet.

Årsmøtet ble avholdt på rekordtid. Det ble en del diskusjon omkring registerdata og ikke minst hvilke parametere det er fornuftig å gå ut med offentlig. Det skal i mars 2017 for første gang arrangeres en Europeisk eksamen i nefrologi. Det foregår i England og er basert på den Engelske eksamen. NNF har sagt seg villig til å dekke utgifter for to yngre medlemmer og vi håper at vi får søkere. Bestått eksamen vil et internasjonalt sertifikat. Hvilken betydning det vil få er vanskelig å si, men det vil sannsynligvis få betydning for jobbsøknader i alle fall internasjonalt. Det kan også bli et skritt på vei til standardisering av nefrologiutdannelsen.

ERA-EDTA har dannet noe de kaller ERA-EDTA Activation Committee. Dette består av grupper av land som er dårlig representert sentralt i organisasjonen. Hensikten er å bedre samarbeidet landene i mellom og kommunikasjon og samarbeid med ERA-EDTA sentralt. Vår gruppe består av: Russland, Georgia, Finland, Norge, Slovakia, Slovenia, Estland, Latvia og Litauen. NNFs representant er Bartłomiej J Witczak.

Bård Waldum informerte om arbeidet med ny spesialitetsstruktur. Spesialitetskomiteen har lagt ned et stort arbeid for å utarbeide forslag til læringsmål. Dette har blitt et omfattende og detaljert dokument som dekker vårt fag godt. Det blir nå spennende å følge med på den videre utviklingen. Det er vanskelig å

forstå hvordan myndighetene og helseforetakene skal klare å legge til rette for at den nye spesialistutdanningen skal kunne gjennomføres i praksis uten at vesentlige resurser må tilføres. Tidsaspektet for utdanningen virker også urealistisk. Det blir også en konflikt med etableringen av faste LIS-stillinger.

Styret har som tidligere meddelt søkt om å arrangere ERA-EDTA møte i Oslo i 2021, 2022 eller 2023. Vi har fått meget god og gratis hjelp av Visit Oslo i utarbeidelsen av søknaden. Tilbakemeldingen så langt er at vi ikke er aktuelle for årene 2021 og 2022. Avgjørelsen for året 2023 er ikke tatt så vi får vente i spenning.

Styret jobber også med å planlegge vårmøte i 2018. Vi håper i løpet av kort å få avgjort tid og sted. Nordiske Nyredager i Malmø arrangeres 20-23 september med et forkurs 19-20 september. Jeg oppfordrer dere til å melde dere på.

Da gjenstår det å ønske dere alle en God Jul og et Godt Nytt År og takke alle for innsatsen i år.

Beste hilsener

Egil Hagen

Renal denervering – aktuell behandling ved terapieresistent hypertensjon og insulinresistens?

Marit Dahl Solbu (seksjonsoverlege, Nyreseksjonen UNN)

Hypertensjon topper Verdens helseorganisasjons liste over dødsårsaker; i 2010 ble hele 9.4 millioner dødsfall i verden tilskrevet ubehandlet eller suboptimalt behandlet hypertensjon [1]. Forekomsten av behandlingsresistent hypertensjon, (definert som blodtrykk >140/90 mm Hg tross behandling med minst tre ulike klasser blodtrykkssenkende medikamenter i adekvat dose, inkludert ett diuretikum) er omdiskutert. Prevalenstall på mellom 8 og 15% av alle hypertonikere [2, 3] har vært publisert som sannsynlige anslag, mens enkelte mener det reelle tallet er mye lavere [4].

Overaktivitet i det sympatiske nervesystemet er en sentral mekanisme i patogenesen ved utvikling av hypertensjon. Nyrene spiller en viktig rolle for blodtryksreguleringen over tid, og både reninproduksjon og saltekskresjon reguleres av det sympatiske nervesystemet [5, 6]. I tillegg er nyrearteriene rikt forsynt med afferente sympatiske nervebaner som stimulerer autonome reguleringsentra i sentralnervesystemet og på den måten bidrar til å regulere aktiviteten i hele det sympatiske nervesystemet [7].

Mer enn halvparten av pasientene med essensiell hypertensjon har samtidig insulinresistens [8]. Sympatisk overaktivitet er enda høyere hos disse pasientene enn hos dem som kun har hypertensjon. Man antar at

sympatisk aktivitet bidrar til å indusere insulinresistens og hyperinsulinemi, som igjen stimulerer det sympatiske nervesystemet og dermed igangsetter og vedlikeholder en ond sirkel hos personer med metabolsk syndrom [9, 10].

I mangel av farmakologiske behandlingalternativer ved hypertensjon ble radikal sympatektomi benyttet for å behandle malign hypertensjon i perioden fra 1930-tallet til slutten av i 1950-årene. Metoden var effektiv, men pasientene som gjennomgikk behandlingen kunne utvikle betydelige plager forårsaket av ortostatisk hypotensjon [11, 12]. Det at metoden var virksom, var likevel et indisium på at hemming av det sympatiske nervesystemet er en farbar vei å gå for å redusere blodtrykket ved hypertensjon. De påfølgende 40-50 årene overtok blodtrykksmedikamentene, men erkjennelsen av at enkelte pasienter synes å være behandlingsresistente selv mot en kombinasjon av mange ulike medikamentklasser bidro til at andre teknikker er blitt utviklet og utprøvd de siste årene. Blant disse teknikkene er det hittil først og fremst kateterbasert renal denervering (RDN) som har fått gjennomslag, en teknikk der radiofrekvensenergi leveres fra et kateter plassert i nyrearterien. Behandlingen gis bilateralt i samme seanse [13].

I 2009 ble Symplicity-HTN-1-studien publisert som en proof-of concept-studie for kateterbasert renal sympatisk denervering (RDN) [14]. Studien var ikke-randomisert, men allerede året etter publiserte samme gruppe Symplicity-HTN-2 studien, der 106 pasienter med antatt behandlingsresistent hypertensjon ble randomisert til RDN eller standard medikamentell behandling [15]. I begge studiene fikk man et imponerende fall i blodtrykk målt på kontor hos pasientene som ble behandlet med RDN, og en behandlingsoptimisme vokste raskt fram.

I et utvalg pasienter inkludert i Symplicity-HTN-2-studien ble en rekke metabolske målinger gjort ved baseline og etter tre måneder. Hos de pasientene som gjennomgikk RDN, ble det påvist statistisk og klinisk signifikante fall i fastende glukose og insulin, to-timers glukose målt ved standard glukosebelastning og flere indekser, basert på fastende glukose og insulin, som gir indirekte mål på insulinfølsomhet [16].

I deler av Europa ble behandling med RDN i årene etter Symplicity-HTN-1 og -2 tilbudt til et stort antall pasienter. Utvelgelsen av disse pasientene var nok til dels lite standardisert og oppfølgingen ikke-optimal, og i litteraturen ble behovet for gode forskningsprotokoller stadig gjentatt [17].

RDN-forskningen i Tromsø

Ved Nyremedisinsk seksjon på Universitetssykehuset i Nord-Norge ble interessen for å forsøke RDN ble vekket, dels som følge av erkjennelsen av å mangle et behandlingstilbud til de mest terapiresistente hypertenikerne, dels fordi en invasiv kardiolog

hadde lært seg metoden. I tillegg var det åpenbart at disse terapiresistente pasientene vanligvis hadde andre risikofaktorer, som insulinresistens og nyreskade. I vår (befolkningsmessig) lille region er pasientgrunnet ofte for lite til at større kliniske studier lar seg gjennomføre, og vi fant det ikke mulig å igangsette en randomisert kontrollert studie med tilstrekkelig styrke til å studere kliniske endepunkter. Imidlertid har vårt forskningsmiljø omfattende kompetanse på 1) måling av insulinfølsomhet med clamp-metodikk, som er gullstandard for måling av insulinfølsomhet [18, 19] og 2) måling av glomerulær filtrasjonsrate (GFR) ved hjelp av iohexol clearance. Siden tidligere studier hadde målt effekten av RDN på insulinfølsomhet kun med indirekte metoder [16], fant vi at vårt bidrag til RDN-forskningen først og fremst måtte bli å studere endring i insulinfølsomhet målt med gullstandard-metode. Samtidig ønsket vi å måle flere markører på nyrefunksjon og lavgradig nyreskade. I perioden 2014 til 2016 ble studien ReShape CV-Risk gjennomført. Tjue fem voksne pasienter med behandlingsresistent hypertensjon ble inkludert og behandlet med RDN. Vi valgte en strengere definisjon av terapiresistens enn vanlig; pasientene måtte ha forskrevet en kombinasjon av minst fire klasser antihypertensive medikamenter inkludert ett diuretikum. I tillegg til å ha et blodtrykk målt på kontor på minst 140 mm Hg systolisk og/eller 90 mm Hg, skulle gjennomsnittlig systolisk blodtrykk ved 24-timers ambulatorisk måling, etter bevitnet medikamentinntak, ikke overstige 135 mm Hg. Pasienter med diabetes eller estimert GFR <45 ml/min/1.73 m² ble ekskludert. Alle pasientene gjennomgikk omfattende undersøkelser før RDN samt 6 og 24 måneder etter behandlingen. I tillegg til en utvidet peroral glukosebelastning med blodprøvetaking seks ganger i løpet av to timer, ble alle pasientene på separat dag

undersøkt med to-steps hyperinsulinemisk-euglykemisk clamp med glukose-tracer. Ved denne undersøkelsen infunderes først en primer-dose med glukose-tracer over 2 ½ time slik at basal glukose-turnover kan måles. Deretter starter selve clamp-undersøkelsen. I det første steppet gis insulininfusjon i relativt lav dose, primært for å teste leverens insulinfølsomhet, mens perifer insulinfølsomhet testes når insulindosen økes i det neste steppet. Hvert step pågår i 2 timer, og glukosenivået i blodet holdes konstant på 5 mmol/L ved hjelp av en traceranriket glukoseinfusjon, og ved at nivået sjekkes hvert 5. minutt. Siste 40 min i hvert step anses glukoseomsetningen å være i "steady state", og målinger av glukose-infusjonshastighet og insulin-konsentrasjon i denne perioden benyttes til kalkulere bl.a. insulin sensitivitets-index. Resultatene fra studien ble publisert i Diabetes sommeren 2016, og de viktigste resultatene gjengis her [20]:

To av pasientene ble ekskludert fra analysene grunnet tekniske problemer med clamp-proseduren. Blant de 23 inkluderte pasientene var det 5 kvinner. Gjennomsnittlig alder var 53 ±8 år, og kroppsmassindex var 32 ±5 kg/m². Atten pasienter oppfylte kriteriene for metabolsk syndrom. Det var ingen signifikant endring i vekt og kroppsmasseindex de første 6 månedene. I samme periode falt gjennomsnittlig systolisk blodtrykk målt ved ambulatorisk blodtryksmonitorering fra 154 ±20 mm Hg til 144 ±16 mm Hg (P=0.038) [21]. Imidlertid observerte vi ingen bedring i indexer målt ved peroral glukosebelastning, og heller ingen signifikant endring i glukose infusjonshastighet, insulin sensitivitetsindex eller glukoseopptak målt ved clamp-teknikk. Endogen glukosefrigjøring falt i mindre grad 6 måneder etter RDN enn før behandlingen; tallet var signifikant og kan antyde en liten forverring av hepatisk insulinfølsomhet. I

motsetning til den forbedrede insulinfølsomheten påvist ved bruk av indirekte indexer i Symplicity-HTN-2-studien [16], og til tross for at vi observerte signifikant fall i blodtrykk målt ved ambulatorisk blodtryksmonitorering, konkluderer vi altså med at vi ikke kunne finne indiser på at RDN har gunstig effekt på insulinfølsomhet hos pasienter med terapieresistent hypertensjon.

Dataene på endring i nyrefunksjon og endring i markører på nyreskade er ennå ikke ferdig analysert. De første resultatene ble imidlertid presentert på kongressen til Nordic Society of Nephrology i Stavanger i 2015 [22]. Hovedfunnet er at endring i nyrefunksjon de første 6 månedene varierte med metode, fra ikke-signifikant fall i GFR målt som iohexol clearance (82.0 ±20.7 ml/min/1.73 m² - 76.8 ±22.2 ml/min/1.73 m²; P=0.17), via helt uendret verdi ved kreatinin-basert GFR-estimat (85.8 ±18.6 ml/min/1.73 m² - 87.5 ±19.9 ml/min/1.73 m²; P=0.38) til en signifikant stigning i GFR estimert med en kombinasjon av kreatinin og cystatin C (81.4 ±19.7 ml/min/1.73 m² - 87.0 ±22.7 ml/min/1.73 m²; P=0.013). Årsaken til denne diskrepansen er uklar, og det er usikkert om det representerer en gunstig eller ugunstig effekt, eller om det bare er et tilfeldig funn. Hemodynamiske forhold relatert til endring i medikasjon kan ha spilt inn. Kanskje vil data fra toårsoppfølgingen gi et tydeligere bilde.

Mens vi holdt på med ReShape CV-risk-studien, ble Symplicity-HTN-3-studien publisert, en stor (535 pasienter) randomisert, enkelt-blindet, sham-kontrollert studie [23]. I motsetning til i Symplicity-HTN-1 og -2 kunne man i denne studien ikke vise noen effekt av RDN på blodtrykk, denne gangen også målt med ambulatorisk monitorering. Til tross for

at vi på publiseringstidspunktet for Symplicity-HTN-3 i 2014 fremdeles ikke hadde inkludert alle 25 pasientene vi trengte i vår studie, valgte vi, etter å ha diskutert problemstillingen med andre ledende RDN-forskere, å fullføre ReShape CV-risk-studien.

Videre perspektiver

Nyere studier, inkludert vår egen, har altså bidratt til å dempe behandlingsoptimismen som kom med de første RDN-publikasjonene. Imidlertid har diskusjonen etter de negative publikasjonene sannsynligvis hatt stor verdi for videre forskning, både på terapieresistent hypertensjon generelt og på invasive teknikker spesielt. For det første har fokus på definisjonen av terapieresistens og grensene mot "pseudoresistens", hvitfrakkshypertensjon og pasientens etterlevelse blitt skjerpet, ikke minst som følge av Oslo RDN Study [24]. Det er også enighet om at seleksjonskriteriene for hvem som kan tenkes å ha nytte av invasiv behandling ved terapieresistent hypertensjon

(sann behandlingsresistens etter at også medikamenter som aldosteronantagonist og/eller alfablokker har vært forsøkt; relativt lav alder; normal nyrefunksjon) må være strenge og valideres bedre. I tillegg diskuteres selve metodikken og problemet med at man hittil i liten grad direkte har kunnet måle at man faktisk har lyktes med den renale sympatikus-denerveringen. Utstyr med annen type teknikk (radiofrekvensablasjon med nye og forbedrede elektroder, høy-intensiv ekstern ultralyd, kjemisk induert perivaskulær RDN, baroreseptor-aktivering o.a.) er i rask utvikling. Det er sannsynlig at invasive teknikker vil få en liten, men viktig, plass i behandlingen av sann terapieresistent hypertensjon. I tillegg til store randomiserte, kontrollerte og helst blindede studier trengs igjen mindre observasjonsstudier som måler effekten av nye teknikker hos aktuelle pasienter på parametere som insulinfølsomhet og nyrefunksjon/nyreskade. Kanskje vil vårt forskningsmiljø da på nytt komme på banen.

Referanser

1. Lim, S.S., et al., *A comparative risk assessment of burden of disease and injury attributable to 67 risk factors and risk factor clusters in 21 regions, 1990–2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010*. Lancet, 2012. **380**(9859): p. 2224-2260.
2. Calhoun, D.A., et al., *Refractory Hypertension: Determination of Prevalence, Risk Factors and Comorbidities in a Large, Population-Based Cohort*. Hypertension, 2014. **63**(3): p. 451-458.
3. de la Sierra, A., et al., *Clinical Features of 8295 Patients With Resistant Hypertension Classified on the Basis of Ambulatory Blood Pressure Monitoring*. Hypertension, 2011. **57**(5): p. 898-902.
4. Weitzman, D., et al., *Prevalence and factors associated with resistant hypertension in a large health maintenance organization in Israel*. Hypertension, 2014. **64**(3): p. 501-7.
5. Grassi, G., S. Bertoli, and G. Seravalle, *Sympathetic nervous system: role in hypertension and in chronic kidney disease*. Current Opinion in Nephrology and Hypertension, 2012. **21**(1): p. 46-51.
6. Grassi, G., et al., *Marked sympathetic activation and baroreflex dysfunction in true resistant hypertension*. International

- Journal of Cardiology. **177**(3): p. 1020-1025.
7. Campese, V.M. and E. Kogosov, *Renal afferent denervation prevents hypertension in rats with chronic renal failure*. Hypertension, 1995. **25**(4 Pt 2): p. 878-82.
 8. Lima, N.K., et al., *Prevalence of insulin resistance and related risk factors for cardiovascular disease in patients with essential hypertension*. Am J Hypertens, 2009. **22**(1): p. 106-11.
 9. Julius, S., et al., *The interconnection between sympathetics, microcirculation, and insulin resistance in hypertension*. Blood Press, 1992. **1**(1): p. 9-19.
 10. Huggett, R.J., et al., *Impact of Type 2 Diabetes Mellitus on Sympathetic Neural Mechanisms in Hypertension*. Circulation, 2003. **108**(25): p. 3097-3101.
 11. Smithwick, R.H. and J.E. Thompson, *Splanchnicectomy for essential hypertension; results in 1,266 cases*. J Am Med Assoc, 1953. **152**(16): p. 1501-4.
 12. Parkes, W.E., *THORACOLUMBAR SYMPATHECTOMY IN HYPERTENSION*. British Heart Journal, 1958. **20**(2): p. 249-252.
 13. Krum, H., et al., *Device-Based Antihypertensive Therapy*. Therapeutic Modulation of the Autonomic Nervous System, 2011. **123**(2): p. 209-215.
 14. Krum, H., et al., *Catheter-based renal sympathetic denervation for resistant hypertension: a multicentre safety and proof-of-principle cohort study*. Lancet, 2009. **373**(9671): p. 1275-81.
 15. Symplicity, H.T.N.I., et al., *Renal sympathetic denervation in patients with treatment-resistant hypertension (The Symplicity HTN-2 Trial): a randomised controlled trial*. Lancet, 2010. **376**(9756): p. 1903-9.
 16. Mahfoud, F., et al., *Effect of renal sympathetic denervation on glucose metabolism in patients with resistant hypertension: a pilot study*. Circulation, 2011. **123**(18): p. 1940-6.
 17. Savard, S., et al., *Eligibility for renal denervation in patients with resistant hypertension: when enthusiasm meets reality in real-life patients*. J Am Coll Cardiol, 2012. **60**(23): p. 2422-4.
 18. Toft, I., et al., *Microalbuminuria in hypertension is not a determinant of insulin resistance*. Kidney Int, 2002. **61**(4): p. 1445-52.
 19. Gjessing, P.F., et al., *Hyperinsulinemic euglycemic step clamping with tracer glucose infusion and labeled glucose infusate for assessment of acute insulin resistance in pigs*. Am J Physiol Endocrinol Metab, 2010. **298**(6): p. E1305-12.
 20. Miroslawska, A.K., et al., *Renal Denervation for Resistant Hypertension Fails to Improve Insulin Resistance as Assessed by Hyperinsulinemic-Euglycemic Step Clamp*. Diabetes, 2016. **65**(8): p. 2164-2168.
 21. Miroslawska, A., et al., *Renal sympathetic denervation: effect on ambulatory blood pressure and blood pressure variability in patients with treatment-resistant hypertension. The ReShape CV-risk study*. J Hum Hypertens, 2016. **30**(3): p. 153-157.
 22. Solbu, M. Miroslawska, A. Jenssen, T. Steigen, T., *Effects of renal denervation on kidney function and urinary markers in hypertensive patients. The ReShape CV-Risk Study.*, in *Nordic Society of Nephrology*. 2015.
 23. Bhatt, D.L., et al., *A Controlled Trial of Renal Denervation for Resistant Hypertension*. New England Journal of Medicine, 2014. **370**(15): p. 1393-1401.
 24. Fadl Elmula, F.E., et al., *Adjusted drug treatment is superior to renal sympathetic denervation in patients with true treatment-resistant hypertension*. Hypertension, 2014. **63**(5): p. 991-9.

Estimert GFR påvirkes av inflammasjonsmarkører uavhengig av målt GFR

Jørgen Schei (stipendiat)

Estimert glomerulær filtrasjonsrate (eGFR) basert på kreatinin og cystatin C er hyppig brukt ved diagnostisering og behandling av kronisk nyresykdom og i epidemiologiske studier. eGFR under 60 ml/min per 1.73 m² er en uavhengig risikofaktor for endestadium nyresvikt, hjerte-karsykdom og død. Men risikoen er avhengig av om eGFR er estimert på bakgrunn av kreatinin eller cystatin C. Shlipak og kolleger fant økt risiko for hjerte-karsykdom og død med eGFR under 85 ml/min per 1.73 m² basert på cystatin C, men basert på kreatinin var risikoen økt med eGFR under 60 ml/min per 1.73 m² og over 120 ml/min per 1.73 m².¹ Denne forskjellen har ofte blitt forklart med at kreatinin og cystatin C har ulik evne til å estimere «sann» GFR. Men studier har vist at eGFR basert på kreatinin og cystatin C estimerer målt GFR relativt likt både i populasjoner med kronisk nyresykdom og i en generell befolkning.^{2,3} En alternativ forklaring kan være at serumkonsentrasjonene av kreatinin og cystatin C påvirkes av risikofaktorer for hjerte-karsykdom og død som er uavhengig av GFR.

I en nylig publisert studie fra Renal Iohexol Clearance Survey in Tromsø 6 (RENIS-T6) fant vi at fibrinogen, C-reaktivt protein (CRP) og løselig TNF-reseptor type 2 (TNFR2) var assosiert med høyere eGFR basert på kreatinin (CKD-EPI), mens CRP og TNFR2 var assosiert med lavere eGFR basert på cystatin C (CKD-

EPI), sammenliknet med målt GFR (Tabell 1).⁴ Tidligere epidemiologiske studier har vist at høyere serumkonsentrasjoner av fibrinogen, CRP og TNFR2 er uavhengige risikofaktorer for utvikling av hjerte-karsykdom og død,⁵⁻⁸ men i longitudinelle studier med eGFR og endepunkt er disse ikke-tradisjonelle risikofaktorene som regel ikke justert for. Dette kan tyde på at sammenhengen mellom eGFR og risiko for hjerte-karsykdom og død er konfundert av ikke-GFR relaterte risikofaktorer.

Effekten av ikke-GFR relaterte faktorer på eGFR er rapportert tidligere,⁹⁻¹¹ og det er spesielt cystatin C som er knyttet til kardiovaskulære risikofaktorer. Rule og kolleger fant at CRP, hypertensjon og BMI påvirker eGFR basert på cystatin C, mens eGFR basert på kreatinin var kun forbundet med urin-kreatinin, et uttrykk for muskelmasse.¹¹ Dermed konkluderte forfatterne med at eGFR basert på kreatinin assosierer bedre med «sann» GFR i studier med eGFR og endepunkt. Våre resultater indikerer at også kreatinin-basert eGFR påvirkes av kardiovaskulære risikofaktorer, og ikke nødvendigvis reflekterer «sann» GFR bedre enn cystatin C.

Vi fant også at de ikke-GFR relaterte assosiasjonene peker i ulik retning for kreatinin-basert eGFR og cystatin C-basert eGFR.^{4,9,10} Dette kan til dels forklare de ulike risikoene eGFR predikerer i epidemiologiske studier.

Table 1. Generalized estimated equations showing residual associations between risk factor and eGFR after accounting for mGFR^a. RENIS-T6 Study.

Dependent Variable and Risk Factor ^a per SD	Model 1. Adjusted for age, gender and use of ACEi or ARBs			Model 2. Fully adjusted ^c		
	Estimate ^d (ml/min/1.73m ²)	95% CI	P ^b	Estimate ^d (ml/min/1.73m ²)	95% CI	P ^b
eGFRcre						
Fibrinogen	0.92	0.38 to 1.47	0.001	1.19	0.60 to 1.80	<0.001 ^f
sTNFR2	2.44	1.91 to 2.97	<0.001	2.63	2.09 to 3.17	<0.001
Log CRP	0.62	0.06 to 1.18	0.03	0.93	0.33 to 1.54	0.002
eGFRcys						
Fibrinogen	-1.50	-2.10 to -0.90	<0.001	-0.06	-0.68 to 0.55	0.80
sTNFR2	-2.24	-3.03 to -1.45	<0.001	-1.35	-2.09 to -0.60	<0.001
Log CRP	-2.16	-2.76 to -1.57	<0.001	-0.76	-1.38 to -0.14	0.02
eGFRcrecys						
Fibrinogen	-0.48	-0.99 to 0.03	0.06	0.50	-0.05 to 1.04	0.07
sTNFR2	-0.83	-0.47 to -0.19	0.01	-0.25	-0.87 to 0.37	0.40
Log CRP	-1.08	-1.59 to -0.57	<0.001	-0.09	-0.64 to 0.45	0.74

^aGeneralized estimating equations with eGFR and mGFR as stacked dependent variables regressed on each independent variable to compare the difference in eGFR and mGFR regression coefficients.

^bStatistical significance determined by the statistical interaction between each risk factor and eGFR relative to mGFR

^cAdditionally adjusted for body mass index, daily smoking (y/n), diastolic blood pressure, HDL- and LDL cholesterol, triglycerides, having a first-degree relative with MI < 60 years, fasting glucose and albumin-creatinine-ratio.

^dThe difference in eGFR- and mGFR regression coefficients

^eThe overall standard deviation for fibrinogen=0.66, sTNFR2=0.65, and log CRP=0.98

^fThe interaction between fibrinogen and age was significant (p = 0.02). The estimate for the interaction was -0.24 ml/min/1.73m² per year (95% CI -0.44 to -0.04)

Referanser

- Shlipak MG, Matsushita K, Ärnlöv J, et al. Cystatin C versus Creatinine in Determining Risk Based on Kidney Function. *New England Journal of Medicine*. 2013;369(10):932-943.
- Eriksen BO, Mathisen UD, Melsom T, et al. Cystatin C is not a better estimator of GFR than plasma creatinine in the general population. *Kidney international*. Dec 2010;78(12):1305-1311.
- Inker LA, Schmid CH, Tighiouart H, et al. Estimating glomerular filtration rate from serum creatinine and cystatin C. *The New England Journal of Medicine*. Jul 5 2012;367(1):20-29.
- Schei J, Stefansson VT, Mathisen UD, et al. Residual Associations of Inflammatory Markers with eGFR after Accounting for Measured GFR in a Community-Based Cohort without CKD. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN*. Dec 14 2015.
- Danesh J, Wheeler JG, Hirschfield GM, et al. C-reactive protein and other circulating markers of inflammation in the prediction of coronary heart disease. *The New England Journal of Medicine*.

- England journal of medicine*. Apr 1 2004;350(14):1387-1397.
6. Shai I, Schulze MB, Manson JE, et al. A prospective study of soluble tumor necrosis factor-alpha receptor II (sTNF-RII) and risk of coronary heart disease among women with type 2 diabetes. *Diabetes care*. Jun 2005;28(6):1376-1382.
 7. van Holten TC, Waanders LF, de Groot PG, et al. Circulating biomarkers for predicting cardiovascular disease risk; a systematic review and comprehensive overview of meta-analyses. *PloS one*. 2013;8(4):e62080.
 8. Schnabel RB, Yin X, Larson MG, et al. Multiple inflammatory biomarkers in relation to cardiovascular events and mortality in the community. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. Jul 2013;33(7):1728-1733.
 9. Mathisen UD, Melsom T, Ingebretsen OC, et al. Estimated GFR associates with cardiovascular risk factors independently of measured GFR. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*. May 2011;22(5):927-937.
 10. Melsom T, Fuskevåg OM, Mathisen UD, et al. Estimated GFR Is Biased by Non-Traditional Cardiovascular Risk Factors. *American journal of nephrology*. 2015;41(1):7-15.
 11. Rule AD, Bailey KR, Lieske JC, Peyser PA, Turner ST. Estimating the glomerular filtration rate from serum creatinine is better than from cystatin C for evaluating risk factors associated with chronic kidney disease. *Kidney international*. Jun 2013;83(6):1169-1176.

HIV- Assosiert Nefropati (HIVAN)

Ayana Teshale Birhane (LIS)

Introduksjon

Nyreaffeksjon er relativt vanlig ved humant immunsviktvirus (HIV) infeksjon (1,2). Dette kan være på grunn av bedre overlevelse og langsommere sykdom progresjon etter introduksjon av anti-virale terapi som reduserer mortalitet forårsaket av opportunistiske infeksjoner (3). Pasienter med HIV kan utvikle både akutt nyreskade og/eller kronisk nyresykdom (4)

Epidemiologi

Forekomst av akutt nyreskade hos pasienter med HIV er høyere enn pasienter uten HIV infeksjon og dette øker gradvis (5). Risiko for akutt nyreskade ved HIV infeksjon er samme som hos andre befolkninger og inkluderer høy alder, koomorbiditet, diabetes, kronisk nyresykdom og leversykdom med høyere mortalitet både kortsiktig og langsiktig (5). De vanligste årsaker for akutte nyreskade ved HIV

infeksjon er prerenale årsaker og akutt tubulær nekrose (5).

Forekomst av kronisk nyresykdom øker ved HIV infeksjon og risikoen øker ved samtidig hepatitt C infeksjon, lavt Cd4 celler og høy virale mengde samt andre tradisjonelle risikofaktorer som hypertensjon og diabetes(4,5)

Mekanisme av nyreskade ved HIV infeksjon

Nyresykdom kan forekomme via direkte hiv infeksjon i nyre eller komplikasjoner av antiretrovirale behandling (6, 7,8,9). HIV pasienter er mer utsatt for prerenal azotemi på grunn av hypovolemi forårsaket av underernæring og gastrointestinale tap (3).

HIV – Assosiert Nefropati (HIVAN)

HIVAN, tidligere kalt AIDS-assosiert nefropati, typisk nyre sykdom ved hiv infeksjon var første gang beskrevet i 1984 hos pasienter med langt kommet HIV infeksjon (AIDS)(10,11,12). Men HIVAN kan også forekomme i tidlig stadium av HIV infeksjon, selv før HIV antistoff dannelse (13,14). I følge amerikansk renal data system, er HIVAN årsaken til Ca. 1 % av ESRD, og mer vanlig hos afro amerikanere (15,16). Ca. 50 % er narkomane (17,18) og menn -kvinne ratio er 10:1.

Kliniske manifestasjoner

HIVAN er typisk karakterisert ved nefrotisk proteinuri, azotemi, normalt blodtrykk, hypoalbuminemi, hyperlipidemi, normal til økt nyrestørrelse ved ultralyd og kollapsing fokal segmental glomerulosklerose (FSGS) ved nyrebiopsi (4, 9). Ødem og hematuri forekommer sjelden. Tross FSGS er den vanligste glomerulære lesjon ved HIVAN, er

det rapportert andre glomerulære lesjoner blant annet IgA nefropati, diabetisk nefropati, kryoglobulinemi, amyloidose og lupus lignende immunokompleks glomerulonefritter (19). Hiv kan føre til andre immunkompleks medierte glomerulonefritter som membranøs nefropati, membranoproliferative og mesangioproliferative glomerulonefritter, samt at glomerulonefritt kan skyldes Hepatitt C co-infeksjon (8, 20, 21).

Elektrolyttforstyrrelser som hyponatremi og hyperkalemi er vanlig sekundært til hypovolemi, nefrotisk syndrom, SIADH eller binyrebarksvikt (22)

Diagnose

Hos pasienter med mistanke om HIVAN; diagnosen må bekreftes ved nyrebiopsi og nesten 40 % av pasienter får andre histologiske diagnoser (23). Histologi viser kollapsing FSGS, dilaterte tubuli og signifikant interstielle inflammasjoner (12, 23)

Behandling

Pasienter med HIVAN bør starte med antiretroviral terapi dersom de ikke står på det fra tidligere (Grad 1B) (24). HIVAN pasienter med proteinuri eller hypertensjon bør få angiotensin converting enzym hemmer (ACE hemmer) eller angiotensin- reseptor blokker (ARB) (Grad 2C) (25). Rutine steroidbruk anbefales ikke pga manglende klinisk dokumentasjon (Grad 2C).

Prognose

Prognose hos HIVAN er dårlig. Tross antiviral behandling mange progrediere mange til end stadium kronisk nyresvikt (ESRD) (26,27).

Referanser

1. Wyatt CM, Morgello S, Katz-Malamed R, et al. The spectrum of kidney disease in patients with AIDS in the era of antiretroviral therapy. *Kidney Int.* 2009 Feb. 75(4):428-34.
2. Kaku M, Simpson DM. HIV neuropathy. *Curr Opin HIV AIDS.* 2014 Nov. 9 (6):521-6.
3. Selik RM, Byers RH Jr, Dworkin MS. Trends in diseases reported on U.S. death certificates that mentioned HIV infection, 1987-1999. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2002; 29 (4):378.
4. Lucas GM, Ross MJ, Stock PG, Shlipak MG, Wyatt CM, Gupta SK, Atta MG, Wools-Kaloustian KK, Pham PA, Bruggeman LA, Lennox JL, Ray PE, Kalayjian RC. Clinical practice guideline for the management of chronic kidney disease in patients infected with HIV: 2014 update by the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* 2014;59(9):e96.
5. Wyatt CM, Arons RR, Klotman PE, Klotman ME. Acute renal failure in hospitalized patients with HIV: risk factors and impact on in-hospital mortality. *AIDS.* 2006;20(4):561.
6. Kalim S, Szczech LA, Wyatt CM. Acute kidney injury in HIV-infected patients. *Semin Nephrol.* 2008 Nov. 28(6):556-62.
7. Atta MG, Deray G, Lucas GM. Antiretroviral nephrotoxicities. *Semin Nephrol.* 2008 Nov. 28(6):563-75.
8. Calza L, Vanino E, Magistrelli E, Salvadori C, Cascavilla A, Colangeli V, et al. Prevalence of renal disease within an urban HIV-infected cohort in northern Italy. *Clin Exp Nephrol.* 2013 May 28.
9. Fabian J, Naicker S, Goetsch S, Venter WD. The clinical and histological response of HIV-associated kidney disease to antiretroviral therapy in South Africans. *Nephrol Dial Transplant.* 2013 Feb 26.
10. Gardenswartz MH, Lerner CW, Seligson GR, Zabetakis PM, Rotterdam H, Tapper ML, Michelis MF, Bruno MS. Renal disease in patients with AIDS: a clinicopathologic study. *Clin Nephrol.* 1984;21(4):197.
11. Pardo V, Aldana M, Colton RM, Fischl MA, Jaffe D, Moskowitz L, Hensley GT, Bourgoignie JJ. Glomerular lesions in the acquired immunodeficiency syndrome. *Ann Intern Med.* 1984; 101 (4):429.
12. Rao TK, Filippone EJ, Nicastrì AD, Landesman SH, Frank E, Chen CK, Friedman EA. Associated focal and segmental glomerulosclerosis in the acquired immunodeficiency syndrome. *N Engl J Med.* 1984;310(11):669.
13. Levin ML, Palella F, Shah S, Lerma E, Butter J, Kanwar YS. Hiv-associated nephropathy occurring before HIV antibody seroconversion. *Am J Kidney Dis.* 2001; 37 (5):E39.
14. Winston JA, Bruggeman LA, Ross MD, Jacobson J, Ross L, D'Agati VD, Klotman PE, Klotman ME. Nephropathy and establishment of a renal reservoir of HIV type 1 during primary infection. *N Engl J Med.* 2001; 344 (26):1979.
15. Schwartz EJ, Klotman PE. Pathogenesis of human immunodeficiency virus (HIV)-associated nephropathy. *Semin Nephrol.* 1998 Jul. 18(4):436-45.
16. Winston JA, Burns GC, Klotman PE. Treatment of HIV-associated nephropathy. *Semin Nephrol.* 2000 May. 20(3):293-8.
17. Carbone L, D'Agati V, Cheng JT, et al. Course and prognosis of human immunodeficiency virus-associated nephropathy. *Am J Med.* 1989 Oct. 87(4):389-95. [
18. Rao TK. Human immunodeficiency virus (HIV) associated nephropathy. *Annu Rev Med.* 1991. 42:391-401.

19. Foy MC, Estrella MM, Lucas GM, Tahir F, Fine DM, Moore RD, et al. Comparison of Risk Factors and Outcomes in HIV Immune Complex Kidney Disease and HIV-Associated Nephropathy. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2013 May 16.
20. Balow JE. Nephropathy in the context of HIV infection. *Kidney Int*. 2005; 67(4):1632.
21. Kimmel PL, Phillips TM, Ferreira-Centeno A, Farkas-Szallasi T, Abraham AA, Garrett CT. HIV-associated immune-mediated renal disease. *Kidney Int*. 1993; 44(6):1327.
22. Tang WW, Kaptein EM, Feinstein EI, Massry SG. Hyponatremia in hospitalized patients with the acquired immunodeficiency syndrome (AIDS) and the AIDS-related complex. *Am J Med*. 1993;94(2):169.
23. D'Agati V, Appel GB. Renal pathology of human immunodeficiency virus infection. *Semin Nephrol*. 1998; 18(4):406.
24. Yahaya I, Uthman OA, Uthman MED MER. Interventions for HIV-associated nephropathy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;
25. Wei A, Burns GC, Williams BA, Mohammed NB, Visintainer P, Sivak SL. Long-term renal survival in HIV-associated nephropathy with angiotensin-converting enzyme inhibition. *Kidney Int*. 2003; 64(4):1462.
26. BigéN, Lanternier F, Viard JP, Kamgang P, Daugas E, Elie C, Jidar K, Walker-Combrouze F, Peraldi MN, Isnard-Bagnis C, Servais A, Lortholary O, Noël LH, Bollée G. Presentation of HIV-associated nephropathy and outcome in HAART-treated patients. *Nephrol Dial Transplant*. 2012 Mar;27(3):1114-21. Epub 2011 Jul 10.
27. Post FA, Campbell LJ, Hamzah L, Collins L, Jones R, Siwani R, Johnson L, Fisher M, Holt SG, Bhagani S, Frankel AH, Wilkins E, Ainsworth JG, Larbalestier N, Macallan DC, Banerjee D, Baily G, Thuraisingham RC, Donohoe P, Hendry BM, Hilton RM, Edwards SG, Hangartner R, Howie AJ, Connolly JO, Easterbrook PJ. Predictors of renal outcome in HIV-associated nephropathy. *Clin Infect Dis*. 2008 Apr; 46(8):1282-9.

Akutt nyresvikt (AKI) og kronisk nyresvikt (CKD) relatert til antiretroviral HIV- behandling.

Karl Marius Brobak, Lis nyremedisinsk avdeling UNN Tromsø.

Kasustikk

Pasient med kjent ervervet immunsvikt blir innlagt grunnet fallende allmenntilstand, vekttap, kvalme og rygg smerter siste uker. Pasienten hadde en måned tidligere fått påvist en kompresjonsfraktur i rygg, uten kjent

traume, og hadde brukt Ibux daglig siste uker før innleggelse.

Det påvises en stigning i kreatinin fra tidligere 50 $\mu\text{mol/l}$ til 138 $\mu\text{mol/l}$. Undersøkelser gav ingen holdepunkter for redusert sirkulerende volum. Ultralyd av nyrer viste

normal nyrestørrelse, noe økt ekkogenisitet i parenkymet i begge nyrer og ingen hydronefrose. Urinstix viste 2+ for glukose og 2+ for protein. Urinmikroskopi viste noe kornede sylindre.

Videre hadde pasienten elektrolytt forstyrrelser med hypokalemi (serum kalium 2,5 mmol/l) og hypofosfatemi (serum fosfat 0,57 mmol/l). Spoturinprøver ved innkomst viste U-kalium/kreatinin ratio på 8, urin fosfat var ikke målt.

Pasienten hadde syrebaseforstyrrelse i form av en hyperkloremisk metabolsk acidose med BE -10 og bikarbonat 15 mmol/l. Urinprøve ved innkomst viste positivt urin anion gap, urin osmolalt gap var ikke målt. Urin pH var ikke målt ved innkomst, men etter korrigerings av serum bikarbonat til 18 mmol/l var urin pH 8,0.

Det ble videre påvist proteinuri (protein/kreatinin ratio 200 mg/mmol) samt glukosuri. Pasienten hadde normale blodsuktermålinger og HbA1c på 4,7%.

Serum urinsyre viste lave nivå med urinsyre 69 μmol/l.

Pasienten var under behandling med Combivir (Lamivudin, zidovudin) og Truvada (emtricitabin, tenofovirdisoproksil). Sykehistorie og funn ble vurdert som forenelig med nyresvikt utløst av tenofovirdisoproksil med proksimal tubulus dysfunksjon i form av Fanconi syndrom (hypofosfatemi, euglykem glukosuri, proteinuri, hypouricemi og renal tubulær acidose). Nyresvikt ved Tenofovir behandling er ofte ledsaget av tegn på proksimal tubulus dysfunksjon og akutt nyresvikt er beskrevet hos HIV pasienter stabile på Tenofovir under behandling med NSAIDs [1].

Introduksjon

Antiretroviral kombinasjonsterapi (ART) har ført til betydelig fall i opportunistiske infeksjoner og bedret overlevelse for pasienter med HIV infeksjon [2]. Pasienter med HIV har økt risiko for både akutt nyresykdom (AKI) og kronisk nyresykdom (CKD), sekundært til medikamentell behandling av grunnsykdom, infeksjoner, HIV-assosiert nefropati, immunkompleks mediert nyresykdom og trombotisk mikroangiopati [3-5].

Antiretroviral behandling

Mål for behandling med antiretroviral kombinasjonsterapi av HIV er reduksjon av HIV-relatert mortalitet og morbiditet, og å hindre smitte til andre. Randomiserte studier har vist redusert mortalitet med ART-behandling hos HIV-infiserte, uavhengig av CD4-tall [6, 7]. Kombinasjonsregimer med antiretroviral behandling anbefales i dag som hovedregel til alle med påvist HIV-infeksjon [8, 9].

Antiretrovirale medikamenter

For behandling av HIV er det i Norge i 2016 registrert 29 ulike preparater fordelt på seks ulike medikamentgrupper. Behandling av HIV-infeksjon består av kombinasjonsterapi med flere typer medikamenter. Ved initialterapi velges primært medikamenter fra fire klasser (2 Nukleosid-/nukleotid revers transkriptase inhibitorer (NRTI) + 1 Integrasehemmer (INSTI=integrase strand transfer inhibitor) eller 2 NRTI + 1 Nonnukleosid revers transkriptase inhibitor (NNRTI) eller 2 NRTI + Boostret proteasehemmer (PI+booster)) [9].

Nyresykdom sekundært til ART behandling

Nyreskade relatert til toksiske effekter av ART behandling kan presentere seg i form av akutt nyreskade, kronisk nyreskade, syre-base- og elektrolytt forstyrrelser. De hyppigste impliserte medikamentene er proteasehemmerene Indinavir og atazanavir, og Nukleosid- revers transkriptase inhibitoren Tenofovir disoproksil fumarate(TDF) [10, 11].

Nukleosid- revers transkriptase inhibitoren Tenofovir disoproksil fumarate(TDF)

er et medikament som kan indusere proksimal tubulus dysfunksjon, alene eller i kombinasjon med AKI eller CKD [11-16]. Det er holdepunkter for at både tubulus dysfunksjon, AKI og CKD har samme patogenese og patologi [14]. Nyreskade grunnet tenofovir behandling antas å skyldes påvirkning av de proksimale tubulære celler gjennom transportere som gir Tenofovir akkumulering i cellene med påfølgende mitokondrie skade [14].

Risikoen for alvorlige renale bivirkninger med TDF har i en studie blitt anslått til 0,5%, i samme studie fikk 2,2 % av pasienten en stigning i kreatinin under behandling med TDF, median fall i GFR fra baseline ved 3,6 og 9 måneder var -1,1, -2,7 og 0 ml/min per 1.73 m² [12]. En økt hyppighet av proksimal tubulus dysfunksjon er vist hos pasienter med tenofovir (22 %) versus hos 12 % av naive ubehandlede HIV pasienter, da særlig med en økt fraksjonell ekskresjon av fosfat og urinsyre [13]. Hypofosfatemi og tubulus dysfunksjon virker imidlertid å være et relativt vanlig funn hos ubehandlede pasienter med ervervet immunsvikt, og trolig mindre uttalt hos behandlede HIV-pasienter uten Tenofovir [13, 17].

Seponering av medikamentet gir ofte restitusjon eller partiell restitusjon av

nyreskaden [15]. Monitorering av tubulusfunksjon og av nyrefunksjon (årlig kontroll av kreatinin, fosfat, urinstix og urinprotein hos risikopasienten kan redusere nyreskade assosiert til medikamentet [14].

Tenofovir alafenamide (TAF) er en erstatning for TDF som antas å ha mindre skadelige effekter på nyrene [18], men langtidsdata foreligger ikke. Medikamentet ble godkjent av SLV Norge i 2016.

Protease hemmeren Indinavir kan gi krystalluri og nyreskade [19, 20].

Indinavir kan gi nyreskade grunnet utfelling av Indinavirkrystaller i urin med økt tendens til dannelse av nyresteiner, obstruktiv AKI, samt tubelointerstitiell nefritt, da ofte i assosiasjon med funn av krystaller i tubulilumen [19-22]. Renal atrofi uten øvrige funn på renovaskulær sykdom har også blitt relatert til Indinavir [23, 24]. Nyresteiner av Indinavir er ikke er røntgentette ved konvensjonell CT røntgen av urinveier, og påvisning kan kreve bruk av CT med kontrast [25]. Uttalt leukocytteri kan være en indikator på renal skade av Indinavir [26, 27]. Urologiske og renale komplikasjoner antatt på bakgrunn av Indinavir førte i en studie til seponering av medikamentet hos 1/3 av pasientene over en 4 års periode [28]. En studie med 1219 pasienter estimerte insidensen av urologiske komplikasjoner på bakgrunn av Indinavir behandling til 8,3 hendelser per 100 behandlingsår [29]. Det angis at den beste måten å unngå urologiske symptomer er opprettholdelse av en døgnurinmengde på over 1500ml [30, 31].

Protease hemmeren Atazanavir er vist å være en selvstendig prediktor på tap av glomerulær funksjon hos HIV pasienter med normal nyrefunksjon ved baseline [32].

Atazanavir kan gi nyreskade i form av AKI og CKD grunnet utfelling av Atazanavirkrystaller i urin med dannelse av nyrestein, obstruktiv AKI, samt akutt og kronisk tubelointerstitiell nefritt [33-43].

Insidensen av symptomatisk nyresten hos HIV pasienter behandlet atazanavir/ritonavir var høyere i 2 studier sammenlignet med HIV pasienter behandlet med andre protease inhibitorer [35, 36].

Atazanavir har blitt relatert til akutt tubelointerstitiell nefritt med utvikling av AKI over uker etter oppstart behandling [38, 39] og kronisk tubelointerstitiell nefritt med langsamt og progressivt tap av nyrefunksjon

[10, 40-43]. I beskrevne kasus med kronisk interstitiell nefritt viste nyrebiopsier krystaller i tubulilumen og interstitielt, samt granulomdannelse. [10, 40, 42, 43]. Remisjon av CKD var beskrevet hos halvparten av pasientene etter seponering av Atazanavir.

Kasuistikk

Truvada (emtricitabin, tenofoviridisoproksil) ble seponert under innleggelse. Det ble ikke utført nyrebiopsi. Kreatinin falt i løpet av 3 måneder til 80 µmol/l, som tegn på persisterende nyreskade. De tubulær avvikene normaliserte seg i løpet av 3 måneder etter innleggelse.

Referanser:

1. Bickel, M., et al., *Acute kidney injury caused by tenofovir disoproxil fumarate and diclofenac co-administration*. HIV Med, 2013. **14**(10): p. 633-8.
2. Palella, F.J., Jr., et al., *Declining morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infection. HIV Outpatient Study Investigators*. N Engl J Med, 1998. **338**(13): p. 853-60.
3. Lucas, G.M., et al., *Clinical practice guideline for the management of chronic kidney disease in patients infected with HIV: 2014 update by the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America*. Clin Infect Dis, 2014. **59**(9): p. e96-138.
4. Gardenswartz, M.H., et al., *Renal disease in patients with AIDS: a clinicopathologic study*. Clin Nephrol, 1984. **21**(4): p. 197-204.
5. D'Agati, V. and G.B. Appel, *Renal pathology of human immunodeficiency virus infection*. Semin Nephrol, 1998. **18**(4): p. 406-21.
6. Group, I.S.S., et al., *Initiation of Antiretroviral Therapy in Early Asymptomatic HIV Infection*. N Engl J Med, 2015. **373**(9): p. 795-807.
7. Group, T.A.S., et al., *A Trial of Early Antiretrovirals and Isoniazid Preventive Therapy in Africa*. N Engl J Med, 2015. **373**(9): p. 808-22.
8. society, E.A.c. *European AIDS clinical society Guidelines, version 8.0*. 2015.
9. infeksjonsmedisin, N.f.f. *Faglige retningslinjer for behandling og oppfølging av hiv*. 2015.
10. Hara, M., et al., *Atazanavir nephrotoxicity*. Clin Kidney J, 2015. **8**(2): p. 137-42.
11. Roling, J., et al., *HIV-associated renal diseases and highly active antiretroviral therapy-induced nephropathy*. Clin Infect Dis, 2006. **42**(10): p. 1488-95.

12. Nelson, M.R., et al., *The safety of tenofovir disoproxil fumarate for the treatment of HIV infection in adults: the first 4 years.* AIDS, 2007. **21**(10): p. 1273-81.
13. Labarga, P., et al., *Kidney tubular abnormalities in the absence of impaired glomerular function in HIV patients treated with tenofovir.* AIDS, 2009. **23**(6): p. 689-96.
14. Fernandez-Fernandez, B., et al., *Tenofovir nephrotoxicity: 2011 update.* AIDS Res Treat, 2011. **2011**: p. 354908.
15. Herlitz, L.C., et al., *Tenofovir nephrotoxicity: acute tubular necrosis with distinctive clinical, pathological, and mitochondrial abnormalities.* Kidney Int, 2010. **78**(11): p. 1171-7.
16. Chadwick, D.R., et al., *Tenofovir is associated with increased tubular proteinuria and asymptomatic renal tubular dysfunction in Ghana.* BMC Nephrol, 2015. **16**: p. 195.
17. Badiou, S., et al., *Is tenofovir involved in hypophosphatemia and decrease of tubular phosphate reabsorption in HIV-positive adults?* J Infect, 2006. **52**(5): p. 335-8.
18. Sax, P.E., et al., *Tenofovir alafenamide versus tenofovir disoproxil fumarate, coformulated with elvitegravir, cobicistat, and emtricitabine, for initial treatment of HIV-1 infection: two randomised, double-blind, phase 3, non-inferiority trials.* Lancet, 2015. **385**(9987): p. 2606-15.
19. Kopp, J.B., et al., *Crystalluria and urinary tract abnormalities associated with indinavir.* Ann Intern Med, 1997. **127**(2): p. 119-25.
20. Reiter, W.J., et al., *Frequency of urolithiasis in individuals seropositive for human immunodeficiency virus treated with indinavir is higher than previously assumed.* J Urol, 1999. **161**(4): p. 1082-4.
21. Perazella, M.A., M. Kashgarian, and E. Cooney, *Indinavir nephropathy in an AIDS patient with renal insufficiency and pyuria.* Clin Nephrol, 1998. **50**(3): p. 194-6.
22. Reilly, R.F., K. Tray, and M.A. Perazella, *Indinavir nephropathy revisited: a pattern of insidious renal failure with identifiable risk factors.* Am J Kidney Dis, 2001. **38**(4): p. E23.
23. Hanabusa, H., H. Tagami, and H. Hataya, *Renal atrophy associated with long-term treatment with indinavir.* N Engl J Med, 1999. **340**(5): p. 392-3.
24. Cattelan, A.M., et al., *Severe hypertension and renal atrophy associated with indinavir.* Clin Infect Dis, 2000. **30**(3): p. 619-21.
25. Schwartz, B.F., et al., *Imaging characteristics of indinavir calculi.* J Urol, 1999. **161**(4): p. 1085-7.
26. Gagnon, R.F., et al., *The natural history of leukocyturia associated with indinavir treatment in HIV+ individuals.* Am J Nephrol, 2000. **20**(6): p. 448-54.
27. Gagnon, R.F., et al., *Prospective study of urinalysis abnormalities in HIV-positive individuals treated with indinavir.* Am J Kidney Dis, 2000. **36**(3): p. 507-15.
28. Voigt, E., et al., *First-line ritonavir/indinavir 100/800 mg twice daily plus nucleoside reverse transcriptase inhibitors in a German multicentre study: 48-week results.* HIV Med, 2002. **3**(4): p. 277-82.
29. Dieleman, J.P., et al., *Risk factors for urological symptoms in a cohort of users of the HIV protease inhibitor indinavir sulfate: the ATHENA cohort.* Arch Intern Med, 2002. **162**(13): p. 1493-501.
30. Gupta, S.K., et al., *Guidelines for the management of chronic kidney disease in HIV-infected patients: recommendations of the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America.* Clin Infect Dis, 2005. **40**(11): p. 1559-85.
31. Martinez, E., et al., *Influence of environmental temperature on incidence of indinavir-related nephrolithiasis.* Clin Infect Dis, 1999. **29**(2): p. 422-5.
32. Ryom, L., et al., *Association between antiretroviral exposure and renal impairment among HIV-positive persons with normal baseline renal function: the D:A:D study.* J Infect Dis, 2013. **207**(9): p. 1359-69.

33. Couzigou, C., et al., *Urolithiasis in HIV-positive patients treated with atazanavir*. Clin Infect Dis, 2007. **45**(8): p. e105-8.
34. Chang, H.R. and P.M. Pella, *Atazanavir urolithiasis*. N Engl J Med, 2006. **355**(20): p. 2158-9.
35. Rockwood, N., et al., *Ritonavir-boosted atazanavir exposure is associated with an increased rate of renal stones compared with efavirenz, ritonavir-boosted lopinavir and ritonavir-boosted darunavir*. AIDS, 2011. **25**(13): p. 1671-3.
36. Hamada, Y., et al., *High incidence of renal stones among HIV-infected patients on ritonavir-boosted atazanavir than in those receiving other protease inhibitor-containing antiretroviral therapy*. Clin Infect Dis, 2012. **55**(9): p. 1262-9.
37. Anderson, P.L., et al., *Atazanavir-containing renal calculi in an HIV-infected patient*. AIDS, 2007. **21**(8): p. 1060-2.
38. Brewster, U.C. and M.A. Perazella, *Acute interstitial nephritis associated with atazanavir, a new protease inhibitor*. Am J Kidney Dis, 2004. **44**(5): p. e81-4.
39. Schmid, S., et al., *Acute interstitial nephritis of HIV-positive patients under atazanavir and tenofovir therapy in a retrospective analysis of kidney biopsies*. Virchows Arch, 2007. **450**(6): p. 665-70.
40. Coelho, S., et al., *Quiz page June 2012: kidney failure in an HIV-positive patient*. Am J Kidney Dis, 2012. **59**(6): p. A27-30.
41. Viglietti, D., et al., *Chronic interstitial nephritis in an HIV type-1-infected patient receiving ritonavir-boosted atazanavir*. Antivir Ther, 2011. **16**(1): p. 119-21.
42. Kanzaki, G., et al., *Diffuse tubulointerstitial nephritis accompanied by renal crystal formation in an HIV-infected patient undergoing highly active antiretroviral therapy*. Intern Med, 2012. **51**(12): p. 1543-8.
43. Izzedine, H., et al., *Atazanavir crystal nephropathy*. AIDS, 2007. **21**(17): p. 2357-8.

Abdominal fedme er assosiert med renal hyperfiltrasjon blant ikke-diabetikere

Vidar T. N. Stefansson (stipendiat)

Økende overvekt og fedme er et stort problem for folkehelsen både i Norge og resten av verden, og har ført med seg en økning i fedmerelaterte sykdommer som diabetes og hypertensjon.¹ Disse sykdommene er viktige årsaker til en stor økning i behandlingskrevende nyresvikt de siste tiårene.² Samtidig er fedme en godt etablert risikofaktor for endestadium nyresvikt også uavhengig av diabetes og hypertensjon.³

Renal hyperfiltrasjon (RHF) er en tilstand med unormalt høy glomerulær filtrasjonsrate (GFR). Denne tilstanden ses tydelig i tidlige stadier av diabetisk nefropati, og innebærer en overbelastning av de enkelte nefronene i nyrene.⁴ RHF kan også observeres hos ikke-diabetikere, og kan ses på som en sårbarhetstilstand som sammen med andre

risikofaktorer kan føre til nefrontap, som igjen øker belastningen på gjenværende nefroner. Denne onde spiralen kan så gradvis føre til kronisk nyresykdom, og til slutt endestadium nyresvikt. En rekke kjente kardiovaskulære risikofaktorer er assosiert med RHF,⁵⁻⁷ og RHF er assosiert med økt dødelighet.⁸

Det er uklart om fedme er assosiert med RHF uavhengig av andre årsaker til RHF. En viktig årsak er at kreatinin og cystatin C egner seg dårlig til å estimere GFR hos personer med normal eller forhøyet GFR, og er forbundet

med ikke-GFR-relaterte faktorer. En annen årsak er mangelen på en etablert definisjon av RHF.⁹

Vi utforsket sammenhengen mellom fedme og RHF med målt GFR i vår studiepopulasjon i RENIS-T6. Vi brukte to forskjellige definisjoner av RHF, hvor vi forsøker å fange opp de individene som har høyest belastning på sine enkelte nefroner, noe som nødvendigvis innebærer definisjoner som tar hensyn til alder, kjønn og kroppsstørrelse. Definisjonene er som følger:

Tabell 1. RHF-definisjoner basert på forskjellige justeringsvariabler i multippel lineær regresjon

RHF-definisjon	Avhengig variabel	Uavhengige variabler	Definisjon av dichotom RHF-variabel
RHF _{Height}	Logaritmen av absolutt GFR (mL/min)	Kjønn og logaritmene til høyde og alder	Residual > 90-percentilen
RHF _{Weight/height}	Logaritmen av absolutt GFR (mL/min)	Kjønn og logaritmene til vekt, høyde og alder	Residual > 90-percentilen

For å illustrere definisjonene kan man se på en gjennomsnittlig mann og kvinne i kohorten:

Tabell 2. mGFR-grense for RHF i mann og kvinne med gjennomsnittlig høyde, vekt og alder

Kjønn	Alder	Høyde (cm)	Vekt (kg)	GFR-grense for RHF (mL/min)		GFR-grense for RHF (mL/min/1.73m ²)	
				RHF _{Height}	RHF _{Weight/height}	RHF _{Height}	RHF _{Weight/height}
Mann	58	177	87	135.2	133.3	114.7	113.0
Kvinne	58	165	72	108.4	106.6	104.7	103.0

Vi fant en assosiasjon mellom økende midje-hofte-ratio og begge RHF-definisjonene, i logistiske regresjonsmodeller justert for andre

kardiovaskulære risikofaktorer. Denne sammenhengen var ikke signifikant ved bruk av kroppsmasseindeks eller midjemål alene.

Tabell 3. Odds ratio for RHF ved bruk av ulike RHF-definisjoner og uavhengige variabler

	RHF _{Height}					
	Model 1			Model 2		
	OR	CI	P	OR	CI	P
BMI, per 5kg/m ²	2.66	(2.13 - 3.32)	<0.001	2.35	(1.83 - 3.03)	<0.001

WC per 10cm	1.99	(1.68 - 2.35)	<0.001	1.78	(1.47 - 2.14)	<0.001
WHR per 0.10	2.67	(1.98 - 3.60)	<0.001	2.14	(1.55 - 2.94)	<0.001

RHF_{Weight/height}

	Model 1			Model 2		
	OR	CI	P	OR	CI	P
BMI per 5kg/m ²	1.14	(0.92 - 1.42)	0.24	0.95	(0.73 - 1.23)	0.70
WC per 10cm	1.21	(1.03 - 1.42)	0.02	1.09	(0.91 - 1.31)	0.35
WHR per 0.10	1.66	(1.24 - 2.21)	<0.001	1.48	(1.08 - 2.02)	0.01

RHF: Renal hyperfiltration, OR: Odds ratio, CI: Confidence interval, BMI: Body mass index, WC: Waist circumference, WHR: Waist-hip ratio

Model 1: Adjustment for age, sex, number of cigarettes smoked daily, ambulatory daytime systolic and diastolic BP (and their interaction), and individual categories of antihypertensive medication

Model 2: Model 1 plus fasting plasma glucose, insulin and HOMA-IR, and a dichotomous variable for a metabolically unhealthy lipid profile, defined as HDL-cholesterol levels < 1.03 mmol/L in men or < 1.29 mmol/L in women, elevated triglyceride levels of ≥ 1.7 mmol/L, and/or use of lipid-lowering medication.

Resultatene kan tolkes slik at fedme, særlig abdominal fedme, har en uheldig påvirkning på nyrene allerede på et tidlig stadium før man ser manifest kronisk nyresykdom som fall i GFR.

Referanser

1. Ng M, Fleming T, Robinson M, et al. Global, regional, and national prevalence of overweight and obesity in children and adults during 1980-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet*. 2014;384(9945):766-781.
2. Norwegian Renal Registry. Annual report 2015. 2015.
3. Hsu CY, McCulloch CE, Iribarren C, Darbinian J, Go AS. Body mass index and risk for end-stage renal disease. *Annals of internal medicine*. 2006;144(1):21-28.
4. Ruggenenti P, Porrini EL, Gaspari F, et al. Glomerular Hyperfiltration and Renal Disease Progression in Type 2 Diabetes. *Diabetes care*. 2012;35(10):2061-2068.
5. Maeda I, Hayashi T, Sato KK, et al. Cigarette smoking and the association with glomerular hyperfiltration and proteinuria in healthy middle-aged men. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN*. 2011;6(10):2462-2469.
6. Melsom T, Mathisen UD, Eilertsen BA, et al. Physical exercise, fasting glucose, and renal hyperfiltration in the general population: the Renal Iohexol Clearance Survey in Tromsø 6 (RENIS-T6). *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN*. 2012;7(11):1801-1810.
7. Eriksen BO, Lochen ML, Arntzen KA, et al. Subclinical cardiovascular disease is

- associated with a high glomerular filtration rate in the nondiabetic general population. *Kidney international*. 2014;86(1):146-153.
8. Park M, Yoon E, Lim YH, Kim H, Choi J, Yoon HJ. Renal hyperfiltration as a novel marker of all-cause mortality. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*. 2015;26(6):1426-1433.
9. Cachat F, Combesure C, Cauderay M, Girardin E, Chehade H. A Systematic Review of Glomerular Hyperfiltration Assessment and Definition in the Medical Literature. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN*. 2015;10(3):382-389.

Ny spesialistutdanning-til glede eller besvær?

Ulla Dorte Mathisen

I vår fikk alle landets spesialitetskomiteer en stor oppgave. Legeforeningen hadde fått i oppdrag fra Helsedirektoratet å utforme læringsmålene til den nye spesialistutdanningen. Det startet med et oppstartsmøte i Oslo den 08.03 og 09.03. Hdir og Legeforeningen hadde invitert alle spesialitetskomiteene for å informere om oppgaven. Det var en viss oppgitthet som preget forsamlingen. Nå skulle man i løpet av noen korte vårmåneder utforme læringsmål. Skulle dette være enda mere fritidsarbeid? Nei, var svaret både fra HDir og Legeforeningen, men det var tydelig at dette nok ikke ville være like lett å oppnå forståelse for hos pressede mellomledere som skal sette opp arbeidsplaner og sørge for at det er noen til å dekke vaktene. Langtidsplanlegging i praksis er ikke alltid så enkelt. Det fulgte heller ingen statlige midler med oppdraget. Var det derfor Legeforeningen fikk jobben?

Jeg sitter både som medlem av Spesialitetskomiteen i nyresykdommer og i styret i Overlegeforeningen. Jeg fikk derfor lov til være med på å utforme læringsmålingene for spesialiteten nyresykdommer og å besvare

høringen om fremtidens spesialistutdanning. Vi i spesialitetskomiteen hadde noen lange møter hvor vi diskuterte formuleringer og læringsmål. Ingen enkel oppgave å lage læringsmål som var konkrete nok til at det ikke ble bare luft, men samtidig tilfredsstilte et fag i stadig endring. Læringsmålene ble sendt ut til foreningens medlemmer som kunne komme med tilbakemeldinger og forslag til endringer. Vi fikk få tilbakemeldinger, kanskje de fleste stolte på at vi tok oppgaven alvorlig? Nyreforeningens leder uttalte at han kunne ikke skjønne annet enn at de nye læringsmålene ivaretar fagligheten, men at han stilt spørsmål ved gjennomførbarheten. Nå gjenstår det bare å se hva som blir resultatet etter at HDir har hatt sin gjennomgang.

Kortversjonen av endringene er at man starter høsten 2017 med LIS 1. LIS 1 er turnustjenesten med et nytt navn, men man har også for LIS 1 prøvd å utforme læringsmål. Det er en forutsetning at man har oppnådd sine læringsmål for LIS 1 før man kan søke på LIS 2-stillinger. LIS 1 skal vare i 18 måneder slik at de første som starter et spesialiseringssløp

etter ny struktur starter i stillingen våren 2019. Det er mulig å få godkjent LIS 1 læringsmål som man har oppnådd i utlandet. HDir har ansvaret for å godkjenne de som kommer til Norge og ønsker å starte rett på LIS 2, men når det gjelder å godkjenne læringsmål for LIS 2 og LIS 3 fra utlandet blir dette et avdelingslederansvar. Alle LIS 1-stillinger er tidsbegrensede og man søker dem via Turnusportalen på samme måte som i dag.

LIS 2-stillinger skal i utgangspunktet lyses ut som faste stillinger. Det betyr ikke at man ikke kan ansettes i et vikariat først, svangerskapspermisjoner og forskningspermisjoner vil fortsatt være gyldig fravær. LIS 2 er felles kompetansemoduler for de store indremedisinske og kirurgiske fagene. I mange små fag vil det ikke være behov for fellesmoduler og man starter direkte i sin spesialitet etter LIS 1. Innenfor etikk, kommunikasjon, brukermedvirkning, opplæring av pasienter og pårørende, helsesystemkunnskap, forskningsforståelse og kunnskapshåndtering, kvalitet og pasientsikkerhet, lover, samhandling, ledelse og organisering vil det opprettes langsgående moduler som er felles for alle fag og som man kan på et fritt valgt tidspunkt i forløpet. Disse modulene kan bli svært omfattende.

Det er planlagt at man må få godkjent alle læringsmål for LIS 2 før man kan begynne på LIS 3 som vil tilsvare dagens grenspesialisering innenfor de indremedisinske spesialitetene og de stor kirurgiske spesialitetene. Hele dette løpet skal ta minst 6 ½ år. Dette betyr at man i de små spesialitetene i realiteten bruker like lang tid som tidligere for å bli spesialist, men at det for de store spesialitetene skal kunne gjennomføres på kortere tid. Samtidig ser man for seg at man skal kunne tilegne seg den breddekompetansen som er nødvendig og at spesialistene skal bli bedre skikket til å jobbe i fremtidens helsetjenester. Dette kan virke litt utopisk, men intensjonen om å styrke

arbeidsgivers ansvar for tilrettelegging av et spesialistløp er god.

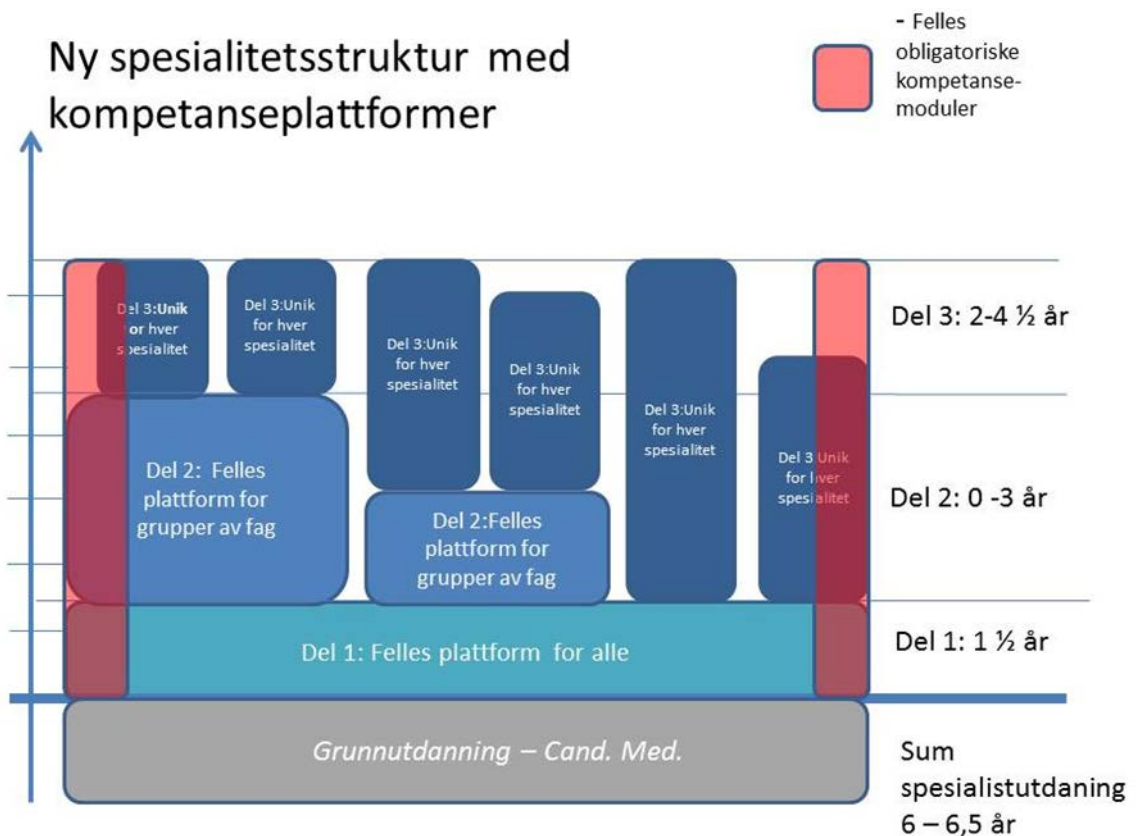
Et av de punktene som skal styrke i den nye spesialistutdanningen er veiledningen. Alle skal som tidligere ha oppnevnt en veileder når de starter som LIS 2. Denne veilederen skal fortrinnsvis være ansatt på samme geografiske sted som kandidaten som veiledes, men HDir ønsker å åpne for at man kan være veileder for en som flytter til et annet foretak. Sannsynligvis ingen god ide sier de fleste høringsinstanser. God veiledning per distanse er vanskelig. Veilederfunksjonen skal også formaliseres og kursing i veiledning blir obligatorisk for alle som veileder. Veilederen får en viktig funksjon som samarbeidspartner for lederen som skal godkjenne at kandidaten har oppnådd sitt læringsmål. Dette er nytt, ikke alle spesialister vil automatisk kunne være veiledere etter september 2017. Man må kurses og utdannes også i veiledning og supervisjon. Gode intensjoner igjen, men alt skal klares innenfor eksisterende budsjetter. Dette blir spennende å se i praksis. Det er estimert et behov for veiledere for LIS 1 på 700-800 stykker bare i løpet av 2017 til 2018. Helseforetakene har dårlig tid og har de ressurser til å gjennomføre dette? En del av det som i dag er obligatorisk som prosedyrelister og kurs skal ikke være obligatorisk lenger da man i høringen hevder at det sier mindre om oppnådd realkompetanse enn et oppnådd læringsmål. Det skal åpnes for mange måter å tilegne seg kunnskapene og ferdighetene på, hvor e-læring og simulatortrening fremheves som eksempler.

Til sist det skal lages overgangsordninger og man ser for seg at alle skal fases over i det nye spesialiseringsløpet så fort som mulig. Ingen skal måtte bruke lengere tid p.g.a. overgang til ny ordning. Dersom man har startet sitt spesialiseringsløp før 01.03.2019, men fortsatt har mer en to år igjen til man er ferdig

spesialist skal gjennomført spesialisering «oversettes» til oppnådde læringsmål. Dermed vil man unngå 10 år med overgangsordninger. De som har mindre enn to år igjen til ferdig spesialist skal kunne vurderes etter gammel ordning, men de har valget.

Dette er en stor omveltning og kravet om harmonisering til EU har vært viktig. Jeg mistenker at det også har vært sterke

økonomiske incentiver. Det tar i dag i gjennomsnitt 10-11 år å utdanne en ferdig spesialist. Det er klart at det er hensiktsmessig med bedre struktur for å få folk fortære gjennom systemet, men god veiledning og supervisjon tar tid og noen ganger er tid viktig. Det er en modningsprosess fra ung lege til ferdig spesialist som ikke nødvendigvis kan forseres med gruppeveiledning og simulatoretrening.



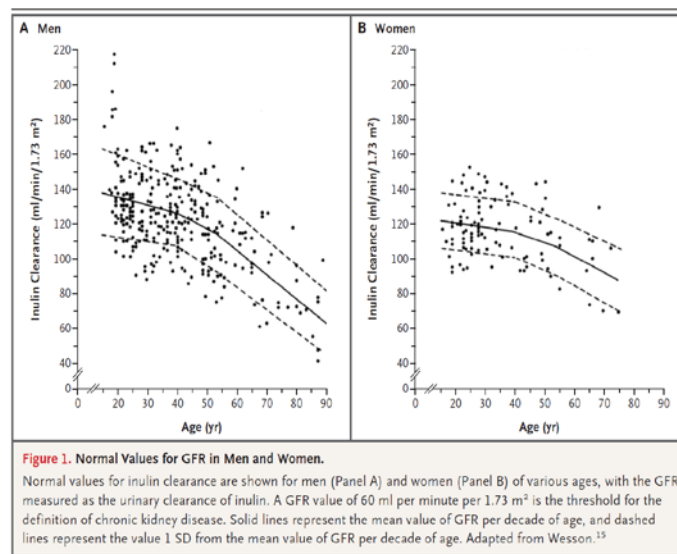
The Renal Iohexol-clearance Survey Follow-Up Study (RENIS-FU): A longitudinal study of age-related loss of kidney function

Bjørn Odvar Eriksen, Nyreseksjonen, Universitetssykehuset Nord-Norge

Antallet eldre mennesker i dialysebehandling stiger jevnt og trutt. Når komorbiditet, traumer eller bivirkninger av behandling fjerner siste rest av nyrefunksjon, vippes eldre over i nyresvikt der en yngre person ville hatt reservekapasitet nok til å klare seg. Den gradvise reduksjonen av GFR gjennom livet

resulterer i at mange eldre befinner seg i en marginal situasjon sett fra et nefrologisk perspektiv (Figur 1). Dette er den viktigste underliggende årsaken til det kraftig økende behovet for nyreerstattende behandling hos personer i de øvre aldersgruppene.

Figur 1



Kilde: Stevens LA, Coresh J, Greene T, Levey AS. Assessing Kidney Function -- Measured and Estimated Glomerular Filtration Rate. The New England Journal of Medicine. 2006;354:2473-2483

Figur 1 viser imidlertid også at det er stor spredning i GFR blant eldre. Studier av aldersrelatert fall i GFR tyder på at så mange som 20% av friske personer eldes med velbevart nyrefunksjon. Dette indikerer et

potensiale for profylaktiske tiltak som ville kunne ha dramatisk effekt på risikoen for nyresvikt hos eldre. Fravær av hypertensjon, diabetes og kardiovaskulær sykdom forklarer en del av den intraindividuelle variasjonen,

men ellers er risikofaktorer og mekanismer for det såkalte "normale" eller "fysiologiske" tapet av nyrefunksjon med økende alder lite kjent.

Noe av årsaken til dette er at det er vanskelig å undersøke aldersrelatert GFR-reduksjon med nøyaktige målinger av GFR i longitudinelle studier. Det blir ofte sagt at målinger av GFR er for omstendelig og kostbart til å kunne anvendes i større populasjonsstudier. Men det nyremedisinske miljøet ved UNN gjorde nettopp det ved å måle enpunkts-iohexol-clearance hos 1627 personer uten hjertekarsykdom, diabetes eller kronisk nyresykdom i et representativt utvalg av den middelaldrende normalbefolkningen i 2007-2009. Den samme kohorten ble invitert til en gjentatt undersøkelse etter ca 5 år, og vi var da veldig fornøyde med at hele 1324 personer (81%) stilte opp. En forskerlinjestudent (Silje Småbrekke), to PhD-kandidater (Jørgen Schei og Vidar Tor Nyborg Stefansson) og en postdoc-stipendiat (Toralf Melsom) arbeider nå på fulltid med å analysere dataene fra undersøkelsen.

I en artikkel publisert i *Am J Kidney Dis* beskriver Melsom hvordan prediabetes er assosiert med renal hyperfiltrasjon (unormalt høy GFR) ved follow-up-undersøkelsen¹. Selv om studien har en median oppfølgingsstid på 5,6 år, er det altså usikkert om forhøyet fastende glukose hos personer uten diabetes påvirker GFR negativt i løpet av denne tidsperioden. En interessant hypotese er imidlertid om hyperfiltrasjonen gir økt tendens til GFR fall på enda lengre sikt. Det vil vi finne ut av ved å gjenta undersøkelsen enda en gang, sannsynligvis i 2018.

Et annet interessant funn er at BT ved baseline ikke ser ut til å predikere raskere fall i GFR, slik nok mange ville forventet². Forhøyet BT er derfor sannsynligvis ikke en tilstrekkelig årsak til raskere fall i aldersrelatert GFR-fall, men må

virke sammen med andre genetiske eller miljøbetingede faktorer for å skade nyrene. Vi er nå i ferd med å publisere flere analyser der vi tar i betraktning endringer i BT i løpet av observasjonsperioden og analyser av ambulatoriske BT-målinger ved baseline.

Vi undersøker også assosiasjonene mellom fedme, inflammasjon, oksidativt stress og aldersrelatert GFR-fall. Noen resultater fra disse undersøkelsene er publisert og flere kommer i løpet av høsten og våren^{3,4}.

Referanser

1. Melsom T, Schei J, Stefansson VT, *et al.* Prediabetes and Risk of Glomerular Hyperfiltration and Albuminuria in the General Nondiabetic Population: A Prospective Cohort Study. *Am J Kidney Dis* 2015.
2. Eriksen BO, Stefansson VT, Jenssen TG, *et al.* Elevated blood pressure is not associated with accelerated glomerular filtration rate decline in the general non-diabetic middle-aged population. *Kidney Int* 2016.
3. Schei J, Stefansson VTN, Mathisen UD, *et al.* Residual Associations of Inflammatory Markers with eGFR after Accounting for Measured GFR in a Community-Based Cohort without CKD. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology* 2016; **11**: 280-286.
4. Melsom T, Fuskevåg OM, Mathisen UD, *et al.* Estimated GFR Is Biased by Non-Traditional Cardiovascular Risk Factors. *American journal of nephrology* 2015; **41**: 7-15.