

# Nefrologisk Forum

Årgang 13, nr. 2

Oktober 2007

Stavanger Universitetssykehus



## Innhold

Redaktørens spalte .....	3
Formannsnytt.....	4
Nyreseksjonen, Stavanger Universitetssykehus V/Harald Bergrem.....	5
Parathyroidea hormon (iPTH) og nyretransplanterte v/ Lasse Gøransson.....	7
Datasystemer og nefrologi V/Harald Bergrem og Terje Apeland.....	8
Homocysteine – stadig ung og lovende v/ Terje Apeland.....	9
Lettkjedesykdom (Light chain deposit disease LCDD) V/ Bjørnar Rønning .....	11
Nephrocare prosjektet V/ Harald Bergrem.....	13
Intravenøs cyclofosamid behandling til pasienter med kronisk systemisk inflammatorisk sykdom; morbiditet og mortalitet V/L Gøransson og medarbeidere.....	14
Program Norsk Nyremedisinsk Forenings kvalitetsdag og Samarbeidsmøte 22.-23. november 2007.....	16

Redaksjonen er avsluttet 8/10-07, opplag ca 250 eksemplarer

I redaksjonen

Egil Hagen (redaktør)

Sørlandet Sykehus Arendal

4809 Arendal

e-mail: [egil.hagen@sshf.no](mailto:egil.hagen@sshf.no)

Medarbeidere

Lars Westlie

Harald Bergrem

Terje Apeland

Anders Hartmann

## Redaktørens spalte

Velkommen til årets 2. Nefrologiske Forum. Det er Stavanger Universitetssykehus som denne gang har bidratt med faglige innlegg. Harald Bergrem presenterer avdelingen og gir oss i tillegg interessant historisk informasjon. Innlegget gir en god oversikt over avdelingens virksomhet som utvilsomt er målrettet og godt organisert, spesielt imponerende er hvordan de har intergrert elektroniske hjelpemidler i daglig klinikk.

Lasse Gøransson refererer en publisering han og medarbeidere har skrevet om iPTH hos 1. gangs nyretransplanterte. Høye verdier av iPTH etter transplantasjon ble funnet både hos de med velfungerende graftfunksjon og de med eGFR < 60 ml/min. Bare hos de med redusert graftfunksjon så det ut til å være en sammenheng mellom nyrefunksjon og iPTH verdi. Hyperparathyreoidisme hos transplanterte med god graftfunksjon skyldes sannsynligvis en autonom parathyreoidea og kan muligens forebygges ved bedre Ca, forfat, PTH kontroll før transplantasjon.

Harald Bergrem og Terje Apeland skriver et tankevekkende og informativt innlegg om datasystemer innen nefrologien. Miljøet i Stavanger har lagt ned et betydelig arbeid gjennom mer enn 20 år. Jeg tror de fleste nyreavdelinger i landet kan ha nytte av de erfaringer man har gjort i Stavanger og kanskje selv benytte det samme systemet. Fornuftig anvendelse av datateknologi er utvilsomt arbeidsbesparende i den kliniske hverdag og gir et glimrende grunnlag for forskning og monitorering av egen virksomhet.

Terje Apeland gir en flott oppsummering om status omkring homocystein. På 1990 tallet hadde svært mange som jobbet med forebyggelse av atherosclerose store forventninger til effekt av folsyretilskudd hos pasienter med høye verdier av homocystein. De kliniske studiene som har

blitt publisert så langt har ikke kunnet påvise entydig gunstig effekt av folsyretilskudd, snarere har det vært antydning av en skadelig effekt og man kan ikke anbefale folsyretilskudd på bred basis. Apeland påpeker studienes svakhet og det er helt klart at siste ord ikke er sagt i denne saken.

Bjørnar Rønning skriver om nyreaffeksjon ved lett kjedesykdom. Dette er pasienter det vanligvis ikke går så bra med, men det er store individuelle variasjoner. Han referer blant annet et kasus hvor behandlingen førte frem til komplett remisjon etter autolog benmargstransplantasjon og at denne pasienten er påmeldt Scandiatransplant.

Harald Bergrem gir oss en insikt i Nephocare prosjektet, et Europeisk samarbeid hvor man registrerte mange aspekter ved nefrologisk praksis i 1998-99. Vi ser frem til publikasjonen og det blir spennende å se om nye registreringer kommer.

Lasse Gøransson og medarbeidere har skrevet en artikkel om bruk av i.v. cyclofosfamid ved kronisk inflammatorisk systemsykdom (in press i Scand J og Rheumatology). De har gjennomgått data fra pasienter behandlet med i.v. cyclofosfamid ved SUSH i tiden 1985-99. Hovedhensikten var å vurdere forekomst av cancer, blærecancer og hemorragisk cystitt som følge av behandlingen. Det kunne ikke påvises økt forekomst av cancer ved den protokollen som ble brukt.

Jeg minner videre Rikshospitalet på at de er ansvarlige for faglige innlegg i neste Nefrologiske Forum.

Til slutt følger programmet for kvalitetsdagen og samarbeidsmøte. Jeg håper flest mulig har anledning til å delta og ønsker alle en god høst og vinter.

Hilsen Egil Hagen

## Formannsnytt

Kjære medlemmer,

Høsten er kommet, og det er på tide å se litt tilbake på aktiviteter siden forrige NefroForum og å se fram på noe av det som kommer i norsk nefrologi.

Det nordiske nyremøtet i Gøteborg ( Nordic Society of nephrology), det 29. i rekken, ble holdt i vanlig stil. Der var over 400 deltagere. Antall deltagere fra Norge var middels, men kvaliteten på bidragene var høy. Foredragsholdere i forskjellige sesjoner var Aud Høiegggen, Hallvard Holdaas og undertegnede. Blant 54 abstracts var flere unge norske forskere som hadde postere. Neste møte blir i Helsinki i august 2009. På ”presidents’ meeting” som er en fast post på disse møtene ble det igjen diskutert muligheten for å gjøre noe av nefrologutdanningen i våre land felles på samme måte som endokrinologene har. Konklusjonen ble også denne gang at det er en god ide men at en får ”se det an”.

EDTA i juni i Barcelona så mange deltagere fra Norge, flere med faglige presentasjoner.

Vestlandske Nyreforum holdt møte i Stavanger i september med ca 75 deltagere. Hovedtema var etikk, hvor Inger Karin Lægreid snakket om de vanskelige beslutningene rundt start og avslutning av dialyse. Etter oppdrag fra foreningen har hun ledet en gruppe som har utarbeidet et forslag til en veileder som kan være til hjelp i slike situasjoner. Forslaget vil bli sendt ut til kommentar fra foreningens medlemmer.

Forslaget til retningslinjer for vannkvalitet for hemodialyse, utarbeidet av Håvard Aksnes og Heinrich Kluge, er sendt ut til alle seksjonsoverlegene til kommentar.

September måned har vært en aktiv media måned om mangel på organer til transplantasjon, og helseministeren har i

pressemelding av 24/9 sagt at målet er å fange opp 30 avdøde donores/mill i Norge, noe som er en betydelig økning.

Forutsetningene for at dette skal kunne skje skal legges til rette, blant annet ved en DRG takst for donasjon.

I samme meldingen sies det at ”Det skal utarbeides en handlingsplan for nyresvikt, både forebygging og tidlig behandling. Det er regjeringens mål at økningen i antall dialysepasienter skal dempes i årene fremover. Flest mulig dialysepasienter skal tilbys en nyretransplantasjon”.

Dette har vært en prosess over tid. Einar Svarstad sendte brev til SHDir sommeren 2005, Landsforeningen for Nyrepasienter og Transplanterte i mars 2006, og i desember mottok departementet utredningen om den forventede økningen i dialysepasienter, og hva som kunne bidra til å dempe økningen. Like før sommeren hadde undertegnede og en representant for styret i pasientforeningen møte med statssekretæren i Helse- og Omsorgsdepartementet, og nå kommer pressemeldingen. Det som gjenstår er å se om noe av dette reflekteres i statsbudsjettet.

Høstens vakreste eventyr, ”Nyredagene” bestående av Kvalitetsdag og Samarbeidsmøte, med Årsmøte og tradisjonell lutefiskmiddag i mellom går av stabelen 22. november. Bruk [www.nephro.no](http://www.nephro.no) for påmelding til middag og evt. bestilling av overnatting.

Nytt av året er at hele møtet er uten industristøtte slik at det kan gi tellende timer til nefrologer i utdanning. Jeg håper så mange som mulig benytter anledningen til å samles til faglig stimulans og kollegial hygge.

Med hilsen

Harald

## Nyreseksjonen, Stavanger Universitetssjukehus

V/Harald Bergrem

Nefrologien har relativt lang tradisjon i Stavanger, med start av hemodialysebehandling i 1968. Dialysemaskinen var innkjøpt av pasienten, og en dialysetekniker fra Rikshospitalet var deltidsansatt i pasientens firma og besøkte Stavanger regelmessig på firmaets regning. Kreative løsninger innen feltet vårt er derfor ikke noe nytt.

Audun Øyri, som døde i 2003, bygget opp dialyseavdelingen på Rogaland sjukehus utover i 1970 årene, og drev hva vi i dag ville kalle en utstrakt forsknings- og utviklingsvirksomhet når det gjaldt dialysemaskiner. Maskinene, som i utgangspunktet var dialysens DC3, Drake Willock, ble ombygget på verksted i kjelleren, etter vekt-balanse prinsipper som gjorde volumstyring mulig lenge før de store maskinprodusentene kunne gjøre dette. Denne perioden huskes fremdeles av de eldste portørene som minnes at Øyris kone kunne ringe i 2-3 tiden om natten og be dem om å gå til verkstedet å si ” nå må an Audun komma hjem!”

Audun Øyris sorti i 1979 skjedde dagen etter etableringen av det mest spektakulære ” hole in the wall” i norsk nefrologisk historie.

Etter et inter-regnum på 2 år kom Dag Kremer fra Haukeland i 1981. Et av hans krav var at alle dialysemaskinene skulle byttes ut med standard maskiner.

Når det gjelder utviklingen av stillinger, begynte undertegnede i nyopprettet overlegestilling høsten 1984 etter nesten 10 år på Rikshospitalet. Dag Kremer dro etter hvert til USA og stillingen ble i 1989 besatt av Terje Apeland, som da kom fra Haukeland. Den tredje stillingen ble opprettet i 1992 og ble besatt av Lasse

Gøransson. Den 4. i 1998 ( Bjørnar Rønning), og vi håper å få en 5. stilling

innen et par år. Mathias Wolff er konstituert overlege.

Seksjonen har hatt gruppe 1 status for utdanning innen nyresykdommer siden 1992. Vi har i hele perioden hatt en b-gren kandidat i utdanning, det siste året har vi hatt to.

Strukturen er i hovedsak som på andre sykehus. Vi deler en sengepost på 24 senger ( pluss 3-5 pasienter på gangen nesten til enhver tid) med klinisk immunologi og endokrinologi . I tillegg har vi den generelle hverdagsmedisinen som utgjør 20-50% av belegget.

Dialyseavdelingen, som ligger vegg i vegg med sengeposten ble pusset opp sist vinter, og etablering av ventilasjon har gjort arbeidsdagene bedre for alle. Vi har nå 17 plasser, med mulighet til å fjerne et kontor og øke til 19 plasser.

Vi har som alle andre opplevd en rask vekst i antall pasienter. Vi har pr dags dato 45 hemodialysepasienter, med to skift mandag onsdag fredag, og et skift tirsdag torsdag lørdag.

1/1-06: HD 35, PD 8, Tx 154. 10/8-07, 20 måneder senere har vi : HD 46, PD 10, Tx 163.

Vi forsøker å fokusere sterkt på forebyggende virksomhet og bedre planlegging. Vårt datasystem, NephroBase ( se egen artikkel) hjelper oss i poliklinikken og gir en enestående oversikt over våre pasienter i alle stadier av nyresykdom.

I vår nyrepasient database har for eksempel 42 i Kronisk Nyresykdom Stadium 5( eGFR < 15 ml/min, ikke i RRT), hvorav 12 har eGFR 10 eller lavere og xx i Stadium 4. Av de 163 transplanterte, har vi en i Stadium 5. Vi arbeider med å skyve planleggingstidspunktene bakover, dvs ta stilling til transplantabilitet, dialysebehandlingsform, fistel/kateteranleggelse på et tidligere

tidspunkt for å redusere antall  
overraskelser.

Av de 45 vi nå har i hemodialyse kom 4  
overraskende ( dvs kjent av oss mindre enn  
4 måneder: en etter en akutt antiGBM  
nefritt, 2 postoperativ ( aortaaneurismeruptur, nefroktomi pga  
cancer, og en som "late referral" fra andre).  
Vi har nå 10 pasienter i PD, målet er å ha  
minst 30% av dialysepasientene i PD. I den  
sammenheng diskuterer vi hvordan PD  
best bør organiseres: egen relativt  
frittstående virksomhet, del av  
dialyseavdelingen, sengepost eller  
poliklinikk.

Vi har, som andre Gruppe 1 seksjoner, et  
løpende undervisningsprogram i nefrologi  
med 2 x 45 minutter pr uke. Mer eller  
mindre regelmessige teledisinske  
nyrebiopsimøter med Haukeland har vært  
en viktig del av undervisningen. Denne  
virksomheten har ligget litt lavt over det  
siste halvåret pga teknisk utbedring, men vi  
venter at det snart kommer sterkt tilbake.  
Forskning skal som kjent sitte i høysetet  
hos oss alle. I løpet av de tre siste årene har  
både Terje Apeland og Lasse Gøransson  
disputert, og er aktive forskere på sine  
respektive felt.

Som kjent bygges ikke Roma på en dag.  
Det at Sentralsjukehuset i Rogaland ble til  
Universitetssjukehuset i Stavanger i 2005  
har gjort at forskning ikke lenger er et "fy  
ord", men det tar tid å endre kultur og  
finne ressurser.

Lasse og undertegnede har 20% 1.  
amanuensis stillinger ved Universitetet i  
Bergen, og deltar i den formaliserte  
kliniske undervisningen av  
medisinerstudenter fra Bergen.

Som fortsatte utfordringer i fremtiden ser  
vi

1. Det økende tallet av eldre/gamle  
mennesker som trenger nyreerstattende  
behandling. Vi har begynt å tenke på  
hemodialyse utenfor sykehuset, men  
har ingen konkrete planer.
2. Bedre samarbeid med  
primærhelsetjenesten rundt kronisk  
nyresykdom; Hva er en nyrepasient?  
Hvem bør følges av nefrolog?
3. Bedre bemanning som også gir rom for  
mer poliklinisk virksomhet og  
forskningsaktiviteter, deriblant  
samarbeid om kliniske studier med  
andre

## Parathyroidea hormon (iPTH) og nyretransplanterte

v/ Lasse Gøransson

Sekundær hyperparathyroidisme (SHPT) er vanlig hos pasienter med nyresvikt, og det har blitt klart at SHPT er assosiert med økt kardiovaskulær morbiditet og mortalitet samt endringer i ben morfologi.

Etter vellykket nyretransplantasjon vil konsentrasjonen av iPTH forbli høy hos mange pasienter. Pre-transplantasjon konsentrasjonen av iPTH, kalsium, fosfor og tid i dialyse er assosiert til post-transplantasjon konsentrasjon av iPTH. Konsentrasjonen av 25-hydroksyvitamin D<sub>3</sub> ser også ut til å ha betydning for iPTH konsentrasjonen. Betydningen av vedvarende forhøyet iPTH hos nyretransplanterte er imidlertid usikker.

Vi undersøkte forekomsten av høy iPTH hos 1.gangs nyretransplanterte som følges ved Stavanger Universitetssjukehus for primært å se om det er en forskjell i konsentrasjonen av iPTH hos pasienter med velfungerende nyregraft definert som en estimert glomerulus filtrasjonshastighet (eGFR) > 60 ml/min/1,73m<sup>2</sup> med pasienter som hadde moderat redusert nyrefunksjon definert som eGFR 30-60 ml/min/1,73m<sup>2</sup> (kronisk nyresykdom stadium 3).

Ved søk i NephroBase fant vi 128 pasienter som oppfylte våre inklusjonskriterier. Av 128 pasienter, 42 kvinner og 86 menn med gjennomsnittsalder 56,0 ± 14,6 år, alle 1.gangs nyretransplanterte, hadde 59 pasienter eGFR > 60 ml/min/1,73m<sup>2</sup> og 69 pasienter eGFR 30-60 ml/min/1,73m<sup>2</sup>. Median tid fra transplantasjon var 88,6 mnd (range 2,8 – 403,2), og 40 pasienter (31%) var pre-dialytisk transplanterte.

iPTH var forhøyet hos 80 %, for lav hos 4% og i referanseområdet for 16% av

pasientene. Vi fant at i gruppen av pasienter med eGFR > 60 ml/min/1,73m<sup>2</sup> var iPTH i multiregresjons analyse assosiert til konsentrasjonen av 25-hydroksyvitamin D<sub>3</sub> og eGFR (iPTH = 36.80 – 0.13 25-hydroxy vitamin D<sub>3</sub> – 0.34 eGFR, R<sup>2</sup> = 0.13). Hos pasienter med eGFR 30-60 ml/min/1.73m<sup>2</sup> var iPTH assosiert til konsentrasjonen av kalsium og fosfor samt tid i dialyse (iPTH = -12.37 – 5.56 phosphate + 10.90 calcium + 0.14 months on dialysis, R<sup>2</sup> = 0.24).

Konsentrasjonen av iPTH var signifikant lavere i gruppen av pasienter som var pre-dialytisk transplanterte sammenliknet med pasienter som hadde vært i dialyse selv om eGFR ikke var signifikant forskjellige i de to gruppene av pasienter.

En betydelig andel av nyretransplanterte vil ha vedvarende forhøyet iPTH. Hos pasienter med eGFR > 60 ml/min/1,73m<sup>2</sup> avspeiler sannsynlig høy iPTH hovedsakelig en autonom parathyroidea hormon sekresjon hvor tid som pasient med redusert eGFR er avgjørende. Hos pasienter med redusert eGFR, er nyrefunksjonen post-transplant mer avgjørende for konsentrasjonen av iPTH. Det er mulig at større fokus og bedre håndtering av kalsium fosfor metabolismen pre-transplant kan redusere forekomst av økt konsentrasjon av iPTH post-transplant. Betydningen av vedvarende høy iPTH er ikke endelig avklart.

For full artikkel og referanser se: Gøransson LG, Bergrem H, Renal transplant and secondary hyperparathyroidism. Scan J Urol Nephrol (In press)

## Datasystemer og nefrologi

V/Harald Bergrem og Terje Apeland

Nefrologi er svært mye tall over lang tid.

Det er derfor overraskende at det tar så lang tid å utvikle egnede datasystemer til hjelp i daglig nefrologisk praksis.

I 1983 ble HB sendt til England av Audun Flatmark for å se på bruk av datasystemer i nefrologi og spesielt i relasjon til transplantasjonsvirksomhet. Et system, (Clinical Computing) dominerte, og dette ble anbefalt innkjøpt av Rikshospitalet. Det gikk annerledes, og RH har i mange år hatt nytte av et lokalt system som i hovedsak er pasient administrativt.

Noen seksjoner ( Stavanger, Lillehammer, Haugesund, Lørenskog, Tromsø og sikkert flere) utviklet egne småsystemer for å få bedre oversikt. Transplantasjonskirurgene har de senere årene tatt i bruk et system for registrering av utvalgte parametre under oppholdet på kirurgen.

I Stavanger ble det lokale systemet først utviklet i dBase, som var et standard program, og som gav en nyttig administrativ oversikt over det vi kalte for nyrepasienter. Men, fremdeles hadde vi stive A4 permer for de transplanterte med løpende oversiktsark med håndskrevet medikasjon og andre viktige parametre. En noe enklere form hadde vi for nyrepasienter som ikke var transplantert. Disse tilleggs-journalene ble ført fortløpende av lege og sekretær, og lagt fram ved poliklinisk konsultasjon.

NephroCare prosjektet i 1997-99 førte til en nordisk og praktisk definisjon av en nyrepasient (fra et kvalitetssynspunkt: en nyre pasient er en person med kjent kronisk nyresykdom hvor nefrologen forblir involvert i behandlingen og oppfølging over tid, dvs pasienten som blir gitt en ny time) og en pre-KDOQI klassifisering av nyrepasienter i 4 kategorier; konservativt behandlede (nå: kronisk nyresykdom, Tx, HD og PD

pasienter. En nyrepasient måtte falle i en av disse 4 kategoriene.

I 1999 startet TA arbeid med å lage et datasystem som skulle erstatte A4 permene for de transplanterte og mappene for pasientene som gikk på nyrepoliklinikken men som ikke var i RRT. Arbeidet ble finansiert av sykehuset, og VM Data sto for programmeringsarbeidet.

Et slikt samarbeid er en læringsprosess for alle. VM Data skiftet til stadighet programmerer, som så måtte læres opp til å forstå et minimum av nefrologisk tankegang. Etter hvert viste det seg at arbeidet ble for dårlig og innsatsen for knapp til å rettferdiggjøre høy betaling (ikke til doktoren selvfølgelig) og VM Data ble droppet. Etter 6 mnd var Systor Vest, som har et lokalt kontor i Stavanger, på banen, som vi senere har hatt et utmerket samarbeid med. Uansett hva man sier; det å kunne treffes å snakke sammen har sine fordeler.

Systemet NephroBase har vært i drift hos oss i snart 3 år, og har blitt justert i henhold til erfaringer fra klinisk bruk. I 2006 ble det kommersielt tilgjengelig fra Systor Vest, og prisen er meget rimelig da sykehuset ikke prøver å få tilbake sine investeringsmidler. Programmet brukes nå i poliklinikk og på dialyseavdelingen, av leger, sykepleiere og sekretærer.

Vårt generelle krav var at systemet skulle være arbeidssparende, og ikke generere ekstra arbeid i den store sammenheng, samtidig som det skulle legge til rette for dokumentert kvalitetsutvikling og klinisk forskning.

Der finnes utenlandske systemer som helt sikkert er utmerket. I Tønsberg har ”Diamant” blitt innkjøpt og er i ferd med å bli implementert. Systemet er Hollandsk,



er oversatt til norsk, og forhandles i Norge av Scanmed, Drammen. Etter hva vi forstår har det potensiale til å bli utbygget til et komplett nyremedisinsk system, men er pr i dag i hovedsak i bruk i forbindelse med hemodialyse.

Fresenius har utviklet et datasystem knyttet til dialyse ( "Finesse", forhandles av Vingmed). Dette er i bruk i Fredrikstad, Lillehammer og Ålesund. Som "Diamant" skal også dette systemet være generisk, dvs det kan tilpasses alle dialysemaskiner. Gambro har også et liknende system, som nå er i ferd med å komme i ny versjon. Haukeland har hatt den eldre versjonen.

Interessen for å komme videre når det gjelder ibruktaking av datasystemer i nefrologien er tydelig til stede. I mai holdt vi et kurs i Stavanger i bruk av NephroBase, med deltagelse fra Tromsø, Ålesund, Stord, Haugesund, Skien, Ullevål og Rikshospitalet, mens Trondhjem og AHUS måtte melde forfall på kort varsel.

Slik vi ser det, er det få spesialiteter som har så godt definerte pasientpopulasjoner som nefrologene. Antall pasienter er stadig økende, og sekundær forebyggingsaspektet vil få større betydning, noe som vil gi en ytterligere og betydelig økning i antall pasienter hvor nefrologen bør være involvert. Etter vårt syn vil dedikerte datasystemer være nyttige i dette arbeidet. Hvis nyreseksjonen ønsker utvikling på dette feltet i eget sykehus, er det viktig å involvere seg og melde behov overfor rette vedkommende. Det er viktig at datasystem som velges må kunne hente ut informasjon som rapporteres til et eller flere registre.

Slik vi ser det, er det vanskeligste ved denne utviklingen ikke mangel på datasystemer eller penger. Det vanskeligste er det å prioritere tid og oppmerksomhet til å påvirke den enkelte medarbeider til å gjennomgå den justeringen av egen tenke- og arbeidsmåte som er nødvendig når det gjelder ibruktaking av et nytt datasystem. Hvis ikke lederen vil det, blir det ikke noe av.

## Homocysteine – stadig ung og lovende

v/ Terje Apeland

Ved forrige århundreskifte følte russeren MA Ignatowsky at det generelle kjøttkonsumet i befolkningen hadde økt bekymringsfullt. I 1908 publiserte han resultatene fra et dyreforsøk der han hadde ført kaniner med animalsk protein. Kaninene ble syke og de fleste døde etter få måneder. Ved obduksjonen var der tegn til nyreskade og aterosklerose. Datidens forskere forsøkte å påvise den toksiske aminosyren, men forgjeves – man kjente ikke alle aminosyrene – og «proteinhypotesen» for etiologien til aterosklerose fant etter hvert lite støtte.

I dag vet man i imidlertid at den mest toksiske aminosyren i maten er methionin; 1 gram per kg kroppsvekt med ren

methionin vil være en letal peroral dose. Doser på 0.1gr/kg brukes ved den såkalte methioninbelastning – opprinnelig designet for å avsløre hyperhomocysteinuri, en medfødt metabolsk feil. Methionin er i seg selv ikke særlig toksisk og de negative effekter kommer et par timer etter inntak og skyldes nedbrytningsproduktene – deriblant homocysteine (Hcy), som har betydelig negative effekter på hjerte og blodkar i korttidsstudier. Homocysteine er en meget reaktiv substans og blir derfor nøye regulert med lave konsentrasjoner i plasma. Mange av de involverte enzymene har B-vitaminer som kofaktor.

På 1960-tallet ble de første pasienter med hyperhomocysteinuri identifisert.

Disse pasientene får ischemisk karsykdom i ung alder og har høye blodkonsentrasjoner av homocysteine i blodet – ti-tyve ganger over det normale. I 1969 relanserte McCully «proteinhypotesen» - nå som homocystein-hypotesen. Pasientene med hyperhomocysteinuri viste seg også å ha god nytte av B-vitaminer - med betydelig redusert sykkelighet og dødelighet.

Hadde disse funnene også betydning i forhold til mild økning i Hcy i den generelle befolkning? Forskningsaktiviteten har vært betydelig de siste tiår og homocysteine er nå veletablert som en betydningsfull og gradert risikofaktor - ikke bare for kardiovaskulær sykdom – men også for føtale misdannelser, demens, osteoporose og tromboembolisk sykdom. Det er imidlertid et diskusjonsemne hvilken *etiologisk* rolle homocysteine har i forhold til sykdommene. Spørsmålet er vanskelig siden homocysteine har tett samspill med tradisjonelle risikofaktorer.

Tolv store prospektive studier med B-vitaminer pågår eller er nettopp ferdige (totalt 52000 pasienter). NORVIT studien vakte betydelig oppsikt her i landet: Som kjent fant man ingen gunstig effekt av B-vitaminer og konkluderte slik: « A harmful effect from combined B vitamin treatment was suggested. Such treatment should therefore not be recommended». Senere har også VISP (Vitamin Intervention for Stroke Prevention trial) og HOPE-2 rapportert negative resultater. I Bergen er man i ferd med å publisere resultatene av WENBIT. Så hva nå? Skal man legge B-vitaminene på hyllen?

Spørsmålet er foreløpig ikke besvart tilfredstillende.

NORVIT studien har sine svakheter. Pasientene ble inkludert få dager etter hjerteinfarkt og man ga ikke tid for at B-vitaminkonsentrasjonene kunne få bygge seg opp intracellulært. Mange av de fatale

hendelsene kom tidlig og er vanskelige å tolke i forhold til aktuell B-vitamin status.

VISP studien har også sine svake sider: Forskjellen mellom behandlings og placebogruppen ble kun 2 µmol/l Hcy og statistisk power blir beregnet til kun 30%. Dataene har blitt reanalysert: Først ekskluderte man pasienter der man ikke kunne forvente effekt av B-vitaminer: dvs pasienter med (1) høy B12 (hadde fått B-vitaminer), (2) lav B12 (malabsorpsjon? - fikk senere B12 inj uansett gruppe) og (3) redusert GFR (forventet dårlig effekt av vitaminer). De gjenværende 2155 pasienter ble analysert for risiko for ischemisk cerebrovaskulær sykdom eller død – og man fant at B-vitaminene ga 21% reduksjon i risiko.

HOPE-2 (5552 pasienter) hadde negativ konklusjon, men behandlingsgruppen hadde likevel 24% reduksjon i risiko for slag. Forfatterne var imidlertid i tvil om hvor mye vekt man kunne gi dette funnet.

Til slutt må man ikke glemmer et viktig eksperiment fra naturens side – en «termolabil» mutasjon i enzymet MTHFR som svekker evnen til å binde kofaktoren riboflavin. Polymorfismen forekommer hos 10% av befolkningen og forårsaker ofte mild økning i plasma Hcy. Disse pasienten viser seg å ha økt forekomst av ischemisk hjertesykdom og tromboembolisk sykdom [Wald et al. BMJ 2002;325:1202].

Mange nefrologer er enige om at inntaket av dietetiske proteiner bør begrenses ved nyresykdom og at proteinuri er ikke bra for nephronene. Likevel har aminosyren homocysteine hatt en usikker stilling som prognostisk faktor ved kronisk nyresykdom (KNS). Noen forskere har identifisert høy Hcy som signifikant risikofaktor for kardiovaskulær hendelse ved nyresvikt, men andre har funnet det motsatte – høy Hcy beskytter og lav Hcy er det farlige hos dialysepasienter. Imidlertid ser det ut til at der finnes en forklaring på

paradokset [Ducloux et al, *Kidney International* 2006;69: 331–335]. Man må skille mellom dialyse-pasienter med kronisk malnutrisjon-inflammasjon syndrom (CIMS) og pasienter uten. CIMS pasientene hadde lav S-albumin og BMI, lett forhøyet CRP og betydelig dårligere overlevelse enn non-CIMS. Videre var der en trend for «beskyttende» effekt av høy Hcy blant CIMS pasientene. På den annen side; blant pasientene uten CIMS var Hcy > 30µmol/l en signifikant risikofaktor for kardiovaskulær sykdom (OR 1,55). Hvis man analyserte alle dialysepasientene under ett, hadde Hcy tilsynelatende ingen prognostisk betydning. Denne observasjonen kan også ha betydning i forhold til statinene og deres usikre effekt hos dialysepasientene.

Diskusjonen fortsetter derfor: Rhighetti et al publiserte i 2006 en beskyttende effekt av 5 mg folsyre daglig i en studie med 114 italienske dialysepasienter [*Blood purif*, 24(4) 337-8].

ATIC studien er en randomisert intervensjonsstudie på 93 pasienter med mild til moderate kronisk nyresvikt [*Arch Intern Med* 2007; 167: 1262-70]. Pasienten i aktiv gruppe fikk pravachol, vitamin E,

og tre B-vitaminer (B6, folsyre og B12) i 18 mnd. Behandlingsgruppen fikk tynnere intima i carotidene samt bedret endotelfunksjon – imidlertid ingen effekt på selve nyrefunksjonen.

Nylig viste Baragetti et al (NDT 2007; 25 juni e-pub) gunstig effekt av folsyre (5-MTHF) på endotelfunksjonen hos 19 PD-pasienter og tar dermed opp diskusjonen om formen på B-vitamin tilskudd til nyresvikt-pasienter.

B-vitamin eller ikke B-vitamin – det er stadig et interessant spørsmål, også for pasienter med KNS. Men kanskje andre behandlingsstrategier enn vitaminer vil bli aktuelle hos dialysepasientene: N-acetylcysteine frisetter Hcy fra plasmaproteinene og gjør dem tilgjengelige for dialyse (*Circulation* 2004;109(3):369). Slik behandling tilfører kroppen betydelige mengder cysteine, men muligens er den kardiovaskulære slutt-effekten likevel gunstig (*Circulation* 2003;107:992).

Stavanger Universitetssykehus,  
september 2007.

Terje Apeland.

## Lettkjedesykdom (Light chain deposit disease LCDD)

v/ Bjørnar Rønning

LCDD er en systemsykdom som hører inn under plasmacelledyskrsiene. Den presenterer seg oftest initialt som en isolert nyresykdom. En fjerdedel utvikler ekstrarenal affeksjon, oftest av lever og/eller hjerte. LCDD er hyppigst hos menn, forholdet M:F= 1: 1,7. Alder v/ debut er 57. år ( median med range 28-94).

Histologisk finnes en glomerulær lesjon assosiert med noduli, ofte med en non-amyloid granulær avleiring av monoklonale lett kjeder, oftest kappa. Lysmikroskopisk

fremkommer det en avleiring av et eosinofilt amorft material med mesangiexpansjon bestående bl.a av lett kjeder.

Immunfluoresensmikroskopi påviser forekomst av lett kjeder ved hjelp av antistoffer mot lamda kappa-kjeder. EM bekrefter oftest lett kjedesykdom med typiske ultrastrukturelle funn.

I det følgende presenteres 3 pasienter som har dukket opp i løpet av de siste årene.

Pasientkasus 1; Mann 71 år

Fikk tilfeldig påvist kreat. 270 i juni 06. Nyrebiopsi i juli 06 viste funn vel forenlige med lett kjedesykdom. I forløpet utviklet han økende proteinuri med utvikling av nefrotisk syndrom med en prot/kreat ratio på 753. Serum albumin var 31. Han fikk etter hvert massive ødemer i underekstremiteter. Urin mikro var neg. Immun-elfo viste monoklonalt bånd IgG kappa både i urin og serum. Kappakvantifisering i urin var <0,1. Der var ikke kvantifisert kappakjeder i blod. Beinmargsbiopsi viste <3% plasmaceller. Immunhistokjemisk us ble ikke utført. Tretten mndr. senere startet pasienten i HD. Spesifikk behandling av LCDD; Ingen

Pasientkasus 2; Kvinne 74 år

Hun hadde normal kreatinin i sept 05. Hun ble innlagt sykehus i Spania november 06 og overflyttet til SUS i desember 06 med kreatinin >300. Nyrebiopsi i des 06 viste "tubulointerstitiell nefropati med ultrastrukturelle forandringer som kan være forenlig med lett kjedesykdom". Monoklonalt bånd IgG kappa var påvisbart i urin og serum. Kappautskillelse i urin var >1. Beinmargbiopsi viste < 3% plasmaceller. Det ble påvist monoklonal plasmacelleklon. Prot/Kreatinin ratio var 120 mens urin mikro var negativ. 6 mndr senere ble pasienten etablert i PD, og måtte etter to måneder skifte til HD. Hun har fått spesifikk behandling for LCDD fra mai 07 i form av Thaliodomide og prednisolon.

Pasientkasus 3; Kvinne 57 år

Det ble tilfeldig påvist kreatinin 150 mai 03. Nyrebiopsi 03 viste tubulointerstitielle endringer med noe arteriosclerose med lette kjeder i biopsien. EM kunne ikke verifisere diagnosen. Pga stigende kreatinin ble hun rebiopsert i mai 05 og diagnosen LCDD ble gitt. Det ble ikke påvist monoklonale bånd verken i blod eller urin.

Beinmargbiosi viste 2% plasmaceller. Immunhistokjemi viste monoklonal plasmacelleklon. Det ble funnet økt mengde kappakjeder i serum med kappa lamda ratio > 5 som er forhøyet. Spesifikk behandling mot LCDD ble startet i samarbeid med hematologer ved SUS og Haukeland. Behandlingen besto av diverse cyt regimer (Sendoxan +steroider, deretter Cytex og tilslutt Thaliodomid +Decadron). Ingen hadde påvisbar effekt. Pasienten startet hemodialyse 15.12.05. Etter vurdering ved hematologisk avdeling på Haukeland ble det startet høydose Melfalanbehandling med påfølgende autolog beinmargstransplantasjon i mai 06. Forløpet var komplisert med infeksjoner og diaré i ca 6 mndr. Etter hvert er pasientens gode allmenntilstand restituert.

Ved kontroll er det ikke mulig å påvise den behandlede monoklonale plasmacelleklonen i beinmargbiopsi. Kappa/lamda ratio er blitt normalisert. Pasienten er blitt akseptert for nyretransplantasjon og er nå påmeldt Scandiatransplant.

Pasientens recipientutredning ble godkjent april 07 basert på at en ny beinmargbiopsi med immunfenotyping ikke viste økt plasmacelletall og at den monoklonale plasmacelleklonen ikke kunne gjenfinnes. I tillegg var kappa/lamda ratio i blod normalisert.

Rikshospitalet påpeker avslutningsvis at ved økende plasmacelleantall/monoklonale kjeder må dette meddeles slik at en revurdering kan foretas.

Siste kontroll ved Hemato-Onkologisk avdeling på SUS var 18.7. Neste kontroll blir i oktober.

Det typiske klinisk bildet ved isolert nyreaffeksjon er en relativt raskt avtagende nyrefunksjon med proteinuri. Nefrotisk Syndrom finnes hos vel 36% av pasientene. På diagnosetidspunktet har 93% over 130 i kreatinin. Hematuri finnes hos 45%.

Prognosen er usikker. Pasientoverlevelse fra diagnosetidspunkt er fra 1mnd til 10år. Negative prognostiske faktorer er høy alder, kreat >350 og ekstra-renal organmanifestasjon.

I en retrospektiv studie med 11 pasienter som gjennomgikk høydose Melphalankur og autolog beinmargstransplantasjon gikk 6 pasienter i komplett remisjon. To pasienter gikk i partiell remisjon.

Det er ingen sikker enighet om cytostatika alene eller høydose cytostatika med påfølgende beinmargstransplantasjon er den beste behandlingen. Aldersgrense for beinmargstransplantasjon i Norge er for tiden 65 år.

Når det gjelder nyretx. v/LCDD etter avsluttet cytostatikakur alene eller med autolog beinmargstransplantasjon er tallene enda for små til å si noe sikkert konklusivt om prognosen

## Nephrocare prosjektet

V/ Harald Bergrem

Dette prosjektet ble presentert på Nordiske Nyredager i Gøteborg i mai og har vært presentert på diverse nyremøter i de siste årene.

Prosjektet var et samarbeidsprosjekt mellom de Nordiske nyre foreningene og Unit for Quality of Health Systems i WHO, Europa, hvor jeg arbeidet på den tiden. Et datasett ble utarbeidet, og 19 avdelinger i Norden ( Fredrikstad, Porsgrunn og Stavanger i Norge) deltok. Datainnsamlingen var i 1998-99, og en rapport fra prosjektet ble sendt til alle nyreseksjoner i Norden.

Prosjektgruppen har skrevet en artikkel om prosjektet, og vi er i gang med å justere for rådene fra referees.

Grunnen til at dette ble tatt opp, snart 10 år etter datainnsamlingen, er at dataene gav et godt bilde av mange aspekter av nefrologisk praksis i de nordiske land før de nye guidelines(KDOQI og andre). Det har nå kommet et sterkt fokus på sekundær og tertiær forebygging i nefrologi, og den nye 5-stadie klassifiseringen av nyresykdom har muliggjort et mer strukturert arbeid.

Nordisk nefrologisk praksis er kanskje ikke så god som vi mener at den er. Data fra NephroCare viser at 75% av pasientene hadde blodtrykk over 130/80, 48% over

140/90. Av pasienter med dokumentert proteinuri fikk 40% ACEI eller ARB. Femti seks % ( varierende fra 10 til 70%) av våre pasienter er ikke i RRT, og skulle ha et forebyggingspotensiale. Av de som var i Stadium 1-3 ved første henvisning til nefrolog hadde 63% startet RRT 8 år senere.

Med unntak av Nyrebiopsiregisteret, har Vi har svært lite data om de som ikke er i RRT i Norge. De som var på Vårmettet i Fredrikstad i mai 2006 vil huske at foreningen gjorde et prinsippvedtak om at norske nefrologer, for å kunne styrke den forebyggende virksomheten, burde kjenne til alle sine pasienter i stadium 4 og 5 og rapportere til et register. Dagens papir rapporter for transplanterte og dialysepasienter kan benyttes med små modifikasjoner. Inklusjon av Stadium 3 ble diskutert, men flertallet mente at det ville være å gå for langt i første omgang.

I møtet mellom lederne i de 5 nordiske nyreforeningene som alltid holdes under Nordiske Nyredager var der enighet om at NephroCare prosjektet burde gjentas fordi der er behov for å kunne presentere kvalitets/ endrings informasjon, og fordi det ville være et velegnet felles nordisk prosjekt. Høsten vil avklare om det blir noe av. I så fall håper jeg flere norske nyreseksjoner vil være med.

## Intravenøs cyclofosfamid behandling til pasienter med kronisk systemisk inflammatorisk sykdom; morbiditet og mortalitet

Gøransson LG, Brodin C, Øgreid P, Janssen EAM, Romundstad PR, Vatten L, Wildhagen K, Kjellevoid K, Omdal R.

Bruk av per oral (po) og intravenøs (iv) cyclofosfamid i behandlingen av autoimmune sykdommer herunder glomerulonefritter har lenge vært et behandlingsalternativ. Kombinasjonsbehandling med iv cyclofosfamid og glukokortikoider til pasienter med lupus nefritt er veldokumentert i prospektive studier. De mest vanlige komplikasjoner til po cyclofosfamid behandling er gonade dysfunksjon, infeksjoner, hemoragiske cystitter, blærecancer og hematologisk malignitet. Ved Wegeners granulomatose er det rapportert ikke-glomerulær hematuri hos 50% av pasientene som ble behandlet med po cyclofosfamid. Ved cystoskopi hadde en stor andel av disse pasientene makroskopiske endringer i blæren. Risiko for blærecancer er assosiert til akkumulert dose og behandlingsslengde med cyclofosfamid. Flere studier rapporterer færre komplikasjoner ved iv sammenliknet med po cyclofosfamid behandling. Ved Stavanger Universitetssjukehus har vi fra 1985 brukt iv cyclofosfamid behandling i henhold til protokoll utarbeidet fra National Institute of Health med enkelte modifikasjoner. Cyclofosfamid 15 mg/kg ble gitt hver 4. uke med behandlingsvarighet 6 mnd. Behandlingsvarighet varierte imidlertid betydelig avhengig av grunnsykdom og respons på behandling. De fleste fikk methylprednisolon, 500 – 1000 mg, og alle fikk kvalme profylakse med metoclopramide eller odansetron. Alle pasienter fikk infusjon med 1000 ml 0,9% NaCl eller 5% glukose under og etter cyclofosfamid infusjon. I tillegg ble pasientene oppfordret til å drikke ytterligere 1000 ml vann eller annen væske

etter behandling. Ingen pasienter fikk behandling med mesna. Behandlingen ble først gitt til pasienter med alvorlig systemisk lupus erythematosus og ble etter hvert utvidet til andre pasientkategorier med alvorlig kronisk systemisk inflammatorisk sykdom med behov for immunosuppressiv behandling. Formålet med denne undersøkelsen var å undersøke forekomsten av cancer i denne pasient kategori som tidligere hadde blitt behandlet med iv cyclofosfamid og sammenlikne dette med forekomsten av cancer i den generelle befolkningen. I tillegg ønsket vi å undersøke forekomsten av iv cyclofosfamid industert blæretoksisitet i form av cancer og hemoragisk cystitt.

Vi gjennomgikk alle journaler på pasienter med kronisk systemisk inflammatorisk sykdom som i perioden 1985 – 1999 hadde blitt behandlet med iv eller po cyclofosfamid. Vi fant 85 pasienter hvorav 75 pasienter utelukkende hadde fått iv behandling og som dermed ble inkluderte i denne studien godkjent av etisk komité. Tjue av de 75 pasientene var døde, og av de 55 gjenlevende gjennomgikk 42 pasienter en omfattende undersøkelse inkludert somatisk undersøkelse, diverse laboratorie prøver inkludert urinprøve til påvisning av blod, maligne celler (cytologi) og fluorescens in situ hybridisering (FISH) for påvisning av aneuploidi og 33 av pasientene ble cystoskoperte. Demografiske data er gitt i Tabell 1. Data fra pasienter som ikke ønsket å delta i undersøkelsen og pasienter som på undersøkelsestidspunktet ikke var i live, er utelukkende basert på journalopplysninger.

Seks (8%) av pasientene utviklet cancer sammenliknet med et forventet antall på 4,5 basert på data fra krefregisteret. Det

gir en standard insidens ratio på 1,5 (95% konfidens intervall 0,7 – 3,2). Pasienter som utviklet kreft hadde ikke fått en signifikant høyere dose med cyclofosfamid og hadde heller ikke lenger behandlingsvarighet enn pasienter som ikke utviklet cancer. Ingen pasienter hadde hematuri, ingen hadde maligne celler ved cytologi og ved cystoskopi ble det ikke påvist patologi hos noen av pasientene. To pasienter hadde positiv FISH og begge hadde negativ cytologi. Begge pasienter er senere fulgt i mer enn tre år uten at de har utviklet hematuri eller cancer.

Vi konkluderer at pasienter med kronisk systemisk inflammatorisk sykdom

behandlet med iv cyclofosfamid har en ikke-signifikant økning i standard insidens ratio for malignitet. Det ble ikke påvist blære cancer eller hemoragisk cystitt hos noen pasienter selv om mesna profylakse ikke ble brukt. God hydrering og iv administrasjon av cyclofosfamid er sannsynlig avgjørende.

Iv cyclofosfamid er fortsatt et alternativ ved behov for kraftig immunosuppressiv terapi, og våre data viser at blærekomplikasjoner kan unngås. Det er ikke påvist en økt forekomst av cancer hos pasienter som er behandlet med iv cyclofosfamid sammenliknet med befolkningsdata, men studien har en begrenset statistisk kraft.

Tabell 1

Demografiske data for 75 pasienter med kronisk systemisk inflammatorisk sykdom behandlet med intravenous cyclofosfamid (CYC).

	I live ved inklusjon (N = 55)		Død ved inklusjon (N = 20)
	Undersøkt klinisk N = 42 (79%)	Kun journal opplysninger N = 13 (21%)	
Kvinner/menn N (%)	26 /16 (62/38)	8/5 (62/38)	9/11 (45/55)
Alder (år) ved behandlings start, mean ± SD	52.3 ± 16.6	47.1 ± 15.0	60.2 ± 15.2
Mnd med behandling, median (range) *	15.4 (3.0-88.3)	10.6 (0.8-105.8)	13.6 (0.2-44.3)
Akumulert CYC dose (gram), median (range)	10.0 (3.5-31.6)	9.0 (2.0-52.0)	9.0 (1.0-27.0)
Alder (år) ved undersøkelse, mean ± SD	60.4 ± 15.3	56.4 ± 13.9	64.6 ± 14.2
Mnd observasjon, median (range) **	105.9 (45.7-201.0)	128.0 (60.1-223.5)	62.0 (0.23-132.3)

\* Ved klinisk undersøkelse (N = 42) eller siste kontakt registrert i journal

\*\* Fra start av behandling

Full artikkel og referanseliste vil bli publisert.

Gøransson LG, Brodin C, Øgreid P, Janssen EAM, Romundstad PR, Vatten L, Wildhagen K, Kjellevoid K, Omdal R. Intravenous cyclophosphamide in patients with chronic systemic inflammatory diseases; morbidity and mortality. Scand J Rheumatol (in press).

## Program Norsk Nyremedisinsk Forenings kvalitetsdag og Samarbeidsmøte 22.-23. november 2007

Sted: Rikshospitalet

Torsdag 22. november:

09.00 – 11.30: Hvordan utvide living donor poolen? Møteleder Harald Bergrem/ K Heldal??

09.00 - 09.40: ABO uforlikelighet. PRA pasienter. Anna V Reisæter

09.40 - 10.00: Trender i LD på verdensbasis. Hallvard Holdaas

10.00-10.15: pause

10.15 – 11.30: Problemer/Utfordringer ved transplantasjon med living donor. Hvordan oppnå optimal andel av living donor transplantasjon? (G. Fjermeros, R. Ganss og I. Toft)

10.15 – 10.30 G. Fjermeros

10.30 – 10.45 R. Ganss

10.45 – 11.00 I. Toft, Tromsø modellen.

11.00 – 11.30: Diskusjon

11.30 – 1240 : Lunsj

12.40 – 1600 : Tema fra tx-kurs; Kvalitet i forbindelse med langtidsoppfølging av pasientene.

Møteleder: Hallvard Holdaas

12.40 – 13.00 Hjertekar-risiko hos transplanterte. H. Holdaas

13.00 - 13.20 Postransplantasjons diabetes. Jøran Hjelmesæth

13.20 – 13.35 Pause

13.35 – 13.55 Ca/Fosfat, PTH post tx. Lasse Gøransson

13.55 – 14.15 Osteoporose, et problem som vi kan håndtere? Anders Hartmann

14.15 – 15.00 Pause

15.00 – 15.20 Hud. Monitorering, komplikasjoner og behandlingstilbud, Cato Mørk

15.20 – 15.40 Malignitet etter transplantasjon. Per Pfeffer.

15.40 – 16.00 PTLD etter tx. A. Hartmann Pause

Fredag: Samarbeidsmøte 1000-1500



