

Nefrologisk Forum

Årgang 11, nr. 2

Oktober 2005



Innhold

Redaktørens spalte.....	3
Formannsnytt.....	4
Regulering av arginin vasopressin reseptor ved genetisk hypertensjon v/Bjarne Iversen.....	5
Effekt av hemodialyse versus hemodiafiltrasjon på kardiovaskulær sykdom og dødelighet: The Dutch CONvective TRANsport STudy (Contrast) v/Heinrich Kloke og Ingegjerd Sekse.....	8
Mc Ardles sykdom (muskelfosforylase mangel) og rhabdomyolyse v/Izeta Mujic.....	8
Nefrologenes bruk av ultralyddiagnostikk v/Lasse Urheim og Einar Svarstad.....	9
MR kontrast og serum kalsium v/Lasse Urheim.....	10
Hjerneblødning ved Henoch Schönlein purpura v/Rolf E F Christiansen.....	11
Nefrotisk syndrom i Norge	
Informasjon om et prosjekt utgått fra nyrebiopsiregisteret. v/Rune Bjørneklett.....	12
Renal angiografi og PTRAs ved Haukeland v/Ingegjerd Sekse og medforfattere.....	12
Referat fra 29. Nephrologisches Seminar i Heidelberg 10.-12. mars 2005	
Redigert av Dagfinn Dyrbekk.....	14
Referat fra styremøte, Hardingasete 8-10/9-05.....	21
Behov for omfattende økning av nefrologstillinger og dialysekapasitet i Norge de nærmeste årene,	
Brev til helse og sosialdirektoratet v/Einar Svarstad.....	26
Forhold for nefrologer i Norge v/Odd Helge Hunderi.....	29
Innkalling og agenda for kvalitetsdagen, årsmøtet og samarbeidsmøtet.....	31
Fremtidige kurs og møter.....	36

Redaksjonen er avsluttet 12/10-05, opplag ca 250 eksemplarer
I redaksjonen
Egil Hagen (redaktør)
Sørlandet Sykehus Arendal
4809 Arendal
e-mail: egil.hagen@sshf.no
Medarbeidere
Einar Svarstad
Karsten Midtvedt
Solveig Sæta
Markus Rumpsfelt
Anders Hartmann

Redaktørens spalte

Velkommen til et nytt nummer av Nefrologisk Forum. Forum har denne gangen fått en ny utforming. Vi har skiftet format samt at trykking og distribuering er frigjort fra industrien. Jeg ber om tilgivelse for at dette nummer er noe amatørmessig i sin lay out. I fremtiden håper vi på en utvidet redaksjon slik at grafisk design også blir tatt hensyn til.

Haukeland Universitetssykehus har vært hovedbidragsyter til dette Forum. De presenterer en rekke interessante innlegg både fra klinikk og grunnforskning.

Bjarne Iversen har lang erfaring i basal hypertensjonforskning og deler hovedfunn fra den siste tids arbeider i sin gruppe med oss. Arginin vasopressin (AVP) reseptorens (V1) betydning ved genetisk hypertensjon er tittelen på innlegget. Vi får innblikk i en imponerende integrasjon av avanserte dyreforsøk, komplisert analyttisk kjemi og molekylær biologi. Kanskje har de funnet en forklaring på at responsen på V1 antagonister ser ut til variere mellom individer.

Heinrich Kloke og Ingegjerd Sekse redgjør for Contras studiet som sammenligner hemodialyse og hemodiafiltrasjon når det gjelder harde kardiovaskulære endepunkter.

Izeta Mujic beskriver ved hjelp av en kasuistikk Mc Ardles sykdom; en genetisk årsak til residiverende rbdomyolyse etter fysiske anstrengelser.

Ultralyd og dobbler et nytt diagnostisk verktøy i mange spesialiteter. Innen nefrologien ligger det et stort potensial i ha god trening i denne type teknikk. Dette illustreres på en utmerket måte i innlegget til Einar Svarstad og Lasse Urheim. Det er dog ingen tvil om at faktorer som opplæring, trening og tilgang på utstyr er helt sentralt i denne sammenheng.

Lasse Urheim skriver også om hvordan MR kontrast kan påvirke serum calcium målinger.

Rolf E F Christiansen presenterer et alvorlig tilfelle av Henoch Scønleins purpura, en flott påminnelse om hvilket mangfold vi kan oppleve i klinikken.

Rune Bjørneklett rapporterer om sitt arbeid med å samle inn data om nefrotisk syndrom i Norge. Det er ingen tvil om at vi har mye å lære av å analysere

denne type opplysninger. Blant annet ser det ut til at minimal change nefropati kanskje ikke er så uskyldig som vi trodde. Vi ser med glede frem til de endelige resultatene blir presentert.

Til slutt skriver Ingegjerd Sekse og medforfattere om viktige erfaringer Haukeland Universitetssykehus har gjort i forbindelse med PTRAs – en type behandling hvor vi ofte er i tvil om vi gjør noe godt for pasienten.

Etter innleggene fra Haukeland får vi et omfattende referat fra det 29. Nephrologisches Seminar i Heidelberg 10.-12. mars 2005. Tusen takk til Dagfinn Dyrbekk som har gjort en kjempejobb med å samle inn og redigere referatene fra seminaret. Det rettes også en stor takk til hver enkelt seminardeltager som på denne måten deler viktig kunnskap med oss.

Redaksjonen minner om at Legeforeningen nå legger alle høringssaker ut på nettet. Dette gir oss alle muligheten til å følge med på og komme med kommentarer til aktuelle høringssaker. Nettadressen er som følger:

<http://www.legeforeningen.no/index.gan?id=51243&subid=0>

Norsk Nyremedisinsk Forenings kanskje største oppgave for tiden er å tilrettelegge for den forventede økning i arbeidsmengde for landets nefrologer. Dette nummer av Nefrologisk Forum gjengir brevet vår leder Einar Svarstad har sendt primært til direktør Hans Petter Aarseth i Sosial og Helsedirektoratet, og senere også til landets sykehusdirektører. Det er viktig at vi alle engasjerer oss slik at forholdene blir lagt til rette så vi kan møte økningen i arbeidsbyrder på en profesjonell og faglig ansvarlig måte.

Odd Helge Hunderi, leder i veiledergruppen, har sendt oss resultater fra sin kartlegging av nefrologstillinger og arbeidssituasjon for nefrologer, med kommentarer. Det er stor forskjell i arbeidsrutiner, lønns og vaktordninger for nefrologer her i landet. Formelle vaktordninger er ikke praktisk mulig å få til overalt på grunn av bemanningen, men samtidig er det åpenbart at lønn og arbeidsforhold varierer sterkt.

Jeg ønsker leserne en flott høst og håper vi sammen kan bidra til å styrke vårt fag og bedre våre arbeidsvilkår.

Oktober 2005, Egil Hagen

Formannsnytt

Kjære medlemmer

En sommer er over, og mange har forhåpentligvis kunnet nyte dager i hvilemodus. Personlig følte jeg at en ny årstid begynte med avslutningen av Nordiske Nyredager. Tilbakemeldingene etter møtet har vært positive, både faglig og sosialt tror jeg de fleste var fornøyd. Økonomisk ser det ut til at møtet innbrakte et betydelig overskudd som vil komme medlemmene til nytte. Det neste møtet ble annonsert i Gøteborg om to år, og jeg håper oppslutningen fra norske kolleger da blir stor. Legg merke til at foreningens navneskifte til Nordic Society of Nephrology er uttrykk for at møtet nå også formelt inkluderer et større geografisk område. En viktig begivenhet fant sted i forkant av møtet i Bergen: det nye ”kursutvalget” arrangerte sitt første møte for norske nefrologer, med ”tellende timer” for utdanningskandidatene. Utvalget fortjener honnør for godt arbeid! Jeg vil oppfordre medlemmene til å slutte opp om utvalgets kommende møter som bør bli et ”must” for unge nefrologer. Det er gledelig at mange yngre nefrologer nå slutter opp om foreningen, og jeg håper mange føler ansvar for og har lyst til å engasjere seg i ”styre og stell” i foreningen. Dette er ikke minst viktig i lys av forestående endringer i legeforeningens organisasjonsledd som også vil medføre betydelige endringer i spesialforeningene.

Denne gang er det Haukelandsmiljøet som er ansvarlig for mange innlegg i Forum. Styret ønsker å videreføre suksessen med roterende ansvar for bladets innhold. Men ikke glem at også ”alle andre” kan og bør komme med bidrag! Jeg vil også oppfordre til å eksperimentere litt med typen av innlegg i Forum, f. eks. ønskes velkommen både debattinnlegg, historikk og reisereferat av interesse for kollegene. De nye samarbeidsreglene mellom LMI og Dnlf gjør at trykkingen av Forum nå besørages av foreningen selv på kommersiell basis. Derfor må dere forberede dere på at også reklamesider vil bli en del av finansieringsgrunnlaget. Fremskrittet har mange underlige veier! Alt dette medfører iallfall økt sysselsetting for redaktøren som gjør et glimrende arbeid.

Jeg håper det blir stor oppslutning om høstens nye to-dagers-møte: ”Kvalitetsdagen” og ”Samarbeidsmøtet”, og tror denne møte-reformen er viktig både som diskusjons- og inspirasjonsforum. Programmet vil bli sendt til medlemmene og skal legges ut på foreningens hjemmesider. Vel møtt!

September 2005, Einar Svarstad

Dette er det siste Nefrologiske Forum med Einar Svarstad som leder i Norsk Nyremedisinsk Forening. Einar har gjort en fantastisk innsats for foreningen og fortjener en stor takk (red adm).

Arginin vasopressin (AVP) reseptorens (V1) betydning ved genetisk hypertensjon

Bjarne M. Iversen

AVP produseres i hypothalamus som et peptid med 168 aminosyrer. Dette peptidet spaltes til vasopressin som har 9 aminosyrer og neurofysin som har 92 aminosyrer der neurofysin fungerer som bærepotein for vasopressin. Vasopressin benevnes gjerne AVP på grunn av aminosyren arginin som er lokalisert som aminosyre 8 i vasopressin molekylet. AVP har en rekke funksjoner som kontraksjon av glatte muskelceller, blodtrykksøkning, baroreseptor modulering, frisetting av adrenkorikotropin samt at hormonet virker ved å indusere endinger i vanntransport og cellepermeabilitet. AVP utøver sin effekt gjennom å stimulere tre ulike reseptorer der responsen er avhengig av hvilken reseptor som stimuleres. Benevnelsen av reseptorene har vært forvirrende, men det forligger nå en enkel nomenklatur som ikke ennå har fått fullt gjennomslag[1]

V1 reseptoren har i lang tid blitt benevnt V1a. Stimulering av denne reseptoren som er Gq/11 koblet, fører til hydrolyse av fosfatidylinositol som induser økning av intracellulær kalsium gjennom intracellulær mobilisering og influx fra det ekstracellulært rom. Dette trigger vasokonstriksjon i glatte muskel celler. Denne reseptoren er også involvert i glukose opptak med generering av glykogen i leveren. V1 reseptoren er også lokalisert i hjernen der AVP virker som en neurotransmitter. V2 reseptoren er lokalisert til distale tubuli og samlerør og gjennom aktivering av aquaporin 2 fører stimulering av V2 til økt permeabilitet og vanntransport. V1b reseptoren benevnes også V3 reseptoren og har sin funksjon i hjernen der AVP fungerer som en neurotransmitter [2].

I vår forskning har vi studert hvordan AVP stimulering av V1 reseptoren virker på karkontraksjon av preglomerulære kar. I tillegg har vi studert kalsiumsignalisering i isolerte

preglomeulære kar og glatte muskelceller fra disse karfragmentene. Vi har også målt reseptor proteinet og genekspressjonen for V1 reseptoren

Burrell og medarbeidere fant at spesifikke antagonist for V1 reseptoren reduserte blodtrykket hos unge rotter med genetisk hypertensjon i til motsetning gamle rotter der den hypotensive effekt manglet[3]. Studier utført i Chapel Hill viste at injeksjon av AVP i nyrearterien på unge rotter (spontan hypertensive-SHR) utløste en sterkere vasokonstriksjon enn i den normotensive kontroll rotten (WKY) [4]. Intracellulært kalsium respons etter stimulering av isolerte glatte muskelceller var større i celler fra SHR sammenliknet med normotensive rotter[5]. Molekylær biologiske studier utført i vårt laboratorium viste at reseptor proteinet for V1 reseptoren i preglomerulære kar var 2-3 ganger høyere enn i normotensive kontroller og genekspressjonen for reseptoren var fordoblet[6]. Vi konkluderte med at den økte responsen skyldtes en oppregulering av V1 reseptoren i preglomerulære kar hos unge rotter med genetisk hypertensjon.

I oppfølgende arbeider fant vi at den økte responsen etter injeksjon av AVP i nyrearterien hos unge SHR ikke kunne påvises i studiet av 40 uker gamle rotter[7]. Reseptortettheten av V1 var redusert til normalt nivå hos gamle rotter med genetisk hypertensjon[7]. Dette funnet gav grunnlag for studiet av V1 reseptorens variasjon med alder hos SHR. Resultatene viste at V1 reseptortetthet var oppregulert i 5 og 10 uker gamle dyr med hypertensjon. I aldersperioden fra 20 til 70 uker var reseptor tettheten ikke forskjellig fra det vi fant i normotensive kontroller[8]. Genekspressjonen for V1 reseptoren viste samme mønster som reseptorprotein[8]. (Fig. 1) Tilleggsundersøkelser viste at kalsium signalisering etter AVP stimulering gav en betydelig sterkere respons i glatte muskel celler fra preglomerulære kar i unge SHR sammenliknet med gamle SHR[8]. Disse funnene gir forklaring på tidligere observasjoner som viste manglende effekt av antagonist for V1 reseptoren hos gamle hypertensive dyr mens effekten var tilsted hos unge dyr[3].

Fig.1. Antall V1 mRNA molekyler i forhold til alder

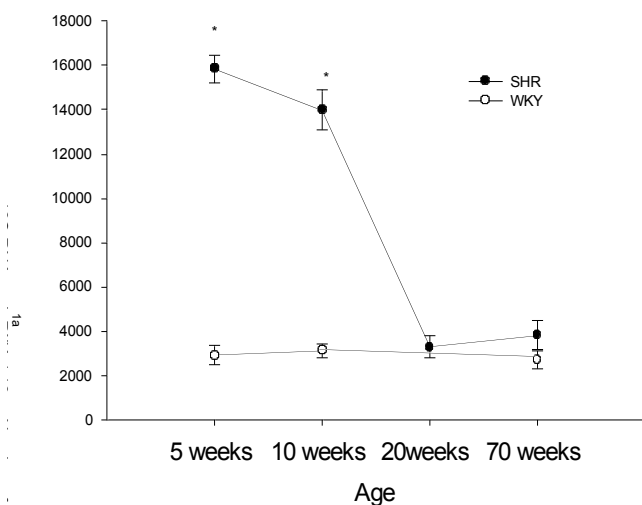
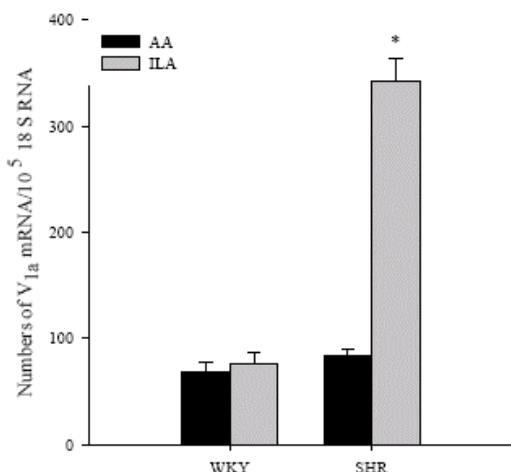


Fig.2. Antall V1 mRNA molekyler i afferent arterioler og interlobulær arterier fra WKY og SHR.



I studiet av V1 reseptoren undersøkte vi om reseptoren som er oppregulert hos unge dyr med hypertensjon ble regulert på normal måte. Vanligvis oppreguleres G koblede reseptorer når den naturlige ligand dvs. AVP i dette tilfellet, er nedregulert. Vi gav derfor SHR og normotensive rotter dextrose slik av AVP nivået i blod reduseres og en annen gruppe satte vi på væskerestriksjon som fører til at AVP nivået stiger. Resultatet viste at V1 reseptoren var normalt regulert i glatte muskelceller fra preglomerulære kar hos rotter med genetisk hypertensjon ved ulike grader av hydrering. Reseptorprotein og genekspressjonen var alltid høyere enn i normotensive kontroller ved alle hydreringsgrader[9]. Kalsium signalisering i glatte muskelceller fra disse dyrene med ulik hydreringsgrad viste samme mønster. Kalsium responsen fulgte nivået av reseptortetthet og

responsen var følgelig lavest under dehydrering og høyest ved væskeekspansjon og alltid høyere hos hypertensive dyr[9].

Våre arbeider viste at resultatene av kalsium signaliseringen med AVP viste større spredning enn resultatene fra rotter med normotensjon. Dette kunne tyde på at reseptortettheten er ujevnt fordelt i kartreet hos SHR. Ved hjelp av ny billedannende teknikk samt ny isoleringsteknikk av pregloerulære kar, fant vi at AVP induisert kalsium signalisering fra interlobulær arterien var 2-3 ganger høyere enn i afferent arteriole[10](Fig.2). Signalisering fra interlobulærarterien i normotensive kontroller var lik afferent arteriole og ikke forskjellig fra afferent arteriole i SHR. Dette funnet viser at AVP kan tenkes å ha kontroll av blodstrømmen i interlobulær arterien som distribuerer blodstrømmen til større

deler av nyrekorteks. Funnet kan ha betydning for kontroll filtrasjon og dermed også salt balansen.

Kliniske applikasjoner: Bruk av AVP reseptor antagonist har vist varende effekt hos pasienter med høyt blodtrykk. Studier har vist blodtrykk reduksjon i middelblodtrykk på 25-30 mmHg[11]. Andre har ikke kunne vise dette. Hos afrikanerer

som er spesielt saltsensitive, er det gjort funn som tyder på at V1 reseptor antagonist har effekt på blodtrykket og pågående studier vil kunne gi et bedre svar[11]. Fra rotte studier tyder mye på at pasienter med genetisk hypertensjon bør studeres i den fase trykket stiger da en ikke vil forvente effekt når blodtrykket er etablert

Referanser

1. Birnbaumer, M., Vasopressin receptors. Trends Endocrinol Metab, 2000. 11(10): p. 406-10.
2. Ostrowski, N.L., S.J. Lolait, and W.S. Young, 3rd, Cellular localization of vasopressin V1a receptor messenger ribonucleic acid in adult male rat brain, pineal, and brain vasculature. Endocrinology, 1994. 135(4): p. 1511-28.
3. Burrell, L.M., et al., Blood pressure-lowering effect of an orally active vasopressin V1 receptor antagonist in mineralocorticoid hypertension in the rat. Hypertension, 1994. 23(6 Pt 1): p. 737-43.
4. Feng, J.J. and W.J. Arendshorst, Enhanced renal vasoconstriction induced by vasopressin in SHR is mediated by V1 receptors. Am J Physiol, 1996. 271(2 Pt 2): p. F304-13.
5. Iversen, B.M. and W.J. Arendshorst, Exaggerated Ca²⁺ signaling in preglomerular arteriolar smooth muscle cells of genetically hypertensive rats. Am J Physiol, 1999. 276(2 Pt 2): p. F260-70.
6. Vagnes, O., et al., Upregulation of V(1) receptors in renal resistance vessels of rats developing genetic hypertension. Am J Physiol Renal Physiol, 2000. 278(6): p. F940-8.
7. Christiansen, R.E., et al., Renal hemodynamics during development of hypertension in young spontaneously hypertensive rats. Kidney Blood Press Res, 2002. 25(5): p. 322-8.
8. Vagnes, B.O., et al., Age-dependent regulation of vasopressin V1a receptors in preglomerular vessels from the spontaneously hypertensive rat. Am J Physiol Renal Physiol, 2004. 286(5): p. F997-1003.
9. Vagnes, O.B., et al., Enhanced Ca²⁺ response to AVP in preglomerular vessels from rats with genetic hypertension during different hydration states. Am J Physiol Renal Physiol, 2005. 288(6): p. F1249-56.
10. Hansen, F.H., O.B. Vagnes, and B.M. Iversen, Enhanced response to AVP in the interlobular artery from the spontaneously hypertensive rat. Am J Physiol Renal Physiol, 2005. 288(5): p. F1023-31.
11. Bakris, G., et al., Role of vasopressin in essential hypertension: racial differences. J Hypertens, 1997. 15(5): p. 545-50.

Effekt av hemodialyse versus hemodiafiltrasjon på kardiovaskulær sykdom og dødelighet: The Dutch CONvective TRANsport STudy (Contras)

Heinrich Kloke og Ingegjerd Sekse

Med vanlig hemodialyse fjernes små avfallstoffer (molekylvekt <500 Dalton). Større avfallstoffer kan fjernes bedre med filter som har større hull. Teknikken kalles for hemodiafiltrasjon. Man antar at hemodiafiltrasjon medfører mindre kardiovaskulære komplikasjoner (for eksempel hjerteinfarkt). Studier med hensyn til dette har til nå ikke vært konklusive fordi de ikke har vært utført kontrollert eller ikke har hatt tilstrekkelig mange pasienter. Hemodiafiltrasjon teknikken brukes nå vanligvis hos pasienter med for lavt blodtrykk under dialysehansen eller hos pasienter med mye kløe. Nederlandske Contrast-studie gruppe har tatt initiativet til å sammenligne i en kontrollert studie effekt av hemodialyse og hemodiafiltrasjon i mer enn 770 planlagte pasienter (åpen, parallel gruppe, randomisert kontrollert intervensjons-studie)¹. Det forventes at 25 dialyseavdelinger skal delta i undersøkelsen, og Haukeland Universitetssykehus er det eneste sykehuset som deltar utenom Nederland. Pasientene skal behandles i tre år med vanlig hemodialyse eller hemodiafiltrasjon. Hemodialyse og hemodiafiltrasjon er i behandlingen selv likeverdige med hensikt til

belastning for pasienter. Pasienter skal behandles like lenge. Studiens formål er å analysere hvor mange kardiovaskulære hendelser som forekommer og hva dødeligheten er i begge grupper. I tillegg skal man analysere tykkelse av hjertemuskel og halsårene med ultralyd hos en del pasienter, og en del skal undersøkes med ekstra blodprøver som er markører for hurtigere forkalkninger i blodårene (for eksempel oxLDL). Pasientene bes om å fylle ut spørreskjema om livskvalitet i begynnelsen av undersøkelsen og videre hvert år. Pasientene skal i tillegg undersøkes i begynnelsen og videre hvert år med hensyn til ernæringsstilstanden, metoden er 'subjective global assessment' som vurderer vektforandring, gastrointestinale plager, tap av subkutant vev og muskelatrofi. Studien er godkjent i regional komité for medisinsk forskningsetikk, og til nå er 9 pasienter inkludert ved vår dialyseavdeling, etter randomisering behandles 4 pasienter med hemodiafiltrasjon og 5 pasienter med hemodialyse.

¹Penne EL, Blankestijn PJ, Bots ML et al; the CONTRAST study group. Effect of increased convective clearance by on-line hemodiafiltration on all cause and cardiovascular mortality in chronic hemodialysis patients – the Dutch CONvective TRANsport Study (CONTRAST): rationale and design of a randomised controlled trial. Curr Control Trials Cardiovasc Med 2005; 6(1): 8

Mc Ardles sykdom (muskelfosforilase mangel) og rhabdomyolyse

Izeta Mujic

Kasuistikk: En 32 år gammel mann ble innlagt på medisinsk avdeling pga smerter lokalisert lumbalt og mørk urin. Symptomene oppsto etter at han hadde løftet en kasse på 60 kg. Han kunne fortelle om 5-6 episoder med misfarget urin og samtidig muskelsmerter i løpet av siste 5 år. Tidligere episoder skal ha oppstått ved belastning, for det meste løft og statisk/isometrisk belastning, men har også inntruffet etter skitur. Ved innkomst på sykehus var han svært palpasjonsømt over paravertebral muskulatur, men hadde ikke tegn til kompartiment syndrom. Han hadde uttalt rhabdomyolyse med CK verdier over 100 000U/l, serum myoglobin 4520 hhh, LD 9200 U/l, ASAT 1400 U/l. Urinen var mørk, urinstix viste hematuri ++++. Han hadde normal serum kreatinin og

normal elektrolytter. Han ble behandlet med forsert alkalisk diurese, CK og myoglobin-verdien falt fint. Ved poliklinisk kontroll to uker etter utskrivelse hadde han fortsatt CK over 8000, men ingen symptomer. Pasienten ble henvist til nevrologisk avdeling til videre utredning. Det ble gjort iskemisk laktat test som viste normal amoniakk stigning, men ingen laktat stigning ved iskemisk belastning. Både klinisk bilde og iskemisk laktat test passet med Mc Ardles sykdom. Diagnose ble bekreftet med muskelbiopsi og gentest.

Diskusjon: Muskelfosforylase mangel er en genetisk metabolsk myopati, med autosomal recessiv arvegang. Mutasjonen i genet for myofosforylase enzym er lokalisert i kromosom 11q13. Pga mangel på myofosforylase akkumuleres glykogen i skjelettmuskulatur. Sykdommen kalles også glykogen avleiringssykdom V. Symptomene debuterer vanligvis i barndommen eller hos unge voksne. Ved muskellarbeid utløses muskelsmerter, stivhet, svakhet, og av og til muskelkramper. Rhabdomyolyse med og uten nyresvikt kan inntreffe, og urinen er mørk. Symptomene oppstår etter episoder med intensiv isometrisk/statisk belastning og mindre intensiv men vedværende dynamisk belastning. Forhøyet CK er observert også i perioder uten symptomer. Gjentatte symptomer med misfarget urin, muskelsmerter og rhabdomyolyse i forbindelse med belastning bør gi

mistanke om sykdommen. Iskemisk laktat test er diagnostisk, hos 93 % av pasientene får man ingen stigning og hos 7 % finner man redusert stigning i venøs laktat etter iskemisk muskel belastning. Muskel biopsi viser fokal akkumulasjon av normalt strukturert glykogen. I klassiske tilfeller finner man ingen aktivitet av myofosforylase i muskel biopsi, i noen tilfeller finner man opp til 10% av residual enzymaktivitet. Diagnosen bekreftes med gentesting. I behandling av pasienter med denne sykdommen anbefales at man fortsetter med moderat aktivitet, men ikke overbelaster musklene, særlig når det gjelder isometrisk og tung belastning. Man må varme opp gradvis og ta det med ro i begynnelsen av aktivitet. Noen studier har vist effekt av sukrose tilskudd 30-40 minutter før dynamisk belastning.

Konklusjon: Muskelfosforylase mangel må mistenkes hos pasienter med episoder med residiverende rhabdomyolyse etter anstrengelse

Nefrologenes bruk av ultralyddiagnostikk

Lasse Urheim og Einar Svarstad

Nefrologers bruk av ultralyd i klinisk praksis varierer sterkt. Interesse, kompetanse, tilgjengelig utstyr/rom/tid og lokale samarbeidsordninger med radiologisk avdeling er avgjørende. Ved vårt sykehus har nefrologene bevisst tatt ultralyd inn i sin kliniske hverdag. Vi mener dette beriker faget, effektiviserer diagnostikk og gir viktig tilleggsinformasjon til klinikerne, som gir mer utfyllende og relevant informasjon enn den som vanligvis fås når pasienten henvises til ultralyd ved en radiologisk avdeling.

Nyrestørrelse er avhengig av kroppsoverflate. Normal nyrelengde, målt som akse gjennom begge nyrepoler, skal hos voksne være > 10 cm, og er vanligvis 11-12 cm. Normal parenkymbredde skal være ca 1/3 av nyrens bredde sett fra lateral siden. Nedsatt nyrefunksjon sammen med små nyrer eller smalt nyreparenkym, taler for kronisk nyresykdom. Store- eller svulne nyrer tyder på akutt nyresvikt. Nyrestørrelse og utseende sier altså umiddelbart noe om rehabiliteringspotensialet. Ekkogenisiteten av nyrene er relatert til uspesifikke histologiske forandringer som celleinfiltrasjon, sylinderruri, tubulusatrofi og glomerulosklerose. Ekkogenisiteten graderes i forhold til lever og milt. Normalt har nyren likt-, eller mørkere ekko enn leveren. Hyperekkogent (lysere ekko i nyrene) er alltid patologisk. Ekkorike nyrer sammenholdt med

kliniske funn og urinfunn, bør ofte lede til en rask nyrebiopsi, og en hurtig progressiv glomerulonefritt bør mistenkes. På den annen side kan hurtig progressiv glomerulonefritt forekomme uten hyperekkogene nyrer, og vaskulitter med nyreaffeksjon har ofte helt normalt nyre-ekko i tidlig fase. Hvis omtåket sensorium og metabolsk acidose sees i tillegg til hyperekkogene nyrer, er etylenglykolforgiftning med utfelling av kalsiumoksalat i nyrene en sannsynlig forklaring. Ekkorike, små nyrer, kan sees ved kroniske nyresykdommer. Nefrosklerose og iskemisk nyresykdom har ofte helt normal ekkogenisitet. Hydronefrose er oftest lett å påvise ved ultralyd, og bør være en "status presens" metode ved klinisk mistanke. Man finner da dilatert og mørkt nyrebekken. Ofte kan nivå av obstruksjonen identifiseres umiddelbart, og legges en farge-Doppler til kan man med enkelhet verifisere om der tømmes urin gjennom ureterostiet inn i blæren. Manglende "jet" taler for full eller relativ obstruksjon. Man har da fått både en anatomisk og funksjonell diagnose bed-side umiddelbart, og kan spare dager i diagnostikk og behandling, og ikke minst oppnå å kanalisere pasienten til korrekt avdeling straks. Likeledes kan en forstørret prostata lett påvises. Konkrementer i urinveiene, nyre-/ureter-/blæresteiner, gir en intens refleks, med skyggekastning bak kongrementet. I enkelte tilfeller

har avløpshinderet stått lenge, og da påvises ikke alltid klassisk ultrasonografiske tegn til hydronefrose. Ved sterk klinisk mistanke om hydronefrose kan pasienten for eksempel tilføres iv NaCl og diuretika, for å dilatere urinveiene. Ny ultralyd etter kort tid kan da påvise aktuell hydronefrose. I slike tilfelle sparer man mye tid og ofte endeløse diskusjoner mellom radiolog, urolog og nefrolog. Ultralyd av andre organer gir viktig informasjon. Eksempler er påvisning av aortaaneurysmer, grad av atherosklerose i aorta, pleuravæske hos nyre- og hjertesyrke med væskeretensjon., perikardvæske, stuvning i levervener og vena cava som uttrykk for overvæsking.

Diagnostikk av nyrearteriestenoser med ultralyd Doppler er en metode som blir mer og mer sentral i utredning av nyrearteriestenoser. Metoden er viktig for å bedømme om stenosens grad er signifikant. En høygradig stenose har sentrale aortanære systoliske hastigheter > 180 cm/s. Perifer Dopplerundersøkelse gjøres i segmentarterier eller intrarenalt, forlenget akslerasjonstid og sideforskjeller av motstandsindeks (resistive index = RI) større enn 5 % indikerer en signifikant stenose. Kombinasjon av sentral- og perifer Doppler undersøkelse gir best resultat.

MR kontrast og serum kalsium

Lasse Urheim

Kasuistikk: En 52 år gammel kvinne med Diabetes mellitus type 1 siden 12 års alder, ble innlagt nefrologisk avdeling grunnet forhøyet serum kreatinin omkring 300 µmol/l. Proteinuri 2.5 g/døgn. Iohexol clearance 11 ml/min/1.73 m². Fra tidligere kjent diabetisk nevropati, -retinopati og sannsynlig -nefropati. Kreatininverdi 160 µmol/l i september-04. Diagnosen nå var terminal diabetisk nefropati. Det ble derfor startet utredning for nyre- og pancreas-transplantasjon. Blodprøver ble tatt regelmessig under oppholdet. Serum kalsium lå stabilt ved flere målinger omkring 2.1 mmol/l. Albumin 30 g/l, 25-OH-vitD 25 nmol/l (lav verdi), 1.25-OH-vit D 10 pmol/l (lav verdi), PTH 18, fosfat 1.3 mmol/l.

080705: Ca 2.08 mmol/l, albumin 29 g/l.

110705: Ca 1.07 mmol/l, albumin 34 g/l.

120705: Ca 1.74 mmol/l, albumin 32 g/l.

130705: Ca 2.00 mmol/l.

Overraskelsen var stor da total serum kalsium ble målt til 1.07 mmol/l den 110705. Pasienten var i

Nyretransplantater ligger lett tilgjengelig for ultralyd undersøkelse. Størrelse og evt. hydronefrose kan enkelt vurderes. Farge-Doppler sonografi er viktig i påvisning av evt. transplantat arteriestenose, venetrombose, AV-fistel forårsaket av nyrebiopsier og segmentale infarkter. Vi gjør også rutinemessig ultralydundersøkelse av nyretransplanterte annenhvert år, og har oppdaget flere asymptomatiske cancere både i transplantat og i de rudimentære native nyrene.

Det er nefrologene som utfører alle nyrebiopsiene ved vårt sykehus, også hos nyretransplanterte pasienter. I nyrebiopsiregisteret er det siden 1988 registrert 7710 nyrebiopsier, 1536 biopsier er utført ved vårt sykehus. Fra registeret er frekvensen av makroskopisk hematuri hos oss 2 %, hematom 1 %, transfusjon 0.7 %, og kirurgisk intervensjon 0.07 %. Tilsvarende tall fra resten av landet er henholdsvis 1.7 %, 2.4 %, 0.6 % og 0.15 %.

Konklusjon: Ultralyddiagnostikk er sentral i nefrologisk virksomhet, og utbyttet er i stor grad avhengig av klinisk innsikt. Nefrologer bør beherske metoden. Regelmessig opplæringsprogram i ultralyddiagnostikk er essensielt i vårt fag, og er et av våre prioriterte satsningsområder.

habituell allmenntilstand, og hadde ingen klinikk forenlig med hypokalsemi. "Normalisering" av s-kalium 2 dager senere uten tilførsel av kalsium eller vitamin D. Det viste seg at pasienten hadde vært til MR undersøkelse av nyre- og bekkenarterier tidlig på dagen 110705, før de aktuelle blodprøvene var tatt. Det ble gitt Omniscan (Gadodiamid) iv som MR kontrastmiddel.

Diskusjon: Under forsiktighetsregler i Felleskatalogen står det at kontrastmidlet interfererer med kalsiummålinger i serum ved noen kolorimetriske målemetoder brukt på sykehus. Dette kan føre til feilaktig kalsiummålinger inntil 1-2 døgn etter kontrastundersøkelsen. Ved vårt sykehus og sannsynligvis de fleste sykehus i Norge benyttes en slik fargemetode for måling av serum kalsium. Det kan derfor være nyttig å kjenne til denne sammenhengen. Det er ikke avklart om slike interferenser sees ved bruk av lignende kontrastmidler fra andre leverandører. Sannsynligvis kunne misforståelsen vært unngått hvis ionisert kalsium hadde vært rekvirert. Da benyttes en ione-selektiv elektrode som ikke interfererer med MR kontrastmiddel.

Hjerneblødning ved Henoch Schönlein purpura

Rolf E F Christiansen

Kasuistikk: En 23 år gammel tidligere vesentlig frisk mann ble hospitalisert p.g.a. akutte abdominalsmerter. Utredet i første omgang med gastroskopi hvor man fant ulcus duodeni. Pasienten fikk etter hvert forverret bukstatus, økende analgetikabehov. Det ble gjennomført flere røntgen oversikt abdomen som ikke viste tegn til fri luft eller annen sikker patologi. Pga. mistanke om ulcus perforasjon ble det gjort diagnostisk laparotomi hvor det ikke var tegn til patologi i abdomen bortsett fra noen adhesjoner fra nedre høyre fossa iliaca fra tidligere appendektomi snitt. Pasienten var fortsatt analgetika krevende, hadde noe økende CRP og leukocytose. CT abdomen viste nå fortykket duodenalvegg samt inflammatorisk reaksjon rundt duodenalområdet. Under opphold på intensivavdeling etter hvert fallende albumin og utvikling av generell kachexi. Etter 10 dager i sykehus operert på nytt med eksplorativ laparotomi hvor man fant en relativ strangulasjons ileus antakeligvis på bakgrunn av tidligere appendektomi. Påvist betydelig sirkulasjonsforstyrrelse i tynntarm som man mente hadde relasjon til strangulasjon. To dager senere gjennomført 3. operative inngrep pga. abdominalsmerter, ny eksplorativ laparotomi. En fant da ikke ny patologi eller grunn til å resisere tarmen – alt i alt nå mer velsirkulert tynntarm. Etter ca én mnd intensivbehandling ble det bedt om nefrologisk tilsyn pga. generelle ødemer og proteiner i urinen – og nefrotisk syndrom ble påvist. Serum albumin 16, døgnurin protein 23 g. Etter hvert fremkom anamnesticke opplysninger om hudutslett i prodromet til abdominalsmerter og vesentlige leddsmerter. Nyrebiopsi ble utført og viste uttalt mesangioproliferativ glomerulonefritt med endokapillære områder og fokal halvånedannelse (inntil 50%). Bildet var forenlig med Henoch Schönlein purpura (HSP), og det ble startet høydose steroid behandling. Vel en 1 uke etter oppstart av steroid behandling ble pasienten akutt dårlig med gjentatte epileptiske anfall og mental uklarhet. Cerebral CT og MR viste utbredte symmetriske lavattenuerende lesjoner i grå substans forenlig med vaskulitt og hjerneblødninger.

Diskusjon: Henoch Schönlein purpura (HSP) forekommer oftest i barnealder og sjeldnere hos voksne. Diagnosen kan tidvis være vanskelig å stille, forløpet kan være alvorlig med uvanlige komplikasjoner. Tilstanden hos vår pasient ble oppfattet som vaskulitt type HSP. Nefrotisk syndrom med betydelig hypoalbuminemi og

intracerebral vaskulitt var de mest alvorlige symptomene. Han ble behandlet med høydose

immunosuppressiva med Prednisolon 80 mg daglig og Cyclofosfamid etter at diagnosen var stilt. Relativt raskt tilkom god respons med tilbakegang av proteinuri og ødemer. Ingen cerebrale symptomer etterpå, og serum kreatinin var stabil ca. 100 µmol/l., med stabile hematologiske parametre. Ved ambulant oppfølging 5 måneder senere vedvarende proteinuri 6 g/døgn etter 6 Cyklofosfamid-kurer. Videre behandles han nå med prednisolon og A2 blokker. Vi mener denne pasienten har hatt en små-kar vaskulitt type Henoch Schönlein purpura. Ettervert tilkom en klassisk tetrad med initialt hudutslett, affeksjon av ledd, tarm, og nyrer. Imidlertid var forløpet uvanlig med affeksjon av CNS med hjerneblødning og epileptiske anfall. Sykehistorien illustrerer at HSP kan være en meget alvorlig sykdom, særlig hos voksne.

Referanser:

1. Wen YK, Yang Y, Chang CC. Cerebral vasculitis and intracerebral hemorrhage in Henoch-Schonlein purpura treated with plasmapheresis. *Pediatr Nephrol.* 2005 Feb;20(2):223-5
2. Chen CL, Chiou YH, Wu CY, Lai PH, Chung HM. Cerebral vasculitis in Henoch-Schonlein purpura: a case report with sequential magnetic resonance imaging changes and treated with plasmapheresis alone. *Pediatr Nephrol.* 2000 Dec;15(3-4):276-8.
3. Ng CC, Huang SC, Huang LT. Henoch-Schonlein purpura with intracerebral hemorrhage: case report. *Pediatr Radiol.* 1996;26(4):276-7.

Nefrotisk syndrom i Norge. Informasjon om et prosjekt utgått fra nyrebiopsiregisteret

Rune Bjørneklett

Hensikten med prosjektet er å studere sykdomsforløp med hovedfokus på pasientoverlevelse, nyresviktutvikling, komplikasjoner og behandlingsresultater hos pasienter med nefrotisk syndrom som følge av minimal change sykdom, FSGS og membranøs nefropati. Vi vil se på forekomst og konsekvenser av tromboser og tromboembolier samt undersøke om antikoagulasjonsbehandling er gunstig eller uheldig hos disse pasientene. Forekomst og klinisk forløp av nefrotisk syndrom sekundært til maligne sykdommer er en annen viktig parameter. I tillegg til deskriptive data beskrevet ovenfor ønsker vi å analysere pasient- og sykdomskarakteristika som kan være assosiert med de forskjellige utfallsparametere, f eks dødsfall og uremi. Data innhentes fra følgende kilder: Nyrebiopsiregisteret, nyresviktregisteret, kreftregisteret, dødsårsaksregisteret og pasientjournalene. Status for prosjektet pr dags dato: Alle nødvendige godkjenninger er innhentet. Slike prosesser er omstendelige med lang behandlingstid, spesielt i Datatilsynet. Det ble krevet passivt samtykke fra alle pasientene (ca 200) som fortsatt lever, men

ingen har motsatt seg deltagelse i undersøkelsen. I alt har vi data fra 50 pasienter med minimal change, ca 80 pasienter med FSGS, og ca 120 pasienter med membranøs nefropati. Til sammen utgjør dette et relativt stort materiale. Vi har gjennomgått ca 90 % av pasientjournalene og innhentet data fra alle registre unntatt nyresviktregisteret. Vi tar sikte på avslutning av datainnsamling i løpet av kort tid. Preliminære resultater: Det er en vanlig oppfatning at mortaliteten ved nefrotisk syndrom pga minimal change sykdom er lav. Nokså overraskende fant vi i dette materialet at 6 av 50 pasienter med denne diagnosen døde innen ca 100 dager etter biopsi. Alle disse 6 pasientene var over 60 år ved biopsitidspunkt, dvs at 6 av 15 pasienter over 60 års alder med minimal change sykdom og nefrotisk syndrom dør innen 3 mnd etter diagnose! Ytterligere 3 av de gjenlevende 44 pasientene døde i oppfølgingstiden (flere år etter biopsi). Hvorvidt det sistnevnte representerer en overdødelighet i forhold til normalbefolkningen er imidlertid usikkert.

Vi kommer tilbake med grundigere analyser av dette og andre funn i løpet av det nærmeste året! Prosjektet er støttet med stipend fra Norsk nyremedisinsk forening. Takk også til alle kollegaer som har vært hjelpelige i forbindelse med datainnsamlingen!

Renal angiografi (RA) og PTRA ved Haukeland universitetssykehus (HUS) 1997-2004, en retrospektiv studie

Ingegerd Sekse (1), Guttorm Jensen (2), Jarle Rørvik (2), Einar Svarstad (1) og Bjarne M.Iversen (1)
Nyreseksjonen, Medisinsk avdeling HUS og (2) Radiologisk avdeling HUS (2)

Introduksjon: Renal angiografi er fortsatt gullstandard for undersøkelse av nyrearteriene ved mistenkt nyrearteriestenose, og PTRA er standard behandlingsmetode når signifikant nyrearteriestenose påvises. Vårt sykehus har benyttet PTRA siden 1991. Vi har gått gjennom journalene til alle pasienter som har vært undersøkt med RA for mistenkt nyrearteriestenose, og som deretter eventuelt har gjennomgått PTRA i tidsrommet 1997-2004. Hensikten med studien er å se på vår politikk vedrørende diagnostikk og behandling av denne pasientgruppen.

(nyrearteriestenose) og behandlet med PTRA i tidsrommet 1997-2004 ble gjennomgått. Det ble sett på indikasjon for RA, alder, kjønn, tilleggssykdommer (diabetes, angina pectoris, karsykdom), systoliske og diastoliske blodtryksverdier, pulstrykk, blodtryksbehandling, laboratorieverdier (serum kreatinin, kalium, total kolesterol). For pasienter som fikk utført PTRA, ble det sett på indikasjonen for PTRA, komplikasjoner, systolisk, diastolisk og pulstrykk før og etter PTRA, og blodtryksbehandling i definerte døgndoser (DDD) før og etter PTRA. Antall dødsfall ble

Materiale og metode: Alle pasientjournaler for pasienter undersøkt for mistenkt RA

registrert. Fra år 2000 falt antallet RA som et resultat av at MR-angiografi gradvis overtok som screening-metode, fra 2001 ble MR-angio brukt som første undersøkelsesmetode, og RA ble bare brukt der det var kontraindikasjoner mot MR, og der MR hadde vist sannsynlig signifikant nyrearteriestenose for å bekrefte eller avkrefte funnet, og da evt. fulgt av PTRAs i samme seanse. Antall MR-angiografier årlig ble registrert i tiden 1999-2004. Statistikkprogrammet SPSS 13.0 ble brukt til statistiske analyser.

Resultater: 375 pasientjournaler ble gjennomgått, 60 % var menn og 40 % var kvinner. Det ble påvist nyrearteriestenose som ble behandlet hos 129 pasienter, 119 ble behandlet ved HUS, de andre ved Rikshospitalet. Pasienter med nyrearteriestenose var eldre, hadde høyere serum kreatinin, lavere

kolesterol og lavere diastolisk blodtrykk enn pasienter som ikke hadde nyrearteriestenose. Pulstrykket var høyere, men ikke signifikant ($p=0,07$). Hos pasienter som fikk utført PTRAs, ble det satt inn stent hos 77 (65 %), 95 pasienter hadde ingen komplikasjoner, 24 pasienter (20 %) hadde komplikasjoner, blødning hos 9, kontrastallergi 1, ruptur 1, andre inkl. pseudoaneurysmer 13. Det var ingen dødsfall i forbindelse med prosedyrene. Kreatininverdien var uforandret før og etter PTRAs (167 vs. 163), men det var signifikant fall i bruk av BT-medikamenter (3,2 DDD før og 2,7 etter ($p<0,001$), det var også signifikant fall i systolisk BT som var 160 mmHg før og 150 mmHg etter ($p<0,001$). Pulstrykket falt ikke-signifikant (72 før og 69 etter ($p<0,08$)). Antall MR-angiografier økte jevnt til ca 200 de to siste årene av studien, i samme tidsrom falt antall RA fra maksimum ca. 100 i 1999 til ca 20 de 2 siste årene

Tabell 1 – sammenligning av pasienter som fikk utført PTRAs vs. pasienter som bare fikk utført RAs:

	PTRAs	Ikke PTRAs	p-verdi
Alder	63,9 (n=129)	53,6 (n=246)	0,008
S-kreatinin	158,4 (n=129)	140,0 (n=246)	0,04
S-kalium	4,23 (n=126)	4,17 (n=242)	NS
S-totalkolesterol	5,2 (n=99)	6,0 (n=179)	<0,0001
BT-behandling (definerte døgndoser)	3,2 (n=129)	2,8 (n=246)	NS
Systolisk BT	160 (n=128)	162 (n=244)	NS
Diastolisk BT	89 (n=128)	95 (n=244)	<0,001
Pulstrykk	72 (n=128)	67 (n=244)	0,07

Konklusjon: Pasienter med nyrearteriestenose var eldre, hadde høyere serum kreatinin, lavere total kolesterol og lavere diastolisk blodtrykk enn pasienter som ikke hadde nyrearteriestenose. Pasienter som fikk utført PTRAs fikk ikke fall i kreatininverdi, men nedgang i blodtrykk og bruk av blodtrykksmedisiner. 20 % av pasientene som fikk utført PTRAs hadde komplikasjoner, oftest blødninger og pseudoaneurysmer, men der var ingen dødsfall i forbindelse med prosedyrene. Ut

fra dette bør man vurdere kritisk om pasienter med nyrearteriestenose skal behandles med PTRAs, det er rimelig å anta at mange av våre pasienter ikke hadde nytte av PTRAs. Det siste året har vi innført Doppler ultralyd i utredning av pasienter med nyrearteriestenose, for bedre å kunne selektere pasienter med funksjonelt aktive stenoser. De siste årene har MR-angiografi i all hovedsak overtatt som screeningundersøkelse ved mistenkt nyrearteriestenose.

29. Nephrologisches Seminar i Heidelberg 10.-12. mars 2005.

Samlet inn og redigert av Dagfinn Dyrbekk, Tønsberg

Innledning

I mars måned avholdes det årlige nefrologiske seminar i Heidelberg. Møtet finner sted i Neue Aula i Universitetet i Heidelbergs gamle bydel.

Møtet er en blanding av klinisk kurs, diskusjoner, ferske oppdateringer fra publikasjoner og kongresser. Interessen for møtet er stor, denne gang deltok mer enn 900. Det er en stor ære å bli invitert som foredragsholder, som alle stiller meget godt forberedt og holder briljante innlegg. Møtet ledes av prof Eberhard Ritz. Arrangementet er hans hjertebarn, hvor ingenting beror på tilfeldigheter. Deltakerne får i forkant av møtet tilsend abstracts, artikler og til dels foredragsmanuskripter. Foredragsholdere fra engelsktalende land er godt representert. Det er imidlertid en majoritet av tyske innlegg, men selv disse ledsages ofte av slides med engelsk tekst. Norske deltakere har med sine tyskkunnskaper ingen store problemer med å følge møtet. Hver foredragsholder får godt planlagte spørsmål fra møtelederen etter de respektive innlegg. Ritz avslører en utrolig oversikt over det som foregår av forskning og utvikling innen de forskjellige områder innen nefrologien worldwide. Innholdet har stor klinisk interesse og gir deltakerne et betydelig faglig utbytte. Som deltakere ved årets møte bringer vi her noen referater fra en del av foredragene.

Vi takker Amgen med Nils Skjæveland i spissen som gjorde det mulig at en kontingent norske nefrologer kunne delta ved årets seminar i Heidelberg.

Odd Aakervik, Håvard Aksnes, Dagfinn Dyrbekk, Rüdiger Ganss, Odd Helge Hunderi. Else Wiik Larsen, Steinar Listerud, Markus Rumpsfeld, Kristian Selvik, Micaela Thierley, Helge Ulrichsen.

Lupus nephritis

Foreleser: Dr. Frédéric A. Houssiau, Université catholique de Louvain, Brussel.

Houssiau hadde igjen en meget oversiktlig gjennomgang av prognose og behandling for Lupus-nefritt (LN) gr. 4 (diffus proliferativ). Allerede for 2 år siden holdt Houssiau en oversiktsforelesning over samme tema (se referat i Nefrologisk Forum oktober 2003). En del av foredraget var en reprise med gjennomgang av standard- terapiregimene for lupus-nefritten (LN), basert på de 3 store studiene fra National Institutes of Health (NIH) fra 80- og begynnelsen av 90-

tallet. Stikkordene er: induksjonsbehandling med høydose-Cyclofosfamid (CYP) månedlig i 6 mnd, deretter CYP i vedlikeholdsbehandling over 1-2 år (i tillegg selvfølgelig steroider). Hovedankepunktet er høy toksisitet (se ref. fra 03), men fortsatt bruker de fleste nefrologer disse regimene i dag.

Foredragsholderen mente at tiden nå var inne for å gå over til mindre toksiske regimer. Når det gjelder induksjonsbehandling diskuterte han både et lavdose-CYP-regime basert på Euro-Lupus Trial (se nedenfor) og MMF-baserte regimer. Når det gjelder det siste så finnes nå flere kontrollerte studier hvor man har sammenlignet MMF med høydose CYP (både i.v. og p.o.). Alle har vist meget lovende resultater. Grovt kan man si at behandlingseffekten ser ut til å være like god, mens toksisiteten av MMF-baserte regimer er betydelig lavere. Hovedinnvendingen mot disse studiene er: små pasienttall, kort follow-up og - ikke minst fra et europeisk synspunkt - spesielle etniske pasientgrupper (hovedsaklig kinesere og afro-amerikanere).

Pga disse innvendingene mente Houssiau at standardregimet for oss europeere nå bør være lavdose CYP-regimet som brukt i ”The Euro-Lupus Nephritis Trial (ELNT)¹” :

- Lavdose-CYP i.v. (6 pulsbehandlinger à 500 mg med 2 ukers mellomrom)

I tillegg: Methylpred. 750 mg i.v. x 3 ved starten, deretter Pred. med startdose 0,5 mg/kg.

-Vedlikeholdsbehandling med Azathioprin (2 mg/kg) etter avsluttet CYP-behandling inntil minst 30 mnd. etter behandlingsstart.

Det foreligger nå langtidsresultater av ELNT etter gj.snittlig 72 mnd. oppfølging. Fortsatt er resultatene like gode som i armen med høydose-CYP, mens bivirkningene er betydelig mindre. Når det gjelder vedlikeholdsbehandlingen så pågår nå en europeisk studie (MAINTAIN) som sammenligner AZA med MMF (2g/dg). Foreløbige data kan tyde på overlegenhet av MMF mhp recidivkvoten. Denne er iflg. Houssiau fortsatt altfor høy med AZA (minst 25%). Han personlig velger CellCept i vedlikeholdsbehandlingen allerede nå. Et stort problem er selvfølgelig den mye høyere prisen i forhold til AZA.

Ref

¹Houssiau et al.:Immunosuppressive therapy in Lupus Nephritis: Arthritis & Rheumatism, 46 (8), 2002:2121-31

Fettstoffwechselstörung bei Dialysepatienten: Die 4 D Studie(Die Deutsche Diabetes Dialyse Studie)

Foreleser: Prof. Christoph Wanner , Abteilung Nephrologie, Medizinische Univ.-Klinik Würzburg.

Type-2-diabetikere i dialyse (30 – 83 år) fra 178 dialyseavdelinger i Tyskland, prospektiv, randomisert dobbelt blind til 20 mg atorvastatin eller placebo for å se på cardiovasulær risiko og død (primære endepunkt cardiovasulær død, non-fatalt hjerteinfarkt eller fatalt/ikke fatalt hjerneslag) Pasientene hadde hatt diabetes i 17,4 år (mean) før dialyse og hadde vært i dialyse i gj.snittlig 8,3 mndr (maks 2 år) ved inklusjon. Studien var besluttet avbrutt når 424 hadde nådd et primært endepunkt. Det var ingen forskjell mellom gruppene med henblikk på :kjønn, alder, vekt, blodtrykk, blodtrykksmedikamenter, diabetesvarighet, dialysetid, cardiocasculær morbiditet eller lipidprofil..Etter 5,5 år var det 243 pasienter Atorvastatingruppen og 226 i placebogruppen som hadde nådd et endepunkt. Relativ risikoreduksjon oppgitt til 8%. Forskjellen var ikke signifikant for noen av endepunktene. Korreksjon for kjønn, varighet av diabetes, dialysevarighet, røyking eller LDL-nivå hadde ingen innvirkning.

Konklusjon: Skuffende resultat som ikke viste effekt av statinbehandling hos pasientene. En forklaring mente man var at man kom sent til med behandlingen(Alle pasientene i dialyse) og at dosen med statin var for lav.

Eisenstoffwechsel bei Niereninsuffizienz – mögliche Rolle von Heparin.

Foreleser: Prof. Walter H.H. Hörl, Universitätsklinik für Innere Medizin III, Allgemeines Krankenhaus/Klinische Abteilung für Nephrologie und Dialyse, Wien.

Pasienter med kronisk nyresvikt har av flere grunner problemer med jernhomeostasen

- Økt blodtap (blodprøver, okkult gastroint. blodtap, hemodialyse) gir absolutt jernmangel
- Mange pasienter – spesielt dialysepasienter - har en funksjonell jernmangel; dvs at de har velfylte jernlagre (normal eller forhøyet ferritin) som de ikke klarer å nyttiggjøre seg (jernmetning < 20%)

Det ser ut til at et nyoppdaget hormon (beskrevet i 2000) kan stå sentralt i patogenesen for den funksjonelle jernmangel: Heparin, et peptid med 20-26 aminosyrer. Men det må presiseres at de fleste studier er gjennomført med eksperimentelle dyremodeller. Fortsatt mangler en del kunnskap om Heparins rolle hos mennesket. Man tror allikevel at Heparin kan bidra til forståelsen av anemi ved kronisk sykdom/inflammasjon og muligens også av areditær hemokromatose.

Heparin produseres i leveren. Det binder seg til jernexporter "Ferroportin" som finnes bl. annet på overflaten av duodenalceller, makrofager og sannsynligvis mange andre celler. Det er et protein som har en viktig oppgave i forbindelse med intracellulær jerntransport til celleoverflaten og frisetting til blodbanen. Heparin blokkerer Ferroportin, og dermed forhindres frisetting av jern fra de aktuelle cellene. Transgene mus som eksprimerer Heparin i økt grad dør etter kort tid pga alvorlig jernmangel. Omvendt utvikler spesielle knock-out musestammer med manglende ekspresjon av Heparin hemokromatose. Blodtap, hemolyse, hypoksi og erythropoietin fører til redusert Heparin-ekspresjon.

Akutt og kronisk inflammasjon stimulerer Heparin-produksjonen – bl. annet via IL6 og andre cytokiner.

Kroniske nyresvikt- og dialysepasienter – spesielt de med høye CRP- og IL6-nivåer - har dårlig effekt av peroral jernsubstitusjon og er ofte EPO-resistente. Sannsynligvis vil man finne høye Heparin-speil hos disse, men det gjenstår å vise. Man håper at Heparin-nivået kan bli en målbar parameter for funksjonell jernmangel.

Alterungsvorgänge der Niere (Senescens of renal cells)

Foreleser : Prof Annete Melk –Division of Nephrology and Immunology, University of Alberta, Canada/ Univ.-Kinderklinik Heidelberg

Følgende fysiologiske forandringer kjennetegner den senescente eller aldrende nyren :

- økning i perifer karmotstand,
- reduksjon i renal plasmeflow,
- reduksjon i GFR,
- et tap på 5000 glomeruli per år
- nedsatt regulasjonsevne av salter.

Makroskopisk reduseres nyrens masse særlig i barken. Histologisk ser man fibrøs intimafortykkelse. Antall skleroserte glomeruli øker og gjenværende glomeruli er preget av økt basalmembranetykkelse og økning av den mesangiale matriksen. Elektronmikroskopisk ser man sammensmelting av fotprosessene. I interstitium finner man tubulær atrofi og interstitiell fibrose.

Det er ukjent hvilken molekulare prinsipper som kjennetegner nyrealdring og om den cellulære senescensen har betydning for den fysiologiske aldringsprosessen i nyren.

Cellulær senescens beskrives gjennom to prosesser.

1. replikativ senescens, som kjennetegnes med telomer forkortning. Telomer forkortning tolkes som en mitotisk klokke som teller ned antall tillatte replikasjoner av cellen.
2. STASIS (stress or aberrant signalling induced senescence): hvor inhibisjon av den cyklin avhengigen kinasen p16^{INK4a} fører til regulering av replikasjon.

Kontroll av replikasjonen gjennom telomerforkortning er i motsetning til STASIS mekanismen uavhengig av ytre faktorer. STASIS kan induseres gjennom "stressorer" (f. eks. oksidativt stress).

Den biologiske funksjonen av disse to mekanismer er å forhindre at genomisk ustabile celler kan replisere seg og bidra til tumorneogenese.

Foredragsholder har påvist at begge mekanismer eksisterer i den humane nyren, som er noe overraskende siden man anså nyren som et post-mitotisk organ som er bare i stand å utføre reparasjon av skadete celler.

Utover dette fant man sammenheng mellom observerte fysiologiske prosesser og histologiske forandringer i den senescente nyren og transplantatnefropati.

Forfatterene postulerte følgende :

1. Senescente celler i den aldrende nyren innskrenker evnen til regenerasjon og forklarer dermed de dårlige resultatene ved transplantasjon av eldre donornyren.
2. Patologiske prosesser som oppstår under transplantasjon kan inducere senescens og dermed bidra til dårlig transplantatoverlevelse.

Forfatterne påviste, i nyrebiopsier hos pasienter med transplantatstivt, økt ekspresjon av p16^{INK4a} i forhold til biopsi tatt ved implantasjonstidspunkt. Økning i ekspresjonen overskred tydelig den stigning som man ville forvente grunnet aldringsprosessen. I motsetning påviste man ingen forskjell i ekspresjon av p16^{INK4a} i velfungerende transplantatnyrer. Disse

transplantatnyrer hadde samme ekspresjonsgraden av p16^{INK4a} som aldersmatchede biopsier hos ikke transplanterte.

Forfatterne konkluderer med at ekspresjon av p16^{INK4a} fører til en irreversibel cellesyklus stillstand og dermed til nedsatt regenerasjonspotensial. Hvis p16^{INK4a} i tillegg blir induisert, kan organmasse og funksjon ikke opprettholdes. Forfatterne mener å ha funnet en forklaringsmodell hvorfor nyrene av eldre donorer har dårlig transplantatoverlevelse etter reaksjonsepisoder.

Litteratur : Anette Melk NDT (2003)18:2472-2478

<http://ndt.oxfordjournals.org/cgi/content/full/18/12/2474>

Stamzellen – Rolle in der Nephrologie

Foreleser: Prof Hermann Haller, Medizinische Hochschule, Nephrologie, Hannover, Tyskland

Stamcellenes rolle i nefrologien ble belyst i et spennende innlegg fra Prof. Haller. Banebrytende forskningsresultater kommer fra Hannover hvor man har samlet erfaring med stamcelle injeksjoner hos pasienter med akutt myokardinfarkt og hjertesvikt. Ved siden av stamcelle terapi ved akutt hjerteinfarkt, må man regne med at mer oppmerksomhet vil rettes mot prevensjon av kronisk atherosklerotisk sykdom og tilhørende syndromer. Sirkulerende endotheliale progenitor celler (EPC) kan, i motsetning til stamceller høstes fra benmarg (BMC), stimuleres ved farmakologisk intervensjon(darbepoetin).

Forskning tyder på at disse celler har potensiale til endothelial og dermed vaskulær reparasjon. Utover dette dirigerer EPC et helt orkester av cytokiner som igjen tiltrekker andre "reparasjonsceller" til skadestedet.(1+2)

Forfatteren viser at EPC konsentrasjon er tydelig redusert hos predialytiske nyresviktpasienter og hos pasienter i hemodialyse. Det uremiske miljøet forhindrer differensiering til EPC fra deres modercelle, den hematopoetiske stamcellen (HPC).Han postulerer at mangelen av EPC kan være medvirkende til den nedsatte endotheliale reparasjonsevnen hos uremikere og dermed bidra til den høye kardiovaskulære morbiditeten. Utover dette viser han at mangelen på erytropoetin er årsaken til at differensiering fra HPC til EPC ikke finner sted (3).

Han kan vise fram forskningsresultater hvor man gi darbepoetin til 5/6 nefrektomerte rotter. Hos disse stimulerte rotter er antall av EPC celler i perifer blod økt. Disse rotter har bedre endotheliale reparasjonsevner, mindre tubulointerstitial skade,

mindre glomerulosklerose og mindre vaskulær sklerose. Årsaken til dette er en persisterende aktivering av "pro-survival Akt signaling pathway" i endotheliale og epitheliale glomerulus celler, ledsaget av redusert apoptotisk celledød i nyrevev (4).

Rekombinant human erythropoetin (darbepoetin alfa) har muligens potensialet til å forebygge iskemi relatert progredierende vaskulær skade og organsvikt.

Anbefalt litteratur

1. NDT (2004) 19 : 20-22
<http://ndt.oxfordjournals.org/cgi/content/full/19/1/20>
2. NDT(2004) 19 : 2952-2954
<http://ndt.oxfordjournals.org/cgi/content/full/19/12/2952>
3. KI Vol 66 (2004) pp 641-646
<http://www.blackwell-synergy.com/doi/abs/10.1111/j.1523-1755.2004.00784.x?cookieSet=1>
4. Circulation .2004;110:1006-12
<http://circ.ahajournals.org/cgi/content/full/110/8/1006>

Nierenversagen bei onkologischen Erkrankungen.

Foreleser: Dr Ralf Dikow, Medizinische Universitätsklinik, Nephrologie.Heidelberg.

Ved uavklart akutt nyresvikt hos onkologiske pasienter er en tjent med å gå fram etter den klassiske inndeling av akutt nyresvikt (prerenal, intrarenal, postrenal). Ut fra årsak er det overgang fra akutt til kronisk nyresvikt

20% av pasienter med myelomatose utvikler nyresvikt. Selv om myelomatose bare utgjør av 1% av alle cancer-sykdommer, utgjør myelomatose-relatert ESRD 58% av alle tilfeller hos pasienter med malign sykdom.(mekanisme: cast-nephropathy, amyloidose, light chain nephropathy. Tilleggsfaktorer kan være hypercalcemi og ev. rtg.kontrastmidler)

Hyppigst forekommende glomerulonefritt assosiert til malign sykdom er som tidligere membranøs glomerulonefritt. Mellom 5.8. og 10.6 % med denne biopsiverifiserte diagnose har malign sykdom, hvorav solide tumorer er hyppigst, flest lungecancer, deretter coloncancer. Sees også en sjelden gang ved leukemier og lymfomer.

Mekanisme kan være deponering av tumorantigen subepitheliale med in situ kompleksdannelse og deretter komplimentaktivering. Behandling av grunn sykdom reduserer proteinuri.

Hodgkins sykdom kan være assosiert med minimal change nefropati. Membranoproliferativ glomerulonefritt kan ses ves KLL.

Primær amyloidose kan være et av bildene ved myelomatose. Sekundær amyloidose kan i sjeldne tilfeller sees ved nyrecellecarcinom og i sen stadium av Hodgkins sykdom. Collapsing nephropathy kan ses i forbindelse med pamidromatbehandling Har ikke vært rapportert ved andre bifosfonater.

Hyperprcalcemi sees særlig ved mamma-ca, lungeca og myelomatose.

Ca++ induserer renal vasokonstriksjon, Ca++ fører videre til avleiring i tubulussystem og i interstitium, gir intratubulær obstruksjon og sekundær tubulær atrofi og interstitiell fibrose.

Behandlingen er i prioritert rekkefølge Nacl, furosemid, bifosfonater (clodronat, Zoledonat), dialyse, prednisolon, calcitonin (4.IE/kg s.c. hver 12. time)

Kjemoterapi og nyresvikt

<u>substans</u>	<u>symptom</u>	<u>mekanisme</u>
cyclofosamid	hyponatremi	dir. toksisks effekt dist. tub
ifosamid	Fanconi synd, Diab insip	toks effekt prox. tub
cisplatin	akutt nyresvikt, tub. acidose	tubuloint. skade
carboplatin	hypomagnesemi	tub. skade (reversible)
mitimycin C	HUS (4-6%)	mikroangiopat. skade
methotrexat	akutt nyresvikt ved høy dose	intratub. utfelling av methotrexat
streptomycin	proteinuri	toks effekt prox. tub

Hemolytisk uremisk syndrom

Trias:

Akutt nyresvikt, trombocytopeni, mikroangiopatisk hemolytisk anemi.

Sees ved:

Mitomycin, Gemcitabin og etter bestråling + høydose-kjemoterapi før stammcelle-tx.

Kan også sees akutt kort tid etter stammcelle-tx.

Det har da vært satt i sammenheng med cyclosporin eller 3-12 måneder etter stamcell-tx som såkalt bone marrow transplant nephropathy.

Dette er en primær renal mikroangiopati uten påviselige systemiske tromber. Gir gjerne en moderat kratininøkning, moderat urinfunn med hematuri/ proteinuri med et histologisk bilde av mesangiolyse, nekrotiserende glomerulære lesjoner.

Tumor-lyse-syndrom

Sees ved kjemoterapi av lite differensierte lymfomer. Leukemier.

Patofysiologisk: Ca-P avleiring i nyreparenchym og intratubulær uratprecipitasjon.

Høyt urinsyre, fosfat og kalium i blod.

Beh.

Forbehandling med allopurinol 600-900 mg/døgn i minst to dager

Volumtilførsel slik at diuresen ligger > 2.5 liter/døgn

Urinalkalisering?

Rasburicase i.v.(0.2 mg/kg. Godkjent av FAD. Det dreier seg om rekombinant fremstilt uratoksydase som katalyserer oksydasjon av urinsyre til det mye mer løslige allantoin.

Eventuelt daglig dialyse

Litteratur:

Humphreys BD, Soiffer RJ, Magee CC, Renal Failure Associated with Cancer and Its treatment: An Update.

J Am Soc Nephrol 16: 151-161, 2005.

Intrauterine Entwicklung und Hochdruckanlage

Foreleser: Professor Kerstin Amann, Pathologisches Institut, Universität Erlangen-Nürnberg

Hypertensjon er en av de vanligst forekommende sykdommer i verden med en insidens på 25 % i befolkningen eldre enn 45 år. <10% av disse har sekundær hypertensjon. Hos de øvrige er årsaken til hypertensjon ukjent, dvs. essensiell eller primær hypertensjon. Ca 50 % av disse har en genetisk årsak til HT, hos de øvrige 50 % er årsaken uklar. I 1988 publiserte Brenner et al. en artikkel: "Glomeruli and blood pressure. Less of one, more the other." Her postulerte man hypotesen om

"nefron-underdosering" også kalt Brenner-hypotesen. Senere års forskning viser at en reduksjon i nefron-masse kan være årsaken til utvikling av essensiell hypertensjon via mekanismen glomerulær hyperfiltrasjon, intraglomerulær hypertensjon og glomerulosklerose som i sin tur medfører aktivering av RAAS og systemisk hypertensjon.

Årsaker til lav nefron-masse:

I fosterlivet utvikles antall glomeruli under nefrogenesen hvor et komplisert samspill av flere faktorer er nødvendig. Faktorer som er kjent å kunne påvirke nefrogenesen er inntak av Vitamin A og glucocortikoider under svangerskapet, miljøgifter, enkelte medikamenter som f.eks gentamycin, hyperglykemi og lav-protein diett eller malnutrisjon med lav fødselsvekt. Man kan påvise endringer i komponenter i hippocampus/hypothalamus/hypofyse/binyre-aksen eller i ekspresjonen av angiotensin 2 reseptor type 1 (AT1) i medulla oblongata. Noe overraskende er den mest vulnerable perioden for nyre og hjerne svært tidlig i fosterlivet mens begge organer er i et primitivt stadium av utviklingen.

Lav fødselsvekt og nefron-antall:

En autopsi-studie viser korrelasjon mellom redusert fødselsvekt, redusert nefron-antall og hypertensjon i voksenalderen. En annen autopsistudie bekrefter forholdet mellom alder, kjønn, rase, kroppsoverflate, fødselsvekt og antall glomeruli. En beregningsmodell predikerer en økning på 157 426 glomeruli pr kg økning i fødselsvekt.

Lav fødselsvekt og hypertensjon: Det er en veldokumentert økt prevalens av hypertensjon hos voksne med tidligere intrauterin vekst-retardasjon. Hos barn og ungdom er imidlertid dataene mer usikre og dels motstridende. Selv om noen studier dokumenterer signifikant økt blodtrykk hos barn med lav fødselsvekt, er effekten liten og synes å være mer påvirket av "catch-up growth" enn lav fødselsvekt alene.

Perinatal "programmering":

Perinatal programmering beskriver det perinatale miljøets vedvarende påvirkning på et individs genetiske program. Dette vil influere på den senere utvikling av sykdommer som f.eks det metabolske syndrom.

Det er mer fasen i svangerskapet med underernæring enn graden av underernæring som avgjør programmeringen av senere sykdommer. Programmering har ikke bare betydning for komponenter av det metabolske syndrom, men involverer også en rekke andre endokrine og nevro-endokrine funksjoner som for eksempel appetitt-regulering.

Konklusjon:

Det er for tidlig å etablere lavt nefron-tall som eneste årsak til essensiell hypertensjon. Det foreligger imidlertid stadig økende dokumentasjon for at lavt nefron-tall, for øyeblikket best gjenspeilet av lav fødselsvekt, er en betydelig risikofaktor for kardio-vaskulær sykdom senere i livet.

Litteratur:

Amann K, Plank C, Dötsch J, Pediatric Nephrology 2004 Dec; 19(12): 1319-23
Gross ML; Amann K, Ritz E: Nephron number and renal risk in hypertension and diabetes. JASN 2005, Mar; 16 Suppl 1: S 27-29

Zielblutdruck bei Nierenkranken

Foreleser: Prof J. Mann, Städtisches Klinikum Schwabing, München.

Prof. Mann holdt et oversikts-foredrag om blodtrykksbehandling ved nyresykdom. Han tok utgangspunkt i de velkjente fakta at hypertensjon er vanlig ved kronisk nyresykdom (CKD) og er en risikofaktor for raskere progresjon av nyresykdom og utvikling og forverring av kardiovaskulær sykdom (CVD). Noen blodtrykksmedikamenter bremser også progresjonen av nyresykdom ved andre mekanismer enn den rent blodtrykksenkende effekten. 50-75 % av pasientene med kronisk nyresykdom har hypertensjon. Flere guidelines foreligger. I dette foredraget har Mann forsøkt å integrere de forskjellige guidelines fra blant annet JNC7, K/DOQI, ADA og NKF.

Pas. med CKD har økt risiko for utvikling av CVD og blir derfor plassert i gruppen med "høyest risiko" for CVD. Proteinuri er den faktor som hyppigst medfører modifisering av antihypertensiv terapi. Ellers understrekes stadig nytten av livsstilsintervensjon.

Der det foreligger diskrepans i anbefalingene når det gjelder å bremse utviklingen av CKD og CVD, må man skreddersy individuelle løsninger. Anbefalinger for høy-risiko gruppen, dvs alle med kronisk nyresykdom: BT < 130/80, livsstilsintervensjon samtidig med oppstart antihypertensiv medikasjon bestående av ACE-i, ARB. ACE-i anbefales til diabetikere med samtidig hypertensjon eller CKD. ARB anbefales til type 2 diabetikere med makroalbuminuri og nedsatt GFR.

Litteratur:

AJKD Vol 43, No5, Suppl 1(May) 2004: pp S65-S73

Ace-Hemmer, Angiotensin-Rezeptor-Blocker und Aldosteronantagonisten zur Progressionshemmung – Monotherapie und/oder Kombinationstherapie ?

Foreleser: Prof. E. Ritz, Nierenzentrum, Heidelberg)

Det er idag ikke tvil lenger på den blodtrykks-uavhengige renoprotektive effekten av begge medikamentklassene. Ritz nevnte spesielt AIPRI- og REIN-studien når det gjelder ACE-hemmere. En metaanalyse av 11 kontrollerte studier fant en risikoreduksjon på 35% for ESRD-utvikling og på 37% for dobling av kreatinin (Jafar et al.; Ann Intern Med 139:244-52, 20003)

For Angiotensin-reseptor-blokkere (ARB) viste både RENAAL (Losartan)- og IDNT(Irbesartan)-studien sammenlignbare effekter.

Studier som direkte sammenligner de to medikamentgruppene finnes per dd ikke ennå, bortsett fra en liten studie (250 pas.)som ikke fant forskjeller mellom en ACE-hemmer (Enalapril) og en ARB (Telmisartan) mhp tap av GFR over 5 år hos type 2 diabetikere.

Obesitas – neue Gesichtspunkte und renale Folgen

Foreleser: Arya M. Sharma MD, McMaster University, Hamilton General Hospital, Hamilton

Overvekt er et økende globalt problem. I mange land er 20 % av de voksne overvektige, og i USA har snart 20 % av den voksne befolkningen en BMI over 40. Denne utviklingen medfører økende forekomst av co-morbide faktorer som bl.a. hypertensjon og type-2 diabetes. Disse to er blant de hyppigste årsaker til terminal nyresvikt. Således kan man si at overvekt er en av de drivende kreftene bak det økende behovet for dialyse/transplantasjon i global sammenheng. Økt fettmengde gir følgende effekter på nyrene og deres funksjon:

- 1). Glomerulær hyperfiltrasjon
- 2). Glomerulære og interstitielle forandringer som ligner FSGS (men med lavere grad av proteinuri)
- 3). Økt forekomst for urolithiasis
- 4). Na-retensjon, stimulering av sympaticus og RAS.

Andre effekter:

Insulinresistens, søvnapnoe, utskillelse av cytokin-lignende faktorer som leptin, resistin, adiponektin og andre. Det er ennå usikkert om disse faktorene har betydning for progresjon av nyresvikt.

Den overvektige nyresviktpasient skaper også andre utfordringer: problemer med blodtilgang, røntgendiagnostikk, kirurgisk intervensjon og medikamentdosering, samt økt tilbøyelighet til perifere og systemiske infeksjoner. Overvekten påvirker i tillegg risikoen ved nyretransplantasjon og kan begrense tilgjengeligheten av donor-organer. Foredragsholder mente at "bariatric medicine" (baro = vekt, gresk) er noe også nefrologene må være opptatt av. Vi må se i øynene at forebyggelses-program for fedme ikke vil forhindre et økende problem, og at operativ behandling med gastric bypass må være et vanlig tilbud. Han hevdet at "bariatric medicine without surgery is like nephrology without dialysis." Men: "Bariatric surgery" gir bivirkninger som må behandles: oxalose, protein malnutrisjon og forandringer i calcium-metabolismen.

Biofilm formation and its role in medicine

Foreleser: J.W. Costerton
Director, Center for Biofilm Engineering
Montana State University, Bozeman, USA

Costerton holdt et meget illustrativt foredrag om hvordan en biofilm lages, og om "livet" i biofilmen. Det hele starter ved at en bakterie setter seg fast på en overflate og begynner å produsere polysakkarider. Det kommer flere bakterier til, de formerer seg og danner til slutt en samling av bakterier og polysakkarid-matrix ("slim"). Denne matrixen er gjennomgått av kanaler, slik at næringsstoffer kan sirkulere og gi bakteriene gode vekstvilkår. Etter hvert blir det dannet et eget "samfunn," der bakteriene finnes i flere fenotyper. Noen ligger stille og "vegeterer," mens andre går ut i sirkulasjonen. Det er kun disse siste som er ømfintlige for vanlige antibiotika. Bakteriene i biofilmen vokser ikke hvis man forsøker å dyrke dem. De kommuniserer med hverandre ved hjelp av signalmolekyler. Biofilmen med dens bakterier er meget resistent mot antibiotika, dels på grunn av vanskelig penetrasjon gjennom filmen, dels fordi noen av bakteriene er i en slags "hvilefase" der antibiotika ikke virker. En biofilm dannes først og fremst på "livløse" overflater som fragmenter av dødt vev (sequestra av dødt ben), intravenøse katetere, peritonealt dialysekateter, pacemakere, mekaniske hjerteklaffer, ortopediske proteser, stenter av forskjellige slag, suturer, blærekateter, endotrachealtuber osv. Den typiske biofilm-infeksjonen utvikler seg langsomt med svingende symptomer. Antibiotikaterapi reverserer symptomene, men de kommer tilbake ved seponering. Dosen av antibiotika som skal til for å drepe biofilmen er

1000 ganger større enn vanlige doser. Ved en biofilm-infeksjon frigjøres det antigener fra biofilmen som fører til antistoff-produksjon. Men antistoffene virker ikke på bakteriene i filmen, og i stedet får man skade på omgivende vev. Typiske infeksjoner er: Caries, periodontitt, otitis media, infeksjoner i muskler/skjelett, nekrotiserende faceitt, galle-infeksjoner, endocarditt, pneumoni ved cystisk fibrose og diverse nosokomiale infeksjoner p.g.a. katetere osv. Ofte er kirurgisk fjernelse av biofilmen nødvendig. Biofilm er motstandsdyktig mot phagocytose. Bakteriene blir ikke spist av makrophagene men disse igangsetter bare inflammasjonsprosessen som skader det omliggende vevet enda mer.

Dagens biofilm-forskning går ut på å finne stoffer som påvirker selve biofilmen, stoffer som påvirker signal-molekylene mellom bakteriene og stoffer som forhindrer dannelse av biofilm. Man ser også på metoder å fjerne biofilm ved hjelp av ultralyd, magnetfelt osv.

Medikamentengabe bei Dialysepatienten

Foreleser: Prof. Jürgen Bommer, Med. Univer.
Klinikk – Nephrologie, Heidelberg.

Skal dialysepasientene medikamentelt behandles som andre pasienter? Har behandlingen samme virkning? Bommer tok disse spørsmålene opp med hjelp av DOPPS- studien som er en verdensomspennende ren observasjonsstudie. 17 000 dialysepasienter ble spurt om medikamentene de tar. Man ser store behandlingsforskjell i de forskjellige land. I Japan for eksempel behandles bare 10% av dialysepasientene med ASA mens Europa ligger på 25%. Pasienter med kardiovaskulær sykdom som tok ASA hadde signifikant lavere mortalitet.

Også inntak av vannløslige vitaminer førte til bedre overlevelsesrater og færre sykehusinnleggelser. I USA tar 70% av pasientene på dialysen vitamintilskudd, i Japan ca.6%.

Kontroversiell diskutert er for tiden statinbehandling ved dialysepasienter. 4D-Studien hadde ikke vist noe positiv effekt. DOPPS viser imidlertid at statinbehandlede dialysepasienter har en signifikant lavere overall-mortalitet. Dette fremmer igjen spørsmålet om ikke statinene har flere en bare antiaterosklerotiske effekter.

I alt finnes det veldig lite informasjon om hvor effektiv medikamentell behandling hos dialysepasientene. Behandlingsanbefalinger baserer for det meste på observasjonsstudier. Det mangler fremdeles store prospektive studier på det meste

Akutes Nierenversagen - low flow extended dialysis

Foreleser: Prof Danilo Fliser, Medizinische Hochschule Hannover, Abt. Nephrologie, Hannover

Ved akutt nyresvikt hadde man hittil valget mellom intermitterende hemodialyse eller kontinuerlig dialyseformer som CVVH. Begge deler har sine fordeler og ulemper. Blodtrykklabilitet begrenset innsatsen av vanlig hemodialyse mens høye kostnader for substitusjonsvæske og høye heparindoser var hovedproblemene ved kontinuerlig dialyse. I tillegg var kontinuerlig ikke kontinuerlig nok. Det viste seg at pasientene hadde bare 60% av tiden på maskinen, blant annet pleie og

diagnostiske prosedyrer gjorde avkoblingsperioder nødvendig.

Genius-dialyse er et gammelt-nytt dialysesystem med tank på maskinen. Det gjør innsatsen uavhengig av lokale vannrensingssystemer så lenge man bare har en fyllstasjon et eller annet sted på huset. Fyllstasjonen blander ultrarent vann og elektrolytter til en passende væske og fyller maskintanken som er på 75 eller 90 liter. Etter dette kan dialysen utføres hvor som helst. Det finnes bare en pumpe på maskinen som pumper samtidig blod og dialysat, dermed er blodflow vanligvis likt dialysatflow. Med hjelp av dobbellumen kateter kan blodflow økes og systemet kan gå hele døgnet rundt med en vannfylling.

Slangesystemet er helhetlig væskefylt, har ingen luftfeller og er dermed mindre trombogent og senker heparinbehovet. Det medfører også at frekvens på alarmer er lavt og oppbyggingen

Norwegian Society of Nephrology

Spesialforening av den norske lægeforening

Dato 2005-07-15

Avd. direktør Hans Petter Aarseth
Avd. for spesialisthelsetjenester
Sosial- og Helsedirektoratet
Pb 7000, St Olavs plass
0130 Oslo

Behov for omfattende økning av nefrologstillinger og dialysekapasitet i Norge de nærmeste årene

Det forventes en fordobling av antall dialysepasienter de kommende 6-8 årene, og en økende andel av pasientene kan ikke nyretransplanteres. Det vil være behov for 30-40 nye nefrologstillinger i 10 års perioden frem mot 2015.

Bakgrunn:

Antall pasienter med kronisk nyresvikt som tas i behandling med dialyse og transplantasjon, har vært jevnt økende i Norge og de vestlige land de siste 20 årene. Økningen har vært 5-10 % årlig de siste 10 årene (<http://www.nephro.no/registry.html>). Dette skyldes en kombinasjon av fremskritt i medisinske behandlingstilbud og endringer i demografiske forhold med økende antall eldre. Forholdene i Norge er helt parallell med utviklingen i andre vestlige land. I 1995 var det 402 dialysepasienter i Norge (291 nye dette året). Ved utgangen av 2003 var de tilsvarende tallene henholdsvis 817 og 395. Antall utførte dialyser i 1995 (46901) var mer enn fordoblet i 2003 (102562

behandlinger)

(<http://www.nephro.no/registry.html>). I Sverige og Danmark har insidensen av pasienter som tas i uremibehandling flatet av på 120-130 nye/mill, og det er grunn til å tro at insidensen i Norge (100/mill i 2004) fortsatt vil øke opp mot de øvrige skandinaviske nivåene. Ettersom pasientene nå lever lenger også i dialyse (pga fremskritt i behandlingsmetoder), vil imidlertid prevalensen fortsatt øke.

Eldrebølgen:

Demografiske endringer ("eldrebølgen") forventes å føre til en ytterligere økning av pasienter som trenger dialyse, og denne effekten forventes å slå inn allerede i 2006, for så å øke kraftig etter 2010 (data fra Statistisk Sentralbyrå). Vi ser allerede i dag at en stadig større andel av de pasienter som tas i dialyse, har mange tilleggssykdommer og høyere alder enn tidligere, slik at nyre-transplantasjon ikke kan gjennomføres. Således var 38 % av nye pasienter (insidensen) og 50 % av total antall pasienter (prevalensen) bedømt som ikke-transplantasjonskandidater i Norge i 2004. Denne tendensen vil forsterkes de kommende år. Pga omfattende sykkelighet er mortaliteten stor i denne pasientgruppen, og var således hele 22 % i norske

dialyseavdelinger i 2004. Bedre forebyggende behandling av kardiovaskulære hendelser og bedre medisinsk behandling av komplikasjoner gjør imidlertid at mange av de eldre dialysepasientene forventes å kunne ha et relativt godt liv i dialyse i mange år. Medisinske fremskritt i behandlingen av dialysepasienter har allerede medført en forbedring av overlevelse i dialyse. Økt overlevelse vil medføre en kraftig økning av antallet dialysepasienter (prevalensen). En 10 % årlig økning av antall dialysepasienter de neste 10 årene er derfor antagelig et konservativt anslag. Dette betyr at vi må forberede oss på en fordobling av antall dialysepasienter innen de kommende 6-8 årene. Det kreves høyspesialisert medisinsk nefrologisk kompetanse for å behandle pasientgrupper med stor sykdomsbelastning og høy mortalitet med dialyse og transplantasjon. I tillegg vil økende nyrepreventiv innsats i predialytisk fase kreve betydelige økte spesialist-ressurser.

Behandlingskapasitet:

I dagens situasjon har mange nyreavdelinger gjennomført eller planlegger betydelige utvidelser, og har utnyttet legeressursene maksimalt. Ved de store sykehusene foregår en utvidelse av dialyseavdelingenes åpningstider alle ukedager, og avdelingene planlegger allerede for et scenario med fordobling av behandlingskapasitet de nærmeste 6-8 årene.

Kostnader:

I mange vestlige land brukes nå 7-12 % av helsebudsjettet (i USA 6.8 %) til pasienter med kronisk nyresykdom. Vi kjenner ikke til hvor store utgifter Norge har på dette feltet. Muligens bidrar den høye transplantasjonsaktiviteten i vårt land til at utgiftene totalt sett er noe mindre. Antallet nyretransplantasjoner i Norge har økt, og var i 2004 det høyeste noensinne (255). Den høye transplantasjonsaktiviteten, og den høye andelen av levende-giver

transplantasjoner, har medført at ventelisten for nyretransplantasjoner fortsatt er lav i Norge sammenliknet med andre europeiske land. På den annen side bidrar høy transplantasjons-rate til at man i Norge får en relativt stor og raskt voksende andel av de medisinsk mest ressurskrevende pasientene i kronisk dialyse. Preventive programmer for å bremse utviklingen til kronisk nyresvikt er nylig satt på agendaen i Europa, bl.a. med midler fra EU. Økonomiske analyser viser at tidlig intervensjon med renoprotective og kardiovaskulære preventive tiltak rettet mot pasientgrupper med kronisk nyresvikt vil kunne være kostnadsbesparende.

Utdanning av nefrologer:

På midten av 1990-tallet stod vi Norge foran en rekrutteringskrise i utdanning av nefrologer, belyst bl.a. i en artikkel i Tidsskrift for Den norske legeförening i 1996 (Hartmann og medarbeidere). Det ble i perioden etter dette opprettet flere utdanningsstillinger (B gren- stillinger) som har bidratt vesentlig til å styrke bemanningen og mestre den betydelige aktivitetsøkningen som har funnet sted ved norske nyreseksjoner. Mange av disse kandidatene er, eller blir i løpet av en 5 års periode fremover, ferdige med sin nefrologi-utdannelse.

Norsk nyremedisinsk forening gjennomførte i 2004 en undersøkelse ved norske nyreseksjoner som viste at det var planlagt opprettet 8 nye nefrolog-stillinger de neste 5 årene. Dette mener vi er altfor lite. Som følge av økning i utdanningskapasiteten fra slutten av 1990-tallet vil 35 nye nefrologer være ferdig utdannet innen ca 2008. Hvis man antar at

det kreves énnynefrolog for hver 20-30 nye dialysepasienter utover dagens nivå (muligens er dette et lavt anslag), vil en forventet fordobling av antallet dialysepasienter innen ca 2011-2013 tilsi at det i Norge må opprettes ca 30-40 nye

nefrologstillinger i denne perioden. En fremsynt utdanningspolitikk de siste 10 årene har derfor gitt oss en unik mulighet til å kunne dekke opp et forventet spesialistbehov med ferdig utdannede spesialister i den aktuelle 6-8 års-perioden fremover. Dette forutsetter imidlertid at det opprettes et tilstrekkelig antall nye spesialiststillinger. Til tross for den sterke økningen av antall dialysepasienter i Norge de siste årene, er det i perioden 1999 – 2005 kun opprettet 10 nye nefrologstillinger (muntlig opplyst fra Nasjonalt Råd).

Konklusjon:

Det forventes en 10 % årlig økning av antall dialysepasienter i årene fremover, bl.a. aksentuert av eldrebølgen. Dette krever større behandlingsressurser og flere legerressurser (nefrologstillinger). Norsk nyremedisinsk forening ber om at Sosial- og Helsedirektoratet tar opp denne viktige saken med helsepolitikere sentralt og med helseforetakene i landet. Vi ber om at arbeidet med å opprette nye nefrologstillinger prioriteres og at forholdene legges til rette for at foretakene

snarest mulig kommer i gang med planleggingsarbeidet. Vår forening ønsker å bidra aktivt i dette arbeidet. Vi har nå en enestående mulighet for å dekke et helt nødvendig behov med tilgjengelig fagekspertise i en overskuelig 10 års periode. Det forventes å være behov for å opprette ca 30-40 nye nefrologstillinger i perioden. Og det haster å komme i gang med arbeidet, slik at spesialistkandidatene ikke forsvinner ut til annen virksomhet.

Med hilsen

Einar Svarstad
Leder Norsk nyremedisinsk forening