

# Nefrologisk Forum

Årgang 18, Nr 1

April 2012

OUS Ullevål





# ENGINEERED FOR CONSISTENT CONTROL



- Variability in calcineurin inhibitor exposure can result in reduced renal function or graft survival<sup>1-3</sup>
- Prolonged-release ADVAGRAF has been engineered to deliver consistent, predictable control of tacrolimus exposure<sup>4</sup>

References:

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

SPC teksten finnes på side xxx.

## Advagraf depotkapsler, harde 0,5 mg, 1 mg, 3 mg og 5 mg

Kalsineurinhemmere.  
ATC-nr.: L04A D02

**DEPOTKAPSLER, harde 0,5 mg, 1 mg, 3 mg og 5 mg:** Hver kapsel inneholder: Takrolimus 0,5 mg, resp. 1 mg, 3 mg og 5 mg (som monohydrat), hypromellose, etylcellulose, laktosemonohydrat, magnesiumstearat, gelatin, skjellakk, lecitin, simetikon, hydroksypropylcellulose. Fargestoff: Gult og rødt jernoksid (E 172), titandioksid (E 171).

**Indikasjoner:** Profylakse mot avstøtning av transplanta hos voksne mottakere av nyre- eller leverallograft. Behandling av avstøtning av allograft ved resistens mot andre immunsuppressive midler hos voksne pasienter.

**Dosering:** Depotkapslene tas peroralt 1 gang daglig. Pasientene bør opprettholdes på én formulering av takrolimus. Endringer i formulering eller regime bør foregå under tett oppfølging av spesialist innen transplantasjon. Behandling krever nøye oppfølging fra tilstrekkelig kvalifisert personell med nødvendig utstyr. Preparatet bør kun forskrives, og endringer i oppstartet av immunsuppressiv behandling bør kun gjøres, av leger med erfaring med immunsuppressiv behandling og behandling av transplantasjonspasienter. De oppgitte initialdosen er kun ment å være veiledende. Administreres sammen med andre immunsuppressive midler i den initiale post-operative fasen. Dosen kan variere avhengig av hvilket immunsuppressivt regime som er valgt. Doseringen bør hovedsakelig være basert på klinisk vurdering av avstøtningsreaksjonen og toleransen, vha. monitorering av blodkonsentrasjonen. Ved kliniske tegn på avstøtning bør endring i det immunsuppressive regimet vurderes. Hos pasienter som har gjennomgått de novo nyre- og levertransplantasjon, er AUC<sub>0-24</sub> for takrolimus på dag 1 hhv. 30 og 50% lavere for Advagraf enn for Prograf ved tilsvarende doser. Ved dag 4 er systemisk eksponering, målt ved bunnkonsentrasjo-ner, lik for både nyre- og levertransplanterte pasienter for begge preparatene. Det anbefales grundig og hyppig overvåking av bunnkonsentrasjonen av takrolimus, de 2 første ukene etter transplantasjon. Takrolimus har lav clearance, og det kan ta flere dager fra dosejustering til «steady state» nås. Hos pasienter som ikke er i stand til å ta legemidler peroralt i perioden like etter transplantasjon, kan behandling med takrolimus initieres intravenøst, med en dose som er ca. 1/5 av anbefalt peroral dose for den aktuelle indikasjonen. **Nyretransplantasjon:** Profylakse mot avstøtning av transplanta: 0,2-0,3 mg/kg/døgn. Administrering bør starte innen 24 timer etter avsluttet kirurgi. Levertransplantasjon: **Profylakse mot avstøtning av transplanta:** 0,1-0,2 mg/kg/døgn. Administrering bør starte ca. 12-18 timer etter avsluttet kirurgi. **Dosejustering etter nyre- og levertransplantasjon:** Dosene reduseres vanligvis i perioden etter transplantasjonen. I noen tilfeller er det mulig å seponere samtidig immunsuppressiv behandling. Bedring i pasientens tilstand etter transplantasjonen kan endre farmakokinetiske egenskapene til takrolimus, og ytterligere dosejusteringer kan være nødvendig. **Overgang fra Prograf til Advagraf:** Pasienter som har gjennomgått transplantasjon av allograft og får vedlikeholdsbehandling med Prograf kapsler 2 ganger daglig, og som skal overføres til behandling med Advagraf 1 gang daglig, bør få samme totale døgndose. Ved samme døgndose er systemisk eksponering for takrolimus ca. 10% lavere ved bruk av Advagraf i forhold til Prograf. Bunnkonsentrasjonen av takrolimus bør måles før og innen 2 uker etter overføring, og dosejustering gjøres ved behov. **Behandling av avstøtning:** Nyre- og levertransplantasjon: Ved overgang fra andre immunsuppressive midler til Advagraf, bør behandlingen starte med den dosen som er anbefalt for profylakse mot avstøtning av transplanta, ved hhv. nyre- og levertransplantasjon. Hjertetransplantasjon: Hos voksne som går over til Advagraf bør det gis en dose på 0,15 mg/kg/døgn 1 gang daglig om morgenen. Andre transplanterte allograft: Det finnes ingen klinisk erfaring med Advagraf hos lunge-, pankreas- eller tarmsplanterte pasienter, men Prograf har vært brukt hos lunge- og levertransplanterte pasienter med en peroral initialdose på 0,1-0,15 mg/kg/døgn, hos pankreasplanterte pasienter med en peroral initialdose på 0,2 mg/kg/døgn og ved tarmsplanterte pasienter med en peroral initialdose på 0,3 mg/kg/døgn. **Nedsatt leverfunksjon:** Dose-reduksjon kan være nødvendig ved alvorlig nedsatt leverfunksjon. **Nedsatt nyrefunksjon:** Dosejustering er ikke nødvendig, men pga. det nefrotoksiske potensialet til takrolimus, anbefales det at nyrefunksjonen overvåkes nøye (inkl. gjentatte målinger av serumkreatininkonsentrasjonen, beregning av kreatininclearance og overvåking av urinproduksjonen). Sammenlignet med kaukasiske pasienter, kan svarte pasienter ha behov for høyere doser for å oppnå samme bunnkonsentrasjonen. **Overgang fra ciklosporin til takrolimus:** Forsiktighet må utvises. Behandling med Advagraf bør starte etter en vurdering av ciklosporinkonsentrasjonen i blodet og pasientens kliniske tilstand. Administrering bør utsettes dersom nivået av ciklosporin i blodet er forhøyet. I praksis har takrolimusbasert behandling vært igangsatt 12-24 timer etter seponering av ciklosporin. Overvåking av ciklosporinkonsentrasjonen i blodet bør fortsette etter overgangen, fordi clearance av ciklosporin kan påvirkes. **Administrering:** Tas 1 gang daglig, om morgenen. Bør tas umiddelbart etter at de er tatt ut av blistere. Pasienten bør informeres om at tørrmidlet ikke skal svelges. Depotkapslene bør svelges sammen med væske (helst vann). Bør vanligvis tas på tom mage eller minst 1 time før eller 2-3 timer etter et måltid, for å oppnå maks. absorpsjon. En glemt morgendose bør tas så snart som mulig sammen dag. Det bør ikke tas dobbel dose neste morgen.

**Kontraindikasjoner:** Overfølsomhet for takrolimus eller andre makrolider, eller noen av hjelpestoffene.

**Forsiktighetsregler:** I den første perioden etter transplantasjonen bør følgende parametre overvåkes rutinemessig: Blodtrykk, EKG, neurologisk og visuell status, fastende blodsukker, elektrolytter (spesielt kalium), lever- og nyrefunksjonstester, hematologiske parametre, koagulasjonsverdier og plasmaproteinmålinger. Justering av behandlingen bør vurderes ved klinisk relevante endringer. Ekstra overvåking anbefales ved diaré, fordi takrolimuskonsentrasjonen kan endres betydelig. Sjeldne tilfeller av ventrikulærhypertrofi eller septumhypertrofi (rapportert som kardiomyopati) er observert hos pasienter behandlet med takrolimus. Andre faktorer som øker risikoen for disse tilstandene er tidligere hjertesykdom, bruk av kortikosteroider, hypertensjon, nedsatt nyre- eller leverfunksjon, infeksjoner, hypervolemie og ødemer. Følgelig bør høyrisikopasienter, spesielt pasienter som får kraftig immunsuppressiv behandling, overvåkes vha. EKG før og etter transplantasjonen (f.eks. ved 3 måneder og ved 9-12 måneder). Ved utvikling av unormale tilstander bør dose-reduksjon eller endring til annen immunsuppressiv behandling vurderes. Takrolimus kan forlenge QT-intervallet, men pr. i dag er det ingen holdepunkter for at dette fører til «torsades de pointes». Forsiktighet bør utvises ved diagnostisert eller mistenkt medfødt lang QT-tid-syndrom (LQTS). Det er rapportert at pasienter som er behandlet med takrolimus har utviklet EBV-assosiert lymfoproliferativ sykdom. En kombinasjon av immunsuppressive midler, som samtidig behandling med anti-lymfocytantistoffer, øker risikoen for EBV-assosiert lymfoproliferativ sykdom. Det er rapportert at EBV-virus kapsidantigen (VCA)-negative pasienter har økt risiko for å utvikle lymfoproliferativ sykdom. I denne pasientgruppen bør derfor EBV-VCA-serologi fastslås før behandling med Advagraf startes. Under behandlingen anbefales nøye monitorering vha. EBV-PCR. Positiv EBV-PCR kan vedvare i flere måneder og er i seg selv ingen indikasjon på lymfoproliferativ sykdom eller lymfom. Pasienter som behandles med immunsuppressiver, inkl. takrolimus, har økt risiko for opportunistiske infeksjoner (bakterie-, sopp-, virus- og protozo-). Blant disse tilstandene er BKV-assosiert nefropati og JCV-assosiert progressiv multifokal leukoencefalopati (PML). Utvikling av posterior reversibel encefalopatisyndrom (PRES) er rapportert under takrolimusbehandling. Radiologisk undersøkelse (f.eks. MRI) bør gjennomføres ved symptomer som indikerer PRES, slik som hodepine, endret mental status, kramper og synsforstyrrelser. Ved PRES-diagnose anbefales adekvat kontroll av blodtrykk og kramper, og umiddelbar seponering av systemisk takrolimus. De fleste pasientene blir fullstendig friske etter gjennomføring av passende tiltak.

**Interaksjoner:** Systemisk tilgjengelig takrolimus metaboliseres via CYP 3A4 i leveren og gastrointestinalt via CYP 3A4 i tarmveggen. Alle lege- og naturlegemidler som påvirker CYP 3A4-systemet kan påvirke metabolismen av takrolimus. Det anbefales å monitorere konsentrasjonen i blodet ved samtidig bruk av midler som kan påvirke CYP 3A4-metabolismen. Dosen justeres etter behov. **Legemidler som øker blodkonsentrasjonen av takrolimus og som krever en dosejustering av takrolimus hos nesten alle:** Ketokonazol, flukonazol, itraconazol, vorikonazol, erytromycin eller HIV-proteasehemmere (f.eks. ritonavir). **Andre legemidler som øker blodkonsentrasjonen av takrolimus:** Klotrimazol, klaritromycin, josamycin, nifedipin, nikardipin, diltiazem, verapamil, danazol, etinylostradiol, omeprazol, nefazodon. **Legemidler vist å være**

**potensielle hemmere av takrolimusmetabolismen in vitro:** Bromokriptin, kortison, dapson, ergotamin, gestoden, lidokain, mefenytin, mikonazol, midazolam, nilvadipin, noretindron, kinidin, tamokifen, toleandomycin. Grapefruktjuice øker blodkonsentrasjonen av takrolimus og bør unngås. **Legemidler som reduserer blodkonsentrasjonen av takrolimus og som krever dosejustering av takrolimus hos nesten alle:** Rifampicin, fenytoin, prikperikum (Hypericum perforatum). **Andre legemidler som reduserer blodkonsentrasjonen av takrolimus:** Fenobarbital, vedlikeholdsdoser av kortikosteroider. **Legemidler som har potensiale til å øke eller redusere blodkonsentrasjonen av takrolimus:** Høye doser prednison eller metylprednison. **Legemidler som har potensiale til å redusere blodkonsentrasjonen av takrolimus:** Karbamazepin, metamazol og isoniazid. Halveringstiden for ciklosporin forlenges når takrolimus gis samtidig, synergetiske/additive nefrotoksiske effekter kan forekomme. Samtidig administrering av takrolimus og ciklosporin anbefales derfor ikke. Forsiktighet bør utvises ved administrering av takrolimus til pasienter som tidligere har fått ciklosporinbehandling. Takrolimus kan endre metabolismen av steroidbaserte prevensjonsmidler, andre prevensjonsmetoder bør benyttes. Data fra dyrestudier har vist at takrolimus potensielt kan redusere clearance og øke halveringstiden for pentobarbital og antipyrin. Samtidig bruk av legemidler med kjente nefrotoksiske eller neurotoksiske effekter kan øke graden av toksisitet (f.eks. aminoglykosider, gyrasehemmere, vankomycin, kotrimoksazol, NSAIDs, ganciklovir eller aciklovir). Økt nefrotoksisk effekt er observert ved samtidig bruk av amfetocin B og ibuprofen. Takrolimus kan føre til hyperkalemi eller forsterke allerede eksisterende hyperkalemi. Høyt kaliuminntak eller kaliumsparende diuretika (f.eks. amilorid, triamteren eller spironolakton) bør unngås. Responser på vaksiner kan være mindre effektive. Bruk av levende svekkede vaksiner bør unngås..

**Graviditet/Amning:** **Overgang i placenta:** Kan krysse placenta. Behandling med takrolimus kan overveies hos gravide når det ikke finnes noe sikrere alternativ og hvis fordelen oppveier risikoen for fosteret. Ved in utero-eksponering overvåkes det nyfødte barnet mht. ev. bivirkninger (særlig effekter på nyrene). Risiko for for tidlig fødsel (<37 uker). Risiko for hyperkalemi hos den nyfødte, men dette normaliseres spontant. Nos rotter og kaniner har takrolimus forårsaket embryoføtal toksisitet ved doser som viste maternal toksisitet. Takrolimus påvirker fertilitet hos hannrotter. **Overgang i morsmelk:** Går over. Påvirkning av barn som ammes kan ikke utelukkes. Skal ikke brukes under amming.

**Bivirkninger:** Mange av bivirkningene, som er angitt nedenfor, er reversible og/eller dose-avhengige. Infeksiøse og parasittære sykdommer: Økt risiko for å få virus-, bakterie-, sopp- og/eller protozoainfeksjoner. Forløpet av allerede pågående infeksjoner kan forverres. Både generelle og lokale infeksjoner kan forekomme. Tilfeller av BKV-assosiert nefropati og tilfeller av JCV-assosiert progressiv multifokal leukoencefalopati (PML). Godartede, ondartede og uspesifiserte svulster: Økt risiko for å utvikle maligniteter. Både benigne og maligne neoplasmer, inkl. EBV-assosiert lymfoproliferativ sykdom og hudmaligniteter er rapportert. Forstyrrelser i immunsystemet: Allergiske og anafylaktoide reaksjoner er observert. **Svært vanlige (≥1/10):** Gastrointestinale: Diaré, kvalme. Hjerte/kar: Hypertensjon. Lever/galle: Avvik i leverfunksjonstester. Neurologiske: Hodepine, tremor. Psykiske: Insomni. Stoffskifte/ernæring: Diabetes mellitus, hyperglykemiske tilstander, hyperkalemi. **Vanlige (≥1/100 til <1/10):** Blod/lymf: Anemi, trombocytopeni, leukopeni, unormale analyser av røde blodceller, leukocytose. Gastrointestinale: Gastrointestinale tegn og symptomer, brækninger, gastrointestinale og abdominale smerter, gastrointestinale inflammasjonstilstander, gastrointestinale blødninger, gastrointestinal ulcerasjon og perforasjon, ascites, stomatitt og ulcerasjon, obstipasjon, tegn og symptomer på dyspepsi, flatulens, metthetsfølelse og oppblåsthet, løs avføring. Hjerte/kar: Iskemisk hjertesykdom, takykardi, tilfeller av tromboemboli og iskemi, vaskulær hypotensjonssyndrom, blødning, perifer vaskulær sykdom. Hud: Utslett, pruritus, alopeci, akne, økt svetting. Lever/galle: Sykdom i galleveiene, hepatocellulær skade og hepatitt, kolestase og ikterus. Luftveier: Parenkymatøs lungesykdom, dyspné, pleural effusjon, hoste, faryngitt, nesetetthet og infammasjon. Muskel-skjelett-systemet: Artralgi, ryggsmerte, muskelkramper, smerte i ekstremiteter. Neurologiske: Lidelser i nervesystemet, anfall, forstyrret bevissthet, perifere nevropatier, svimmelhet, parestesier og dysestesier, svekket skriveevne. Nyre/urinveier: Nyresvikt, akutt nyresvikt, toksisk nefropati, nekrose i nyretubuli, vannlatingsforstyrrelser, oliguri, symptomer i blære og urinrør. Psykiske: Forvirring og desorientering, depresjon, angstsymptomer, hallusinasjoner, psykiske lidelser, nedtrykthet, endringer i sinnsstemning, mareritt. Stoffskifte/ernæring: Anoreksi, metabolske acidoser, andre elektrolyttforstyrrelser, hypoparatiemi, hypervolemie, hyperurikemi, hypomagnesemi, hypokalemi, hypokalsemi, redusert appetitt, hyperkolesterolemie, hyperlipidemi, hypertriglyseridemi, hypofosfatemi. Øre: Tinnitus. Øye: Øyesykdommer, tåkesyn, fotofobi. Øvrige: Forstyrrelser i funksjon av primært transplanta, febersykdommer, smerte og ubehag, astenilitilstander, ødem, forstyrrelser i oppfatning av kroppstemperatur, økt alkalisk fosfatase i blodet, vektøkning. **Mindre vanlige (≥1/1000 til <1/100):** Blod/lymf: Koagulopati, pancytopeni, nøtroypeni, avvik i koagulasjons- og blødningstester. Gastrointestinale: Akutt og kronisk pankreatitt, peritonitt, økt amylase i blodet, paralytisk ileus, gastroøsofageal reflukssykdom, redusert ventrikkelømming. Hjerte/kar: Hjertesvikt, ventrikulærhypertrofi og hjertestans, supraventrikulære arytmier, kardiomyopati, EKG-avvik, ventrikulærhypertrofi, palpitasjoner, endringer i hjertefrekvens/puls, dyp venetrombose i ekstremiteter, sjokk, infarkt. Hud: Dermatitt, fotosensitivitet. Kjønnsorganer/bryst: Dysmenoré og metroragi. Luftveier: Respirasjonsvikt, sykdom i luftveiene, astma. Muskel-skjelettssystemet: Leddsykdom. Neurologiske: Encefalopati, blødninger i sentralnervesystemet og cerebrovaskulære hendelser, koma, tale- og språkforstyrrelser, paralyse og parese, amnesi. Nyre/urinveier: Hemolytisk-uremisk syndrom, anuri. Psykiske: Psykotisk lidelse. Stoffskifte/ernæring: Dehydrering, hypoglykemi, hypoproteinemi, hyperfosfatemi. Øre: Hypokausis. Øye: Katarakt. **Sjeldne (≥1/10 000 til <1/1000):** Blod/lymf: Trombotisk trombocytopenisk purpura, hypoprotrrombinemi. Endokrine: Hirsutisme. Gastrointestinale: Pankreatisk pseudocyste, subileus. Hjerte/kar: Perikardeffusjon. Hud: Toksik epidermal nekrolyse (Lyells syndrom). Lever/galle: Venookklusiv leversykdom, trombose i leverarterier. Luftveier: Akutt lungesviktsyndrom (ARDS). Neurologiske: Hypertoni. Øre: Nervedøvheter. Øye: Blindhet. Øvrige: Fall, ulcus, sammensnøring i brystet, redusert bevegelighet, tørste. **Svært sjeldne (<1/10 000):** Hjerte/kar: Avvik i ekkokardiogram. Hud: Stevens-Johnsons syndrom. Lever/galle: Leversvikt. Neurologiske: Myasteni. Nyre/urinveier: Nefropati, hemoragisk cystitt. Øre: Svekket hørsel. Øvrige: Økt mengde fettvev. Ukjent: Blod/lymf: Erytroplasi, agranulocytose, hemolytisk anemi.

**Overdosering/Forgiftning:** **Symptomer:** Tremor, hodepine, kvalme og brækninger, infeksjoner, urticaria, letargi, økt blodkonsentrasjon av ureanitrogen, forhøyet serumkreatinin og ALAT. **Behandling:** Symptomatisk behandling og andre nødvendige tiltak må iverksettes. Dårlig vannløselighet, høy molekylvekt og sterk binding til røde blodlegemer og plasmaproteiner, indikerer at takrolimus ikke kan fjernes ved dialyse. Toksikiske konsentrasjoner kan reduseres ved hemo- eller diafiltrering. Ved peroral forgiftning kan mageskylling og/eller bruk av aktivt kull være nyttig.

**Oppbevaring og holdbarhet:** : Holdbar 1 år etter åpning av aluminiumspakningen. Oppbevares i pakningen og på et tørt sted inntil de skal brukes.

**Pakning og priser** (pr. 25.04.2012): 0,5 mg stk. (blister/endose blister) kr 514,30. 1 mg: 50 stk. (blister/endose blister) kr 935,70. 3 mg: 50 stk. (blister/endose blister) kr 2.592,50. 5 mg: 50 stk. (blister/endose blister) kr 3.889,60.

**Reseptgruppe:** C. **Refusjonsberettiget bruk:** : Profylakse mot reaksjon etter levertransplantasjon. Behandling av reaksjon hos levertransplanterte pasienter som tidligere har fått annen immunsuppressiv behandling. Profylakse mot reaksjon etter nyretransplantasjon. Behandling av reaksjon hos nyretransplanterte pasienter som tidligere har fått annen immunsuppressiv behandling. **Refusjonskode:** ICP-51. **Organtransplantasjon ICD Z94.** Kont. med h.t.j. ved status etter transplantert organ og vev **Vilkår nr 136.** Refusjon ytes selv om legemidlet skal brukes i mindre enn tre måneder.

**Innehaver av markedsføringstillatelse:** Astellas Pharma Europe B.V.

Basert på preparatomtale godkjent av Statens Legemiddelverk d. 13.04.2012.

**Full preparatomtale kan revireres hos Astellas Pharma.**

**Sist endret:** 24.04.2012

# Innhold

Redaktørens spalte.....	3
Formannsnytt.....	4
Kort om Nyremedisinsk avdeling, Oslo Universitetssykehus, Ullevål i 2012.....	5
God livskvalitet og velvære er viktig for våre dialysepasienter. Rutinebruk av SF-36? Ingrid Os og Tone Østhus. Nyremedisinsk avdeling Ullevål, Oslo universitetssykehus.....	6
Kardiorenale sammenhenger ved hjertesvikt V/Bård Waldum.....	9
Erfaring i behandlingen av myelomatosepasienter med akutt nyresvikt forårsaket av myelomnyre (cast nephropathy) med kjemoterapi og forlenget høy cut-off hemodialyse V/B. Draganov og I. Os.....	18
HIV - gjennombrudd, men hva så? V/ Morten Bækken og Ingjerd W. Manner.....	22
Renal nerveablasjon-ny behandling av resistent hypertensjon og metabolsk syndrom V/Aud Høieggen.....	24
Tidlig CMV infeksjon etter nyretransplantasjon øker total mortalitet på lang sikt V/ Yuliya Smedbråten, Lis-lege ved Nyremedisinsk avdeling, OUS Ullevål.....	28
En liten oppdatering om prosjektet ” Residivnefritter i protokollbiopsier ” Stipendiat: Christina Dörje, Hovedveileder: Anna Varberg Reisæter.....	30
Koagulasjon ved hemodialyse Prosjektgruppe: Solbjørg Sagedal, Olav Tobias Ødegaard, Håvard Viko, Ingrid Os, Leiv Sandvik og Per Morten Sandset.....	31
Rapport fra prosjektet: Effekt av fosfatbinder og aktivt vitamin D på FGF23 og PTH i tidlig stadium av nyreskt. Inger H. Bleskestad, Harald Bergrem <sup>1</sup> , Anders Hartmann, Kristin Godang og Lasse G. Gøransson.....	32
Bruk av stipendmidler fra Nyreforeningen til forskning på IgA nefropati Rune Bjørneklett.....	33

Redaksjonen er avsluttet 24/4-2012

Redaktør: Egil Hagen, Sørlandet Sykehus Arendal  
e-post: [egil.hagen@sshf.no](mailto:egil.hagen@sshf.no)

I redaksjonen: Anders Hartmann, Lars Westlie, Cecilia Øien



## Redaktørens spalte

Velkommen til vårens utgave av Nefrologisk Forum. Hovedbidragene kommer denne gangen fra Nyreseksjonen ved Ullevål Sykehus. Dette er den største nyreseksjonen i landet og bidragene gjenspeiler en mangfoldig aktivitet.

Er vi for opptatt laboratorieparametre fremfor pasientens velvære? Ingrid Os og Tone Østhus har skrevet et tankevekkende innlegg om dette. Det er ingen tvil om at det er et problem å få pasienter til å forstå hva vi mener med kvalitet på behandlingen. Ikke helst sjelden må vi som nyreleger må ”krangle” med pasienten for å få vedkommende til å akseptere det vi oppfatter som bedre behandling. Her har vi utvilsomt en pedagogisk utfordring. SF-36 (Short Form 36 health survey) er et hjelpemiddel til å måle pasientens selvopplevde helsesituasjon. Ved å ta dette i bruk, får vi et bedre innblikk i pasientens situasjon. Dermed blir det lettere å legge forholdene til rette for å oppnå best mulig livskvalitet.

Bård Waldum har skrevet en grundig og pedagogisk oversikt om det cardiorenale syndrom. Dette er pasienter vi ofte sliter med å gi optimal behandling og hvor dokumentasjonen fra store kliniske studier er mangelfull.

Branimir Draganov og Ingrid Os deler erfaringer fra bruk av ”forlenget høy cut-off hemodialyse” hos pasienter med akutt nyresvikt forårsaket av myelomnyre. De skriver at erfaringen foreløpig er begrenset, men at inntrykket er godt. Det understrekes

viktigheten av god diagnostikk blant annet med nyrebiopsi før man starter behandlingen.

Morten Bækken og Ingjerd W. Manner skriver om kardiovaskulær risiko hos pasienter som får antiretroviral behandling på grunn av HIV infeksjon. Det er blant annet høy forekomst av hypertensjon i denne populasjonen. Årsaken er ikke fullstendig kartlagt. Det kan både dreie seg om bivirkninger av behandlingen og/eller konsekvenser av HIV-infeksjonen med immunaktivering.

Aud Høieggens innlegg handler om renal nerveablasjon i forbindelse med terapieresistent hypertensjon og metabolsk syndrom. Dette er en interessant behandlingsform som har et potensial for å hjelpe våre vanskeligste hypertensjonspasienter. Metoden er foreløpig ikke godt nok dokumentert. Vi ser med spenning frem mot resultatene av pågående og planlagte studier. Yuliya Smedbråten har sett på langtidsoppfølging av 471 pasienter som ble nyretransplantert ved Rikshospitalet i tiden oktober 1994 – juli 1997. Hun finner at det er en sammenheng mellom tidlig CMV infeksjon og total mortalitet. Til slutt er det rapporter fra prosjekter som er støttet av midler fra NNF.

Det nærmer seg tid vår Vår møte på Lillehammer. Jeg håper mange har muligheten til å komme dit og ønsker alle leserne en god vår og sommer.

Arendal, 23/4-12 Egil Hagen

# Formannsnytt

Legeforeningens landsstyre vedtok i 2009 å kreve faste utdanningsstillinger i sykehus. Dette har fått gjennomslag hos helseministeren. Tanken er god, men hvordan dette skal organiseres på en universitetsklinikk reiser nye spørsmål. Hvor mange stillinger skal likevel være tidsbegrenset og hvordan skal en sørge for at ferdige spesialister søker overlegestillinger andre steder hvor det er behov for en spesialist? Hvilke arbeidsoppgaver skal ferdige spesialister i utdanningsstillinger settes til? Uansett vil det være behov for vikarer, da leger fortsatt vil trenge permisjon til svangerskap, barnefødsler, forskningsoppgaver og lignende.

Hvordan etterutdanningen av spesialister skal organiseres i tiden fremover er fortsatt like uvisst. Sentralkomiteen har satt ned en komité som skal utarbeide et forslag som skal Landsstyrebehandles i mai 2013. I Europa har ca 50% av UEMS (European Union of Medical Specialists). landene obligatorisk etterutdanning, men kun 6-7 land har et system med resertifisering. Den svenske og den danske legeforeningen ønsker ikke å innføre krav om årlig CME

aktivitet da de mener det ikke fins noen evidens for at et CME krav øker kvaliteten på helsetjenesten. Her er det altså fortsatt mange spørsmål, og det største spørsmålet er finansieringen av etterutdanningen. På dette området er det meget ulik praksis i Helseforetakene. Noen HF har ikke avsatt noen midler, mens andre dekker utgiftene til reise, opphold og kongressavgift. Det er i hvert fall sikkert at alle trenger faglig oppdatering for å kunne manøvrere i vår tid med evidence based medicine og retningslinjer or det meste. Dette for å kunne ta stilling til hvor sterke og gode de anbefalingene vi forholder oss til er.

6.-8. juni er det Vår møte på Lillehammer. Programmet ser meget bra ut. Dette er en ypperlig anledning til oppdatering for en rimelig penge. Det er også en meget god mulighet til å diskutere felles problemer og ønsker. Det å møtes over noen dager og drøfte felles problemer er viktig for fagmiljøet og kan ikke erstattes av e- post og videokonferanser. For nyreforeningen er det spesielt viktig å vite hva våre medlemmer ønsker. Vel møtt.

Cecilia Øien

# Kort om Nyremedisinsk avdeling

## Oslo Universitetssykehus, Ullevål i 2012

Oslo universitetssykehus (OUS) har fylt 2 år. Det er fortsatt mye uro knyttet til omorganiseringen og Oslo-prosessen. For nyrefaget har det vært mindre uro enn for mange andre fag. De nyremedisinske oppgavene i Oslo er funksjonsfordelt mellom Nyreseksjonen OUS, Rikshospitalet som fortsatt tar seg av transplantasjon for hele landet og Nyremedisinsk avdeling OUS, Ullevål som tar seg av utredning og behandling av nyresykdommer og vanskelig regulerbar hypertensjon for Oslo og for regionen for øvrig ved behov. Vår avdeling er organisert i medisinsk klinikk.

I 2011 overførte vi ca 20 % av pasientpopulasjonen til Akershus universitetssykehus (A-hus) som følge av endrede opptaksområder for sykehusene i Oslo-området. Overføringen av dialysepasientene var den største utfordringen, men takket være god dialog og godt samarbeid fungerte dette godt.

Omorganiseringen medførte også at 3 overlegetillinger og 1 LIS-B –gren ble overført til A-hus. Dette har som kjent medført dårligere utdanningskapasitet for nyreleger i Helse Sør-Øst da OUS er eneste Gruppe I sykehus i regionen. OUS Rikshospitalet og Ullevål samarbeider nå om utdanningen og tilstreber tjeneste ved begge enheter i løpet av utdannelsen uten for stort byråkrati.

Nyremedisinsk avdeling OUS, Ullevål har i dag 3 B-gren stillinger, 1 D-stilling (overført fra annen avdeling i medisinsk

klinikk i 2011!), 8 overlegetillinger hvorav en er tilknyttet professorat. 1 klinisk stipendiat som går i nyrebakvakt. Det er for tiden 8 kandidater som arbeider med doktorgrad.

Avdelingen ledes av Aud Stenehjelm og har totalt ca 80 stillingshjemler og er organisert i 4 seksjoner:

1. Nyre sengepost– 15 senger – ledes av seksjonsleder Sanna Henriksson.
2. Dialyseseksjonen består av PD-poliklinikken og tre hemodialyseenheter – den ”gamle” dialyseenheten, Selvdialysesenteret og dialyseenheten Aker. Vi har til enhver tid ca 115 dialysepasienter. Seksjonen ledes av seksjonsleder Christa Bruun
3. Nyremedisinsk poliklinikk inklusiv kontorenheten ledes av overlege Aud Høiegggen
4. FOU ledes av professor Ingrid Os.

I disse dager startes ombygging av hoveddialyseenheten vår etter mange år med planlegging og dokumentasjon for behov, senest pålegg fra arbeidstilsynet. Samtidig starter vi planlegging av virksomheten vår i nytt sengebygg. Et hovedspørsmål i den forbindelse blir hvordan skal nyrefaget utøves og organiseres i framtiden?

# God livskvalitet og velvære er viktig for våre dialysepasienter. Rutinebruk av SF-36?

Ingrid Os og Tone Østhus. Nyremedisinsk avdeling Ullevål, Oslo universitetssykehus

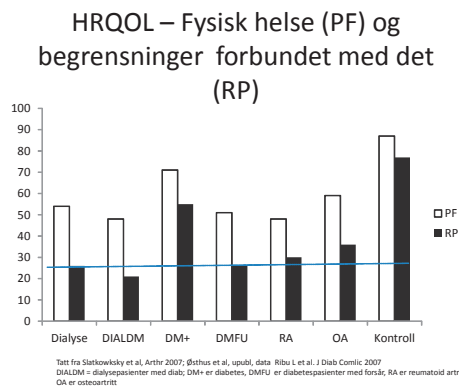
Livskvalitetsstudien som ble gjennomført i 2006-8 ved 10 forskjellige dialyseenheter i Helse Vest, Helse Sør Øst og Helse Nord inkluderte 301 pasienter (gjennomsnittsalder 62 år) viste at helserelatert livskvalitet var betydelig redusert i forhold til den norske normdata (Østhus T et al). Det er i samsvar med nå etter hvert et stort antall tverrsnittstudier som har inkludert fra 12 til nærmere 40000 dialysepasienter. De aller fleste er utført på amerikanske pasienter. En rapport fra Nederland viste en viss bedring i gjennomsnittlig livskvalitet blant dialysepasienter over en dekade. Det finnes bare et lite antall korhortestudier som har fulgt pasienter over tid.

Vi har nettopp fullført datainnsamling for oppfølging av pasienter fra den første livskvalitetsundersøkelsen. I motsetning til de fleste land er det mer enn 50% av dialysepasientene som er blitt transplantert, og bare et lite antall som fortsatt er i dialyse. De pasientene som forblir i dialyse har alvorlig komorbiditet i tillegg til høy alder, og dette er forklaringen på den betydelige mortalitet allerede etter 2 års oppfølging. Våre data har også vist at livskvalitet er en viktig prediktor for mortalitet, etter justering for andre faktorer

som inkluderer bl.a. alder, kjønn, dialysevarighet og komorbiditet. Det indikerer at helserelatert livskvalitet og velvære fanger opp noe som åpenbart andre risikofaktorer ikke får med seg, og det er viktig å få med seg.

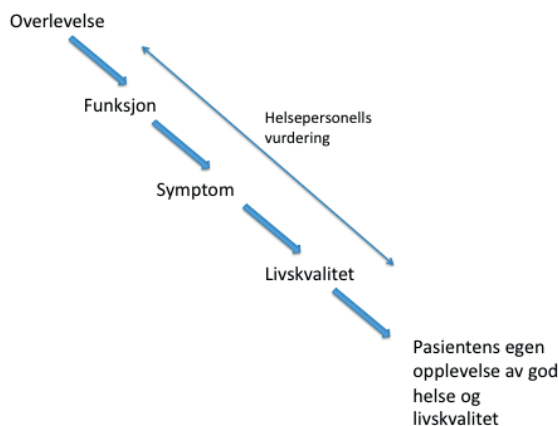
SF-36 (Short Form 36 health survey) er det mest brukte måleinstrument for helserelatert livskvalitet. Den er godt validert og sensitiv nok til å påvise forskjeller i en dialysepopulasjon. Helserelatert livskvalitet er bl.a. relatert til alder, hemoglobin (til tross for høy gjennomsnittlig Hb på over 12 g/dL) og albumin (gjennomsnitt 38 g/L), og selvsagt grad av komorbiditet. Det finnes norske normdata, og det er blitt benyttet for ulike grupper pasienter. Dialysepasienter og særlig de med diabetes mellitus (Se figur under) kommer dårlig ut m.h.t. aspekter av HRQOL, og vi inkluderte de friskeste pasientene, pasienter med kognitive forstyrrelser, alvorlig psykisk sykdom, eller hospitalisering pga alvorlig sykdom, ble ikke inkludert i studien. Norske pasienter er tross alt i en bedre situasjon enn mange andre siden mange blir transplantert, og med betydelig kortere ventetid til transplantasjon enn i andre land.





SF-36 spørreskjemaet kan administreres av pasientene selv, og inneholder flere spørsmål som grupperes inn i 8 områder av selvopplevd helse: fysisk funksjonsevne, hvordan påvirker redusert fysisk funksjon dagligdagse aktiviteter, smerter, generell helse eller velvære, vitalitet, sosial funksjonsevne, mental helse og hvordan mentale aspekter begrenser dagliglivet. Svarene oppgis i en skal fra 0-100, høyt

tall indikerer bedre selvopplevd livskvalitet. Det finnes nå en kortversjon av SF-36, SF-12 som synes å gi svært god informasjon og som naturlig nok tar kortere tid. Den første versjonen av SF-36 er gratis, og vi har norske normdata, den senere versjonen er lisensbelagt. De fleste kan fullføre testen på 5-10 min, noen bruker lengre tid.



Hvorfor bør vi bruke SF-36?

Dialysepasienter er stort sett lite interessert i blodprøvesvar, slett ikke Kt/V, heller ikke risiko for død, men de er opptatt av hvordan de har det. SF-36 er et enkelt instrument. Vi kartlegger en risikofaktor som fanger opp noe andre mer etablerte risikofaktorer ikke klarer. I USA får ikke dialyseenhetene betalt dersom de ikke årlig registrerer livskvalitet.

God pasientbehandling er ikke bare overlevelse og symptomlindring, men hvordan pasienten opplever sin egen helse (se giyigur over). Nå henger dette sammen. Hvis vi mener at bedret dialysekvalitet medfører bedret overlevelse på 1-2 år, er veldig få pasienter villig til å forlenge eller øke dialysetiden, men derimot hvis de får beskjed om at det bedrer livskvalitet og velvære, vil nesten alle akseptere en økt dialysetid.

Enkelte små, ikke kontrollerte studier viser bedret livskvalitet ved bruk av hyppig hjemmebasert dialyse. Fortsatt er resultatene ikke entydige, og slett ikke overbevisende.

Hva kan så bedre selvopplevd helse relatert livskvalitet?

Det er nesten ingen studier som spesifikt har sett på dette. Uten tvil forventes nyretransplantasjon å bedre livskvaliteten – det oppfattes så innlysende at det knapt er gjort noen studier på dette. Det blir spennende å se våre resultater i løpet av kort tid når vi starter dataanalysen av de ca 120-130 nyretransplanterte som har svart i oppfølgingsstudien.

Bedret arbeidskapasitet, dvs fysisk trening, har i en pilotstudie av A. Stenehjem for ca 10 år siden vist dette. Det funnet støttes av et par små studier, men det er verdt å gå inn på og undersøke nærmere.

I vår livskvalitetsstudie opplevde vi at mange hadde depressive plager bedømt ut fra screeninginstrumenter, nærmere 1/3 hadde sannsynligvis klinisk betydningsfull depresjon. Det er tall som ligger langt over det man har funnet generelt i befolkningen. Det var særlig prevalent hos de yngre pasientene, men kanskje ikke uventet siden forventningen er store. Skal pasienter behandles med antidepressiva eller er det andre måter å bedre dette? På siste amerikanske nyrekongress i 2011 ble det lagt fram data fra New York som viste at kognitiv behandling ga stor bedring i selvopplevd helse, men det var utvalgte pasienter, relativt unge, og behandlingen var meget ressurskrevende. Om intensivt dialysebehandling vil bedre depresjonsplagene vet vi ikke. Data fra

pasienter etter nyretransplantasjon viser at det ikke er uvanlig med depressive plager; det blir andre bekymringer kanskje, men kunnskapen er fortsatt begrenset. Vår studie kan gi noen svar, ingen har gjort en slik oppfølgingsstudie tidligere med bruk av validerte screeninginstrumenter for depresjon.

En veldig høy andel av dialysepasienter røker. De som røkte hadde dårlige livskvalitet og mer depresjon. Høna eller egget? Uansett bør vi kanskje oppfordre våre pasienter til røykestopp pga kardiovaskulær helse, eller kanskje behandle depresjon som også er relatert til kardiovaskulær sykkelighet. Jeg vet ikke, og ingen studier gir så langt noe svar.

Konklusjon

Livskvaliteten for våre dialysepasienter er dårlig, og det bør vi faktisk ta tak i. Vi er opptatt av hemoglobinnivå på 10-11,5 g/dL, men det betyr ingenting for livskvalitet. Albuminnivået måles jevnlig – hvorfor? Bør vi ikke heller vurdere livskvalitet og pasienten velvære- det er jo det som betyr noe. For to år siden var det en professor i øyesykdommer som holdt åpningsforedraget på ASN. Han fikk glomerulonefritt andre året som medisinstudent. Han var et levende leksikon i dialysehistorie. Han måtte avbryte medisinstudiet, giftet seg etter hvert med en dialysesykepleier, ble selv dialysetekniker mens han hele tiden var dialysepasient. Gjenopptok medisinstudiet. Etter 15-20 år i dialyse ble han nyretransplantert med nyre fra sin kone. Nå var han godt over 70 år. Hans budskap var at i hele denne fasen var at god livskvalitet var det som betydde noe, hvordan han opplevde sin egen helse og ingenting annet.

Så bør ikke det medføre at vi faktisk tar mer hensyn til pasientene egenopplevde helse og prøver å finne ut hva kan vi gjøre bedre? Dette er kanskje særlig viktig for pasientene som forblir i lang i dialyse eller som aldri får muligheten til å bli transplantert.

Jeg synes at vi bør bruke SF-36 (eller 12) som en rutineundersøkelse, og følge mål på selvopplevd helse for eksempel årlig – og selvsagt prøve å bedre velvære for våre pasienter.

## Kardiorenale sammenhenger ved hjertesvikt

Bård Waldum, Nyremedisinsk avdeling, Oslo Universitetssykehus, Ullevål og Institutt for klinisk medisin, Det medisinske fakultet, Universitetet i Oslo

Sammenheng mellom hjertesykdom og nyresykdom ble beskrevet allerede for over 140 år siden ved obduksjonsstudier. De siste tiårene har systematisk forskning vist at nyresvikt er en av de sterkeste prognostiske faktorene ved hjertesvikt. Samtidig er kardiovaskulær sykdom hovedårsaken til død og sykkelighet blant pasienter med nyresvikt. De kardiorenale assosiasjonene er mangfoldige og både nefrologer og kardiologer møter dem daglig i sin kliniske praksis.

Jeg vil i denne artikkelen gi en oversikt over patofysiologiske årsaker til nyresvikt ved kronisk hjertesvikt og behandlingen av kardiorenalt syndrom ved kronisk hjertesvikt blir diskutert. Først gis et innblikk i epidemiologiske data fra den norske hjertesviktpopulasjonen.

### **Nyrefunksjonen blant pasienter med kronisk hjertesvikt i Norge**

Det norske hjertesvikregisteret ble etablert i år 2000 (1), 10 hjertesviktpoliklinikker lokalisert over hele landet registrerte fortløpende nyhenviste pasienter med hjertesvikt diagnostisert etter kliniske guidelines fra *European Society of Cardiology*. Antallet poliklinikker som

rapporterte til registeret hadde i 2006 økt til 24, og 3632 pasienter var inkludert.

Nyresvikt definert som  $eGFR < 60$  ml/min var tilstede hos 44,9 % av pasientene ved inklusjonstidspunktet (2). Lav GFR ved *baseline* var assosiert med høyere alder, kvinner, etablert perifer vaskulær sykdom, høyere *New York Heart Association* (NYHA)-funksjonsklasse, lavere hemoglobin, høyere dose av sløyfediuretika og mer bruk av spironolakton. Dosering av RAAS-blokade i form av ACEi eller ARB var ikke assosiert med nyrefunksjonen ved *baseline*, tilsvarende var dosering av  $\beta$ -blokade nøytrale.

I løpet av en median oppfølgingstid på 9 måneder hvor pasientene hadde fått optimalisert sin hjertesviktmedikasjon, tilkom det et gjennomsnittlig fall i GFR på 1,9 ml/min. Gjennomsnittlig falt GFR altså svært lite i forbindelse med optimalisering av hjertesviktmedisineringen som innebar en betydelig økning av betablokkerdose og intensivering av ACE-hemmer dose samt en liten reduksjon av diuretikadoser (2). Hele 37 % av pasientene opplevde derimot et fall i GFR på over 10 % som vil kunne predikere en forverret prognose (3).



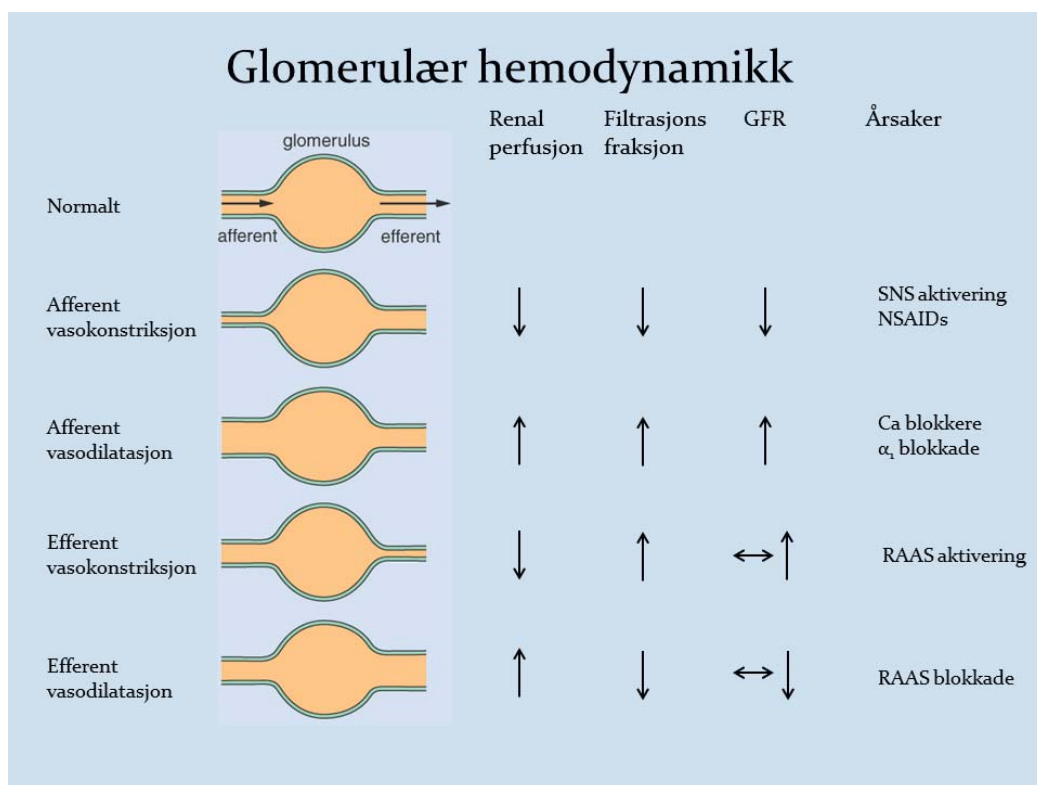
Prediktorer for forverring av GFR i løpet av oppfølgingstiden var høyere blodtrykk, lavere hemoglobin og bruk av spironolakton ved siste visitt, mens intensivering av sløyfediuretikadose var grensesignifikant assosiert til forverring av GFR. Endringer i RAAS-blokkade og  $\beta$ -blokkade påvirket ikke nyrefunksjonen i oppfølgingstiden (2).

GFR var sammen med økende alder og økende NYHA-klasse en uavhengig prediktor for død, og prognosen var markert dårligere ved fallende GFR. Pasienter med GFR under 30 ml/min hadde en median overlevelse på 32 måneder mot 50 måneder hvis GFR ved baseline var mellom 30 og 60 ml/min.

## Årsaker til nyresvikt ved hjertesvikt.

### Renal hemodynamikk

GFR er en funksjon av renal blodgjennomstrømming og filtrasjonsfraksjon i summen av alle glomeruli. Hjertesvikt er karakterisert av hjertets manglende evne til å forsyne kroppens organer med adekvat blodgjennomstrømming som en følge av systolisk dysfunksjon, diastolisk dysfunksjon eller begge. Studier har vist at 25 % reduksjon i kardialt minuttvolum kan resultere i en halvering eller mer av renal blodgjennomstrømming (6). Kroppen prøver å opprettholde en normal GFR under slike forhold med å øke sin filtrasjonsfraksjon gjennom regulering av vaskulær tonus i afferent og efferent arteriole (Figur 1).



Figur 1: Figuren fremstiller prinsipper for glomerulær hemodynamikk. GFR er en funksjon av renal perfusjon og filtrasjonsfraksjon. For å bevare nyrefunksjonen best mulig over tid må man tilstrebe best mulig renal perfusjon for å forebygge tubulointerstitiell skade og fibrose. Videre må filtrasjonstrykket holdes lavt for å hindre glomerulær skade og albuminuri.

Ved hjertesvikt trer kompensatoriske mekanismer i verk for å opprettholde adekvat vevsperfusjon. Dette inkluderer salt- og vannretensjon i nyrene for å øke effektivt sirkulerende volum, men organstuvning og økt venetrykk kan bli konsekvensen. Nyere studier har vist at dette kan bidra til redusert nyrefunksjon ved hjertesvikt. Ved kronisk hjertesvikt var økt venetrykk assosiert til lav GFR hos pasienter med redusert nyregjennomblødning (8), men ikke hos dem som hadde normal nyregjennomblødning. Mekanismene for hvordan høyt venetrykk påvirker GFR er ikke fullt ut forstått. Økt renalt venetrykk øker trykket i nyrens interstitium. Dette kan påvirke filtrasjonstrykket i glomeruli, medføre kollaps av renale tubuli, stimulere renin-angiotensin-aldosteron-systemet (RAAS) og det sympatiske nervesystemet (SNS) og videre indusere tubulointerstitiell inflammasjon og fibrose (9). Effekten av høyt venetrykk på GFR er mest uttalt og best undersøkt hos pasienter med akutt dekompenstert hjertesvikt, men kan også være medvirkende til redusert GFR hos pasienter med alvorlig kronisk hjertesvikt med redusert nyreperfusjon.

#### **Andre medvirkende årsaker**

Selv om hemodynamiske variable er sentrale, er det store individuelle forskjeller i nyrefunksjonen hos ulike pasienter med samme hemodynamiske profil. En rekke kardiorenale moderatorer er identifisert som medvirker til progredierende nyreskade ved kronisk nyresvikt.

#### ***Renin-angiotensin-aldosteron-systemet***

RAAS er sentral i nyrens regulering av renal blodgjennomstrømming og glomerulært filtrasjonstrykk. Angiotensin II øker filtrasjonsfraksjonen og opprettholder GFR ved redusert blodgjennomstrømming. RAAS er videre sentral i salt- og vannretensjonen som preger kardiorenal svikt. Renin sekreses hovedsaklig fra det juxtaglomerulære apparat i nyrene som respons på fall i

blodtrykk i afferent arteriole og redusert tubulær natrium konsentrasjon i ascenderende del av Henles sløyfe. Reninsekresjonen skjer hovedsaklig i kortikale glomeruli. Ved hjertesvikt er det særlig sirkulasjonen i disse kortikale glomeruli som er lidende (11), og dette forsterker reninsekresjonen hos hjertesviktpasientene. I tillegg til systemiske hemodynamiske effekter med vasokonstriksjon og retensjon av salt og vann, gir stimulering av RAAS intrarenale effekter med interstitiell fibrose, aktivering av SNS og progredierende nyresvikt (12). RAAS-blokkade er en hjørnestein i hjerteproteksjon ved hjertesvikt og er også en hjørnestein i nyreproteksjon ved primære nefrologiske tilstander. Gjennom å øke renal blodgjennomstrømming og redusere glomerulært filtrasjonstrykk forebygges interstitielle skader.

#### ***Det sympatiske nervesystemet***

SNS er kraftig aktivert ved hjertesvikt. På kort sikt bedrer dette det kardiale minuttvolumet, stimulerer reninutskillelse og gir perifer vasokonstriksjon, men på lang sikt utvikles systemisk hypertensjon og venstre ventrikelhypertrofi. Nyrefunksjonen blir lidende av konstriksjon av afferent arteriole, redusert renal blodflow og stimulering av RAAS.

#### ***Komorbiditet***

Mange av de tilstandene som disponerer for kronisk hjertesvikt, er som kjent også viktige risikofaktorer for utvikling av kronisk nyresvikt. Diabetes mellitus og hypertensjon er assosiert med sykdomsprogresjon og prognose ved både kronisk hjerte- og nyresvikt og opptrer hyppig i begge populasjonene (10). Glomerulær hyperfiltrasjon med mikroalbuminuri som klinisk markør er sentralt ved begge tilstander og predikerer raskere tap av GFR, tubulointerstitiell skade og høyere mortalitet. Ved begge tilstander er det dokumentert nytte av RAAS-blokkade som reduserer glomerulært filtrasjonstrykk, minker albuminuri og bedrer renal

blodgjennomstrømning med redusert glomerulær og tubulær skade som resultat.

### ***Albuminekskresjon i urinen og tubulær skade***

Redusert renal perfusjon til metabolsk aktive tubuliceller kombinert med høyt vevstrykk og albuminuri bidrar til tubulointerstitiell skade ved kronisk hjertesviktsvikt. Langtidseffektene vil være fibroseutvikling og nefrontap. Normalt filtreres små mengder albumin over glomeruli. Svært lite utskilles i urinen pga tubulær reabsorpsjon. Ved kronisk hjertesvikt er det vanlig med mikroalbuminuri og albuminuri, og grad av albuminutskillelse predikerer utkomme uavhengig av nyrefunksjonen (7). Ved diabetes og hypertensjon er albuminuri erkjent som et tegn på endotelial dysfunksjon og økt filtrasjonstrykk i glomeruli. Ved hjertesvikt sees derimot tap av albumin i urinen i kombinasjon med reduserte filtrasjonstrykk i glomeruli (7). Man tenker seg at albumintap i urinen ved hjertesvikt kan være et resultat av redusert evne til tubulær reabsorpsjon. Forklaringen kan være dysfunksjon på grunn av iskemisk skadede tubuliceller (13). Albuminuri ved kronisk hjertesvikt kan således være et tegn på progredierende tubulær skade og derfor være en tidlig markør på iskemisk tubulær skade i tillegg til at det kan indikere glomerulær skade som følge av komorbiditet.

### ***Anemi***

Anemi opptrer ofte med kombinert kronisk hjertesvikt og nyresvikt, og triaden av

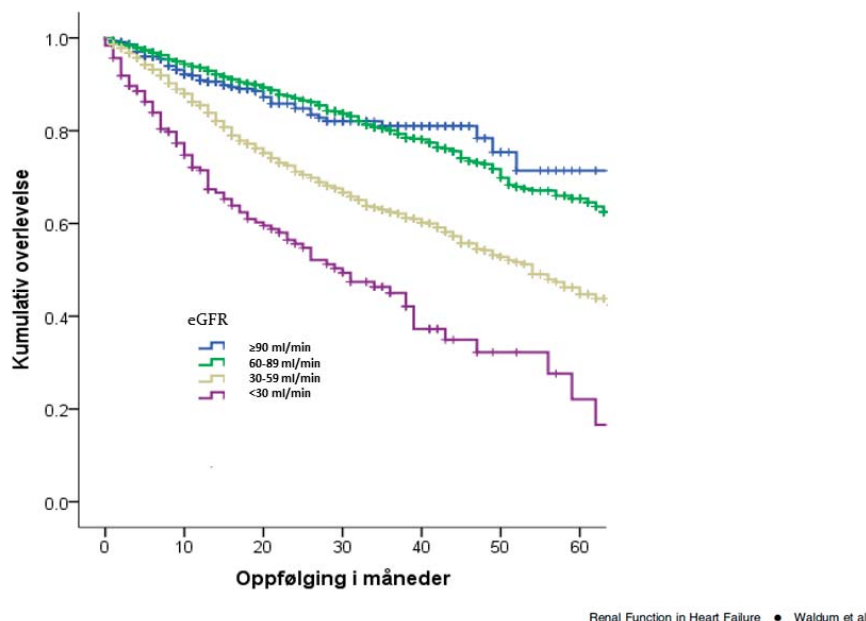
tilstander blir benevnt som kardio-renal-anemi-syndrom. Både nyresvikt og hjertesvikt disponerer for anemi gjennom redusert produksjon av erythropoietin, økt inflammasjon, relativ jernmangel, redusert benmargsrespons på erythropoietin, overhydrering og potensielle medikamentbivirkninger (14). Opptreden av anemi vil kunne forverre både hjertefunksjonen og nyrefunksjonen gjennom kompensasjonsmekanismene kroppen iverksetter. Anemi vil forsterke den tubulointerstitielle hypoksi i tillegg til at anemi aktiverer RAAS og SNS. Dette kan bidra til økende tubulær skade, fibrose og fallende renal blodflow med påfølgende fall i GFR. Anemi er identifisert som en uavhengig prognostisk faktor på lik linje med nyresvikt hos pasienter med kronisk hjertesvikt.

### **Hva kan nefrologer bidra med i behandlingen av pasienter med kronisk hjertesvikt?**

GFR er etablert som en sterk og uavhengig prediktor for mortalitet ved kronisk hjertesvikt (Figur 2). Videre er det vist at rask årlig forverring av GFR er assosiert med dårligere prognose. Bevaring av nyrefunksjonen under behandling av kronisk hjertesvikt synes derfor viktig for å bedre pasientens livsutsikter. Hjerne- og nyreproteksjon bør sees på som en enhet i behandlingen av pasienter med hjertesvikt og nyreleger bør i større grad involveres i behandlingen.



## Prognostisk betydning av nyrefunksjon



Figur 2: Kaplan-Meier-plot. Dødelighet relatert til GFR ved inkludering. Data fra det norske hjertesviktregisteret.

Pasienter med nyresvikt er systematisk ekskludert fra de randomiserte studier som danner basis for moderne hjertesviktbehandling, og mange har ment at pasienter med nyresvikt har dårlig prognose delvis fordi de ikke blir tilbudt optimal behandling (15).

### Nye markører på tubulointerstisiell skade

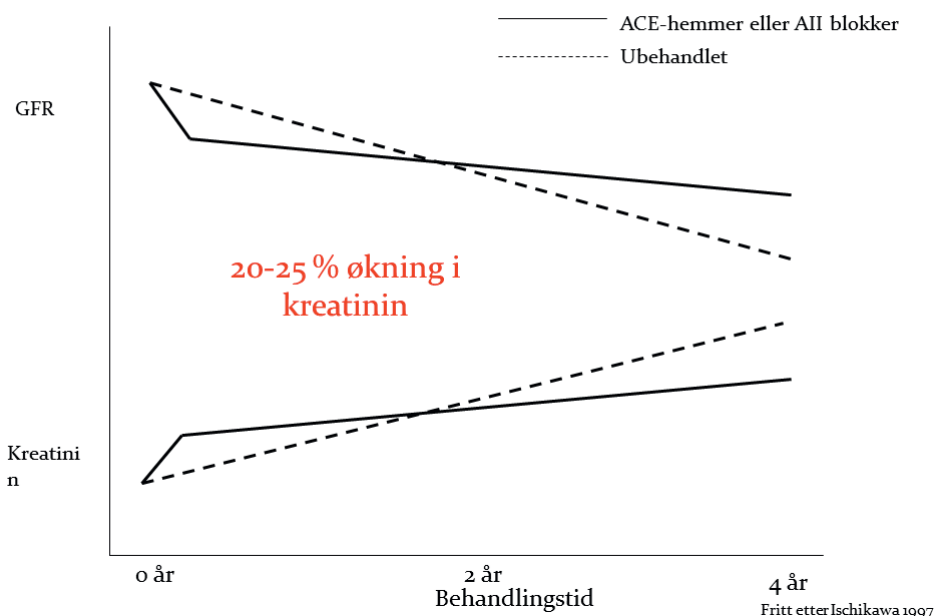
Nyrene markører på tubuliskade har vist en høy sensitivitet og spesifisitet for å påvise tubulointerstisiell skade. De best undersøkte ved kronisk hjertesvikt er N-acetyl-beta-D-glucosaminidase (NAG) og kidney injury molecule 1 (KIM-1) som undersøkes i urin, og neutrofil gelatinase assosiert lipocalin (NGAL) som kan undersøkes i både urin og serum. Markørene har et potensiale til tidlig å påvise nyreskade før kreatinin begynner å stige, de kan predikere endepunkter uavhengig av nyrefunksjonen og kan hos kroniske hjertesviktpasienter ha et fremtidig potensiale til å følge

hemodynamiske forandringer ved endringer i medikamentell behandling, før dette gir seg utslag i fallende GFR.

### RAAS-blokkade

RAAS-blokkade er en hjørnestein i hjertesviktbehandlingen med evidens fra flere store randomiserte studier. De fleste studier har dessverre, ekskludert pasienter med signifikant nyresvikt. Data tyder likevel på at RAAS-blokkade er minst like gunstig med tanke på kardiovaskulære endepunkter for pasienter med nyresvikt som de store studiene indikerer (16;17). Den nyrebeskyttende effekten av RAAS blokkade er velkjent (Figur 3), og er minst like viktig ved redusert GFR. Mye taler for at dette også gjelder for pasienter med kronisk hjertesvikt. I våre norske data fant vi ingen negativ påvirkning av nyrefunksjonen ved intensivt RAAS-blokkade ved en median oppfølging på 9 måneder. Ved lengre observasjonstid ville vi teoretisk kunne forvente en gevinst av intensivt RAAS-blokkade også på GFR.

## Nyrefunksjon og RAAS blokkade over tid



Figur 3: Opp til 30 % stigning i kreatinin som stabiliseres i løpet av en 2 ukers periode, skal tolereres ved initiering av RAAS-blokkade. Over tid vil økt renal blodgjennomstrømming og redusert filtrasjonstrykk medføre gevinst av behandlingen på nyrefunksjonen.

En viktig bemerkning er selvsagt at RAAS-blokkade interfererer med nyrens autoregulering og gjør pasientene mer utsatt for akutt forverring av nyrefunksjonen ved opptreden av interkurrente lidelser som påvirker renal blodgjennomstrømming. Forbigående reduksjon i dose eller forbigående seponering vil da bli nødvendig til interkurrent lidelse er reversert og RAAS-blokkade kan reintroduceres. Tilstedeværelse av nyrearteriestenose må vurderes hos pasienter som tolererer RAAS-blokkade dårlig da intervensjon kan gjøre at disse pasientene tolererer RAAS-blokkade bedre, en behandling som er viktig for pasientenes kardiale tilstand.

### **β-blokkade**

β-blokkere er en annen medikamentell hjørnestein ved hjertesvikt med sin kardiale effekt på SNS. Med tanke på nyrefunksjonen er β-blokkere ansett som nøytrale, men β-blokkere hemmer reninaktivering og kan ha positiv effekt på nyrefunksjonen på sikt via hemming av

RAAS. Carvedilol har i tillegg  $\alpha_1$ -blokkende effekt og er beskrevet å ha positive renale effekter utover andre β-blokkere (18). Dette kan være relatert til bedring av renal blodgjennomstrømming gjennom dilatasjon av afferente arteriole.

### **Diuretika**

Diuretika har i flere årtier vært sentral i behandlingen av stuvningssymptomer ved kronisk hjertesvikt. Økte fylningstrykk er tenkt å påvirke hjertets remodelering og forverre hjertesvikt, og enkeltstudier indikerer at aggressiv volumkontroll er forbundet med bedret prognose (19). Effekt på mortalitet av sløfydiuretika er derimot ikke vist. Tvert imot er det i flere studier vist en sterk sammenheng mellom sløfydiuretika og økt mortalitet. Denne sammenhengen synes å være relatert til nevrohormonell aktivering (20). Sløfydiuretika stimulerer reninsekresjon fra det juxtaglomerulære apparatet ved å blokkere natrium/kalium/2-klor-kotransport inn i cellene i macula densa. Nevrohormonell aktivering kombinert med

økt fare for dehydrering ved overdreven diuretikabruk kan redusere renal blodgjennomstrømming og GFR ved kronisk hjertesvikt. Samtidig synes volumkontroll ved bruk av diuretika viktig for å forebygge nyreskade på grunn av høye renale venetrykk (21). Diuretika fremstår med dagens kunnskap som et tveegget sverd både når det gjelder nyrefunksjonen og prognose hos pasienter med kronisk hjertesvikt.

### **Aldosteron-blokkade**

Spironolakton og eplerenon synes å bedre mortalitet og morbiditet hos hjertesviktpasienter med systolisk dysfunksjon, men bekymring rundt økende hospitalisering for akutt nyresvikt og hyperkalemi kom i kjølvannet av økt bruk (22). Det er bekymringsfullt at vi fant at bruken av spironolakton i Norge var størst hos pasientene med dårligst nyrefunksjon og hvor medikamentet i utgangspunktet er kontraindisert (2). Pasienter med dårligst nyrefunksjon er dem som har størst risiko for komplikasjoner av behandlingen i form av forverring av nyresvikt og hyperkalemi. Vi fant at bruk av spironolakton var assosiert med forverring av GFR under oppfølgingen av norske hjertesviktpasienter. Nøyse seleksjon og oppfølging av pasienter som settes på aldosteron-blokkade, synes påkrevet for å oppnå de positive effektene som er dokumentert av behandlingen.

### **Hjerte resynkroniserings behandling**

Resynkronisering av kontraksjon av høyre og venstre ventrikkel ved hjelp av

biventrikulær pacemaker er vist å bedre venstre ventrikkelfunksjon hos utvalgte pasienter. Behandlingen er også vist å bedre GFR (23). Dette understreker betydningen av minuttvolum for renal blodgjennomstrømming og GFR.

### **Oppfølging**

Som skissert over vil ikke prinsippene for behandling av kronisk hjertesvikt hos pasienter med nyresvikt avvike fra nyrefriske. RAAS-blokkade kan være spesielt gunstig hos disse pasientene. Det er viktig å forstå at moderne hjertesviktbehandling interferer med kroppens normale regulering av blodgjennomstrømming og filtrasjonstrykk i nyrene og at medikamentendringer, interkurrent sykdom og ytre påvirkninger på kort tid kan forstyrre renal hemodynamikk som nødvendiggjør raske justeringer i pasientens behandlingsregime. Et tettere samarbeid mellom nefrolog og kardiolog rundt håndteringen av pasientene med kardiorenal svikt vil kunne gi færre akutte nyrerelaterte komplikasjoner og kunne bedre pasientgruppens alvorlige sykkelighet og dødelighet.

*Takk til professor Ingrid Os, Nyremedisinsk avdeling, Oslo universitetssykehus, Ullevål og Arne Westheim, Kardiologisk avdeling, Oslo universitetssykehus, Ullevål for konstruktive innspill til artikkelen.*

### Reference List

- (1) Grundtvig M, Gullestad L, Hole T, Flonaes B, Westheim A. Characteristics, implementation of evidence-based management and outcome in patients with chronic heart failure Results from the



Norwegian heart failure registry. *Eur J Cardiovasc Nurs* 2010 May 7.

- (2) Waldum B, Westheim AS, Sandvik L, Flonaes B, Grundtvig M, Gullestad L, et al. Renal function in outpatients with chronic heart failure. *J Card Fail* 2010 May;16(5):374-80.
- (3) Khan NA, Ma I, Thompson CR, Humphries K, Salem DN, Sarnak MJ, et al. Kidney function and mortality among patients with left ventricular systolic dysfunction. *J Am Soc Nephrol* 2006 Jan;17(1):244-53.
- (4) Ronco C, Haapio M, House AA, Anavekar N, Bellomo R. Cardiorenal syndrome. *J Am Coll Cardiol* 2008 Nov 4;52(19):1527-39.
- (5) Smith GL, Lichtman JH, Bracken MB, Shlipak MG, Phillips CO, DiCapua P, et al. Renal impairment and outcomes in heart failure: systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2006 May 16;47(10):1987-96.
- (6) Ljungman S, Laragh JH, Cody RJ. Role of the kidney in congestive heart failure. Relationship of cardiac index to kidney function. *Drugs* 1990;39 Suppl 4:10-21.
- (7) Smilde TD, Damman K, van der Harst P, Navis G, Westenbrink BD, Voors AA, et al. Differential associations between renal function and "modifiable" risk factors in patients with chronic heart failure. *Clin Res Cardiol* 2009 Feb;98(2):121-9.
- (8) Damman K, Navis G, Smilde TD, Voors AA, van der Bij W, van Veldhuisen DJ, et al. Decreased cardiac output, venous congestion and the association with renal impairment in patients with cardiac dysfunction. *Eur J Heart Fail* 2007 Sep;9(9):872-8.
- (9) Jin C, Hu C, Polichnowski A, Mori T, Skelton M, Ito S, et al. Effects of renal perfusion pressure on renal medullary hydrogen peroxide and nitric oxide production. *Hypertension* 2009 Jun;53(6):1048-53.
- (10) Dahlstrom U. Frequent non-cardiac comorbidities in patients with chronic heart failure. *Eur J Heart Fail* 2005 Mar 16;7(3):309-16.
- (11) Leithe ME, Margorien RD, Hermiller JB, Unverferth DV, Leier CV. Relationship between central hemodynamics and regional blood flow in normal subjects and in patients with congestive heart failure. *Circulation* 1984 Jan;69(1):57-64.
- (12) Liang B, Leenen FH. Prevention of salt-induced hypertension and fibrosis by AT1-receptor blockers in Dahl S rats. *J Cardiovasc Pharmacol* 2008 May;51(5):457-66.
- (13) Pollock CA, Poronnik P. Albumin transport and processing by the proximal tubule: physiology and pathophysiology. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2007 Jul;16(4):359-64.
- (14) Palazzuoli A, Antonelli G, Nuti R. Anemia in Cardio-Renal Syndrome: clinical impact and pathophysiologic mechanisms. *Heart Fail Rev* 2011 Nov;16(6):603-7.

- (15) Ezekowitz J, McAlister FA, Humphries KH, Norris CM, Tonelli M, Ghali WA, et al. The association among renal insufficiency, pharmacotherapy, and outcomes in 6,427 patients with heart failure and coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2004 Oct 19;44(8):1587-92.
- (16) McAlister FA, Ezekowitz J, Tonelli M, Armstrong PW. Renal insufficiency and heart failure: prognostic and therapeutic implications from a prospective cohort study. *Circulation* 2004 Mar 2;109(8):1004-9.
- (17) Saltzman HE, Sharma K, Mather PJ, Rubin S, Adams S, Whellan DJ. Renal dysfunction in heart failure patients: what is the evidence? *Heart Fail Rev* 2007 Mar;12(1):37-47.
- (18) Bakris GL, Hart P, Ritz E. Beta blockers in the management of chronic kidney disease. *Kidney Int* 2006 Dec;70(11):1905-13.
- (19) Testani JM, Chen J, McCauley BD, Kimmel SE, Shannon RP. Potential effects of aggressive decongestion during the treatment of decompensated heart failure on renal function and survival. *Circulation* 2010 Jul 20;122(3):265-72.
- (20) Testani JM, Cappola TP, Brensinger CM, Shannon RP, Kimmel SE. Interaction between loop diuretic-associated mortality and blood urea nitrogen concentration in chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2011 Jul 19;58(4):375-82.
- (21) Damman K, Ng Kam Chuen MJ, MacFadyen RJ, Lip GY, Gaze D, Collinson PO, et al. Volume status and diuretic therapy in systolic heart failure and the detection of early abnormalities in renal and tubular function. *J Am Coll Cardiol* 2011 May 31;57(22):2233-41.
- (22) Tamirisa KP, Aaronson KD, Koelling TM. Spironolactone-induced renal insufficiency and hyperkalemia in patients with heart failure. *Am Heart J* 2004 Dec;148(6):971-8.
- (23) Boerrigter G, Costello-Boerrigter LC, Abraham WT, John Sutton MG, Heublein DM, Kruger KM, et al. Cardiac Resynchronization Therapy Improves Renal Function in Human Heart Failure With Reduced Glomerular Filtration Rate. *Journal of Cardiac Failure* 2008 Sep;14(7):539-46.



# FOSRENOL<sup>®</sup>

(lanthanum carbonate)

Med fokus på fosfatbindende  
effekt hos pasienter med kronisk  
nyresvikt



Shire



## Fosrenol (lantankarbonat).

Middel mot hyperfosfatemi. ATC-nr.: V03A E03. Reseptgruppe C. Reseptbelagt preparat.T.

**Legemiddelform:** TYGGETABLETTER 500 mg, 750 mg og 1000 mg: Hver tyggetablett inneh.:

Lantankarbonat tilsv. lantan 500 mg, resp. 750 mg og 1000 mg, hjelpestoffer. **Indikasjoner:**

Hyperfosfatemi ved kronisk nyresvikt som behandles med hemodialyse eller kontinuerlig ambulatorisk peritonealdialyse (CAPD). Hos voksne med kronisk nyresykdom som ikke får dialyse og som har

serumfosfatnivåer  $\geq 1,78$  mmol/liter, når en fosfatfattig diett ikke er tilstrekkelig til å kontrollere serumfosfatnivået. **Dosering:** Voksne og eldre  $>65$  år: Dosering bestemmes individuelt basert på fosfatkonsentrasjon i serum. Titreres hver 2.-3. uke til akseptable fosfatnivåer nås,

deretter regelmessig kontroll. De fleste oppnår akseptable serumfosfatnivåer ved doser mellom 1500-3000 mg pr. døgn. Administrering: Tablettene skal tygges godt, ikke svelges hele. Tablettene kan knuses slik at de blir lettere å tygge. Tas sammen med mat. Døgn dosen fordeles på måltidene. **Kontraindikasjoner:**

Hypofosfatemi. Overfølsomhet for noen av innholdsstoffene. **Forsiktighetsregler:** Pasienter med nyreinsuffisiens kan utvikle hypokalsemi. Kalsiumnivået i serum må derfor kontrolleres jevnlig i denne pasientgruppen, og tilskudd ev. gis. Forsiktighet må utvises hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon.

Virkning hos pasienter med akutt magesår, Crohns sykdom eller tarmobstruksjon er ikke studert. Fosrenol kan gi forstoppelse, og det må derfor utvises forsiktighet ved disponering for

tarmobstruksjoner (f.eks. tidligere abdominalkirurgi, peritonitt). Bruk i kliniske studier utover 2 år er begrenset. Risiko/ nytte-profilen har ikke vist noen endring ved bruk opptil 6 år.

Anbefales ikke til barn og ungdom. **Interaksjoner:** Lantankarbonat kan øke gastrisk pH. Preparater som interagerer med syrenøytraliserende midler (f.eks. klorokin,

hydroksyklorokin, ketokonazol), bør inntas 2 timer før Fosrenol. Interaksjon med tetracyklin og doksyklin er teoretisk mulig, og administrering bør derfor skje minimum 2 timer før eller etter Fosrenol.

Biotilgjengeligheten til oral ciprofloksacin ble redusert med ca 50% og bør derfor tas minimum 2 timer før eller 4 timer etter Fosrenol. Fosfatbindere reduserer absorpsjonen av levotyrosin. Derfor bør

erstatningsterapi med thyreoideahormon tas minimum 2 timer før eller etter Fosrenol og nærmere overvåking av TSH-nivåene anbefales. **Graviditet/Amning:** Overgang i placenta: Utilstrekkelige data.

Bør ikke brukes

under graviditet. Overgang i morsmelk: Utilstrekkelige data. Amning anbefales ikke. **Bivirkninger:** Meget vanlige bivirkninger ( $\geq 1/10$ ): Hodepine, magesmerter, diaré, kvalme, oppkast. Under bruk av Fosrenol etter godkjenning har tilfeller av allergiske hudreaksjoner

(inkludert utslett, elveblest og kløe) blitt rapportert, noe som viser en nær tidsbestemt sammenheng med behandling med lantankarbonat. Ved kliniske tester ble allergiske hudreaksjoner observert med frekvens meget vanlig både hos grupper som fikk Fosrenol og kontrollgrupper som fikk placebo/aktiv. Vanlige bivirkninger ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ): Hypokalsemi, forstoppelse, dyspepsi, flatulens. Mindre vanlige bivirkninger ( $\geq 1/1000$  til

$< 1/100$ ): Gastroenteritt, laryngitt, eosinofili, hyperparatyroidisme, hyperkalsemi, hyperglykemi, hyperfosfatemi, hypofosfatemi, anoreksi, økt appetitt, svimmelhet, hodepine, smaksendring, vertigo, oppstøt, fordøyelsesbesvær, irriterbar tarmsyndrom, munntørhet,

øsofagitt, stomatitt, løs avføring, tannsykdommer, ikke spesifisert gastrointestinal sykdom, alopeci, økt svetting, artralgi, myalgi, osteoporose, asteni, brystmerter, utmattelse, illebefinnende, perifert ødem, smerter, tørste, økte aluminiumnivåer i blod, økning i GGT, økning i hepatiske transaminaser, økning i alkalisk fosfatase og vektreduksjon. **Overdosering/Forgiftning:** Symptomer: Kvalme og hodepine.

**Egenskaper:** Klassifisering: Fosfatbindende stoff. Virkningsmekanisme: Lantankarbonat reagerer med fosfat

fra kosten, og uoppløselig lantanfosfat dannes. Dette reduserer absorpsjon av fosfat fra mage-tarmkanalen.

Absorpsjon: Lav vannløselighet ( $< 0,01$  mg/ml ved pH 7,5). Minimal absorpsjon. Absolutt

biotilgjengelighet  $< 0,002\%$ . Proteinbinding:  $> 99,7\%$ . Metabolisme: Metaboliseres ikke.

Utskillelse: Hovedsaklig via feces.

**Pakninger og priser:** 500 mg x 90 stk. (boks), kr 1633,50. 750 mg x 90 stk. (boks), kr 2160,70. 1000 mg x 90 stk. (boks), kr 2342,70. **Sist endret: 04.10.2011 (priser og ev. refusjon oppdateres hver 14. dag).**

Shire Sweden AB  
Svärdvägen 11D  
SE-182 33 Danderyd  
Sverige

Telefon: 00 46 8 544 96 400  
Telefaks: 00 46 8 544 96 429  
E-post: medinfoglobal@shire.com  
www.shire.com

# Erfaring i behandlingen av myelomatosepasienter med akutt nyresvikt forårsaket av myelomnyre (cast nephropathy) med kjemoterapi og forlenget høy cut-off hemodialyse

B. Draganov og I. Os, Nyremed.avd. Ullevål, Oslo universitetssykehus

## Introduksjon

Myelomatose er en monoklonal gammopati, der én enkelt abnorm klon av B-celler produserer monoklonale proteiner. Nesten halvparten av myelomatose pasientene har allerede ved diagnosetidspunktet tegn til nyreaffeksjon. Opp til 20 % av dem kan ha akutt nyresvikt og mange blir dialysetrengende allerede ved sykdomsdebut. I Norge og på OUS-Ullevål har omlag 2- 3 % av dialysepopulasjonen myelomatose. Før år 2010 fikk myelomatosepasienter først syklofosamid og dexamethasone (Cy/Dex), deretter eventuelt høy dose melfalan med autolog stamcelle transplantasjon (HMAS) og i etterkant bortezomib (Velcade). Nå er behandlingen Cy/Velcade/Dex og deretter HMAS (etter visse inklusjonskriterier).

De fleste tilfeller av akutt nyresvikt er forårsaket av såkalt myelomnyre (cast nephropathy).

Vanligvis filtreres store mengder frie lette kjeder (FLC) kappa (MW 22 kDa) og lambda (MW 45 kDa) gjennom glomeruli. Opptil 30 g/døgn reabsorberes i proksimale tubuli via uspesifikk binding til multi-ligand reseptorene megalin og cubulin. Når patologisk overproduksjon med overbelastning oppstår, fører dette til toksisk skade i proksimale tubuli med interstitiell betennelse og fibrose. I tillegg kommer obstruksjon av distale tubuli med spesifikke patognomoniske sylindre – et resultat av presipiterte frie lette kjeder med Tamm-Horsfall proteinet i surt lokalmiljø [1]. Den nefrotoksiske grensen for frie lette kjeder i serum er > 500 mg/l.

De siste 4-5 årene har man tatt i bruk en ny nefelometrisk immunoassay metodikk (Freelite test) som gir mer nøyaktig måling

av meget lave konsentrasjoner av se- FLC. Dette åpner for nye muligheter til mer presis og tidlig diagnose samt bedre oppfølging av behandlingsrespons [2]. Det er to alternative prosedyrer for direkte fjerning av se-FLC: plasmaferese og høy cut-off hemodialyse. For å raskt fjerne store mengder frie lette kjeder fra serum hos myelomatose pasienter med akutt nyresvikt har man tidligere brukt plasmaferese (PF) [3]. Resultatene var skuffende med manglende effekt både på nyreoverlevelse (dialyse og eGFR) og pasientoverlevelse. Forklaringen ligger mest sannsynlig i en meget lav effektivitet av PF, idet selve prosedyren varer kun 2- 2,5 time og utføres som regel i alt 5-7 ganger på 2 ukers behandling, slik at man kun fjerner 25 – 30 % av FLC. Frie lette kjeder befinner seg hovedsaklig i ekstravasalt rom (80 – 85 %) og bare 15- 20 % intravasalt. Det blir stort rebound effekt etter hver PF prosedyre. Dessuten forlenges halveringstiden av FLC dramatisk ved uttalt nyresvikt - fra henholdsvis 2- 4 timer (kappa) og 3-6 timer (lambda) til 2-5 døgn. Mindre pilotstudier har blitt gjennomført de siste årene hos myelomatosepasienter med bruk av dialysefiltre med stor porestørrelse og cut-off på 45 kDa i molekylvekt, såkalte høy cut-off membraner, HCO 1100 (1,1 m<sup>2</sup>) og Theralite (2,1 m<sup>2</sup>), den siste med større clearance pga økt overflate. Disse tillater fri passasje av se-FLC. Erfaringene med HCO-dialysefiltrene er gode når det gjelder fjerning av FLC. Forlenget dialysetid på 6- 8 timer fører til en betydelig reduksjon av både se-FLC men også den totale kroppsmengden, tross i rebound fenomenet og den interkompartment redistribusjonen av FLC [4].

Hutchison et al [5] viser til at 80 % pasienter med myelomnyre (cast nephropathy) kan få bedret nyrefunksjon når se-FLC reduseres > 60 % ved dag 21 fra behandlingsstart. Enda tidligere reduksjon, ved dag 12, kan gi enda bedre nyreprognose. Med 62 % reduksjon i se-FLC ble median tid til dialyseuavhengighet 27 dager, fjernet man > 75 % ble tiden forkortet til 13 dager. Totalt 15 av 24 HD pasienter (63 %) ble dialyseuavhengige. Både tidlig og tilstrekkelig reduksjon av se-FLC er avgjørende for nyreprognosen. Høy grad av interstitiell fibrose (> 25 %) ved nyrebiopsi førte til mindre gode behandlingsresultater. Median pasientoverlevelse var 43 mnd. for de med forbedret nyrefunksjon (ut av dialysebehov) mot 8 mnd hos de som ikke bedret sin nyrefunksjon. Klinisk erfaring med bruk av hemodialyse med HCO-filter hos myelomatosepasienter med verifisert myelomnyre (nyrebiopsi) er lite kjent i Norge. Tidlig kjemoterapi (igangsatt av hematolog etter standard regionsykehus protokoll) er sentralt, men i tillegg er det hos utvalgte pasienter med akutt nyresvikt aktuelt med hemodialyse, og da med HCO-filter. Vi vil dele vår erfaring med bruk av denne type hemodialysefilter.

### **Pasienter**

Fem pasienter, tre med nydiagnostisert myelomatose og to med sykdomsresidiv (den ene behandlet tidligere med HMAS x 2, den andre med allogene stamcelletransplantasjon) ble innlagt med akutt oligurisk nyresvikt med eGFR < 8 ml/min og dialysebehov. Alle fikk standard kjemoterapi, og denne behandlingen ble ikke avbrutt i forbindelse med dialysebehandlingen. Tre av pasientene ble nyrebiopsert, og hos to viste biopsi funn forenlig med myelomnyre, hos den tredje var det overveiende kortikalt vev. For to pasienter var det kontraindisert å gjøre biopsi pga uttalt trombocytopeni og stor blødningsfare. Se-FLC ble målt i behandlingsperioden

### **HCO- HD behandling**

Vi brukte Gambro HCO 1100 dialysefilter, med vanlig antikoagulasjonsregime med Fragmin. Ingen clotting i systemet ble registrert. Se-albumin, se-kalsium og se-magnesium ble monitorert regelmessig, ingen klinisk betydningsfulle endringer ble påvist som albumintap eller elektrolyttforstyrrelser. En pasient fikk albumintilførsel i kun en dialyse. Vi målte albuminkonsentrasjon i dialysatet hos en pasient uten at vi kunne registrere nevneverdig albumintap under dialysesesjonen. Gjennomsnittlig dialysetid per sesjon var 6 timer, gjennomsnittlig blodflow 250 ml/min og konstant dialysatflow 500 ml/min. De første 5 – 6 dagene med HCO-HD behandling var det daglig dialyse, deretter annenhver dag inntil ca. 3 uker fra behandlingsstart, hos en pasient i 7 uker, til sammen 12-23 behandlinger. Se-FLC ble betydelig redusert, hos tre pasienter en reduksjon > 95%, en 80%, og en 26% reduksjon.

### **Resultat**

Nyreoverlevelsen er definert som dialyseuavhengighet. Hos tre pasienter var eGFR 45-60 ml/min 3 mnd etter behandlingstart, en pasient hadde eGFR på 10 ml/min og gikk over til vanlig dialysebehandling etter 23 HCO-HD. Denne pasienten fikk HMAS behandling og ble senere dialyseuavhengig, med kreatinin 180 µmol/l og eGFR 40 ml/min (enkelte kasuistikker av dialyseuavhengighet ved oppnådd sykdomsremisjon etter vellykket HMAS er beskrevet i litteraturen). En av pasientene som fortsatt var i dialysebehandling døde av ikke-renal årsak ( tabell ).

Normalt referanseområde for se-FLC : FLC kapp 3 - 19 mg/l ; FLC lambda 6 - 26 mg/l.

### **Konklusjon**

Selv om vår erfaring med HCO- HD (Gambro HCO 1100 dialysefilter) er ikke

stor, så er inntrykket positivt. Indikasjonen har vært behov for dialysebehandling, men altså med spesialfilter. Alle pasientene fikk standard kjemoterapi, som inkluderte bortezomib (Velcade). Dette er et relativt nytt kjemoterapeutikum som hittil har gitt lovende resultater, både som enkel isolert terapi og i kombinasjon med HCO-HD[6], og er ”nyrevennlig”, dvs trygg dosering ved uttalt nyresvikt. Det er vist at det ikke bare er reduksjon i se-FLC ved bruk av lang dialysetid og høypermeable filter, men også av total kropps FLC. Den reduserte nyrebyrden av FLC (helst reduksjon i se-FLC > 60 % etter 2 uker og > 75 % etter 3 ukers HCO-HD) synes å bidra til en rask bedring av nyrefunksjonen (lineær korrelasjon mellom prosentvis reduksjon av se-FLC og nyrefunksjon) og nyreoverlevelse basert på en rapport av 36 pasienter. Dette kan tenkes å bidra til bedret pasientoverlevelse [5]. Det er nylig rapportert erfaringer med flere pasienter fra en observasjonstudie (67 pasienter fra 16 sentra i ni land) som konkluderer med dialyseuavhengighet hos 63 % pasienter, og det som særlig bidro var tidlig FLC reduksjon, dvs. i løpet av de første 2-3 uker og tidlig oppstart med HCO-HD [7].

Det er viktig å påpeke at bruk av HCO-HD er en adjuvant behandling som brukes i

tillegg til kjemoterapi. Selv om resultatene synes positive, er det nå i gang randomiserte studier som vil gi oss bedre svar på hvilken plass denne behandlingen skal ha hos myelomatosepasienter. I tillegg til at dialysetrengende nyresvikt (våre pasienter ble behandlet med vanlig dialysefilter før oppstart med HCO-filter) har vi stilt krav om nyrebiopsi med bekreftelse av diagnosen myelomnyre før bruk av denne behandlingsformen dersom det har latt seg gjennomføre. Det er viktig at biospien får med seg medullært vev (distale nyretubuli) for å stille diagnosen myelomnyre. Behandlingsresultatene blir ikke like gode hvis det samtidig er en annen nyreaffeksjon – f.eks. AL nyreamyloidose eller LCDD. Det samme ble bekreftet av Leung et al [8] i en plasmaferesestudie med myelomatose pasienter. Interstitiell fibrose er i stor grad en negativ prediktor for behandlingsrespons [5]. Se-FLC mengde > 500 mg/l er nefrotoksisk og styrker indikasjonen for HCO-HD. Alle våre pasienter har hatt akutt oligurisk nyresvikt med klar dialyseindikasjon, men om indikasjonen for bruk av HCO filter vil bli videre i framtiden er fortsatt usikkert. Det er imidlertid uten tvil en mer effektiv og enklere behandling enn plasmaferese, og med mindre risiko for komplikasjoner.

Pasient	Lette kjeder  Nyrediagnose (nyrebiopsi)	Se- FLC  før behandling  (mg/l)	Se-FLC reduksjon HCO-HD slutt	eGFR  HCO- HD slutt	Antall  HCO-HD	Tidsperiode  for HCO-HD behandling  (dager)	eGFR  3 mnd  etter beh.start
1	FLC kappa  Nei	4853	26 %	7	23	35	10  <b>HD-</b> avhengig



2	FLC lambda  Nei	9970	78 %	15	15	24	Døde etter 2 mo HD
3	FLC kappa  Myelom nyre	1200	95 %	30	15	22	60  HD- uavhengig
4	FLC lambda  Myelom nyre	18900	99 %	14	16	24	54  HD- uavhengig
5	FLC kappa  (kun kortikal vev)	5800	99 %	19	12	18	45  HD uavhengig

#### Reference List

- [1] Hutchison CA, Basnayake K, Cockwell P. Serum free light chain assessment in monoclonal gammopathy and kidney disease. *Nat Rev Nephrol* 2009 Nov;5(11):621-8.
- [2] Hutchison CA, Bradwell AR, Cook M, Basnayake K, Basu S, Harding S, et al. Treatment of acute renal failure secondary to multiple myeloma with chemotherapy and extended high cut-off hemodialysis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009 Apr;4(4):745-54.
- [3] Clark WF, Stewart AK, Rock GA, Sternbach M, Sutton DM, Barrett BJ, et al. Plasma exchange when myeloma presents as acute renal failure: a randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 2005 Dec 6;143(11):777-84.
- [4] Hutchison CA, Cockwell P, Reid S, Chandler K, Mead GP, Harrison J, et al. Efficient removal of immunoglobulin free light chains by hemodialysis for multiple myeloma: in vitro and in vivo studies. *J Am Soc Nephrol* 2007 Mar;18(3):886-95.

- [5] Hutchison CA, Cockwell P, Stringer S, Bradwell A, Cook M, Gertz MA, et al. Early reduction of serum-free light chains associates with renal recovery in myeloma kidney. *J Am Soc Nephrol* 2011 Jun;22(6):1129-36.
- [6] Bachmann U, Schindler R, Storr M, Kahl A, Joerres A, Sturm I. Combination of bortezomib-based chemotherapy and extracorporeal free light chain removal for treating cast nephropathy in multiple myeloma. *NDT Plus* 2008 Apr 1;1(2):106-8.
- [7] Hutchison CA, Heyne N, Airia P, Schindler R, Zickler D, Cook M, et al. Immunoglobulin free light chain levels and recovery from myeloma kidney on treatment with chemotherapy and high cut-off haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2012 Jan 23.
- [8] Leung N, Gertz MA, Zeldenrust SR, Rajkumar SV, Dispenzieri A, Fervenza FC, et al. Improvement of cast nephropathy with plasma exchange depends on the diagnosis and on reduction of serum free light chains. *Kidney Int* 2008 Jun;73(11):1282-8.

## HIV - gjennombrudd, men hva så?

HIV behandling er nå også god preventiv behandling – dette gir håp for alle endemiske HIV områder. Men hva kan de HIV infiserte forvente seg på lang sikt?

Morten Bækken og Ingrid W. Manner

Antiretroviral HIV behandling har siden årstusenskiftet reddet mange liv og gjort HIV til en kronisk tilstand med gode leveutsikter. I fjor ble det publisert data på at antiretroviral behandling av HIV også er effektiv som forebyggende behandling. Tidsskriftet *Science* premierte dette som årets mest betydningsfulle medisinske publikasjon [1]. Hvis verdenssamfunnet fortsetter å støtte antiretroviral behandling vil insidensen av HIV på sikt falle, mens prevalens og ikke minst gjennomsnittsalder vil stige.

Kort tid etter introduksjonen av antiretroviral behandling ble det observert en økt risiko for hjerte-kar sykdom hos HIV-infiserte sammenliknet med den generelle befolkningen [2-4]. Hypertensjon er en viktig prediktor for hjerte-kar sykdom også hos HIV-infiserte [5]. I MAHO (Mikroalbuminuri i en HIV positiv

populasjon i Oslo) studien har vi siden 2003 forsket på en HIV kohort på nærmere 600 pasienter her på Ullevål. Vi fant at prevalensen av hypertensjon i den kaukasiske del av HIV kohorten var 36%; ikke forskjellig fra den generelle befolkning [6]. I internasjonale studier varierer prevalensen av hypertensjon fra 13-36% i ulike HIV kohorter. Forskjell i målemetodikk, alder, kjønn, BMI, rase eller antiretrovirale behandlingsregimer kan være årsaker til denne diskrepansen vedrørende prevalens av hypertensjon. Ulike risikogrupper er dessuten ofte overrepresentert i HIV kohorter og det er derfor vanskelig å etablere gode kontrollgrupper. Antiretroviral behandling har metabolske bivirkninger så som hyperkolesterolemi, lipodystrofi og glukoseintoleranse. Når behandlingseffekt inntrer og helsetilstanden forbedres vil også ofte BMI øke. Det er derfor vanskelig

å analysere ulike faktorerens betydning for blodtrykksutvikling over en lengre periode hos HIV-infiserte.

I en substudie til MAHO som inkluderte 77 hypertensive pasienter fant vi betydelig høyere forekomst av nattlig non-dipping mønster sammenliknet med en HIV negativ hypertensiv kontrollgruppe av tilsvarende størrelse (60 vs. 33%,  $p = 0.001$ ). Blant HIV pasientene fant vi at varighet av HIV infeksjonen predikterte ambulatorisk hypertensjon så vel som ambulatorisk blodtrykk [7, 8].

I MAHO studien var prevalensen av mikroalbuminuri fire ganger høyere enn i den generelle befolkningen (kontrollgruppe rekruttert fra HUNT). Foruten forhøyet blodtrykk var også varighet av HIV

Referanseliste

infeksjonen en uavhengig prediktor for forekomst av mikroalbuminuri [9].

HIV utgjør en tilstand med konstant immunaktivering og lavgradig inflammasjon. Dette er faktorer som kan bidra til den økte risiko for hjerte-kar sykdom hos HIV-infiserte [10]. Funn av HIV infeksjonens varighet som prediktor for både ambulatorisk blodtrykk og økt albuminutskilling kan støtte oppunder en sammenheng mellom immunaktivering og hjerte-kar sykdom hos HIV-infiserte, men den patofysiologiske mekanismen er ikke kjent. Sammen med HIV forskere på infeksjonsmedisinsk avdeling vil vi nå eksplorere om det er en sammenheng mellom markører for immunaktivering og hypertensjon hos HIV-infiserte.

1. Cohen J, Cohen J. **Breakthrough of the year. HIV treatment as prevention.** *Science*,334:1628.
2. Obel N, Thomsen HF, Kronborg G, Larsen CS, Hildebrandt PR, Sorensen HT, *et al.* **Ischemic heart disease in HIV-infected and HIV-uninfected individuals: a population-based cohort study.** *Clinical Infectious Diseases* 2007,44:1625-1631.
3. Currier JS, Taylor A, Boyd F, Dezii CM, Kawabata H, Burtcel B, *et al.* **Coronary heart disease in HIV-infected individuals.** *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes: JAIDS* 2003,33:506-512.
4. Triant VA, Lee H, Hadigan C, Grinspoon SK. **Increased acute myocardial infarction rates and cardiovascular risk factors among patients with human immunodeficiency virus disease.** *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2007,92:2506-2512.
5. Mocroft A, Reiss P, Gasiorowski J, Ledergerber B, Kowalska J, Chiesi A, *et al.* **Serious fatal and nonfatal non-AIDS-defining illnesses in Europe.** *J Acquir Immune Defic Syndr*,55:262-270.
6. Bækken M, Os I, Sandvik L, Oektedalen O. **Hypertension in an urban HIV-positive population compared with the general population: influence of combination antiretroviral therapy.** *Journal of Hypertension* 2008,26:2126-2133.
7. Bækken M, Os I, Stenehjem A, Sandvik L, Oektedalen O. **Association between HIV infection and attenuated diurnal blood pressure rhythm in untreated hypertensive individuals.** *HIV Med* 2009,10:44-52.
8. Manner IW, Bækken M, Oektedalen O, Sandvik L, Os I. **Effect of HIV duration on ambulatory blood pressure in HIV-infected individuals with high office blood pressure.** *Blood Pressure* 2010,19:188-195.

9. Bækken M, Os I, Sandvik L, Oektedalen O. **Microalbuminuria associated with indicators of inflammatory activity in an HIV-positive population.** *Nephrology Dialysis Transplantation* 2008,23:3130-3137.
10. Baker JV, Peng G, Rapkin J, Abrams DI, Silverberg MJ, MacArthur RD, *et al.* **CD4+ count and risk of non-AIDS diseases following initial treatment for HIV infection.** *AIDS* 2008,22:841-848.

## Renal nerveablasjon-ny behandling av resistent hypertensjon og metabolsk syndrom

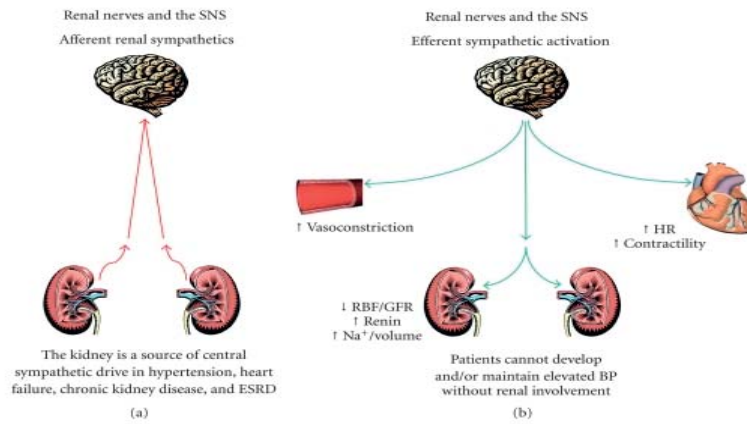
Aud Høieggen

Behandlingsresistent hypertensjon er et økende problem til tross for vårt gode utvalg av blodtrykksenkende medikamenter. Omtrent halvparten av pasienter med hypertensjon når ikke behandlingsmålene. Perkutan kateterbasert renal denervering (RDN) med radiofrekvensablasjon i nyrearteriene er en ny invasiv metode for behandling av komplisert hypertensjon (Symlicity™ ; Ardian (Medtronic)). Metoden går ut på selektiv fjerning av efferent og afferent renal nerveaktivitet, noe som medfører nedregulering av den neurale komponenten ved hypertensjon og dermed bidrar til blodtrykksenkning (1). Selve prosedyren minner om en renal angiografi hvor man går inn via lyskearterien med et spesialtilpasset kateter. Nervene i

adventitia ”brennes” på 4-6 forskjellige steder. Man starter distalt og går mot ostiet. Behandlingen kan være smertefull, og smertelindrende medisin er nødvendig. RDN av nyrenerver fører til reduksjon i sentral sympatisk aktivering, redusert reninfrigjøring og dermed til blodtrykksenkning. Nordsrenalin-spillover i hele kroppen og sympatisk nerveaktivitet i muskel (MSNA) reduseres og tyder på lavere afferent nerveaktivitet og vedvarende reduksjon i CNS aktivitet (1,2). Mulig effekt på parasympatisk nerveaktivitet målt som blodtrykkvariabilitet og barorefleks sensitivitet diskuteres også. Behandlingen har vist seg å være trygg og godt tolerert.



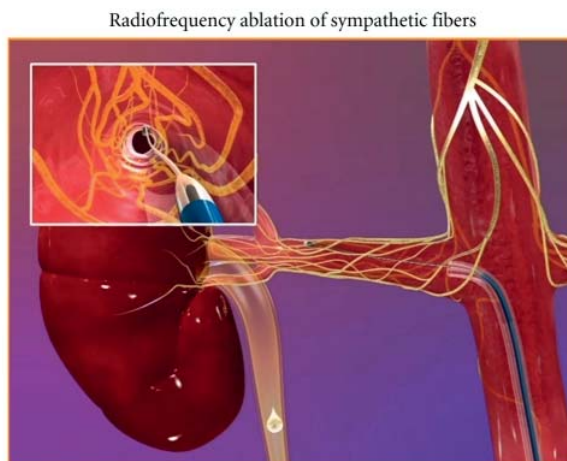
## Afferent og efferent sympatisk innervasjon av nyren



I 1930 årene gjorde man kirurgisk sympatektomi ut fra samme tankegang (3). Behandlingen var effektiv hos mange, men var assosiert med alvorlige bivirkninger og

komplikasjoner og ble dermed helt forlatt. Medvirkende var selvsagt også utviklingen av antihypertensiv medikasjon som kom etter 2. verdenskrig.

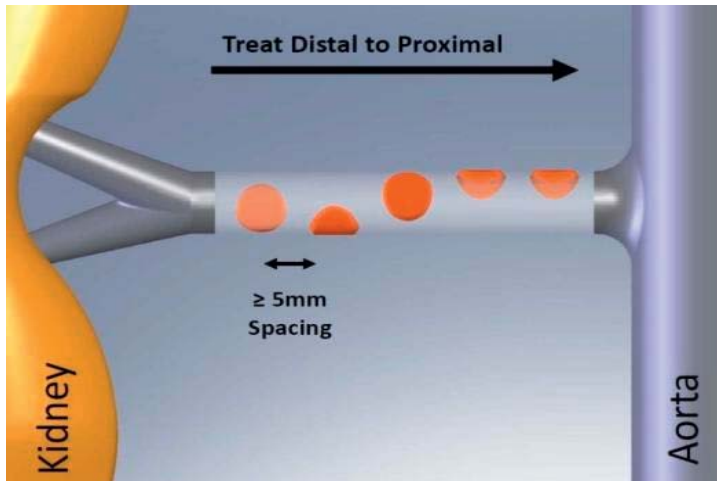
## Renal nerveablasjon



Flere kliniske studier har til nå vist at nerveablasjon senker blodtrykket og at

denne blodtrykksreduksjonen er progressiv og vedvarer ved 2 års

oppfølging (4). Symplicity HTN-1 , publisert i Lancet i 2009 var en ikke-kontrollert studie av 45 pas med hypertensjon definert som SBT  $\geq 160$  mmHg ( $\geq 150$  mmHg ved Diabetes 2) og  $\geq 3$  antihypertensive medikamenter, inkludert et diuretikum, eGFR  $\geq 45$



Denne studien ble etterfulgt av Symplicity II (5) som var randomisert og kontrollert med de samme eksklusjons-og inklusjonskriteriene som i Symplicity I. Pasientene ble randomisert til renal denervasjon og samme medikamentelle behandling som før eller bare medikamentell behandling som før. 106 pasienter deltok i studien og etter 6 mnd fant man en gjennomsnittelig blodtryksreduksjon på 32/12 mmHg i forhold til utgangspunktet på 178/96 mmHg, mot ingen endring i kontrollgruppen (1/0 mmHg). 20% i RDN gruppen fikk blodtryksmedikasjonen redusert i forhold til 6% i kontrollgruppen. Ambulatorisk BT endring var -20/12 i RDN gruppen, men ble kun utført hos 20 av pasientene. Ingen alvorlige bivirkninger og/eller komplikasjoner ble observert og

ml/min. 12 mnd data som senere er fulgt opp med 24 mnd expanded cohort på 153 pas er publisert. Ingen alvorlige hendelser, kun noen små komplikasjoner hos 4 pas. Gjennomsnittelig fall i blodtrykk etter 2 år var 32/14 mm Hg.



nyrefunksjon holdt seg uendret. Blodtrykksendringen ser også ut til å vedvare ved 24 mnd oppfølging (4). I Symplicity III som pågår nå skal man fokusere mer på bruk av aldosteronantagonister og bruk av ambulatorisk blodtrykk enn i Symplicity II. Alle pas skal ha aldosteronantagonist med mindre de ikke tolererer medikamentet. I Symplicity II var det kun 17% av pasientene som tok en aldosteronantagonist. 530 pasienter ved forskjellige sentra i USA skal inkluderes.

Det diskuteres også om metoden kan ha effekt ved andre tilstander som er assosiert med økt sympatisk nerveaktivitet, som insulinresistens og det metabolske syndrom. Ved Oslo Universitetssykehus, Ullevål har vi jo i en årrekke interessert oss for betydningen av sympatikus og

utvikling av insulinresistens og hypertensjon, så for oss er det en glede at denne forskningen nå revitaliseres på denne måten! På det europeiske hypertensjonsmøtet i Milano (ESH) i 2011 ble det lagt fram data som viste forbedret insulin sensitivitet og blodtrykk hos 2 unge kvinner med polycystisk ovarialsyndrom etter nerveablasjon (6). Mafhoud og medarbeidere publiserte nylig en pilot studie i *Circulation* (7) hvor de viste bedret glukosemetabolisme og insulin sensitivitet i tillegg til redusert blodtrykk 1 og 3 mnd etter nerveablasjon hos pasienter med behandlingsresistent hypertensjon, uavhengig av medikamenter, livsstils endring og vekt.

I Norge er renal nerveablasjon foreløpig ikke rutinebehandling ved behandlingsresistent blodtrykk, men må anses som en eksperimentell metode. Vi er kjent med at professor Ingrid Toft og medarbeidere er i gang med en studie med nerveablasjon på UNN og vi ser fram til spennende data der fra. bl. annet om insulinresistens.

Ved Oslo Universitetssykehus, Ullevål har vi etter nyttår startet pilotbehandling og har så langt behandlet 3 pasienter. Prosedyren har foregått ukomplisert, pasientene har en del smerter under selve brenningen, som av en beskrives som mageknip. De er avhengige av god smertelindring under prosedyren som tar ca 1- 1.5 time på det nåværende stadium. Selve ablasjonen utføres av våre karradiologer (Karinvasivt senter, Kardiologisk avdeling, OUS,

Ullevål). Vi planlegger videre oppstart av en randomisert, kontrollert studie for å se på effekten av renal nerveablasjon på resistent blodtrykk sammenlignet med annen intensiv antihypertensiv behandling i løpet av våren 2012. Tidligere studier har hatt mangelfull dokumentasjon på ambulatorisk blodtrykk og dette er en grunn til at RDN foreløpig ikke er godkjent for bruk i USA. Vi kommer til å følge alle våre pasienter med ambulatorisk blodtrykksmåling.

For å være aktuell i vår studie må pas ha behandlingsresistent hypertensjon definert som minst 3 antihypertensive medikamenter i full tolerert dose inkludert et diuretikum og ambulatorisk SBT>135 mmHg.

For øvrig må nyrearteriestenose og annen sekundær årsak til hypertensjon være utelukket, pasientene må ha eGFR>45 ml/min, de må ikke ha Diabetes type I, ikke AKR>50 mg/mmol. Vi oppfordrer til å henvise slike pasienter til oss.

### **Konklusjon**

RDN er en meget lovende metode for senkning av blodtrykket i en populasjon med svært høy kardiovaskulær risiko. Foreløpig foreligger det sparsomme data, men en rekke randomiserte studier pågår. Metoden må foreløpig anses som eksperimentell og pasienter som skal få tilbudet bør inkluderes i vitenskapelige studier. Både på UNN og OUS, Ullevål er slike studier i gang og det skal bli spennende å se om metoden er så effektiv som foreløpige data kan tyde på.

## Referanser

1. Krum H, Schlaich M, Whitbourn R, Sobotka PA, Bartus K, Kapelak B, et al. Catheter-based renal sympathetic denervation for resistant hypertension: A multicentre safety and proof-of-principle cohort study. *Lancet*. 2009;373:1275 – 1281.
2. Schlaich MP, Sobotka PA, Krum H, Lambert E, Esler MD. Renal sympathetic-nerve ablation for uncontrolled hypertension. *N Engl J Med*. 2009;361:932 – 934.
3. Morrissey DM, Brookes VS, Cooke WT. Sympathectomy in the treatment of hypertension; review of 122 cases. *Lancet*, 1953;1:403-8.
4. Symplicity HTN-1 Investigators. Catheter-based renal sympathetic denervation for resistant hypertension: Durability of blood pressure reduction out to 24 months. *Hypertension*. 2011;57:911 – 917.
5. Esler MD, Krum H, Sobotka PA, Schlaich MP, Schmieder RE, Böhm M, Symplicity HTN-2 Investigators. Renal sympathetic denervation in patients with treatment-resistant hypertension (The Symplicity HTN-2 Trial): A randomized controlled trial. *Lancet*. 2010;376:1903 – 1909.
6. Schlaich MP, Straznickya N, Grima M, Ika-Saria C, Dawooda T, Mahfoudb F, et al. Renal denervation: A potential new treatment modality for polycystic ovary syndrome? *J Hypertens*. 2011;29:991 – 996.
7. Mahfoud F, Schlaich M, Kindermann I, Ukena C, Cremers B, Brandt MC, et al. Effect of renal sympathetic denervation on glucose metabolism in patients with resistant hypertension: A pilot study. *Circulation*. 2011;123: 1940 – 1946.

## Tidlig CMV infeksjon etter nyretransplantasjon øker total mortalitet på lang sikt

Yuliya Smedbråten, Lis-lege ved Nyremedisinsk avdeling, OUS Ullevål.

Arbeidet som beskrives her er akseptert som oral presentasjon ved ATC i Boston, juni 2012. Hun har sett på langtidsoppfølging av 471 pasienter som ble nyretransplantert ved Rikshospitalet i tiden oktober 1994 – juli 1997. Alle pasientene ble testet hver 7. – 14. dag med CMV pp65 antigen test i blod i løpet av de første 3 månedene etter transplantasjonen, og CMV infeksjon ble definert som minst én positiv prøve ( $\geq 1$  positiv celle per 100 000 leukocytter). Ingen av pasientene fikk CMV profylakse eller preemtiv

behandling. Populasjonen er tidligere beskrevet i detalj (1;2).

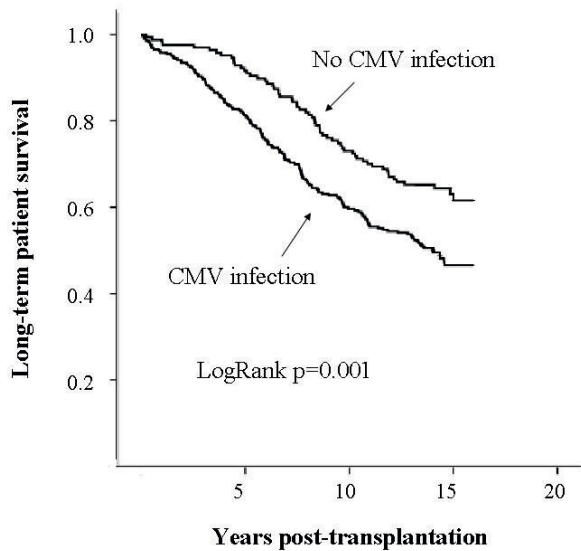
Fra Norsk Nefrologiregister er innhentet opplysninger om nyregraft og pasient overlevelse til og med 31.12.10. Totalt foreligger en median oppfølgingstid på 13,7 år.

*Generelle resultater.* Totalt døde 224 pasienter (48 %), hvorav 82 (37 %) av en kardiovaskulær årsak, og 118 (25 %) av



alle mistet nyregraft funksjonen og startet dialyse eller ble transplantert på nytt.

*Total mortalitet.* Vi har sett på risikofaktorer for å dø hos de 457 pasientene som overlevde de første 3 månedene. Som vist i figur 1 var tidlig CMV infeksjon signifikant risikofaktor for total mortalitet i univariat analyse.



**Fig 1.** Kaplan-Meier plot av total mortalitet etter de første 3 måneder av N=457 pasienter som overlevde de første 3 månedene. Forskjellen mellom gruppene er signifikant (LogRank  $p=0.001$ ).

I multippel Cox analyse var fortsatt CMV infeksjon en signifikant risikofaktor for totalmortalitet (RR=1,54, 95 % CI 1,14 – 2,08 og  $p=0,005$ ), justert for pasient alder (RR=1,07 per år, 95 % CI 1,05 – 1,08 og  $p<0,001$ ).

*Cardiovaskulær mortalitet.* CMV infeksjon var ikke signifikant risikofaktor for cardiovaskulær mortalitet verken i univariat eller i multippel Cox analyse. Multippel Cox analyse viste at reaksjon og pasient alder var uavhengige risikofaktorer for kardiovaskulær død med RR=1,796, 95 % CI 1,106 – 2,916,  $p=0,018$  og RR=1,069 per år, 95 % CI 1,050 – 1,088,  $p<0,001$ .

*Ikke-kardiovaskulær død.* I alt døde 42 (19 %) av en malign sykdom, 50 (22 %) av infeksjon og 50 (22 %) av andre, ikke kardiovaskulære årsaker. CMV infeksjon og pasient alder var signifikante risikofaktorer for ikke kardiovaskulær død

i multippel Cox analyse, RR=1,650, 95 % CI 1,128 – 2,413,  $p=0,01$  og RR=1,063, 95 % CI 1,049 – 1,077,  $p<0,001$ .

*Graft loss.* Multippel Cox analyse viste at CMV infeksjon ikke var uavhengig risikofaktor for graft loss sensurert for død (pasient død med fungerende graft funksjon ikke medregnet).

*Konklusjon.* CMV infeksjon tidlig etter nyretransplantasjon er uavhengig risikofaktor for totalmortalitet og ikke-kardiovaskulær mortalitet med opptil 15 års oppfølgingstid. Imidlertid kunne vi ikke påvise noen effekt av CMV infeksjon på kardiovaskulær mortalitet eller isolert

graft loss (død med fungerende graft funksjon ikke medregnet).

Årsakene er ikke fullt ut klarlagt. CMV er i seg selv immunsupprimerende. Man kan

også spekulere i om det er svakheter i immunsystemet som forårsaker både øket risiko for CMV infeksjon og for mortalitet. Vi har planer om å undersøke dette nærmere i fremtidige studier.

#### Reference List

- (1) Sagedal S, Nordal KP, Hartmann A, Degre M, Holter E, Foss A, et al. A prospective study of the natural course of cytomegalovirus infection and disease in renal allograft recipients. *Transplantation* 2000 Oct 27;70(8):1166-74.
- (2) Sagedal S, Hartmann A, Nordal KP, Osnes K, Leivestad T, Foss A, et al. Impact of early cytomegalovirus infection and disease on long-term recipient and kidney graft survival. *Kidney Int* 2004 Jul;66(1):329-37.

## En liten oppdatering om prosjektet ” Residivnefritter i protokollbiopsier ”

Stipendiat: Christina Dörje, Hovedveileder: Anna Varberg Reisæter

I forhold til opprinnelig problemstilling med gjennomgang av protokollbiopsier av

2009, med tanke på residivnefritt, har vi utvidet prosjektet betydelig.

**Gammel tittel: Residivnefritter i protokollbiopsier**

**Ny tittel: Biopsiverifisert sykdom i native nyrer og forløp etter transplantasjon**

REK har godkjent prosjekt i juli 2011.

#### **Status per i dag:**

Med veldig god hjelp fra både Bjørn Egil Vikse, Norsk Nyrebiopsiregister, Haukeland Sykehus og Torbjørn Leivestad, Norsk Nefrologiregister, Rikshospitalet, har vi identifisert pasienter som fikk tatt biopsi av sine native nyrer og som senere har blitt nyretransplantert. Fra perioden 1988 til 2008 har vi funnet ca 940 pasienter, av dem har anslagsvis ca 17 % glomerulonefritt som grunnsykdom.

Vi har med hjelp fra overlege Erik Heyerdahl Strøm, Avdeling for Patologi ved Rikshospitalet registrert ca 300 pasienter med transplantatbiopsi og nefritt diagnose fra mars 1989 – tom 31.12.2011.

I tillegg skal vi identifisere de som er transplantert fra 1.1.2009 tom 31.12.2011 og som er biopserte i native nyrer. For disse pasientene foreligger protokollbiopsi ved 6 uker og 1 år, samt indikasjonsbiopsier. Vi vil se etter residiv

eller de novo nefritter.  
Etter krav fra REK er alle pasientene som er i live skriftlig informert om prosjektet og måtte aktiv reserverer seg om de ikke ønsket å være med, ca 650 brev er sendt ut i november 2011 og ca 20 pasienter har trukket seg.

**Mål:**

Vi ønsker å undersøke betydningen av hvilken nyresykdom pasienten har for:

1) tid fra diagnose til nyresvikt og transplantasjon, 2) betydning av sykdom i

native nyrer for funksjonstap i nyretransplantatet, transplantatoverlevelse og pasientoverlevelse.

Dessuten ønsker vi å se på forekomst av biopsiverifisert residiv av den opprinnelige nyresykdommen og betydning for funksjonen i transplanterte nyrer, transplantatoverlevelse og pasientoverlevelse.

For utvalgte sykdommer vil vi sammenligne funn i biopsi fra native nyrer med funn i biopsi fra transplanterte nyrer.

## Vurdering av om en antitrombogen dialysator (Evodial<sup>®</sup>) gir mindre koagulering enn en konvensjonell polyflux dialysator (170H) under hemodialyse.

Koagulasjon ved hemodialyse

Prosjektgruppe: Solbjørg Sagedal, Olav Tobias Ødegaard, Håvard Viko, Ingrid Os, Leiv Sandvik og Per Morten Sandset.

*Prosjekt-sammendrag:*

Dette er en studie hvor man sammenlikner det antitrombogene dilysefilteret (Evodial<sup>®</sup>) hvor membranen er mettet med ufraksjonert heparin med et konvensjonelt dialysefilter (170H<sup>®</sup>). *Metoder:*

Med en cross over design skal 4 dialysesesjoner hos totalt 12 HD pasienter studeres. Ved annenhver sesjon skal pasienten bruke det antitrombogene filteret, alternativt kontrollfilteret.

Det skal tas blodprøver hver time til klinisk kjemisk, koagulasjonsparametre, plateaktivering og anti-FXa aktivitet.

*Status:*

Per 01.01.12 er 8 av 12 pasienter inkludert

i studien og har gjennomført 4 dialysesesjoner hver. Gjennomføringen av studien har vært vellykket så langt. Det gjenstår altså å inkludere 4 pasienter til.

*Hva stipendmidlene er brukt til:*

Foreløpig har man brukt midlene til innkjøp av spesialglass for blodprøvetaking. Ved avsluttet studie vil midlene brukes til analysekit og laboratorieutgifter i forbindelse med analyse av koagulasjonsparametre og anti Faktor Xa aktivitet.

Solbjørg Sagedal, Overlege,  
Nyremedisinsk avdeling, OUS, Ullevål

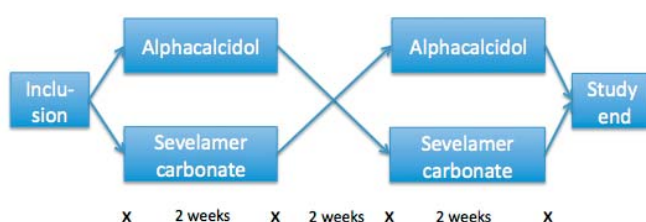
# Rapport fra prosjektet: Effekt av fosfatbinder og aktivt vitamin D på FGF23 og PTH i tidlig stadium av nyresikt

Inger H. Bleskestad<sup>1</sup>, Harald Bergrem<sup>1</sup>, Anders Hartmann<sup>2</sup>, Kristin Godang<sup>3</sup> og Lasse G. Gøransson<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Medisinsk Avdeling, Stavanger Universitetssjukehus, <sup>2</sup>Nyreavdelingen, Oslo Universitetssykehus, Rikshospitalet, <sup>3</sup>Endokrinologisk avdeling, Oslo Universitetssykehus, Rikshospitalet

Tildelt kr 35 000 fra Norsk nyremedisinsk forening 2011.

Vi har gjennomført en crossover-studie over 6 uker med en kalsiumfri fosfatbinder (Renvela®) og aktivt vitamin D (Etalpa®).



Design:

x angir prøvetakingstidspunktene. Før inklusjon ble pasientene behandlet med AfiD<sub>2</sub> forte dersom 25(OH) Vitamin D verdien var < 50 nmol/l.

Vi fant at kun den gruppen som hadde fått aktivt vitamin D som første behandling etterfulgt av fosfatbinder, reagerte som forventet med fall i FGF23. Det vil si at FGF23 falt signifikant (gjennomsnittlig forskjell 23.4 pg/ml, CI: 1.4-45.5, p=0.040) etter behandling med fosfatbinder, mens stigningen etter behandling med aktivt vitamin D ikke var signifikant (p=0.070). I den andre gruppen av pasienter som fikk fosfatbinder først, tilkom det en ikke signifikant økning i konsentrasjonen av FGF23. Det er nylig publisert flere forskningsresultater som indikerer at det foreligger et tarm-nyre-ben samspill [1, 2]. Både varigheten av intervensjon og administrasjonsmåten (per os eller

intravenøst) ser ut til å ha betydning [3, 4]. En kan altså tenke seg at dersom en skal oppnå en effekt hvor konsentrasjonen av FGF23 verdien forblir uendret, må både aktivt vitamin D og fosfatbinder inngå i behandlingen. Resultatene fra vår crossover-studie må tolkes med varsomhet da det kun inngår få pasienter og det kreves ytterligere studier for å kartlegge dette nærmere. Betydningen av å redusere konsentrasjonen av FGF23 på morbiditet og mortalitet krever intervensjonsstudier av lengre varighet og størrelse.

Abstractet: "A Randomized Cross-Over Trial Evaluating FGF23 and PTH in the

Treatment of CKD Stage 3b” ble presentert som en poster ved American Society of Nephrology sin kongress ”Kidney week” i november 2011. Manuskriptet ”Fibroblast growth factor 23 and parathyroid hormone after treatment with active vitamin D and

sevelamer carbonate in patients with chronic kidney disease stage 3B, a randomized crossover trial” er sendt inn (submitted) for vurdering til BioMed Central Nephrology.

#### Referanser

1. Slatopolsky E. The intact nephron hypothesis: the concept and its implications for phosphate management in CKD-related mineral and bone disorder. *Kidney Int Suppl*, 2011(121): p. S3-8.
2. Berndt T. Evidence for a signaling axis by which intestinal phosphate rapidly modulates renal phosphate reabsorption. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2007. 104(26): p. 11085-90.
3. Ito N. Effect of acute changes of serum phosphate on fibroblast growth factor (FGF)23 levels in humans. *J Bone Miner Metab*, 2007. 25(6): p. 419-22.
4. Nishida Y. Acute effect of oral phosphate loading on serum fibroblast growth factor 23 levels in healthy men. *Kidney Int*, 2006. 70(12): p. 2141-7.

## Bruk av stipendmidler fra Nyreforeningen til forskning på IgA nefropati

Rune Bjørneklett

Jeg presenterte i forrige utgave av Forumet to IgA nefropati-studier utgått fra Nyrebiopsiregisteret i samarbeid med blant annet Nefrologiregisteret.

I samarbeid med LIS lege Thomas Knoop jobber jeg nå med 3 nye IgA nefropati studier.

1. En mortalitetsanalyse basert på en kohorte av 633 IgA nefropatipasienter diagnostisert i perioden 1988-2004.
2. En validering av det Franske prognostiske systemet ”Absolute Renal Risk, ARR” ved IgA nefropati, basert på overnevnte kohorte.

3. En oppfølgingsstudie mtp kartlegging av nyrestatus (eGFR, proteinuri, BT mv), mottatt behandling (BT, statiner, evt steroider mv) og oppfølging (ingen, fastlege, nefrolog mv) av IgA nefropatipasienter med antatt benignt forløp og > 20 års observasjon etter nyrebiopsi. Selv om disse pasientene antas å ha en god prognose er det sparsomt med gode langtidsdata som underbygger denne antagelsen.

De mottatte stipendmidler er ennå ikke brukt opp, men antas å være nødvendige, spesielt i forbindelse med gjennomføring av studie nr 3 ovenfor.







