

Visionsrapport 2020 for dansk nefrologi

Kronisk nyresygdom
Hypertension
Akut nyresvigt
Immunologiske sygdomme
Transplantation
Dialyse og andre maskinelle behandlinger
Maksimal medicinsk uræmibehandling og palliation
Medfødte og arvelige sygdomme



Visionsrapport 2020 for dansk nefrologi

Denne rapport er udarbejdet af bestyrelsen for Dansk Nefrologisk Selskab med bidrag fra 8 arbejdsgrupper og en sammenskrivningsgruppe repræsenteret ved specialister og forskere fra de forskellige nefrologiske subspecialer.

Forfattere

Jesper Nørgaard Bech, Henrik Birn, Claus Bistrup, Lisbet Brandi, Susanne Bro, Niels Henrik Buus, Jan Carstens, Jeppe Hagstrup Christensen, Jens Kristian Dam Jensen, Mette Brimnes Damholt, Hans Herman Dieperink, Thomas Elung-Jensen, Inge Eidemak, Bo Feldt-Rasmussen, Irene Høgsberg, Per Ramløv Ivarsen, Jens Iversen, Bente Jespersen, Anne-Lise Kamper, Jens Kristian Madsen, Arne Høj Nielsen, Michael Hecht Olsen, Kjeld Erik Otte, Søren Rittig, Marianne Rix, Svend Strandgaard, Wladimir Mietek Szpirt, Søren Schwartz Sørensen

Foto og layout

Mona Klausen Storm

2013

Indhold

Visionsrapport 2020 for dansk nefrologi	5
Kronisk nyresygdom – status og fremtidsperspektiver	9
Hypertension	16
Akut nyresvigt.....	20
Immunologiske sygdomme	22
Transplantation.....	24
Dialyse og andre maskinelle behandlinger	27
Maksimal medicinsk uræmibehandling og palliation	30
Vision for nefrologien i Danmark.....	36
Referencer og klaringsrapporter	37

Visionsrapport 2020 for dansk nefrologi

Nefrologi (Nyremedicin) er et speciale med kerneydelser indenfor forebyggelse, udredning og behandling af nyresvigt, blodtryksforhøjelse, samt varetagelse af erstatningsterapierne ved manglende nyrefunktion: dialyse og nyretransplantation. For at sikre tilstrækkelige ressourcer og optimal udnyttelse af ressourcerne, så behov for erstatningsterapi kan minimeres, er det vigtigt, at bevillingshavere og sundhedsadministratorer kender specialet og dets udviklingsmuligheder. Udvikling kræver forskning, og det er vigtigt, at nefrologien med dens potentiale er med i overvejelserne om fremtidige nationale og europæiske forskningsstrategier.

Bestyrelsen for Dansk Nefrologisk Selskab har med bidrag fra 8 arbejdsgrupper og en sammenskrivningsgruppe repræsenteret ved specialister og forskere fra de forskellige nefrologiske områder udfærdiget denne rapport, hvor de første 8 sider udgør et resumé, der kan læses af ikke-fagprofessionelle. Baggrunden for visionsrapporten er, at Dansk Nefrologisk Selskab ønsker at medvirke til:

- At sikre den bedst mulige og rettidige patientbehandling på højeste faglige niveau,
- At det nefrologiske arbejde sker med afsæt i det højeste niveau indenfor uddannelse og forskning i et samarbejde mellem alle landets nefrologiske enheder,
- At nefrologien naturligt udfylder en vigtig rolle i sundhedsvæsenet i kraft af relevante tilbud og stadig udvikling i relation til nye sygdomsmønstre og samfundsbehov,
- At nefrologer er dynamiske og professionelle partnere i sundhedssystemet,
- At fremme nefrologisk deltagelse i nationale og internationale forskningsprogrammer med henblik på bedre forebyggelse og nye behandlinger,
- At formidle viden og information omkring eksisterende og nye forebyggelses- og behandlings muligheder,
- At sikre optimal udnyttelse af de givne ressourcer, både når det gælder drift, udvikling og forskning.

Det nefrologiske speciale er i hastig udvikling, og det er Dansk Nefrologisk Selskabs opfattelse, at der er et behov for at præsentere specialet, hvor det er nu, og hvor det er på vej hen overfor både fagprofessionelle, sundhedsmyndigheder, patienter og bevillingsgivere af forskningsmidler.

Målet er at sikre og videreudvikle forebyggelse og behandling af nyresygdom gennem optimale vilkår for nefrologien i forbindelse med fremtidige omstruktureringer og prioriteringer i sundhedsvæsenet.

Visionsrapporten skal tjene til inspiration både lokalt og centralt, når nefrologien præsenteres, f.eks. i forhold til bevilgende myndigheder, sygehusejere, centerchefer, uddannelsesplanlægning, forskningssatsninger og ved vidensformidling til offentligheden.

Rapporten udgør ikke en systematisk gennemgang af hele specialet, men giver eksempler på aktuelle udviklingsmuligheder indenfor forskellige dele af specialet. Rapporten peger på, at satsning indenfor disse områder vil kunne forhindre eller mindske sygdom, forlænge liv og give bedre livskvalitet til gavn for både det enkelte menneske og det danske samfund som helhed.

Otte områder omtales særskilt. De giver hver især deres bud på nuværende og fremtidige fokusområder som er uddybet nærmere i det enkelte afsnit:

Kronisk nyresygdom

- Kronisk nyresygdom (CKD) udgør en af de hyppigste, kroniske sygdomme og medfører betydeligt øget risiko for alvorlige komplikationer. Der er derfor behov for fokus på CKD i lighed med f.eks. diabetes og kronisk obstruktiv lungesygdom (KOL). Der er behov for danske undersøgelser, der belyser de samfundsmæssige og menneskelige konsekvenser af CKD.
- Der er behov for målrettet information omkring CKD bl.a. i forhold til almen praksis med henblik på tidlig identifikation af risikopatienter, sufficient udredning, relevant henvisning og behandling.
- Der er behov for implementering af nye, kliniske metoder til stratificering af patienter i risiko for progression af CKD og for udvikling af følgesygdomme, herunder vurdering af risikofaktorer for hjertekarsygdom.
- Der er behov for udvikling og test af nye behandlinger, der kan forbygge og/eller forhindre forværring af CKD og modvirke følgesygdomme, herunder fokus på ikke-klassiske risikofaktorer for hjertekarsygdom.

Hypertension (Blodtryksforhøjelse)

- Der er behov for strategier, der sikrer effektiv hypertensionsopsporing, bedre diagnostik, systematisk risikovurdering og øget samarbejde med andre specialer som almen medicin, kardiologi og endokrinologi.
- Hypertensionsklinikker kan udbredes yderligere til gavn for patienter og de praktiserende læger, der er ansvarlige for henvisning ved mistanke om sekundær hypertension eller behandlingsresistens.
- Nye interventioner som bl.a. renal denervation skal forankres i nefrologisk regi og evalueres med henblik på deres fremtidige rolle i behandlingen, så både under og overbehandling undgås.

Akut nyresvigt

- Der er behov for studier af metoder til tidlig diagnostik og udvikling af bedre forebyggelse og behandling af akut nyresvigt
- Der er behov for viden om hvilke dialysestrategier, der er mest hensigtsmæssige ved akut nyresvigt.
- Der er brug for viden og retningslinjer om hvilke patienter med akut nyresvigt, der bør følges i nefrologisk regi til mulig forebyggelse af terminal nyresvigt, idet nyere langtidsstudier finder en betydelig risiko for udvikling af CKD efter akut nyresvigt.

Sygdomme relateret til overaktivitet i immunsystemet

- Der forventes øget brug af nye omkostningsfulde, biologiske behandlinger, og det anbefales, at alle patienter, der kan have gevinst af sådanne behandlinger (glomerulonefritis, eller vaskulitissygdom inddragende nyrene), kan tilbydes at indgå i projekter, der søger at optimere behandlingerne, eller hvor dette ikke er muligt at indgå i et sygdomsregister med henblik på at indsamle data om sygdomshyppighed, patientforløb og behandlingsresultater. Etablering af biobank hvor blod og vævsprøver gemmes vil kunne bidrage til større viden om disse forholdsvis sjældne sygdomme.
- Der vil blive etableret øget samarbejde både mellem nefrologiske afdelinger og med andre kliniske og parakliniske specialer med henblik på fælles forløbsprogrammer for patienter med glomerulonefritis og vaskulitissygdom.

Transplantation

- Ud over fortsat fokus på donorpotential og overvindelse af den immunologiske barriere vil mindsning af skaderne ved nedsat ilttilførsel og nedkøling af nyre til transplantation (iskæmi/reperfusionsskaderne) kunne bedre resultaterne.
- For at bedre de transplanterede patienters livslængde, livskvalitet og arbejdsevne kan der forskes og fokuseres systematisk på tilpasning af den immundæmpende behandling og risikofaktorer for hjertekarsygdom.
- Især blandt børn og unge mistes transplanterede nyre ofte, fordi de ikke tager den immundæmpende medicin, og der er behov for forskning i psykosociale forhold og mere systematisk støtte til risikogrupper som led i "transitionsklinikker".
- Kombineret nyre- og bugspytkirteltransplantation er et udviklingsområde, der kan gavne udvalgte patienter med sukkersyge.

Dialyse og andre maskinelle behandlinger

- Længere dialysetid kan forbedre den enkelte patients helbredstilstand og nedbringe medicinforbruget. Dette kan i større udstrækning foregå ved patienten enten hjemme eller i særlige enheder.

- Den tekniske udvikling forventes at medføre mulighed for bedre dialysebehandling samt større fleksibilitet, mobilitet og medbestemmelse for patienten.
- Telemedicinske tiltag vil kunne bedre mulighederne for hjemmebehandling og kontrol.
- Der er behov for et landsdækkende system til registrering af dialysebehandling.

Maksimal medicinsk uræmibehandling og palliation

- Maksimal medicinsk uræmibehandling (MMU) foreslås oprettet som et subspecialt på linje med dialyse og transplantation med henblik på at sikre fokuseret omsorg for skrøbelige og multisyge patienter, der i højere grad kan undgå interventioner og hospitalsophold.
- Specifik palliativ omsorg skal kunne tilbydes i slutningen af MMU forløb og ved ophør med dialyse i direkte samarbejde med kommunale tilbud som en integreret del af den landsdækkende indsats for palliation.

Medfødte og arvelige sygdomme

- Øget indsigt i gendefekter og sygdomsmekanismer forventes at medføre, at det i langt højere grad bliver muligt at forebygge udvikling og progression af kronisk nyresygdom, idet behandlinger vil kunne rettes mod årsager. Gentestning vil i en række tilfælde endvidere kunne hjælpe til tidlig afklaring af forløb, behov for indsats og viden om prognose.
- Nye specifikke behandlinger er under udvikling eller etableret mod sygdomme som adult dominant polycystisk nyresygdom (ADPKD), atypisk HUS og Fabrys sygdom. Der er en forventning om, at disse patienters prognose vil kunne bedres, og landsdækkende ensartede strategier med registrering af disse omkostningsfulde behandlinger vil blive etableret.
- Der er behov for registrering af patienter med disse sygdomme og systematisk opfølgning i tæt samarbejde mellem nefrologer og klinisk genetiske afdelinger, børneafdelinger og centre for sjældne sygdomme.

Kronisk nyresygdom – status og fremtidsperspektiver

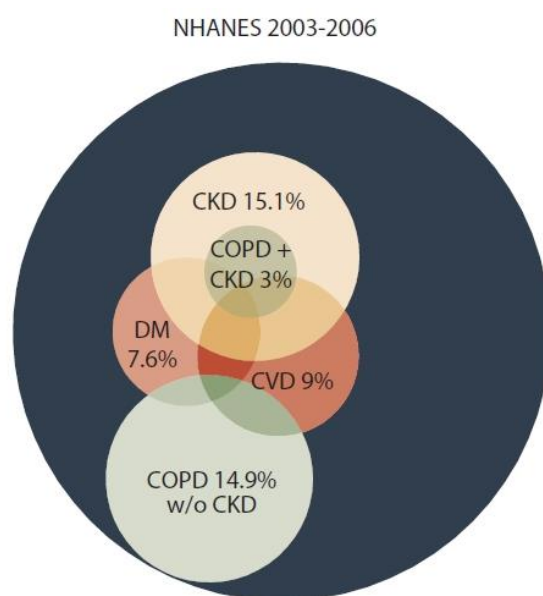
Baggrund og status

Kronisk nyresygdom (Chronic kidney disease, CKD) kan på baggrund af National Kidney Foundation Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (NKF-KDOQI) guidelines inddeles i fem stadier, primært baseret på glomerulær filtrationshastighed (GFR), almindeligvis estimeret ved eGFR. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO), anbefaler i deres netop publicerede guidelines, at klassifikationen fremover også inddrager graden af albuminuri vurderet ved albumin/kreatinin ratio¹. Baggrunden herfor er studier omfattende både normalbefolkning, højriskoindivider og individer med kendt CKD, der viser, at risikoen for total og kardiovaskulær død, udvikling af terminal uræmi, akut nyreinsufficiens, og progression af CKD øges med graden af albuminuri uden nogen sikker, nedre grænseværdi³. Tilsvarende er vist øget risiko med faldende eGFR ved eGFR under 60 ml/min/1,73 m², mens variation i eGFR over 60 ml/min/1,73 m² uden albuminuri ikke synes at påvirke de anførte endepunkter³.

Amerikanske og norske undersøgelser har vist, at 10 - 15 % af den voksne befolkning har CKD, hovedparten i de tidlige stadier CKD 1-3 (Figur 1)^{2;4;5}. Der foreligger ikke større undersøgelser til belysning af prævalensen i Danmark, men den er formodentligt sammenlignelig med norske forhold. Kun et fåtal af disse patienter er set af en nefrolog. Prævalensen er sammenlignelig med eller højere end for andre store, kroniske sygdomme som diabetes, KOL og angst/depression. CKD udgør således et betydeligt og for mange et ikke-erkendt problem.

Årsagerne til CKD i befolkningen er ikke fuldstændigt afklaret, men en væsentlig andel er associeret med

Figur 1. Prævalens af CKD baseret på amerikanske populationsdata (NHANES) sammenlignet med andre kroniske sygdomme: kardiovaskulær sygdom (CVD), diabetes (DM), og kronisk obstruktive lungesygdom (COPD). Fordelingen på CKD stadie 1-5 er angivet nedenfor (fra ²⁾



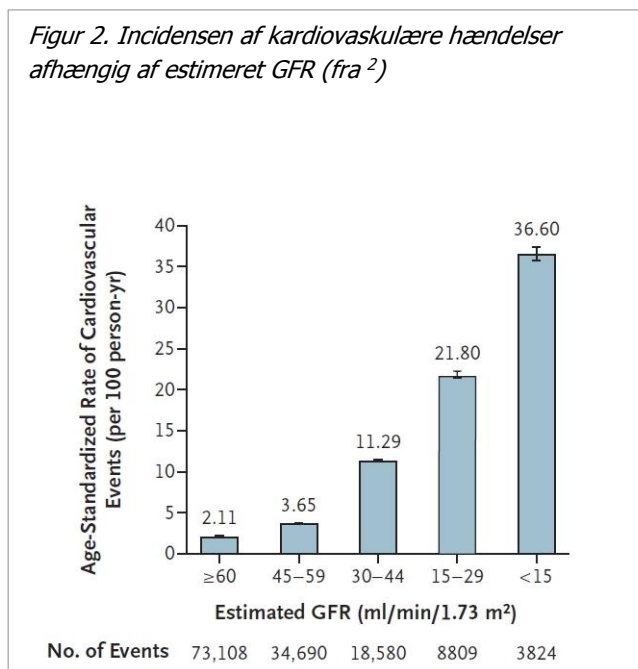
CKD 1	CKD 2	CKD 3	CKD 4-5
3,2 %	4,1 %	7,8 %	0,5 %

livsstilssygdomme som diabetes og hypertension.

CKD antages i langt de fleste tilfælde at progredierte langsomt fra tidlige til sene stadier⁴, og terminalt nyresvigt, med behov for dialyse eller nyretransplantation, kan betragtes som slutstadiet af dette forløb. I lyset af hyppigheden af CKD, er prævalensen af terminalt nyresvigt lav. I Danmark er ca. 5000 patienter eller ca. 0,1% af befolkningen i erstatningsterapi for terminalt nyresvigt. Dette kan formodentligt tilskrives flere faktorer, herunder først og fremmest, at prævalensen af CKD stiger med alderen og, at CKD i sig selv udgør en betydelig risikofaktor for tidlig død, og mange patienter derfor dør inden de når slutstadiet af nyresvigt, især betinget af en øget forekomst af kardiovaskulær sygdom.

Risikoen for kardiovaskulær sygdom stiger eksponentielt med aftagende nyrefunktion og er størst hos patienter med terminalt nyresvigt (Figur 2). Ved kronisk nyresygdom debuterer kardiovaskulær sygdom i en yngre alder og progredierer hurtigere end i baggrundbefolkningen. Det er bemærkelsesværdigt, at den øgede risiko for kardiovaskulær sygdom hos patienter med CKD ikke tilnærmelsesvis kan forklares ud fra forekomsten af de klassiske risikofaktorer.

Figur 2. Incidensen af kardiovaskulære hændelser afhængig af estimeret GFR (fra ²)



Foruden kendte risikofaktorer, som højt blodtryk, diabetes, forhøjet plasma kolesterol, overvægt og rygning, er kardiovaskulær sygdom hos patienter med CKD således associeret med særlige risikofaktorer herunder anæmi, hyperfosfatæmi, forhøjet plasma PTH og forhøjede inflammations-markører⁶.

Der er således særlige og til dels uidentificerede faktorer med relation til den nedsatte nyrefunktion og albuminuri, som spiller en vigtig rolle for accelereret aterosklerose og vaskulær calcifikation ved CKD. Undersøgelser peger på en vigtig rolle for inflammation og systemisk oxidativt stress⁷ og forstyrrelser i balancen mellem en lang række faktorer, der henholdsvis fremmer og hæmmer ekstraossøs calcifikation medførende vaskulære calcifikationer⁸. Dyreeksperimentelle undersøgelser har vist reduktion af både aterosklerose og vaskulære calcifikationer ved forskellige interventioner.

CKD udgør en betydelig menneskelig og samfundsøkonomisk omkostning. Udgifterne til behandling af dialysepatienter alene i Danmark udgør > 1 milliard kr. per år, og det

er anslået, at udgifterne til behandling af terminalt nyresvigt i Storbritannien udgør >2% af det samlede, nationale sundhedsbudget⁹. Det er derudover vigtigt, at omkostningerne ved CKD ikke alene anskues ud fra antallet af patienter i behandling for terminalt nyresvigt, men også inddrager de betydelige omkostninger, der direkte knytter sig til kardiovaskulære og andre komplikationer hos patienter med let til moderat CKD uanset, at disse langt fra altid associeres hertil i statistiske opgørelser.

Forslag til indsatsområder

Udfordringerne på dette område for det nefrologiske speciale frem mod 2020 er således at sikre

- Opsporing af CKD og stratificering af patienter med henblik på at sikre relevant udredning og identificere patienter med risiko for progression og følgesygdomme.
- Udvikling af effektive interventioner til at forebygge og behandle CKD.
- Tidlig opsporing af komplikationer, herunder især kardiovaskulære, med henblik på at forebygge og behandle disse.
- Identifikation af eksisterende og nye risikofaktorer for kardiovaskulær sygdom ved CKD og udvikling af interventioner til forebyggelse og behandling af disse ikke-traditionelle risikofaktorer.

Fremtidige muligheder for opsporing og screening ved CKD

Indførelse af eGFR har i udenlandske opgørelser vist at øge antallet af henvisninger til nefrologisk udredning¹⁰, og selvom der ikke er publiceret danske data, synes noget tilsvarende at gøre sig gældende i Danmark. Eksisterende eGFR og proteinuri-baserede guidelines for henvisning tager sigte på at identificere patienter med primære nyresygdomme, herunder de sjældnere immunologisk betingede nyresygdomme, samt patienter med behov for kronisk uræmibehandling¹¹. Disse guidelines er således ikke valideret med hensyn til identifikation af CKD. Indførelsen af et nyt klassificeringssystem for CKD, der inkluderer graden af albuminuri^{3;4} vil muligvis gøre det nemmere at risikostratificere patienterne, men er endnu ikke valideret i screeningsøjemed. Udenlandske undersøgelser, primært baseret på eGFR og/eller albuminurigraden, har søgt at identificere strategier for screening, men resultaterne er stærkt afhængige af de givne forudsætninger og valg af populationer og er endnu ikke tilstrækkeligt robuste til at være alment accepterede¹²⁻¹⁴. Der er således behov for at udvikle cost-effektive strategier til screening, f.eks. baseret på eGFR, urinstix, albuminuri, anamnese og evt. supplerende, simple undersøgelser som blodtryk, faste-blodsukker og ultralydsskanning af nyrer og urinveje med henblik på at identificere patienter med behandlingsbehov.

Fremtidige muligheder for progressionshæmmende behandling af CKD

CKD er en kronisk sygdom, som kun sjældent kan helbredes. Formålet med behandling er at forebygge progression og begrænse komplikationer, og ved terminalt nyresvigt delvist at erstatte nyrefunktionen ved dialyse eller transplantation. Fraset relativt sjældne, typisk immunologisk betingede nyresygdomme, findes ingen specifik behandling ved CKD. Etablerede behandlinger med generel, dokumenteret progressionshæmmende effekt omfatter blodtrykskontrol samt hæmning af renin-angiotensin systemet og optimeret glykæmisk kontrol ved diabetes. Hæmning af renin-angiotensin systemet synes ligeledes at være en fordel ved ikke-diabetisk nyresygdom med betydelig proteinuri^{9;15}. Udenlandske data tyder på, at langt fra alle patienter med CKD er i sufficient antihypertensiv behandling¹, og disse behandlinger synes ikke altid tilstrækkelige til at forebygge progression. En række nye behandlinger er under afprøvning, hvoraf nogle har vist effekt i mindre og relativt kortvarige studier (tabel 1). Disse nye behandlinger er typisk rettet mod genopretning af metabolisk kontrol (calcium-fosfat stofskiftet, urinsyre-omsætningen og syre-base kontrol), mod reduktion i proteinuri, og der er behandlinger med anti-inflammatorisk og anti-fibrotisk effekt^{16;17}. Hvorvidt nogle af disse interventioner vil vise sig effektive i større, kontrollerede studier er endnu uvist, men de seneste års forskning har afdækket en række molekulære mekanismer, der leder til nefrosklerose og progredierende nyrefunktionstab, samt påvist eksistensen af "intrinsic" regenerative pathways, og specifik modulering af disse mekanismer synes lovende i dyreforsøg¹⁷. Det er således forventningen, at forskningen indenfor de næste 10 år vil føre til nye behandlingsmodaliteter indenfor et område med et betydeligt behandlingspotentiale.

CKD er associeret med livsstilssygdomme som type 2 diabetes, hypertension og metabolisk syndrom. Forebyggelse af sygdomme som type 2 diabetes og metabolisk syndrom vil således formodentligt kunne bidrage til at begrænse forekomsten af CKD, men det er usikkert, i hvilket omfang ændringer i motion og kost forebygger progression af CKD og ledsagende komplikationer. Der er behov for bedre kendskab til sammenhængen mellem livsstilsfaktorer, herunder kost, og udvikling og progression af CKD.

Udviklingen af nye behandlingsmetoder, farmakologisk såvel som non-farmakologisk vil aktualisere behovet for at identificere patienter med behandlingsbehov, og dermed kravet om effektive screeningsmetoder. Screening af patienter med henblik på relevante og differentierede behandlingstilbud må formodes at kræve udvidet adgang til nefrologisk ekspertise.

Tabel 1. Eksempler på kendte og nye interventioner med potentiel, men endnu utilstrækkeligt dokumenteret progressionshæmmende effekt ved CKD.

Intervention	Potentiel mekanisme
Natriumbikarbonat	Korrektion af acidose, hæmning af ammoniumproduktion
Aktivt vitamin D	Hæmmer renin-angiotensin systemet, anti-inflammatorisk, anti-fibrotisk
Allopurinol	Reduktion i P-urat, forebyggelse af urat-nefropati
Pyridoxamin	Hæmmer dannelsen af "advanced glycation end products"
Fosfatbindere	Forebygger hyperfosfatæmi og renal calcifikation
Bardoxolonemethyl,	Anti-inflammatorisk, hæmmer oxidativt stress
Pirfenidone	Anti-fibrotisk
Spironolacton	Anti-inflammatorisk, anti-fibrotisk

Fremtidige muligheder for at forebygge kardiovaskulær sygdom ved CKD

Effekten af klassiske interventioner til at forebygge kardiovaskulær sygdom hos patienter med CKD, specielt i stadie 3-5, er i mange tilfælde ukendt eller beskedent (tabel 2)^{18;19}. Kolesterol-sænkende behandling er vist at kunne reducere kardiovaskulære hændelser, men uden dokumenteret effekt på dødeligheden. Ingen større randomiserede, placebokontrollerede studier har direkte belyst effekten på kardiovaskulære komplikationer ved anti-thrombotisk behandling (primær profylakse), blodtryksreduktion, hæmning af renin-angiotensin systemet, bedre diabeteskontrol, behandling af anæmi, vægtregulering, behandling af forhøjet fosfat eller PTH.

Tabel 2. Kendte og potentielle behandlinger med henblik på at forebygge og behandle kardiovaskulær sygdom (CVD) hos CKD patienter

Intervention	Viden om effekt/ikke-effekt?
Magnyl	Reducerer død ved akut koronart syndrom, primær profylaktiske effekt ukendt
Statiner	Statin+ezetimibe reducerer CVD, men ikke dødelighed
Anti-hypertensiva	Post-hoc subanalyser af randomiserede studier indikerer risikoreduktion ved blodtryksreduktion.
Hæmning af renin-angiotensin systemet	Et mindre RCT viste positiv effekt, et andet ingen effekt af RAS inhibition hos HD-pts.
Beta-blokker	Reducerer dødelighed ved CKD og hjersteinsufficiens.
Erythropoetin	Ingen reduktion af CVD; øget risiko ved for høj hæmoglobin.
Anti-oxidanter	To mindre randomiserede studier har vist effekt af vitamin E henholdsvis acetylcystein blandt HD-pt., men ingen effekt på mortalitet.
n-3 fedtsyrer	To mindre RCT har vist effekt på CVD, men ikke mortalitet hos HD-pt.
Calciumfrie fosfatbindere	Målbar reduktion af vaskulær calcifikation, men ingen effekt på CVD og dødelighed hos HD-pts.
Calcimimetika	Pågående studie hos HD-pts. (EVOLVE study).
Profylaktisk ICD enhed	Pågående Studie hos HD-pts. (ICD2 trial).
Behandlinger, der øger HDL-cholesterol, f.eks. dalcetrapib	Ikke undersøgt
Behandling med apolipoprotein A-1	Ikke undersøgt
Vaccination med OxLDL	Ikke undersøgt

RCT=randomised controlled trial, RAS=renin angiotensin aldosteronsystemet, HD=hæmodialyse, ICD=pacemaker der er defibrillator

Der er således en iøjnefaldende mangel på interventionsforsøg med det formål at reducere kardiovaskulær sygdom ved CKD stadium 3-5. Mindre - og dermed inkonklusive - randomiserede studier har vist, at behandling med renin-angiotensin hæmmere, anti-oxidanter og n-3 flerumættede fedtsyrer kan reducere kardiovaskulære hændelser hos hæmodialysepatienter. Ingen af studierne kunne dog vise reduktion i den totale dødelighed. Der er således behov for undersøgelser af patienter med varierende grader af nedsat eGFR og albuminuri med det formål at finde særlige risikomarkører, der kan identificere patienter med CKD og særlig høj risiko for CVD, og

som kan bidrage til forståelsen af de særlige mekanismer, der øger forekomsten af CVD ved CKD

Konklusion

Det er veldokumenteret at CKD er hyppig og medfører betydelig øget risiko for sygdom og død. CKD udgør således en væsentlig udfordring for samfundet og det nefrologiske speciale. Fokus bør bl.a. rettes mod at:

- Sikre tilstrækkelig opmærksomhed, ikke mindst i almen praksis, på CKD og den risiko, der er forbundet hermed.
- Sikre optimal udredning og behandling, med det formål at standse/bremse sygdomsprogressionen, herunder primært blodtrykskontrol og RAS blokade, hos patienter med CKD. Der er et behov for at udvikle nye, effektive behandlingsregimer mod CKD.
- Forebygge komplikationer, herunder især kardiovaskulære. Der er et behov for at identificere nye, modificerbare risikofaktorer for kardiovaskulær sygdom hos patienter med CKD og undersøge effekten af etablerede og nye behandlinger hos denne patientgruppe, herunder interventioner, der retter sig mod ikke-klassiske risikofaktorer.

En nødvendig forståelse af sygdommen og dens særlige patogenese og risikoprofil indebærer, at nefrologen bør indtage en central rolle som nøgleperson for vurdering af disse patienter og for udarbejdelse af guidelines for håndtering af disse patienter i andre specialer. Behandling af komplikationer, f.eks. kardiovaskulære, vil naturligt inddrage andre specialer. Omfanget af patienter er stort, og det vil være hensigtsmæssigt at udvikle programmer til opsporing og risikostratificering i et samarbejde mellem nefrologer, almen praksis, kardiologer og andre specialer.

Hypertension

Baggrund og status

Arteriel hypertension er en hyppig tilstand, og den samlede prævalens af hypertension skønnes at være over 1 million i Danmark. Hypertension er en veldokumenteret risikofaktor for udvikling af kardiovaskulær sygdom og død. De fleste personer med forhøjet blodtryk har essentiel hypertension, som kan være forstærket af genetiske faktorer eller livsstilsfaktorer som overvægt, fysisk inaktivitet og højt saltindtag. Hos andre er hypertension led i kroniske nyresygdomme (renal hypertension ved CKD) eller renovaskulær sygdom. Desuden kan hypertension være led i "metabolisk syndrom" eller tilstande med specifik endokrinologisk årsag som f.eks. hyperaldosteronisme. Det nefrologiske speciale varetager primært behandlingen af "renal" og renovaskulær hypertension, mens hypertension hos diabetespatienter med normal eller kun lettere nedsat nyrefunktion varetages i det endokrinologiske speciale. Gruppen af patienter med essentiel hypertension behandles hovedsageligt i almen praksis og viderehenvises typisk ved vanskelig regulerbarhed eller behandlingsresistens. Behandlingen af denne gruppe patienter varetages afhængig af de lokale forhold enten i kardiologisk eller nefrologisk regi.

Et væsentligt resultat af de seneste årtiers forskning i hypertension er viden om, at ikke kun blodtryksniveauet har betydning for prognosen, men i høj grad også omfanget af hypertensiv organskade på hjerte, kar, nyrer og hjerne; samt at tilstedeværelse af øvrige kardiovaskulære risikofaktorer har stor betydning. Derudover er hypertension af væsentlig betydning for prognosen ved f.eks. diabetes eller CKD. SuffICIENT udredning og behandling af patienterne kræver derfor kendskab til og mulighed for både korrekt blodtryksregistrering og metoder til vurdering af organmanifestationer samt kendskab til både non-farmakologisk og farmakologisk, antihypertensiv behandling. Ofte vil dette kræve samarbejde mellem flere lægelige specialer.

Forventet udvikling

Øget forekomst

I og med at befolkningens gennemsnitsalder stiger, og levetiden forlænges, og at blodtrykket alt andet lige stiger med alderen, forventes flere patienter med behandlingskrævende hypertension i fremtiden. For det nefrologiske speciale vil den alders- og ateroskleroserelaterede reduktion i nyrefunktionen kunne bevirke at langt flere patienter diagnosticeres med CKD, hvor en del vil have behov for diagnostik og mere intensiv blodtrykskontrol for at undgå accelereret nyrefunktionstab.

Optimal antihypertensiv behandling

En væsentlig del af de patienter, der modtager antihypertensiv behandling, har utilstrækkeligt reguleret blodtryk. Ligeledes bør valget af antihypertensiv medicinsk behandling i højere grad tage højde for omfanget og graden af organskader eller komorbide tilstande som diabetes, iskæmisk hjertesygdom eller CKD. Ydermere kan det være en udfordring at finde frem til netop den kombination af præparater som er effektiv overfor den enkelte patient, således at medicin-kompliance bliver så god som muligt.

Diagnostik og behandlingskontrol

Hidtil har registrering af blodtrykket og diagnostik af hypertension i høj grad hvilet på målinger af konsultationsblodtrykket. Forskningen tyder dog entydigt på, at døgnblodtryksmålinger med automatisk apparatur giver en betydelig bedre registrering af blodtryksniveauet, udelukker patienter med white-coat hypertension og fanger patienter med maskeret hypertension. Desuden prædikterer døgnblodtrykket tilsyneladende langt bedre patientens kardiovaskulære prognose end tilfældige konsultationsmålinger.

Systematisk fokus på kardiovaskulær risikovurdering

Hos alle patienter bør der ud over blodtryksregistrering ske en klarlægning af hypertensive organmanifestationer (hjertehypertrofi og iskæmi, albuminuri, nedsat nyrefunktion etc.) og den kardiovaskulære risikoprofil i øvrigt (lipidniveau, rygning, motion, arvelige forhold etc.). I dag sker dette ikke altid systematisk, og informationen bliver ikke nødvendigvis anvendt til at planlægge den medicinske behandling.

Samarbejde med almen medicin

Kun få patienter med hypertension behandles udelukkende via et sygehusambulatorium. Opsporing og behandling af langt de fleste patienter med hypertension kræver et tæt samarbejde med patientens praktiserende læge.

Non-farmakologisk antihypertensiv behandling

Hos en del patienter med let til moderat essentiel hypertension kan blodtrykket helt eller delvist normaliseres med permanente livsstilsændringer i form af vægttab, motion eller sundere kost, og der er stigende focus også på dette område. Det samme vil gælde mange patienter med metabolisk syndrom eller type II diabetes. I den forbindelse er den praktiserende læge en vigtig sparringspartner for patienten.

Renal denervation (RDN)

Den traditionelle medicinske antihypertensive behandling er for nyligt blevet suppleret med en invasiv behandlingsmetode i form af kateter-baseret RDN. Vi kender endnu ikke behovet for denne behandlingsform.

Forskning

Danmark har gennem mange år deltaget aktivt i den epidemiologiske og kliniske hypertensionsforskning. Det gælder både forskning i essentiel hypertension og hypertension relateret til diabetes og kronisk nyresygdom. Forskningen har været

koncentreret om visse hypertensions- og diabetesambulatorier men også almen praksis har i en vis grad rekrutteret patienter. Denne forskning har været med til at forbedre behandlingen af hypertension.

Både nefrologiske, kardiologiske og intern medicinske afdelinger har gennem mange år deltaget i kliniske afprøvninger af antihypertensive præparater, og der har været et velfungerende samarbejde med medicinalindustrien. Kvaliteten af denne forskning har været høj og er udmundet i solide multicenterundersøgelser, som danner grundlaget for guidelines vedrørende antihypertensiv behandling.

Inden for eksperimentel hypertensionsforskning er der tradition for et velfungerende samarbejde mellem universitetsinstitutter og kliniske hospitalsafdelinger, og denne forskning har medført væsentlig ny viden omkring patofysiologiske mekanismer.

Forslag til indsatsområder

Bedre opsporing

Systematiske befolkningsundersøgelser viser, at der formentlig er omkring 200.000 udiagnosticerede hypertensionspatienter, herunder en del med CKD. Kampagner med henblik på at identificere disse patienter kan intensiveres.

Bedre diagnostik

En langt større anvendelse af døgnblodtryksmålinger bør implementeres både mhp. diagnostik af nye patienter og kontrol af allerede behandlede patienter.

Systematisk risikovurdering

Det bør tilstræbes, at flere patienter får foretaget en regelmæssig gennemgang af disse forhold.

Samarbejde med almen medicin

Implementering af nye tiltag inden for diagnostik eller behandling kræver tæt kontakt med almen praksis. Grundet det store antal patienter med hypertension deltager også mange læger i behandlingen, hvilket kan medføre en vis træghed, når nye strategier skal indføres. Et væsentligt udviklingspotentiale er derfor uddannelse af og samarbejde med de praktiserende læger.

Non-farmakologisk antihypertensiv behandling

Befolkingskampagner for at mindske saltindtaget er vigtige ligesom et ønske om strammere regler overfor fødevarerindustrien med henblik på at reducere tilsætningen af salt til forarbejdede fødevarer og udvikle nye fødemidler. Dog viser mange undersøgelser, at vedvarende livsstilsændringer er svære at opnå, og medicinsk antihypertensiv behandling vil derfor til stadighed være et væsentligt element i behandlingen af de fleste hypertensionspatienter.

Renal denervering (RDN)

RDN kan være et supplement til den medicinske behandling hos patienter med behandlingsresistent hypertension. RDN kan teoretisk set have specifikke organprotektive effekter på hjerte og nyrer og kan dermed få et betydeligt omfang. Det nefrologiske speciale bør spille en vigtig rolle for udvælgelse af patienter og implementering af RDN. Der er allerede på flere nefrologiske afdelinger indledt forskningsprojekter med udgangspunkt i RDN. Det er også muligt at RDN behandling kan udvides til andre patientgrupper med hypertension og der foregår på verdensplan talrige videnskabelige undersøgelser vedrørende dette.

Hypertensionsklinikker

Eftersom hypertensionsudredning, hypertensionsbehandling og hypertensionsforskning ofte inddrager flere lægelige specialer er det vigtigt at styrke mulighederne for at oprette klinikker på tværs af de specialiserede hospitalsafdelinger. Sådanne hypertensionsklinikker er ved at tage udformning på nogle hospitaler, men konceptet kan udbredes yderligere og kan være til stor gavn for patienter og de praktiserende læger, der er ansvarlige for henvisning ved mistanke om sekundær hypertension eller behandlingsresistens. Den ovenfor omtalte RDN behandling bør forankres i en sådan klinik. Hypertensionsklinikker vil også kunne styrke forskningen.

Konklusion

Hypertension er en hyppig tilstand som øger risikoen for kardiovaskulær sygdom, død og CKD. Størstedelen af patienter med nefrologiske sygdomme har hypertension, som øger CKD progressionshastigheden. Det nefrologiske speciale kan bidrage centralt inden for identificering, udredning og behandling af både essentiel og sekundær hypertension. Renal denervering er eksempel på et område, hvor nefrologer bør tage styringen til gavn for patienter og samfundsøkonomi. Hypertensionsforskningen vil kunne medvirke til at forstå patofysiologi mhp. udvikling af nye behandlingsprincipper, og flere sygdomsentiteter vil kunne identificeres inden for hypertension, således at andelen med af essentiel hypertension vil falde (og delvis omklassificeres til sekundær), hvorved man muligvis vil have mere målrettede behandlingstilbud til den enkelte patient. Samarbejde med andre specialer herunder almen medicin, kardiologi og endokrinologi vil med fordel kunne udbygges gennem etablering af hospitalsbaserede hypertensionsklinikker.

Akut nyresvigt

Baggrund og status

Akut nyresvigt (AKI) forværrer patienters prognose og dækker over flere patofysiologisk forskellige tilstande, hvor den del der i almindelig terminologi har været kaldt shocknyre eller "ATIN"/"ATN" (omend der langt oftest ikke foreligger en patoanatomisk diagnose) er hovedfokus for dette afsnit.

Patienter med AKI kan forekomme i enhver afdeling, men behandlingen varetages især af nefrologer i samarbejde med anæstesiologer og andre specialer. Behandlingen er forebyggende og understøttende. Der er hidtil gjort mange forsøg på en mere målrettet strategi mod AKI med henblik på enten at forebygge tilstanden eller afkorte/forhindre behov for dialysebehandling og evt. udvikling af kronisk nyresvigt. Kun begrænsning af udløsende faktorer og rettidig volumenterapi har indtil videre vist effekt. Udviklingen af behandlingsstrategier mod AKI vanskeliggøres af, at tilstanden ofte erkendes sent i forløbet, hvor evt. organskade er langt fremskredet. Det er også en udfordring, at AKI oftest optræder hos patienter med præ-eksisterende nedsat GFR og co-morbiditet, herunder arteriosklerose og hjerteinsufficiens.

Definitionen og klassifikationen af AKI er søgt optimeret med RIFLE kriterierne (Risk, Injury, Failure, Loss, End-stage), hvor AKI-Risk er defineret som en 50-100% stigning i S-kreatinin, AKI-injury som 100-200% stigning, og AKI-failure som > 200% stigning eller akut stigning > 44 µmol/l i S-kreatinin²⁰. Tilsvarende defineres AKI-Risk ved diurese <0,5 ml/kg/time i 6 timer, AKI-injury ved diurese <0,5 ml/kg/time i 12 timer og AKI-failure som diurese <0,3 ml/kg/time i 24 timer eller anuri i 12 timer. RIFLE-kriterierne kan være et hjælpemiddel i opgørelser men vil selvsagt give en forsinket diagnose. Desuden klassificerer RIFLE ikke mellem prærenal, postrenal og forskellige typer renal AKI, herunder shocknyre/ATIN.

Forventet udvikling

Da multisyge og ældre i stigende grad tilbydes operationer og andre intensive behandlinger, forventes en øget incidens af AKI, med mindre forebyggelse af tilstanden i højere grad bliver mulig. Det kan også forventes, at flere multisyge vil få tilbudt akut dialyse, hvor det kunne være en fordel i højere grad at kunne vurdere chancerne for, at disse patienter reelt får glæde af at gennemgå en så intensiv behandling. En sådan vurdering er dog ofte særdeles vanskelig i den akutte situation.

Forslag til indsatsområder

Der er behov for fokus på almindelig klinisk vurdering, herunder faldende diureser eller stigende P-kreatinin, og nye biomarkører i blod eller urin som kan indicere begyndende nyreskade. Sådanne biomarkører vil evt. kunne anvendes til risikostratificering og undersøgelse af tidligere interventioner både dyreeksperimentelt og i klinikken. Af biomarkører med mulig klinisk potentiale kan nævnes NGAL (neutrophil gelatinase-associated lipocalin), KIM-1 (kidney injury molecule-1), IL-18, cystatin C og L-FABP (liver fatty-acid binding protein).

Der er behov for viden om hvilke dialysestrategier der er mest hensigtsmæssige ved AKI.

Frem for alt er der brug for patofysiologiske studier, herunder dyreeksperimentelle med henblik på udvikling af målrettede forebyggende tiltag og behandlinger.

Nefrologer kan bidrage centralt i forebyggelse, diagnostik og behandling af AKI i tæt samarbejde med anæstesiologer med henblik på dedikeret klinisk indsats samt uddannelse og forskning på området.

Der er brug for retningslinjer om, hvilke patienter med AKI, der bør følges i nefrologisk regi til mulig forebyggelse af terminal nyresvigt, idet nyere langtidsstudier finder en betydelig risiko for udvikling af kronisk nyresvigt efter AKI.

Større opmærksomhed på nefrotoksisitet i medicinalindustrien og hos de overvågende myndigheder tilstræbes, herunder sikring af at patienter med varierende nyrefunktion medtages i fase 3 forsøg.

Konklusion²⁰

Mere fokus på AKI vil fremme muligheder for forebyggelse og behandling. AKI bør i højere grad indgå i speciallægeuddannelsen i nefrologi og andre specialer. AKI kan ses som et selvstændigt funktionsområde i nefrologien, og det tilstræbes at nefrologisk specialviden og service er tilgængelig for alle akut og intensivafdelinger. Et intensiveret samarbejde med andre specialer (forskning og klinisk) vedrørende forebyggelse og behandling af AKI vil gavne mulighederne for udvikling af brugbare AKI-biomarkører og interventioner til forebyggelse og behandling af AKI.

Immunologiske sygdomme

Baggrund og Status

Incidensen og prævalensen af glomerulonephritis i Danmark har været stationær gennem de seneste år, vurderet ud fra antal patienter der starter dialyse med denne diagnosegruppe. Den reelle incidens og prævalens er dog ukendt. Det er der flere grunde til, herunder ikke standardiseret indikation for biopsier, manglende mulighed for at sammenholde biopsier med kliniske data, manglende centraliseret registrering af patienter med glomerulonephritis og deres forløb efter diagnosen.

Der er mangel på viden om optimal behandlingsstrategi, herunder valg af lægemidler ved behandling af glomerulonephritis samt vaskulitissygdom inddragende nyrerne.

Forventet udvikling

Forventningen er, at ændringer i landets demografiske sammensætning ikke vil have større betydning for incidens og prævalens af glomerulonephritis i Danmark, men over de næste 10 år vil en række af mekanismerne bag udvikling af glomerulonephritis og vaskulitis blive identificeret, hvilket på længere sigt vil medføre en mere differentieret behandling. For immunbetinget glomerulonephritis og vaskulitis forventes øget brug og flere muligheder for anvendelse af biologiske lægemidler.

For patienter med vaskulitis og nyreinvolvering er forløbene ofte langvarige og involverer flere kliniske specialer, herunder reumatologi, lungemedicin og øre-næse-halssygdom, idet sygdomsaktiviteten kan være snigende, og omvendt vil nogle patienter tåle medicinudtrapning hurtigere end andre. Patienterne har derfor fordel af at behandlingen forankres i centre med adgang til multidisciplinær vurdering og erfaring. En sådan forankring vil muliggøre mere udbredt forskning på området. For visse former for glomerulonephritis vil tilsvarende udbygning af samarbejde og forløbsprogrammer kunne optimere forløbene.

Forslag til indsatsområder

Nye behandlinger

Der sigtes mod, at alle patienter med glomerulonephritis eller vaskulitissygdom inddragende nyrerne, kan tilbydes inklusion i projekter med henblik på udvikling af mere effektive behandlinger og identificering af faktorer af potentiel betydning for sygdomsdiagnose, forløb eller behandling. Aktuelle eksempler på sådanne tiltag er

måling af PLA-2 ved membranøs glomerulonefritis, og farmakodynamiske undersøgelser relateret til genetisk polymorfisme ved vaskulitis.

Samarbejde og kliniske retningslinier

Det foreslås at nefrologer udarbejder samarbejdsaftaler med andre kliniske og parakliniske specialer med henblik på fælles forløbsprogrammer for patienter med glomerulonefritis og vaskulitissygdom, både voksne og børn. Som led i samarbejdsaftalerne med reumatologer, dermatologer, øre-næse-hals-læger, og lungemedicinere kan udarbejdes fælles visitationsforløb, fælles protokoller og eventuelt fælles ambulatorier. Diagnostiske nyrebiopsier kan ved ikke-malign sygdom i fremtiden varetages af nefrologer, idet det foreslås at der opbygges et beredskab, så der kan foretages nyrebiopsi alle ugens dage året rundt og at der også er mulighed for patologisk anatomisk diagnostik ved et intensiveret nationalt samarbejde. Herved vil behandling af verificeret sygdom kunne påbegyndes uden forsinkelse ved hurtigt progredierende glomerulonefritis eller vaskulitissygdom inddragende nyrerne uanset patientens bopæl.

Der arbejdes på etablering af en landsdækkende gruppe af nefrologer med viden inden for området med henblik på udarbejdelse af kliniske retningslinjer, deltagelse i videnskabelige undersøgelser og erfaringsudveksling 

Oprettelser af register og biobank

For at skabe overblik over incidens, prævalens og behandlingsmodaliteter og resultater foreslås oprettelse af et register for glomerulonefritis og renal vaskulitis. Patienter, der får foretaget nyrebiopsi, bedes om deltagelse i biobank, hvor væv, blod og urin deponeres med henblik på fremtidige undersøgelser.

Konklusion

Immunsygdomme, herunder glomerulonephritis og vaskulitis er områder, hvor samarbejde indenfor nefrologien og med andre specialer vil muliggøre hurtig indsats og mere specifik og effektiv behandling.

Transplantation

Baggrund og status

Der foretages i øjeblikket ca. 225 nyretransplantationer årligt i Danmark. Andelen med levende donor har de seneste år været stigende til aktuelt ca. 40 %, mens det absolutte antal årlige transplantationer med afdød donor synes stationært. Der nyretransplanteres ved 3 centre, Rigshospitalet, Odense Universitetshospital og Århus Universitetshospital, der hver især transplanterer mere end 50 patienter årligt. Resultaterne mht. patient- og graftoverlevelse svarer til internationale resultater og er offentligt tilgængelige i Landsregisterets årsrapporter.

Forventet udvikling

Prævalensen af nyretransplanterede patienter stiger. Der var 2132 nyretransplanterede patienter i ambulant kontrol i 2010 mod 1352 i 2000. Da ca. 40 % af grafttab skyldes patientdød, antages bedre kontrol af komorbiditet at være medvirkende til denne øgning. Trods det at incidensen af terminal nyresvigt er stagneret, kan man ikke udelukke, at behovet for nyrer til transplantation alligevel vil stige. Flere ældre danskere med kronisk nyresvigt må forventes at bevare en helbredstilstand, så de kan have glæde af transplantation frem for dialyse.

Incidensen af terminal nyresvigt med behov for erstatningsterapi synes aktuelt stagneret, men udviklingen med type 2 diabetes og fedme blandt en større andel af danskerne kan potentielt inden for en overskuelig fremtid atter bevirke en stigning, hvis der ikke sættes effektivt ind over for disse tilstande.

Der er nyere medikamenter til rådighed, der forventes at være effektive i forebyggelse og behandling af cellulær og humoral afstødning. Disse medikamenter er dog dyrere end de nuværende behandlingsregimer.

Forslag til indsatsområder

Der nyretransplanteres efterhånden med en større immunologisk risiko (og flere udgifter), dels mod blodtypeuforlig og dels ved eksisterende donorspecifikke antistoffer. Dette har bevirket en optimering af potentialet for levende donation og retransplantation.

En anden måde at eliminere den immunologiske barriere er ved såkaldt "paired exchange donation" hvor to recipient/donor par, der indbyrdes er uforligelige, men forligelige mellem parrene, så at sige bytter partner hvad angår donor. Der kan også

udveksles mellem et større antal par samtidigt. Dette er endnu ikke afprøvet herhjemme, men i flere nabolande, og bør potentielt kunne lade sig gøre enten nationalt, eller eventuelt på nordisk plan. Det vil dog kræve en betydelig organisatorisk og formodentligt også økonomisk indsats, hvis et sådant program skal blive effektivt. Til gengæld vil udgifterne til regimer nævnt under 1. kunne nedbringes og graftlevetiden vil muligvis kunne forlænges, ligesom recipientens immundæmpende medicin vil kunne reduceres.

”Non-directed donation” (altruistisk donation) har ikke et stort potentiale, men det skal overvejes om det skal være et tilbud for danskere, selvom det vil kræve en sikker og omkostningstung landsdækkende organisation.

Donation efter hjertedød (”donation after circulatory death”) er et ressourcekrævende tiltag, der har været foreslået som en mulighed for at øge antallet af nyrer til transplantation. Dette vil kræve en massiv indsats for information af befolkningen og beredskab på de involverede sygehuse. Det skal overvejes om en sådan indsats vil være kosteffektiv og i særdeleshed ved indhentning af oplysninger fra andre europæiske lande, om indførelse af ”donation efter hjertedød” reelt kan nedsætte antallet af donationer fra hjernedøde.

Patienter, der vurderes også at have behov for pancreastransplantation, sendes aktuelt til Oslo. Der er mulighed for pancreasøcelletransplantation i eksperimentelt regi i samarbejde med Uppsala. Da resultaterne ved pancreastransplantation er forbedret de seneste år vil der være basis for at genetablere denne funktion i Danmark (ca. 20 årligt), hovedsageligt til Type 1 diabetiske patienter, der samtidigt har brug for en nyre.

Der er brug for mere specifikke immundæmpende principper og stoffer med færre bivirkninger. Udvikling af disse samt afprøvning i multicenterundersøgelser vil med fordel kunne foregå i Danmark, som fra starten var førende i Norden på det immunologiske område – men der er brug for investering. Det nordiske samarbejde kan udbygges for at opnå passende befolkningsunderlag for multicenterundersøgelser.

Bedre og længere funktion af de transplanterede nyrer kan forventes, hvis der sættes på udvikling af donorpleje, organhåndtering, opbevaring/forberedelse, bedøvelse og efterbehandling af recipienten. Der pågår eksperimentel forskning mhp. forebyggelse af iskæmi/reperfusionsskader i form af konditionering og specifik medikamentel behandling. Denne forskning kan med fordel styrkes.

Næsten halvdelen af grafttab skyldes recipientdød, der overvejende er for tidlig. For at bedre patienternes livslængde, livskvalitet og arbejdsevne vil det være hensigtsmæssigt at forske i betydningen af klassiske risikofaktorer som KRAMS (kost, rygning, alkohol, motion og stress), blodtryk/kolesterol/glucose-kontrol og faktorerne nævnt under afsnit 1). Betydningen af immundæmpende behandling på komorbiditet bør også undersøges videnskabeligt. Derudover er der brug for mere viden om i hvor

høj grad der skal screenes og forebygges mod cancer, der progredierer hurtigere under immundæmpende behandling.

Specielt blandt unge er den mest betydende årsag til tab af transplanterede nyrer, at den immundæmpende medicin glemmes eller slet ikke tages, måske endda pga. ubevidst fortrængning af egen sygdom. Der er behov for forskning i psykosociale forhold og mere systematisk støtte til risikogrupper. Samarbejde mellem pædiatri og nefrologi om overgang (Transition) fra barn til voksen vil blive en del af en samlet indsats dækkende kroniske sygdomme

Konklusion

Nyretransplantation er den bedste og billigste behandling for patienter med terminal nyresvigt, der er vurderet at tåle transplantation. Indsatsområderne ovenfor vil sammen med indsatser på de øvrige nefrologiske områder give mulighed for, at en større andel af patienter med terminalt nyresvigt vil kunne transplanteres med et bedre langtidsresultat for den enkelte og for samfundet.

Dialyse og andre maskinelle behandlinger

Baggrund og status

Dialyseaktiviteten i Danmark omfatter hæmodialyse i center (HD), hæmodialyse i hjemmet eller som "selfcare" udenfor hjemmet (HHD) og peritonealdialyse (PD) i hjemmet. I alt behandles ca. 2600 patienter med kronisk nyresvigt med dialyse. Dertil kommer et ukendt antal patienter, som ikke er registreret. De er behandlet med "akut dialyse" i enten nefrologisk eller anæstesiologisk regi. Dialyse er en yderst omkostningstung behandling og belastende for patienterne. Udgifterne til behandling af dialysepatienter i Danmark udgør således > 1 milliard kr. per år.

Forventet udvikling

Antallet af kroniske dialysepatienter har som helhed været relativt konstant de seneste år. Prognosen er, at dette fortsat vil være tilfældet, måske med en svag stigning. Andelen af hjemmedialysepatienter har ligeledes været relativ konstant med et lille fald for PD-gruppen, hvorimod antallet af HHD patienter har været stigende. Denne gruppe udgør dog kun en mindre del af dialysepopulationen. Prognosen for antallet af kommende dialysepatienter kan være for lav grundet en forholdsvis hurtig øgning af levetiden i befolkningen, og da flere patienter kan udvikle nyresvigt som komplikation til type 2 diabetes. Ca. 2/3 af nye dialysepatienter er nu over 65 år, med stor grad af konkurrerende sygdomme og forskellige grader af handikaps – herunder følger af diabetes. Ca. 25 % af dialysepopulationen udgøres i øjeblikket af patienter med diabetes.

Forslag til indsatsområder

Højere dialysedosis ved hæmodialyse

Nye undersøgelser dokumenterer, at hyppigere hæmodialyse, f.eks. 4-7 gange i stedet for 3 gange pr uge, (og måske også længere tids dialyse hver gang som ved natdialyse) kan medføre reduceret sygelighed og dødelighed samt mindre behov for medicinsk behandling blandt hæmodialysepatienterne. Øgning af dialysefrekvensen, i det omfang det accepteres af patienterne, tænkes at øge behovet for centerdialyse med en faktor 1,6 – til dels som limited care dialyse. Hovedparten af HD patienter dialyseres fortsat i center, oftest 3 gange ugentligt, mens HHD patienter dialyserer sig selv 4-7 gange ugentligt.

Assisteret PD

PD behandling i hjemmet foretages normalt af patienten selv, men kan ved behov assisteres af plejepersonale fra primærsektoren uden nefrologisk specialuddannelse. Udbredelsen af denne assisterede behandlingsform udviser stor variation i forskellige dele af landet. En af barriererne er de forskellige økonomiske samspil lokalt (hvem skal finansiere den assisterende sygeplejerske/hjemmehjælper) og manglende opmærksomhed på helheden for den enkelte borger og for det samlede udkomme af behandlingsforløbet.

Adgangsveje

Når der er valgt dialysemetode, er det vigtigt, at der hurtigt anlægges en permanent dialyseadgangsvej. Ved HD anlægges en "AV fistel". Dette gøres ved et lille kirurgisk indgreb på armen. Ved PD indopereres et peritonealdialysekateter gennem bugvæggen. Hvis ikke dialyseadgangsvejen er anlagt inden start af dialyse er det nødvendigt at anlægge en akut/midlertidig adgangsvej. Dette er forbundet med øget ubehag og risiko for komplikationer.

Dialyse-adgangskirurgi og -samarbejde i nefrologisk regi skal prioriteres højt. I overensstemmelse med specialeplanen samles dialyseadgangskirurgi i Danmark på få hænder i specialiseret og dedikeret regi. Det medfører et passende volumen på de enkelte centre til at kunne opsamle erfaring, videregive læring og danne grundlag for forskning og udvikling.

Elektronisk dokumentation

I de seneste år har der været behov for optimering af den elektroniske dokumentation af dialyseprocesserne og IT baserede styringssystemer for dialyseaktiviteten. Det ideelle ville være et nationalt system til dette formål. Derved vil det være muligt at dokumentere udkomme og praksis og lade denne information danne grundlag for dialyse i andre centre, for læring og forskning, og måske endda indrapportering.

Mobile hæmodialysemaskiner

Større fleksibilitet og mobilitet i behandlingen er et ønske hos mange patienter. Transportable HD maskiner uden krav til faste installationer i hjemmet er udviklet og kan anvendes i særlige situationer, f.eks. til rejsebrug. Den endelige plads i behandlingen forventes fastlagt i de kommende år. Ligeledes er systemer uden behov for on-line vand, men med recirkulation af "brugt" vand til systemet ("self-contained system") under udvikling, med yderligere uafhængighed af installation og mulighed for mobilitet.

Fjernelse af stoffer der ikke kan elimineres med hæmodialyse

Uræmiske giftstoffer som er bundet til æggehvidestof i blodbanen er ikke tilgængelig for fjernelse med den almindelige dialyseteknik. En ny udvikling er etableret til specielle formål i forbindelse med leversvigt i venten på transplantation med lever. Denne teknologi kan måske udvikles, så den bliver anvendelig på en større patientpopulation og kan dermed være et bud på udvikling og forskning med det formål også at fjerne giftstoffer, som almindelig dialyse ikke kan fjerne hos patienter med nyresygdom.

Andre dialyserelaterede behandlinger har en etableret plads i dialysecentre med høj specialisering. Det drejer sig f.eks. om plasmaferese, immunadsorption, albumin-dialyse og behandling af myelomatose med såkaldt HCO filter. HCO dialysefilteret har særlige egenskaber, som muliggør fjernelse af skadeligt æggevidestof fra blodkræftceller ved sygdommen myelomatose. Det er et eksempel på en formålsbestemt dialyse, som led i behandlingen af den tilgrundliggende sygdom – udover den almindelige rensning af blodet forårsaget af nyresvigt.

I forbindelse med nyretransplantation på tværs af ABO uforligelighed foretages antigen specifik immunoadsorption med et specialfilter. Det er en mulighed, der vil kunne udnyttes i fremtiden til ikke blot transplantationer men også til behandlingen af immunologiske sygdomme og i nogen grad overflødigøre plasmaferesebehandlingen.

Udnyttelse af telemedicinske muligheder

Den nære fremtid kan rumme mange nye tiltag inden for telemedicin. Antallet af patienter i HHD og PD vil potentielt kunne øges, og patienternes tidsforbrug på sygehuset reduceres. Lavteknologisk apparatur i hjemmet kan kombineres med (eller kompenseres af) højteknologisk central støtte og ekspertise, uden at der er konflikt med det personlige fri råderum for brugeren. Ældre patienter vil efterhånden være vant til IT brugere, og dette forhold bør tænkes ind i fremtidens løsninger. Personlige biometriske data kan kombineres med hjemmeblodprøver og danne grundlag for en ny ambulant tilgang, hvor ikke alt overvåges. Tanken er en aflastning af det formaliserede regi, som medfører nedsat ressourceforbrug for både patient og dialysecenter.

Ny generation af dialyseudstyr

Der foregår udvikling af nyt teknisk dialyseudstyr, især på HD området. Bærbare dialyseapparater er under udvikling, men ligger nok lidt ud i fremtiden som reelt behandlingstilbud. Men basisteknologi, herunder nano-teknologiske tiltag, synes at være inden for rækkevidde og kan måske vise sig at give mulighed for udvikling og forskning også på dialyseområdet i næste årti. Hybridteknologi med anvendelse af coatede membraner med delvist bio-deriverede overflader kan vise sig at være et udviklingsområde. Den såkaldt bioartificielle nyre (dialysefilter beklædt med humane nyreceller) kan potentielt muliggøre erstatning af flere af nyrens naturlige nyrefunktioner.

Konklusion²¹⁻²⁵

Der er en rivende teknologisk udvikling i gang inden for de forskellige dialysemodaliteter og maskinelle behandlinger. Udviklingen fokuserer på at forbedre erstatningen for nyrefunktion, men også mod specifik rensning af blodet. Der er samtidig fokus på større fleksibilitet, mobilitet og medbestemmelse for patienten. Samarbejdet regionalt og på landsbasis mellem danske nefrologer vil bedre mulighederne for indflydelse og overordnet koordination og optimering med udnyttelse af forsknings og udviklingspotentialer.

Maksimal medicinsk uræmibehandling og palliation

Baggrund og status

Erfaring fra primært England og indtryk fra den kliniske hverdag samt i mindre omfang videnskabelig erfaring tyder på, at kronisk dialyse ikke skal påbegyndes uden grundig gennemgang og risikovurdering, specielt hos den skrøbelige patient, der nærmer sig livets afslutning. Maksimal medicinsk uræmibehandling (MMU) er udtryk for en aktiv konservativ strategi, der kan sidestilles med dialyse eller transplantation. En MMU strategi kan i visse tilfælde give mulighed for lige så lang overlevelse med færre invasive procedurer. Det kan senere vælges alligevel at starte dialyse, men hvis dette ikke sker, vil der blive behov for palliation med særlige tilbud til den uræmiske patient. På samme måde kan dialysepatienter pga. tiltagende comorbiditet vælge at ophøre med dialyse. Palliative tiltag er herefter nødvendige for at sikre en god og værdig livsafslutning.

Forventet udvikling

Den danske befolknings alder øges og nyrefunktionen aftager med alderen, så der forventes tiltagende behov for MMU og palliativ omsorg for uræmiske patienter.

Forslag til indsatsområder

- MMU er en ny behandlingsmodalitet indenfor nefrologien og forventes at give øget livskvalitet hos en udvalgt gruppe af kronisk uræmiske patienter. Der bør derfor etableres MMU/palliationsteams på de nefrologiske afdelinger sidestillet med dialyse og transplantationsfokusområderne.
- Intensivering af samarbejdet med kommunale tilbud, herunder udgående specialsygeplejersketilbud og telemedicinske muligheder.
- Systematisk uddannelse på forskelligt niveau af alle personalegrupper i MMU/palliativ omsorg for uræmiske patienter .

Konklusion²⁶⁻³⁰

Danske patienter med terminal kronisk nyresvigt bør gennemgå individuel rådgivning før påbegyndelse af dialyse/ophør med dialyse, idet MMU og specifik palliativ omsorg kan tilbydes.

Individuel behandling og pleje skal etableres i direkte samarbejde med kommunale tilbud som en integreret del af den landsdækkende indsats for palliation. En rapport om MMU og palliativ indsats i nefrologien findes på www.nephrology.dk.

Hereditære og kongenitte nyresygdomme

Indledning

Hereditære og kongenitte nyrelidelser udgør en i alle måder ganske heterogen gruppe sygdomme, som for nogles vedkommende kan påvises intrauterint, medens andre tilstande først manifesterer sig i voksenalderen. Der er tale om sygdomme med vidt forskellig ætiologi, forekomst, behandlingsmuligheder og prognose.

Dette afsnit vil omfatte følgende lidelser ³¹⁻⁴²:

- Ciliopatier (ex. autosomal dominant polycystisk nyresygdom)
- Atypisk hæmolytisk uræmisk syndrom (HUS)
- Metaboliske sygdomstilstande
- Forstyrrelser i regulering af vand og salt
- Arvelig nefrose
- Familiær hæmaturi (Mb. Alport m.fl.)
- Medfødte misdannelser

Ciliopatier

Ciliopatier er en række genetiske sygdomme, der medfører strukturelle eller funktionelle ændringer af cellernes centrale cilier.

En række ciliopatier medfører cystiske forandringer i nyrerne med den kliniske betydning, at der udvikles varierende grader af nyresvigt og øvrige komplikationer, der kan relateres til renal cystedannelse.

De senere års kortlægning af den genetiske baggrund for udvikling af ciliopatier samt øget forståelse af ciliernes udvikling og funktion har medført en betydelig øgning af interessen for og forståelse af ciliopatier med mulighed for specifikke behandlinger.

Autosomal dominant polycystisk nyresygdom (ADPKD) er den hyppigst forekommende ciliopati som samtidig er en af de hyppigst forekommende arvelige sygdomme med en prævalens på ca. 1:1000. Patienter med ADPKD udgør således 5-10% af den samlede population af patienter i renal erstatningsterapi.

Kortlægningen af den genetiske baggrund for ADPKD har medført en betydelig øgning af den videnskabelige interesse for og forståelse af ADPKD. Indsigt i de intracellulære signalveje forbundet med cysteudvikling ved ADPKD har givet håb om muligheden for med farmakologisk behandling at manipulere med cystedannelsesprocessen. Det er vist i dyremodeller med cystenyrresygdom at det er muligt med forskellige farmaka at afsvække cystedannelsen. Der pågår flere randomiserede, kontrollerede studier af ADPKD patienter, hvor det afprøves, om det er muligt at afsvække cystedannelsen. Tolvaptan synes lovende, men også enkle principper som øget væskeindtagelse og begrænsning af saltindtag vil kunne implementeres mere systematisk til gavn for ADPKD patienter.

Der er således et betydeligt forsknings og behandlingsmæssigt potentiale i ADPKD. Påvisning af en pålidelig metode til at afsvække cystedannelse vil potentielt give patienter med ADPKD en væsentlig forbedring af prognosen mht. diverse komplikationer til sygdommen, herunder udvikling af nyresvigt. Kortlægningen af den genetiske baggrund for ADPKD og nye terapeutiske muligheder vil uden tvivl øge behovet for genetisk rådgivning og screening for cystenyrer og i nogle tilfælde cerebrale vaskulære anomalier hos den relativt store population af patienter med ADPKD. Der må forventes et øget behov for yderligere samarbejde mellem nefrologiske, klinisk genetiske og pædiatriske afdelinger.

En række andre sjældnere ciliopatier er karakteriseret ved i varierende grad at være forbundet med renal cystedannelse og hermed renale komplikationer, herunder nyresvigt.

Atypisk HUS (hæmolytisk uræmisk syndrom)

Atypisk HUS beskrives traditionelt som HUS uden samtidig forekomst af diarré. Atypisk HUS tilhører overordnet syndromet thrombotisk mikroangiopati. Atypisk HUS er en sjælden men alvorligt forløbende sygdom.

De senere år har medført betydelig indsigt i både de genetiske forhold og patogenesen til atypisk HUS. Der er evidens for at patogenesen til atypisk HUS er forbundet med defekt regulering af komplement aktivering på renale endothelceller.

Der er hos patienter med atypisk HUS påvist mutationer i gener, der koder for flere faktorer i komplementkaskaden. Sygdommen i disse familier med atypisk HUS følger som hovedregel autosomal dominant arvegang, men med variabel penetrans, f.eks. afhængende af provokerende faktorer. Atypisk HUS kan debutere tidligt i livet og behandling af disse patienter vil foregå som et samarbejde mellem specialerne pædiatri, nefrologi og evt. hæmatologi. Der er i de senere år beskrevet kasuistiske gode resultater ved behandling af udvalgte patienter med atypisk HUS med kombineret lever- og nyretransplantation. Yderligere er der stigende evidens for at eculizumab er effektivt mod atypisk HUS, både ved debut og relaps samt forebyggende herimod ved transplantation.

Der er således i de senere år opnået betydelige fremskridt i både diagnostik og behandling af patienter med atypisk HUS og prognosen for denne alvorlige og vanskeligt behandlelige sygdom kan forhåbentlig bedres væsentligt.

Det forventes, at der gennem forskning i fremtiden vil være øget mulighed og behov for genetisk diagnostik ved debut af HUS og i familier hvor atypisk HUS forekommer.

Metaboliske sygdomstilstande

Fabrys sygdom er en X-bundet lysosomal aflejrings sygdom som klinisk manifesterer sig bl.a. ved proteinuri med progression til nyresvigt, neurologiske symptomer, abdominalsmerter, kardielle symptomer og hudmanifestationer.

Siden 2001 har det været muligt at behandle patienter med Fabrys sygdom med enzymsubstitution i form af enzymet alfasidase. Denne er forbundet med stabilisering af nyrefunktion, reduktion af venstre ventrikelmasse og forbedret livskvalitet. Det er

således forventeligt, at den renale og ikke mindst den ikke-renale prognose ved Fabrys sygdom vil forbedres væsentlig i de kommende år. På grund af sygdommens sjældenhed varetages forskning og udvikling på området i Danmark under ledelse af én tværfaglig enhed.

På grund af den forbedrede behandling af Fabrys sygdom må der forventes betydeligt øget aktivitet indenfor genetisk udredning og opsporing af patienter med Fabrys sygdom.

Cystinose er en autosomal recessiv sygdom karakteriseret ved akkumulering af aminosyren cystin i kroppens lysosomer. Klinisk manifesterer sygdommen sig ved en tidligt udviklet transportdefekt i proximale tubulus (Fanconi Syndrom) og senere udvikling af proteinuri og nyresvigt.

Der er evidens for at behandling med cysteamin bremser udviklingen af de renale og øvrige organmanifestationer, hvorfor tidlig diagnostik og opsporing af andre tilfælde blandt søskende er vigtig. Centre for sjældne sygdomme er koordinerende, idet tilfælde bør registreres.

Oxalose er en metabolisk sygdom som fører til øget endogen produktion af oxalat og øget udskillelse af oxalat i urinen. Primær hyperoxaluri type 1 (PH1) er den hyppigste og alvorligste form af oxalose. PH1 følger autosomal recessiv arvegang. Klinisk manifesterer PH1 sig ved reciderende tilfælde af nefrolitiasis og nefrokalcinose og senere udvikling af nyresvigt.

Centre for sjældne sygdomme er koordinerende, idet tilfælde bør registreres og progressionshæmmende strategier er mulige.

Forstyrrelser i regulering af vand og salt

Arvelig diabetes insipidus (DI) skyldes mutationer i AVP, AVPR2 eller AQP2 genet, der koder for hhv. det antidiuretiske hormon, den renale vasopressin V2 receptor, og vandkanalsproteinet AQP2. Dette kan medføre tilstande som 1) familiær neurogen DI (karakteriseret ved post-natal udvikling af svær hypoton polyuri, polydipsi og fuld effekt af substitution med AVP analogen desmopressin), samt 2) kongenit nefrogen DI. Denne form nedarves X-bundet recessivt. Behandlingen af nefrogen DI er utilstrækkelig, idet polyurien kun kan nedsættes med 30-50% med thiazid-diuretika (paradoks effekt), amilorid, og indomethacin. Gendiagnostik af mutationer i alle 3 relevante gener ved DI er mulig.

Bartter's syndrom (3 typer) er en arvelig renal tubulær sygdom karakteriseret ved hypokaliæmi, hypokloræmisk metabolisk alkalose, hyperreninæmi, hyperprostaglandinisme, normalt blodtryk, og øget renal udskillelse af vand, natrium, klorid, kalium, calcium, og prostaglandin E. En differentialdiagnose er Gitelman syndrom, der ofte debuterer i ung voksenalder med muskulo-skeletale symptomer. Behandlingen af især neonatal Bartter er en højt specialiseret opgave. Den øgede forståelse af de genetiske årsager vil givet få betydning for behandlingen på længere sigt.

Arvelig nefrose

Nefrotisk syndrom (NS) er en forholdsvis sjælden men potentielt alvorlig kronisk nyresygdom, der er kendetegnet ved svær proteinuri, hypoalbuminæmi og ødemer. Hos børn under 12-15 år ses hyppigst minimal change NS hvoraf 90 % er steroid følsomme og har god renal langtidsprognose. På trods af dette har ca. 50 % enten steroid dependens eller hyppige relaps som nødvendiggør supplerende immunosuppressiv behandling. Især inden for steroid resistent NS samt NS opstået indenfor 1. leveår er der de seneste år opnået betydelig indsigt i patogenesen. Man har påvist at 2/3 af patienter med steroid resistent NS i første leveår har velbeskrevne mutationer i visse gener og at tilstedeværelse af mutationer medfører resistens overfor behandlingen og risiko for fokal segmental glomerulosklerose (FSGS). Det har klinisk vigtige implikationer at påvise sådanne mutationer, idet man kan opnå vigtig viden om prognose og undgå langvarige behandlingsforsøg med immunosuppressiv medicin. Desuden vil risiko for recidiv i transplanterede nyrer i højere grad kunne estimeres. Man må forvente at den pågående forskningsindsats indenfor dette område vil medføre øget forståelse af patogenese og nye behandlingsmuligheder.

Familiær hæmaturi

I en række tilfælde er hæmaturi hos børn og voksne betinget af arvelige sygdomstilstande. Der kan nævnes Alports syndrom, benign familiær hæmaturi (synonymt med den nyere betegnelse tynd basalmembran nefropati) samt Epsteins syndrom og Fechtters syndrom.

Der er behov for forskning og systematisk opfølgning vedr. de tilstande der fører til familiær hæmaturi i samarbejde mellem pædiatri, urologi, patologi, klinisk genetik og nefrologi.

Medfødte misdannelser

Medfødte misdannelser i urinvejene manifesterer sig på en række måder: prænatal diagnose i forbindelse med føtal UL, udredning af dårlig trivsel i barnealderen, udredning i forbindelse med urinvejsinfektioner, udredning af nyreinsufficiens, hypertension eller stensygdom hos den voksne patient – eller som tilfældigt fund. Det nefrologiske speciale er involveret også i pædiatriske patienter, når medfødte misdannelser førende til obstruktiv nefropati medfører dialysebehov eller nyretransplantation. For alle patienter er – udover mulig kirurgisk intervention og/eller aflastning - regelmæssig kontrol af nyrefunktion og blodtryk essentiel. Ligeledes er medicinsk behandling af evt. acidose, salttab, stensygdom og infektioner af stor betydning.

Et tæt samarbejde både klinisk og forskningsmæssigt mellem relevante afdelinger er en forudsætning for en forbedret prognose for disse patienter.

Vision for nefrologien i Danmark

Ved intensiveret samarbejde mellem danske nefrologer og andre relevante specialer i et internationalt samspil vil det i de kommende år i langt højere grad blive muligt at forebygge udvikling og progression af CKD. Behandlinger vil kunne rettes mod årsager, og hvis terminal nyresvigt alligevel opstår, vælges renal erstatning eller maksimal medicinsk uræmibehandling/palliation efter individuelle behov hos patienten.

Nyretransplantation og dialyse vil være til rådighed med færre komplikationer og mindre besvær for patienter, og udgifterne vil blive minimeret. Sammen kan vi opnå dette ved at gøre forskning, udvikling og afdelingernes drift uadskillelige - det nefrologiske speciale vil blive endnu mere interessant til gavn for patienter og de der på grund af denne indsats forbliver raske.

Referencer og klaringsrapporter

1. Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int Suppl* 2013;3:1-150.
2. United States Renal Data System (USRDS). USRDS 2009 Annual Data Report, Volume One: Atlas of Chronic Kidney Disease in the United States 2009. National Institute of Health.
3. Levey AS, de Jong PE, Coresh J, El NM, Astor BC, Matsushita K, Gansevoort RT, Kasiske BL, Eckardt KU: The definition, classification, and prognosis of chronic kidney disease: a KDIGO Controversies Conference report: *Kidney Int* 2011;80:17-28.
4. Levey AS, Coresh J. Chronic kidney disease: *Lancet* 2012;379:165-80.
5. Hallan SI, Coresh J, Astor BC, Asberg A, Powe NR, Romundstad S, Hallan HA, Lydersen S, Holmen J: International comparison of the relationship of chronic kidney disease prevalence and ESRD risk: *J Am Soc Nephrol* 2006;17:2275-84.
6. Muntner P, He J, Astor BC, Folsom AR, Coresh J: Traditional and nontraditional risk factors predict coronary heart disease in chronic kidney disease: results from the atherosclerosis risk in communities study: *J Am Soc Nephrol* 2005;16:529-38.
7. Miyamoto T, Carrero JJ, Stenvinkel P: Inflammation as a risk factor and target for therapy in chronic kidney disease: *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2011; 20:662-8.
8. Shanahan CM, Crouthamel MH, Kapustin A, Giachelli CM: Arterial calcification in chronic kidney disease: key roles for calcium and phosphate: *Circ Res* 2011;109:697-711.
9. The National Collaborating Centre for Chronic Conditions (UK). Chronic Kidney Disease: National Clinical Guideline for Early Identification and Management in Adults in Primary and Secondary Care. 2008. London, Royal College of Physicians (UK).
10. Noble E, Johnson DW, Gray N, Hollett P, Hawley CM, Campbell SB, Mudge DW, Isbel NM: The impact of automated eGFR reporting and education on nephrology service referrals: *Nephrol Dial Transplant* 2008; 23:3845-50.
11. Petersen LJ, Birn H, Ladefoged SA, Randers E, Rehling M, Reinholdt B, and Rossing P. Metoder til vurdering af nyrefunktion og proteinuri. 2009. Dansk Nefrologisk Selskab.
12. Black C, Sharma P, Scotland G, McCullough K, McGurn D, Robertson L, Fluck N, MacLeod A, McNamee P, Prescott G, Smith C: Early referral strategies for management of people with markers of renal disease: a systematic review of the evidence of clinical effectiveness, cost-effectiveness and economic analysis: *Health Technol Assess* 2010;14:1-184.
13. Hoerger TJ, Wittenborn JS, Segel JE, Burrows NR, Imai K, Eggers P, Pavkov ME, Jordan R, Hailpern SM, Schoolwerth AC, Williams DE: A health policy model of CKD: 2. The cost-effectiveness of microalbuminuria screening: *Am J Kidney Dis* 2010;55:463-73.
14. Manns B, Hemmelgarn B, Tonelli M, Au F, Chiasson TC, Dong J, Klarenbach S: Population based screening for chronic kidney disease: cost effectiveness study: *BMJ* 2010;341:c5869. doi: 10.1136/bmj.c5869.

15. Jafar TH, Stark PC, Schmid CH, Landa M, Maschio G, de Jong PE, de ZD, Shahinfar S, Toto R, Levey AS: Progression of chronic kidney disease: the role of blood pressure control, proteinuria, and angiotensin-converting enzyme inhibition: a patient-level meta-analysis: *Ann Intern Med* 2003; 139:244-52.
16. Turner JM, Bauer C, Abramowitz MK, Melamed ML, Hostetter TH: Treatment of chronic kidney disease: *Kidney Int* 2012;81:351-62.
17. Lopez-Novoa JM, Martinez-Salgado C, Rodriguez-Pena AB, Lopez-Hernandez FJ: Common pathophysiological mechanisms of chronic kidney disease: therapeutic perspectives: *Pharmacol Ther* 2010;128:61-81.
18. van der Zee S, Baber U, Elmariah S, Winston J, Fuster V: Cardiovascular risk factors in patients with chronic kidney disease: *Nat Rev Cardio* 2009; 6:580-9.
19. Schiffrin EL, Lipman ML, Mann JF: Chronic kidney disease: effects on the cardiovascular system: *Circulation* 2007;116:85-97.
20. Bellomo R, Ronco C, Kellum JA, Mehta RL, Palevsky P: Acute renal failure - definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group. *Crit Care* 2004; 8: R204-R12.
21. [www.nephrology.dk/Dansk Nefrologisk Selskabs Landsregister](http://www.nephrology.dk/DanskNefrologiskSelskabsLandsregister): Årsrapport 2010.
22. Himmelfarb J, Ikizler TA. Hemodialysis. *N Engl J Med* 2010;363:1833-45.
23. The FHN Trial Group: In-Center Hemodialysis six times per Week versus Three Times per Week. *N Engl J Med* 2010;363:2287-300. Erratum in: *N Engl J Med* 2011;6:364:93.
24. Tyden G, Kumlien G, Fehrman I, Succesful ABO-incompatible kidney transplantations without splenectomy using antigen-specific immunoadsorption and rituximab. *Transplantation* 2003;76:730-1.
25. Gondouin B, Hutchison CA. High cut-off dialysis membranes: Current uses and future potential. *Adv Chronic Kidney Dis* 2011;18:180-7.
26. Tamura MK, Covinsky KE, Chertow GM, Yaffe K, Landefeld CS, McCulloch CE: Functional Status of Elderly Adults before and after Initiation of Dialysis. *N Engl J Med* 2009;361:1539-47.
27. Brunori G, Viola BF, Parrinello G, De Biase V, Como G, Franco V, Garibotto G, Zubani R, Cancarini GC: Efficacy and Safety of a Very-Low-Protein Diet When Postponing Dialysis in the Elderly: A Prospective Randomized Multicenter Controlled Study. *American Journal of Kidney Diseases* 2007;5:569-80
28. Cooper BA, Branley P, Bulfone L, Collins JF, Craig JC, Fraenkel MB, Harris A, Johnson DW, Kesselhut J, Li JJ, Luxton G, Pilmore A, Tiller DJ, Harris DC, Pollock CA. Ideal study: A Randomized, Controlled Trial of Early versus Late Initiation of Dialysis. *N Engl J Med* 2010;363:609-19.
29. Davison SN: End-of-Life Care Preferences and Needs: Perceptions of Patients with Chronic Kidney Disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010;5: 195–204.
30. Axelsson L, Randers I, Jacobsen SH, Klang B: Living with haemodialysis when nearing end of life. *Scan J caring Sciences* 2012;26:45-52.
31. Gascue C, Katsanis N, Badano JL. Cystic diseases of the kidney: Ciliary dysfunction and cystogenic mechanisms. *Pediatr Nephrol* 2011;26:1181–95.
32. Rozenfeld P, Neumann PM: Treatment of Fabry Disease: Current and Emerging Strategies. *Current Pharmaceutical Biotechnology*, Volume 12 2011;916-22.

33. Wilmer MJ, Schoeber JP, van den Heuvel LP, Levchenko EN. Cystinosis: Practical tools for diagnosis and treatment. *Pediatr Nephrol* 2011;26:205–15.
34. Harambat J, Fargue S, Bacchetta J, Acquaviva C, Cochat P: Primary Hyperoxaluria. *Int J Nephrol* 2011;86:4580.
35. Christensen JH, Rittig S: Familial neurohypophyseal diabetes insipidus--an update. *Semin Nephrol*. 2006;26:209-23.
36. Babey M, Kopp P, Robertson GL: Familial forms of diabetes insipidus: Clinical and molecular characteristics. *Nat Rev Endocrinol* 2011;7:701-14.
37. Naesens M, Steels P, Verberckmoes R, Vanrenterghem Y, Kuypers D. Bartter's and Gitelman's syndromes: From gene to clinic. *Nephron Physiol* 2004;96:65-78.
38. Zenker M, Machuca E, Antignac C: Genetics of nephrotic syndrome: New insights into molecules acting at the glomerular filtration barrier. *J Mol Med (Berl)* 2009;87:849-57.
39. Cosgrove D.: Glomerular pathology in Alport syndrome: A molecular perspective. *Pediatr Nephrol*. 2011;27:885-90.
40. Hicks J, Mierau G, Wartchow E, Eldin K: Renal diseases associated with hematuria in children and adolescents: A brief tutorial. *Ultrastruct Pathol* 2012;36:1-18.
41. www.paediatri.dk/vejledninger/documents/Haematuri-hos-boern-Klaringsrapport-20090822.pdf. Klaringsrapport 2009 om hæmaturi hos børn.
42. www.paediatri.dk/vejledninger/documents/Hydronefrose-Klaringsrapport-20060623.pdf. Klaringsrapport 2006 om hydronefrose og andre urologiske anomalier.