

Fremtidens udfordringer og spørgsmål drejer sig således om at sikre lige adgang til forebyggelse og udvikle tilbud, der er rettet mod særlig sårbare patienter, samt fortsat at implementere gældende evidens systematisk i kliniske retningslinjer, som indarbejdes i alle patientforløb. Der bør arbejdes med kompetenceudvikling, som specifikt tilpasses de enkelte faggruppers opgaver.

Forebyggelsen skal opfylde de samme krav som andre ydelser i sundhedsvæsenet og således fortsat underlægges kvalitetsudvikling og opfylde krav om dokumentation. I den danske model for kvalitetsvurdering i sundhedsvæsenet (23), som er udarbejdet af en projektgruppe under det Nationale Råd for Kvalitetsudvikling, indgår der således forslag til foreløbige standarder for forebyggelse og rehabilitering på linje med undersøgelse, behandling og pleje.

Som led i konkretiseringen af den danske model arbejdes der med at beskrive standarder for forebyggelse og rehabilitering. Dette arbejde er forankret i Netværk af forebyggende sygehuse.

Informationer om sygehusenes forebyggelsesaktiviteter bør være offentligt tilgængelige som del af sygehusenes kvalitetsdeklarationer eller hjemmesider på linje med informationer om andre tilbud til patienterne.

Patienterne kommer til sygehuset med tre spørgsmål: »Hvad fejler jeg?«, »Hvad kan I gøre?« og »Hvad kan jeg selv gøre?« Forebyggelsen er med til at give svar på spørgsmålet »Hvad kan jeg selv gøre?«. Ved at integrere forebyggelsen som en del af alle patientforløb vil sygehusene blive i stand til at imødekomme de sundhedsudfordringer og opgaver, som foreligger og samtidig honorere befolkningens ønsker om sammenhæng mellem information, professionel behandling og egenindsats.

Reprints: Anne Mette Fugleholm, Enhed for Kvalitet og Forskning, Frederiksborg Amts Sundhedsvæsen, Hillerød Sygehus, Helsevej 2, DK-3400 Hillerød.

Antaget den 31. oktober 2002.

H:S Bispebjerg Hospital, klinisk enhed for sygdomsforebyggelse.

Litteratur

1. På vej mod god klinisk praksis for forebyggelsessamtaler. Modelhospital for det forebyggende sundhedsarbejde. København: Bispebjerg Hospital, 1997.
2. Rasmussen SR. De samfundsøkonomiske omkostninger ved tobaksrygning. Århus: Aarhus Universitet, 1998.
3. De samfundsøkonomiske konsekvenser af alkoholforbrug. København: Sundhedsministeriet, 1999:10.
4. Jensen JK. Tobaksrygning og hospitalsindlæggelse på medicinsk afdeling på et centralsygehus. Ugeskr Læger 1999;161:6779-81.
5. National Kræftplan. København: Sundhedsstyrelsen, 2000.
6. Nielsen PE, Døssing M. Helbredsfordele ved rygeophør. København: Tobakskaderådet, 1996.
7. Møller A, Villebro N, Pedersen T, Tønnesen H. Effect of preoperative smoking intervention on postoperative complications. Lancet 2002;359:114-7.
8. Sundhedsstyrelsen. Rygning & alkohol og operationer. Forebyggelse og sundhedsfremme 2001/20. København: Sundhedsstyrelsen, 2001.
9. Tønnesen H, Rosenberg J, Nielsen HJ, Rasmussen V, Hauge C, Pedersen IK et al. Effect of preoperative abstinence on poor postoperative outcome in alcoholic misusers. BMJ 1999;318:1311-6.
10. Herlitz J, Karlson BW, Sjolín M, Lindqvist J, Karlsson T, Caidahl K. Five-year mortality in patients with acute chest pain in relation to smoking habits. Clin Cardiol 2000;23:84-90.
11. Evangelista LS, Doering LV, Dracup K. Usefulness of a history of tobacco and alcohol use in predicting multiple heart failure readmissions among veterans. Am J Cardiol 2000;86:1339-42.
12. Mainar AS, Artieda RN. The evaluation of hospital readmissions in internal medicine service. Med Clin 1993;101:732-5.
13. Kondrup J, Ovesen LF. Ernæring på sygehuse. Ugeskr Læger 1997;159:3755-60.
14. Heitmann BL, Hansen GL. Klinisk håndbog i forebyggelse på sygehuse. Kap. 6: Ernæring. København: Munksgaard 2001:107-25.
15. Beier-Holgersen R, Boesby S. Influence of postoperative enteral nutrition on postsurgical infection. Gut 1996;39:833-5.
16. Sundhedsstyrelsen. Fysisk aktivitet og sundhed. En litteraturgenmængning. Forebyggelse og sundhedsfremme. København: Sundhedsstyrelsen, 2001.
17. O'Connor GT, Buring JE, Yusuf S, Goldhaber SZ, Olmstead EM, Paffenbarger RSJ et al. An overview of randomised trials of rehabilitation with exercise after myocardial infarction. Circulation 1989;80:234-44.
18. Wilmore DW, Kehlet H. Management of patients in fast track surgery. BMJ 2001;322:473-6.
19. Patienters vurdering af landets sygehuse. Spørgeskemaundersøgelse blandt 34000 patienter. København: Enheden for brugerundersøgelser, Københavns Amt, 2001.
20. Forebyggelse på danske sygehuse. En kortlægning. København: Netværk af forebyggende sygehuse og Klinisk Enhed for Sygdomsforebyggelse, 2001.
21. Willaing I, Iversen L, Jørgensen T. Hvad betyder individuelle rygevaner for personalets viden, holdning, og rådgivningspraksis relateret til rygning. Ugeskr Læger 2001;32:4180-1.
22. Lancaster T, Silagy C, Fowler G, Spiers I. Training health professionals in smoking cessation (Cochrane Review). I: The Cochrane Library, Issue 4, 1999. Oxford: Update Software.
23. Sundhedsstyrelsen. En national model for kvalitetsvurdering, del A og B. København: Sundhedsstyrelsen, 2001.

Gitelmans syndrom

En overset sygdom med kronisk hypomagnesiæmi og hypokaliæmi hos voksne

OVERSIGTSARTIKEL

Klavs Würzler Hansen & Leif Mosekilde

Resumé

Gitelmans syndrom er en autosomal, recessiv arvelig tilstand, der skyldes inaktiverende mutationer i det gen, der koder for den thiazidfølsomme NaCl-kotransportør i de di-

stale tubuli. De biokemiske abnormiteter simulerer derfor kronisk thiazidbehandling: hypokaliæmi, metabolisk alkalose, hypomagnesiæmi, hypokalkuri og relativt lavt blodtryk. Gitelmans syndrom blev i mange år forvekslet med Bartters syndrom, indtil det patofysiologiske og genetiske grundlag blev klarlagt i 1996. Ved Bartters syndrom, der omfatter transportdefekter i det tykke ascenderende ben i Henles slynge, er der ikke obligatorisk hypomagnesiæmi,

og calciumudskillelsen i urinen er normal eller høj. Bartters syndrom diagnosticeres neonatalt eller i den tidlige barnealder og er ofte ledsaget af væksthæmning og nefrokalcinose. Gitelmans syndrom diagnosticeres derimod senere i livet ofte pga. tilfældigt fundet hypokaliæmi eller hypomagnesiæmi. Gitelmans syndrom er en fredelig og ofte symptomløs sygdom. Muskulær træthed kan ses og under specielle omstændigheder tillige muskelkramper. Behandlingen er magnesium- og kaliumtilskud samt evt. kaliumbesparende diuretika, hvorimod NSAID-præparater ikke har effekt.

Det har i mange år undret, at det kliniske billede af Bartters syndrom (BS) spændte fra en svær sygdom med antenatal (hydramnion) over neonatal debut med præmaturitet, væksthæmning og nefrokalcinose til et fredeligt forløb hvor diagnosen først blev erkendt senere i livet oftest pga. et tilfældigt fund af hypokaliæmi (1). Allerede fire år efter beskrivelsen af BS i 1962 (2) blev en variant udskilt af *Gitelman et al* (3). Erkendelsen af, at der er tale om to patofysiologisk og genetisk helt forskellige lidelser, om end med en vis fænotypisk lighed, har været længe undervejs og har bidraget til megen forvirring. Mange artikler, der omhandler »Bartters syndrom« må i virkeligheden antages at beskrive tilfælde af, hvad vi nu kender som Gitelmans syndrom (GS) (4).

Karakteristisk for begge lidelser er hypokaliæmi, metabolisk alkalose, renalt salt- og vandtab, sekundær hyperaldosteronisme, normalt eller lavt blodtryk samt af og til nedsat muskelkraft (1). Ved BS ses en kraftigt øget renal prostaglandinsyntese, en renal koncentreringsdefekt (ledsaget af polyuri og polydipsi) samt oftest hyperkalkuri. Dette ses ikke ved GS, hvor der i stedet findes hypomagnesiæmi, hypokalkuri samt tetaniepisoder under særlige omstændigheder.

I 1996 blev den patofysiologiske og genetiske baggrund for de to syndromer fastslået. Ved BS er der tale om defekter i én af følgende transportsystemer for elektrolytter i Henles slynges tykke ascenderende ben (5-7):

BS type I: Luminal loopdiuretikafølsom natrium-kalium-2-klorid-kotransportør (NKCC2).

BS type II: Luminal kaliumkanal (Rat outer medulla K kanal = ROMK).

BS type III: Basal kloridkanal (ClC-Kb).

På basis af det kliniske billede inddeles BS i neonatal BS (alle tre typer) og klassisk BS (type III), hvor diagnosen typisk stilles i den tidlige barnealder.

GS er karakteriseret ved en defekt thiazid-diuretika-følsom NaCl-kotransportør (NCCT) i de distale tubuli (8). Tilstanden erkendes oftest først i ungdommen eller hos voksne. Af denne grund er der formentlig en meget stor del af de patienter, der har fået diagnosticeret »BS« ret sent i livet, der i virkeligheden har GS (9). Denne nyherhvede viden har givet anledning til flere oversigtsartikler (10-13).

Genetik

GS-syndrom er en autosomt recessivt arvelig sygdom (8). Det involverede gen (SLC12A3) er lokaliseret til kromosom

16q3 og indeholder 26 exoner. Genet har Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM)-nummer 600968 og 263800 (14). Der er beskrevet omkring 80 funktionstabende mutationer, hvis ekspresion i de undersøgte tilfælde (n = 8) førte til en produktion af et protein, der ikke blev normalt glykosyleret og derfor nedbrudt før indbygning i plasmamembranen (15). Patienterne er enten homozygote eller hyppigere *compound*-heterozygote dvs. forskellige mutationer på hver sin allel (10). Prævalensen af GS i Göteborg anslås til 19 per million svarende til en heterozygotfrekvens på ca. 0,9 % (4, 16). Det har været overvejet om bærertilstanden beskytter mod essentiel hypertension og kan prædisponere for diuretikainduceret hypokaliæmi, samt hvorvidt evt. mutationer med øget aktivitet kan være årsag til hypertension (8, 16).

Patogenese

Ved ikkefungerende thiazidfølsomt NaCl-kotransportsystem i distale tubuli findes en række abnormiteter, der simulerer kronisk thiazidbehandling (10-12):

1) Nedsat reabsorption af NaCl i de distale tubuli og dermed øget tilbud af NaCl til samlerørene, hvilket i dette segment bevirker en øget udveksling af luminalt Na⁺ med K⁺ og H⁺ med ledsagende hypokaliæmi og metabolisk alkalose. Sekundær hyperaldosteronisme pga. salt- og vandtab og ekstracellulær volumenkontraktion forstærker denne proces.

2) Øget Ca⁺⁺-reabsorption i distale tubuli og dermed hypokalkuri. Dette skyldes nedsat intracellulær Cl⁻-koncentration, hvilket bevirker hyperpolarisering af cellen (17) og ledsagende øget indflux af Ca⁺⁺ via en apikal Ca⁺⁺-kanal. Endvidere stimulerer såvel nedsat intracellulær Na⁺-koncentration som hyperpolariseringen den basolaterale Na⁺/Ca⁺⁺-udveksling.

3) Øget Mg⁺⁺-udskillelse i urinen, hvilket ikke er velforklaret. Muligvis skyldes det nedsat reabsorption grundet hypokaliæmi (11), alternativt en øget paracellær passage af Mg⁺⁺ i retning mod lumen, drevet af en lumennegativ trans-epitelial spændingsforskel (17). En sådan transport er betinget af tilstedeværelse af et *tight junction*-protein paracellin-1 i de distale tubuli (17, 18).

Mg⁺⁺ er en kofaktor for pyrofosfataser og kan binde pyrofosfatanionen. Muligvis forklarer hypomagnesiæmi kondrokalcinose ved GS, fordi pyrofosfatkoncentrationen øges, og calciumpyrofosfatdihydratkrystaller udfældes (19).

Klinisk og paraklinisk billede

GS er ofte en asymptomatisk sygdom og har et fredeligt forløb (4, 10). Hos nogle patienter er der anfald med muskelkrampe fx i form af karpopedalspasmer ofte i forbindelse med feber, diarré, opkastning eller fysisk anstrengelse. Desuden ses muskelsvækkelse og træthed, der kan vanskeliggøre selv hverdagsaktiviteter. Et enkeltstående tilfælde af hypokaliæmisk betinget rbdomyolyse og nyresvigt er beskrevet (20). Modsat BS er der ikke polyuri eller polydipsi. Der kan ses artralgi pga. kondrokalcinose (19) samt skleroroidale kalkaflejringer (21).

GS bør overvejes ved (ofte tilfældigt fundet) kronisk hypokaliæmi, hypomagnesiæmi og lavt normal blodtryk. Øv-

Tabel 1. Karakteristiske forskelle og ligheder mellem Bartters og Gitelmans syndromer.

	Klassisk Bartters syndrom	Gitelmans syndrom
Lokalisation af defekt elektrolyttransport i nyretubulus	basal kloridkanal i Henles slynges tykke ascenderende ben	apikal thiazidfølsom Na-Cl-cotransportør i distale tubuli
Typisk diagnosetidspunkt	Børn (< 6 år)	skolealder, unge eller voksne
Væksthæmning	Hyppigt	nej (meget sjældent)
Polyuri/polydipsi	Ja	nej
Muskelsvækkelse	Kan ses	kan ses
Muskelkramper	Nej	kan ses
Kondrokalcinose	Nej	kan ses
P-1,25 dihydroxy vitamin D	Høj	normal
Urinprostoglandinudskillelse	Høj	normal
Urincalciumudskillelse	Normal (høj)	lav
P-magnesium	Normal (lav hos ca. 20 %)	lav
P-kalium	Lav	lav
Sekundær hyperaldosteronisme	Ja	ja, i beskedent omfang
Blodtryk	Lavt eller normalt	lavt eller normalt

rige karakteristika er markant hypokalkuri, metabolisk alkalose og aktivering af renin-angiotensin-aldosteron-systemet. Den sekundære hyperaldosteronisme er dog beskedent. En magnesiumretentionstest er ikke informativ, da den kan vise normal eller nedsat retention trods magnesiummangel pga. den tubulære reabsorptionsdefekt. Plasma-calcium og 1,25-dihydroxy-vitamin D er normal. PTH er lavt normalt, dog afslører relationen til P-calciumion en relativ hypoparathyroidisme formentlig betinget af hypomagnesiæmi (22, 23). Knoglemineralindholdet er let øget (24). Formentlig har patienter med GS en øget risiko for neurotoksitet ved behandling med farmaka som ciclosporin, der i sig selv kan inducere hypomagnesiæmi pga. tubulusskade (25). De vigtigste forskelle mellem GS og klassisk BC er skitseret i **Tabel 1**. Der er rapporteret om en vis lighed mellem fænotyperne (26-28), fx genetisk verificeret Bartter type III-defekt hos små børn, der desuden opfylder nogle af de kliniske karakteristika for Gitelmans syndrom (29).

Diagnose

GS er en eksklusionsdiagnose, der er sandsynliggjort, såfremt der hos en normotensiv person i skolealderen eller senere foruden kronisk hypokaliæmi og metabolisk alkalose også findes hypokalkuri og hypomagnesiæmi (< 0,65 mmol/l) (29, 30). I et materiale af 118 genetisk verificerede patienter med GS var S-kalium (gennemsnit ± SD) 2,6 l ± 0,4 mmol/l og S-magnesium 0,49 ± 0,12 mmol/l (30). Blodtrykket er lavt normalt, 83% havde et diastolisk blodtryk under 50%’s percentilen for alderen (30). De hyppigste årsager til »uforklarlig« hypokaliæmi hos normotensive voksne er spiseforstyrrelser (opkastninger), diuretikamisbrug og GS (31). Diuretikamisbrug er den vanskeligste differentialdiagnose til GS. Urinkloridkoncentrationen er meget lav ved opkastninger (mindre end 15 mmol/l) og højere ved pågående diuretikamisbrug, BS eller GS. Såfremt diuretikamisbrug er intermitterende, kan urinklorid veksle mellem høje og lave værdier, det sidste lige efter en misbrugsperiode (31). Ved diaré forårsaget af laxantiamisbrug og villøse colonadenomer kan der også ses lav urinklorid og metabolisk alkalose. Tilstedeværelsen af metabolisk alkalose, normotension og vurdering af urinkloridkoncentrationen er således

afgørende for de diagnostiske overvejelser (**Fig. 1**). Relevante undersøgelser er beskrevet i **Fig. 2**. Vitamin D-mangel som årsag til hypokalkuri udelukkes ved fund af normal plasma 25-hydroxy-vitamin D. Der eksisterer flere andre sjældne, arvelige lidelser med renalt betinget hypomagnesiæmi, hvor der dog ikke er hypokaliæmi eller metabolisk alkalose, bl.a. »familier hypomagnesiæmi med hyperkalkuri og nefrokalcinose«, der medfører nyreinsufficiens (13, 18).

I praksis adskilles BS og GS ved påvisning af lav urincalciumudskillelse ved GS. Der eksisterer ikke nogen etableret afskæringsgrænse for hypokalkuri. Der er ved tidligere definitioner af GS anvendt en urincalcium/creatininratio (molære koncentrationer) mindre end 0,2 (29), mindre end 0,1 (23, 27, 32) eller en døgnurincalciumudskillelse på mindre end 0,05 mmol/kg (27). Vi foreslår en definition, der som ved familier hypokalkurisk hyperkalkæmi, kræver en calcium-creatinin-clearance-ratio mindre end 0,01 (34). Denne ratio beregnes som: døgnurincalcium (mmol) × P-creatinin (mmol/l) divideret med P-total calcium (mmol/l) × døgnurincreatinin (mmol). En præcis diagnose kræver mutationsdiagnostik, der kan formidles via John F. Kennedy Institutet (personlig meddelelse). Pris 617 Euro, svartid 6-12 måneder.

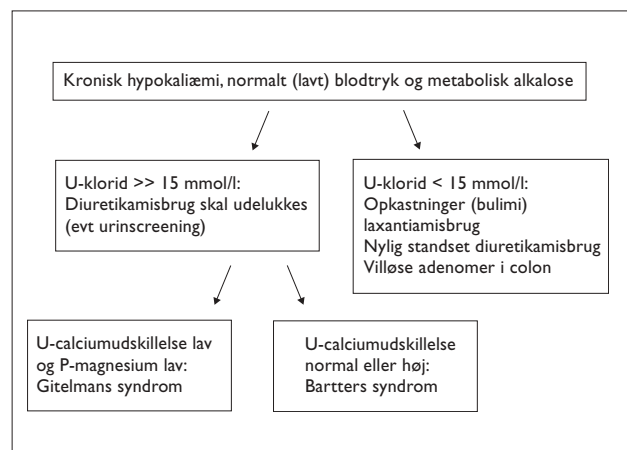


Fig. 1. Diagnostisk algoritme ved kronisk hypokaliæmi, normotension og metabolisk alkalose.

Anamnese

Familiære tilfælde af vedvarende hypokaliæmi (og/eller hypomagnesiæmi)?

Nuværende eller tidligere spiseforstyrrelser?

Alder hvor hypokaliæmi (eller hypomagnesiæmi) først blev påvist

Symptomer på polyuri/polydipsi?

Diaré?

Episoder med muskelkrampe/svækkelse?

Ledsymptomer?

Omhyggelig medicinanamnese (diuretika, laxantia)

Evt. vækstkurve

Undersøgelser

Blodtryk, højde, vægt

P-natrium, P-kalium, P-creatinin, P-carbamid, P-totalcalcium, P-calciumion, P-fosfat,

P-magnesium, P-25-hydroxy-vitamin D, P-1,25-dihydroxyvitamin D, P-PTH, P-renin,- aldosteron, blodsukker

Arteriesyrebasestatus, urin pH

Døgnurinudskillelse af calcium, clorid og creatinin

Evt. gentagne urinscreeninger for diuretika, røntgen af hændled og knæ og renal UL-undersøgelse.

Fig. 2. Forslag til udredning af patienter med formodet Gitelmanns eller Bartters syndrom.

Behandling

GS behandles primært med magnesiumtilskud, der dog ikke kan normalisere P-magnesium eller ophæve hypokaliæmien (32). Magnesiumtilskud øger P-calcium (32) og kan mindske symptomerne ved kondrokalcinose (19). Der kan anvendes Magnesia (MgO₂, 500 mg = 12,4 mmol magnesium) eller Mablet (MgO₂/MgOH₂, 360 mg = 15 mmol magnesium). Døgn dosis er 25-45 mmol. Behandlingen kan vanskeliggøres eller umuliggøres af diaré. Desuden behandles med kaliumtilskud og ofte kaliumbesparende diuretika, sidstnævnte har tillige en magnesiumretinerende effekt hvorved P-magnesium stiger med ca. 20% (33). Der er i et enkelt studium anvendt ganske høje doser spironolacton (op til 200-300 mg) (33). NSAID har ikke nogen effekt ved GS (i modsætning til ved BS). Der har dog været én rapport om effekt af NSAID ved meget tidlig debut af Gitelmann-lignende syndrom (26), men tilfældene har ikke været genetisk verificeret, og der kan være tale om en Bartter type III-defekt (26). En særlig variant af GS hos børn med *empty sella turcica* og dokumenteret væksthormonmangel har været behandlet med substitution (35).

Summary

**Klavs Würgler Hansen & Leif Mosekilde:
Gitelmann's syndrome: An ignored disease with
chronic hypomagnesemia and hypokalemia in adults.**

Ugeskr Læger 2003;165:1123-7.

Gitelmanns syndrome represents the clinical manifestations of inactivating mutations in the gene encoding for the thiazide sensitive sodium chloride cotransporter in the distal convoluted tubule. Thus, the biochemical characteristics resemble those seen with thiazide diuretics: hypokalemia, hy-

pomagnesemia, hypocalcuria, metabolic alkalosis and blood pressure in the low normal range. Until the genetic background was clarified in 1996, Gitelmann's syndrome was often mistaken for Bartter's syndrome, which is now attributed to defects in the ion transportation system in the thick ascending limb of Henle's loop. In Bartter's syndrome, hypomagnesemia is not a constant finding and urinary calcium excretion is normal or high. Bartter's syndrome is often diagnosed neonatally and followed by growth retardation and nephrocalcinosis. Gitelmann's syndrome is typically diagnosed accidentally (hypokalemia) in adolescents or adults and the course is benign. If present, the most prominent symptoms are muscular fatigue or occasional tetany. Treatment includes magnesium and potassium supplements and potassium saving diuretics.

Reprints not available. Correspondence to: Klavs Würgler Hansen, Medicinsk Endokrinologisk Afdeling C, Århus Amtssygehus, Århus Universitetshospital, DK-8000 Århus C.

Antaget den 5. august 2002.

Århus Universitetshospital, Århus Amtssygehus, Medicinsk Endokrinologisk Afdeling C.

Litteratur

1. Brix TH, Djurhuus MS, Klitgaard NAH. Bartters syndrom. Ugeskr Læger 1996; 158: 5277-80.
2. Bartter FC, Pronove P, Gill JRJ, Macardle RC. Hyperplasia of the juxtaglomerular complex with hypokalemia and hypokalemic alkalosis. Am J Med 1962; 33: 811-28.
3. Gitelmann HJ, Graham JB, Welt LG. A new familial disorder characterized by hypokalemia and hypomagnesemia. Trans Assoc Am Phys 1966; 79: 221-35.
4. Rudin A. Bartter's syndrome: a review of 28 patients followed for 10 years. Acta Med Scand 1988; 224: 165-71.
5. Simon DB, Karet FE, Hamden JM, Dipietro A, Sanja SA, Lifton RP. Bartter's syndrome, hypokalemic alkalosis with hypercalciuria, is caused by mutations in the Na-K-Cl-cotransporter NKCC2. Nat Genet 1996; 13: 183-8.
6. Simon DB, Karet FE, Rodriguez-Soriano J, Hamdan JH, Dipietro A, Trachtman H et al. Genetic heterogeneity of Bartter's syndrome revealed by mutations in the channel, ROMK. Nat Genet 1996; 14: 152-6.
7. Simon DB, Bindra RS, Mansfield TA, Nelson-William C, Menudonca E, Stone R et al. Mutations in the chloride channel gene, CLCNKB, cause Bartter's syndrome type III. Nat Genet 1997; 17: 171-8.
8. Simon DB, Nelson Williams C, Bia MJ, Ellison D, Karet FE, Molina AM et al. Gitelmann's variant of Bartter's syndrome; inherited hypokalemia is caused by mutations in the thiazide sensitive Na-Cl cotransporter. Nat Genet 1996; 13: 183-8.
9. Gladziwa U, Schwarz R, Gitter AH, Bijman J, Seyberth H, Beck F et al. Chronic hypokalemia of adults: Gitelmann's syndrome is frequent but classical Bartter's syndrome is rare. Nephrol Dial Transplant 1995; 10: 1607-13.
10. Kurtz I. Molecular pathogenesis of Bartter's and Gitelmann's syndromes. Kidney Int 1998; 54: 1396-410.
11. Scheinman SJ, Guay-Woodford LM, Thakker RV, Warnock DG. Genetic disorders of renal electrolyte transport. N Engl J Med 1999; 340: 1177-87.
12. Schurman SJ, Shoemaker LR. Bartter and Gitelmann syndromes. Adv Pediatr 2000; 47: 223-48.
13. Cole DE, Quamme GA. Inherited disorders of renal magnesium handling. J Am Soc Nephrol 2000; 11: 1937-47.
14. www.ncbi.nlm.nih.gov/Omim
15. Kunchaparty S, Palco M, Berkman J, Velázquez H, Desir GV, Bernstein P et al. Defective processing and expression of thiazide-sensitive Na-Cl cotransporter as a cause of Gitelmann's syndrome. Am J Physiol 1999; 277: F643-9.
16. Melander O, Orho-Melander M, Bengtsson K, Lindblad U, Råstam L, Groop L et al. Genetic variants of thiazide-sensitive NaCl-cotransporter in Gitelmann's syndrome and primary hypertension. Hypertens 2000; 36: 389-94.
17. Ellison DH. Divalent cation transport by the distal nephron: insights from

- Bartter's and Gitelman's syndromes. *Am J Physiol Renal Physiol* 2000; 279: F616-26.
18. Simon DB, Lu Y, Choate KA, Velazquez H, Al-Sabban E, Praga M et al. Paracellin-1, a renal tight junction protein required for paracellular Mg²⁺ reabsorption. *Science* 1999; 285: 103-6.
 19. Calò L, Punzi L, Semplicini A. Hypomagnesemia and chondrocalcinosis: review of the pathogenetic mechanisms. *Am J Nephrol* 2000; 5: 347-50.
 20. Nishihara G, Higashi H, Matsuo S, Yasunaga C, Sakemi T, Nakamoto M. Acute renal failure due to hypokalemic rhabdomyolysis in Gitelman's syndrome. *Clinical Nephrology* 1998; 50: 330-2.
 21. Vezzoli G, Soldati L, Jansen A, Pierro L. Choroidal calcifications in patients with Gitelman's syndrome. *Am J Kidney Dis* 2000; 36: 855-8.
 22. Colussi G, Macaluso M, Brunati C, Minetti L. Calcium metabolism and calcitropic hormone levels in Gitelman's syndrome. *Miner Electrolyte Metab* 1994; 20: 294-301.
 23. Bianchetti MG, Bettinelli A, Casez JP, Basilico E, Metta MG, Spicher I et al. Evidence for disturbed regulation of calcitropic hormone metabolism in Gitelman syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80: 224-8.
 24. Cruz D, Simon D, Lifton R. An inactivating mutation in the thiazide-sensitive NaCl co-transporter is associated with high bone density in humans [abstract]. *J Bone Min Res* 1999; 14: S190.
 25. Al-Rasheed AK, Blaser SI, Minassian BA, Benson L, Weiss SK. Cyclosporine A neurotoxicity in a patient with idiopathic renal magnesium wasting. *Pediatr Neurol* 2000; 23: 353-6.
 26. Liaw LCT, Banerjee K, Coulthard MG. Dose related growth response to indomethacin in Gitelman syndrome. *Arch Dis Child* 1999; 81: 508-10.
 27. Jeck N, Konrad M, Peters M, Weber S, Bonzel KE, Seyberth HW. Mutations in the chloride channel gene, CLCNKB, leading to a mixed Bartter-Gitelman phenotype. *Pediatric Research* 2000; 48: 754-8.
 28. Konrad M, Vollmer M, Lemmink HH, van Den Heuvel LPWJ, Jeck N, Vargas-Poussou R et al. Mutations in the chloride channel gene CLCNKB as a cause of classic Bartter syndrome. *J Am Soc Nephrol* 2000; 11: 1449-59.
 29. Bettinelli A, Bianchetti MG, Girardin E, Caringella A, Cecconi M, Appiani AC et al. Use of calcium excretion values to distinguish two forms of primary renal tubular hypokalemic alkalosis: Bartter and Gitelman syndromes. *J Pediatr* 1992; 120: 38-43.
 30. Simon DB, Cruz DN, Lu Y, Lifton RP. Genotype-phenotype correlation of NCCT mutations and Gitelman's syndrome [abstract]. *J Am Soc Nephrol* 1998; 9: 111A.
 31. Reinmann D, Gross P. Chronic diagnosis-resistant hypokalemia. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14: 2957-61.
 32. Bettinelli A, Basilico E, Metta MG, Borella P, Jaeger P, Bianchetti MG. Magnesium supplementation in Gitelman syndrome. *Pediatr Nephrol* 1999; 13: 311-4.
 33. Colussi G, Rombolá G, De Ferrari ME, Macaluso M, Minetti L. Correction of hypokalemia with antialdosterone therapy in Gitelman's syndrome. *Am J Nephrol* 1994; 14: 127-35.
 34. Hunter H. Familial benign (hypocalciuric) hypercalcemia, a troublesome mimic of mild primary hyperparathyroidism. *Endocrin Metab Clin North America* 1989; 18: 723-40.
 35. Bettinelli A, Rusconi R, Ciarmatori S, Righini V, Zammarchi E, Donati MA et al. Gitelman's disease associated with growth hormone deficiency, disturbances in vasopressin secretion and empty sella; a new hereditary renal tubular-pituitary syndrome? *Pediatr Res* 1999; 46: 232-8.

Farmakologisk behandling eller endoskopisk skleroterapi som primær intervention ved variceblødning hos cirrosepatienter?

EVIDENSBASERET MEDICIN

Henning Grønnebæk, Jens F. Dahlerup & Hendrik Vilstrup

Blødning fra esophagus- eller fundusvaricer er den alvorligste komplikation til portal hypertension hos cirrosepatienter. Cirka halvdelen af cirrosepatienterne har varicer ved cirrosediagnosen og risikoen for med tiden at bløde fra varicer er 50-80% med en mortalitet på 20-30% pr. blødningsepisode. Risikoen for reblødning inden for seks uger er ca. 40% og inden for et år 50-70%, hver gang med en mortalitet på 20-30%. Øvre gastrointestinal blødning hos cirrosepatienter kommer oftest fra esophagusvaricer (60-70%), portal hypertensiv gastropati (20%), fundusvaricer (5%) samt fra ulcus eller øsofagitis (10-20%). Mulighederne for akut behandling af klinisk betydende variceblødning defineret ved transfusionsbehov på >2 portioner blod <24 timer efter indlæggelsen samt systolisk blodtryk på <100 eller fald >20 mmHg, og/eller puls >100/min (1) omfatter foruden blodtransfusion farmakologisk behandling, endoskopisk behandling (skleroterapi eller påsætning af elastikker [banding]), ballontamponade og i visse tilfælde transjugulær intrahepatisk portosystemisk shunt (TIPS).

Endoskopisk skleroterapi har været anbefalet som den primære behandling, da det er meddelt, at en erfaren endoskopør kan stoppe blødningen hos op til 90%. Der er dog

også rapporteret om svære bivirkninger hos op til 20% og en mortalitet på 2% (2). Farmakologisk behandling (somatostatinsomatostatinanaloger og vasopressin/vasopressinanaloger, evt. kombineret med nitroglycerin) som primærbehandling har ligeledes vist dokumenterbar effekt (3-5). Det er derfor i en række studier undersøgt, om der er forskel på effekten af disse to behandlinger, og der er for nylig foretaget en Cochrane-analyse (6).

Cochrane-analysens resultater

Cochrane-analysen omfattede randomiserede, klinisk kontrollerede studier vedr. effekt af endoskopisk skleroterapi versus farmakologisk behandling i form af vasopressin ± nitroglycerin (et studie), Glypressin (terlipressin) (et studie), somatostatin (fire studier) og Octreotid (sandostatin) (seks studier) uanset dosis, varighed eller administrationsmåde.

Syv af studierne i Cochrane-analysen blev bedømt til at være af generel god kvalitet, to af intermedier kvalitet og to alene publiceret som abstracts. I alt 27 studier blev vurderet og 15 udelukket, størsteparten på grund af manglende sammenligning mellem skleroterapi og farmakologisk behandling eller inklusion af ikkecirrotiske patienter. I analysen blev de forskellige farmakologiske behandlinger slået sammen. De primære effektmål samt risikodifferencer for farmakologisk behandling versus endoskopisk skleroterapi-behandling er angivet i **Tabel 1**.