

# Nefrologisk Forum

Årgang 15, nr 2

Oktober 2009

St. Olavs Hospital, Trondheim



# –En medspiller til pasienter med nyresvikt



 **Renagel**<sup>®</sup>  
(sevelamer)

## Renagel<sup>®</sup> er kalsium- og metallfri og akkumulerer ikke i kroppen<sup>1</sup>

### RENAGEL<sup>®</sup> (SEVELAMER), FILMDRASJERTE TABLETTER 800 MG

**INDIKASJONER.** Renagel er indikert for kontroll av hyperfosfatemi hos voksne pasienter som får hemodialyse eller peritoneal dialyse. Renagel bør brukes som en av flere andre behandlingsmetoder som kan omfatte kalsiumtilskudd, 1,25 – dihydrokscy Vitamin D3 eller en av dets analoger, for å kontrollere utviklingen av bensykdommer forårsaket av sviktende nyrefunksjon.

**DOSERING.** Barn. Legemidlets sikkerhet og effekt er ikke blitt etablert hos pasienter under 18 år.

Voksne og eldre (> 65 år). For pasienter som ikke behandles med fosfatbindemidler avgjøres doseringen individuelt på grunnlag av serumfosfatkonsentrasjon som angitt i tabellen:

Serumfosfatnivåer hos pasienter som ikke behandles med fosfatbindemidler	Startdose med Renagel 800 mg tabletter
1,76 -2,42 mmol/l (5,5-7,5 mg/dl)	1 tablett, 3 ganger daglig
> 2,42 mmol/l (>7,5 mg/dl)	2 tabletter, 3 ganger daglig

Hvis Renagel foreskrives som alternativt fosfatbindemiddel, skal Renagel gis i like doser på basis av milligramsvekt sammenlignet med pasientens tidligere, kalsiumbaserte fosfatbindemiddel. Serumfosfatnivåer må overvåkes nøye, og dosen med Renagel må justeres i henhold til formålet, som er å redusere serumfosfat til 1,76 mmol/l (5,5 mg/dl) eller mindre. Serumfosfat skal testes hver andre til tredje uke til man har oppnådd et stabilt serumfosfatnivå og deretter med jevne mellomrom. Doseringen kan variere fra 1 til 5 tabletter på 800 mg pr. måltid. Gjennomsnittlig reell daglig dose som ble brukt i den kroniske fasen av en ett års klinisk studie, var 7 gram med sevelamer. Pasienter skal ta Renagel sammen med måltider og følge sine foreskrevne dietter. Tablettene skal svelges hele. Må ikke tygges.

**KONTRAINDIKASJONER.** Overfølsomhet overfor virkestoffet(ene) eller overfor et eller flere av hjelpestoffene. Hypofosfatemi eller tarmobstruksjon.

**ADVARSLER OG FORSIKTIGHETSREGLER.** Renagels effekt og sikkerhet er ikke blitt studert hos pasienter med svelgeproblemer, ubehandlet eller alvorlig gastroparese og retensjon av mageinnhold. Renagels effekt og sikkerhet er ikke blitt studert hos pasienter med aktiv tarmbetennelsessykdom, gastrointestinale motilitetsforstyrrelser, abnorm eller uregelmessig avføring og pasienter som tidligere har gjennomgått større gastrointestinale operasjoner. Behandling med Renagel bør revurderes hos pasienter som utvikler alvorlig forstoppelse eller andre alvorlige gastrointestinale symptomer. Avhengig av diettinntak og arten av siste stadium nyresvikt, kan dialysepasienter utvikle lave nivåer av vitamin A, D, E og K. Derfor bør det overveies, for pasienter som ikke tar disse vitaminene, å overvåke vitamin A-, D- og E-nivåer samt fastslå vitamin K-status gjennom måling av tromboplastintid, og om nødvendig gi tilskudd av vitaminene. Pasienter med kronisk nyresvikt er predisponert for å utvikle metabolsk acidose. Det anbefales derfor nærmere overvåking av serum bikarbonat-nivået. Svært sjeldne tilfeller av hypotyroidisme har vært rapporterte hos pasienter som koadministreres Renagel og Levothyroxin. Det anbefales derfor nøyere overvåking av TSH-nivåer hos pasienter som får begge legemidlene.

**INTERAKSJONER.** I interaksjonsstudier hos friske frivillige hadde Renagel ingen virkning på biotilgjengeligheten til digoksin, warfarin, enalapril eller metoprolol. Biotilgjengeligheten til ciprofloxacin ble imidlertid redusert med ca. 50 % når det ble gitt samtidig med Renagel i en enkeltdosestudie. Renagel kan påvirke biotilgjengeligheten på andre legemidler. Reduserte nivåer av ciklosporin og mykofenolatmetil og takrolimus har blitt rapportert hos transplantasjonspasienter.

**GRAVIDITET OG AMNING.** Renagel skal kun gis til kvinner som er gravide eller i amningsperioden hvis det er åpenbart nødvendig og etter at det er utført en nøye risiko-/fordelsanalyse såvel for moren som for fosteret eller spedbarnet.

**BIVIRKNINGER.** Svært vanlige: Kvalme, oppkast. Vanlige: Diaré, dyspepsi, flatulens, smerter i øvre abdomen, forstoppelse. De fleste av disse tilfellene kan vanligvis observeres hos pasienter med kronisk nyresvikt i trinn 5 og skyldes ikke nødvendigvis Renagel.

**PRISER OG PAKNINGER (AUP, 02-2009):** Renagel 180 tabletter, 800 mg: 1.787,60 NOK.

**INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN:** Genzyme Europe B.V., Goioimeer 10, NL-1411 DD Naarden, Nederland.

For ytterligere informasjon, se vennligst det godkjente produktresymet. Produktresymet kan rekvireres fra Genzyme A/S, Islands Brygge 57, DK- 2300 København S. Ref 1: Preparatomtale, Statens legemiddelverk.



Genzyme AS, Islands Brygge 57, DK-2300 København, Danmark, Tlf. +45 32 71 26 00, www.genzyme.com

## Innhold

Redaktørens spalte.....	3
Formannsnytt.....	4
Å legge opp dialysen etter livet i stedet for livet etter dialysen; Selv-HD og Hjemme-HD V/Maria Hultström.....	5
Nyremedisinsk forskningsgruppe NTNU og veien videre: tradisjonell epidemiologi og / eller moderne laboratorieteknikker? v/Stein Hallan.....	7
Vaskulitt-klinikken ved Addenbrookes Hospital V/ Knut Aasarød.....	11
Genetikk og albuminuri V/Solfrid Romundstad .....	12
Assymetrisk dimetylarginin (ADMA)- en ny markør for hjerte-karsykdom hos nyresviktpasienter? V/Gunhild Garmo Hov.....	13
Betydningen av autoimmunitet og betacellehvile for betacellens restfunksjon. V/Maria Radtke.....	14
Redusert nyrefunksjon og fremtidig risiko for svangerskapskomplikasjoner V/ JohnMunkhaugen.....	16
Referat Styremøte NNF Arendal 15/5-09 .....	21
Referat Styremøte NNF Stavanger 3-4/9-09.....	22
Minneord om Else Wiik Larsen V/ Dag Jacobsen, Gudmund Nordby, Morten Rostrup og Aud E.Stenehjem.....	24
Willem Johan Kolff (1911 – 2009) V/Lars Westlie.....	25

Redaksjonen er avsluttet 16/10-09

Redaktør: Egil Hagen, Sørlandet Sykehus Arendal e-post:

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

I redaksjonen: Anders Hartmann, Lars Westlie, Harald Bergrem,  
Terje Apeland

## Redaktørens spalte

Velkommen til dette nummer av Nefrologisk Forum. Denne gang har vi gleden av å lese innlegg fra St Olavs Hospital i Trondheim. Redaksjonen har mottatt 7 interessante innlegg. Mye av forskningen som refereres er basert på materiale fra HUNT. Ved å benytte moderne molekylærbiologiske metoder på blod og urinprøver samlet inn i HUNT, åpner det seg en stor verden av muligheter. Blant annet kan man nå vurdere en lang rekke risikomarkørers relasjon til flere aspekter innen nefrologien.

Maria Hultströms innlegg handler om selvdialyse og hjemme hemodialyse. Dette er behandlinger som i økende grad blir aktuelle i hele landet. Det er viktig at vi deler erfaringer omkring disse dialysealternativer slik at vi i størst mulig grad unngår å gjøre de samme ”nybegynnerfeil”.

Stein Hallan rapporterer fra Nyremedisinsk Forskningsgruppe NTNU tanker omkring screeningundersøkelser og epidemiologi. Det er av stor interesse å kunne finne risikopasienter for kronisk nyresykdom med tanke på å forbygge progresjon til terminal nyresvikt. I HUNT studien har man samlet DNA og urinprøver som ved hjelp av avanserte metoder kan analyseres for en lang rekke markører. Håpet er blant annet å få mer kunnskap om hvem som progredierer til terminal nyresvikt og kanskje finne meningsfulle screeningparametre.

Knut Aasarød har hatt et studieopphold på vasculittklinikken ved Addenbrooks hospital i Cambridge. Han deler interessante erfaringer med oss vedrørende behandling av vasculitter med nyreaffeksjon.

Solfrid Romunstad skriver om sammenhengen mellom polymorfisme i G-proteiner og mikroalbuminuri/metabolsk

syndrom. Dette er et av mange aspekter som HUNT gruppen studerer og understreker inntrykket av hvor store muligheter dette studiet gir når man kombinerer epidemiologi med molekylærbiologi.

Gunhild Garmo Hov beskriver et prosjekt hvor også samarbeid mellom klinikk og molekylærbiologi er sentralt. De ønsker å belyse asymmetrisk dimetylarginins (ADMA) rolle som risikomarkør for hjerte og karsykdom hos nyresviktpasienter. Ved nyresvikt er nivået av ADMA forhøyet og dette hemmer produksjoene av nitrogenoksyd. Miljøet har utviklet en metode for påvisning av blant annet ADMA og følger disse parameterne hos pasienter med nyresvikt og koble de mot kliniske hendelser og død.

Maria Radtkes innlegg handler om autoimmunitet og bevaring av betacellefunksjon, spesielt med tanke på LADA pasienter. Hun referer til data fra HUNT og til studier som er gjort for å undersøke om man utsette destruksjonen av betaceller ved hjelp av diazoxid.

John Munkhaugen skriver med bakgrunn i data fra HUNT om redusert GFR og risiko for avangerskapskomplikasjoner. Kanskje burde man kvinner med redusert GFR følges ved spesialistpoliklinikk i svangerskapet.

Med Else Wiik Larsens bortgang har nefrologisk miljø mistet en markant og kjær kollega. Nefrologisk Forum ønsker å hedre hennes minne.

I 2010 arrangeres Nefrologisk Vår møte i Arendal 9-11/6. Det kommer invitasjoner i løpet av høsten, hold av datoene.

Stavanger Universitetssykehus hovedansvaret for det faglige innholdet i neste Nefrologiske Forum.

Jeg minner også om kvalitetsdagen på AHUS og samarbeidsmøte på Rikshospitalet og håper at flest mulig har anledning til å komme.

## Formannsnytt

September er snart forbi, og sommerminnene begynner å blekne. Nefrologihøsten har startet, 1. og 2. oktober avholdes Vestlandsk Nyreforum, denne gang i Bergen med Einar Svarstad som vert.

Alle som har oppgitt sin e-mail adresse til sekretæren har fått tilsendt informasjon om foreningens Kvalitetsdag, Årsmøte og middag, alt på torsdag den 19. november. Kvalitetsdagen avholdes for første gang utenfor Oslos grenser, med kollegene på AHUS som verkskap. Dagen etter, fredag 20. november, holdes det tradisjonsrike Samarbeidsmøtet på Rikshospitalet. Invitasjon med program er utsendt i disse dager fra Rikshospitalet.

Alle nyreseksjoner- og avdelinger er involvert i NyGiv, etterundersøkelsen av levende nyregivere som ledes av Hallvard Holdås. Hallvard har fortalt at etterundersøkelsen viser at praksis når det gjelder syn på – og oppfølgingen av- levende nyregivere varierer mye mellom nyreseksjonene. Det er som kjent litt vanskelig å bestemme seg for om disse personene er pasienter eller ikke, for alle resultater viser jo at de ( i gjennomsnitt) er både friskere og lykkeligere enn de fleste av oss andre.

EUs forslag til lov på dette feltet har klare uttalelser når det gjelder levende givere. EU ”urges member states” til å lage register over levende givere slik at en kan dokumentere eventuelle donasjons komplikasjoner på ”short, medium, and long term”. Hos oss har vi hatt et LD register som har blitt fulgt opp noe halvhjertet fra nefrologenes side.

Scandiatransplant er i ferd med å utvikle en www side som muliggjør direkte inntasting for den enkelte pasient ( eller person, hvis vi mener at vedk. ikke er pasient). Styret i foreningen har diskutert synet på LD og oppfølgingen av disse. Styret fastholder at når nefrologen hadde jobben med- og ansvaret for- det å finne, utrede og presentere donor, er det også nefrologens/nyreseksjonenes klare ansvar å følge opp disse i henhold til gjeldende faglig konsensus og offentlig regelverk. I Stavanger forteller NephroBase oss at 11.5 % av våre ca 1200 nåtidige pasienter som vi følger er levende nyregivere ( hemodialysepasientene utgjør til sammenlikning 4%) .

Fredag 25/9 hadde tx kirurger, pasientkoordinatorer, Norsk Nefrologiregister, NNF og

Scandiatransplant et møte om hvordan oppfølgingdata for disse personene best kunne ivaretas. Man var enige om at arbeidet er nefrologenes ansvar, men at datarapporteringen må gjøres så lite arbeidskrevende som mulig. De fleste støtter tanken om at nefrologene, i tillegg til www siden til Scandiatransplant, bør ha en hoved rapporteringsvei når det gjelder alle våre pasient oppfølgingsdata, dvs til Norsk Nefrologiregister. Dette er vi vant med når det gjelder Årsskjema på transplanterte og dialysepasienter. Om en tid håper vi at også pasienter med kronisk nyresykdom ( f. eks stadium 3b, 4 og 5, som ikke er i dialyse, som vedtatt på Vår møtet i Fredrikstad i 2006) vil kunne rapporteres til Norsk Nefrologiregister. Sett i lys av dette, vil den naturlige adressen for oppfølgingsdata også for levende givere være Norsk Nefrologiregister. Registeret kan så videresende data på levende givere til det nordiske registeret som holdes av Scandiatransplant, noe som allerede gjøres for transplanterte.

Dette kan bli mye data på mange personer, og det vil kreve omstillinger både på den enkelte nyreseksjon og i Norsk Nefrologiregister. Sykehuseieren, dvs Helseminister og Helsedirektorat, etterspør kvalitetsdata oftere og oftere, og hvem vet, til slutt vil man også spørre etter informasjon fra nyreseksjonene. Forhåpentligvis vil flere og flere skaffe seg egnede databaserte hjelpemidler som kan gjøre arbeidet enklere. Dette poenget vil nok bli omtalt i arbeidet med ”Nasjonal handlingsplan for kronisk nyresykdom” som pågår i Helsedirektoratets regi. Foreningen er bredt representert med Bjørn Oddvar Eriksen fra Helse Nord, Knut Aasarød fra Helse Midt, Ingrid Os fra Helse SørØst og undertegnede fra Helse Vest. Trond Jensen representerer Rikshospitalet i arbeidet.

I mellomtiden: de levende givene er en spesiell gruppe mennesker som hjelper våre pasienter på en måte som der ikke finnes parallell til i vår helsetjeneste. De fortjener den beste oppfølging, både personlig, klinisk og dokumentasjonsmessig.

Stavanger 28/9-09

Harald Bergrem

# Å legge opp dialysen etter livet i stedet for livet etter dialysen; Selv-HD og Hjemme-HD

Av Maria Hultström

## Bakgrunn

Antall pasienter som trenger nyreerstattende behandling øker. Økt dialyseudose med hyppigere HD ser ut til å bidra til økt velvære, bedre BT-kontroll, redusert legemiddelbehov, kanskje også redusert mortalitet. Inntil nå har det manglet harde data (mortalitetsdata) men det begynner å komme.

Med selv-HD lar vi den dialysetrengende personen fortsatt være voksen og selvstendig med ansvar for eget liv og helse, vi unngår unødvendig "hospitalisering" og tvinger ham/henne ikke inn i den passive pasientrollen.

HD er en kostbar behandling, personellkostnaden utgjør litt over halvparten. Med selv-HD reduseres personellbehovet vesentlig, selv-HD-pasienten kan derfor få bedre og hyppigere, dialysebehandling til en, totalt sett, lavere kostnad. Vi beregner at en HD koster 3500 NOK, en selv-HD 1600 NOK, en årskostnad for "standard-HD" (HD x 3/uke) blir 546 000 NOK, for selv-HD (SHD x5/uke) 416 000 NOK.

## Vår mulighet

Vår Dialyseavdeling i Trondheim er siden snart 4 år midlertidig lokalisert i Parkbygget, litt adskilt fra det store sykehuset. Neste år skal Dialysen flyttes inn i "det nye sykehuset". Det er sagt at vi da skal få mulighet å beholde en del av dialyselokalet i Parkbygget. Der finnes det allerede infrastruktur med vannrenseanlegg osv og det er ikke noe behov av ombygging. Lokalisasjonen, adskilt fra det store sykehuset, er meget god, dette er kanskje nødvendig for å lykkes med en selv-HD-virksomhet. Her får vi mulighet til opplæring av pasienten i et rolig miljø. I tillegg blir det mer attraktivt for de "friske" dialysepasientene å dialysere seg i kontor-/hjemme-miljø i stedet for ved siden av alvorlig syke pasienter.

## Studiebesøk

For å komme raskt i gang med "skikkelig" selv-HD trengte vi et mål-bilde. Vi ville også unngå å "oppfinne kruttet på nytt". September 2008 dro vi derfor, avdelings-sykepleier på Dialysen, 2 HD-sykepleiere og undertegnede, på studiebesøk til Linkøping og Stockholm.

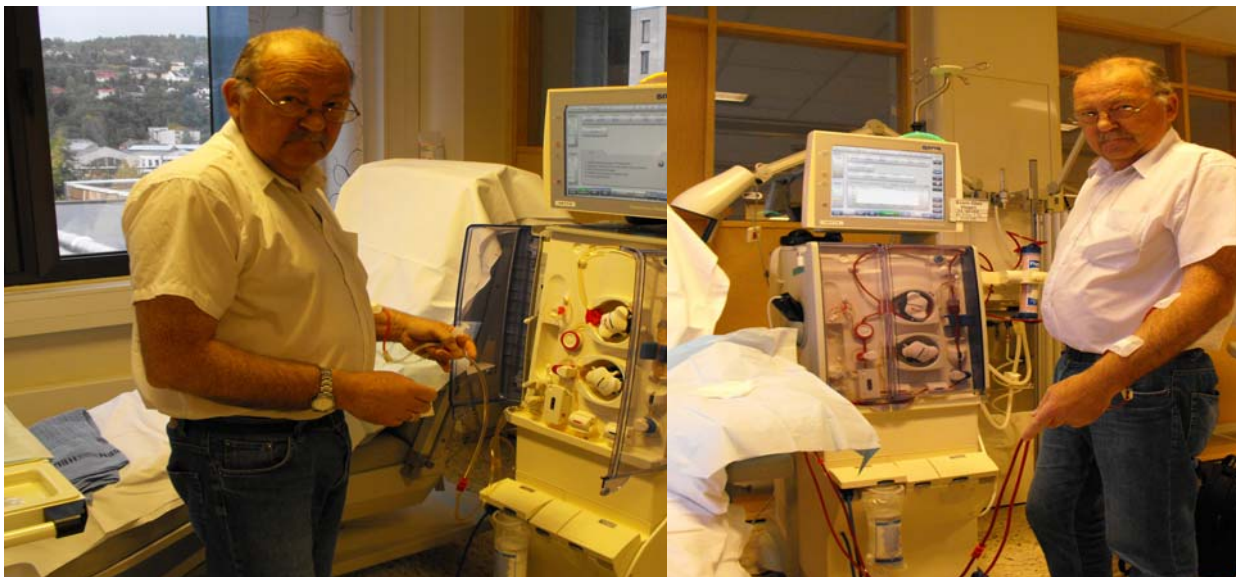
Linkøping har en avdeling som nærmest kan beskrives som "limited care" hvor pasienten gjør det meste selv, men kan få en del assistanse og sykepleier sjekker maskinen. I selv-HD og hjemme-HD var det da totalt 19 pasienter, et utvalg av totalt cirka 70 HD-pasienter.

Stockholm driver en mer rendyrket selv- og hjemme-HD-avdeling. Pasienten har hele ansvaret selv (kan på selv-HD:n få en hjelpende hånd av hjelpe-sykepleier hvis han/hun trenger det), man stoler på at pasienten spør ved behov. I selv-HD og hjemme-HD var det totalt 42 pasienter, et utvalg av cirka 500 HD-pasienter.

## Hvordan gjør vi det nå?

*Hvilke pasienter er aktuelle?*

- pasient som er interessert
- ikke pasient med aktuelt misbruk (gjelder også "tung" analgetikabehandling som gjør pasienten sløv)
- alder; for pasienter over cirka 70-75 år viser det seg oftest for vanskelig å lære HD-behandling, nedslående både for pasient og personale å bli nødt til å gi opp HD-opplæringsforsøk.
- ingen tidsgrense for opplæring og selv-HD; heller ikke når transplantasjon er planlagt med living donor innen noen måneder. Det er godt å ha en plan B hvis transplantasjonen blir forskjøvet eller avlyst. For å starte hjemme-HD synes vi det er rimelig å "kreve" en forventet dialysetid på minst et år før man starter ombygging hjemme osv.



### **Opplæring av pasient**

Vi har 2 HD-sykepleiere (1,73 stilling) som har hovedansvar for selv-HD:n med opplæring av pasientene. I dag er selv-HD:n integrert i Dialysen, men det er et rom med 6 behandlingsplasser, som er øremerket for selv-HD. Opplæringen skjer etter en "standardvårdplan" som tar opp både nyresvikt og nyresviktsbehandling i tillegg til opplæring i hemodialyse. Helst ser vi at pasienten læres opp av en og samme HD-sykepleier. Standardvårdplanen sikrer dog en strukturert opplæring også hvis man må skifte HD-sykepleier. På sikt regner vi med at pasienten "kan" selv-HD etter cirka 3 uker og at han/hun er "trygg" etter 6-7 uker. Det er etter dette at pasientene opplever fordelen med selv-HD: fleksibiliteten. Han/hun kan nå selv styre sine dialysetider uavhengig av personellsituasjon (det er sjelden mangel på dialysemaskiner), mulighet å dialysere inntil 5 ganger/uke (~short daily dialysis). Spørsmål om å få dialysere seg utenom Dialysens åpningstider har ikke kommet enda, men vi forbereder oss på det.

Per i dag (sept 2009) har vi en hjemme-HD-pasient, 5 selvgående SHD-pasienter, ytterligere 3 er under opplæring. Totalt har vi cirka 45 HD-pasienter som dialyseres på St Olav.

### **Kontrakt**

Når pasienten er ferdigopplært, får han/hun selv gjennomføre og ta ansvar for sin dialysebehandling. Med hjemme-HD-pasient skriver vi da en kontrakt der ansvarsforhold beskrives: minstekrav på dialyседose og maks UF-rate angis, pas lover å ta kontakt hvis usikkerhet og der ansvarlig lege forbeholder seg retten å ta tilbake rettigheten til hjemme-HD hvis situasjonen endres slik at hjemme-HD ikke lenger er forsvarlig. Tilsvarende kontrakt vil kunne bli aktuelt også for selv-HD-pas.

### **Hjemme-HD**

Da vi hadde opplæring for selv-HD på plass, så var steget til hjemme-HD ikke langt, eneste forskjell er at pasienten har dialysemaskin og mobilt vannrenseanlegg hjemme i stedet for å "låne" på Dialyseavdelingen. En av våre pasienter har nå hjemme-HD siden noen måneder. Vi involverte vår dialysetekniker som gjorde hjemmebesøk hos den aktuelle pasienten. Han ordnet det som var nødvendig i forhold til el- og vannsikkerhet, og ombygging. Pasienten hadde kommunalt vann med god vannkvalitet. Avtale ble gjort med el- og vannleverandør om å varsle pasienten før planlagte avbrudd. For leveranse av forbruksutstyr og henting av det ekstra avfall som blir benyttet vi det samme transportsystem som PD-avdelingen allerede hadde (1 gang/måned). Pasienten

kommer til poliklinisk legekontroll hver 4-6 uke.

Vi lærer ikke opp og krever altså ikke at pasienten har noen assistent da han dialyserer hjemme. Tidligere erfaringer har vist at det sliter hardt på familiekonstellasjoner/parforhold hvis man krever hjelp eller tilstedeværelse av en annen person (familiemedlem). Alle tekniske momenter kan en person greie (dialysepasienten), og dialysekomplikasjoner forekommer nesten aldri pga at pas er så veldialysert og behandler seg så hyppig at ultrafiltrasjonsraten alltid kan holdes lav.



### **Planer og visjoner**

Vårt ønske er å fange opp aktuelle pasienter tidlig for å tilby selv-HD eller hjemme-HD allerede før dialysebehandling er startet.

Visjonen er litt ”ny-tenk” på Nyrepol; tidlig vurdering av den predialytiske pasienten – er han/hun aktuell for noen form av selv-dialyse (kan pasienten gjøre noe selv?) eller er det kun institusjons-dialyse som er mulig? Hvis selv-dialyse er mulig – spør vi deretter om det er PD eller selv-HD/hjemme-HD.

Med en velfungerende selv-HD /hjemme-HD-avdeling kan vi gi flere pasienter en bedre dialysebehandling til en, totalt sett, lavere kostnad.

## **Nyremedisinsk forskningsgruppe NTNU og veien videre: tradisjonell epidemiologi og / eller moderne laborieteknikker?**

Stein Hallan

Milde former for kronisk nyresykdom forekommer hos en stor del av befolkningen (10-13%).<sup>1,2</sup> Disse pasientene står i fare for å utvikle alvorlig nyresvikt med behov for dialyse eller transplantasjon. Likedan har de en meget høy risiko for alvorlig hjerte- og karsykdom.<sup>3</sup> Nyremedisinsk forskningsgruppe ved NTNU har derfor startet et omfattende forskningsprogram for populasjonsbaserte studier av kardiorenale problemstillinger.

Ettersom det finnes medisinsk behandling som kan redusere eller hindre progresjon til

terminal nyresvikt, er befolknings screening diskutert i økende grad. Britiske og amerikanske retningslinjer anbefaler at deler av befolkningen testes for nyresykdom.<sup>4,5</sup> Helsedirektoratet jobber også med å utarbeide norske retningslinjer. Vi mangler imidlertid viktig kunnskap om flere av de kriteriene som WHO sier må være oppfylt for et screening program.<sup>6</sup> Det gjelder især kunnskapen om de naturlige forløpet av sykdommen, dvs. hvor mange og hvem er det som progredierer til alvorlig sykdom. Likedan mangler vi tester med høy



spesifisitet, hvilket er viktig ved screening for å unngå et stort antall falske positive.

Vi har vist at screening for å finne pasienter med kronisk nyresvikt kan gjøre effektivt ved å undersøke pasienter med kjent diabetes eller høyt blodtrykk samt alle over 60 år.<sup>7</sup> Våre studier samt flere andre studier viser imidlertid at det er svært få av disse pasienter som progredierer til terminal nyresvikt. En stor andel av CKD 3 gruppen har en progresjonshastighet som ikke er større enn det normale årlige tapet hos den friske delen av befolkningen.<sup>8</sup> Vi har nylig vist at klassifikasjonen av kronisk nyresykdom kan bedres betydelig ved at også CKD 3 og 4 klassifiseres som en kombinasjon av eGFR og albuminuri.<sup>9</sup> Den tilhørende lederartikkelen i JASN la stor vekt på at det nå er på tide å endre hele definisjonen og klassifikasjonen av kronisk nyresykdom.<sup>10</sup> Dette arbeidet pågår nå i en internasjonal ekspertgruppe (Kidney Disease: Improving Global Outcome; KDIGO) etter de samme linjer som vi presenterte. Vårt klassifikasjonsforslag ville ført til en 70% reduksjon i antall pasienter som henvises eller følges intensivt uten at man mister pasienter med rask og alvorlig progresjon.<sup>9</sup> Imidlertid vil man fortsatt følge 11 pasienter per fremtidig terminal nyresvikt. Det er derfor fortsatt et stort behov for ny kunnskap.

Data fra USA tyder på at forekomsten av kronisk nyresykdom øker i befolkning,<sup>11</sup> men denne studien er også blitt kritisert av flere. Vi vet med sikkerhet at forekomsten av flere risikofaktorer for nyresykdom slik som overvekt og diabetes øker.<sup>12</sup> Det er derfor viktig å vite om de tidlige formene av kronisk nyresykdom øker slik at man kan planlegge forebyggende tiltak og dialysekapasitet best mulig. Det er videre stort behov for å vite hvordan nyrefunksjonen utvikler seg hos pasienter som har hatt akutt nyresvikt og blitt tilsynelatende friske, hos både over- og undervektige, pasienter med kjent hjertesykdom og pasienter med høyt blodtrykk. Det er altså fortsatt et betydelig behov for tradisjonell epidemiologisk

forskning, og Nyremedisinsk forskningsgruppe vil fortsatt ha dette som et hovedsatsningsområde. I løpet av de siste årene har det imidlertid også åpnet seg nye muligheter for forskning som kombinerer epidemiologiske studier med ny avansert teknologi og vi har tro på at norsk nefrologisk forskning kan bidra her.

Genetiske undersøkelser er interessant ved kronisk nyresykdom av flere grunner. Nyresykdom kan ha en betydelig familiær opphopning,<sup>13</sup> men det er bare for et fåtall sykdommer at arvegang og mekanisme er klarlagt. Videre er det tydelig at kronisk nyresykdom ofte har en polygen natur med ujevn penetrans og følsomhet for de ulike risikofaktorer.<sup>14</sup> De siste 10 år har våre tekniske muligheter til å undersøke sammenhengen mellom DNA og sykdom blitt svært forbedret. Nå er det oftest mulighetene til å samle adekvate studiepopulasjoner med godt definerte fenotyper som er den begrensende faktor.

For nyresykdommer er urinprøver et meget interessant medium. Inntil nylig har interessen for urin kun vært knyttet til graden av albuminutskillelse. De siste 5-10 år er det blitt utviklet teknikker som kan påvise svært lave konsentrasjoner av andre proteiner i urin, og det er nå praktisk mulig å påvise flere hundre ulike proteiner i selv små urin volumer samtidig (proteomikk).<sup>15-18</sup> Dette gir nye muligheter for diagnostikk og behandling. Med tilsvarende teknikker kan man også påvise mer småmolekylære stoffer slik som sluttproduktene av stoffskiftet i ulike organer (metabolomet).<sup>19;20</sup> Urin byr her på uante muligheter for å bedre innsikt i hvilke endrede metabolske forhold i nyrene som er av betydning for utvikling av klinisk nyresykdom. Nyremedisinsk forskningsgruppe har som en del av HUNT3 bygd opp en urin biobank med ca 13000 ferske urinprøver og ca 6000 tilsendte prøver.

Vi trenger altså bedre informasjon om progresjonshastighet i ulike risikogrupper og om den generelle forekomsten av kronisk nyresykdom øker. Videre må det utvikles nye og mye mer spesifikke tester

slik at det høye antallet falske positive svar kan reduseres ytterligere. Vår store styrke ligger i muligheten til å kombinere et stort antall livsstils risikofaktorer, genetiske tester og urin biomarkører hos et stort antall personer med gode oppfølgingsmuligheter.

DNA er ekstrahert fra alle deltagere i HUNT 2 og tilsvarende arbeid er underveis for HUNT 3. Man har dermed et stort antall deltagere med gode data slik at vi har meget gode muligheter for å finne tilstrekkelig antall personer med godt karakterisert fenotype, hvilket i økende grad er blitt erkjent å være av største viktighet ved slike undersøkelser. Genom wide associations studies (GWAS) er meget kostbare og vi har per i dag ingen planer om å gjennomføre slike, selv om det absolutt er mulig. Våre internasjonale samarbeidspartnere har imidlertid gjennomført slike undersøkelser. Basert på kunnskap fra dem og fra publisert informasjon om gener / patologiske prosesser som er relatert til vår problemstilling planlegger vi kandidat-gen undersøkelser.

Alle deltagere mellom 40 og 80 år bedt om å levere en fersk urinprøve på undersøkelsesstedet. Denne ble umiddelbart frosset i -20 graders fryser, transportert i -20 graders fryser til HUNT biobank, og frosset i -80 graders fryser der i løpet av 24 timer. Dette ga en rask men skånsom nedfrysning. Ingen konserveringsmidler ble benyttet. Ca 13 000 urinprøver ble samlet på denne måten i HUNT3.

I forbindelse med at vi nå utvider arbeidet med å utvikle bedre tester for å avsløre hvem som vil få alvorlig sykdom vha

moderne laboratorieteknikker, har vi etablert et samarbeid med Institutt for bioteknologi, NTNU og SINTEF Materialer og Kjemi, Avdeling for Bioteknologi, som gjennom flere år har utviklet massespektrometrisk metodikk for metabolomstudier. Denne plattformen er unik i sin bredde ved at den omfatter både gass- og væskekromatografi samt lav- og høyopløselig massespektrometri. Plattformen er dermed egnet både til høyhastighetsanalyser (high throughput screening) og strukturoppklaring for identifikasjon f. eks. av biomarkører.

Vi har søkt om PhD stipendiat stillinger fra Helse Midt-Norge. Et forprosjekt for optimalisering av urinprøve behandling og masse-spektrometri (MS) analyser ved NT fakultetet / SINTEF er planlagt oppstartet høsten 2009. En genetisk replikasjonsstudie sammen med CKD-Gen konsortiet (Johns Hopkins University, Harvard University, NIH, og flere amerikanske og europeiske forskergrupper) startet ultimo august 2009. I løpet av 2010 vil vi starte bearbeiding av nye data fra HUNT 3, dvs. de epidemiologiske studiene, og vi vil starte en større utprøving av urin biomarkører i vår urin biobank basert på forundersøkelsen. Vi vil også starte genotyping studier.

Forskningsgruppens fremdrift videre blir spennende. Vi har en unik mengde informasjon og biologiske materiale som vi ønsker å kombinere med høyteknologiske miljøer ved NT fakultetet og SINTEF. Forskingen er innrettet mot en klar klinisk problemstilling, og det er betydelig potensial for at basalkunnskap fremkommet i forskningsprosjektet raskt vil kunne omsettes til klinisk praksis.

#### Reference List

1. Coresh J, Astor BC, Greene T, Eknoyan G, Levey AS: Prevalence of chronic kidney disease and decreased kidney function in the adult US population: Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Am.J.Kidney Dis.* 41:1-12, 2003
2. 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* 17:2275-2284, 2006
3. Hallan SI, Astor BC, Romundstad S, Aasarod K, Kvenild K, Coresh J: Association of kidney function and albuminuria with cardiovascular mortality in older versus younger individuals; the HUNT II study. *Arch.Intern.Med.* 167:2490-2496, 2007
  4. UK Consensus Conference on Early Chronic Kidney Disease. New UK Recommendations to Improve Detection, Classification and Treatment of Early Chronic Kidney Disease. (Accessed May 22, 2008, at <http://www.renal.org/CKDguide/consensus.html>) 2007
  5. KDOQI Clinical Practice Guidelines and Clinical Practice Recommendations for Diabetes and Chronic Kidney Disease. *Am J Kidney Dis* 49:S12-154, 2007
  6. Wilson JM, Jungner G: Principles and practice of screening for disease. Geneva, World Health Organization, 1968
  7. Hallan SI, Dahl K, Oien CM, Grootendorst DC, Aasberg A, Holmen J, Dekker FW: Screening strategies for chronic kidney disease in the general population: follow-up of cross sectional health survey. *BMJ* 333:1047, 2006
  8. Eriksen BO, Ingebretsen OC: The progression of chronic kidney disease: a 10-year population-based study of the effects of gender and age. *Kidney Int* 69:375-382, 2006
  9. Hallan S, Ritz E, Lydersen S, Romundstad S, Kvenild K, Orth SR: Improved CKD classification by combining GFR and albuminuria for prediction of end-stage renal disease. *J Am Soc Nephrol* 20:1069-1077, 2009
  10. Ikizler TA: CKD Classification: Time to Move Beyond KDOQI. *J Am Soc Nephrol* 20:929-930, 2009
  11. Coresh J, Selvin E, Stevens LA, Manzi J, Kusek JW, Eggers P, Van Lente F, Levey AS: Prevalence of Chronic Kidney Disease in the United States. *JAMA* 298:2038-2047, 2007
  12. Folkehelseinstituttet. Overvekt og fedme hos voksne - faktaark. [http://www.fhi.no/eway/default.aspx?pid=233&trg=MainLeft\\_5648&MainArea\\_5661=5648:0:15,2917:1:0:0:::0:0&MainLeft\\_5648=5544:44465::1:5647:30:::0:0](http://www.fhi.no/eway/default.aspx?pid=233&trg=MainLeft_5648&MainArea_5661=5648:0:15,2917:1:0:0:::0:0&MainLeft_5648=5544:44465::1:5647:30:::0:0) . 2009.  
Ref Type: Electronic Citation
  13. Satko SG, Sedor JR, Iyengar SK, Freedman BI: Familial clustering of chronic kidney disease. *Semin Dial* 20:229-236, 2007
  14. Luttrupp K, Stenvinkel P, Carrero J, Pecoits-Filho R, Lindholm B, Nordfors L: Understanding the role of genetic polymorphisms in chronic kidney disease. *Pediatric Nephrology* 23:1941-1949, 2008
  15. O'Riordan E, Orlova TN, Mei JJ, Butt K, Chander PM, Rahman S, Mya M, Hu R, Momin J, Eng EW, Hampel DJ, Hartman B, Kretzler M, Delaney V, Goligorsky MS: Bioinformatic analysis of the urine proteome of acute allograft rejection. *J Am Soc Nephrol* 15:3240-3248, 2004
  16. Rossing K, Mischak H, Dakna M, Zurbig P, Novak J, Julian BA, Good DM, Coon JJ, Tarnow L, Rossing P, on behalf of the PREDICTIONS Network: Urinary Proteomics in Diabetes and CKD. *Journal of the American Society of Nephrology* 19:1283-1290, 2008
  17. Schaub S, Wilkins J, Weiler T, Sangster K, Rush D, Nickerson P: Urine protein profiling with surface-enhanced laser-desorption/ionization time-of-flight mass spectrometry. *Kidney Int* 65:323-332, 2004
  18. Stenvinkel P, Carrero JJ, Axelsson J, Lindholm B, Heimbürger O, Massy Z: Emerging biomarkers for evaluating cardiovascular risk in the chronic kidney disease patient: how do new pieces fit into the uremic puzzle? *Clin J Am Soc Nephrol* 3:505-521, 2008

19. Wishart DS: Metabolomics in monitoring kidney transplants. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 15:637-642, 2006

20. Portilla D, Schnackenberg L, Beger RD: Metabolomics as an extension of proteomic analysis: study of acute kidney injury. *Semin Nephrol* 27:609-620, 2007

## Vaskulitt-klinikken ved Addenbrookes Hospital

Knut Aasarød

I deler av min overlegepermisjon i vår hadde jeg et opphold ved vaskulittklinikken ved Addenbrookes Hospital i Cambridge. Klinikken drives av fire ”consultant nephrologists” og lederen er David Jayne som var min inngangsport til klinikken. Etter at de hadde sjekket min ”criminal record” og undersøkt meg for alle aktuelle og gjennomgåtte sykdommer, fikk jeg adgangskort og kunne delta i sykehusets indre liv. Denne prosessen tok faktisk tre uker. Det er ikke bare i Norge det er sykehusbyråkrati.

Klinikken drives altså av nefrologer, og i tillegg til de fire spesialistene er det seks assistentleger (registrars), fem sykepleiere, hvorav to forskningssykepleiere. Forskningssykepleierne driver i stor grad med EUVAS – studiene på ANCA-assosierte systemiske vaskulitter (AASV). 1,5 sekretærer er tilknyttet. Det er et populært sted å arbeide, og assistentlegene kom fra Malaysia, Australia, New Zealand, Italia i tillegg til England. De hadde ”joint Clinics” med ØNH, oftalmologi, lungemedisin, obstetrikk, men merkelig nok var revmatologene fraværende.

Nedslagsfeltet er i hovedsak ”East Anglia”, men det kommer pasienter fra hele Storbritannia, og faktisk fra hele Europa. De hadde i 2008 172 nyhenvisninger og 2423 oppfølgingsvisitter, og 840 pasienter er under mer eller mindre permanent oppfølging. De viktigste diagnosene er Wegener 21%, MPA 16% SLE 19% Churg Strauss 5% + en rekke sjeldnere vaskulittsykdommer (Takayasu, Behcet

osv). Addenbrookes er for øvrig, på oppdrag for NHS, i ferd med å utarbeide et program for regionale klinikker for det de kaller multisystem autoimmune sykdommer, og D Jayne mente at et passe nedslagsfelt for slike klinikker vil være ca 3 millioner mennesker.

### Vaskulittbehandling:

Standard induksjonsterapi for AASV ved Addenbrookes er iv cyclofosamid. Rituximab er hos dem aktuell behandling når pasienten har hatt ett eller to residiv på Sendoxan, eller når andre spesielle forhold tilsier det. De er snare til å skifte over til azatioprin når pasienten er i remisjon, og starter stort sett med Imurel 14 dager etter siste Sendoxankur.

De la vekt på at heller ikke Rituximab er ufarlig behandling, og at man ikke vet effekten av langtidsbruk. Noen pasienter får lav IgG, noe som på sikt er en risiko for infeksjoner. Etter startdose MabThera på 1 gram med to ukers mellomrom, vil mange ha residivert etter 12 mnd, og så mange som 50% etter 20 mnd. Residivene kan komme så tidlig som etter 6 mnd. Ved Addenbrookes ga de derfor rutinemessig 1 gram hver 6 mnd. Når denne protokollen brukes, vil 80% være i remisjon etter 30 mnd, i motsetning til 20 – 30% med kun oppstartsbehandling. Når de startet med MabThera gikk de ut av annen terapi (cyclofosamid/azatioprin/MMF). Prednisolon ble brukt i lav dosering som inflammasjonsdempende behandling. De var generelt mer opptatt av å bringe pasientene i remisjon enn hvilket

medikament de brukte, og mente at underbehandling ofte var et større problem enn overbehandling.

### **Vedlikeholdsbehandling: Azatioprin (AZA) er bedre enn Mycophenolat (MMF)**

Den såkalte IMPROVE-studien, der man sammenligner AZA med MMF i vedlikeholdsperioden etter først å ha brakt pasienten i remisjon, er ennå ikke publisert, men studien ble presentert i Cambridge. 174 Pasienter, gjennomsnittsalder 55 år (17 – 75), 62 % PR3 positive, ble randomisert til MMF, 2 g/dg (76pas) eller AZA 2mg/kg/dg (79pas). Det kom 42 residiv i MMF mot 30 i AZA ( $p < 0,05$ ) Tid til residiv var kortere for MMF enn for AZA. Sjansen for residiv var 1,7 ganger større om pasientene fikk MMF. Det var spesielt flere nyre-residiv i

MMF. Det var ingen forskjell i samlet forekomst av bivirkninger. Like mange hadde GI-bivirkninger i begge grupper, men de som hadde fått AZA hadde flere episoder med leukopeni. Forskjellen her var imidlertid ikke signifikant. I utgangspunktent var pasientgruppene like, bortsett fra at det var flere PR3-positive blant de som fikk AZA. Dette burde være et handikap for denne gruppen, siden flere PR3 residiverer. Likevel kom altså AZA ut som et bedre medikament enn MMF som vedlikeholdsbehandling av AASV i denne studien. Overraskende, men for dem som er opptatt av økonomi i helsevesenet, er jo dette gode nyheter.

Oppholdet i Cambridge var givende, og ga meg ikke minst gode kontakter å spille videre på framover.

## **Genetikk og albuminuri**

Solfrid Romundstad

Det genetiske bidraget når det gjelder albuminuri og kardiovaskulær sykdom er fortsatt i startgropen. Hvilke single nucleotid peptider (SNPer) som er av betydning for endotel dysfunksjon, inflammasjon og karskade både i hjerte og nyrer er av stor interesse. Gen ekspresjon, oppregulering og nedregulering av ulike gener som styrer bl.a. podocytffunksjonen, kontraktiliteten av glatt muskulatur og endotel funksjonen kan ha betydning for hvem som utvikler klinisk sykdom og dør for tidlig.

Vi har så langt studert en enkel polymorfisme, C825T polymorfismen i G-protein beta-3 subenheten. Det metabolske syndrom, som er en opphopning av metabolske og kardiovaskulære risikofaktorer, karakterisert av hypertensjon (HT), abdominal overvekt, dyslipidemi, mikroalbuminuri (MA) og varierende grad av glukose intoleranse, ser ut til å være et resultat av interaksjon mellom genetiske faktorer og livsstilsfaktorer. ”Thrifty

genotype” hypotesen innebærer at spesielle gener som fremmer saltretensjon og fettakkumulering kan ha vært avgjørende for overlevelsen til våre forfedre som levde i jakt- og samlersamfunn. Genotypen kan derimot være ugunstig i dagens vestlige levestil preget av ubegrenset tilgang på mat og salt i kombinasjon med en stillesittende livsstil karakterisert av manglende fysisk aktivitet.

Tidlig på 1990-tallet ble det påvist økt aktivitet av G proteiner i celler fra individer med HT. G proteiner er uttrykt i alle kroppens celler, og har som oppgave å omforme signaler fra cellens overflate til intracellulære responser via G proteinkoplede reseptorer. G proteinet er en heterotrimer som består av  $\alpha$ - og  $\beta\gamma$ -subenheter. Det finnes 5  $\beta$ -subenheter. 825T allelet i genet som koder for G $\beta$ 3-subenheten, lokalisert på kromosom 12p13, har vist seg å være assosiert med økt signal overføring. Assosiasjonen mellom 825T allelet og HT har vært dokumentert i flere studier. G proteiner ser også ut til å spille en nøkkelrolle i

adipogenesen, og er sterkt assosiert med adipositas i individer med HT. Prevalensen av 825T allelet er spesielt høy hos svarte afrikanere, svarte amerikanere, australske aboriginere og buskmenn (80-90%). Dette kan være en av forklaringene på hvorfor personer fra disse gruppene er spesielt følsomme for å utvikle sentral adipositas og HT ved emigrasjon til store byer og adaptasjon av det typiske vestlige levesettet. Prevalensen i den kaukasiske befolkningen (verifisert ved HUNT 2) er betydelig lavere, ca 30% med fordelingen 10%TT, 45%TC og 45% CC.

Lavgradig albuminuri, også kalt MA, antas å reflektere endotel dysfunksjon i den atherosklerotiske prosessen og er assosiert med økt risiko for kardiovaskulær sykdom hos personer med HT. Vi har studert assosiasjonen mellom C825T polymorfismen og MA, og sekundært assosiasjonen mellom polymorfismen og kardiovaskulær sykdom hos HT personer.

I MA substudien i HUNT 2 deltok 5,755 (89.4%) personer som brukte antihypertensiv medisin. Et tilfeldig utvalg på 1,000 personer av disse ble genotypet, og

av disse ble 402 menn og 540 kvinner inkludert i analysene. Multivariatanalyser (justert for alder, systolisk blodtrykk og body mass index) ga en positiv assosiasjon mellom TT genotypen og MA hos kvinner (OR 3,2,  $p=0,03$ ), ikke hos menn. Sammenhengen ble sterkere med økende antall MApositive urin prøver og med økende cut-off nivå hos kvinner med TT genotypen sammenlignet med CC genotypen. Det var dessuten en signifikant positiv assosiasjon mellom TT genotypen og kardiovaskulær sykdom hos menn og postmenopausale kvinner uten hormonbehandling. Dette kan tyde på at assosiasjonen mellom kardiovaskulær sykdom og genotypen mest sannsynlig ikke er mediert via endotel dysfunksjon, reflektert av MA, men via andre mekanismer i den atherosklerotiske prosessen. Økt MA hos TT homozygote kvinner kan være forårsaket av andre mekanismer til albuminuri enn den inflammatoriske prosessen, noe som må undersøkes nærmere i videre studier.

## Assymetrisk dimetylarginin (ADMA)- en ny markør for hjerte-karsykdom hos nyresviktpasienter?

Gunhild Garmo Hov

Pasienter med nyresvikt har betydelig økt risiko for utvikling av hjerte- og karsykdommer sammenlignet med nyrefriske. Det er mange mekanismer som ligger bak dette, men endret omsetning av nitrogenoksid (NO) antas å kunne være medvirkende. NO er en viktig vasoregulator som blant annet er involvert i vasodilatasjon, glatt muskel proliferasjon og antitrombotiske prosesser. Asymmetrisk dimetylarginin (ADMA) har vist seg å være en potent hemmer av enzymet nitrogenoksid syntase (NOS) som omdanner arginin til NO. ADMA er en metylert form for arginin som inngår i forskjellige

proteiner. ADMA frigis til sirkulasjonen ved proteolyse av slike proteiner og brytes hovedsaklig ned via enzymet dimetylarginindimetylaminohydrolase (DDAH). Resten utskilles ved hjelp av glomerulær filtrasjon. Størst aktivitet av DDAH er funnet i nyrene og i lever. Nyrene er derfor sentrale i eliminasjonen av ADMA.

Symmetrisk dimetylarginin (SDMA) er en stereoisomer av ADMA, som elimineres hovedsakelig ved hjelp av glomerulær filtrasjon. SDMA korrelerer derfor sterkt til andre filtrasjonsmarkører. SDMA kan også

påvirke produksjonen av NO ved at den bruker samme transportør som arginin inn i cellen.

I og med at arginin er substrat for NO-produksjon og at ADMA konkurrerer med arginin om samme enzym, er det naturlig å tenke seg at også tilgangen på arginin vil ha betydning for produksjonen av NO.

Pasienter med nyresvikt har økt plasmakonsentrasjon av ADMA (p-ADMA) og SDMA (p-SDMA) i forhold til nyrefriske. Flere studier har vist at p-ADMA kan predikere risiko for hjerte- og karsykdom og død hos pasienter med alvorlig nyresvikt. Noen få studier har også funnet denne sammenhengen hos pasienter i tidlige stadier av kronisk nyresvikt. Svært få studier har undersøkt om samtidig måling av både p-ADMA, p-SDMA og p-arginin, og beregning av deres ratioer, kan predikere risiko for hjerte- og karsykdom og død.

Målet med dette prosjektet er å måle p-ADMA, p-SDMA og p-arginin i en populasjon av pasienter med kronisk nyresvikt i forskjellige stadier (1-5), for å se om disse markørene kan predikere kardiovaskulære hendelser og død. Vi vil også sammenligne disse markørene med andre kjente risikomarkører for hjerte- og karsykdom. Dessuten vil vi studere om

markørene kan predikere progresjon av nyresvikt.

Vi har etablert og publisert referanseområder for p-ADMA, p-SDMA, p-arginin og deres ratioer målt med "high performance liquid chromatography (HPLC)" hos 238 blodgivere (Hov GG et al. Scand J Clin Lab Invest 2007; 67: 868-76). Siden har vi målt plasmakonsentrasjoner av ADMA, SDMA og arginin, samt en rekke andre biokjemiske risikomarkører hos 160 pasienter ved nyresviktpoliklinikken ved St. Olavs Hospital. Vi har også samlet viktige kliniske opplysninger om disse pasientene. Inklusjonsperioden var 2007-2008, og deretter vil vi følge pasientene i inntil 3 år, og registrere kardiovaskulære hendelser og død. Kobling til dødsårsaksregisteret vil også bli gjort.

I tillegg har vi etablert en biobank bestående av plasma-, serum- og fullblodprøver fra de 160 pasientene. Prøver er tatt ved inklusjon og for de fleste også etter ca. 1 år. Biobanken har vi tenkt å bruke til å studere andre interessante problemstillinger i denne pasientgruppen. Prosjektet er et samarbeid mellom Avdeling for medisinsk biokjemi og Avdeling for nyresykdommer ved St. Olavs Hospital, og Institutt for kreftforskning og molekylærmedisin ved NTNU.

## Betydningen av autoimmunitet og betacellehvile for betacellens restfunksjon.

Maria Radtke

Diabetes omfatter flere sykdomsgrupper; Type 1 diabetes er en autoimmun sykdom med forholdsvis rask betacelledestruksjon og insulinavhengighet; Type 2 diabetes er en kombinasjon av (ikke-immunmediert) svekkelse av betacellefunksjon og –masse som en faktor, og av insulinresistens som en annen. LADA (latent autoimmune diabetes in adults) er per definisjon en type 1 diabetes, siden denne sykdommen også er

en autoimmunsykdom (oftest anti GAD-positivitet), men betacelledestruksjonen skjer langsommere. LADA-pasienter trenger per definisjon ikke insulinbehandling de første 6-12 månedene, men de fleste vil utvikle insulinbehov i løpet av de første 6 årene etter at diagnosen er stilt. Mange LADA-pasienter har dessuten en viss grad av insulinresistens, slik at pasientene ofte phenotypisk ligner

# For dine høyrisikopasienter som ikke når LDL-kolesterol målet med statin alene<sup>1</sup>



1. ESC Guidelines 2007, European Heart J  
\*2,0 mmol/l hvis mulig

**EZETROL<sup>®</sup>** (ezetimibe) er en kolesterol absorpsjonshemmer som doseres i form av en 10 mg tablett en gang om dagen, alene eller i kombinasjon med et statin.

**Før forskrivning av EZETROL<sup>®</sup>, se preparatomtalen.**

EZETROL<sup>®</sup> er et registrert varemerke tilhørende MSP Singapore Company, LLC. Copyright © 2008 Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, NJ, USA. All rights reserved. 01-2010-EZT-2009-SCAN(NO)-4490-J



MSD Schering-Plough

MSD (Norge) AS, Solbakken 1, Pb. 458 Brakerøya, 3002 DRAMMEN,  
Tlf. 32 20 73 00, Faks: 32 20 73 10

Schering-Plough AS, Ankerveien 209, 1359 EIKSMARKA,  
Postadresse: Pb. 398, 1326 LYSAKER, Tlf. 67 16 64 50, Faks: 67 14 57 00

**EZETROL<sup>®</sup>**  
(ezetimib)  
**og statin**

**"BETTER TOGETHER!"**



## C Ezetrol MSD-SP

Serumkolesterolsenkende middel.

ATC-nr.: C10A X09

**T TABLETTER 10 mg:** Hver tablett inneholder: Ezetimib 10 mg, laktosemonohydrat 55 mg, hjelpestoffer.

**Indikasjoner:** Primær (heterozygot familier og ikke-familier) hyperkolesterolemi som ikke er hensiktsmessig kontrollert med et statin alene. Som tilleggshandling til kostholdsendringer sammen med en HMG-CoA-reduktasehemmer (statin), eller som monoterapi hvor et statin vurderes uegnet eller ikke tolereres. Homozygot familier hyperkolesterolemi (HoFH): Sammen med et statin som tilleggshandling til kostholdsendringer. Pasientene kan også få annen tilleggshandling (f.eks. LDL-aférese). Homozygot familier sitosterolemi: Som tilleggshandling til kostholdsendringer. Studier for å vise om ezetimib har effekt ved profylaktisk behandling av komplikasjoner knyttet til aterosklerose, er foreløpig ikke avsluttet.

**Dosering:** 10 mg daglig. Pasienten bør stå på et tilpasset lipidsenkende kosthold og bør fortsette med dette under behandlingen. Kan gis når som helst på dagen, med eller uten mat. Når ezetimib gis som tillegg til et statin, bør den angitte normale startdosen av det aktuelle statinet eller en allerede etablert høyere statindose videreføres. Ezetimib bør gis enten  $\geq 2$  timer før eller  $\geq 4$  timer etter resiner. **Eldre og barn og ungdom  $\geq 10$  år:** Ingen dosejustering kreves. Klinisk erfaring hos barn og ungdom (9-17 år) er imidlertid begrenset til pasienter med HoFH eller sitosterolemi. **Barn:  $< 10$  år:** Behandling anbefales ikke. **Nedsatt leverfunksjon:** Anbefales ikke ved moderat («Child-Pugh score» 7-9) eller alvorlig («Child-Pugh score»  $> 9$ ) nedsatt leverfunksjon.

**Kontraindikasjoner:** Overfølsomhet for innholdsstoffene. Ezetimib gitt sammen med et statin er kontraindisert ved graviditet og amming og hos pasienter med aktiv leversykdom eller uforklarlig, vedvarende økning i serumtransaminaser. Se Felleskatalogtekst for det aktuelle statinet.

**Forsiktighetsregler:** Når ezetimib skal gis sammen med et statin, henvises det til Felleskatalogteksten for det aktuelle legemidlet. Leverenzymene: Ved samtidig behandling med et statin er det sett påfølgende økning i transaminaser (ALAT og/eller ASAT  $\geq 3 \times$  øvre normalverdi [ULN]). Leverfunksjonsprøver bør tas ved oppstart av behandlingen iht. anbefalingene for statinet. **Skjelettmuskulatur:** Rabdomyolyse er rapportert veldig sjelden når preparatet tas alene eller i tillegg til andre midler forbundet med økt risiko for rabdomyolyse. De fleste pasientene som utviklet rabdomyolyse tok et statin samtidig med preparatet. Pasienter bør informeres om risikoen for myopati og oppfordres til umiddelbart å opplyse om uforklarlig muskelsmerter, ømhet eller muskelsvakhet. Ved mistanke om myopati basert på muskelsymptomer eller bekreftet ved kreatinfosfokinase-nivå (CPK)  $> 10$  ganger ULN, må pasienter som tar preparatet, ev. statiner og andre av disse midlene øyeblikkelig avbryte behandlingen. **Nedsatt leverfunksjon:** Anbefales ikke hos pasienter med moderat eller alvorlig nedsatt leverfunksjon, da effekten av økt eksponering for ezetimib ikke er kjent. Sikkerhet og effekt av ezetimib gitt sammen med fibrater er ikke fastslått. Ved mistanke om cholelithiasis hos pasienter som bruker ezetimib og fenofibrat, bør galleblæren undersøkes og behandlingen avsluttes. Anbefales ikke sammen med fibrater, da sikkerhet og effekt ikke er etablert. Forsiktighet med henblikk på økt eksponering for ezetimib bør utvises når behandling startes opp hos pasienter som behandles med ciklosporin, og konsentrasjonen av ciklosporin bør monitoreres. «International Normalized Ratio» (INR) bør monitoreres hensiktsmessig hvis ezetimib gis i tillegg til warfarin, andre blodfortynnende legemidler av kumarintypen eller flunidon. Pasienter med sjeldne, arvelige problemer som galaktoseintoleranse, lapp-laktasemangel eller glukose-galaktosemalabsorpsjon skal ikke ta dette legemidlet. Svimmelhet er rapportert ved bilkjøring eller bruk av maskiner.

**Interaksjoner:** Ezetimib inducerer ikke cytokrom P-450, og farmakokinetiske interaksjoner er ikke sett mellom ezetimib og legemidler som er kjent for å metaboliseres via cytokrom P-450 1A2, 2D6, 2C8, 2C9 og 3A4, eller N-acetyltransferase. Samtidig bruk med ciklosporin kan føre til økt eksponering for ezetimib. Kolestyramin reduserer gjennomsnittlig AUC av total ezetimib med ca. 55%. Den økte reduksjonen av LDL-kolesterol pga. tillegg av ezetimib til kolestyramin kan derfor reduseres. Legen skal være oppmerksom på mulig risiko for cholelithiasis og galleblæresykdom ved samtidig bruk av ezetimib og fenofibrat. Fibrater kan øke kolesterolutskillelsen i gallen, og dette kan føre til gallesten. Risiko forbundet med gallesten ved terapeutisk bruk av ezetimib kan ikke utelukkes.

**Graviditet/Amning:** Se Kontraindikasjoner. **Overgang i placenta:** Passerer placentabarrieren hos dyr ved gjentatt dosering av svært høye doser. Det er sett et lavt antall skjelettdelmiteter hos kaniner. Ezetimib gitt sammen med lovastatin har ført til embryoføtale effekter hos dyr. Bør bare gis til gravide dersom det er absolutt påkrevd. **Overgang i morsmelk:** Ukjent. Utskilles i morsmelk hos rotter. Bør ikke brukes under amming.

**Bivirkninger:** Tolereres vanligvis godt. Bivirkningene er vanligvis milde og forbigående. **Hyppige ( $> 1/100$ ):** Ezetimib gitt alene: Nevrologiske: Hodepine. Gastrointestinale: Abdominalsmerter og diaré. Ezetimib gitt sammen med et statin: Nevrologiske: Hodepine og tretthet. Gastrointestinale: Abdominalsmerter, forstoppelse, diaré, flatulens, kvalme. Muskel-skjelettsystemet: Myalgi. Ezetimib gitt sammen med fenofibrat: Gastrointestinale: Abdominalsmerter. Etter markedsføring: Blod/lymfe: Trombocytopeni. Gastrointestinale: Pankreatitt, kvalme. Immunsystemet: Hypersensitivitet, inkl. utslett, urticaria, anafylaksi,

angioødem. Lever/galle: Hepatitt, gallestenssykdom, betennelse i galleblæren. Muskel-skjelettsystemet: Myalgi, leddsmerter, myopati/rabdomyolyse. Nevrologiske: Svimmelhet, parestesier. Psykiske: Depresjon. Undersøkelser: Økte transaminaser, økt CPK.

**Overdosering/Forgiftning:** Generelt godt tolerert. Rapporterte bivirkninger har ikke vært alvorlige. Ved tilfelle av overdosering bør symptomatisk og understøttende tiltak iverksettes. Se Giftinformasjonens anbefalinger C10A X09.

**Egenskaper:** **Klassifisering:** Selektivt hemmer av absorpsjonen av kolesterol og relaterte plantesteroler fra tarmen. **Virkningsmekanisme:** Molekylær virkningsmekanisme er ikke klarlagt. Ezetimib lokaliseres på tynntarmens børsteseum og utfyller effekten av statiner. Reduserer forhøyet total kolesterol, LDL, apolipoprotein B (Apo B) og triglyserider og øker HDL, uten å påvirke plasmakonsentrasjonen av fettløselige vitaminer (A, D, E). Farmakokinetiske data hos barn  $< 10$  år er ikke tilgjengelig. **Absorpsjon:** Raskt. Konjugeres til farmakologisk aktivt fenolglukuronid (ezetimibglukuronid).  $C_{max}$  nås innen 1-2 timer for ezetimibglukuronid og 4-12 timer for ezetimib. **Proteinbinding:** Ezetimib ca. 100% og ezetimibglukuronid 88-92%. **Halveringstid:** Ca. 22 timer (ezetimib og aktivt konjugat). **Metabolisme:** Primært i tynntarmen og leveren via glukuronidkonjugering (fase II-reaksjon) med påfølgende utskillelse i galle. Minimal oksidativ metabolisme (fase I-reaksjon). Ezetimib og ezetimibglukuronat utgjør hhv. ca. 10-20% og 80-90% av totalt legemiddel i plasma. **Utskillelse:** Hovedsakelig via feces og urin. Både ezetimib og ezetimibglukuronid elimineres sakte fra plasma med tegn på betydelig enterohepatisk resirkulering. Ikke sporbare nivåer i plasma etter 48 timer.

**Pakninger og priser: Enpac:** 28 stk. kr 384,90. **98 stk.** kr 1245,20.

**Sist endret:** 10.11.2008

(priser oppdateres hver 14. dag, ev. refusjon hver måned)

*Refusjonsberettiget bruk:*

Primær hyperkolesterolemi: Sammen med et statin som tilleggshandling til kostholdsendringer hos pasienter som ikke er hensiktsmessig kontrollert med et statin alene eller monoterapi som tilleggshandling til kostholdsendringer hos pasienter hvor et statin vurderes uegnet eller ikke tolereres. Homozygot familier hyperkolesterolemi (HoFH): Sammen med et statin som tilleggshandling til kostholdsendringer. Homozygot sitosterolemi (Fyosterolemi): Som tilleggshandling til kostholdsendringer.

*Refusjonskode:*

ICPC	Vilkår nr
-26	Etablert aterosklerotisk sykdom (sekundærprevensjon) 70, 105
-27	Betydelig forhøyet risiko for å utvikle aterosklerotisk sykdom (primærprevensjon) 70, 105
ICD	Vilkår nr
-26	Etablert aterosklerotisk sykdom (sekundærprevensjon) 70, 105
-27	Betydelig forhøyet risiko for å utvikle aterosklerotisk sykdom (primærprevensjon) 70, 105

*Vilkår:*

70 Stønad ytes bare ved:  
- Etablert aterosklerotisk sykdom (sekundærprevensjon)  
- eller betydelig forhøyet risiko for å utvikle aterosklerotisk sykdom (primærprevensjon) basert på en samlet vurdering av risikofaktorer hos pasienten. Legen må dokumentere sin risikovurdering i journalen. Risiko skal vurderes individuelt ut fra alder, kjønn, blodlipider, blodtrykk, blodsukker, røykevaner og aterosklerotisk sykdom i familien.  
- Refusjon er betinget av at pasienten følges opp av legen med nødvendige ikke-medikamentelle tiltak og at dette dokumenteres i journalen.

105  
1. Som tillegg til statin hos pasienter med påvist familier hyperkolesterolemi som ikke oppnår lipidsenkende målsetting med statin i maksimal tolererbar dose.  
2. Sammen med simvastatin 20 mg og 40 mg daglig til pasienter som ikke oppnår lipidsenkende målsetting med maksimal dose simvastatin og som har startet behandling med ezetimib før 1. februar 2009.  
3. I kombinasjon med fluvastatin eller pravastatin hos pasienter som ikke kan bruke simvastatin eller atorvastatin på grunn av interaksjonsproblemer.  
4. Som monoterapi til pasienter med behov for lipidsenkende behandling som ikke tolererer noe statin på grunn av interaksjoner eller bivirkninger.

type 2 diabetikere. Mange mener derfor at LADA ikke er en sykdomsentitet, men en heterogen gruppe bestående av diabetikere med varierende grad av autoimmun betacelledestruksjon og insulinresistens. Sammenlignet med type 1 og type 2 diabetes er LADA dårligere karakterisert. En bedre karakterisering av LADA er nødvendig for å kunne behandle denne gruppen på en optimal måte.

Felles for alle diabetesgruppene er sykdommens progressive natur, med gradvis svekkelse av insulinproduksjonen. Mange studier har vist at bevaring av betacellerestfunksjon er av stor betydning, ikke bare for blodsukkerregulering og for å unngå hypoglycemi, men også for å redusere risiko for senkomplikasjoner. Det er derfor viktig å finne ut strategier som kan bevare, eller i hvertfall redusere bortfall av resterende betacellefunksjon.

En av faktorene som fører til økt betacelledestruksjon er (hyperglycemiindusert) overstimulering av betacellen. Man kan forhindre overstimulering ved å la betacellene "hvile" for en periode. Dette kan oppnås ved behandling med diazoxide, en kjent K-kanalåpner fra hypertensjonsbehandlingens barndom, som reversibelt hemmer glucoseindusert insulinsekresjon. Både eksperimentelle og kliniske studier har vist at reduksjon av overstimulering ved hjelp av kontinuerlig (3 ganger daglig) diazoxidebehandling bevarer betacellerestfunksjon. Dessverre har plagsomme, omenn ufarlige bivirkninger såsom uønsket hårvekst i ansiktet, moderat ødemdannelse og hypotensjon gjort denne behandlingen vanskelig.

Vi har derfor testet ut diazoxidebehandling i redusert og intermitterende dosering, kun gitt til natten i to dobbelblinde placebokontrollerte studier. Hypotesen var at intermitterende diazoxidebehandling ville 1) gi færre bivirkninger, 2) gi bedre insulinproduksjon, målt ved fastende og glucagonstimulert C-peptid og 3) gi bedre glycemisk kontroll målt ved glucose og HbA1c.

### **Studie I: Type 2 diabetes uten**

**insulinbehandling:** 12 ukers intermitterende diazoxidebehandling til type 2 diabetikere uten pågående insulinbehandling. 26 pasienter fullførte. Denne behandlingen ga ikke bivirkninger, men man fant ikke bedret insulinproduksjon eller glycemisk kontroll i diazoxidegruppen. Dette funnet var i motsetning til den gunstige effekten man fant i en tidligere studie med type 2 diabetikere som også fikk insulin til natten. (Diabetic Medicine, Febr 2007).

### **Studie II: Nylig diagnostiserte type 1**

**diabetikere:** 6 måneders intermitterende diazoxidebehandling til nydiagnostiserte type 1 diabetikere. 35 pasienter fullførte, og man fulgte pasientene 6 måneder etter avsluttet behandling, dvs. tilsammen 12 måneder. Heller ikke her ga behandlingen bivirkninger. Glycemisk kontroll bedret seg signifikant i gruppen som fikk diazoxide, både under og etter behandlingen, men man greide ikke å påvise at insulinproduksjonen bedret seg. (Submitted)

### **Studie III:**

Her brukte vi data fra Helseundersøkelsen i Nord-Trøndelag (HUNT 2) for å karakterisere LADA-pasienter som trenger insulinbehandling kontra de som ikke trenger insulin. De pasientene som trengte insulinbehandling hadde signifikant dårligere betacellerestfunksjon og høyere anti-GAD titer, sammenlignet med de som ikke trengte insulinbehandling. Vi sammenlignet også LADA-pasientene uten insulinbehandling med type 2-diabetikere uten insulinbehandling, og fant at disse gruppene var like i henhold til både betacellerestfunksjon og insulinresistens. Våre data støtter derfor hypotesen om at LADA-pasientene er en heterogen sykdomsgruppe med innflytelse både fra type 1 og type 2 diabetes. (Diabetes Care, Febr 2009)

Sammenfattende kan sies om betacellerestfunksjonen:

- den bevares ikke bedre av intermitterende diazoxidebehandling hos tablettbehandlede type 2 diabetikere.

- den bevares ikke beviselig bedre av intermitterende diazoxidebehandling ved type 1 diabetes, selv om glycemisk kontroll bedres.  
- insulinsekresjonen og autoantistoff som anti-GAD er viktige determinanter for

eksogent insulinbehov hos LADA-pasienter, mens det derimot er det kombinasjon av insulinresistens og redusert betacellefunksjon som determinerer insulinbehov hos type 2 diabetikere.

## Redusert nyrefunksjon og fremtidig risiko for svangerskapskomplikasjoner

John Munkhaugen

Tidligere studier har vist at kvinner med kronisk nyresykdom stadium 3-5, dvs eGFR <60 ml/min/1,73m<sup>2</sup>, har en betydelig økt risiko for å utvikle svangerskapskomplikasjoner<sup>1-3</sup>.

Preeklampsi, hypertensjon, keisersnitt og forverring av nyrefunksjonen etter fødsel er rapportert hos mor, mens avkommene ofte blir født for tidlig eller for små i forhold til svangerskapsalderen (SGA).

**Tabell 1.** Svangerskapskomplikasjoner stratifisert etter baseline eGFR

	eGFR (ml/min/1,73m <sup>2</sup> )			
	≥90	75-89	60-74	<60
N (% av alle svangerskap)	4656 (82,3)	867 (15,3)	126 (2,2)	6 (0,1)
Gjennomsnittlig eGFR ± SD, ml/min/1.73m <sup>2</sup>	113,0 ± 16,8	84,2 ± 4,0	71,1 ± 3,3	56,8 ± 3,6
Gjennomsnittlig fødselsvekt ± SD, gram	3611,1 ± 605,7	3602,8 ± 587,9	3505,1 ± 669,3	4054,7 ± 338,3
Gjennomsnittlig svangerskapslengde ± SD, dager	279,0 ± 14,9	278,9 ± 14,0	274,5 ± 18,8	284,4 ± 5,2
For tidlig fødsel, %	5,0	5,8	10,7	0,0
SGA (z-skår <10 persentilen), %	9,6	11,3	10,8	0,0
Preeklampsi, %	3,6	3,9	2,4	16,7
Medfødte misdannelser, %	2,1	2,0	4,0	0,0
Keisersnitt, %	3,6	3,9	2,4	16,7
Planlagt	4,7	4,8	2,4	0,0
Akutt	5,4	6,1	7,9	16,7
Dystoci, %	14,0	12,9	12,7	0,0
For tidlig vannavgang, %	4,1	4,2	4,0	0,0
Blødning >500 ml, %	7,5	7,5	11,1	0,0
Apgar skår <7 etter 5 minutter, %	0,9	0,6	2,4	0,0

Forekomsten av mild redusert nyrefunksjon (eGFR 60-89 ml/min pr 1.73 m<sup>2</sup>) i den generelle befolkningen er betydelig, men det er ikke kjent hvorvidt disse kvinnene

har økt risiko for svangerskapskomplikasjoner<sup>4,5</sup>. Ved å koble HUNT 2 (1995-97) til Medisinsk Fødselsregister ønsket vi å se

hvorvidt redusert nyrefunksjon (definert som eGFR alene eller i kombinasjon med henholdsvis mikroalbuminuri eller hypertensjon) var assosiert med risiko for fremtidige svangerskapskomplikasjoner<sup>6</sup>. Tvillingsvangerskap og kvinner som fødte i løpet av de første 9 månedene etter deltagelse i HUNT 2 ble ekskludert fra studien. Baseline eGFR ble beregnet ved å benytte MDRD formelen med standardiserte serum kreatinin verdier<sup>7, 8</sup>. I HUNT 2 ble urin albumin-kreatinin-ratio målt hos alle med kjent hypertensjon og diabetes, samt et tilfeldig utvalg på 5 % (totalt ca 10 000). Manglende albuminverdiene ble estimert ved hjelp av multippel imputasjon. Denne metoden benytter informasjon fra alle andre tilgjengelige variabler til prediksjon av de manglende albuminverdiene<sup>9, 10</sup>.

I løpet av 11 års oppfølging inkluderte vi 3405 kvinner og deres 5655

barn (i snitt  $4,7 \pm 2,5$  år etter HUNT 2). Vi identifiserte 885 (17.7 %) svangerskap med vårt hovedutfall preeklampsi (n= 204), SGA (n = 537) eller preterm fødsel (n = 285). Gjennomsnittlig eGFR var  $107,6 \pm 19,4$  ml/min/1,73m<sup>2</sup> ved baseline, og prevalensen av mikroalbuminuri var 3,2 %. Prevalensen av kronisk nyresykdom var 3,3 %, og stadium 1, 2 og 3 forekom hos henholdsvis 2,4 %, 0,8 % og 0,1 %. Ingen kvinner med stadium 4 eller 5 fødte barn i løpet av oppfølgingstiden. Tabell 1 viser svangerskapskomplikasjoner stratifisert etter kategorier av eGFR. Sammenlignet med kvinner med eGFR  $\geq 90$  var gjennomsnittlig svangerskapslengde signifikant lavere hos kvinner med eGFR i kategorien 60-74. Odds ratio for preterm fødsel i denne kategorien var 2,69 (95 % KI 1,38-5,24,  $P = 0,004$ ). Vi fant ingen økt

**Tabell 2.** Odds ratio for preeklampsi, SGA eller preterm fødsel stratifisert etter nyrefunksjon og blodtrykk

	Odds ratio (95 % KI, <i>P</i> -verdi)	
	eGFR $\geq 90$	eGFR $< 90$
BT $< 140/90$ mmHg	1,0 (ref) (n=4352)	1,18 (0,85-1,63, $P = 0,31$ ) (n=906)
BT $\geq 140/90$ mmHg eller behandlet	1,82 (1,12-2,97, $P = 0,015$ ) (n=304)	4,24 (1,89-9,50, $P < 0,001$ ) (n=93)
Biologisk interaksjon = 2,23 (1,35-3,10, $P < 0,001$ )		

Estimatene er justert for mors alder, paritet, oppfølgingstid, tidligere preeklampsi, preterm fødsel eller SGA, BMI, diabetes, røyking, hjerte-karsykdom hos mor, hjerte-karsykdom i familien og utdanning.

risiko for lav fødselsvekt, preeklampsi, keisersnitt, blødning hos mor, dystoci, for tidlig vannavgang, apgar skår  $\leq 7$ , død fødsler eller medfødte misdannelser hos kvinner med eGFR i området 60-89. I figur 1 ser vi imidlertid at risikoen for det kombinerte utfallet preeklampsi, SGA eller preterm fødsel øker kontinuerlig fra 0,20 til henholdsvis 2,58 (95 % KI 1,40-4,75,  $P < 0,001$ ) og 10,09 (95 % KI 2,38-42,87,  $P < 0,001$ ) hos hypertensive kvinner med eGFR på 75-89 og 60-74. Vi fant også en

0,27 med fallende eGFR, men økningen var ikke statistisk signifikant før eGFR var 0,65 eller lavere. Kvinner med både redusert nyrefunksjon og hypertensjon hadde en betydelig økt risiko for preeklampsi, SGA eller preterm fødsel (Tabell 2). Sammenlignet med normotensive kvinner med eGFR  $> 90$ , var odds ratio signifikant biologisk interaksjon mellom redusert eGFR og hypertensjon på 2,23 (95 % KI 1,35-3,10,  $P < 0,001$ ). I denne studien fant vi ingen sammenheng mellom

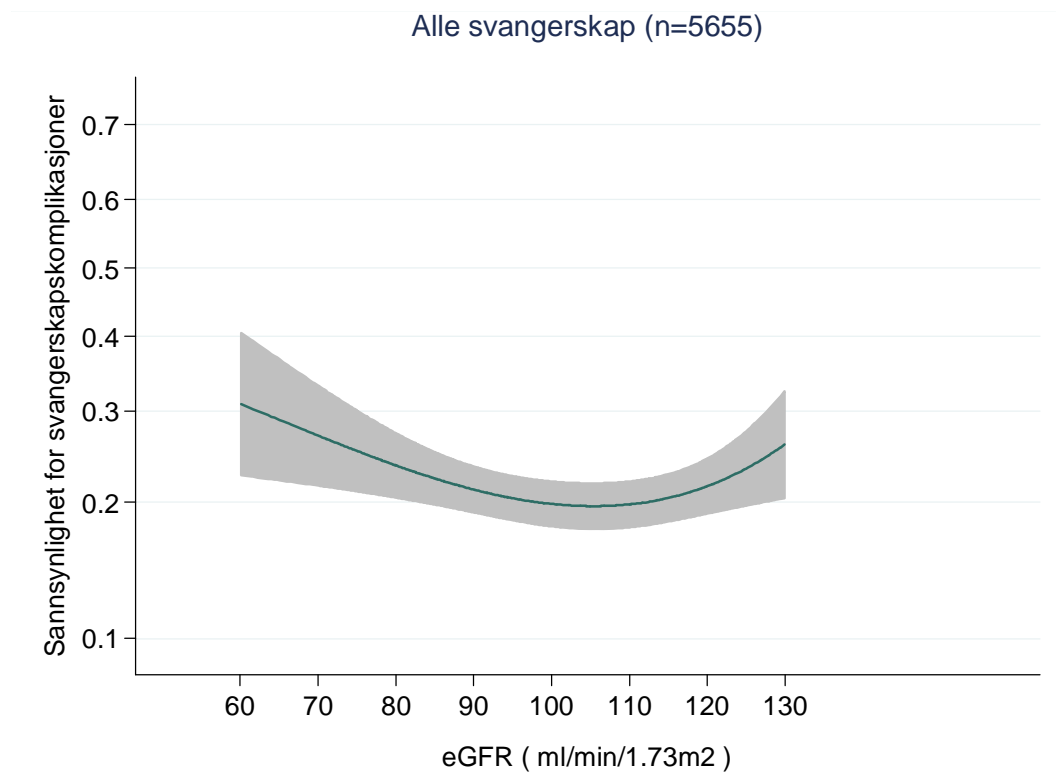
mikroalbuminuri alene, eller i kombinasjon med redusert eGFR, og

svangerskapskomplikasjoner.

### Figur 1.

Risiko for preeklampsi, SGA eller preterm fødsel som kontinuerlig funksjon av eGFR.

Modellen som benytter fraksjonerte polynomer med 95 % KI (skravert området) er justert for mors alder og paritet.



Hovedfunnene i dette arbeidet er at kvinner med eGFR i området 60-89 ml/min/1.73m<sup>2</sup> ikke hadde økt risiko for fremtidige svangerskapskomplikasjoner med unntak av risikoen for preterm fødsel som økte 2 til 3 ganger. Vi fant imidlertid en sterk økt risiko for preeklampsi, SGA eller preterm fødsel når kvinner med redusert eGFR også hadde hypertensjon. Videre fant vi en signifikant biologisk interaksjon mellom redusert eGFR og hypertensjon, noe som betyr betydelig økt risiko for svangerskapskomplikasjoner hos kvinner med begge disse risikofaktorene. Prevalensen av kronisk nyresykdom i denne populasjonen har tidligere vært ukjent. Vi fant en prevalens på 3,3 % i denne studien, noe som ligger nært opptil den

aldersjusterte prevalensen i den generelle befolkning<sup>4,5</sup>. Vi bekreftet også tidligere antagelser om at alvorlig nyresykdom er svært sjelden hos kvinner som føder barn ettersom ingen av de nesten 5700 svangerskapene forekom hos kvinner med kronisk nyresykdom stadium 4 eller 5. Fertiliteten er imidlertid sterkt redusert hos disse kvinnene, og tidlige aborter forekommer hyppig<sup>11</sup>. Vi fant en betydelig andel kvinner med eGFR i området 60-89 ml/min/1.73m<sup>2</sup> (18 %), og det er derfor et gledelig funn at de aller fleste av disse kvinnene ikke har økt risiko for fremtidig svangerskapskomplikasjoner. Det var overraskende at mikroalbuminuri alene eller i kombinasjon med redusert eGFR ikke var

assosiert med økt risiko. Det var imidlertid svært få kvinner med mikroalbuminuri som fødte barn, og usikkerheten i estimatene ble derfor stor. Mikroalbuminuri er en viktig prediktor for fremtidig hjerte-kar sykdom<sup>12, 13</sup>, og risikofaktorer for hjerte-kar sykdom er også nylig vist å være assosiert med preeklampsi<sup>14</sup>. Den glomerulære filtrasjonsraten er i dag det klart beste enkeltmålet på nyrefunksjonen, men i de tidlige stadier av kronisk nyresykdom skal også andre tegn på nyresykdom som proteinuri, hematuri, radiologiske eller histologiske være tilstede. I retningslinjene

fra K/DOQI ble det også diskutert hvorvidt høyt blodtrykk skulle inkluderes i definisjonen av kronisk nyresykdom stadium 1 og 2<sup>15</sup>. Vår studie støtter denne tanken ettersom vi finner en sterk og synergistisk risiko for svangerskapskomplikasjoner hos kvinner med både redusert eGFR og hypertensjon. Det bør vurderes om slike kvinnene skal følges opp også etter fødselen med tanke på fremtidig hjerte-kar risiko, samt ved planlegging av evt. nye svangerskap for å hindre ytterligere reduksjon i nyrefunksjonen.

### Referanser

1. Davison JM. Kidney function in pregnant women. *Am J Kidney Dis.* Apr 1987;9(4):248-252.
2. Sturgiss SN, Dunlop W, Davison JM. Renal haemodynamics and tubular function in human pregnancy. *Baillieres Clin Obstet Gynaecol.* Jun 1994;8(2):209-234.
3. Jungers P, Houillier P, Forget D, Henry-Amar M. Specific controversies concerning the natural history of renal disease in pregnancy. *Am J Kidney Dis.* Feb 1991;17(2):116-122.
4. Coresh J, Selvin E, Stevens LA, et al. Prevalence of chronic kidney disease in the United States. *JAMA.* Nov 7 2007;298(17):2038-2047.
5. Hallan SI, Coresh J, Astor BC, et al. International comparison of the relationship of chronic kidney disease prevalence and ESRD risk. *J Am Soc Nephrol.* Aug 2006;17(8):2275-2284.
6. Munkhaugen J, Lydersen S, Romundstad PR, Wideroe TE, Vikse BE, Hallan S. Kidney function and future risk for adverse pregnancy outcomes; a population based study from HUNT II, Norway. *Nephrol Dial Transplant.* 2009(In press).
7. Hallan S, Astor B, Lydersen S. Estimating glomerular filtration rate in the general population: the second Health Survey of Nord-Trøndelag (HUNT II). *Nephrol Dial Transplant.* Jun 2006;21(6):1525-1533.
8. Levey AS, Coresh J, Greene T, et al. Using standardized serum creatinine values in the modification of diet in renal disease study equation for estimating glomerular filtration rate.

- Ann Intern Med.* Aug 15 2006;145(4):247-254.
- 9.** Newgard CD, Haukoos JS. Advanced statistics: missing data in clinical research--part 2: multiple imputation. *Acad Emerg Med.* Jul 2007;14(7):669-678.
- 10.** Donders AR, van der Heijden GJ, Stijnen T, Moons KG. Review: a gentle introduction to imputation of missing values. *J Clin Epidemiol.* Oct 2006;59(10):1087-1091.
- 11.** Holley JL, Bernardini J, Quadri KH, Greenberg A, Laifer SA. Pregnancy outcomes in a prospective matched control study of pregnancy and renal disease. *Clin Nephrol.* Feb 1996;45(2):77-82.
- 12.** Astor BC, Hallan SI, Miller ER, 3rd, Yeung E, Coresh J. Glomerular filtration rate, albuminuria, and risk of cardiovascular and all-cause mortality in the US population. *Am J Epidemiol.* May 15 2008;167(10):1226-1234.
- 13.** Hallan S, Astor B, Romundstad S, Aasarod K, Kvenild K, Coresh J. Association of kidney function and albuminuria with cardiovascular mortality in older vs younger individuals: The HUNT II Study. *Arch Intern Med.* Dec 10 2007;167(22):2490-2496.
- 14.** Magnussen EB, Vatten LJ, Lund-Nilsen TI, Salvesen KA, Davey Smith G, Romundstad PR. Prepregnancy cardiovascular risk factors as predictors of pre-eclampsia: population based cohort study. *BMJ.* Nov 10 2007;335(7627):978.
- 15.** K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis.* Feb 2002;39(2 Suppl 1):S1-266.

## Referat Styremøte NNF Arendal 15/5-09

Legenes Hus kl 15-20

Til stede: Harald, Aud, Inger, Anne og Terje; samt Halvard Holdaas og Egil Hagen.

Ikke til stede: Else, Markus og Bartek

1. Godkjenning av referat fra forrige styremøte

Godkjent uten anmerkninger

2. Status for «Prioritering i nefrologi»

Rapporten skal være klar til Helsedirektoratet i juni 09 og vil gi grunnlag for arbeidet ved nyreseksjonene fremover.

3. Orientering om arbeidet med «Handlingsplan for kronisk nyresykdom i Norge»

Komiteen er nedsatt og rapporten skal etter hvert leveres til Helsedirektoratet.

4. Vår møtet 2010 blir fra kl 17.00 den onsdag 9. juni til og med fredag 11 juni 09. Hjemreise fredag kveld.

Kongressfirma: TS forum, Sted: Thon Hotel Arendal; Kinoen vegg i vegg egner seg til foredrag. Vi regner med mellom 150 og 200 deltakere.

Moms spørsmål: Moms betales på utstilling/stands – symposier er momsfrie. Programkomité er etablert: Aud Høieggen, Anne Fagerheim, Egil Hagen, Halvard Holdaas. Det viktigste ved møtet er at man setter sammen et aktuelt og interessant faglig program. Anne har alt laget skisse til en fremdriftsplan for planleggingsarbeidet. Det sosiale programmet må tilpasses LMI-reglene. Båttur med middag i seilforeningen på onsdag kveld.

Festmiddag på torsdag kveld, muligens på Kulturhuset. Man bør avklare de konkrete planene i uformelle samtaler med representanter for industrien for å unngå kritikk. Ledsagere kan ikke subsidieres, og

må betale utgiftene selv. Man bør tilstrebe et sosialt program som alle kan følge – også deltakerne fra industrien.

Hva bør foreningen dekke av medlemmenes utgifter: Kongressavgift og kanskje båttur dekkes av deltakerne selv. Reiseutgifter og oppholdsutgifter dekkes etter søknad fra deltakerne.

Programkomité, styremedlemmer og æresmedlemmer får dekket sine utgifter.

5. Kvalitets dag 2009 arrangeres av AHUS torsdag 19 november 2009 med festmiddag og kvelden. Aud har bestilt plass til 40 på festmiddag på Engebrets kafé.

Samarbeidsmøtet blir fredag 20 november.

6. Nyremedisinsk Veileder skal oppdateres. Vi leter fortsatt etter komitédeltakere. Harald skal ta noen telefoner.

7. Det ble gitt orientering om Norsk Nefrologi Register og styret der Uremiskjema og oppdatering er arbeid v/Aud

”Ny giv” orientering. Datainnsamling er startet.

Kontingent-midler oversendes til oss fra DNLF; totalt kr 198788,- for 2009

8. Kommende styremøter: Stavanger 3-4. September og Oslo kl 17 onsdag 18 november 2009.

9. Eventuelt. Det ble orientert om at Nasjonalt senter for nefropatologi er foreslått opprettet i Bergen

*Referent: Terje Apeland*



## Referat Styremøte NNF Stavanger 3-4/9-09

Til stede: Harald, Aud, Anne og Terje.

Ikke til stede: Markus, Inger og Bartek

Til stede i anl. Diverse saker: Aud Høieggren, Egil Hagen og Bjørn Egil Vikse

1. Godkjenning av referat fra styremøte 15. Mai 09: *Vedtak: Godkjent uten anmerkning.*

2. Refusjon Zemplar/Mimpara: Aud har kontakt med Helsedirektoratet, og en avklaring forventes på få uker. Harald har skrevet brev til samme instans for avklaring av bruk av EPO på dialyseenheter. *Vedtak: Vi avventer resultatet.*

3. Kvalitetsdag/lutfisk middag: Påmelding til Årsmiddagen med lutfisken blir på "Laugstuen" på Engebrets – 40 gjester max. Lutfisk med kaffe og dessert blir kr 650. Egenandel blir kr 425,-. Mail går ut til medlemmene og opplysninger legges ut på nephro.no. Kvalitetsdagen blir på AHUS i år, og programmet kan snart kunngjøres. *Vedtak: NNF støtter årsmøtemiddagen økonomisk slik som i tidligere år.*

4. Søknad til DNLF om ekstra støtte : Vi kan søke om 30000,- for dekning av utgifter i forbindelse med arrangering av Kvalitetsdagen. *Vedtak: Harald utformer søknaden.*

5. Valg november 2009: Valgkomiteen er i arbeid, og der vil bli utskiftninger i Styret ved årsmøtet. Styret hadde en diskusjon om NNFs utvalg: *Vedtak: IT-utvalget nedlegges etter forslag fra Valgkomiteen. Et av styremedlemmene får i oppdrag å være kontaktperson mot web-redaktør og Forum-redaktør. Kvalitetsutvalget bør fortsette, men etter nye retningslinjer. Veiledergruppen er nedlagt tidligere.*

6. Budsjett og regnskap. Regnskap 2008 er snart ferdig fra Visma og

Kjelstrup&Wiggen. *Vedtak: Det skal sendes til de gamle revisorene snarlig og fremlegges for årsmøtet sammen med et budsjett for 2010.*

7. Utdanning i nefrologi

a. Er internett kurs en egnet kurs-form?

Spørsmålet ble debattert, og der er argumenter for og imot. Utdanningen er i alle fall et viktig arbeidsområde for NNF. *Vedtak: Kurskomiteen må vurdere den beste arbeidsformen*

b. Spesialitetskomiteen: Nye prosedyrekrav til spesialiteten nyresykdommer er fremkommet. I dette forslaget er krav til praktiske ferdigheter kraftig nedtonet. Styret har diskutert forslaget og synes at enkelte praktiske ferdigheter bør oppjusteres. Nefrologer bør f. eks kunne etablere dialyse kateter på egenhånd og bør også tilegne seg praktisk erfaring med stikking i av-fistel. Kravene til praktiske ferdigheter bør oppjusteres noe – etter styrets mening. *Vedtak: Harald gir tilbakemelding til spesialitetskomiteen.*

8. Status for Vår møtet i Arendal 9.-11. juni 2010

Forslag til program er utarbeidet. Det blir fire hovedtema/ programbolker. NNF regner med å betale reise og opphold for to foredragsholdere – evt. med ledsager hvis rimelige billetter. Det må lages et budsjett for Vår møtet. Kravet er at man ikke skal planlegge med overskudd. Reisetilskudd til deltakere vil bli forsøkt dekket så langt inntektene tillater. Flere medisinske firma har meldt sin interesse for satellittsymposium og/eller utstilling. Rammebetingelsene for LFH må vurderes ved prissettingen. *Vedtak: Styret er fornøyd med progresjonen i forberedelsene og ønsker lykke til i det videre arbeidet.*

9. Klinisk oppfølging av «Living donores». Dette, samt sentral statistikk, ble diskutert i styret. *Vedtak: Etter NNFs syn bør rapportering vedr. Levende giver skje til Norsk Nefrologiregister som for de andre pasientgruppene( dialyse- og nyre/pancreas transplantasjonspasienter). Norsk Nefrologiregister har gode rutiner på innsamling av data og presentasjon av resultater. NNR kan deretter sende en samlet fil til Scandiatransplant på samme måte som data sendes ERA registeret: Oppfølgingsdata vedr. levende nyre givere bør omtales i Årsrapporten fra Norsk Nefrologiregister. Dette kan også bedre oppfølgingen. Selve datasettet for rapportering bør revurderes.*

10. Influensa beredskap: *Vedtak: En link legges ut på nephro.no til de britiske retningslinjene, samt mail til medlemmene.*

11. Forslag til vedtekter for Kurskomiteen: Anne hadde laget et utkast, «Mandat for kurskomiteen i Norsk nyremedisinsk forening», som ble lest opp. *Vedtak: Ingen innvendinger, forslaget er godt. Oversendes Årsmøtet for behandling.*

12. NNF som fagmedisinsk forening: Hva bør NNF være opptatt av/ha som mål? *Vedtak: Etter styrets mening: Nefrologisk utdanningskapasitet, antall nefrologstillinger i forhold til oppgaven, organisering av tjenesten, faglig kvalitet.*

13. Veileder i Nyremedisin: Denne har ikke vært oppdatert på flere år og noe må gjøres. *Vedtak: Bjørn Egil Vikse kontakter kapittelredaktørene og spør om de er villige til å oppdatere. De oppdaterte*

*kapitlene vil bli overført til Nephro.no og materialet på serveren i DNLF vil bli fjernet av praktiske grunner. Vi regner med at dette betyr en sterk reduksjon i omfang av veilederen og at kun det mest spesifikke for norske forhold beholdes.*

14. Nyrebiopsiregisteret: Bjørn Egil Vikse redegjorde. Registeret brukes av norske nefrologer. Der foregår aktiv forskning ut fra registeret. Det planlegges digitalisering av nyresnittene og finansieringen er på plass. *Vedtak: Styret mener at det er sterkt ønskelig at de ulike nyresentra får tilgang til egne data, og mulighet for oppdatering av biopsiskjema over internett.*

15. Oppdatering Nasjonal handlingsplan for kronisk nyresykdom. Harald ga en kort orientering. *Vedtak: Styret tar saken til etterretning.*

16. Oppdatering: Nasjonal veileder for prioritering innen nefrologi. Harald ga en kort orientering. *Vedtak: Styret tar saken til etterretning.*

17. De viktigste sakene for NNF framover. Diskusjon. Se punkt 12.

18. Eventuelt  
a. Anne ga en kort redegjørelse om komitearbeidet med vurdering av Haukeland som nasjonalt kompetanseregister i nephropatologi. Foreløpig oppfyller ikke Haukeland kravene for dette. *Vedtak: Styret tar saken til etterretning.*  
b. Aud velges som styrets nestleder etter Else.

Stavanger, 7 sept 09  
Terje Apeland, sekretær.

## Else Wiik Larsen

Else Wiik Larsen døde av kreftsykdom på Oslo universitetssykehus 8.juli; knapt 65 år gammel.

Else ble utdannet lege ved Universitetet i Oslo i 1970. Hun ble spesialist indremedisin i 1978 og i nyresykdommer i 1980 etter tjeneste på Ullevål og Rikshospitalet. Senere gjennomførte hun kandidatstudium i Helseadministrasjon ved Universitetet i Oslo. I hele sitt yrkesaktive liv hadde hun flere tillitsverv, blant annet i Norsk nyremedisinsk forening, spesialitetskomiteen for nyresykdommer, Generalplan for nyresykdommer, Rådet for legeetikk og rådet for legemiddelinformasjon.

Else var avdelingsoverlege ved Akuttmedisinsk avdeling Ullevål 1988 - 97, klinikkjef ved Medisinsk klinikk Aker sykehus 1997 - 2001, seksjonssjef ved Kirurgisk klinikk, Ullevål 2001 - 2004, avdelingsoverlege ved Nyremedisinsk avdeling, Ullevål 2004 - 2008 og deretter seksjonsoverlege ved Dialyseenheten Aker sykehus. Hun har publisert om lag 30 vitenskapelige artikler om indremedisinske emner.

Else var en meget god administrator og leder. Hennes oversikt, nettverk og viten

om både lokale forhold på sykehuset og i det indremedisinske/nyremedisinske miljøet var unikt. Hun delte villig sine kunnskaper med andre og satte stor pris på å bli rådspurt. Det var sjelden det var nei i hennes munn for å bidra. Hun var modig og turte si fra når hun mente at det bar galt av sted, samtidig var hun flink til å gi positive tilbakemeldinger når hun mente det var berettiget. Hun var frittalende og tydelig - egenskaper som mange verdsatte.

Else giftet seg med Ørnulf Stenbæk og fikk barna Elisabeth og Harald. Else forgudet barna og stod på til det siste for at de skulle ha det bra og komme seg videre i livet. Med Else har en god mor og en viktig støttespiller gått bort.

Norsk indremedisin og nyremedisinsk miljø har ved Elses bortgang mistet en kjær kollega, dyktig kliniker og en viktig premissleverandør. Vi er mange som i takknemlighet ser tilbake på tiden med Else. Mange pasienter har mistet en særdeles oppofrende og dyktig lege.

Dag Jacobsen  
Gudmund Nordby  
Morten Rostrup  
Aud-E. Stenehjem

## Willem Johan Kolff (1911 – 2009)

Willem J. Kolff var født i Leyden i Nederland 14. februar 1911. Han døde 11. februar i år i Philadelphia, få dager fra å bli 98 år.



Willem J. Kolff

I nekrologer fra hele verden omtales han som ”dialysens far” og en pioner for utviklingen av kunstige organer. Egentlig ville han bli zoolog, men som sin far valgte han å bli lege. Han tok medisinsk embedseksamen i 1938 i Leyden. Sin første jobb fikk han i Groningen, der tapet av en pasient med akutt nyresvikt skal ha inspirert ham til utviklingen av den første praktisk brukbare kunstige nyre. Han startet arbeidet med denne i 1939, men i 1940 truet krigen, og Kolff måtte prioritere annerledes. Tidlig i 1940 organiserte han Europas første blodbank, før han senere på

året flyttet til den lille byen Kampen, som sykehusets første og eneste indremedisiner. Her fikk han arbeide i fred for nazistene og utfolde sin fantasi. Flere år tidligere hadde han beregnet hvor mye urinstoff en dialysator måtte fjerne for å holde liv i en uremisk pasient. Prototypen besto av pølseskinn, en roterende trommel, og en vannpumpe fra en gammel T-Ford.. Etter relativt kort tid fikk han kontakt med et firma som produserte cellofanslanger. Han benyttet ca. 40 meter cellofanslange surret rundt en roterende trommel senket ned i et ”badekar” med 70 liter dialysevæske.



Kolff og hans roterende trommel

Mellom 17. mars 1943 og 27. juli 1944 benyttet han denne dialysatoren på 15 pasienter, men alle døde. Den 11. september 1945 klarte han å redde den

første pasienten fra akutt nyresvikt etter 11 timers behandling og fjerning av 60 gram urinstoff.

### **The Artificial Kidney: a dialyser with a great area.**

By

W. J. KOLFF, Specialist for internal diseases at the Municipal Hospital of Kampen (The Netherlands);

H. TH. J. BERK, Managing Director of the Kampen Enamel Works. with the collaboration of

NURSE M. ter WELLE; Miss A. J. W. van der LEY;  
Messrs. E. C. van DIJK and J. van NOORDWIJK.

(Submitted for publication October 6, 1943).

Faksimile fra Acta medica Scandinavica, vol CXVII, fasc.II. 1944

I 1946 forsvarte han sin doktorgrad, der han i tillegg til å beskrive hemodialyse også omtalte peritonealdialyse og tarmdialyse.

I 1950 ble Kolff invitert til universitetet i Cleveland, USA, hvor han arbeidet frem til 1967.

Koreakrigen skapte mange pasienter med akutt nyresvikt. Ved hjelp av Kolffs kunstige nyre ble mortaliteten for denne tilstanden redusert fra 95 % til 55%.

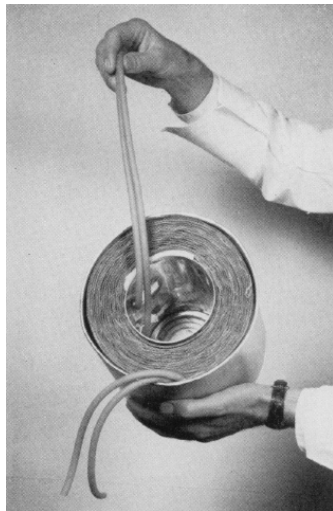
I Cleveland fikk Kolff i 1955 besøk av østerrikeren Bruno Watchinger.



Bruno Watschinger

Flere av oss nordmenn husker Watschinger godt fra EDTA-kongressen i Wien i 1972, der han mottok hver enkelt av oss med et varmt smil og en "Sliwowitch" .

Watschinger og Kolff konstruerte i 1955 den første "engangsnyren" en "Twin Coil"-nyre som vi begeistret benyttet på Rikshospitalet i Oslo noen år senere.



coil nyre

Twin

Den opprinnelige nyren bestod av en tom erteboks, cellofanslanger og plastikk-netting konstruert av Kolff. Mens han var i Cleveland, utviklet han og hans team også verdens første hjertelungemaskin i 1956, og året etter var han den første til å implantere et kunstig hjerte på en hund.

Etter mye uro på avdelingen, spesielt relatert til driftsmidler, flyttet han i 1967 til Salt Lake City, i Utah. Kolffs skapertrang hvilte aldri. Arbeidet med det kunstige hjertet fortsatte og resulterte i den første implantasjon av et slikt i 1982 til tannlegen Barney Clark. Han overlevde i 112 dager. Ikke alle Kolffs "eventyr" var like vellykkede. Hans store entusiasme for

behandling av schizofreni med hemodialyse varte ikke lenge. Men lenge nok til at undertegnede fikk hilse på ham i New York i 1979 under fremleggelse av en negativ studie rundt temaet. Et kort, men minneverdig møte med en entreprenør av det store slaget. Kolffs arbeid gjennom mange år med den bærbare kunstige nyren fikk heller ikke den støtte han hadde håpet på..

Opp gjennom årene mottok han en serie priser og æresdoktorater. Men aldri Nobelprisen, selv om han var nominert fire ganger. På spørsmål om hvorfor han ikke

hadde fått prisen svarte han angivelig ”de gir ikke pris til folk som bygger musefeller”.

Men likevel; Takket være Kolff lever i dag ca. 1 million pasienter i verden med hemodialyse, mer enn en million pasienter gjennomgår årlig åpen hjertekirurgi ved hjelp av Kolffs oksygenator, og 5000 pasienter får hvert år implantert Kolffs blodpumper.

Fredrikstad 5. juni 2009

Lars Westlie

## HJEMMEBEHANDLING

### Peritonealdialyse

Baxter har en bred produktportefølje og høy kompetanse innenfor peritonealdialyse. Dersom din pasient ønsker egenkontroll og fleksibilitet i sitt liv, så kan hjemmebehandling være et alternativ. Pasienten kan utføre sin dialysebehandling hjemme, enten på egenhånd eller ved hjelp av en assistent. Diskuter behandlingsalternativer med din pasient. Det er aldri for sent!



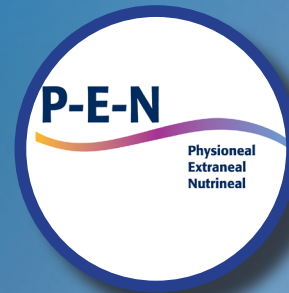
Planlagt start gir økt livskvalitet og velvære



Faglig hjelp 24 timer i døgnet for helsepersonell



HomeChoice PRO er lett å bruke - både hjemme og på reise



PEN = Kombinert behandling for pasientens velvære