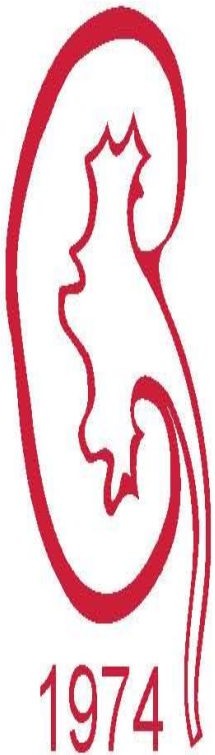


Nefrologisk Forum

Årgang 20, nr 1

April 2014

NNF 40 ÅR (1974 – 2014)



Norsk nyremedisinsk
forening

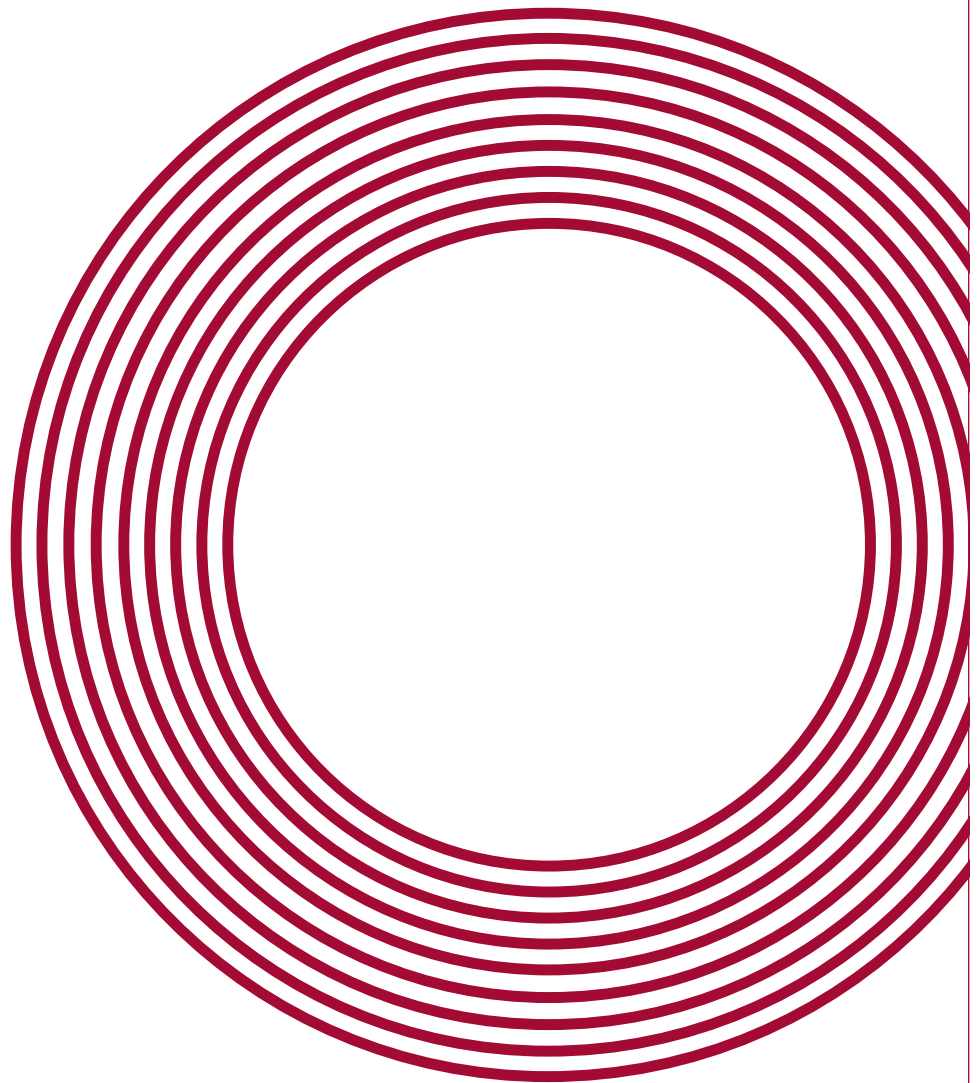
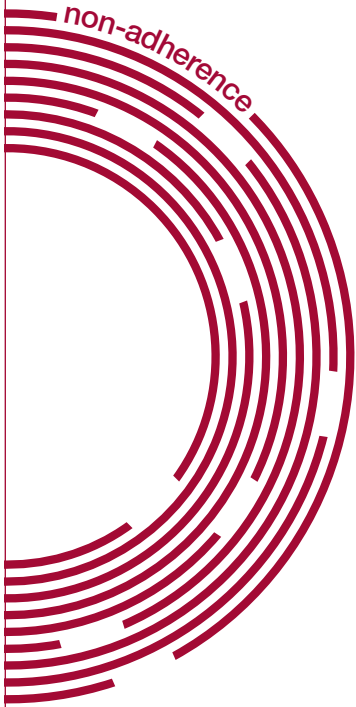
DEN NORSKE LEGEFORENING

Innhold

Redaktørens spalte	3
Formannsnytt	4
Nyreseksjonen ved Rikshospitalet, Oslo Universitetssykehus	5
Nyrefysiologisk laboratorium, Rikshospitalet	
Anders Hartmann.....	9
Alvorlige komplikasjoner etter pancreastransplantasjon	
Hege Næss, Anders Hartmann, Trond Jenssen, Hallvard Holdaas, Rune Horneland, Kristof Grzyb Jan Bitter og Karsten Midtvedt	12
Pankreastransplantasjon hos pasienter med type 1 diabetes og terminal nyresvikt	
Jørn Petter Lindahl, Trond Jenssen og Anders Hartmann.....	14
Prevensjon etter NyreTransplantasjon (PENT) studien	
Rashidi Forough	16
Nye behandlingsstrategier ved pancreastransplantasjon hos pasienter med alvorlig diabetes type 1	
Rune Horneland, Ole Øyen, Einar M. Aandahl, Seksjon for Transplantasjon.....	18
Question 65 – Gir nyretransplantasjon hos eldre flere gode år til livet?	
Kjersti Lønning , Karsten Midtvedt, Anna Varberg Reisæter, Kristian Heldal.....	23
Ulikheter mellom tidlige og sene antistoffmedierte reaksjoner hos nyretransplanterte pasienter	
Christina Dörje, Anna Varberg Reisæter.....	24
Urinsyre som risikofaktor hos nyretransplanterte	
Dag Olav Dahle.....	25
OPTIMAL-studien – Datasystemstyrt dosering av tacrolimus	
Elisabeth Størset.....	27
Paracalcitol in renal transplantation for reduction of albuminuria (ZEAL studien)	
Hege Pihlstrøm.....	29
ORENTRA studien. Effekten av omega-3 tilskudd ved nyretransplantasjon	
Ivar Anders Eide.....	31
Veceralt fett og nyoppstått diabetes etter nyretransplantasjon (NODAT)	
Marit Elizabeth von Düring.....	33
Transplantasjonsdiabetes: Hyperglykemi, glukagon og endotelfunksjon	
Thea Anine Strøm Halden.....	34
Revisjon av prioriteringsveilederen for nyresykdom fra 2006	
Harald Bergem.....	36
Venteliste – nyrer	
Torbjørn Leivestad.....	37



Optimising transplant outcome by improving immunosuppression adherence^{1,2} and variability^{3,4,5}



- 1) Beckebaum S et al, *Transpl. Int.* 2011;24(7):666-675
- 2) Kuypers D et al, *Transplantation* 2013;95:333-340
- 3) Wu MJ et al, *Transplantation* 2011;92:648-652
- 4) Borra LC et al, *Nephrol Dial Transplant* 2010;25(8):2757-2763
- 5) Pollock-BarZiv SM et al, *Pediatr Transplantation* 2010;14:968-975



Redaktørens spalte

Velkommen til vårens utgave av Nefrologisk Forum. Dette er 20. årgang av Nefrologisk forum, og jeg har fått gleden av å overta som redaktør etter Egil Hagen. Anders Hartmann startet som redaktør for 20 år siden, og hadde ansvaret i 10 år. Det neste tiåret var det Egil Hagen som hadde denne oppgaven, og nå har jeg overtatt stafettspinnen. I denne utgaven er det Rikshospitalet som har bidratt med innholdet, og mangfoldet av innlegg gjenspeiler den store aktiviteten på Rikshospitalet.

Vi har gleden av å lese om hvordan nyreseksjonen ved Rikshospitalet er organisert, og hvilke hovedarbeidsoppgaver som dekkes. Det er meget stor forskningsaktivitet, og publikasjonslisten for seksjonen fra 2013 er vedlagt.

Vi har også gleden av å lese om hvordan Nyrefysiologisk laboratorium ved RH har utviklet seg gjennom tidene. Det er interessant å lese om da Erling Brodwall

startet nyrefysiologiske undersøkelser i 1968, og om hvordan

undersøkellesmetoder har endret seg. Nyrefysiologisk laboratorium spiller en sentral rolle innen forskning, bl.a. med utvikling av den diagnostiske biobanken. Stipendiatene ved nyreseksjonen har alle bidratt med en beskrivelse av deres forskningsprosjekt.

Jeg ønsker også å gjøre oppmerksom på invitasjonen til Young Nephrologist Platform i Budapest i august. Kurset har fått tittelen "Landmark studies in kidney transplantation". Lenke ligger på www.nephro.no. Et godt tilbud for oss unge nefrologer!

Til slutt vil jeg minne om at det er Haukeland Universitetssykehus som har ansvaret for innholdet i neste utgave av forum, som skal utgis til høsten. Jeg ønsker alle en god vår og sommer!

Arendal, april 2014.

Elisabeth Hagelsteen Kvien

Redaksjonen er avsluttet 28/4-14

Redaktør: Elisabeth Hagelsteen Kvien, Sørlandet Sykehus
Arendal , e-post: elisabeth.hagelsten.kvien@sshf.no

I redaksjonen: Egil Hagen, Bjørn Egil Vikse

Formannsnytt

Kjære medlemmer, jeg takker for tilliten dere har vist ved å velge meg som leder av foreningen. Det er med stolthet og ydmykhet jeg overtar som roret på en livskraftig 40 års jubilar. Foreningen har både sosialt og faglig hatt stor betydning for de fleste av oss og jeg håper å kunne bidra med å føre denne tradisjonen videre. Nye regler for samarbeid med industrien har vanskeliggjort muligheten for å kunne møtes både faglig og sosialt. Det er viktig at vi jobber for å fortsette vår rike tradisjon slik at samholdet i organisasjonen ikke svekkes.

Jeg vil også takke jeg for min tid som redaktør i Nefrologisk Forum og er svært glad for å kunne overlate den oppgaven til Elisabeth Hagelsteen Kvien. Vi trenger yngre krefter som aktive medlemmer i foreningen.

Etter at det nye styre tok over ved årsskiftet har vi hatt et styremøte. Det kommende Vår møte og foreningens 40 års jubileum var viktige tema på. Arrangementskomiteen og den vitenskaplige komiteen har lagt ned et betydelig arbeid og fortjener honnør. 40 års jubileet vil bli markert med 3 historiske innlegg i møtets første sesjon 11/6 og med en Jubileumsmiddag på Ekeberg restaurant 12/6. Oppdatert program for Vår møte finner dere på www.nehro.no. De som ikke har meldt seg på ennå kan gjøre det via lenke fra denne siden. Jeg ser frem til å møte flest mulig av dere i Oslo 11- 13/6.

Rammene omkring vår faglige virksomhet er i endring. Vi opplever en stadig sterkere iver etter kontroll og overstyring fra departement og helseforetak. Det arbeides nå med nye regler for spesialistutdanning. Legeforeningen,

inkludert Norsk Nefrologisk Forening, er ikke inkludert i utarbeidelsen med forslag til nye regler. Foreningens formelle påvirkningskraft blir da kun som høringsinstans. Min bekymring er at faglige hensyn må vike fremfor iveren etter å etablere en rask og "stømlinjeformet" spesialistutdanning til lavest mulig kostnader. I lengden er jeg redd for at dette vil svekke vårt faglige fundament og gå utover kvaliteten på pasientbehandlingen. Det er derfor viktig at hver enkelt av oss aktivt tar til motmæle mot overordnede tiltak som går utover vår mulighet til å gi pasientene best mulig menneskelig og faglig behandling.

Foreningen er nå i gang med å nedsette en gruppe som lager utkast til kriterier for levende nyre donasjon med tanke på blodtrykk, GFR, BMI, glucosebelastning og lipider, aldersjustert. Målet er å legge resultatet av dette arbeidet frem på samarbeidsmøte til høsten.

Jeg håper dere fortsatt melder dere på internasjonale kongresser at de forskjellige helseforetakene legger forholdene til rette for deltagelse og dekker aktuelle utgifter. Styre tar gjerne i mot tilbakemeldinger på hvordan dette fungerer rundt omkring i landet og om hva vi kan gjøre for å forbedre det. N

Nordiske Nyredager i 2015 arrangeres i Stavanger 26. – 29. august, hold av datoene.

Da vil jeg til slutt ønske dere alle en flott vår og sommer!

Arendal, april 2014

Egil Hagen

Nyreseksjonen ved Rikshospitalet, Oslo Universitetssykehus.

Seksjon for nyresykdommer, Avdeling for Transplantasjonsmedisin, Kreft, kirurgi og transplantasjonsklinikken er vår tilhørighet.

Stillinger

Vi har 4 B-gren stillinger, 1 D-stilling, 7 overlegestillinger, 6 doktorgradsstipendiater og 1 universitetsstipendiat. Vi har sengepost med 10-12 senger, dialyseavdeling med 13

plasser, poliklinikk med om lag 5000 konsultasjoner årleg og dagpost med 1500 pasientar årleg.



Til stede på bildet
4.mars 2014:

Bak fra venstre: Hardi, Karsten; Linda; Lars Petter, Anders, Trond, Hallvard

Sittende bak:
Seksjonsleder Anna.

Sittende foran: Harald, Forough og hospitant dr. Ingvild Øvermo, Levanger.

Fast tilsatte overleger: Anders Hartmann, Trond Jenssen, Hallvard Holdaas, Linda Flaa-Johnsen, Karsten Midtvedt, Anna Varberg Reisæter. Fungerende overlege Torill Pompino Enger

LIS leger: Hege Næss (ikke på bildet), Ingrid Marie Syse (ikke på bildet), Harald Hermansen, Forough Rashidi, Hardi Hamahusseini, Mari Melbye. Lars Petter Jensen i midlertidig utveksling med Ullevål

Stipendiatar

Dag Olav Dahle, Hege Pihlstrøm, Ivar Anders Eide, Thea Halden Strøm, Elisabeth Størset, Christina Dørje og Jørn Petter Lindahl (universitetsstipendiat). Knut Smerud er også

stipendiat men ikke ansatt hos oss.

Bioingeniører ved Nyrefysiologisk laboratorium: Kirsten Lund, Els Breistein, May Ellen Lauritsen. (tlf 23073544)
Transplantasjonskoordinerende sjukepleier: Kjersti Lønning (tlf 23073647)

Oppgaver

Pasientbehandling: Behandling og oppfølging av alle (250-300) nyretransplanterte pasientar dei første 8-10 vekene er den største aktiviteten vår. I tillegg kjem kontrollar ved eit år. I 2013 auka antallet pancreas transplanterte vesentleg, 19 kombinert nyre og pancreas og 20 single pancreas. Det er betydeleg meir komplikasjonar etter pancreas

enn nyretransplantasjon, så denne auken merkes. Vi har ein liten dialyseavdeling, men med stor aktivitet. Det er stort antall dialysebehandlingar ved andre avdelingar og plasmabehandling.

Behandlingsprotokoll for nyre og pancreas transplantasjon må kontinuerlig oppdaterast i henhold til internasjonale retningslinjer og tilgjengelig kunnskap.

Ekspedisjonen ved Nyreseksjonen er sekretariat for Nyremøtet. Nyremøtet vert avvikla ca 45 gonger i året og vi behandlar 20-25 saker per gong, så det er eit stort apparat.

Transplantasjonsprogrammet med levande givar har vi ansvar for og transplantasjonskoordinerande sjukepleier Kjersti Lønning har aktivt samarbeid med mange av nyreavdelingane i Norge. Dette

ønsker vi å styrka og i 2013 hadde vi regionsmøte ved St Olavs. Vi tenker å avhalda fleire slike møter i samarbeid med regionane.

Med nasjonalt ansvar for nyre, pancreas- og øycelletransplantasjon har vi også ansvar for implementering av nasjonale retningslinjer og kunnskapsbasert praksis. Dette skal skje ved veiledning, kunnskaps- og kompetansespredning til helse- og omsorgstjenesten, andre tjenesteytere og brukere.

Forskningsaktiviteten er stor. Rundt 30 vitenskapelige artiklar årleg med forfattar frå nyreseksjonen. Stipendiatane omtalar prosjektene sine sjølve. Vi arbeider med å forbetra innsamling og systematisering av kliniske data og bruk av disse data saman med analyser på prøvar frå forskningsbiobank. Nedenfor finnes publikasjonslisten for 2013.

Publikasjonsliste 2013. Nyreseksjonen, avdeling for Transplantasjonsmedisin

1. Dahle, Dag Olav; Midtvedt, Karsten; Hartmann, Anders; Jenssen, Trond Geir; Holdaas, Hallvard; Mjøen, Geir; Leivestad, Torbjørn; Åsberg, Anders. Endothelial Dysfunction Is Associated With Graft Loss in Renal Transplant Recipients. *Transplantation* 2013 ;Volum 95.(5) s. 733-739
2. Dörje, Christina; Midtvedt, Karsten; Holdaas, Hallvard; Naper, Christian; Strøm, Erik Heyerdahl; Øyen, Ole; Leivestad, Torbjørn; Aronsen, Tommy; Jenssen, Trond Geir; Johnsen, Linda Flaa; Lindahl, Jørn Petter Hanto; Hartmann, Anders; Reisæter, Anna Varberg. Early versus late acute antibody-mediated rejection in renal transplant recipients. *Transplantation* 2013 ;Volum 96.(1) s. 79-84
3. Eriksen, Bjørn Odvar; Løchen, Maja-Lisa; Arntzen, Kjell Arne; Bertelsen, Geir; Eilertsen, Britt-Ann; Hanno, Therese von; Herder, Marit; Jenssen, Trond Geir; Mathisen, Ulla Dorte; Melsom, Toralf; Njølstad, Inger; Solbu, Marit Dahl; Toft, Ingrid; Mathiesen, Ellisiv B. Subclinical cardiovascular disease is associated with a high glomerular filtration rate in the nondiabetic general population. *Kidney International* 2013 s. -
4. Flechner, Stuart M.; Gurkan, Alihan; Hartmann, Anders; Legendre, Christophe M.; Russ, Graeme R.; Campistol, Josep M.; Schena, Francesco Paolo; Hahn, Carolyn M.; Li, Huihua; Korth-Bradley, Joan M.; Tai, Sandi See; Schulman, Seth L. A randomized, open-label study of sirolimus versus cyclosporine in primary de novo renal allograft recipients. *Transplantation* 2013 ;Volum 95.(10) s. 1233-1241
5. Heldal, Kristian; Midtvedt, Karsten. Managing Transplant Rejection in the Elderly: The Benefits of Less Aggressive Immunosuppressive Regimens. *Drugs & Aging* 2013 ;Volum 30.(7) s. 459-466
6. Heldal, Kristian; Thorarinsdottir, Solveig; Hartmann, Anders; Leivestad, Torbjørn; Reisæter, Anna Varberg; Foss, Aksel; Midtvedt, Karsten. Induction with interleukin-2 antagonist for transplantation of kidneys from older deceased donors: an observational study. *Transplantation Research* 2013 ;Volum 2. s. -
7. Holme, Ingar Morten K; Fellström, Bengt C; Jardine, Alan G.; Hartmann, Anders; Holdaas, Hallvard. Model Comparisons of Competing Risk and Recurrent Events for Graft Failure in Renal Transplant Recipients. *American Society of Nephrology. Clinical Journal* 2013 ;Volum 8.(2) s. 241-247

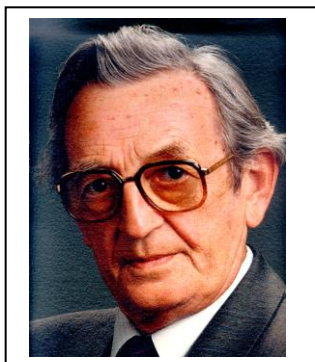
8. Hornum, Mads; Lindahl, Jørn Petter Hanto; von Zur-Mühlen, Bengt; Jenssen, Trond Geir; Feldt-Rasmussen, Bo. Diagnosis, management and treatment of glucometabolic disorders emerging after kidney transplantation A position statement from the Nordic Transplantation Societies. *Transplant International* 2013 ;Volum 26.(11) s. 1049-1060
9. Knoop, Thomas; Vikse, Bjørn Egil; Svarstad, Einar; Leh, Sabine Maria; Reisæter, Anna Varberg; Bjørneklett, Rune. Mortality in patients with IgA nephropathy. *American Journal of Kidney Diseases* 2013 ;Volum 62.(5) s. 883-890
10. Lindahl, Jørn Petter Hanto; Hartmann, Anders; Horneland, Rune; Holdaas, Hallvard; Reisæter, Anna Varberg; Midtvedt, Karsten; Leivestad, Torbjørn; Øyen, Ole; Jenssen, Trond Geir. Improved patient survival with simultaneous pancreas and kidney transplantation in recipients with diabetic end-stage renal disease. *Diabetologia* 2013 ;Volum 56.(6) s. 1364-1371
11. Mjøen, Geir; Hallan, Stein; Hartmann, Anders; Foss, Aksel; Midtvedt, Karsten; Øyen, Ole; Reisæter, Anna Varberg; Pfeffer, Per F; Jenssen, Trond Geir; Leivestad, Torbjørn; Line, Pål-Dag; Øvrehus, Marius Altern; Dale, Dag Olav; Pihlstrøm, Hege; Holme, Ingar; Dekker, Friedo W.; Holdaas, Hallvard. Long-term risks for kidney donors. *Kidney International* 2013
12. Schelderup, P; Dahle, Dag Olav; Holdaas, Hallvard; Mjøen, Geir; Nordby, G.; Abedini, Sadollah; Jardine, Alan G.; Fellström, Bengt; Svensson, My. Anemia is a predictor of graft loss but not cardiovascular events and all-cause mortality in renal transplant recipients: follow-up data from the ALERT study. *Clinical Transplantation* 2013 ;Volum 27.(6) s. E636-E643
13. Schneider, A.; Jardine, A.G.; Schneider, Markus P.; Holdaas, Hallvard; Holme, Ingar Morten K; Fellström, Bengt C.; Zannad, Faiez; Schmieder, Roland E. Determinants of Cardiovascular Risk in Haemodialysis Patients: Post hoc Analyses of the AURORA Study. *American Journal of Nephrology* 2013 ;Volum 37.(2) s. 144-151
14. Soveri, Inga; Snyder, Jon; Holdaas, Hallvard; Holme, Ingar Morten K; Jardine, Alan G.; L'Italien, Gilbert J.; Fellström, Bengt. The External Validation of the Cardiovascular Risk Equation for Renal Transplant Recipients: Applications to BENEFIT and BENEFIT-EXT Trials. *Transplantation* 2013 ;Volum 95.(1) s. 142-147
15. Tonelli, Marcello A.; Wanner, Christoph; Cass, Alan; Garg, Amit X.; Holdaas, Hallvard; Jardine, Alan G.; Jiang, Lixin; Kronenberg, Florian; Parekh, Rulan S.; Shoji, Tetsuo; Walker, Robert J.; Kasiske, Bertram L.; Wheeler, David C.; Upadhyay, Ashish; Balk, Ethan M.; Earley, Amy; Haynes, Shana; Lamont, Jenny. Introduction: The case for updating and context. *Kidney International, Supplement* 2013 ;Volum 3.(3) s. 266-267
16. Åsberg, Anders; Midtvedt, Karsten; van Guilder, Mike; Størset, Elisabet; Bremer, Sara; Bergan, Stein; Jelliffe, Roger; Hartmann, Anders; Neely, Michael N. Inclusion of CYP3A5 genotyping in a nonparametric population model improves dosing of tacrolimus early after transplantation. *Transplant International* 2013 ;Volum 26.(12) s. 1198-1207
17. Rollag, Halvor; Ueland, Thor; Åsberg, Anders; Hartmann, Anders; Jardine, Alan G.; Humar, Atul; Pescovitz, Mark D; Bignamini, Angelo A; Aukrust, Pål. Characterization of Cytomegalovirus Disease in Solid Organ Transplant Recipients by Markers of Inflammation in Plasma. *PLoS ONE* 2013 ;Volum 8.(4) s.
18. Tedesco-Silva, Helio; Kho, MML; Hartmann, Anders; Vitko, S; Russ, G.; Rostaing, L; Budde, K.; Campistol, JM; Eris, J.; Krishnan, I.; Gopalakrishnan, U.; Klupp, J. Sotrastaurin in Calcineurin Inhibitor-Free Regimen Using Everolimus in De Novo Kidney Transplant Recipients. *American Journal of Transplantation* 2013 ;Volum 13.(7) s. 1757-1768
19. Åsberg, Anders; Apeland, Terje; Reisæter, Anna Varberg; Foss, Aksel; Leivestad, Torbjørn; Heldal, Kristian; Thorud, Lars Ola; Eriksen, Bjørn Odvar; Hartmann, Anders. Long-term outcomes after cyclosporine or mycophenolate withdrawal in kidney transplantation – results from an aborted trial. *Clinical Transplantation* 2013 ;Volum 27.(2) s. E151-E156
20. Kotton, Camille N; Kumar, Deepali; Caliendo, Angela M; Åsberg, Anders; Chou, Sunwen; Danziger-Isakov, Lara; Humar, Atul. Updated International Consensus Guidelines on the Management of Cytomegalo

21. virus in Solid-Organ Transplantation. Transplantation 2013 ;Volum 96.(4) s. 333-360
22. Razonable, Raymund R; Åsberg, Anders; Rollag, Halvor; Duncan, John; Boisvert, Denis; Yao, Joseph D; Caliendo, Angela M; Humar, Atul; Do, Tri D. Virologic Suppression Measured by a Cytomegalovirus (CMV) DNA Test Calibrated to the World Health Organization International Standard Is Predictive of CMV Disease Resolution in Transplant Recipients. Clinical Infectious Diseases 2013 ;Volum 56.(11) s. 1546-1553
23. Robertsen, Ida; Falck, Pål; Andreassen, Arne K.; Næss, Nina K; Lunder, Niclas; Christensen, Hege Staaland; Gullestad, Lars; Åsberg, Anders. Endomyocardial, intralymphocyte and whole blood concentrations of ciclosporin A in heart transplant recipients. Transplantation Research 2013
24. Storhaug HM, Norvik JV, Toft I, Eriksen BO, Løchen ML, Zykova S, Solbu M, White S, Chadban S, Jenssen T. Uric acid is a risk factor for ischemic stroke and all-cause mortality in the general population: a gender specific analysis from The Tromsø Study. BMC Cardiovasc Disord. 2013 Dec 11;13:115.
25. Jenssen T. Kroppens eget signalsystem – nå som behandling. Tidsskr Nor Laegeforen. 2013 Dec 10;133(23-24):2447
26. Reine TM, Grøndahl F, Jenssen TG, Hadler-Olsen E, Prydz K, Kolset SO. Reduced sulfation of chondroitin sulfate but not heparan sulfate in kidneys of diabetic db/db mice. J Histochem Cytochem. 2013 Aug;61(8):606-16.
27. Berdal M, Jenssen T. No Association between Glycemia and Wound Healing in an Experimental db/db Mouse Model. ISRN Endocrinol. 2013 Oct 22;2013:307925
28. Bethel MA, Chacra AR, Deedwania P, Fulcher GR, Holman RR, Jenssen T, Kahn SE, Levitt NS, McMurray JJ, Califf RM, Raptis SA, Thomas L, Sun JL, Haffner SM. A novel risk classification paradigm for patients with impaired glucose tolerance and high cardiovascular risk. Am J Cardiol. 2013 Jul 15;112(2):231-7.

Nyrefysiologisk laboratorium, Riskshospitalet

Anders Hartmann

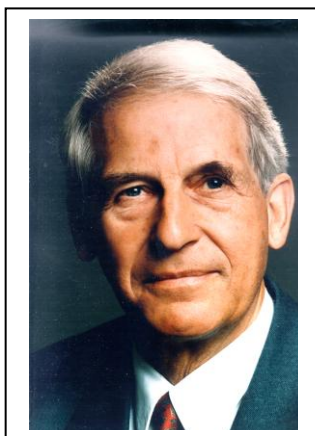
Laboratoriets historie



Det vi kaller nyrefysiologisk laboratorium på Riskshospitalet ved nyreseksjonen ble startet av professor Erling Brodwall, som startet nyrefysiologiske undersøkelser ved

medisinsk avdeling B på Riskshospitalet omkring 1968.

Opprinnelig var det undersøkelser som ble gjort på pasienter i klinisk sammenheng. Man etablerte målinger av GFR og ERPF (blodgjennomstrømning i nyrene) ved hjelp av inulin- og PAH clearance. Det ble også gjort nyrevenekatetreringer. Man gjorde dessuten døgnurinsamlinger med kreatininclearance på alle kontrollene av nyretransplanterte. Dette medførte blant annet at svære kanner med urin fylte opp benkene på laboratoriet hver dag, det var urin over alt! Proteinurien ble målt semikvantitativt med Esbachs metode, en metode som bare de over 60 har hørt om i dag!



Overlege og professor Knut Joachim Berg overtok driften av nyrefysiologisk laboratorium etter Erling Brodwall fra 1982 – 1997. Seksjonsoverlege

og professor på nyreseksjonen var Per Fauchald, men han hadde mer enn nok med å administrere den kliniske driften på nyreseksjonen og Knut Joachim hadde ledelsen av laboratoriet. Det ble da fokusert på undersøkelser av nyrefunksjon med PAH og inulin i forbindelse med forskningsstudier. Analysemetoder ble etablert for måling av urinenzymmer som alkalisk fosfatase og NAG. Det ble også startet analyse av vasoaktive peptider som prostaglandiner, endotelin og nitrat/nitritt. I tillegg ble det gjennomført studiekontroller av pasienter som deltok i kliniske studier, spesielt på nyretransplanterte pasienter. Det var opprinnelig en bioingeniør som sto for mye av dette, Jean Stenstrøm som arbeidet på nyrelabben i nesten 40 år. Knut Joachim fikk også takket være studiemidler engasjert flere bioingeniører, Janicke Narverud og Kirsten Lund som har vært med siden tidlig på 80-tallet. I tillegg har Els Breistein vært i en delt stilling fra denne tiden. Knut Joachim var professor på Farmasøytisk Institutt og hadde derfor også til en hver tid hovedfagsstudenter på labben, en praksis som fortsatt er aktiv.

Laboratoriet på det nye sykehuset

I 1997 overtok professor Anders Hartmann ansvaret for nyrefysiologisk laboratorium etter Knut Joakim Berg. Strategien ble da lagt noe om. Vi valgte å forlate analyseplattformen fordi disse ressursene fantes på andre avdelinger i større målestokk. Istedenfor å utføre kjemiske og biologiske analyser satset vi på metabolske og fysiologiske undersøkelser av de nyretransplanterte pasientene.

Forskningspotensialet med dette var jo stort i og med at 250 pasienter årlig ble nyretransplantert her på Rikshospitalet og fulgt her i 8-10 uker. I tillegg hadde jo mange av undersøkelsene klinisk betydning. Vi starter med OGTT fra 1997 etter initiativ fra Jøran Hjelmesæth som tok sin doktorgrad på diabetes etter transplantasjon. Vi målte også

GFR ved hjelp av isotop (EDTA) og de senere år med iohexol. Det ble også etablert DEXA scanning (beintetthetsmåling) av alle pasienter. Fra 2009 er det i tillegg blitt innført protokollbiopsi av nyren som utføres på dagenheten ved nyreseksjonen både 6 uker og 1 år etter transplantasjon.



Nyrefysiologisk laboratorium: Fra venstre: Els, May Ellen, Anders Å, Kirsten og Anders H

Da vi flyttet til nye lokaler på Gaustad i år 2000 etablerte vi en diagnostikk – og behandlingsbiobank som inneholder alle parametre som er registrert og målt under oppholdet. Det fryses også ned plasma og serum. Over 99% av pasientene gir skriftlig samtykke til at disse data kan brukes i forskning som vedrører komplikasjoner etter nyretransplantasjon.

Vi har også fokusert på kardiovaskulære risikofaktorer og har innført karstivhetsmålinger med SphygmoCor på pasientene både ved avsluttende kontroll her og ved 1 års kontrollen. I tillegg har vi også i samarbeid med endokrinologisk seksjon utført DEXA scan med bentetthets- og kroppssammensetningsmåling på pasientene både 6 uker og 1 år etter transplantasjon.

Figur 1 viser hva som registreres ved avsluttende kontroll og ettårskontrollene her.

I alt har vi nå til sammen nær 3000 pasienter i vår behandlingsbiobank.

Hva registreres ved 6-8 uker og ettårskontrollene

- Kliniske data Høyde vekt/BMI
- Steroid/CNI dose og trough kons.
- Hematologi/lipider/urinsyre, elektrolytter, PTH
- Glucose, Hba1c, OGGT
- Iohexolclearance
- Sphygmocor-karstivhet
- Dexa scan/ body mass composition

- Nyrebiopsi, protokoll- funn

Flere av stipendiatene som jobber her arbeider med disse dataene. De har selv skrevet om sine prosjekter i dette nr. av Forum.

Særskilte forskningsprosjekter og metoder:

I tillegg til utvikling av den diagnostiske biobanken gjør vi også i samarbeid med klinisk farmakologisk avdeling en rekke undersøkelser i forbindelse med studier. Vi utfører kinetikk undersøkelser og kinetikk modelleringsundersøkelser, særlig knyttet til immunsuppresjon og interaksjoner. I tillegg gjøres en stor del metabolske studier med tanke på glukoseintoleranse og NODAT – det gjøres også clamp undersøkelser; både normoglykemisk og hyperglykemisk clamp. En av doktorgradsstipendiatene Thea Anine Strøm Halden omtaler sitt doktorgradsarbeid med også i dette nummer av forum.

En tredje viktig funksjon ved nyrefysiologisk laboratorium er å administrere og delta i kliniske studier. Det hadde ikke vært mulig å

gjennomføre kliniske studier ved avdeling for transplantasjonsmedisin uten at nyrefysiologisk laboratorium hadde en sentral rolle i monitorering og oppfølging av pasientene, samt føring av CRF. Det gjøres for tiden omtrent like mange industrisponsorstudier og egne studier ved laboratoriet.

Nyrefysiologisk avdeling fremover:

I september 2013 overtok Anders Åsberg ansvaret som leder for nyrefysiologisk laboratorium. Han er utdannet farmasøyt og tok doktorgrad på nyrefysiologisk lab. i 1999. Han er dessuten professor II på farmasøytisk institutt. Arbeidsoppgavene vil for en stor del bestå i å videreutvikle metodene og virksomheten ved nyrefysiologisk laboratorium. Han vil også arbeide med videreutvikling av diagnostikk og behandlingsbiobanken, som vil bli en stadig viktigere forskningsressurs for svært mange relevante problemstillinger.

Alvorlige komplikasjoner etter pancreastransplantasjon

Representert ved en kasuistikk

Hege Næss, Anders Hartmann, Trond Jensen, Hallvard Holdaas, Rune Horneland, Kristof Grzyb (patolog), Jan Bitter (Sørlandet sykehus) og Karsten Midtvedt

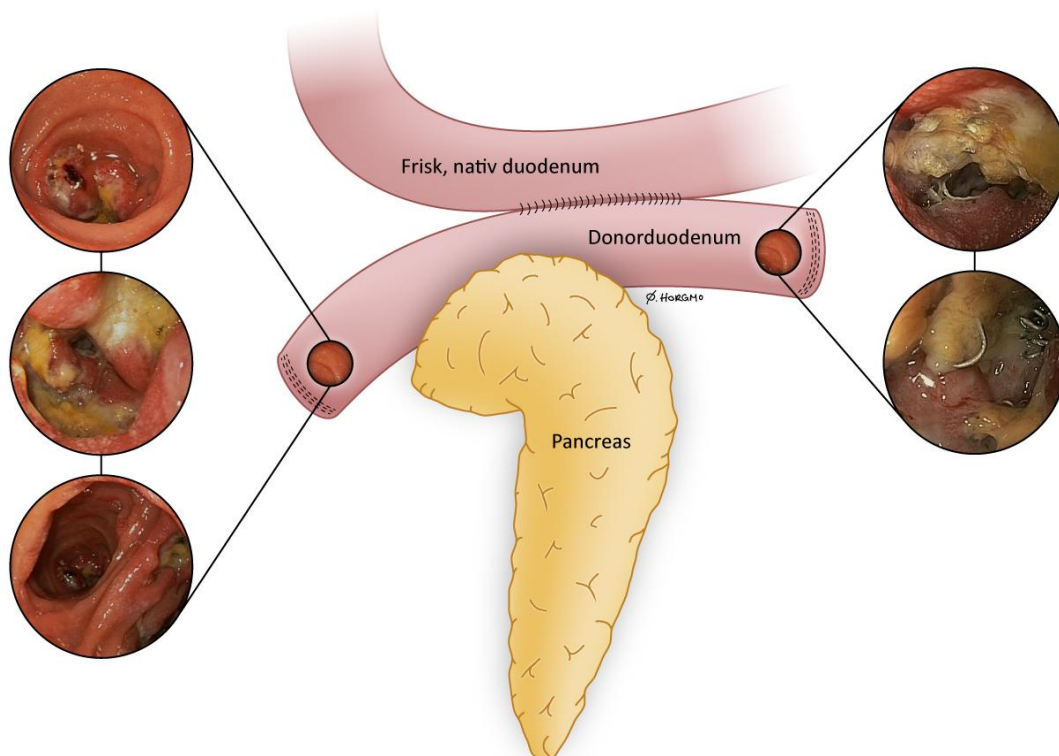
Bakgrunn

Første pancreastransplantasjon ble utført i Norge i 1983. Operasjonsteknikken har endret seg. Fra 1988 til 1997; graftet inn på urinblæren - å monitorere pancreasfunksjonen ved å måle pancreasamylase i urin. Komplikasjoner med alvorlige cystitter og utvikling av metabolsk acidose.

Fra 1997 -2012 ; pancreaticoduodenojejunostomi. Donor

duodenum og pancreas inn på pasientens jejunum.

Fra 2012- ; pancreaticoduodenoostomi. Graftet som består av pancreas og en del av duodenum, syes inn på pasientens duodenum. Dette ser ut til å ha flere fordeler, blant annet fordi man ved vanlig endoskopi kan inspisere duodenal graftet, og man kan ta biopsier fra pancreas via ultralydveiledet endoskopisk teknikk. Se figur:



Det er kjent at ulike **duodenale komplikasjoner** forekommer etter pancreastransplantasjon. Det er rapportert at dette forekommer hos opptil 20% av de pancreastransplanterte.

Sommeren 2013 hadde vi en pasient med en alvorlig duodenal komplikasjon etter pancreastransplantasjon, og denne kasuistikken ønsker vi nå å presentere.

Kasuistikk

En 40 år gammel kvinne med en svært vanskelig diabetes type 1, Brittle diabetes, ble pancreastransplantert våren 2013. Selve operasjonen forløp komplikasjonsfritt, etter operasjonen ble pasienten insulinfri og hun hadde ingen tegn til tidlig reaksjon.

Pasienten utviklet CMV pcr positivitet etter 6 uker. Hun ble da preemptivt behandlet med

Valganciklovir. I etterforløpet utviklet hun DonorSpesifikkeAntistoffer , DSA mot DQ7 (MFI ca 2100) og DQ6 (MFI ca 1300).

Etter 9 uker ble pasienten rutinemessig overført til lokal sykehuset for videre oppfølging. Ved utskrivelse fra Rikshospitalet stod hun på standard immunosuppressiv behandling. (Tacrolimus, Mykofenolat og Prednisolon). Insulin-fri med normalt fungerende pancreas.

3 uker senere blir pasienten sykehusinnlagt. Hun hadde da diffuse magesmerter og nyoppstått anemi. På lokal sykehuset ble pasienten utredet med CT abdomen og gastroskopi. CT Abdomen viste ingen forklaring på pasientens magesmerter eller anemi. Gastroskopi viste multiple sår i donorduodenum. Pasienten blir så overført til Rikshospitalet med spørsmål om rejeksjon eller CMV-infeksjon.

På Rikshospitalet fant vi normale blodsukkerverdier, normale verdier for C-peptid og pancreas-amylase. Hun ble utredet med gastroduodenoskopi, med samtidig ultralydveiledet biopsi av transplantatet. Visuelt så man de samme sårene i duodenal interponatet som lokal sykehuset hadde sett. Det var derimot usikkert hva dette representerte.

Noen dager senere får man svar at biopsi fra pancreasTX uten tegn til rejeksjon, men biopsi av donorduodenum viste rejeksjon grad 4. CMV pcr og BK-farging var negativt. Etter konsensus ble det besluttet å behandle rejeksjonen med iv Metylprednisolon, totalt 1250mg, og økt dose prednisolon po.

Kontrollbiopsi en uke etter behandlingen viste tilbakegang av rejeksjonen i duodenum, og visuelt så man at sårene i duodenum var i bedring.

3 uker senere fikk pasienten uttalte magesmerter. Ny gastroskopi fant da store sår i duodenum. Denne gang var det biopsimessig ingen holdepunkter for rejeksjon eller CMV infeksjon. Sårene denne gang var meget spesielle. Det var i hovedsak to store sår, et i hver ende av den transplanterte duodenum.

Man kunne også se agraffene, som var brukt til preparering av graftet fra innsiden av duodenum. Det var stor risiko for perforasjon i sårendene. Perforasjon og akutt peritonitt ville være en livstruende komplikasjon. Noen pancreassparende operasjon ble ikke ansett som et mulig behandlingsalternativ. Vi valgte derfor å behandle pasienten konservativt med tett monitorering. Pasienten skulle følges med regelmessig gastroskopi. PPI dosen ble økt, prednisolon trappet relativt raskt ned og ASA ble seponert. Det ble også forsøkt med Somatostatin og Cytotec, men dette kunne ikke brukes pga bivirkninger.

17 uker post TX utviklet hun CMV-pcr positivitet i pancreastransplantet, og pasienten fikk da iv Valganciklovir behandling. Sårene var fortsatt like uttalte. Da valgte vi å redusere Mykofenolat dosen. (til 500mg x 2). På dette tidspunktet var pancreasfunksjonen god, hun var insulinfri, og C-peptid verdiene rundt 900pmol/l.

Etter 24 uker post TX var hun inne til sin sjuende gastroskopi, da hadde pasienten det bedre. Hun hadde da avtakende magesmerter og gastroskopi viste tegn til sårtilheling, og vi trodde situasjonen var stabilisert.

Dessverre legges pasienten inn på lokalsykehus med kraftige magesmerter ca 7mnd etter transplantasjonen, forut for dette har hun fått behandling for CMV infeksjon ved lokalsykehuset. Ny utredning viser denne gang forhøyete blodsukkerverdier. CT av abdomen viser at den kraniale arterien til pancreastransplantatet var tett, og venen var nokså avsmalnet, og pancreas fremstod nekrotisk på CT. Graftet hadde da ingen funksjon og pasienten ble overført til Rikshospitalet for graftektomi. Histologisk undersøkelse av graftet viste kronisk inflammasjon, ingen tegn til rejeksjon. Det var heller ingen holdepunkter for CMV, Herpes 1, Adeno- og polyomavirus.

Diskusjon

Transplantasjon av pancreas har høy komplikasjonsrate. Tidlig etter transplantasjon er det de kirurgiske komplikasjonene som dominerer. Over tid er det rejeksjoner og problemer knyttet til immunosuppresjon som

er vanligste årsak til komplikasjoner. Denne pasienten hadde alvorlig komplikasjon i transplanterte duodenum, og etiologien til dette er fremdeles ikke helt sikker.

Vi mener det kan være kombinasjonen av flere faktorer som var uheldige for sårutvikling hos denne pasienten. Ulike medikamenter er kjent ulcerogene. Vi tror høy total kortison dose har hatt betydning hos denne pasienten, pga rejeksjon ble hun behandlet med iv Metylprednisolon og økt po prednisolon. Av andre medikamenter kan mykofenolat og ASA også ha bidratt til sårutvikling, og redusert sårtilheling. Diverse lokale faktorer i duodenal-graftet kan ha medvirket til sårutvikling. Herunder har vi antatt at lokal iskemi i sårendene har hatt betydning, uten at man har kunnet verifisere dette. Andre lokale faktorer som pancreaszymer er vi mer

usikker på betydning av ift sårutviklingen. Redusert sårtilheling kan også være sekundært til CMV infeksjon og de mikrovaskulære forholdene/lokal iskemi i hver ende av donorduodenum

Vi mener denne pasienten representerer mange aspekter ved komplikasjoner relatert til pancreastransplantasjon.

Immunsuppresjonen, kirurgiske teknikker og individuelle forhold vil til sammen ha betydning for utfallet etter en slik transplantasjon. Det er viktig at alle som er involvert i behandlingen av denne pasientgruppen har kjennskap til kompleksiteten i dette. Med under 40 pancreas transplantasjoner i Norge per år, vil det fra tid til annen dukke opp problemstillinger vi ikke tidligere har erfart. Denne kasuistikken er et eksempel på dette.

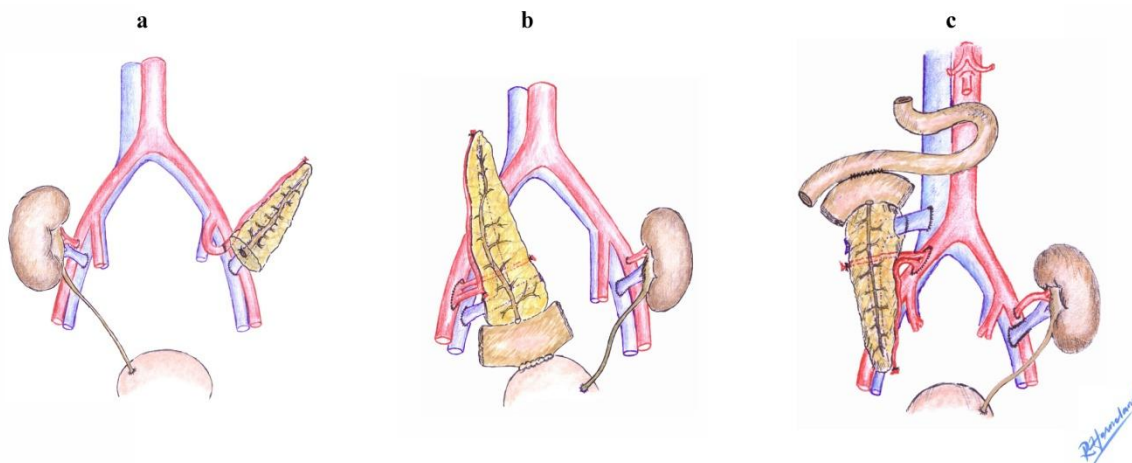
Pankreastransplantasjon hos pasienter med type 1 diabetes og terminal nyresvikt

Klinisk stipendiat Jørn Petter Lindahl, veiledere: Trond Jensen og Anders Hartmann

Den første vellykkede transplantasjonen av pankreas ble foretatt av Kelly og kollegaer i Minnesota i 1966. Transplantasjon med pankreas viste seg å være forbundet med betydelige kirurgiske og immunologiske utfordringer, men etter hvert som den kirurgiske teknikken og immunsuppresjonen ble bedre, økte frekvensen av pankreastransplantasjoner betydelig.

I 1983 ble den første pankreastransplantasjonen i Norge utført av transplantasjonskirurg Brekke og

kollegaer. I de første årene (1983-1987) var operasjonsteknikken å anvende et segmentalt pankreastransplantat hvor utførselsgangen for den eksokrine delen av pankreas ble okkludert ved å sprøyte inn gummistoffet Neopren (Figur 1a). I 1988 gikk vi over til å anvende hele pankreastransplantet med den tilhørende delen av tolvfingertarmen som ble skjøtet til urinblæren hos mottageren (Figur 1b). Fra 1997 gikk vi over til å skjøte tolvfingertarmen på transplantatet til tyntarmen på mottageren (Figur 1c).



Figur 1a-c. Operasjonsteknikker for pankreastransplantasjon i 3 ulike æraer. Illustrert av Rune Horneland.

Tabell 1 viser resultatene etter pankreastransplantasjon i Norge fordelt på de 3 operasjonsteknikkene i perioden 1983-2010. Fem års overlevelse for pankreastransplantatet har nådd 78 % i den siste æraen, og det er sammenlignbart med andre transplantasjonssentra.

Tabell 1. Pankreasgraftoverlevelse 1, 3, 5 og 10 år etter transplantasjon.

Overlevelse fordelt på æra		Overlevelse (%)			
		1-års	3-års	5-års	10-års
Pankreasgraftoverlevelse	1997-2010	87	83	78	64
	1988-1996	80	70	61	45
	1983-1987	49	30	26	14

Prevensjon Etter NyreTransplantasjon (PENT) studien

Rashidi Forough.

Etter en vellykket nyretransplantasjon ønsker naturlig nok en del av de yngre kvinnlige pasientene som er i fertil alder å bli gravide. Det finnes retningslinjer/ anbefalinger for når man kan bli gravid etter en nyretransplantasjon men per i dag er det retningslinjer for prevensjon etter en vellykket organtransplantasjon.

Kroniske nyresykdom med redusert glomerulær filtrasjonsrate (GFR) er en kontraindikasjon mot graviditet og fører ofte til spontanabort. Hos yngre kvinner med kronisk nyresvikt er infertilitet derfor ikke uvanlig. Etter en vellykket nyretransplantasjon gjenopprettes vanligvis kvinnens fertilitet og behovet for adekvat prevensjon er helt klart til stede. Til tross for forbedret fertilitet og risiko for uønskede graviditeter blir mange nyretransplanterte ofte ikke tilfredsstillende informert om behov for prevensjon.

Pasientene bruker ofte heller ikke noe type for prevensjon.

Per dags dato foreligger det ikke noe oversikt eller data som belyser prevensjon hos nyretransplanterte kvinner i fertil alder, verken i Norge eller i resten av verden. Det foreligger heller ingen skriftlige retningslinjer for bruk av prevensjonsmidler i denne pasientkategorien.

Målet med PENT studien er å kartlegge prevensjon brukt etter nyretransplantasjon hos fertile kvinner i Norge, antall graviditeter og samtidig forhåpentligvis kunne komme med noen anbefalinger/retningslinjer som kan være av allmenn interesse.

Per dags dato er det ca 3900 nyretransplanterte pasienter med fungerende graft i Norge. Ved

bruk av Norsk Nefrologiregister har en identifisert 265 nyretransplanterte kvinner i fertil alder i alderen 18-45 år. Pasientene har vært transplanterte i mer enn 6 måneder. Spørreskjema og samtykkeskjema er sendt ut til pasientenes behandlende nyrelege. Spørreskjema er aidentifisert.

Foreløpige resultater:

Responser så langt har vært meget god. Per 20. Februar 2014 er det 84 pasienter som har besvart spørreskjema. Gjennomsnittsalder 37år (22-45år). Det er rapportert totalt 32 graviditeter etter nyretransplantasjon. Bare 4 (6,2%) var "ikke planlagte". Femti prosent (n=42) av pasientene rapporterte at de aldri har mottatt informasjon om prevensjon fra helsepersonell etter nyretransplantasjon. Den vanligste prevensjonsmetoden som er brukt er p-pille (31%), etterfulgt av kondom (23%), avbrutt samleie (10%), hormonspiral (8%), spiral (7%), angrepille (6%), sterilisering av nyretransplantant (4%), p-sprøyte (4%), sterilisering av partner (2%), vaginal ring (1%) og prevensjonplaster (1%). 4% av pasientene brukte ikke noe type prevensjon.

Konklusjon: Vår oppfatning er at fertile nyretransplanterte kvinner i dag i Norge mottar inadekvat informasjon om prevensjon etter transplantasjon. Det er behov for å utvikle retningslinjer for bruk av prevensjon i denne settingen. Når vi har fått tilstrekkelig med svar (svarprosent>70) kan vi redegjøre for dagens praksis samt har mål av oss å lage retningslinjer for denne pasient populasjonen. Vi håper at nettopp du kan inkludere pasienter ved ditt senter slik at får inn tilstrekkelig med svar 😊



Rashidi Forough. LIS ved OUS-RH

Nye behandlingsstrategier ved pancreas transplantasjon hos pasienter med alvorlig diabetes type I

Rune Horneland, Ole Øyen, Einar M. Aandahl, Seksjon for Transplantasjonskirurgi , OUS-
Rikshospitalet

Historikk

Det er nå utført 354 Pancreas transplantasjoner (PTx) i Norge. Den første ble utført i 1983 av dr. Inge Brekke. Lenge var det årlige antallet rundt 10-15, men siden 2010 har volumet økt betraktelig. I fjor ble det utført 39 PTx her til lands, noe som tilsvarer 7,5 per million innbyggere. Det plasserer oss helt i verdenstoppen med god margin. Faktisk er raten omtrent dobbelt så stor som land nummer to. Økningen skyldes hovedsaklig økt satsing og fokus på solitær pancreasTx, (sPTx) økt donasjonsrate og bedre utnyttelse av tilgjengelige donorer. I 2013 ble det for første gang gjort flere solitære PTx enn kombinerte nyre- og PTx (SPK) her til lands. (20 sPTX : 19 SPK)

Indikasjon

Pancreas transplantasjon er en effektiv behandling for diabetes mellitus type I. Langtkommen/dårlig regulert diabetes mellitus type I har vært og er den eneste indikasjonen for PTx. Tradisjonelt har PTx vært forbeholdt diabetikere med samtidig uremi. Disse har da fått kombinert nyre- og pancreas i samme operasjon (SPK). Solitær PTx (Sol-PTx) som behandling for dårlig regulert diabetes ("Brittle diabetes" med eventuelt "unawareness") har historisk ikke oppnådd samme popularitet som SPK. Det skyldes vanskeligere reaksjonsovervåkning i mangel av et ledsagende nyre transplantat samt rapporter som viser høyere reaksjonsfrekvens og dårligere graft og pasientoverlevelse. De siste årene har det vært økt fokus på en subgruppe av diabetikere som er nærmest invalidisert grunnet ustabil blodsukkerregulering og hyppige innleggelser

sekundært til hypo- eller hyperglykemi. Disse pasientene har nå i økende grad blitt tilbudt Sol-PTx.

Komplikasjoner

PancreasTx har vært befengt med høyere komplikasjonsrate enn for nyre-Tx alene. Komplikasjonene omfatter teknisk/kirurgiske forhold, økt blødning og thromboseproblematikk, infeksjoner og ikke minst de meget plagsomme eksokrine lekkasjene og fistlene. Studier angir en reoperasjonsrate mellom 30-50%, noe som samsvarer med våre erfaringer det siste tiåret. Flere av disse pasientene gjennomgår multiple reoperasjoner og mange gjennomgår en eller annen form for radiologisk eller endoskopisk intervensjon. Studier angir at rundt 10% av tidlige grafttap skyldes en eller annen form for teknisk svikt. Typisk mistes 10-15% av pancreasgraftene i løpet av første året, de aller fleste som følge av komplikasjoner, deretter mistes rundt 5% av graftene årlig frem til 5 år da man ser en utflating.

Reaksjonsovervåkning og immunsuppresjon

Mangel på gode reaksjonsmarkører, utilgjengeligheten og frykten for biopsiering, har vanskeliggjort reaksjonsovervåkingen. Dels på grunn av vanskelig reaksjonsovervåkning, dels på grunn av historisk høy reaksjonsfrekvens, har man ikke redusert total immunsuppresjon slik man har gjort med lever- og nyre-Tx. Tidlig på 2000-tallet ble ATG induksjonsbehandling innført og tidlige reaksjoner falt da drastisk. I dag er det internasjonal konsensus om å bruke en eller

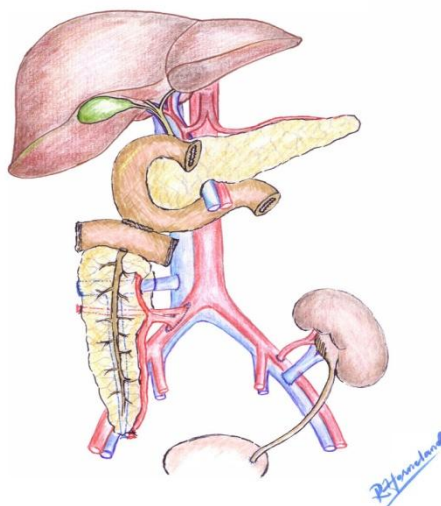
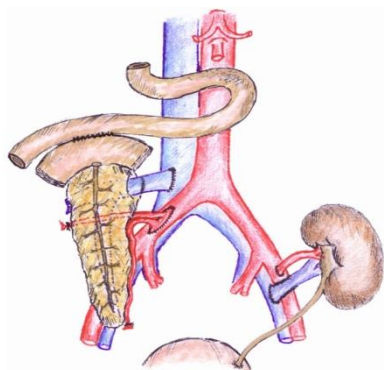
annen form for induksjon ved PTx. Utover ATG har vi det siste tiåret brukt Prograf®, Steroider og Cellcept®, alle medikamentene i noe høyere doser enn det som er standard for Nyre-Tx alene.

Endret teknikk for eksokrin drenasje

De siste 15-20 årene har gullstandarden for eksokrin drenasje vært å koble graft-duodenum til pasientens jejunum, ca 60-80 cm distalt for Treitzke ligament. Anastomosen og duodenalsegmentet var tilgjengelig gjennom dobbelballongenteroskopi (DBE), men dette var både tidkrevende og man fikk kun biopsier fra duodenum, ikke fra selve pancreas. Det var heller ikke mulig å stente pancreasgangen i tilfeller med eksokrin lekkasje og fistler.

Både her og ved andre større sentre hadde man lenge syslet med tanken om å koble graftet på pasientens egen duodenum. Noen publikasjoner med små serier viste lovende resultater. I september 2012 endret vi vår prosedyre og teknikk for eksokrin drenasje ved at vi kobler graft-duodenum til pasientens

egen duodenum. Anastomosen blir da lagt på nedre kne da dette er optimalt med tanke på endoskopisk tilgang. Som følge av dette blir pancreasgraftet lokalisert på bakre bukvegg, nærmest parallelt med cava inferior og i sin helhet dorsalt for hø. colon. Fordelene har vist seg å være mange. Graftet er nå enkelt tilgjengelig for endoskopisk undersøkelse og intervensjon. I tillegg til biopsier fra duodenum er det også mulig å ta endoskopiske ultralydveiledede transduodenale pancreasbiopsier. Og i tilfeller med eksokrin drenasje er stenting av pancreasgangen nå mulig. Endoskopisk biopsiering av pancreasgraftet har vært gjenstand for en lærekurve, men nå oppnår vi representativt vev på flertallet av biopsiene. Vi var på forhånd bekymret for komplikasjoner med duodenallekkasje, men dette har vist seg å være uproblematisk, også i tilfeller hvor det er blitt utført graftectomi. Imidlertid opplevde vi i den første tiden økt hyppighet av vaskulære problemer, noe vi tilegnet endret leie og posisjon av karene. Se figur: *PTx med duodeno-jejunostomi til venstre og PTx med duodeno-duodenostomi til høyre.*



Etablering av protokollbiopsiprogram- en klinisk studie

Med bakgrunn i flere transplantasjoner og innføring av en ny kirurgisk metode har gitt

muligheten for å biopsiere pancreas på en trygg måte samt økt satsing på solitær pancreas. Det har vært ønskelig å evaluere denne pasientgruppen fortløpende og

systematisk. Det er flere ubesvarte spørsmål, alt fra rejeksjonsfrekvens, sammenheng mellom rejeksjoner i de ulike organsystem, nytteeffekten av protokollbiopsier, ideell immunsuppresjonsdose, komplikasjonspanorama ved ny kirurgisk metode, immunologiske forskjeller mellom sPTX og SPK, årsakssammenheng ved residivdiabetes og om alle endringer og tiltak de siste årene kunne gi klinisk gevinst. Samtidig med oppstart av studien halverte vi initial steroiddose, tilsvarende som ved standard nyre-Tx.

Vinteren og våren 2013 ble en studiegruppe etablert i samarbeid med Nyremedisinsk avdeling. Studieprotokoll ble utformet og REK-godkjennelse innhentet. Et PhD prosjekt ble opprettet med dr.med, O. Øyen, prof .A. Foss, prof. T. Jenssen og dr.med. E.M. Aandahl som henholdsvis hovedveileder og biveiledere for artikkelforfatteren. I september 2013 ble første pasient inkludert i PTx-Studien.Under tiden med planlegging og utforming av PTx-studien tilkom det flere samarbeidspartnere og subprosjekt med utspring på andre avdelinger, alle med bakgrunn i opprinnelig REK-godkjennelse.

Prosjektbeskrivelse

PhD prosjektet vil all hovedsak basere seg på data fra PTx-studien. En retrospektiv artikkel som gjennomgår de siste 40 PTx før omlegging av kirurgisk teknikk (eksokrin drenasje til jejunum) vs de første 40 PTx etter endringen (eksokrin drenasje til duodenum) er under utarbeidelse. Dataene er prospektivt registrert. Her vil vi gjennomgå resultater og rejeksjoner samt regresjonsanalyser i forhold til risikofaktorer. Resultatene vil også fungere som kontrollgruppe for PTx-studien da denne pasient kohorten fikk høydose steroider i henhold til tidligere immunsuppresjonsprotokoll.

Studien er designet som en prospektiv observasjonsstudie med de forutgående 80 PTx som kontrollgruppe. Studien følger i stor grad vår standard behandlingsprotokoll for PancreasTx, utover at det innhentes flere biopsier og blodprøver til immunologiske

analyser. Pasientene utredes på vanlig måte på lokalsykehus i samarbeid med nefrologisk avdeling på Rikshospitalet og godkjennes endelig for transplantasjon på Nyremøtet. Pasientene forespørres og inkluderes ved ankomst før Tx. Biokjemiske prøver som kan tenkes å korrelere med rejeksjon tas tett og vil ettergås med tanke på korrelasjon til rejeksjon. Det legges stor vekt på at protokollbiopsier tas ved uke 3, 6 og 52. I tillegg tas det biopsier på indikasjon. Studier med små pasientserier har indikert at isolerte rejeksjoner forekommer i pancreas, nyre og duodenum. For å kunne gjøre komparative studier, tas biopsi av duodenum, pancreas og eventuelt nyregraftet, helst innenfor to døgn. Etter utskrivelse fra Transplantasjonskirurgen følges pasientene tett opp ved Nefrologisk avdeling i flere uker inntil de reiser hjem til oppfølging på sitt lokale sykehus. I tillegg innkalles alle til kontroll og protokollbiopsi 1 år etter Tx. Minimum 80 pasienter er planlagt inkludert. Tilbakemelding til Rikshospitalet er nødvendig for å kunne fange opp eventuelle reinleggelsler og andre hendelser etter utskrivning fra oss. Derfor er det ønskelig at vi får kopi av alle epikriser på disse studiepasientene.

Forskningsmiljø og samarbeidspartnere

Prosjektet har sitt utspring i seksjon for transplantasjonskirurgi som er underlagt avdeling for Transplantasjonsmedisin, OUS, Rikshospitalet. Utover Nyremedisinsk avdeling på Rikshospitalet er også Gastrolab en nær samarbeidspartner som også gjennomfører et subprosjekt på endoskopiske funn ved oppfølging av disse pasientene. De har allerede opparbeidet seg unik erfaring med endoskopisk ultralyd på pancreasgraft, og så langt vi vet har vi verdens største materiale på akkurat dette. I prosjektgruppen har vi samarbeidspartnere ved Bioteknologisenteret i Oslo, UiO, og ved Patologisk avdeling, Rikshospitalet. Ved bioteknologisenteret utføres immunologiske studier av rejeksjonsmekanismer og toleranseutvikling gjennom det postoperative forløpet, med korrelasjon til biopsitidspunkt og eventuelle rejeksjoner. Særlig er vi opptatt av enkelte

subtyper av T celler (regulatoriske T celler) og det gjøres immunfenotyping samt cellebiologiske, biokjemiske og molekylærbiologiske studier av signalveier i T cellene. Ved Patologisk avdeling studerer vi forholdet mellom immunkompetente celler hos vert og donor i overgangssonene, en lokal kimerisme som ikke tidligere er kartlagt. I tillegg gjør vi komparative undersøkelser av vev fra transplantatene (nyre, pancreas, tx-duodenum i tillegg til native duodenum) hos de pasientene som er kombinert nyre- og pancreas-transplantert. I tillegg har vi nylig knyttet til oss samarbeidspartnere ved University of Miami, som er langt fremme på diabetesgenetikk og –immunologi. Samarbeidet vårt er særlig rettet mot studier av utvikling av residiv av diabetes i pancreasgraftet, til forskjell fra reaksjon. I kraft av at Rikshospitalet samarbeider med Aarhus Univ.sykehus om å transplantere diabetes pasienter fra Jylland er også Nefrologisk avdeling ved Aarhus Univ.sykehus formelle samarbeidspartnere.

Klinisk relevans

Studien har sitt utspring i vår kliniske hverdag, og resultatene vil få direkte implikasjoner for både kirurgisk og medisinsk strategi for behandling av denne pasientgruppen. Som ellers er protokollbiopsier antagelig nødvendig for optimal behandling og oppfølging av pasientene. Det er grunn til å anta at lavgradig reaksjon underestimeres og ved pancreasTx

rune.horneland@ous-hf.no

Utvalgte referanser

Kelly WD, Lillehei RC, Merkel FK, Idezuki Y, Goetz FC. Allograft transplantation of the pancreas

Gruessner AC. 2011 update on pancreas transplantation: comprehensive trend analysis of 25,000 cases followed up over the course of twenty-four years at the International Pancreas

er sannsynlig residiv av grunnsykdommen en medvirkende faktor til graftdysfunksjon og redusert graftoverlevelse. Den idelle kirurgiske teknikken ved PTx er gjenstand for diskusjon, men fordelene med enkel endoskopisk tilgang er åpenbare. Gjennom denne studien ønsker vi å avdekke om fordelene utveier eventuelle ulemper. Biokjemiske reaksjonsmarkører har man jaktet på helt fra starten på 1980-tallet, men hittil uten hell. Slike markører ville forenkle oppfølgingen av disse pasientene betraktelig. I studien vil man også følge de solitære Pancreas-Tx'ene tett, og dette vil gi oss verdifull erfaring med denne pasientgruppen. I flere PTx-miljøer er det fortsatt kontroversielt å gjøre solitær PTx, da studier har vist noe dårligere langtidsresultater og hyppigere reaksjoner. Dårligere graftoverlevelse ved solitær PTx har lenge blitt oppfattet å skyldes immunologiske forhold, men det er ikke tidligere systematisk undersøkt, da biopsier av pancreas i stor grad har vært unngått grunnet frykt for fistler og blødninger.

Prosjektet har åpnet for flere subprosjekter, både på radiologisk avdeling, patologisk avdeling, Bioteknologi senteret i Oslo, Gastrolab og nyremedisinsk avdeling. Alle vil hver for seg og samlet forhåpentligvis bidra til økt forståelse for patofysiologi, immunologi, behandling, oppfølgingsstrategi og komplikasjoner ved PTx - og til slutt føre til bedre resultater for denne pasientgruppen.

Transplant Registry (IPTR). Rev Diabet Stud 2011;8(1):6-16.

Horneland R, Leivestad T, Jenssen T, Øyen O. Higher Donor Age and Male Recipient Gender Have a Negative Impact on Pancreas Transplant Outcomes (Surgical Complications and Graft

Survival). Transplantation 12 A.D. November 27;94(Supplement 10S):692.

Margreiter C, Aigner F, Resch T, Berenji AK, Oberhuber R, Sucher R et al. Enteroscopic biopsies in the management of pancreas transplants: a proof of concept study for a novel monitoring tool. Transplantation 2012 January 27;93(2):207-13.

Nakhleh RE, Benedetti E, Gruessner A, Troppmann C, Goswitz JJ, Sutherland DE et al. Cystoscopic biopsies in pancreaticoduodenal transplantation. Are duodenal biopsies indicative of pancreas dysfunction? Transplantation 1995 September 27;60(6):541-6.

Troxell ML, Koslin DB, Norman D, Rayhill S, Mittalhenkle A. Pancreas allograft rejection:

analysis of concurrent renal allograft biopsies and posttherapy follow-up biopsies. Transplantation 2010 July 15;90(1):75-84.

Finger EB, Radosevich DM, Kandaswamy R, et al. A Composite Risk Model for Predicting Technical Failure in Pancreas Transplantation. American Journal of Transplantation 2013; 13: 1840–1849.

Gunasekaran G, Wee A, Rabets J, Winans, C. and Krishnamurthi, V. (2012), Duodenoduodenostomy in pancreas transplantation. Clinical Transplantation, 26: 550–557. doi: 10.1111/j.1399-0012.2011.01563.x

Gruessner R, Pugliese A, Reijonen H, Gruessner S, Burke III GW. Development of diabetes mellitus in living pancreas donors and recipients. Expert Rev. Clin. Immunol. 7(4), 543–551 (2011)



Rune Horneland er født i 1974 og er deltids doktorgradsstipendiat ved Transplantasjonskirurgisk avdeling. Ansatt i fulltidsstilling på Rikshospitalet siden 2008 som lege under utdanning i transplantasjonskirurgi med unntak av halvannet år for å fullføre grenspesialiteten i gastrokirurgi (2011). Høsten 2012 ble PhD prosjektet utformet og januar 2013 ble PhD programmet initiert. PTx-studien som er kjernen i prosjektet, en klinisk prospektiv observasjonsstudie, ble startet opp 9 måneder senere. Hovedveileder er dr.med. Ole Øyen og biveiledere prof. Trond Jenssen, dr.med. Einar M. Aandahl og prof. Aksel Foss.

Question 65 - Gir nyretransplantasjon hos eldre fleire gode år til livet ?

Kjersti Lønning¹, Karsten Midtvedt¹, Anna Varberg Reisæter¹, Kristian Heldal^{2,3}

¹Avdeling for transplantasjonsmedisin, OUS, Rikshospitalet, ²Medisinsk fakultet, Institutt for klinisk medisin, UIO, ³Avdeling for nyremedisin, Sykehuset Telemark

Den generelle befolkningen vert eldre. Som fylgje av det aukar både insidensen av og alderen til pasientar med nyresvikt som treng nyreerstattande behandling. I den generelle befolkningen er nyretransplantasjon assosiert med auka overleving, lågare samfunnskostnader og betre helserelatert livskvalitet (HRQOL) enn livslang dialyse. Det er imidlertid ein pågåande debatt om eldre pasientar med sluttstadie nyresvikt (ESRD) skal tilbys nyretransplantasjon. Data som omtalar HRQOL hos nyretransplanterete er hovudsakleg undersøkt hos vaksne pasientar med median alder 50 år. Immundempande medikament har mange biverknadar. Eldre har auka risiko for infeksjonar og alvorlige post-operative komplikasjonar. Kan hende har nokre eldre det betre i dialyse? Og dersom JA – kan vi på nokon måte oppdage kven det før dei vert transplanterte?

Målet med studien er å evaluere HRQOL i forløpet hos pasientar over 65 år frå pasienten vert sett på venteliste, fram til 3-5 år etter nyretransplantasjonen.

Pasientar over 65 år vert bedt om å fylle ut KDQOL-SF 36 skjema når dei er påmeld

venteliste og deretter kvar 6. måned fram til transplantasjon eller når dei vert permanent fjerna frå lista. Etter transplantasjonen vil pasientane motta eit nytt skjema etter 10 veker, 6 måneder og etter 1, 3 og 5 år. Vi utfører 300 nyretransplantasjonar i året og 25-30 % av recipientane er over 65 år.

Gjennomsnitt ventetid ved førstegongs transplantasjon har alltid vore under 12 mnd. Estimert inklusjonstid er 2 år. Inklusjon starta i januar 2013. Primært endepunkt er forandring i score frå påmeldingstidspunkt til eit år etter transplantasjonen. Styrkeberekning har konkludert med at 65 pasientar må fullføre studien for å avsløre ein forskjell på 10 % i SF-36 GH score (generell helse) med eit signifikant nivå (α) på 5 % og styrke (β) på 80 %.

Studien er godkjent av REK. Etter vel eit år av den planlagte to års inklusjonen er 120 pasientar inkludert og 50 av dei er transplantert. Dei fyrste 1-årsskjemaene er sendt ut primo 2014. Me ventar i spenning på svara.

Tusen takk til alle gode samarbeidspartnarar som står for inklusjon av pasientane rundt om på sjukehusa !



Koordinerende sjukepleiar og vordande stipendiat Kjersti Lønning fullførte graden master i verdibasert ledelse i 2008 og er fulltidstilsett i Nyreseksjonen. Ho har arbeidd med studien Question 65 sidan januar 2013

Rettleiarar: Karsten Midtvedt, Kristian Heldal og Marit Andersen.

Ulikheter mellom tidlige og sene antistoffmedierte reaksjon hos nyre transplanterte pasienter

Stipendiat: Christina Dörje, hovedveilder Anna Varberg Reisæter

Artikkel publisert i *Transplantation*, Vol 96, Number1, July 15, 2013

Christina Dörje, Karsten Midtvedt, Hallvard Holdass, Christian Naper, Erik H. Strøm, Ole Øyen, Torbjørn Leivestad, Tommy Aronsen, Trond Jenssen, Linda Flaa-Johnsen, Jørn-Petter Lindahl, Anders Hartmann og Anna Varberg Reisæter.

Bakgrunn

I løpet av de siste 10 år har diagnostiske kriterier og presisjon for akutt antistoffmedierte reaksjon (aAMR) vesentlig forbedret seg. Fenotypene av tidlig og sen antistoffmedierte reaksjoner er muligens forskjellig. Vi undersøkte karakteristika og resultat etter gjennomgått tidlig og sen aAMR.

Metoder

Fra 1. januar 2005 til 31. desember 2010 diagnostiserte vi 67 aABMR hos 65 nyre recipienter, median oppfølgingstid 3,6 år (range 61 dager-7,3 år). Vi delte aABMR i tidlig (< 3 måneder; n=40) og sen (>3 måneder; n=27). Hovedendepunkt var tap av graft funksjon. Pasienter med reaksjon som ikke var antistoffmediert, tidlige (n=276) og sene (n=100), var sammenlignings gruppe.

Resultater

Recipienter med aABMR sent i forløpet etter transplantasjonen hadde signifikant dårligere transplantat overlevelse enn pasienter med

tidlig aABMR, 4 år etter aABMR var transplantat overlevelse 40 % vs. 75 % ($p<0,001$, se figur). Transplantat overlevelse for pasienter med sen aABMR var dårligere enn hos pasienter med sen reaksjon som ikke var aABMR ($p=0,008$).

Det var en del forskjeller i de to gruppene, tidlig og sen aABMR. På transplantasjonstidspunktet var flere pasienter i tidlig aABMR gruppen sensibiliserte mot HLA antigener enn i sen aABMR gruppen, 55% vs. 15%.

Pasientene med sen aABMR var yngre (37.9 ± 12.9 vs. $50.9\pm 11,6$, $p<0,001$), hadde høyere forekomst av de novo donor spesifikke antistoffer (DSA) (52% vs. 13%, $p=0,001$) og halvparten hadde non adherence / suboptimal immunsuppresjon (56% vs. 0%; $p<0,001$).

Konklusjon

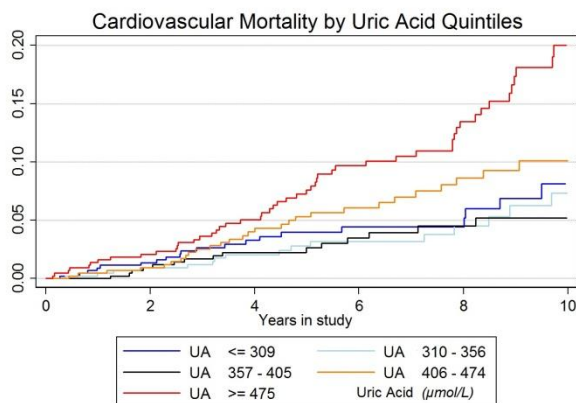
Sammenlignet med tidlig aABMR hadde pasienter med sen aABMR dårligere transplantat overlevelse og var karakteriserte ved yngre alder, hyppig non adherence eller suboptimal immunsuppresjon og de novo DSA. Non adherence er hos unge voksne en stor utfordring. Vi som behandlere leger må ha mer fokus på dette problemet. Vi trenger verktøy for å hjelpe pasientene til å følge opp behandlingen. Det bør være forskningsbasert kunnskap.

Urinsyre som risikofaktor hos nyretransplanterte

Dag Olav Dahle

Moderat forhøyet urinsyre ses ofte hos nyretransplanterte som en følge av redusert nyrefunksjon og bruk av calcineurininhibitorer og diuretika. I observasjonsstudier har man helt siden 1870-årene funnet assosiasjoner mellom urinsyre, hypertensjon, diabetes, nyresykdom og hjerte- og karsykdom. Både hypertensjon/nefrosklerose og insulinresistens gir redusert renal utskillelse av urinsyre, dette taler for at urinsyre er en markør for underliggende sykdom. Nytt siden år 2000 er at moderat økning av urinsyre i

rottemodeller gir systemisk hypertensjon, glomerulær hypertrofi, endringer i afferent arteriole, tubulointerstitiell skade, makrofaginfiltrasjon og forverrer calcineurininhibitor assosiert nefrotoksisitet. Disse studiene viser at urinsyre kan være en årsak til nyre- og hjertesykdom og ikke bare en markør. Humane pilotstudier viser blodtrykksreduksjon ved å senke urinsyre og en mulig nefroprotektiv effekt, større intervensjonsstudier pågår. Det er få studier hos transplanterte.



Uric acid has a J-shaped association with cardiovascular and all-cause mortality in kidney transplant recipients. Dahle DO, Jenssen T, Holdaas H, Leivestad T, Vårdal M, Mjøen G, Reisæter AV, Toft I, Hartmann A. *Clinical Transplantation* 2014 28:134-40.

Vi undersøkte derfor om det var noen assosiasjon mellom urinsyre og kliniske endepunkter hos norske nyretransplanterte pasienter. 2200 pasienter fra år 2000-2011 som hadde fått målt urinsyre ved den siste avsluttende kontrollen i uke 10 etter transplantasjon ble inkludert. Opplysninger om tap av graft og død ble hentet fra Norsk Nefrologiregister. Artikkelen er publisert i *Clinical Transplantation*. Pasientene ble fulgt opp i median 7 år, 378 døde og 185 mistet graftet. Vi fant en J-formet sammenheng mellom urinsyre og dødelighet hvor både høye og lave nivåer var assosiert med økt dødelighet, både kardiovaskulær død (Figur) og

totalmortalitet. Etter å ha justert statistisk for ulikheter i alder, nyrefunksjon, komorbiditet og medikamentbruk fant vi lavest dødelighet i den midtre kvintilen av urinsyreverdier (357-405 μM). Sammenlignet mot denne midtre kvintilen hadde pasienter med høyest urinsyrenivå (kvintil 5; urinsyre $>474 \mu\text{M}$) en 187% økt risiko for kardiovaskulær død (hasard ratio 2,87 [95% konfidensintervall 1,55 - 5,32], $p=0,001$) og en 57% økt risiko for død av alle årsaker (HR 1,57 [1,09 - 2,25], $p=0,02$). Den laveste kvintilen av urinsyreverdier ($<309 \mu\text{M}$) hadde også en trend mot økt kardiovaskulær dødelighet (HR

1,79 [0,90 - 3,58], $p=0,10$) og totalmortalitet (HR 1,31 [0,89 - 1,93], $p=0,18$). I subgruppeanalyse fant vi økt risiko ved lave urinsyrenivåer kun hos pasienter med diabetes, som kanskje kan forklares med at glykosuri gir økt utskillelse av urinsyre. Urinsyre var ikke signifikant assosiert med tap av nyregraftet i de justerte analysene (femte kvintil mot andre kvintil urinsyre HR 1,65 [0,91 - 2,96], $p=0,10$). Vi konkluderer med at urinsyre har en J-formet assosiasjon med kardiovaskulær dødelighet og totalmortalitet hos nyretransplanterte pasienter.

Videre har vi undersøkt endotelfunksjon ved ultralydundersøkelse av arteria brachialis på 145 nyretransplanterte og sett om det

foreligger noen assosiasjon med serum urinsyre. Studien er under publisering. Vi planlegger også å se om urinsyrenivået er assosiert med biopsifunn hos pasientene.



Dag Olav Dahle f.02.04.78

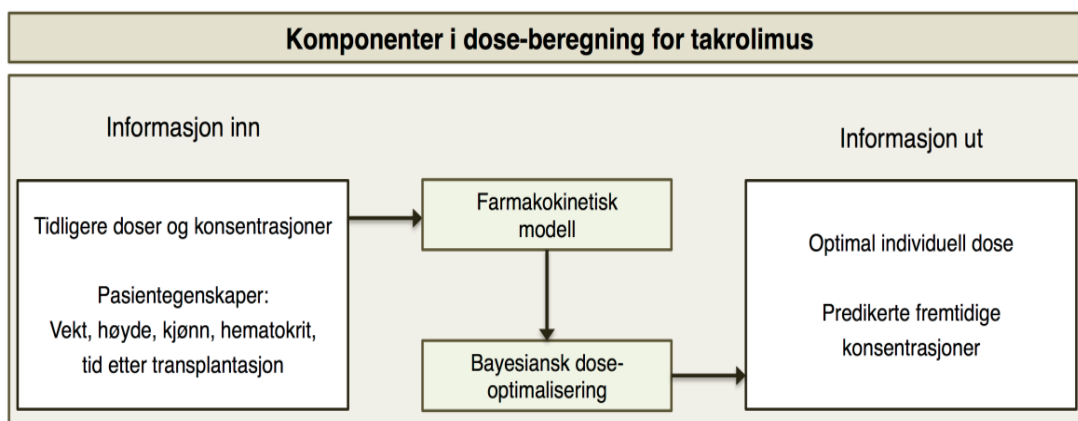
Lege under utdanning i indremedisin. Har jobbet i 6 år ved indremedisinske avdelinger ved Sykehuset Østfold Moss, Lovisenberg Diakonale Sykehus og OUS-Ullevål Sykehus. Jeg er nå PhD student med Hallvard Holdaas som hovedveileder og Anders Hartmann og Trond Jenssen som biveiledere

OPTIMAL-studien - Datasystemstyrt dosering av takrolimus

Elisabet Størset

Dosering av takrolimus (Prograf®) justeres etter målte legemiddelkonsentrasjoner i blodet (såkalte trough-verdier, målt like før inntak av morgendose). Nyretransplanterte pasienter har behov for svært ulike doser for å oppnå ønsket blodkonsentrasjon av takrolimus. Det kan derfor være utfordrende å finne riktig dose til den enkelte pasient, spesielt i oppstartsfasen. Lave konsentrasjoner gir økt risiko for avstøtning. Høye konsentrasjoner kan gi økt risiko for alvorlig nyretoksisitet og andre uønskete bivirkninger (høyt blodtrykk, diabetes mellitus, nevrotoksisitet, høyt kolesterol). På Nyrefysiologisk Laboratorium på Rikshospitalet har vi lenge arbeidet med å utvikle et datasystem som kan beregne doseringsbehovet til ulike pasienter. Datasystemet inneholder informasjon om tidligere nyretransplanterte pasienter og over 1500 tidligere målte takrolimus-konsentrasjoner. Når datasystemet i tillegg til denne historiske kunnskapen om hvordan takrolimus tas opp, fordeles og skilles ut fra kroppen får relevant informasjon om en ny pasient (vekt, kjønn, hematokrit, antall dager siden transplantasjonen, tidligere doser og takrolimus-konsentrasjoner) utføres en omfattende statistisk beregning og det foreslås en individuell dosering som skal gi ønsket blodkonsentrasjon (Se figur). Studien OPTIMAL ("OPTimizing Tacrolimus Individualization by Modeling And simuLation)

startet i januar 2014 og er en del av et doktorgradsarbeid ved Nyreseksjonen på Rikshospitalet. Hovedhensikten med studien er å undersøke om man bedre oppnår ønskete konsentrasjoner ved datasystemstyrt dosering enn ved dagens praksis der doseringen foretas av lege ut i fra legens erfaring med tidligere doseringer og konsentrasjonsmålinger. Pasienter randomiseres til å motta enten datasystemstyrt eller legestyrt dosering fra dagen etter nyretransplantasjon og doseres så fortløpende i 8 uker. Hittil er 20 av totalt 80 planlagte pasienter inkludert. Vi håper å inkludere alle i løpet av våren. Dersom datasystemstyrt dosering viser seg å føre til bedre oppnåelse av ønskete takrolimus-konsentrasjoner, kan systemet potensielt innføres som rutine og eventuelt tilgjengeliggjøres i form av en "app" til telefon/nettbrett, både til bruk i den første fasen etter transplantasjon og i langtidsoppfølgingen. En fordel med datasystemet er at det kan benytte konsentrasjonsmålinger fra et hvilket som helst kjent tidspunkt etter dose. Dermed er det ikke avhengig av at målingen er gjort før morgendosen. Det betyr at takrolimus-konsentrasjonen kan måles i forbindelse med at pasienten kommer til kontroll på poliklinikken, og systemet kan så beregne hva "trough-verdien" sannsynligvis var tidligere denne morgenen. Dette vil således være tidsbesparende for både pasient og lege.



Elisabet Størset er utdannet farmasøyt og startet som stipendiat ved Nyreseksjonen på Rikshospitalet i 2013 under veiledning fra prof. Anders Åsberg og dr. Karsten Midtvedt.

Dr Morten Skauby på transplantasjonskirurgisk avdeling er også med på prosjektet.

Paricalcitol in renal transplantation for reduction of albuminuria (ZEAL studien)

Hege Pihlstrøm

Den 14.01.13. ble første pasient inkludert i en åpen randomisert kontrollert klinisk studie som skal se på effekten av paricalcitol gitt til nyretransplanterte. Paricalcitol (Zemplar®) er en vitamin D-reseptor aktivator. Det har de siste årene blitt publisert en rekke studier som antyder positiv effekt av Vitamin D ved bl.a. kreft, inflammatoriske sykdommer, beinsykdommer og hjerte-/ karsykdommer. Paricalcitol har i studier på ikke-transplanterte nyresyke redusert albuminuri, bremset fibroseutvikling i nyren, bedret endotelfunksjon og redusert karstivhet. Studier har vist sammenheng mellom grad av albuminuri og langtidsoverlevelse av nyretransplantatet, sammenheng mellom fibroseutvikling og funksjon i nyretransplantatet og sammenheng mellom redusert endotelfunksjon og økt karstivhet og risiko for hjerte-/ karsykdom.

Calcineurinhemmere (cyclosporin A og takrolimus) inngår i standardbehandling ved nyretransplantasjon. Studier og mange års erfaring har vist at disse er effektive mhp å forhindre avstøtning, men over tid medfører de fibroseutvikling og nedsatt funksjon i transplantatet. I vevsprøver fra nyretransplantatene sees et klassisk patologisk bilde dominert av interstitiell fibrose, tubulusatrofi og hyalinose i arterioler. I en rottemodell har man funnet beskyttende effekt av paricalcitol mot slik cyclosporin-indusert nyreskade. Vi ønsker å se om disse gunstige effektene også kan påvises hos nyretransplanterte.

ZEAL studien rekrutterer norske nyretransplanterte pasienter som går til oppfølging etter transplantasjon ved Oslo Universitetssykehus Rikshospitalet. Vi er per dags dato ferdig med inklusjonsfasen og har 77 studiedeltakere (50% randomisert til 2 mcg paricalcitol daglig og 50% til kontrollgruppe uten behandling). Helsedirektoratet dekker Zemplar på blå resept for pasientene som mottar studiemedisinen. Oppfølgingstiden er ca 10 mnd, d.v.s.at studien avsluttes når pasienten kommer til 1-års-kontroll ved Rikshospitalet. De fleste av undersøkelsene pasientene skal igjennom i forbindelse med studien er allerede standard oppfølging etter transplantasjon som glukosebelastning, bentetthetsmåling, karstivhetsmåling, måling av glomerulær filtrasjonsrate med iohexol clearance og en rekke blod- og urinprøver. Den eneste ekstra undersøkelsen for pasientene er perifer arteriell tonometri (EndoPAT) som evaluerer endotelfunksjon. Protokollbiopsier som rutinemessig utføres 7-8 uker og 1 år etter transplantasjon vil i tillegg til å gjennomgå histologisk vurdering av patolog, legges på eget RNA-medium for deteksjon av fibrosemarkører. Disse vil kunne påvise fibrose på et tidlig tidspunkt før det lar seg påvise ved vanlig histologisk vurdering. Det vil også utføres ekstra analyser av blod- og urinprøver, herunder inflammasjons-, bein- og krystalliseringsmarkører.

Studiens primære endepunkt er reduksjon i albuminuri for gruppen som mottar paricalcitol sammenliknet med kontrollgruppen etter 1 års behandling. Studien er styrkeberegnet i forhold til dette

endepunktet. Studien har en rekke sekundære endepunkter: Med utvidede blod- og urinprøver, analyser av karstivhet, endotelfunksjon, beintetthet og fibroseutvikling i biopsier av nyretransplantatet vil studien forhåpentligvis kunne gi svar på om paricalcitol forhindrer beinnettbygning og forkalkning i blodkar hos denne pasientgruppen, om den hindrer inflammasjon og om dette har betydning for utvikling av fibrose og dermed funksjon av nyretransplantatet. Dette vil igjen ha betydning for risiko for hjerte-/ karsykdom, tap av nyretransplantatet og død.

Etter utskrivelse fra Rikshospitalet ca 10 uker etter transplantasjon, blir pasientene i studien fulgt av lokale nyreleger, og et skriv om studien er vedlagt sluttnotatet. Vi i studieledelsen ønsker å få informasjon om evt bivirkninger, uønskede hendelser med mulig relasjon til studiemedisinen eller

laborariemessige avvik som kan være forårsaket av studiemedisinen. Ved evt utvikling av hyperkalsemi (hyppigst rapporterte bivirkning) skal dosen paricalcitol reduseres til 2ug 3 ganger i uken. Ved fortsatt forhøyede verdier, seponeres studiemedisinen, og det gis beskjed til studieledelsen.

Protokoll, pasientinformasjon / samtykkeerklæring er godkjent av REK, og studien har fått godkjenning for utprøving av paricalcitol (Zemplar®) på ny indikasjon fra SLV og Helsedirektoratet. I tillegg foreligger intern godkjenning fra OUS inklusive biobank, FU ARN og personvernombud. Studien har mottatt finansiering av Helse Sør Øst. Prosjektleder er Hallvard Holdaas, som kan vise til mange års erfaring som overlege ved nyreseksjonen ved Oslo Universitetssykehus Rikshospitalet og tallrike publikasjoner i anerkjente tidsskrifter.



Hege Pihlstrøm. f.10.04.75.

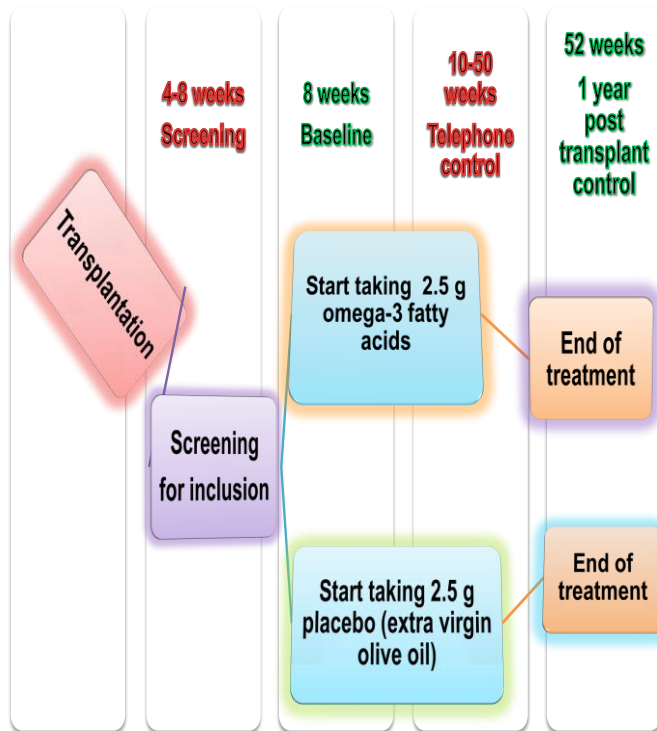
Lege under utdanning i indremedisin og nefrologi. Har jobbet 2 år ved nyreavdelingen Ahus før jeg den 01.01.2013 begynte som fulltids stipendiat ved Rikshospitalet. Jeg er hovedutprøver i den randomiserte kontrollerte studien beskrevet nedenfor.

Min hovedveileder er Dr. Hallvard Holdaas, og biveiledere er Professor Anders Hartmann, Dr. Karsten Midtvedt og Dr. My Svensson (Århus).

ORENTRA studien. Effekten av omega-3 tilskudd ved nyretransplantasjon

Ivar Anders Eide

Omega-3 fettsyrer har vært gjenstand for intensiv forskning gjennom mange år og gunstige antiinflammatoriske, antiatherosklerotiske, antiarytmiske, antihypertensive og lipidmodulerende effekter er beskrevet. Det er sprikende resultater fra studier på ulike pasientgrupper ved tilførsel av omega-3 fettsyrer. Hos pasienter med diabetes nefropati og glomerulonefritter har studier rapportert redusert blodtrykk og proteinuri og hos dialysepasienter er det vist lavere forekomst av hjerteinfarkt og plutselig død ved inntak av fisk eller omega-3 tilskudd. Ingen observasjonsstudier og kun få og små kliniske studier har sett på effekten av å gi omega-3 tilskudd til nyretransplanterte pasienter.



ORENTRA studien er en randomisert dobbelt blind klinisk studie av 140 norske nyretransplanterte, hvor halvparten av pasientene får 2,5 g omega-3 fettsyrer og halvparten får tilsvarende mengde med olivenolje daglig i 44 uker (bilde til venstre). Kapsulering og smakstilsetninger gjør at pasientene skal jobbe hardt for å finne ut hvilken gruppe de har havnet i. Renale endepunkter i studien er GFR, proteinuri og grad av inflammasjon og fibrose i transplantatet. Kardiovaskulære endepunkter er blodtrykk, blodsukker, karstivhet (PWV), endotelfunksjon (FMD), lipider og hjerterytmevariabilitet (bilde neste side).

For å studere i hvilken grad omega-3 fettsyrer inkorporeres i nyren, måles konsentrasjonen av fettsyrer i blod og nyrevev ved hjelp av gasskromatografi. Dette er tidligere ikke undersøkt i noen pasientgrupper. Studien innebærer ingen ekstra kontroller for pasienten og ingen spesiell oppfølging av nefrolog lokalt. Underveis i studien følges deltakerne opp med 5 telefonkontroller. Pronova Biopharma leverer studiemedisiner (Omacor og olivenolje), men har ellers ingen rolle i prosjektet. Studien er finansiert av Helse Sør Øst, LNT, Gidske og Peter Jacob Sørensens fond, Gertrude og Jack Nelsons fond, Signe og Albert Bergsmarkens fond og Nathalia og Knut Juul Christiansens fond.



Måling av hjerterytmevariabilitet. Hovedutprøver til høyre.

Bilde hentet fra LNT nytt med deres

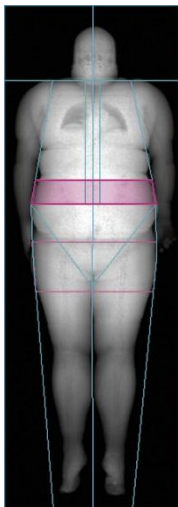
Ivar Anders Eide. F. 091074. Lege under utdanning i indremedisin og nefrologi. Stipendiat siden september 2012. Hovedutprøver for ORENTRA studien. Veiledere er Trond Jenssen, Anders Hartmann og My Svensson (sistnevnte Skejby Hospital, Aarhus). Har tidligere arbeidet ved Sørlandet sykehus Arendal og OUS Rikshospitalet. tillatelse.

Visceralt fett og nyoppstått diabetes etter nyretransplantasjon (NODAT)

Marit Elizabeth von Düring

NODAT er en vanlig og alvorlig komplikasjon assosiert med nedsatt langtids-overlevelse. Høy kroppsmasseindeks (BMI) er assosiert med utvikling av NODAT hos nyretransplanterte pasienter, men studier hos andre pasientpopulasjoner tyder på at fettets fordeling i kroppen og mengden visceralt fett er viktigere for insulinresistens enn generelle fedmemarkører som BMI. Studier i den generelle befolkningen tyder på at visceralt fett fasiliterer utvikling av type 2 diabetes, men visceralt fetts rolle for utvikling av NODAT er ikke kjent.

Med mål om å studere forholdet mellom visceralt fett og glukosemetabolisme ble 159



nyre-transplanterte pasienter uten tidligere kjent diabetes inkludert i studien.

Pasientene har gjennomgått en glukosebelastningstest i stabil fase 10 uker etter transplantasjon, og visceralt fett har blitt beregnet ved bruk av en ny software (CoreScan) anvendt på DXA-analyser (dual-energy x-ray absorptiometry, se bilde) tradisjonelt brukt til å måle

bentetthet og kroppssammensetning.

Kvantifisering av visceralt fett med DXA er validert mot CT som er gullstandard – for

øyeblikket er det en indirekte validering mot maskinen som brukes ved Rikshospitalet, men en metodeartikkel er underveis.

Vi fant at mengden visceralt fett var høyest hos pasientene med NODAT, og at det var signifikant forskjell ($p = 0.003$) i mengden visceralt fett mellom pasientgruppene med ulik glukosetoleranse (se tabell).

Prosentandelen visceralt fett av total fettmasse var 97% høyere hos pasienter med NODAT sammenlignet med pasientene med normal glukosetoleranse ($p < 0.001$).

Prosentandelen visceralt fett av total fettmasse var også en bedre prediktor for både fastende ($R^2 = 0.116$, $p < 0.001$) og to-timers plasmaglukose etter glukosebelastning ($R^2 = 0.082$, $p < 0.001$) enn både total fettmasse og BMI i en multipel regresjonsanalyse.

Vi fant altså at visceralt fett var assosiert med glukosemetabolisme hos nyretransplanterte. Trening, visse diettformer og medikamenter har i studier vist å kunne redusere visceralt fettvev, i alle fall hos type 2 diabetes pasienter. Videre studier trengs for å avgjøre om reduksjon av visceralt fett kan redusere insidensen av NODAT hos nyretransplanterte.

	NODAT Median (IQR)	Nedsatt glukosetolerans e Median (IQR)	Ikke-diabetisk fastende hyperglykemi Median (IQR)	Normal glukosetolerans e Median (IQR)
Definisjon (benevning mmol/L)	fPG \geq 7.0 <i>eller</i> 2hPG \geq 11.1	fPG < 7.0 <i>og</i> 2hPG 7.8-11.0	fPG 5.6-6.9 <i>og</i> 2hPG < 7.8	fPG < 5.6 <i>og</i> 2hPG < 7.8
Visceralt fett (kg)	2.2 (1.2-2.7)	1.2 (0.7-2.3)	1.0 (0.4-1.7)	0.8 (0.3-1.6)
% Visceralt fett av totalfett	7.7 (6.0-8.6)	5.4 (3.8-7.2)	4.6 (1.8-6.8)	3.9 (2.0-5.8)



Stud.med. Marit Elizabeth von Düring er forskerlinjestudent og arbeider heltids med prosjektet fra september 2013-september 2014.

Hovedveileder for prosjektet er professor Anders Hartman. Professor Jens Bollerslev og professor Trond Jenssen er biveiledere.

Transplantasjonsdiabetes: Hyperglykemi, glukagon og endotelfunksjon

Thea Anine Strøm Halden

Doktorgradsprosjektet

Nyoppstått diabetes etter transplantasjon (NODAT) er en vanlig komplikasjon etter nyretransplantasjon. Orale legemidler som er tilgjengelig og egnet for å behandle hyperglykemi i nyretransplanterte pasienter er begrenset på grunn av redusert nyrefunksjon, potensielle interaksjoner med

immunsuppressiv behandling og bivirkninger som hypoglykemiske episoder som kan øke deres kardiovaskulære risiko ytterligere. På bakgrunn av dette ble en studie initiert for å undersøke sikkerhet og effekt av sitagliptin (Januvia®) som kan representere et nytt, godt behandlingsalternativ for nyretransplanterte pasienter. Studien er avsluttet og viste at

sitagliptin økte insulinsekresjonen, reduserte både fastende og postprandiale glukosekonsentrasjoner og behandlingen var godt tolerert i nyretransplanterte pasienter. En artikkel om denne studien ble publisert i *Nephrology Dialysis Transplantation* 22. januar 2014 (doi:10.1093/ndt/gft536).

NODAT antas primært å være en variant av diabetes type 2 med tillegg av enkelte risikofaktorer som immunsuppressiv behandling og virale infeksjoner. Diabetes type 2 er ikke bare karakterisert av redusert funksjon av pankreatiske β -celler og insulinresistens, men også av en utilstrekkelig hemming av funksjonen til pankreatiske α -celler som fører til forhøyede glukagon-nivåer, såkalt hyperglukagonemi. Glukagon stimulerer nedbrytning av glykogen og øker glukoseproduksjon i leveren, noe som fører til hyperglykemi både fastende og etter måltider. Den underliggende patofysiologien som resulterer i nedsatt glukosemetabolisme i nyretransplanterte pasienter med NODAT er ikke undersøkt i detalj. Videre i Ph.D.-prosjektet skal insulin- og glukagonfrigjøring undersøkes i detalj i både fastende og

hyperglykemisk tilstand hos nyretransplanterte pasienter med NODAT. Totalt skal 24 pasienter undersøkes med en 3-timers hyperglykemisk clamp-undersøkelse i en stabil fase etter transplantasjon. Forskningsgruppen har i tidligere studier funnet at redusert aktivitet av insulin kan være assosiert med nedsatt elastisitet i blodkarene, såkalt endotel-dysfunksjon. Endotel-dysfunksjon anses å være et tidlig og potensielt reversibelt stadium i prosessen mot etablert aterosklerose og er derfor en potensiell prediktor for fremtidig kardiovaskulær sykdom. I den siste delen av Ph.D.-arbeidet skal en eksplorativ studie gjennomføres hvor målet er å undersøke hvilken innvirkning det å etablere normoglykemi hos tidligere hyperglykemiske pasienter har på kardiovaskulære risikofaktorer. Pasienter med diabetes type 1 undersøkes mens de står på venteliste for singel pankreastransplantasjon samt åtte uker og ett år etter transplantasjon. Undersøkelsene inkluderer blant annet ultralydundersøkelse av pulsåren i overarmen (flow-mediert dilatasjon), ekkokardiografi, karstivhetsmåling (SphygmoCor) og måling av hjerterytmevariabilitet.



Thea Anine Strøm Halden ble født i 1987 og fullførte graden Master i Farmasi våren 2012.

Høsten 2012 ble Ph.D.-prosjektet «*Transplantasjonsdiabetes: Hyperglykemi, glukagon og endotelfunksjon*» tildelt et 3-års forskningsstipend fra Helse Sør-Øst. Thea Anine ble tatt opp på Ph.D.-programmet ved Det medisinske fakultet og ansatt ved Oslo Universitetssykehus, Rikshospitalet i januar 2013

Veiledere er, Trond Jenssen, Anders Åsberg, Anders Hartmann

Revisjon av prioriteringsveilederen for nyresykdom fra 2006

Helsedirektoratet har startet revisjonsprosessen av prioriteringsveilederne som ble laget i 2006 for 33 spesialiteter, inkl. nefrologi. Dette skyldes endringer i Pasientrettighetsloven som ble vedtatt av Stortinget i juni 2013, og en regner med at loven blir gjeldende fra medio 2015. Nefrologi var i den første gruppen som møttes på Gardermoen 8-9/4-14. Vår gruppe besto av undertegnede for Helse Vest(leder) , Knut Aasarød for Helse Midt, Randolph Hardersen for Helse Nord, Aud Stenehjelm for Helse Sør-Øst, Hans Iver Børresen som uavhengig, og Arve Nordlie, rep. for LNT). Fastlegerepresentanten møtte ikke.

Den nye loven medfører endringer:

- Vurderingstiden for henvisninger reduseres fra 30 virkedager til 10 virkedager
- Antall alternativ reduseres fra 3 til 2 (2 grupper: hvis nefrologen vurderer den henviste pasienten til å ha en tilstand hvor spesialisthjelpen gir helsegevinst og er kostnadseffektiv har pasienten juridisk rett til helsehjelp. Alternativet er avvisning.
- Sykehuset skal selv melde fra til HELFO hvis en pasient ikke får vurdering/behandling innen fastsatt frist (tidligere måtte pas. selv kontakte HELFO for evt å finne et annet behandlingssted)

Nefrologigruppen gjennomgikk den gamle prioriteringsveilederen, som hadde 5 kategorier, hvorav en ikke gav rett til prioritert vurdering/helsehjelp(primær mikroskopisk hematuri uten tilleggsfaktorer). De andre kategoriene var cystenyrrer, voksen type, redusert eGFR, etablert proteinuri og resistent hypertensjon.

Veilederen ble revidert med et sideblikk til KDIGO 2012 Clinical practice guidelines (proteinuri) og guidelines fra European Society of Hypertension 2013 (resistent hypertensjon). Vi valgte å følge KDIGO anbefalingene vedr. «Referral to specialist care» s. 13, og henvisningsgrensen for proteinuri ble satt til Albumin/kreatin ratio > 30 mg/mmol. I den gamle versjonen av prioriteringsveilederen for resistent hypertensjon står det «ønsket BT nivå (140/90) ikke oppnådd med 4 BT medikamenter, inklusive diuretikum». Dette er nå redusert fra 4 til 3 medikamenter i henhold til anbefalingene i « 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension» hvor resistent hypertensjon defineres som « Hypertension is defined as resistant to treatment when a therapeutic strategy that includes appropriate lifestyle measures plus a diuretic and two other antihypertensive drugs belonging to different classes at adequate doses”

Ut fra diskusjonene i gruppen syntes det som om prioriteringsveilederen benyttes lite i det daglige, og at den enkelte nyreseksjonen følger den lokale praksis som har gått seg til over tid, i samarbeid med primærhelsetjenesten, som henviser de aller fleste pasientene. Lokal henvisningspraksis kan også bli påvirket i fremtiden, da Helsedirektoratet tar mål av seg til også å lage en nasjonal veileder for henvisning til spesialist, inklusive nefrolog. Planen er å samordne de forskjellige veilederne, å tilpasse de forskjellige kliniske dataprogrammene, og mulig utvikle beslutningsstøtte i denne forbindelse. Dette arbeidet har så vidt startet. Denne utviklingen drives av Kreftpakke tenkningen, så 10 arbeidsdagers vurderingsfrist for innkomne henvisninger, sommer som vinter, vil bli en realitet. Det vil etter hvert komme mye mer informasjon fra Helsedirektoratet om denne utviklingen.

På vegne av gruppen for Nyresykdommer

Harald Bergrem

VENTELISTE - NYRER

Norge - pr 31.12.13 (tall pr 31.12.12 i parentes)

Antall påmeldte: 266 (205) [herav nyre-pancreas: 19 (9)] [+ single panc: 12 (8)]

Påvist HLA-antistoff ["PRA +"]: CDC+: 31 (12%). CDC- & Luminex+: 97 (36%)

Ventetid på listen:	Mnd	N	(2012)	Cum.	Cum. %
(median: 6,0 mnd)	0 - 1	27	(20)	17	10 %
	1 - 3	46	(40)	73	27 %
	3 - 6	56	(46)	129	49 %
	6 - 9	37	(30)	166	62 %
	9 -12	37	(27)	203	76 %
	12 -18	34	(17)	237	89 %
	18 - 24	12 (11)		249	94 %
	24+	17	(14)	266	100 %

Senter/Region	V.liste 31/12.13	- pr mill. *	Tx i 13 LD+DD	- pr. mill *	DD-tx	- pr. mill *	LD-tx	Predial.tx inkl. re.tx.
Fredrikstad	16	56,4	10	38,8	10	35,3	0	2
Akershus	29	50,8	41	61,3	31	43,8	10	13
RH	6 (+4 [#])	*	7(+5 [#])	*	4(+5 [#])	*	3	5(+1 [#])
Ullevål	26	63,6	27	68,3	18	52,4	9	6
Elverum	5	46,4	4	25,8	4	20,6	0	1
Lillehammer	15	69,4	13	69,4	7	42,7	6	6
Bærum	9		3		3		0	0
Drammen	12	51,8	16	74,0	15	55,5	1	4
Hønefoss	4	*	6	*	3	*	3	3

Nefrologisk Forum Nr 1 2014

Tønsberg	12	54,2	17	70,9	10	41,7	7	10
Skien	6	40,9	8	46,7	7	40,9	1	3
Arendal	8	61,8	1	26,5	1	17,7	0	1
Kristiansand	7	39,5	7	28,2	4	16,9	3	3
Helse S-Ø *	155	54,6	160 *	56,4	117 *	41,2	43 *	
Stavanger	19	50,5	14	32,9	7	17,6	7	5
Haug./Stord	7	*	4	*	2	*	2	0
Bergen	14	33,9	17	39,9	15	31,9	2	4
Førde	6	55,1	2	18,4	1	9,2	1	1
Helse V *	46	43,2	37*	34,7	25*	23,5	12 *	
Ålesund	13	69,1	14	65,3	12	53,8	2	2
Kristiansund	3	*	3	*	2	*	1	2
Trondheim	17	49,4	17	52,7	14	46,1	3	3
Levanger	4	29,7	7	59,3	7	51,9	0	1
Helse M *	37	52,9	41 *	58,7	35*	50,1	6 *	
Bodø	16	66,6	12	49,9	10	41,6	2	0
Harstad	2	*	4	*	2	*	2	0
Tromsø	7	33,9	10	59,3	7	38,1	3	3
Helse N *	24	50,4	26 *	54,6	19 *	39,9	7 *	
NORGE	262	51,6	264 (+5)	52,0	196 (+5)	38,6	68	78
					74,2%		25,8 %	29,5 %

Ved insidensberegning og ved regionssummering er alle pasienter fordelt på sine bostedsfylker og regioner, uansett sentertilhørighet. (Folketall pr 01.07.2013)

Som predialytisk regnes alle som ikke var i dialyse på tx-tidspunktet – dvs inkludert re-tx

4 pas fra Århus på venteliste for nyre/panc. pr 31.12, 5 pas fra Århus fikk nyre/panc. i 2013..

TL 06.02.14.

VENTELISTE – NYRER: Ventetider pr 31.12.2013

Venter på nyre nr: 1: 204 (79 %); **2:** 54 (18 %); **3:** 7 (2 %); **4:** 1 (1 %); **5:** 0 (0,0 %)

Median ventetid 6 mndr 8 mndr 6 mndr 74 mndr - mndr

Påvist HLA-antistoff [”PRA +”]: **31;** = 12 % ventetid: median: 9 mndr

herav: ‘HI’ (≥80 %) 13; = 5 % ventetid median: 11 mndr

 ‘I’ (5-79 %) 18; = 7 % ventetid: median: 9 mndr

Blodgruppe: O: 139=52 %; A: 101 =38%; B: 22 = 8 %; AB: 4 = 2 %.

Median ventetid 7 mndr 4 mndr 8 mndr 3 mndr

VENTETID OG MATCH VED NYRETRANSPLANTASJON (avdød giver):

TX-År	03	04	05	06	07	08	09	10	11	12	13
Median (mndr)	10	8	8	9	12	12	8	7	9	9	10
Andel DR-forlidelige	53 %	41 %	46 %	59 %	51 %	53 %	41 %	41 %	42 %	35 %	25 %
Antall	154	170	142	132	174	180	188	180	229	218	201

MEDIAN VENTETID FOR NYRETRANSPLANTERTE 2013 (avdød giver):

Tx1 (n= 175): 9 mndr (0-35) Re-tx (n=26): 13 mndr (0-29)

PRA-neg (n=187): 10 mndr (0-36)PRA-pos (n=14): 14 mndr (1-30)

Blodgruppe O (n=64) : 15 mndrBlodgruppe B (n= 39) : 13 mndr

Blodgruppe A (n=84) : 6 mndr Blodgruppe AB (n= 14) : 4 mndr

VENTELISTER FOR ORGANTRANSPLANTASJON

Bevegelser i år 2013- tall fra Scandiatransplants 2013-rapport:

	Lever	Hjerte	Lunge (± hjerte)	Nyre ±panc (D.D.)
Ventet pr. 31.12.12	17	13	44	205
Påmeldt i år 2013	116	40	46	295
Død uten tx. i 2013	8	2	3	22
Avmeldt u. tx. i 2013	4	3	1	13
Venter pr. 31.12.13	12	17	53	266
Ventetid pr. 31.12.12	4	4	9	6
(median og min-max)	0 – 30	0 – 39	1 – 90	0 – 81

Transplantert i 2013	110	37	33	201
Ventetid v tx. (mndr.)	0,8	3	5	10
(median og min-max)	0 – 11	0 – 14	0 – 61	0 – 35

OBS: En del pasienter har vært midlertidig utmeldt i kortere eller lengre perioder. Fordi opptellingene ved årsskiftene kun inkluderer de som er aktivt påmeldt pr. 1/1 eller 31/12 vil ikke regnestykker ut fra ovenstående tabell nødvendigvis "gå opp"!

TL. 06.02.14