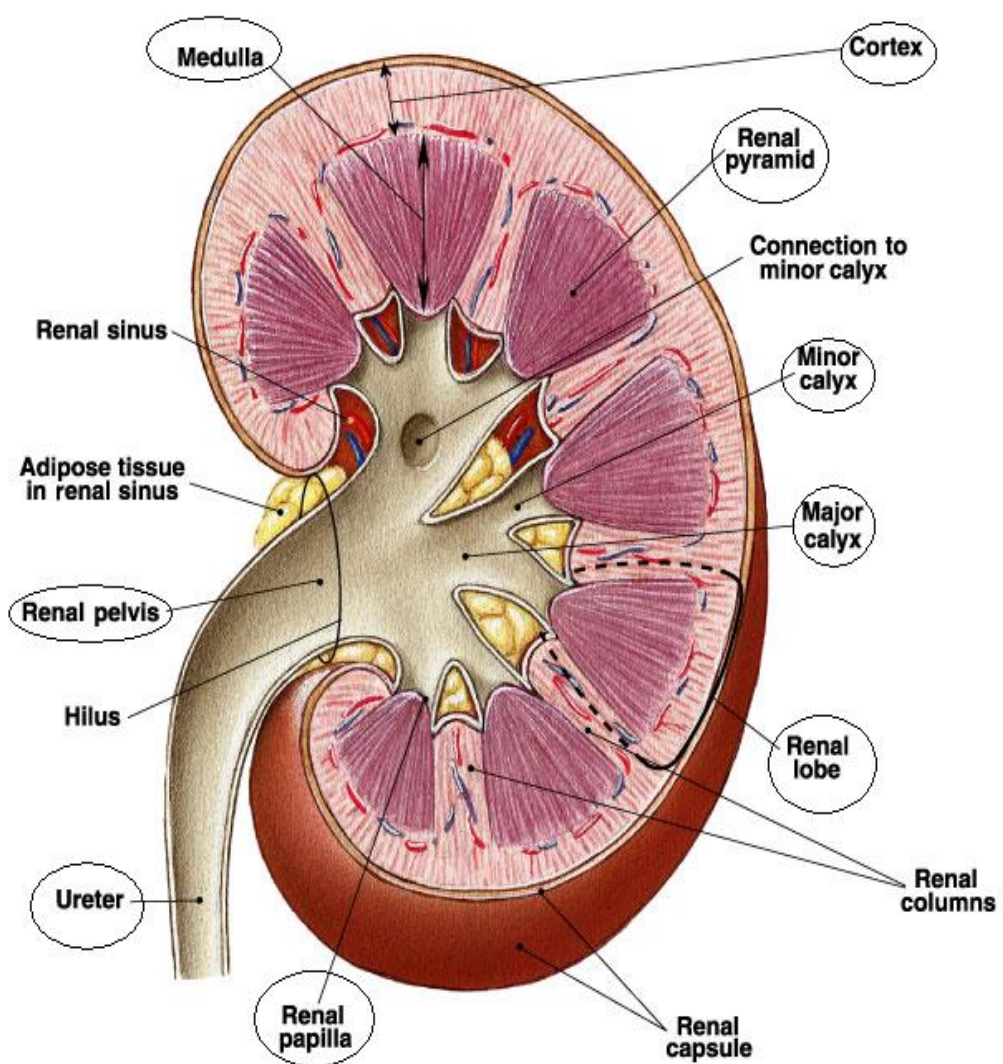


Nefrologisk Forum Nr 2 2010

Årgang 16, nr 2

November 2010





Innhold

Redaktørens spalte	3
Formannsnytt	4
Selvopplevd livskvalitet når dialysepasienten blir nyretransplantert Ingrid Os, Ole Kristian Furulund, Nanna von der Lippe & Tone Brit Østhus, Nyremedisinsk avdeling, Oslo universitetssykehus Ullevåll.....	5
Årsaks-spesifikk dødelighet for sykdommer i urin og kjønns organer (E48, 49) Bjørn Egil Vikse og Bjarne M. Iversen, Institutt for Indremedisin, Universitetet i Bergen.....	7
Antikoagulasjon i hemodialyse Solbjørg Sagedal, Nyremedisinsk avdeling, Oslo universitetssykehus Ullevåll	11
HIV-infeksjon, blodtrykk og albuminuri Morten Bækken, Nyremedisinsk avdeling OUS Ullevål.....	15
Fysisk yteevne hos unge voksne etter nyretransplantasjon i barnealder og voksen alder Trine Tangeraas ¹ , Karsten Midtvedt ² , Anna Bjerre ¹ Oslo Universitetssykehus, Barnemed. avdeling, Rikshospitalet ² Oslo universitetssykehus, Medisinsk seksjon for nyresykdommer, Rikshospitalet.....	16
Selvopplevd livskvalitet og depresjon hos norske dialysepasienter Tone Brit Hortemo Østhus og Ingrid Os, Nyremedisinsk avdeling, Oslo Universitetssykehus Ullevål.....	20
Nyretransplantasjon hos eldre Doktoavhandling v/ Kristian Heldal.....	23
Risikofaktorer for kardiale og renale endepunkter hos nyretransplanterte pasienter. Analyser fra Alert (Assessment of Lescol in renal transplantation) Doktoravhandling v/ Sadollah Abedini.....	26
Pathophysiological aspects and organ damage in hypertension Doktoravhandling v/ Helga Gudmundsdottir.....	27
Program for samarbeidsmøte 26/11-10	29
Program for Kvalitetsdagen 25/11-10	30

Redaksjonen er avsluttet 3/11-10

Redaktør: Egil Hagen, Sørlandet Sykehus Arendal e-post: egil.hagen@sshf.no

I redaksjonen: Anders Hartmann, Lars Westlie, Cecilia Øien



Den eneste kombinasjonstabletten med kalsiumblokker og ACE-hemmer^{1,2}

Zanipress[®] senker blodtrykket signifikant mer hos pasienter som ikke oppnår blodtrykksmålet med enalapril eller lercanidipin i monoterapi^{1,2}



Zanipress[®] 10/10mg: 28 og 98 stk
(enalapril+lercanidipin)

Zanipress[®] 20/10mg: 28 og 98 stk
(enalapril+lercanidipin)

Referanser:

1. Hair PI . et al. Drugs 2007;67: 95-106, 2. Argawal R J Hypertens 2006;24(1):185-92

Redaktørens spalte

Velkommen til en noe forsinket høstutgave av Nefrologisk Forum. Egentlig var det Tromsø som skulle ha hovedansvaret for de faglige innleggene denne gang. Dessverre hadde de ikke mulighet til å bidra denne gangen pga bemanningsproblemer og hardt arbeidspress. Dette Forum har derfor blitt sammensetning av innspill fra flere steder. Jeg vil rette en stor takk til de som på kort varsel har bidratt med flotte innlegg .

Vårmøte i redaktørens hjemby Arendal var vellykket. Det var god deltagelse og mange innlegg med høy faglig kvalitet. Været var fint og hadde vi hyggelige sosiale arrangementer.

Det første innlegget i dette Forum er skrevet av Ingrid Os og medarbeidere. Det handler Livskvalitet hos dialysepasienter som blir transplantert. Det er samarbeidsprosjekt mellom flere sentra i Norge og vi ser frem til resultatene når de kommer.

Bjørn Egil Vikse og Bjarne M. Iversen skriver om utviklingen av mortalitet som følge av nyre og urinveislidelser. Det har skjedd betydelige endringer de siste tiårene mortaliteten er redusert. Det skyldes nok vesentlig fremskritt i moderne medisin med dialyse, transplantasjon og bedre immunsuppresjon mot immunologiske sykdommer.

Solbjørg Sagedal gir en flott og nyansert oversikt over antikoagulasjon og hemodialyse. Morten Bækken skriver om HIV smittede og viktige kardiovaskulære risikofaktorer som microalbuminuri og blodtrykk. HIV smittede har høyere forekomst av microalbuminuri og tendens til manglende nattlig dip på 24 timers blodtrykksmåling. Trine Tangeraas og

medarbeidere har sammenlignet fysisk yteevne hos barn som er nyretransplantert med voksne transplanterte. De fant ingen sikker forskjell, men oppfordrer til fysisk aktivitet. Det gjenstår også å se på kardiovaskulær sykkelighet og dødelighet hos denne gruppen.

Det er resyme fra 3 doktorgrader i dette Forum.

Kristian Heldals arbeid handler om nyretransplantasjon hos eldre. Han konkluderer med at alder i seg selv ikke bør være i veien for nyretransplantasjon, men det er viktig med gode vurderinger på forhånd og organtilgangen bør være tilstrekkelig. Sadollah Abedinis arbeid baserer seg på materiale fra ALERT-studien. Blant annet påviser han at Fluvastatin ikke har negative konsekvenser for graftfunksjonen. Det kastes også lys rollen til flere kardiovaskulære risikofaktorer. og Helga Gudmundsdottir har studert patofysiologiske aspekter bak organskade ved hypertensjon. Blant annet har hun gjort funn som tyder på en sammenheng mellom sympatoadrenal aktivering og utvikling det metabolske syndrom. Øyebunnsforandringer var det tidligste tegn på organskade, kanskje litt skuffende for de av oss nefrologer som har kjørt beinhardt på microalbuminuri

Nå står kvalitetsdagen, årsmøte og samarbeidsmøte for døren, lutefisken venter også. En god senhøst og vinter ønskes alle lesere

Arendal, 2/11-10

Egil Hagen

Formannsnytt

Dette nummeret av Nefrologisk Forum har kommet i stand gjennom et samarbeid mellom flere ulike nyreavdelinger i landet. Samarbeid er en nødvendighet for å få hverdagen på en avdeling til å fungere og for å få en forening til å fungere. Ingen kan gjøre alt alene, verken enkeltpersoner eller enkelt avdelinger.

Samarbeid har vært en fellesnevner for mye av det som har skjedd så langt i høst og for det som står på programmet videre utover høsten. Det ble arrangert et møte i Øystese i begynnelsen av september som var et samarbeid mellom Mayo klinikken/Harvard, Nyregruppen ved Universitet i Bergen og Nyreforeningen. Det å få samlet nefrologer fra ulike kontinenter er nyttig for å øke kunnskap og inspirere til fremtidig samarbeid.

Det ble arrangert en Kvalitetsregister Konferanse i Trondheim 7.-8. september. På denne konferansen var det tre representanter fra Norsk Nefrologiregister og en representant fra Nyrebiopsiregisteret til stede. Det legges i dag stor vekt på gode nasjonale registre med data av høy kvalitet. I denne prosessen er det meget viktig å ha gode IKT verktøy som gjør dette mulig. Så langt virker det som om utviklingen av gode IKT verktøy er Akilleshælen for opprettelsen av Nasjonale Kvalitetsregistre. Hvorvidt det i fremtiden blir ett eller to Kvalitetsregistre som omfatter pasienter med nyresvikt er av mindre betydning da våre eksisterende registre uansett vil ha glede av nærmere samarbeid på en eller annen måte. Spesielt med tanke på en mulig utvidelse av registerne til å omfatte pasienter med nyresvikt i stadium 3-4 i fremtiden. Gode registerdata er av meget stor betydning for kvalitetssikringen av vår virksomhet og for å kunne drive med god epidemiologisk forskning også i fremtiden.

LNT arrangerte fagseminaret "Forebygging av Nyresvikt" i Oslo 24.9 hvor målgruppen var allmennleger. Nyreforeningen var behjelpelig med å finne foredragsholdere og Harald Bergrem var ordstyrer. Stein Hallan holdt foredraget "Utvikling av nyresvikt i Norge" og Aud Stenehjems foredrag hadde tittelen "Hvorfor og hvordan forebygge nyresvikt". Videre var det innlegg fra primærhelsetjenesten, Helse og Omsorgs Departementet og LNT. Oppmøtet kunne vært bedre, men det å arrangere denne typen møter og å gjøre det i samarbeid med pasientforeningen tror jeg er riktig vei å gå. Det å ha et godt samarbeid og en bra dialog vil være en styrke for både nyreforeningen og LNT.

I november er det igjen tid for det årlige Samarbeidsmøtet på Rikshospitalet og Kvalitetsdagen på Ullevål. Kvalitetsdagen gir oss en unik mulighet til å treffes og til å drøfte vår virksomhet. Jeg tror det er viktig at Kvalitetsdagen er et diskusjonsforum og ikke en "mini nyrekongress" med et program som er fylt opp med foredrag. Vi har mye å diskutere når det gjelder vår praksis og det gjelder å benytte sjansen når så mange nefrologer samles. Jeg håper at det blir gode debatter når data fra Norsk Nyreregister og Nyrebiopsiregisteret presenteres. Hvilke markører vitner om kvalitet og hvordan kan vi oppnå dem? Hvilke markører er kun markører og ingenting annet?

Vel møtt!

Cecilia Øien

Selvopplevd livskvalitet når dialysepasienten blir nyretransplantert. Ny norsk oppfølgingstudie av dialysepasienter som er blitt transplantert.

Ingrid Os, Ole Kristian Furulund, Nanna von der Lippe & Tone Brit Østhus, Nyremedisinsk avdeling, Oslo universitetssykehus Ullevål.

Nyretransplantasjon er ikke bare livsforlengende behandling med svært god overlevelse, men forventes også å gi en bedret livskvalitet når pasientene slipper hyppige og slitsomme dialysebehandlinger som tar mye tid. I tillegg forsvinner plager forbundet med uremi. På den andre siden er immunosuppressiv behandling forbundet med noen bivirkninger og kan gi økt risiko for diabetes, kardiovaskulær sykdom og alvorlige infeksjoner, noe som også kan tenkes å påvirke livskvalitet.

Hva skjer med livskvalitet etter nyretransplantasjon?

I forhold til normdata (generell befolkning) viser de fleste studiene at livskvalitet ikke normaliseres etter nyretransplantasjon, dette gjelder særlig selvopplevd fysisk helse. Det er relativt få og små longitudinelle studier, men langt flere tverrsnittstudier. Selvopplevd fysisk helse oppleves som forbedret i sammenligning med dialysepasienter, hvilket ikke er så uventet, men det er lite eller ingen bedring mht til psykisk helse og sosiale funksjoner. Det er ikke forskjell i livskvalitet hos de som får nyre fra død eller levende giver i de studier som spesifikt har sett på det. Det er påpekt at transplanterte pasienter vurderer sin totale livskvalitet som bedret, og langt bedre enn når man ser på de forskjellige aspekter av livskvalitet. Dette er blitt tolket som et uttrykk for at pasienten opplever at de har fått livet i gave på nytt, og at det overskygger eventuelle problemer som transplantasjon medfører. Noen dialysepasienter forventer kanskje en større bedring i livskvalitet enn det de egentlig får fordi informasjonen før transplantasjon kanskje ikke alltid er god nok.

I de langt flere tverrsnittstudiene, de fleste relativt kort tid etter transplantasjon, angis livskvaliteten som meget god. Det ser ut som livskvalitetskurven er U-formet, med noe dårligere livskvalitet etter noen år som transplantert. Det er imidlertid veldig lite data om livskvalitet langt ut i forløpet, og det er ingen longitudinelle studier.

En norsk studie (W.Aasebø et al NDT 2009) rapporterte at blant 131 yngre nyretransplanterte (alder 18-35 år, noe lav responsrate 47 %) var de fleste aspekter av livskvalitet målt ved SF-36 redusert med unntak av smerte i forhold til norske normdata. Transplantasjonstiden varierte fra 0,1-26,2 år i det materialet. Det er interessant at i forhold til tverrsnittsundersøkelsen av 301 norske dialysepasienter (Østhus T et al Scand J Urol Nephrol 2010) er ikke mentale aspekter av livskvalitet særlig forskjellig fra det som de yngre nyretransplanterte opplevde, mens det ikke uventet var stor forskjell i fysiske aspekter.

Ny norsk studie

Det foreligger nesten ikke longitudinelle data fra dialysepasienter som senere blir nyretransplantert med hensyn til selvopplevd HRQOL. Longitudinell oppfølging er bare gjort for deler av HRQOL, ikke for depresjon, søvnkvalitet eller sykdomsoppfatning – og oppfølgingstiden veldig kort, stort sett rett etter transplantasjon. Vi har nå startet oppfølging av de dialysepasientene som ble undersøkt i tidsperioden fra 2006-2008.

Av den opprinnelige kohorten med 301 dialysepasienter er nå mer enn 160 pasienter nyre- transplantert, og tiden etter

transplantasjon er fra å få mnd til mer enn 4 år. Vi bruker noen av skjemaene fra første undersøkelse i studien, og vi vil sammenligne resultatene fra oppfølging av pasienter som fortsatt er i dialyse. Det vil også bli mulig å se på om selvopplevd helserelatert livskvalitet påvirker graftfunksjon og overlevelse.

Det var 10 dialyseposter med i den opprinnelige studien, og samtlige nyreseksjoner er kontaktet og alle som vi har snakket med har svart positivt på å delta i oppfølgingstudien. Studien er startet ved flere sentra i skrivende stund.

Vi vil få spennende data som vil kunne fortelle oss mer om hvordan livskvaliteten blir etter nyretransplantasjon og om livskvalitet påvirker graftfunksjon for eksempel, og ikke minst mer informasjon om depresjon, søvnkvalitet og sykdomsoppfatning.

Nyreseksjoner som deltar er AHUS, OUS Ullevål, Fredrikstad, Drammen, Tønsberg, Bergen, Stavanger, Lillehammer, Elverum og Tromsø

Årsaks-spesifikk dødelighet for sykdommer i urin og kjønnsorganer (E48, 49)

Bjørn Egil Vikse og Bjarne M. Iversen, Institutt for Indremedisin, Universitetet i Bergen

Sykdomsgruppen E48 er svært mangartede og omfatter alle sykdommer i urin- og kjønnsorganer. Sykdomsgruppen E49 er inkludert i E48 men er begrenset til sykdommer i nyre og øvre urinveier. Sykdomsgruppen E48 inkluderer følgende sykdomsgrupper:

- Sykdommer i mannlige kjønnsorganer, inklusiv prostata hyperplasi
- Benigne lidelser i bryst
- Ikke-infeksiøse og infeksiøse sykdommer i kvinnelige kjønnsorganer

-Sykdommer i nyre og øvre urinveier – tilsvarende E49

For de respektive tidsintervallene er følgende *International Classification of Diseases (ICD)* versjoner og koder anvendt for henholdsvis E48 og E49:

		<i>ICD-10</i> (1996-)	<i>ICD-9 (1986-95)</i>	<i>ICD-8 (1969-85)</i>	<i>ICD-6/7</i> (1951-68)
<i>E48</i>	Sykdommer i urin- og kjønnsorganer	N00-N99	580-629	580-629, 792	590-637,792
<i>E49</i>	Sykdommer i nyre og urinleder	N00-N29	580-594	580-594	590-604

Utvikling av dødelighet for sykdommer i urin og kjønnsorganer (E48)

Mortaliteten ved sykdommer i urin og kjønnsorganer har falt betydelig i perioden 1951 til ca 1991. Det mest uttalte fallet ser vi for menn over 70 års alder hvor andelen døde per million falt fra over 800 til 200. For kvinner og menn under 70 år har det vært en mindre, men betydelig reduksjon i mortaliteten gjennom hele perioden.

Som beskrevet over omfatter E48 ulike sykdommer i nyre, urinveier og genitalia.

De fleste av disse tilstandene er imidlertid godartede med tilhørende lav mortalitet men noen dødsårsaker har sannsynligvis bidratt til statistikken i stor grad. Den viktigste er nok benign prostata hyperplasi hos menn, ofte ledsaget av urinveisinfeksjon. Dette ser vi ved den svært høye dødeligheten hos menn over 70 års alder tidlig i perioden. Parallelt med at den kirurgiske behandlingen av prostata hyperplasi ble betydelig bedre gjennom perioden tilkom det imidlertid et betydelig fall i mortaliteten(1). For kvinner og menn under 70 år ser vi at kurvene og antall døde er svært lik for E48 og E49 og de fleste dødsfall i disse gruppene forklares nok av tilstander som er klassifisert under E49.

Utvikling av dødelighet for sykdommer i nyre og øvre urinveier (E49)

Mortaliteten ved sykdommer i nyre og øvre urinveier var relativt stabil på 1950 og begynnelsen på 1960 tallet. Mortaliteten var noe høyere for menn enn for kvinner, et funn som passer med at menn virker å utvikle nyresykdommer og nyresvikt oftere enn kvinner (2). Fra slutten av 1960 tallet til ca 1990 finner det sted en tilnærmet halvering av antall døde per million og dette forekommer i alle aldersgrupper, men relativt mer i de unge pasientene der dødsratene faller til lave verdier. Etter år 2000 faller dødsårsaksraten til minimale rater hos personer under 30 år. Også i aldersgruppen 30-49 år faller dødsraten kontinuerlig og til lave verdier fram mot 2007. Dette gjelder for begge kjønn, men er noe mer uttalt for kvinner enn for menn. I de høyere aldersgrupper og spesielt hos menn over 70 år har antall dødsfall økt etter 1990.

Mens alle som utviklet kronisk nyresvikt på 1950 og starten på 1960 tallet døde, åpnet transplantasjons- og dialysevirksomheten som i Norge ble startet på slutten av 1960-tallet for at man klarte å holde mange av disse pasientene i live. Etter en relativt streng aldersbasert utvelgelse av pasienter for å få behandling, har tilnærmet alle pasienter med nyresvikt fått tilbud om behandling de siste 20-30 år. Parallelt med at en større og større andel av de med dialysekrevene nyresvikt kunne tilbys

dialyse eller transplantasjon fra slutten av 1960-tallet og frem til 1990 ser vi derfor et fall i mortaliteten pga nyresvikt. En tilleggsfaktor er nok også at man i denne perioden fikk bedre immundempende medisiner for behandling av alvorlige systemiske sykdommer som systemisk lupus erythematosus og vaskulitter. Bedre antihypertensiv behandling har ført til at både systemiske sykdommer og hypertensive/arteriosklerotisk nyreskade fikk en bedre prognose.

Fra 1980 til 2007 økte antall pasienter tatt i nyreerstattende behandling fra 160 til 550 per år (<http://www.nephro.no>). Den lave mortaliteten hos pasienter under 70 år skyldes at de aller fleste får tilbud om nyretransplantasjon i denne aldersgruppen og det høye antallet nyredonasjoner fra beslektet giver gjør at det totale antallet nyretransplantasjoner er relativt høyt (5). I tillegg er det grunn til å tro at pasienter med kronisk nyresykdom har bedre prognose enn tilsvarende pasienter i USA (3). Den økende mortalitet hos personer over 70 år de siste 15 år rammer i stor grad menn, men tendensen ses også hos kvinner. Dette må nok sees i lys av at man i denne perioden har fått betydelig bedre prognose ved en rekke alvorlige sykdommer som kreft- og hjerte-kar sykdom. Disse pasientene lever derfor lenger og vi ser en tydelig trend mot at mange av disse utvikler dialysekrevene nyresvikt i høy alder (4).

1. **Bjerklund Johansen TE.** [Prostatic hyperplasia in a 100-year perspective]. *Tidsskr Nor Laegeforen* 113: 814-815, 1993.

2. **Gretz N, Zeier M, Geberth S, Strauch M, and Ritz E.** Is gender a determinant for evolution of renal failure? A study in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 14: 178-183, 1989.

3. **Hallan SI, Coresh J, Astor BC, Asberg A, Powe NR, Romundstad S, Hallan HA, Lydersen S, and Holmen J.** International comparison of the relationship of chronic kidney disease prevalence and ESRD risk. *J Am Soc Nephrol* 17: 2275-2284, 2006.

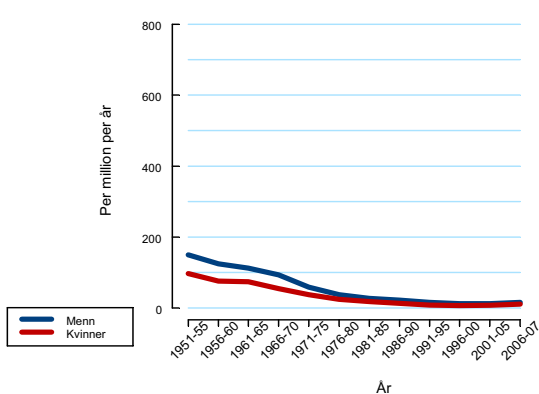
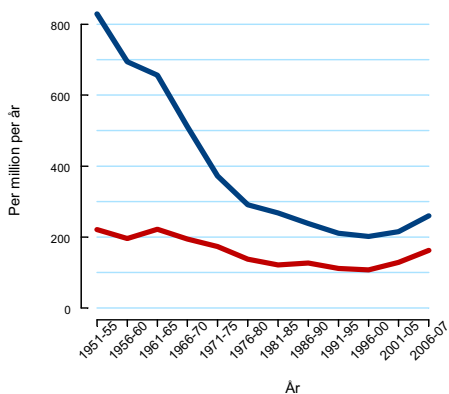
4. **Hallan SI and Vikse BE.** Relationship between chronic kidney disease prevalence and end-stage renal disease risk. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 17: 286-291, 2008.

5. **Stel VS, Kramer A, Zoccali C, and Jager KJ.** The 2007 ERA-EDTA Registry Annual Report-a Precipice. *NDT Plus* 2: 514-521, 2009.

Sykdommer i urin- og kjønnsorganer (E48)

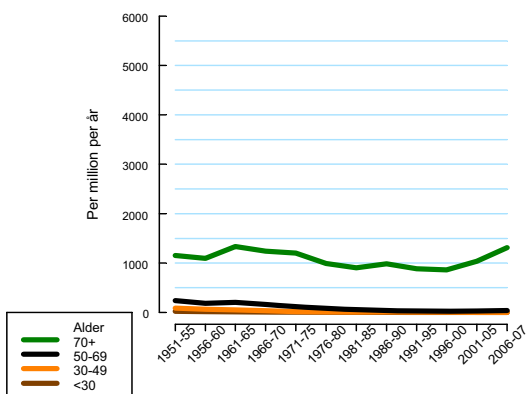
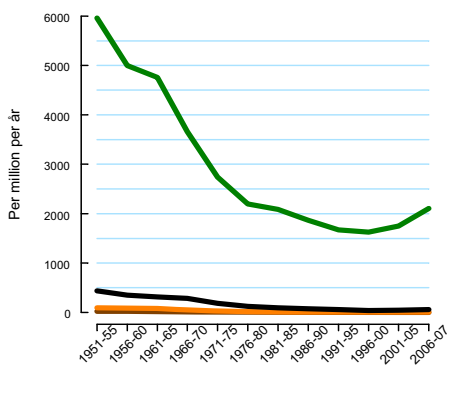
Alle aldre, alderstand. rater (nord. stand.)

Alder under 70 år, alderstand. rater (nord. stand.)



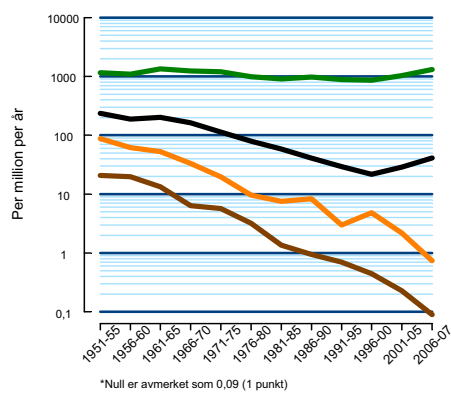
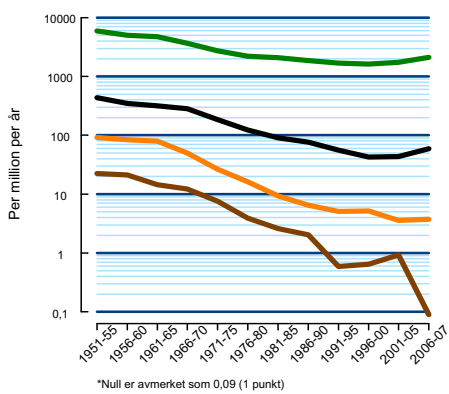
Menn, alderstand. rater

Kvinner, alderstand. rater



Menn, alderstand. rater (*)

Kvinner, alderstand. rater (*)



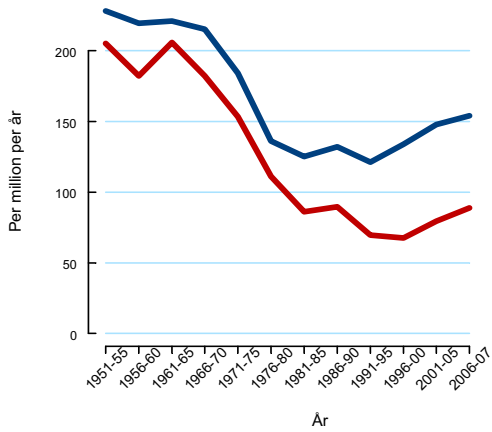
*Null er avmerket som 0,09 (1 punkt)

*Null er avmerket som 0,09 (1 punkt)

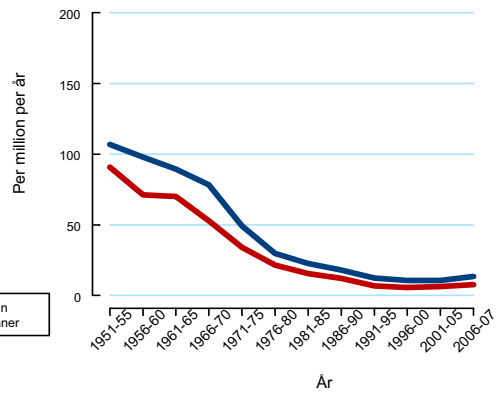
Datakilde: Dødsårsaksreg. (SSB, FHI), 05.01.10

Sykdommer i nyre og urinleder (E49)

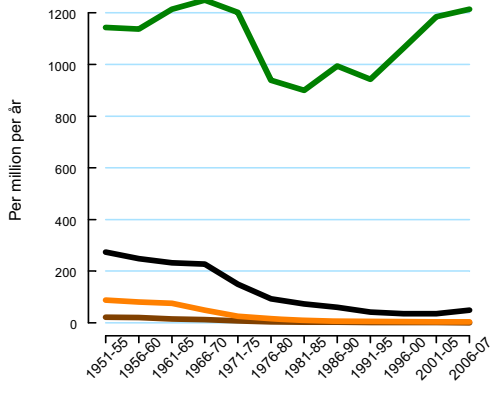
Alle aldre, alderstand. rater (nord. stand.)



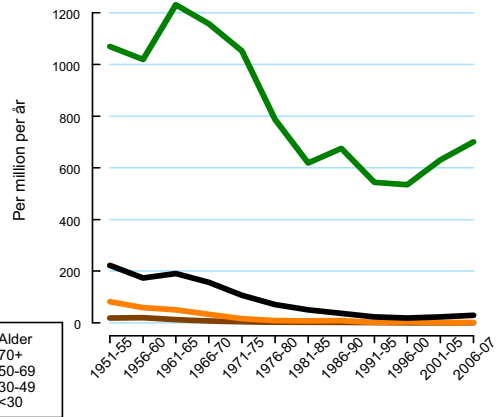
Alder under 70 år, alderstand. rater (nord. stand.)



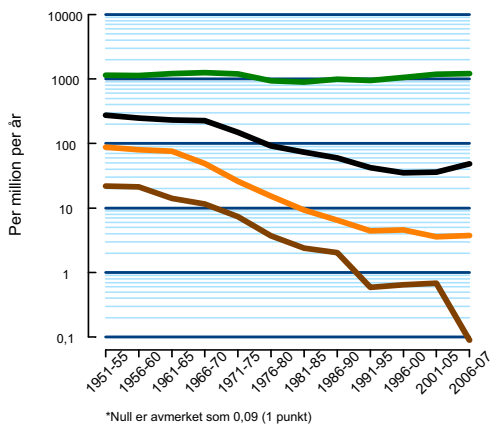
Menn, alderstand. rater



Kvinner, alderstand. rater

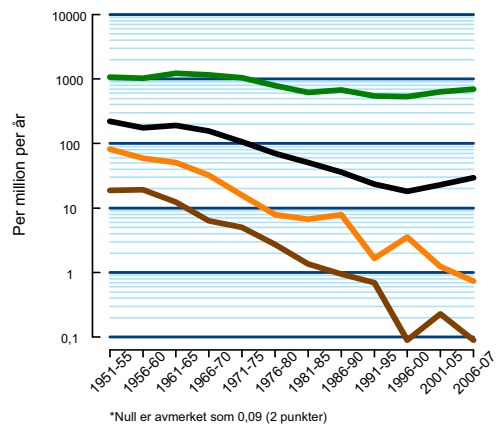


Menn, alderstand. rater (*)



*Null er avmerket som 0,09 (1 punkt)

Kvinner, alderstand. rater (*)



*Null er avmerket som 0,09 (2 punkter)

Datakilde: Dødsårsaksreg. (SSB, FHI), 05.01.10

Antikoagulasjon i hemodialyse

Solbjørg Sagedal, Nyremedisinsk avdeling, Oslo universitetssykehus Ullevål.

Fragmin[®] som antikoagulasjon ved hemodialyse:

Fragmin (dalteparin) blir nå ofte rutinemessig brukt som antikoagulant ved hemodialyse (HD). En enkel injeksjon av Fragmin ved start av HD kan effektivt hindre synlig koagulering i filter og luftfelle.

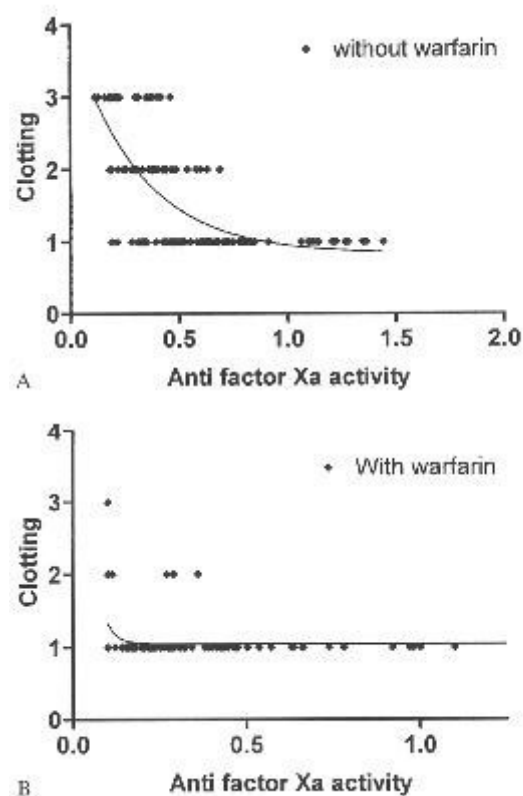
Lavmolekulære (LMW) hepariner har flere potensielle fordeler fremfor ufraksjonert heparin (UFH). Blødningsrisikoen er lavere enn ved bruk av UFH siden LMW hepariner interagerer mindre med blodplater og årevegg (1;2). Risikoen for heparin-indusert

trombocytopeni (HIT) er også mindre (3). I tillegg er administrasjonen praktisk.

Resultat fra egen studie viste at klinisk clotting (målt i venefellen hver time under HD) er korrelert med antikoagulant effekt og at anti-FXa aktivitet på 0,4 IU/ml eller høyere ved avslutning av en 4 timers dialysesesjon er tilstrekkelig til å unngå klinisk clotting av betydning, og at dette vanligvis oppnås ved en initial bolus dose Fragmin[®] på ca 70 IU/kg (4).

Videre viste denne studien at Fragmin[®] dosen nærmest kan halveres hos pasienter som bruker warfarin, se fig 1.

Figur 1



Korrelasjonen mellom clotting i venefellen og anti-FXa aktivitet (IE/ml) er statistisk signifikant både hos 6 pasienter med warfarin ($R=0,67$; A) og hos 6 pasienter uten warfarin ($R=0,32$; B), hvor kurven er venstreforskjøvet.

Studien vår viste også at på tross av adekvat antikoagulasjon med Fragmin[®] (minimal klinisk clotting) innebærer HD en signifikant øking av markører på plateaktivering og markører på aktivering av koagulasjonssystemet (5).

Studien viste høye nivåer av anti-FXa aktivitet (Fragmin-effekten) i blodet etter at bolus dosen Fragmin var gitt. Deretter sank nivået gradvis mot avslutning av en 4 timers dialysesesjon. Halveringstiden for anti-FXa aktivitet under dialyse er dose-uavhengig og ble beregnet til $2,2 \pm 0,9$ timer. Dette passer godt med vår neste studie der halveringstiden for anti-FXa aktiviteten ble beregnet til $2,6 \pm 0,9$ timer (6).

Det er viktig å ha klart for seg at Fragmin virkelig går gjennom dialysefilterets porer og inn i pasientens blodbane. Det er en utbredt misoppfatning at Fragminet "fester seg" til dialysefilteret og at det ikke går inn i blodbanen. Hos pasienter med høy blødningsrisiko kan derfor bruk av Fragmin føre til transfusjonstrengende eller potensielt livstruende blødning.

Hemodialyse hos pasienter med høy blødningsrisiko

Høy blødningsrisiko foreligger hos pasienter som nylig har hatt en blødning og ved pågående blødning, rett før operasjon eller biopsitaking, i den første postoperative perioden og hos pasienter med andre kontraindikasjoner som pericarditt eller alvorlige koagulasjonsforstyrrelser.

Regional heparinisering med tilførsel av protaminsulfat er en måte å redusere blødningsrisikoen under HD. Imidlertid har denne metoden sine svakheter da rebound blødning flere timer etter HD er beskrevet (7). Mekanismen for dette er at det reticuloendoteliale system frigjør fritt heparin fra heparin-protamin komplekser og ut i sirkulasjonen.

Regional citrat antikoagulering er en annen metode for å unngå koagulering i det

extracorporale system, og studier har vist mindre blødningskomplikasjoner sammenliknet med standard heparin protokoller (8). Denne metoden krever et calcium fritt dialysat og to presise infusjonspumper for calcium og citrat og kan forårsake hypernatremi, overvæsking, syre-base-forstyrrelser og hypo- eller hyperkalsemi.

For å redusere blødningsrisikoen hos utsatte pasienter kan man også gi en lav dose Fragmin.

Imidlertid er det ikke tilrådelig å bruke Fragmin i det hele tatt ved svært høy blødningsrisiko eller ved pågående blødning.

Intermitterende saltvannsflushing under hemodialyse

Fragmin-fri dialyse med repeterte saltvannsflushinger hver halve time for å unngå synlig koagulering i filter og slangesystem er en prosedyre som har vært mye brukt ved blødningsrisiko (9). Man har tenkt seg at man ved denne metoden "skyller bort" trombemasser som har begynt å avleire seg i dialysefilteret.

Imidlertid er denne prosedyren ressurskrevende, og det foreligger en teoretisk risiko for at det kan komme luft inn i pasientens blodbane i forbindelse med flushing.

Dessuten er prosedyren med saltvannsflushing evaluert i en egen studie ved Rikshospitalet (6). Resultatene viser entydig at saltvannsflushing forverrer clotting. Mekanismen bak dette er sannsynligvis at saltvannsflushing fører til fortynning av blodets naturlige antikoagulanter, slik som f.eks antitrombin (AT), α_1 -antitrypsin og α_2 -macroglobulin, og dette er en kraftig stimulator av økt aktivitet i koagulasjonssystemet (10).

Heparin-primet Nephral 400 ST[®]

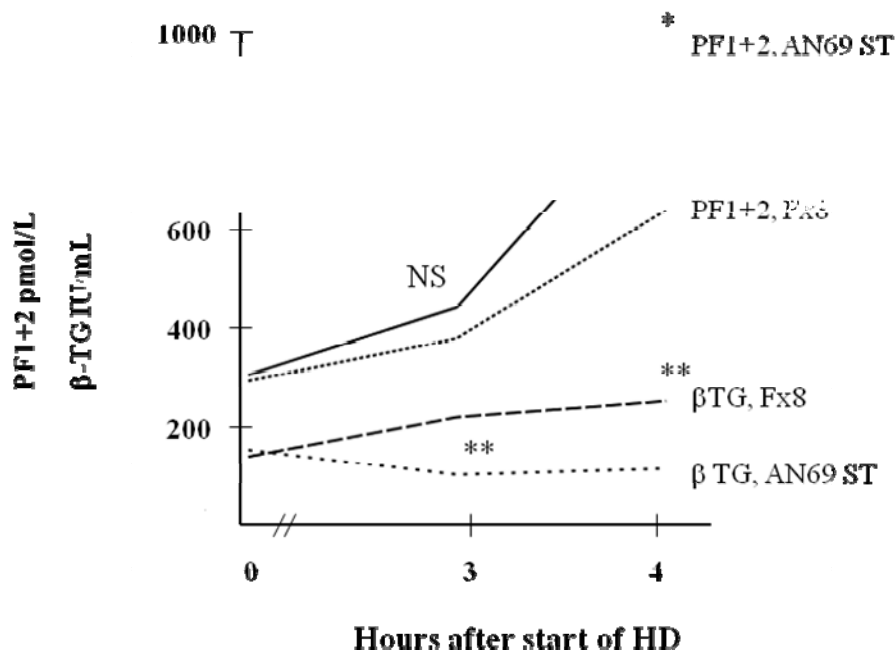
Det har nylig kommet rapporter om et nytt dialyse filter; AN69 ST (ST=surface treated) (Nephral 400 ST[®]) (11). Den elektronegativt ladede overflaten på AN69 polyacrylonitril

membranen er nøytralisert etter behandling med polyethyleneimine (PEI) (12). Resultatet blir en høyere biokompatibilitet til den nye membranen. Ione interaksjonene mellom denne nye AN69 ST polyacrylonitril membranen og ufraksjonert heparin inducerer en stabil heparin binding. Ved å prime AN69 ST med heparin før oppstart av dialyse, kan dosen av antikoagulasjon reduseres og evt. tas helt bort (11). Bruk av Nephral 400 ST[®] etter priming med heparin og uten videre injeksjon av

antikoagulasjon representerer en mulig løsning på hvordan man best kan dialysere pasienter med høy blødningsrisiko.

I en nylig avsluttet studie sammenliknet vi Nephral 400 ST[®] med et konvensjonelt polysulfon-filer; Fx8, (abstract ved EDTA, München 2010). Begge filtere ble primet med heparin, og ikke-adsorbent heparin ble fjernet med saltvanns-skylling før start av HD. Fragmin-dosen var halvert i forhold til konvensjonell dose.

Figure 2



Tekst til figur 2:

Figuren viser forandring i koagulasjonsmarkøren protrombin fragment 1+2 (PF1+2) og plateaktiverings markøren β-tromboglobulin (β-TG) hos 10 pasienter ved bruk av AN69-ST og Fx8 filter.

Som vist i figur 2 sank β-TG (markør på plateaktivering) signifikant mens PF1+2 (koagulasjons-markør) steg signifikant ved

bruk av AN69 ST sammenliknet med Fx8. AN69 ST ga altså motsatte effekter på plateaktivering og aktivering av koagulasjonssystemet. Imidlertid var det ingen

forskjell i synlig clotting målt i venefellen ved bruk av de to filtrene, slik at konklusjonen er at

de to filtrene er like bra å bruke med hensyn til clottin

Reference List

(1) Schrader J, Stibbe W, Armstrong VW, Kandt M, Muche R, Kostering H, et al. Comparison of low molecular weight heparin to standard heparin in hemodialysis/hemofiltration. *Kidney Int* 1988 Apr;33(4):890-6.

(2) Salzman EW, Rosenberg RD, Smith MH, Lindon JN, Favreau L. Effect of heparin and heparin fractions on platelet aggregation. *J Clin Invest* 1980 Jan;65(1):64-73.

(3) Warkentin TE, Levine MN, Hirsh J, Horsewood P, Roberts RS, Gent M, et al. Heparin-induced thrombocytopenia in patients treated with low-molecular-weight heparin or unfractionated heparin. *N Engl J Med* 1995 May 18;332(20):1330-5.

(4) Sagedal S, Hartmann A, Sundstrom K, Bjornsen S, Fauchald P, Brosstad F. A single dose of dalteparin effectively prevents clotting during haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant* 1999 Aug;14(8):1943-7.

(5) Sagedal S, Hartmann A, Sundstrom K, Bjornsen S, Brosstad F. Anticoagulation intensity sufficient for haemodialysis does not prevent activation of coagulation and platelets. *Nephrol Dial Transplant* 2001 May;16(5):987-93.

(6) Sagedal S, Hartmann A, Osnes K, Bjornsen S, Torremocha J, Fauchald P, et al. Intermittent saline flushes during haemodialysis do not alleviate coagulation and clot formation in stable patients receiving reduced doses of dalteparin. *Nephrol Dial Transplant* 2006 Feb;21(2):444-9.

(7) Swartz RD, Port FK. Preventing hemorrhage in high-risk hemodialysis: regional versus low-dose heparin. *Kidney Int* 1979 Oct;16(4):513-8.

(8) Janssen MJ, Huijgens PC, Bouman AA, Oe PL, Donker AJ, van der MJ. Citrate versus heparin anticoagulation in chronic haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 1993;8(11):1228-33.

(9) Sanders PW, Taylor H, Curtis JJ. Hemodialysis without anticoagulation. *Am J Kidney Dis* 1985 Jan;5(1):32-5.

(10) Ruttman TG, James MF, Aronson I. In vivo investigation into the effects of haemodilution with hydroxyethyl starch (200/0.5) and normal saline on coagulation. *Br J Anaesth* 1998 May;80(5):612-6.

(11) Lavaud S, Canivet E, Wuillai A, Maheut H, Randoux C, Bonnet JM, et al. Optimal anticoagulation strategy in haemodialysis with heparin-coated polyacrylonitrile membrane. *Nephrol Dial Transplant* 2003 Oct;18(10):2097-104.

(12) Chanard J, Lavaud S, Randoux C, Rieu P. New insights in dialysis membrane biocompatibility: relevance of adsorption properties and heparin binding. *Nephrol Dial Transplant* 2003 Feb;18(2):252-7.

HIV-infeksjon, blodtrykk og albuminuri

Morten Bækken, Nyremedisinsk avdeling OUS Ullevål

I 2009 ble det diagnostisert 282 nye HIV-smittede i Norge, 183 (65 %) menn og 99 kvinner. Den totale HIV populasjonen estimeres til rundt ca. 3000, som hovedsakelig er bosatt i Oslo område. Etter innføringen av den revolusjonerende virusbehandlingen på 90-tallet har overlevelse for HIV-smittede økt betydelig, men samtidig har tilfellene av hjerte- og karsykdommer i denne pasientgruppen økt. MAHO-studien som ble startet i 2004 har derfor i samarbeid mellom Nyremedisinsk og Infeksjonsmedisinsk avd, Oslo Universitetssykehus, Ullevål nærmere undersøkt risikofaktorer for hjerte- og karsykdommer som mikroalbuminuri og endret blodtrykksforhold.

Forekomsten av mikroalbuminuri var 2 til 5 ganger høyere blant HIV-smittede enn generelt i befolkningen. Albuminutskillelsen ble tilsynelatende ikke påvirket av behandlingen for HIV-infeksjon, men økte med høyt blodtrykk og varigheten av HIV-smitten.

Videre viser MAHO-studien at forekomsten av forhøyet blodtrykk var den samme blant HIV-positive som i befolkningen for øvrig basert på data fra HUNT studien. Det synes imidlertid å være en viss påvirkning på blodtrykksnivåene ved antiretroviral behandling mot HIV-infeksjon. Blodtrykket målt gjennom hele døgnet

er ikke tidligere blitt undersøkt for denne pasientgruppen. Vi påviste at døgnprofilen hos HIV-smittede med høyt blodtrykk var annerledes enn hos personer uten HIV, med et mindre fall enn forventet i trykket om natten.

Både manglende nattlig blodtrykksfall og mikroalbuminuri er forbundet med økt risiko for blodtrykkskomplikasjoner generelt i befolkningen. Funnene i MAHO-studien kan derfor være av betydning for forståelse, behandling og framtidig forskning av langtidskomplikasjoner, som hjerteinfarkt og nyresvikt, for de over 30 millioner HIV-smittede mennesker.

Disse funnene ga grunnlag for doktorgraden av undertegnende. Prosjektet føres videre av Ingjerd Manner med prospektive data på mikroalbuminuri og blodtrykket (MAHO II) i tillegg til andre markører for hjerte- og karsykdommer.

Prosjektet er ett godt eksempel på en klinisk studie i tverrfaglig samarbeid. Vi ønsker å viderefører MAHO studien og inviterer interesserte til å kontakte Professor Ingrid Os eller Morten Bækken.

Fysisk yteevne hos unge voksne etter nyretransplantasjon i barnealder og voksen alder.

Trine Tangeraaas¹, Karsten Midtvedt², Anna Bjerre¹ Oslo Universitetssykehus, Barnemedisinsk avdeling, Rikshospitalet ²Oslo universitetssykehus, Medisinsk seksjon for nyresykdommer, Rikshospitalet

Bakgrunn:

Nyretransplantasjon (tx) av barn startet i Norge i 1964. Siden da er over 200 barn 1-16 år (2009) første gangs transplantert (LD 84%). I motsetning til voksne nyretx, er årsak til terminal nyresvikt hos barn dominert av av medfødte eller arvelige tilstander. Til tross for gode premisser for graftoverlevelse (LD) og kort eller ingen dialyse forut for tx, har barna betydelig økt risiko for kardiovaskulær sykdom senere i livet blant annet som komplikasjon til vedvarende kronisk nyresykdom og bruk av immundempende medikasjon helt fra barnealder. Majoriteten av barna overlever til voksen alder, med 20 års overlevelse i Norge på 84% (1). Vi har veldig liten kunnskap om kardiovaskulære risikofaktorer hos unge voksne som er tx i barnealder.

Medikamentell behandling av enkelt risikofaktorer som hypertensjon og hyperlipidemi er vel etablert. Fysisk aktivitet har ikke blitt vektlagt som potensiell modulator av kardiovaskulære risikofaktorer og har så langt ikke vært integrert som en del av behandlingen. Potensielle helseeffekter av fysisk trening er økt insulinfølsomhet, bedre blodtrykk, bedre bentetthet, økt livskvalitet og mental helse.

Vi har nylig publisert en artikkel på fysisk yteevne hos 22 nyretx barn median 14.5år (8-18) undersøkt median 5 år etter tx (2). **Som gruppe oppnådde de bare 66% av forventet maksimalt oksygenopptak (V02maks) sammenliknet med friske barn.** Barn med 2 eller tre metabolske risikofaktorer (hypertensjon, overvekt, nedsatt glukosetoleranse) hadde signifikant nedsatt

V02maks sammenliknet med barn med en eller ingen av disse risikofaktorene. Vi konkluderte med at fysisk utholdenhet (V02maks) er kraftig redusert sammenliknet med friske og kan være en markør på kardiovaskulær helse i denne kohorten; **fysisk aktivitet må oppmuntres og integreres i den totale omsorgen av nyretransplanterte barn.** Vi har nå igangsatt individuell opptrening med fysioterapeut etter nyretx med forlengelse av fysioterapi oppfølging på hjemstedet for utvalgte pasienter.

Med et så dårlig samlet resultat hos tx- barna var vi interessert i å finne ut hvordan fysisk utholdenhet er hos dem som var blitt voksne etter tx i barnealder. Vil helseadferd i barneår spores til voksen alder? Vår hypotese var at eksponering av kardiovaskulære risikofaktorer fra barnealder ville kunne føre til redusert utholdenhet (maksimalt oksygenopptak, V02maks) hos dem som nå har blitt voksne.

Materiale og metode: Vi gjennomførte i 2009-2010 en tverrsnittstudie av unge voksne (19-41år) nyretransplantert i barnealder (ped-tx) som del av HENT-studien: Helse-Etter-Nyre-Transplantasjon i barnealder. Inklusjonskriterier var GFR > 20, > 1 år siden siste tx, og fravær av ortopediske begrensinger eller mental retardasjon. Av 57 inviterte fikk vi adekvate data på 32. Deltakerne gjennomførte et omfattende to dagers program med blant annet 24 timers BT måling, UL av hjerte, fastende blodprøver og glukosebelastning. Måling av maksimalt oksygenopptak ble utført ved løp/ gange på tredemølle til utmattelse etter fastsatt protokoll. Som ”kontrollgruppe” brukte vi nyretransplanterte pasienter som hadde vært friske som barn og som nå var mellom 20 og 40 år (adult-tx).



Zemplar kapsler



Den eneste Vitamin D Reseptor Aktivator i Norge med indikasjonen; forebygging og behandling av sekundær hyperparatyreoidisme hos pasienter med kronisk nedsatt nyrefunksjon stadie 3 og 4, og kronisk nyresvikt stadie 5

- **Zemplar** er designet for behandling av SHPT med minimal påvirkning av kalsium og fosfat ¹
- **Zemplar** gir bedre overlevelse vs Calcitriol, uavhengig av kalsium, fosfat og PTH ²
- **Zemplar** har et omfattende studieprogram med bl.a. effekt på LVH (PRIMO) og proteinuri (VITAL) ³

1. Zemplar SPC

2. Teng et al. *N Engl J Med.* 2003; 349: 446-456. ©2003 Massachusetts Medical Society.

3. www.clinicaltrials.gov, NCT00497146, NCT00616902; Abbott Data on File; Thadhani R, et al. Presented at ASN 2007.

c Zemplar «Abbott»

Antiparathyreoidemiddel.

ATC-nr.: H05B X02

INJEKSJONSVÆSKE, oppløsning 5 µg/ml: 1 ml innh.: Paricalcitol 5 µg, etanol (20% v/v), propylenglykol, aqua ad inject. ad 1 ml.

KAPSLER, myke 1 µg, 2 µg og 4 µg: Hver kapsel innh.: Paricalcitol 1 µg, resp. 2 µg og 4 µg, etanol 0,71 mg, resp. 1,42 mg og 1,42 mg, glyserol. Fargestoff: Gult, rødt og sort jernoksid (E 172), titandioksid (E 171).

Indikasjoner: Injeksjonsvæske: Forebygging og behandling av sekundær hyperparatyreoidisme hos pasienter med kronisk nyresvikt (CRF) som gjennomgår hemodialyse. Kapsler: Forebygging og behandling av sekundær hyperparatyreoidisme assosiert med kronisk nedsatt nyrefunksjon (kronisk nyresykdom, stadie 3 og 4) og pasienter med kronisk nyresvikt (kronisk nyresykdom, stadie 5) som gjennomgår hemodialyse eller peritoneal dialyse.

Dosering: Injeksjonsvæske: Administreres via tilgang under hemodialyse. Initial dose beregnes ut fra utgangsnivået for parathyreoidhormon (PTH), etter følgende formel: Initial dose (mikrogram) = Utgangsnivå av intakt PTH (pg/ml)/80 eller utgangsnivå av intakt PTH (pmol/liter)/8. Gis som i.v. bolusinjeksjon, ikke oftere enn hver 2. dag, i løpet av dialyse. Maks. dose undersøkt er 40 µg. Titreringsdose: For pasienter med siste-stadium nyresvikt som gjennomgår dialyse, er målområdet for PTH <1,5-3 ganger den ikke-uremiske øvre grense for normalverdiene 15,9-31,8 pmol/liter (150-300 pg/ml for intakt PTH). Nøyv overvåking og individuell dosetitrering er nødvendig. Ved hyperkalsemi eller vedvarende forhøyet korrigert Ca x P-nivå >5,2 mmol²/liter² (65 mg²/dl²), bør dosen reduseres eller avbrytes til disse parametere er normalisert. Deretter skal administrering gjenopptas ved lavere dose. Dosen må ev. reduseres etter hvert som PTH-nivåene synker. Følgende tabell foreslås for dosetitrering:

iPTH-nivå i forhold til utgangsverdi	Paricalcitol dose
samme eller økende	økes med 2-4 µg
reduseres med <30%	økes med 2-4 µg
reduseres med ≥30% - ≤60%	oppretholdes
reduseres med >60%	reduseres med 2-4 µg
iPTH <15,9 pmol/liter (150 pg/ml)	reduseres med 2-4 µg

Kalsium og fosfat måles minst hver måned. Serum-iPTH måles hver 3. måned. Under dosejustering kan det være behov for hyppigere laboratorieprover. Tilstrekkelig kalsiumtilskudd anbefales. **Kapsler:** Kan tas med eller uten mat. *Kronisk nyresykdom (CKD) stadie 3 og 4:* Administreres 1 gang daglig eller 3 ganger i uken, hver annen dag. Initial dose: Beregnes på grunnlag av nivåer for intakt parathyreoidhormon (iPTH).

Initial dose

Baseline iPTH-nivå	Daglig dose	Dose 3 ganger pr. uke ¹
≤500 pg/ml (56 pmol/liter)	1 µg	2 µg
>500 pg/ml (56 pmol/liter)	2 µg	4 µg

¹Administreres ikke oftere enn hver annen dag.

Titreringsdose: Dosering må være individualisert beregnet på grunnlag av nivåene for serum- eller plasma-iPTH, med overvåking av kalsium og fosfat i serum. Forslag til beregning av titreringsdose:

iPTH-nivå i forhold til utgangsverdi	Dosejustering ved 2 til 4 ukers intervaller	
	Daglig dose	Dose 3 ganger pr. uke ²
samme eller økende	øk 1 µg	øk 2 µg
reduseres med <30%	øk 1 µg	øk 2 µg
reduseres med ≥30% - ≤60%	opprethold	opprethold
reduseres med >60%	reduser ³ 1 µg	reduser ³ 2 µg
iPTH <60 pg/ml (7 pmol/liter)	reduser ³ 1 µg	reduser ³ 2 µg

²Administreres ikke oftere enn hver annen dag.

³Dersom pasienten tar laveste daglige dose eller 3 ganger pr. uke, og dosereduksjon er nødvendig, kan dosefrekvensen reduseres.

Kronisk nyresykdom (CKD), stadie 5: Administreres 3 ganger pr. uke, hver annen dag. Initial dose: Beregnes i µg på grunnlag av utgangsnivå for iPTH (pg/ml)/60 [(pmol/liter)/7] opptil initial maks. dose på 32 µg. Titreringsdose: Følgende dosering bør individualiseres og beregnes på grunnlag av serumnivåene for iPTH, kalsium og fosfat.

Foreslått titreringsdose er basert på følgende formel: Titreringsdose (µg) = siste iPTH-nivå (pg/ml)/60 eller siste

iPTH-nivå (pmol/liter)/7. Dosejustering unødvendig ved nedsatt leverfunksjon. Ingen data for barn <5 år. Begrenset erfaring med eldre.

Kontraindikasjoner: Vitamin D-forgiftning, hyperkalsemi eller overfølsomhet for noen av innholdsstoffene.

Kontraindikasjoner: Undertrykking av parathyreoidhormon kan resultere i forhøyede kalsiumnivåer og føre til metabolsk bensykdom. Monitorering og individuell dosetitrering kreves. Digitalstoksitet forsterkes av hyperkalsemi uansett årsak, og forsiktighet bør utvises når digitalis forskrives samtidig med paricalcitol. Utvikles klinisk betydningsfull hyperkalsemi og pasienten får kalsiumbaserte fosfatbindere, bør dosen av disse reduseres eller avbrytes. Injeksjonsvæsken inneholder 20% (volum/volum) etanol. Hver injeksjonsdose kan inneholde inntil 1,3 g etanol. Hver kapsel inneholder <100 mg etanol. Skadelig for alkoholkere. Bør tas hensyn til ved bruk hos gravide eller ammende, barn og høyrisikogrupper som f.eks. pasienter med leversykdom eller epilepsi. Det bør vises forsiktighet ved samtidig administrering av ketokonazol.

Interaksjoner: Digitalstoksitet forsterkes ved hyperkalsemi. Fosfat eller preparater inneholdende vitamin D bør ikke tas samtidig med paricalcitol pga. økt risiko for hyperkalsemi og forhøyet verdi for Ca x P-produkt. Aluminiumholdige preparater (f.eks. antacida, fosfatbindende stoffer) bør ikke gis samtidig med vitamin D-preparater siden forhøyede blodverdier av aluminium og aluminium skjelettstoksitet kan forekomme. Høye doser av kalsiuminnholdende stoffer eller tiaziduretika kan øke risikoen for hyperkalsemi. Magnesiumholdige stoffer (f.eks. antacida) bør ikke tas samtidig med vitamin D-preparater, siden hypermagneseми kan forekomme. Samtidig bruk av ketokonazol øker paricalcitol's AUC til ca. det dobbelte og halveringstiden øker fra 9,8 til 17 timer.

Graviditet/Amning: Overgang i placenta: Det foreligger ikke tilstrekkelige data fra bruk av paricalcitol hos gravide. Bør ikke brukes under graviditet med mindre det er strengt nødvendig. **Overgang i morsmelk:** Ukjent. Forsiktighet bør utvises under amning.

Bivirkninger: Vanlige (≥1/100 til <1/10): Endokrine: Paratyreoid lidelse, hypoparatyreoidisme. Gastrointestinale: Magebesvær, diaré, gastrointestinal reflukssykdom. Hud: Utslett, akne, pruritus. Kjønnsganer/bryst: Ømhet i brystene. Nevrologiske: Svimmelhet, hodepine, dysgeusi. Stoffskifte/ernæring: Hyper- og hypokalsemi, redusert appetitt, hyperfosfatemi. Øvrige: Kløe, smaksforandringer, hodepine. **Mindre vanlige (≥1/1000 til <1/100):** Blod/lymfe: Anemi, leukopeni, lymfadenopati, nøytropeni og økt blødningsstid. Endokrine: Paratyreoidisme. Gastrointestinale: Anoreksi, kolitt, konstipasjon, forstoppelse, diaré, munntørhet, dyspepsi, dysfagi, gastrointestinal lidelse, gastritt, kvalme, oppkast, blødning i rektum, tørste, oppkast, intestinal iskemi og irritabel magesykdom. Hjerte/kar: Arytmi, atrieflimmer, cerebral iskemi, hjertestans, hyper- og hypotensjon, cerebrovaskulære hendelser, og flutter. Hud: Alopesi, hirsutisme, pruritus, utslett, utslett, nattlig svette, vesikobulløse utslett, urticaria og varmfølelse i huden. Immunsystemet: Allergiske reaksjon, utslett. Infeksiøse: Sepsis, lungebetennelse, betennelse i nasofarynx, vaginal infeksjon. Kjønnsganer/bryst: Impotens, brystkarsinom, brystsmerte og vaginitt. Luftveier: Astma, økt hoste, dyspné, epistakse, lungeødem, faryngitt, hvesing, ortopné og pneumoni. Muskel-skjelettsystemet: Artralgi, myalgi, leddlidelse, muskelrykninger, muskelspasmer og ryggsmerte. Nevrologiske: Forvirring, delirium, svimmelhet, unormal gange, opphisselse, endret personlighet, hypestesi, søvnløshet, muskelrykninger, nervøsitet, parestesi, stupor, cerebrovaskulære hendelser, forbigående iskemisk slag, koma, synkope, svimmelhet, myoklonus. Psykiske: Delirium, forvirringstilstand, agitasjon, søvnforstyrrelser, insomni, nervositet og uro. Stoffskifte/ernæring: Ødem, perifer ødem, forhøyet AST, vekttap. Svulster/cyster: Brystkreft. Undersøkelser: Uregelmessig hjerterytme, økt blødningsstid, forhøyet aspartataminotransferase, vektreduksjon, abnormaliteter i leverenzym. Øre: Ørelidelse. Øye: Konjunktivitt, okulær hyperemi og glaukom. Øvrige: Smerte ved injeksjonsstedet, generell smerte, asteni, feber, influensasymptom, infeksjon, ilebeftinnende, gangeforstyrrelse, svelge- og brystbesvær, pyreksi, asteni, smerte, tretthet, malaise, trist, føle seg uvanlig. Etter markedsføring: Forstyrrelser i immunsystemet og overfølsomhet. Angioødem, laryngealt ødem og urticaria.

Overdosering/Forgiftning: Symptomer: Hyperkalsemi, hyperkalsiuri, hyperfosfatemi og stor undertrykking av parathyreoidhormon.

Behandling: Behandling av klinisk signifikant hyperkalsemi består av umiddelbar dosereduksjon eller seponering av behandlingen og inkluderer diett med lavt kalsiuminntak, opphør av kalsiumtillegg, mobilisering av pasienten, oppfølging av væske- og elektrolyttbalanse, vurdering av elektrokardiografiske abnormiteter (kritisk hos pasienter som står på digitalis), og hemodialyse eller peritoneal dialyse inntil kalsiumfritt dialysat er oppnådd. Kalsiumnivåer skal overvåkes ofte inntil kalsium er tilbake på normalt nivå. Paricalcitol fjernes ikke i betydelig grad ved dialyse. Propylenglykol elimineres ved dialyse. Se Giftnormasjonens anbefalinger H05B X02.

Egenskaper: Klassifisering: Syntetisk vitamin D-analog. **Virkningsmekanisme:** Vitamin D og paricalcitol reduserer nivået av PTH. **Absorpsjon:** Injeksjonsvæske: C_{max}=1850 pg/ml 5 minutter etter bolusdose på 0,24 µg/kg. Kapsler: C_{max}=1,512 pg/ml 3 timer etter dose på 0,24 µg/kg. Etter firdose, enten daglig eller 3 ganger/uke hos friske frivillige, ble "steady state" oppnådd innen 7 dager. **Proteinbinding:** 99,9%. **Fordeling:** Distribusjonsvolum 6 liter. Konsentrasjonen synker hurtig innen 2 timer etter administrering, deretter loglineært. Ingen akkumulering etter multiple doseringer. **Halveringstid:** Ca. 15 timer. **Utskillelse:** 70% via feces, 18% i urinen.

Andre opplysninger: Injeksjonsvæske: Til engangsbruk. Injeksjonsvæsken inneholder propylenglykol som nøytraliserer effekten av heparin. Skal ikke blandes med andre legemidler.

Pakninger og priser: Injeksjonsvæske: 5 x 1 ml (glassamp.) kr 1102,50. **Kapsler: 1 µg:** 28 stk. (blister) kr 1345,40. **2 µg:** 28 stk. (blister) kr 2655,80. **4 µg:** 28 stk. (blister) kr 5276,60.

Sist endret: 12.01.2010

Kardiovaskulære risikofaktorer:

Vi har til nå adekvate data på 45 nyretransplanterte pasienter. Det er ingen signifikant forskjell i alder, GFR (MDRD), Hb eller BMI mellom ped-tx og adult-tx (tabell 1).

	Ped-tx (n=31)	Adult- tx (n=14)	p-verdi
Alder	26.9 (19-41)	28 (24-32.9)	ns
Menn/kvinner (n)	19/12	7/7	-
Tid etter tx1 (år)	18.1 (7-29)	2.9 (1.3-12.6)	<0.001
Tx1/tx2/tx3 (n)	17/11/3	13/1/0	-
LD/DD (n)	27/4	9/5	-
BMI (kg/m²)	23.3 (17-53)	22.9 (18.5-29.7)	ns
Høyde (z-score)	-1.04 (-3.8-1.7)	0.56 (-0.5-3.19)	<0.001
eGFR(MDRD)ml/min/1.73m²	56 (20-60)	56 (35-60)	ns
Hb(g/dl)	12.4 (9.6-15.7)	13.6 (10.5-15)	ns
Maksimal hjerterefrekvens	185 (140-222)	186 (172-211)	ns
RQ (respirasjon quotient)	1.1 (1.0-1.28)	1.06 (1.0-1.20)	ns
V02maks (mlkg⁻¹min⁻¹)	37.9 (12-56.3)	41.5 (29.9-57)	ns

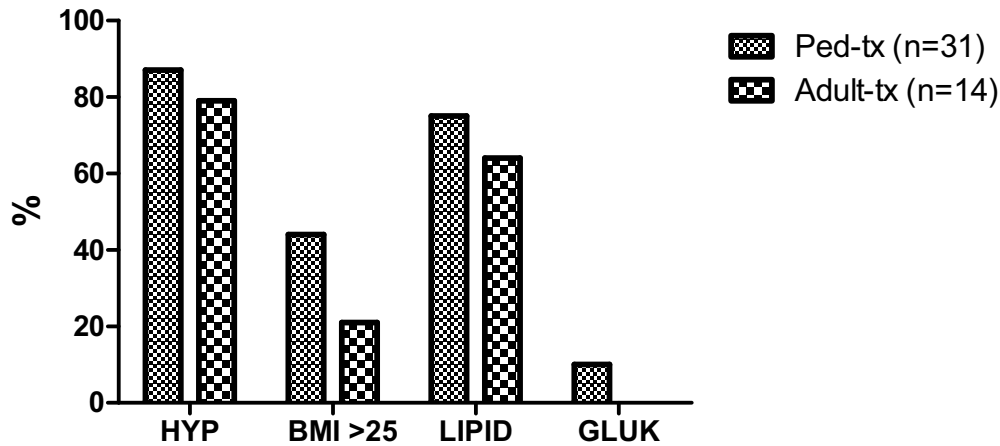
Preliminære resultater:

Tabell 1: Verdier er angitt som median (range)

Figur 1 viser prevalens av kardiovaskulære risikofaktorer hos unge voksne i alderen 19-41 år som er nyretransplantert i barnealder (n=31) og ”kontrollgruppen”, adult-tx (n=14).

Figur 1

Kardiovaskulære risikofaktorer ped-tx og adult-tx



Hypertens

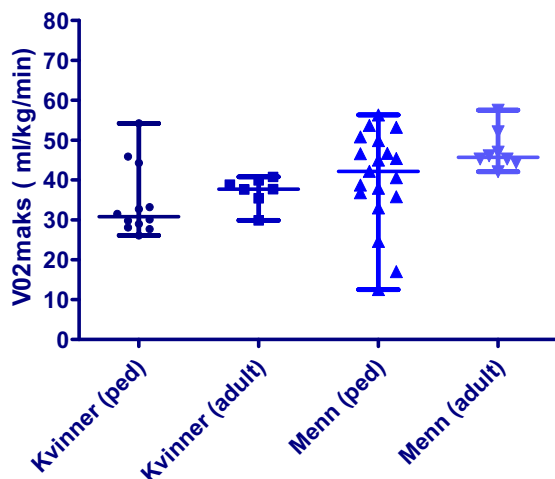
jon (HYP) ble definert som gjennomsnitt dagtidsblodtrykk >135/85 og eller bruk av antihypertensiva. Hyperlipidemi (LIPID), definert som P- HDL < 1.06 (menn)/ 1.29 (kvinner)mmol/l, P-TG >1.7mmol/l og/eller bruk av lipidsenkende medikasjon. Glukoseintoleranse(GLUK): 2 timers P-glukose \geq 7.8 og < 11.1. GFR ble beregnet ved MDRD. Verdier > 60 ml/min/1.73m² ble satt til 60.

Tredemølletest:

45 nyretransplanterte fullførte tredemølletest (31 ped-tx/ 14 adult-tx).

Figur 2

Maksimalt oksygenopptak ped-tx og adult-tx



Figur 2 viser preliminnære V02maks resultater hos ped-tx sammenliknet med adult-tx.

Det var stor variasjon i V02maks resultatene hos Ped-tx, hos guttene var to deltakere ekstremt overvektige (127 og 162kg), hvor vekten i seg selv bidrar til lav V02maks mlkg⁻¹min⁻¹). Ped-tx oppnådde samlet V02maks median 37.9mlkg⁻¹min⁻¹ mens adult-tx V02maks var median 41.5mlkg⁻¹min⁻¹(p=0.15).

Det var signifikant forskjell (p<0.001) i V02maks hos dem som hadde vært aktiv i idrettslag i barne og ungdomsalder (50%) versus dem som ikke hadde drevet idrett (ped-tx).

Diskusjon.

Med tilgjengelige data fant vi ingen signifikant forskjell i maksimalt oksygenopptak mellom ped-tx og adult-tx, til tross for at ped-tx hadde stått median 15 år lengre på immunosuppressiv behandling, hatt nyresvikt fra barnealder samt at 50% var tx mer enn en gang. Imidlertid kan vi ikke med et så lite data materiale med så stor spredning, utelukke at en slik forskjell ikke finnes.

Ped-tx deltakerne er en selektert gruppe som både har overlevd til voksenalder og er uten betydelige funksjonshemninger. Resultatene kan derfor ikke uten videre overføres til den totale populasjonen som er tx i barnealder.

I pediatrik nefrologi er det om dagen stor interesse for de kardiovaskulære risikofaktorer nyretx barn akkumulerer fra barnealder gitt sin nyresvikt og livslange immundempende behandling og som de drar med seg videre i til voksen alder (3). Våre data underbygger til en

viss grad, gitt det overnevnte utvalg, at unge voksne nyretx i barnealder ikke har redusert kardiovaskulær kapasitet i dramatisk grad, men med store individuelle forskjeller. Både deltakere som hadde drevet fysisk aktivitet i barnealder og dem som var fysisk aktive i voksenalder, hadde best utholdenhet. Om god utholdenhet er en prediktor for økt overlevelse hos våre nyretransplanterte pasienter, gjenstår å vise.

Det oppfordres til økt fysisk aktivitet hos nyresyke og nyretransplanterte barn og voksne.

Reference List

- (1) Tangeraas T, Bjerre A, Lien B, Kyte A, Monn E, Cvancarova M, et al. Long-term outcome of pediatric renal transplantation: The Norwegian experience in three eras 1970-2006. *Pediatr Transplant* 2008 Nov;12(7):762-8.
- (2) Tangeraas T, Midtvedt K, Fredriksen PM, Cvancarova M, Morkrid L, Bjerre A. Cardiorespiratory fitness is a marker of cardiovascular health in renal transplanted children. *Pediatr Nephrol* 2010 Nov;25(11):2343-50.
- (3) Wilson AC, Mitsnefes MM. Cardiovascular disease in CKD in children: update on risk factors, risk assessment, and management. *Am J Kidney Dis* 2009 Aug;54(2):345-60.

Selvopplevd livskvalitet og depresjon hos norske dialysepasienter.

Tone Brit Hortemo Østhus og Ingrid Os, Nyremedisinsk avdeling, Oslo Universitetssykehus Ullevål.

Studiens mål var å undersøke selvopplevd livskvalitet og depresjon blant norske dialysepasienter. Sammenhengen mellom livskvalitet og røykestatus ble undersøkt spesielt.

Dialysepasienter fra 10 ulike dialyseenheter i Norge deltok i tverrsnittstudien i perioden fra 2005 til 2007. KDQOL-SF (inneholder SF-36) og Beck Depression Inventory (BDI) spørreskjema ble benyttet for å måle livskvalitet og depresjon. Sosiodemografiske og kliniske data ble registrert. Opplysninger om røykestatus ble innhentet ved direkte intervju eller selvrapporterings skjema, og i tillegg kryssjekket med medisinsk journal.

Totalt 301 dialysepasienter i alderen 18 til 89 år (median alder 62 år, 66.1% menn, 19.3% peritoneal dialyse, median dialysevarighet 10 måneder, IQR 5-24 mnd) deltok i studien (72% av de som ble spurt). Av disse var det 25.6% røykere (n=77), 29.6% tidligere røykere (n=89) og 44.9% som aldri hadde røykt (n=135). Tid fra røykeslutt til studieinkludering varierte fra 0.5 til 50.0 år. Tidligere røykere og de som aldri hadde røykt ble slått sammen til ikke-røykere.

Både kvinnelige og mannlige dialysepasienter skåret betydelig dårligere på alle SF-36 subskalaer sammenlignet med publiserte normer for generell norsk befolkning (Loge JH et al, Scand J Soc Med 1998), se figur. Ved å stratifisere for både kjønn og alder, fremkom at livskvalitetsreduksjonen var mest uttalt blant de yngste dialysepasientene (alder 18 til 49 år). For kvinnelige dialysepasienter i den øverste alderskvartilen (> 72år) var det kun generell helse (en av åtte SF-36 subskalaer) som var signifikant dårligere sammenlignet med aldersmatchet normer.

Prevalens av depresjon i studien var 33.2%. Pasienter under median alder (62 år) oppgav høyere median depresjonsskår enn pasienter over 62 år og prevalensen av depresjon var også høyere i den yngste gruppen (41.1 versus 25.2%, $p=0.005$).

Fem av åtte SF-36 skalaer (smerte, generell helse, persepsjon, sosial funksjon, vitalitet og mental helse) var betydelig dårligere blant røykere sammenlignet med ikke-røykere. Mens den mentale sumskåren var signifikant dårligere hos røykere enn ikke-røykere (44.1 ± 12.2 versus 48.7 ± 10.3 , $p < 0.001$), fant vi ingen forskjell i fysisk sumskår (ns). Fem av elleve nyresykdomsspesifikke skalaer (symptomer, effekt av nyresykdom, kvalitet av sosial interaksjon, søvn, og sosial støtte) var rapportert signifikant dårligere hos røykere enn hos ikke-røykere. Forskjeller i depresjon mellom røykere og ikke-røykere var påfallende for BDI i tillegg til at prevalensen av depresjon var høyere hos røykere (52.8 versus 26.4%, $p < 0.001$).

Sammenhengen mellom røyking og depresjon skårer forble signifikante i multivariate analyser etter justering for alder, kjønn, komorbiditet, dialysevarighet og andre variabler. Dette var også tilfellet for den mentale sumskåren. Ingen sammenheng mellom fysisk sumskår og røykestatus ble observert.

Resultatene fra studien er i samsvar med hva som er rapportert fra studier gjort i andre land (USA, Europa, Canada) hva gjelder betydelig reduksjon i livskvalitet hos dialysepasienter sammenlignet med aktuelle normer. Observasjonen at eldre dialysepasienter virker ha bedre ivaretatt livskvalitet sammenlignet med normer enn de yngre dialysepasientene, er funnet i tidligere studier (Rebollo et al) men

ikke i alle (Merkus MP et al, Necosad studien, 1997). I vår studie var dette funnet mer uttalt hos eldre kvinner enn menn. En mulig forklaring kan være at yngre personer har større forventninger til egen helse og funksjons evne enn de eldre. Og at nyresykdommen og den omfattende behandlings regimet er lettere å akseptere for de eldre.

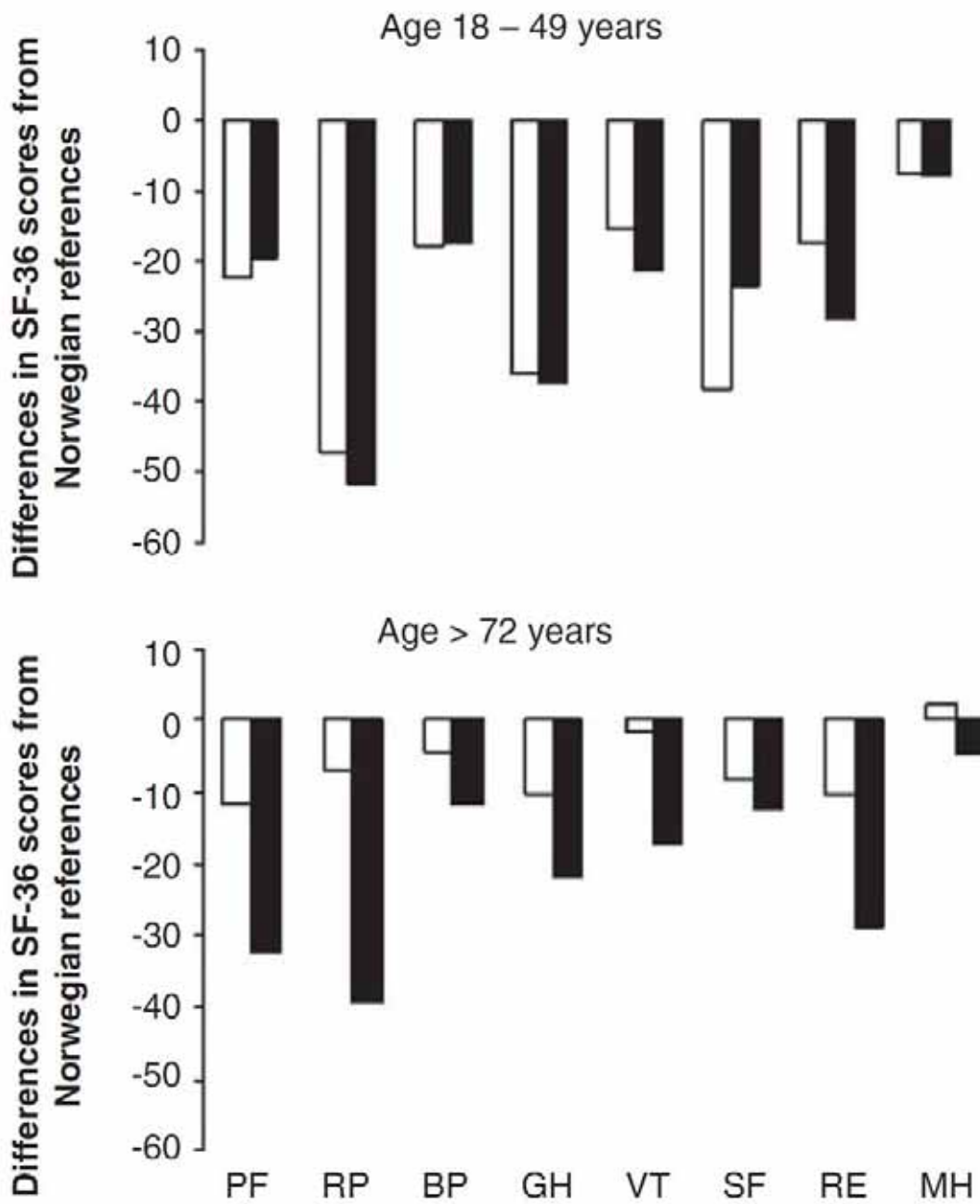
Den høye depresjons prevalensen i studie materialet, peker på viktigheten av at klinikerne er oppmerksomme på dette. Spesielt siden depresjon i dialyse er rapportert å påvirke livskvaliteten negativt, og å være assosiert med høyere dødelighet (Hedayati SS et al, Kidney International 2008). I tillegg er det nødvendig med mer kunnskap om hva som er effektiv behandling av depresjon hos disse pasientene.

Røykeslutt anbefales for alle dialysepasienter på grunn av risiko for hjerte- og karsykdom. I denne studien er røyking sterkt assosiert med høyere grad av depresjon og dårligere skårer på mentale aspekter ved livskvaliteten. Tidligere studier har vist at depresjon henger sammen med dårlig compliance i dialyse (mål for dette har vært for eksempel, ”skipped

treatments”, øket interdialytisk vektoppgang og hyperfosfatemi). Siden dette er en tverrsnitts undersøkelse kan vi ikke si noe om kausale sammenhenger. Vi vet ikke om depresjon fører til røyking, eller om røyking fører til depresjon. Eller kanskje er det slik at depresjon og røyking virker negativt forsterkende på hverandre? Likevel peker resultatene fra studien på at depresjon hos dialysepasienter er en kompleks utfordring for klinikerne. Et mulig fokus for intervensjon kan være helseadferd. Kan det være mindre depressive plager kan gjøre pasienter bedre i stand til å ta fornuftige beslutninger for seg selv, og bedre i stand til å følge opp behandling og råd om livsstilsendring?

Studien er publisert i Scand J urol Nephrol 2010, og ble finansiert ved hjelp av midler fra Helse-Øst.

Dialyse enheter ved følgende sykehus deltok i prosjektet: Akershus universitetssykehus, Østfold, Vestfold og Buskerud regionale sykehus, Elverum sykehus, Lillehammer sykehus, Stavanger og Haukeland universitetssykehus, universitetssykehuset i Tromsø og Oslo universitetssykehus, Ullevål.



Forskjell i SF-36 subskalaer blant dialysepasienter i forhold til norske normdata, for menn (svart søyle) og kvinner (hvit søyle). Østhus TB et al. Scand J urol Nephrol 2010

Nyretransplantasjon hos eldre

Kristian Heldal

Nyretransplantasjon er generelt ansett å være den beste behandling for pasienter med terminal nyresvikt. De fleste studier er imidlertid gjennomført på yngre eller middelaldrende pasienter. Samtidig som den generelle befolkningen blir eldre og eldre, øker også antallet eldre pasienter med behov for nyreerstattende behandling. Skal alle disse få tilbud om nyretransplantasjon?

Rikshospitalet er sannsynligvis det senteret i verden som opp gjennom årene har gjennomført flest transplantasjoner på eldre pasienter, her definert som pasienter eldre enn 70 år på transplantasjonstidspunktet. Da vi i også via Norsk nefrologiregister har tilgang til et omfattende datamateriale av meget høy kvalitet om disse pasientene, ønsket vi å undersøke resultatene etter nyretransplantasjon av eldre pasienter nærmere. Vi utviklet derfor en protokoll for et PhD arbeid som ble slutført i mai 2010. Prosjektet ble gjennomført av PhD kandidat Kristian Heldal (Sykehuset Telemark) under veiledning av Karsten Midtvedt (hovedveileder – OUS RH) og Anders Hartmann (biveileder – OUS RH). I tillegg tilførte også Torbjørn Leivestad (OUS RH), Aksel Foss (OUS RH), Bjørn Lien (OUS RH) og Martin Veel Svendsen (statistiker, Sykehuset Telemark), verdifull støtte til prosjektet.

Prosjektets hadde følgende delmål:

1. Evaluere om nyretransplantasjon er et sikker behandlingsalternativ som er overlegent dialyse også for pasienter eldre enn 70 år.
2. Identifisere variabler som er assosiert med dårligere resultat etter transplantasjon av pasienter eldre enn 70 år.
3. Evaluere resultatene etter nyretransplantasjon med bruk av nyrerfra avdøde donorer eldre enn 75 år.

Studiepopulasjonen omfattet 286 pasienter \geq 70 år som var akseptert for transplantasjon og som startet dialyse mellom 1990 og 2005 samt 354 pasienter \geq 70 år som ble transplantert ved Rikshospitalet i den same perioden. I tillegg innhentet vi overlevelsesdata for 54 pasienter eldre enn 50 år som ble transplantert mellom 1993 og 2007 og som mottok en nyre fra en donor eldre enn 75 år. I tillegg til å innhente data tilgjengelig fra registeret ble også Rikshospitalets sykejournal gjennomgått for de aktuelle pasientene for bl.a. å innhente opplysninger om komorbiditet. Analyser ble gjennomført ved hjelp av standard overlevelsesanalysemetoder; Kaplan-Meier og Cox regresjonsmodeller.

Som forventet hadde de eldre resipientene dårligere overlevelse enn yngre pasienter. Fem år etter transplantasjonen var 56 % fortsatt i live (1). Nesten alle som døde hadde fungerende transplantat. Akutt reaksjon innenfor de første tre månedene etter transplantasjon, tid i dialysebehandling før transplantasjon og høy donor alder var variabler assosiert med dårligere pasientoverlevelse (2). Ved en sammenligning av overlevelse mellom transplanterte og pasienter i dialyse som var akseptert for transplantasjon, viste det seg at for pasienter som startet i dialyse etter år 2000 hadde de som ble transplantert signifikant bedre overlevelse enn de som fortsatte i dialyse (Figur 1) (3). For pasienter som startet dialyse før år 2000 kunne vi imidlertid ikke påvise noen forskjell i overlevelse mellom gruppene (Figur 2). Overlevelsen etter transplantasjon var også dramatisk forbedret etter innføring av en moderne immunosuppressiv protokoll i år 2000. Mens bare 39 % av pasientene transplantert mellom 1990 og 1999 var i live etter fem år, var andelen steget til 64 % for de som ble transplantert etter år 2000 ($P < 0,001$). Blant pasienter som mottok nyre fra avdød

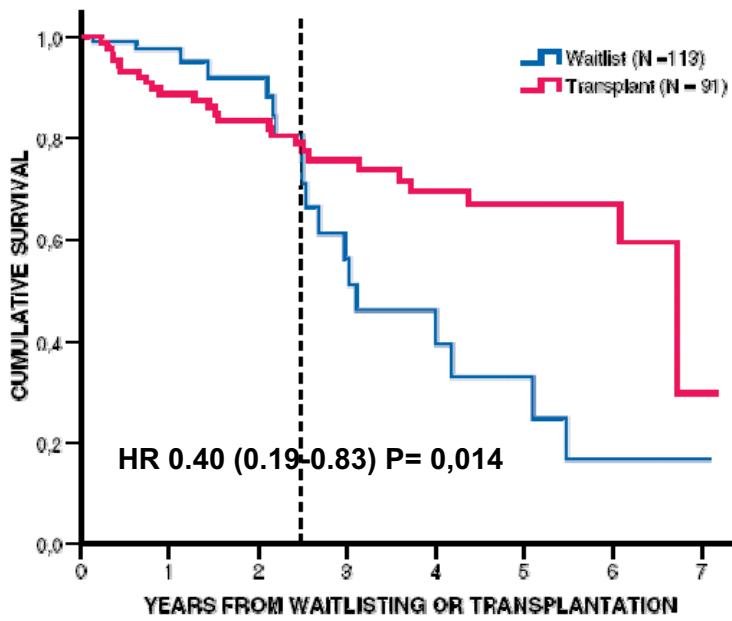
giver over 75 år var 60 % i live etter fem år (4). Vi kunne ikke påvise noen sikker sammenheng mellom funn i nullbiopsi av transplantatet og pasient- eller transplantasjonsoverlevelse.

På bakgrunn av disse funnene konkluderer vi med at nyretransplantasjon bør være et behandlingsalternativ ved terminal nyresvikt også for eldre pasienter. Det forutsetter imidlertid at pasienten er vurdert egnet for prosedyren og at tilgangen av organer er

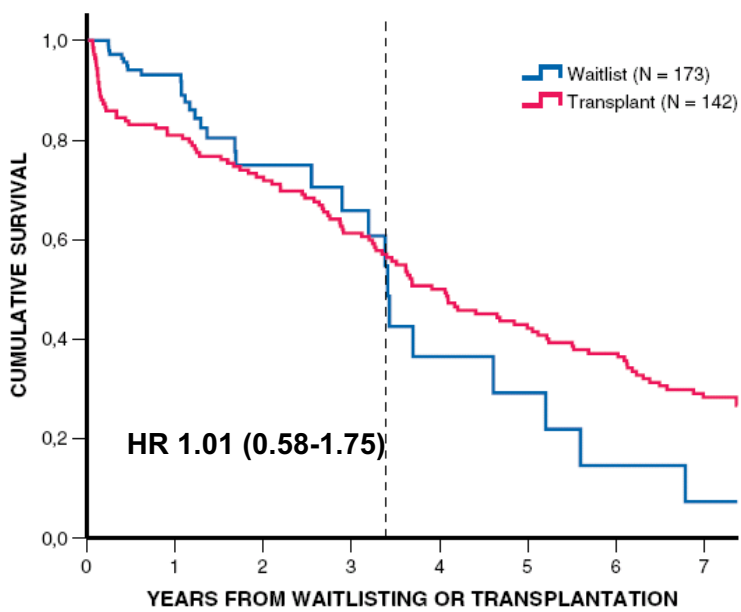
tilstrekkelig. Nyreer fra eldre avdøde givere bør ikke avvises bare på grunn av høy alder.

Kristian Heldal forsvarte avhandlingen "Kidney transplantation in the elderly" for PhD graden ved Det medisinske fakultet, Universitetet i Oslo 28. mai 2010. Bedømmelseskomiteen besto av: overlege dr.med. Jonas Wadstrøm (1. opponent), avdelingsoverlege dr.med. Knut Aasarød (2. opponent) og professor dr.med. Ingrid Os (komiteleder).

Figur 1:



Figur 2:



Reference List

- Transplantation 2009 Apr
15;87(7):1045-51.
- (1) Heldal K, Leivestad T, Hartmann A, Svendsen MV, Lien BH, Midtvedt K. Kidney transplantation in the elderly--the Norwegian experience. *Nephrol Dial Transplant* 2008 Mar;23(3):1026-31.
 - (2) Heldal K, Hartmann A, Leivestad T, Svendsen MV, Foss A, Lien B, et al. Clinical outcomes in elderly kidney transplant recipients are related to acute rejection episodes rather than pretransplant comorbidity.
 - (3) Heldal K, Hartmann A, Grootendorst DC, de Jager DJ, Leivestad T, Foss A, et al. Benefit of kidney transplantation beyond 70 years of age. *Nephrol Dial Transplant* 2009 Dec 27.
 - (4) Foss A, Heldal K, Scott H, Foss S, Leivestad T, Jorgensen PF, et al. Kidneys from deceased donors more than 75 years perform acceptably after transplantation. *Transplantation* 2009 May 27;87(10):1437-41.

Disputert den 06. mai ved Rikshospitalet.

Hele disputasen finnes ved UiO:

<http://www.duo.uio.no/sok/work.html?WORKID=100520&lang=en>

Risikofaktorer for kardiaale og renale endepunkter hos nyretransplanterte pasienter. Analyser fra Alert (Assessment of Lescol in renal transplantation)

v/Sadollah Abedini

Bakgrunn:

Alert studien er den *eneste* og den største randomiserte kontrollerte studie hos nyretransplanterte pasienter med nyre og hjertekar hendelser, hvor 2102 pasienter ble fulgt i inntil 8 år. Andelen hjertedød ble redusert med 26% med bruk av det kolesterol senkende middelet fluvastatin. Funnene fra Alert førte til at fluvastatin er blitt rutinebehandling hos disse pasienter verden over.

Alert materialet er det eneste prospektive materiale som gir mulighet til å vurdere

betydningen av potensielle risikofaktorer for disse hendelser. I sin avhandling "Risikofaktorer for kardiaale og renale endepunkter hos nyretransplanterte pasienter" undersøkte Sadollah Abedini og medarbeiderne fire viktige problemstillinger som tidligere ikke er undersøkt hos nyretransplanterte i en prospektiv studie.

- Det har vært reist tvil om tryggheten ved statin behandling hos nyre transplanterte mht negativ effekt på transplantat funksjonen. Studien viste at det var trygt å bruke fluvastatin uten negativ virkning på transplantat funksjonen.

- Forekomsten og risikofaktorene for slag er også dårlig belyst hos nyretransplanterte. Abedini og medarbeiderne fant at slag forekommer hyppig, og at risikofaktorer varierer i henhold til type slag.
- IL-6 og spesielt hsCRP er inflammasjonsmarkører som er etablert risikofaktor for hjertekarsykdom hos ikke-transplanterte, men betydningen hos nyretransplanterte er ukjent. Resultatene fra denne avhandling viser at inflammasjon markørene IL-6 og hsCRP er uavhengig assosiert med hjertekar hendelser og dødelighet.
- Asymmetrical DiMethylArginine (ADMA) er en relativ ny aktør som risikofaktor. Studien i denne avhandlingen viser for første gang at ADMA er en uavhengigrisikofaktor for hjertekar hendelser, slag, dødelighet og nedsatt transplantat funksjon hos nyretransplanterte

Pathophysiological aspects and organ damage in hypertension. Ph.D-arbeid

v/ Helga Gudmundsdottir

Helga Gudmundsdottir leverte inn sitt doktorgradsarbeide ” Pathophysiological aspects and organ damage in hypertension. Twenty-year follow-up of hypertensive and normotensive men” våren 2010. Arbeidet utgår fra Nyremedisinsk avdeling, OUS Ullevål og Institutt for klinisk medisin, Universitetet i Oslo. Hun er blitt veiledet av professor Ingrid Os og overlege dr.med. Aud Høieggen. Arbeidet var en oppfølging av Ingrid Os sitt doktorgradsarbeide om patofysiologiske mekanismer ved essensiell hypertensjon hos 40-årige menn fra Oslo-undersøkelsen på 80-tallet.

I arbeidet til Gudmundsdottir ble altså en gruppe av norske middelaldrende menn med både normalt og høyt blodtrykk fulgt over en periode på 20 år. I løpet av den tidsperioden hadde halvparten av mennene med normalt blodtrykk ved studiestart utviklet høyt blodtrykk. Høyt blodtrykk ses ofte sammen med andre risikofaktorer for utvikling av hjerte- og karsykdommer som nedsatt insulinfølsomhet, overvekt og høyt kolesterol. Samlet kalles dette ofte for det metabolske syndrom. Årsaken til høyt blodtrykk og metabolsk syndrom er ikke fullstendig kartlagt, men innebærer både arv og miljøfaktorer. Hun ønsket å undersøke mulige mekanismer bak

utviklingen av høyt blodtrykk og det metabolske syndrom samt å se på tidlig utvikling av senkomplikasjoner av høyt blodtrykk. Resultatene tyder på at blodtrykksnivå under stress og stresshormonet adrenalin kan forutsi utviklingen av høyt blodtrykk 20 år senere.

Fra gruppens arbeid fra sent 80-tallet ble det vist en sammenheng mellom blodtrykk og fosfat, videre at infusjon av adrenalin reduserte fosfatnivå. Det var derfor av interesse å se om lavt fosfatnivå i blodet kunne ha effekt på blodtrykksutviklingen, og dette ble bekreftet I Gudmundsdottir sitt arbeid. I tillegg fant hun en sammenheng mellom fosfatnivå og utvikling av nedsatt insulinfølsomhet og faktorer i det metabolske syndrom – en interessant observasjon som kan knytte sympatoadrenal aktivering til det metabolske syndrom .

God blodtrykksbehandling er avgjørende for pasienter med høyt blodtrykk. For å oppnå god behandling er det viktig å ta hensyn til tegn til utvikling av senkomplikasjoner for eksempel skade på nyrer, hjerte eller blodårer. Ved bruk av øyebunnsbilder var det mulig å se tegn til skade i blodårene tidlig. I denne studie så man forandringer i øyebunnen før skader på andre organer. Denne typen øyeundersøkelser i

vurdering av pasienter med høyt blodtrykk kunne derfor bidra til å finne høyrisikopasienter og på den måten øke muligheten for å gi best mulig blodtrykksbehandling til de som trenger det mest. Øyebunnsforandringer kom før andre tegn til organskade, som økt albuminutskilling, venstre ventrikkel hypertrofi og intimafortykkelse i karotisarteriene. Årsaken til den forskjellige utviklingen av organskade,

særlig tidlig nyreskade, er ikke kjent.

Disputasen fant sted 17 september med en bedømmelseskomite bestående av professorene Tor-Erik Widerøe, NTNU, Trond Jenssen, UiTø, og Anders Hartmann, UiO, etter at doktoranden hadde gjennomført sin prøveforelesning om sammenheng mellom forandringer i fosfat og kardiovaskulær sykdom.

Møtenavn/tema: **Samarbeidsmøte 26. november, 2010**

Møtetid: 10.00-15.00

Sted: Auditorium rødt (B1.U014), Rikshospitalet

Program

Møteleder: Anna Varberg Reisæter

- 10.00-10.20 **Status for organdonasjon frå avdød gjevar**
Overlege Bjørn Lien, seksjon for transplantasjonskirurgi
- 10.20-10.40 **Transplantasjonsresultater (avdød og LD) og Scandiaventelisten**
Overlege Torbjørn Leivestad, Immunologisk institutt (IMMI)
- Strategi/indikasjon for Pancreas-Tx: Single (PAK/PTA/PAI) vs SPK vs Øycelle-Tx**
- 10.40-11.00 Overlege Trond Jensen seksjon for nyresykdommer
- Ny monitorering av single pankreas-pas. (biopsier).**
Overlege Ole Øyen, seksjon for transplantasjonskirurgi
- 11.00-11.15 **Forebyggende behandling mot CMV**
Overlegene Anders Hartmann og Aksel Foss
- 11.20-11.30 **Eit mannsverk**
Overlege Anna Varberg Reisæter, seksjon for nyresykdommer
- 11.30-11.50 Pause
- 11.50-12.00 **Presentasjon av Christian Naper og informasjon om endring av rutiner vevstypelaboratoriet (og nefrologiregisteret)**
Overlegene Anna Varberg Reisæter og + Christian Naper
- 12.00-12.10 **Ny "transplantasjonslov"**
Overlege Bjørn Lien, seksjon for transplantasjonskirurgi
- 12.10-12.20 **Istanbul Declaration Custodian Group**
 - Forholdene i Kina
 - Innrapportering (anonymt) om norske tilfeller av Transplant Tourism; og evt. Organ TrafickingOverlege Ole Øyen, seksjon for transplantasjonskirurgi
- 12.20- 12.30 Diskusjon
- 12.30-13.30 Lunsj
- 13.30-14.15 **Living donor paneldebatt**
- 14.15-14.30 **Status for protokoll biopsiar**
Overlege Hallvard Holdaas seksjon for nyresykdommer
- 14.30-15.00 **Konkrete og summariske informasjonssaker**
 - ✓ Revisjon/oppdatering av Tx-protokollen v/ overlege Ole Øyen
 - ✓ Generisk bytte v/ overlege Anna Varberg Reisæter
 - ✓ Immunsuppresjon ved graftloss - retningslinjer v/ overlege Anna Varberg Reisæter
 - ✓ Radiologisk karutredning MR med kontrast eller ikke ? v/ overlege Tor Egge
 - ✓ Oppfølging av pasienter på Scandiaventelisten v/ overlege Anders Hartmann

Norsk nyremedisinsk forenings kvalitetsdag

25 nov. 2010, OUS Ullevål

Store auditorium

0930-1000 **Oppdatering i moderne diabetes 2 behandling hos pasienter i ulike stadier av KNS**

Trond Jenssen, OUS Rikshospitalet

1000-1040 **Etiske aspekter ved living donor**

Kristian Heldal, Sykehuset Telemark

1040-1100 Pause med kaffe

1100-1130 **MR kontrast og redusert nyrefunksjon-er det på tide å lage nye retningslinjer?**

Jacob Anker Jørgensen, Sykehuset Innlandet Lillehammer og Hans-Jørgen Smith, Radiologisk avdeling, OUS Rikshospitalet

1130-1200 **Data fra Norsk nyrebiopiregister**

Bjarne M. Iversen, Helse Bergen, Haukeland universitetssjukehus

1200-1230 **Data fra Norsk nefrologiregister**

Torbjørn Leivestad , OUS Rikshospitalet

1230-1330 Lunsj

1330-1410 **Vaksinering av nyresyke**

Terje Hoel Vaksinasjonspoliklinikken, OUS Ullevål og Anne Kristine Fagerheim, Nordlandssykehuset Bodø

1410-1450 **Nytte av dataregistere i dialyse avdelinger**

Harald Bergem, Helse Stavanger, Stavanger universitetssjukehus

1450-1510 Pause

1510-1540 **Bør man kombinere ACE-hemmer og AII antagonist hos nyrepasienter?**

Ingrid Os, OUS Ullevål og Øyvind Størseth, AHUS

1540-1620 **Når er det riktig å starte dialyse ved kronisk nyresykdom? Tidlig eller sent?**

Aud Høieggen, OUS Ullevål og Inger Karin Legreid, St. Olavs hospital

1620-1640 Pause med kaffe

1640-1700 **Sjeldne dialysekateter komplikasjoner**

Nils-Einar Kløw

1700-1710 **Presentasjon av *Peritonitis Prevention Study (PEPS)***

Dag Paulsen, Sykehuset Innlandet Lillehammer

17 30 **Årsmøte**

Det kan bli mindre endringer i programmet



Det er ditt liv, det er ditt valg

Hjemmebehandling, et mulig første alternativ for mange pasienter^{1, 2}



Baxter AS
www.baxter.no

Baxter

Referanser: 1. Med hjemmebehandling menes her peritonealdialyse,
2. Heaf J. NDT Vol.17, 2002, Blagg CR. Nephrology Vol. 10, 2005

DPP-4 hemmer og metformin i en tablett



Når metformin ikke er nok

Eucreas Novartis Antidiabetikum.

TABLETTER, filmdrasjerte 50 mg/850 mg og 50 mg/1000 mg: Hver tablett inneh.: Vildagliptin 50 mg, resp. 50 mg, metforminhydroklorid 850 mg (tilsv. metformin 660 mg), resp. 1000 mg (tilsv. metformin 780 mg), hjelpestoffer: Fargestoffer: Gult jernoksid (E 172), titandioksid (E 171). **Indikasjoner:** Behandling av diabetes mellitus type 2 hos pasienter med utilstrekkelig glykemisk kontroll til tross for maks. tolererbart peroral dose av metformin monoterapi, eller til pasienter som allerede får kombinasjonsbehandling med vildagliptin og metformin som separate tablett. **Dosering:** Voksne: Basert på gjeldende metformindose innledes behandlingen med 1 tablett 50 mg/850 mg 2 ganger daglig eller 1 tablett 50 mg/1000 mg 2 ganger daglig, tatt morgen og kveld. Anbefalt daglig dose er vildagliptin 100 mg + metforminhydroklorid 2000 mg. Pasienter som får vildagliptin og metformin som separate tablett kan bytte til Eucreas med tilsvarende dose av hver komponent. Doser >100 mg vildagliptin anbefales ikke. Gastrointestinale symptomer assosiert med metformin kan reduseres ved å ta tablettene sammen med eller umiddelbart etter mat. Eldre >65 år: Nyrefunksjonen bør kontrolleres regelmessig. Preparatet anbefales ikke til pasienter ≥ 75 år pga. begrenset erfaring. Barn <18 år: Sikkerhet og effekt er ikke dokumentert. Nedsatt nyrefunksjon: Se Kontraindikasjoner. Nedsatt leverfunksjon: Bør ikke brukes av pasienter med nedsatt leverfunksjon, inkl. de med ALAT eller ASAT >3 x øvre normalgrense ved behandlingsstart. **Kontraindikasjoner:** Overfølsomhet for noen av innholdstoffene. Diabetisk ketoacidose eller diabetisk prækoma. Nyresvikt eller nedsatt nyrefunksjon, definert som CrCl <60 ml/minutt. Akutte tilstander som potensielt kan endre nyrefunksjonen, slik som dehydrering, alvorlig infeksjon, sjokk, i.v. bruk av jodholdige kontrastmidler. Akutt eller kronisk sykdom som kan forårsake hypoksi i vev, slik som hjerte- eller respirasjonssvikt, nylig gjennomgått hjerteinfarkt og sjokk. Nedsatt leverfunksjon. Akutt alkoholforgiftning, alkoholisme. Amming. **Forsiktighetsregler:** Bør ikke brukes ved diabetes type 1. Laktacidose kan forekomme i svært sjeldne tilfeller pga. metforminakkumulering og oppstår primært ved signifikant nyresvikt. Forekomst av laktacidose kan og bør reduseres ved å samtidig vurdere andre risikofaktorer (f.eks. dårlig kontrollert diabetes, ketose, langvarig faste, overdrevet alkoholinntak, nedsatt leverfunksjon og enhver tilstand assosiert med hypoksi). Serumkreatinin bør monitoreres regelmessig. Minst 1 gang pr. år ved normal nyrefunksjon, og minst 2-4 ganger pr. år ved serumkreatininnivå i øvre del av normalområdet og hos eldre. Særlig forsiktighet i situasjoner der nyrefunksjonen kan reduseres, f.eks. ved oppstart av behandling med antihypertensiver, diuretika eller NSAIDs. Sjeldne tilfeller av leverdysfunksjon (inkl. hepatitt) er rapportert. I disse tilfellene er pasientene vanligvis asymptomatiske og uten klinisk sekvele, og leververdiene normaliseres etter seponering. Leverfunksjonstester bør utføres før behandlingsstart, hver 3. måned i løpet av 1. behandlingsår og deretter periodisk. Ved utvikling av forhøyet transaminasenivå bør en ny bekreftende leverfunksjonstest utføres, deretter bør pasienten følges opp med hyppige tester til verdiene er normale igjen. Dersom det observeres en vedvarende økning av ASAT og ALAT på >3 x øvre normalgrense, bør behandlingen seponeres. Ved gulsott eller andre tegn på leverskade bør behandlingen avbrytes. Behandlingen bør ikke gjenopptas når leverfunksjonstestene er normale. Diabetespasientene bør undersøkes med tanke på hudlesjoner i forbindelse med rutinemessig oppfølging. Behandling bør seponeres 48 timer før elektiv kirurgi med generell anestesi, og bør ikke gjenopptas før tidligst 48 timer etter innngrept. Pasienter som opplever svimmelhet bør ikke kjøre bil eller bruke maskiner. **Interaksjoner:** Vildagliptin er verken et substrat for CYP 450 eller en hemmer/induser av disse og har derfor lavt interaksjonspotensiale. Den hypoglykemiske effekten kan reduseres av visse legemidler, inkl. tiiazider, kortikosteroider, thyreoideapreparater og sympatomimetika. Inntak av alkohol og legemidler som inneholder alkohol bør unngås med tanke på laktacidose. Ved samtidig bruk av kationiske legemidler som elimineres ved renal, tubulær sekresjon (f.eks. cimetidin) bør glykemisk kontroll monitoreres nøye. Dosejustering innen anbefalt doseringsområde og endringer i diabetesbehandling bør overveies. Eucreas bør seponeres før eller ved i.v. injeksjon av jodholdige kontrastmidler. Behandling bør ikke gjenopptas før 48 timer etter, og kun etter at nyrefunksjonen er undersøkt på nytt og funnet normal. Ved samtidig bruk av legemidler med hypoglykemisk effekt (glukokortikoider, beta2-agonister og diuretika) bør blodsukker måles oftere, spesielt ved oppstart. Dosejustering av Eucreas kan være nødvendig ved samtidig behandling og ved seponering. ACE-hemmere kan redusere blodsukkeret og dosejustering kan være nødvendig. **Graviditet/Amning:** Overgang i placenta: Ikke tilstrekkelige data fra gravide. Dyrestudier med vildagliptin har vist reproduksjonstoksiske effekter ved høye doser. Skal ikke brukes under graviditet. Overgang i morsmelk: Utskilles i melk hos dyr: Skal ikke brukes under amning. **Bivirkninger:** Vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$): Gastrointestinale: Kvalme, hodepine, svimmelhet. Stoffskifte/ernæring: Hypoglykemi. Mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$): Gastrointestinale: Forstoppelse. Hjerte/kar: Perifert ødem. Muskel-skjelettsystemer: Artralgi. Svært sjeldne ($< 1/10000$): Ytterligere bivirkninger som er observert med de enkelte virkestoffene: Vildagliptin: Mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$): Gastrointestinale: Forstoppelse. Hjerte/kar: Perifert ødem. Muskel-skjelettsystemer: Artralgi. Svært sjeldne ($< 1/10000$): Infeksiøse: Øvre luftveisinfeksjon, nasofaryngitt. Etter markedsføring: Ukjent/frekvens: Urticaria, pankreatitt. Metformin: Svært vanlige ($\geq 1/10$): Gastrointestinale: Oppkast, diaré, magesmerter; nedsatt appetitt. Vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$): Neurologiske: Metallmalk. Svært sjeldne ($< 1/10000$): Hud: Hudreaksjoner som erytem, pruritus, urticaria. Lever/galle: Unormale leverfunksjonstester eller hepatitt. Redusert opptak av vitamin B12, laktacidose. **Overdosering/Forgiftning:** En stor overdose metformin (eller samtidige risikofaktorer for laktacidose) kan medføre laktacidose, som må behandles på sykehus. Hemodialyse er den mest effektive metoden for fjerning av metformin. Vildagliptin kan ikke fjernes ved hemodialyse, men hovedmetabolitten som dannes ved hydrolyse kan fjernes. Støttende tiltak anbefales. Se Giftnormasjonens anbefalinger for metformin A10B A02 side d og vildagliptin A10B H02 side d. **Egenskaper:** Klassifisering: Vildagliptin er en dipeptidylpeptidase-4 (DPP-4)-hemmer. Metformin er et biguanid. Virkningsmekanisme: Vildagliptin gir hurtig og total hemming av DPP-4-aktiviteten, som medfører økning i fastende og postprandialt endogent nivå av inkretinhormonene GLP-1 og GIP. Ved å øke endogent nivå av disse, økes betacellenes glukosesensitivitet, med forbedring av glukoseavhengig insulinsekresjon. Økt endogent GLP-1-nivå øker alfa-cellenes glukosesensitivitet og gir mer hensiktsmessig glukoseavhengig glukagonsekresjon. Forsterket økning i in-sulin-/glukagon-ratio ved hyperglykemi pga. økt inkretinnivå gir redusert fastende og postprandial hepatisk glukoseproduksjon, som igjen gir redusert glykemi. Metformin reduserer hepatisk glukoseproduksjon via hemming av glukoneogenesen og glykogenolysen, øker insulinensitiviteten i muskler, som forbedrer perifert glukoseopptak og utnyttelse, samt ved å forsinke glukoseabsorpsjonen fra tarmen. Metformin stimulerer intracellulær glykogensyntese og har gunstig effekt på lipidmetabolisme. Kombinasjon av 2 antihyperglykemiske legemidler med komplementære virkningsmekanismer forbedrer den glykemiske kontrollen hos pasienter med diabetes type 2. Absorpsjon: Vildagliptin: Hurtig. Maks. plasmakonsentrasjon etter 1,7 timer: Absolutt biotilgjengelighet 85%. Metformin: Maks. plasmakonsentrasjon etter ca. 2,5 timer: Absolutt biotilgjengelighet 50-60%. Proteinbinding: Vildagliptin: 9,3%. Metformin: Ubetydelig. Fordeling: Distribusjonsvolum: Vildagliptin: 71 liter. Metformin: 63-273 liter. Fordeles i erytrocytter. Halveringstid: Vildagliptin: 85% via urin og 15% i feces. Metformin utskilles uendret via urin. **Pakninger og priser:** 50 mg/850 mg : 60 stk. (blister) kr 1368,10. 50 mg/1000 mg : 60 stk. (blister) kr 501,80. 3 x 60 stk. (blister) kr 1435,30.

Refusjon: A10B D08 Metformin og vildagliptin

Refusjonsberettiget bruk: Behandling av type 2 diabetes mellitus.

Refusjonskode:	ICPC	Vilkår nr	ICD	Vilkår nr
	T90	Diabetes ikke-insulinavhengig	E11	Diabetes mellitus type II

Vilkår:

171 i) Refunderes kun til pasienter som ikke oppnår tilstrekkelig sykdomskontroll med metformin og sylfonylurea, eller som av tungtveiende medisinske grunner ikke kan bruke sulfonylurea, og ii) kun til pasienter som ikke bør bruke insulin på det nåværende tidspunkt.

Sist endret: 09.09.2010 (SPC 02.07.2010)



Novartis Norge AS • Postboks 237 Økern • 0510 Oslo • Tlf.: 23 05 20 00 • Faks: 23 05 20 69 • www.novartis.no • ID-kode: 6330/10.2010

Eucreas[®]

vildagliptin/metformin

NY
REFUSJON!

Når metformin ikke er nok

EUCREAS[®] GIR MER EFFEKT



● Effektiv HbA1c reduksjon¹

● Ingen vektøkning²

● Lav forekomst av hypoglykemi (1%)²

Referanser:

1. Bosi E, et al. Effects of Vildagliptin on Glucose Control Over 24 Weeks in Patients With Type 2 Diabetes Inadequately Controlled With Metformin. *Diabetes Care* 2007;30(4):890-895.
2. SPC Eucreas

Refusjon: A10B D08 Metformin og vildagliptin

Refusjonsberettiget bruk: Behandling av type 2 diabetes mellitus.

Refusjonskode:

ICPC

T90 Diabetes ikke-insulinavhengig

Vilkår nr

171

ICD

E11

Diabetes mellitus type II

Vilkår nr

171

Vilkår: 171 i) Refunderes kun til pasienter som ikke oppnår tilstrekkelig sykdomskontroll med metformin og sulfonylurea, eller som av tungtveiende medisinske grunner ikke kan bruke sulfonylurea, og ii) kun til pasienter som ikke bør bruke insulin på det nåværende tidspunkt.

 NOVARTIS

Effekten av 3 i en enkelt tablett

amlodipin + valsartan + HCT



EXFORGEHCT® amlodipine besylate/valsartan/hydrochlorothiazide

GREAT DROPS JUST GOT BETTER

Exforge HCT «Novartis»

Kalsiumantagonist, angiotensin II-reseptorantagonist og diuretikum. ATC-nr.: C09D X01
TABLETTER, filmdrasjerte 5 mg/160 mg/12,5 mg, 10 mg/160 mg/12,5 mg, 5 mg/160 mg/25 mg og 10 mg/320 mg/25 mg: Hver tablett inneholder: Amlodipinbesilat tilsv. amlodipin 5 mg, resp. 10 mg, 5 mg, 10 mg og 10 mg, valsartan 160 mg, resp. 160 mg, 160 mg og 320 mg, hydroklorotiazid 12,5 mg, resp. 12,5 mg, 25 mg, 25 mg og 25 mg, hjelpestoffer. Fargestoff: 5 mg/160 mg/12,5 mg: Titandioksid (E 171), 10 mg/160 mg/12,5 mg: Gull og rød jernoksid (E 172), titandioksid (E 171), 5 mg/160 mg/25 mg: Gult jernoksid (E 172), titandioksid (E 171), 10 mg/160 mg/25 mg og 10 mg/320 mg/25 mg: Gult jernoksid (E 172). **Indikasjoner:** Behandling av essensiell hypertensjon som substitusjonsterapi hos voksne pasienter som er tilstrekkelig blodtrykkskontrollert med kombinasjonen amlodipin, valsartan og hydroklorotiazid, tatt som enten tre enkeltmedikamenter eller som et dobbeltmedikament og et enkeltmedikament. **Dosering:** 1 tablett daglig. For bytte til Exforge HCT bør pasienten kontrolleres på faste doser av enkeltsubstansene tatt til samme tid. Dosen av Exforge HCT bør baseres på dosene av de enkelte virkestoffene i kombinasjonen ved tidspunktet for bytte. Høyeste anbefalte dose av Exforge HCT er 10 mg/320 mg/25 mg. Eldre ≥65 år: Forsiktighet, inkl. hyppigere blodtrykksmålinger og anbefalt, spesielt ved høyeste dose. Nedsett nyrefunksjon: Dosejustering er ikke nødvendig ved mild til moderat nedsett nyrefunksjon. Nedsett leverfunksjon: Se Kontraindikasjoner. Exforge HCT kan tas med eller uten mat. Tabletten bør svelges hele med litt vann, til samme tid på dagen og fortrinnsvis om morgenen. **Kontraindikasjoner:** Overfølsomhet for virkestoffene, andre sulfonamider, dihydroprindinderivater, eller noen av hjelpestoffene. Graviditet i 2. og 3. trimester. Nedsett leverfunksjon, bilær cirrhose eller kolestase. Årlig nedsett nyrefunksjon (GFR <30 ml/minutt/1,73 m²), anuri og dialysepasienter. Refraktær hypokalemi, hyponatremi, hyperkalsemi og symptomatisk hyperurikemi. **Forsiktighetsregler:** Symptomatisk hypotensjon kan forekomme ved aktivert renin-angiotensinsystem (f.eks. ved væske- og/eller saltmangel som behandles med høye doser diuretika). Denne tilstanden bør korrigeres før administrering, ev. bør nøye medisinsk oppfølging foretas ved behandlingsstart. Ved uttalt hypotensjon bør pasienten plasseres i liggende stilling. Hvis nødvendig, gis en intravenøs infusjon med vanlig saltvann. Behandlingen kan gjenopptas så snart blodtrykket er stabilisert. Regelmessig kontroll av serumelektrolytter og spesielt kalcium, bør utføres med passende intervaller, særlig ved andre risikofaktorer for elektrolyttforstyrrelser som nedsett nyrefunksjon, behandling med andre legemidler eller tidligere elektrolyttforstyrrelser. Tiazidbehandling er assosiert med hyponatremi og hypokloremisk alkalose. Regelmessig kontroll av kalciumnivå, kreatinin og urinsyre ved nedsett nyrefunksjon. Forsiktighet må utvises ved hjertesvikt og koronar hjertesykdom, spesielt ved høyeste dose. Sarskilt forsiktighet må utvises ved aorta- eller mitralklaffstenose, eller obstruktiv hypertrofiisk kardiomyopati. Ikke anbefalt ved primær hyperaldosteronisme. Systemisk lupus erythematosus kan forverres eller aktiveres av tiazider. Tiazider kan påvirke glukoseoleransen og øke serumnivået av kolesterol, triglyserider og urinsyre. Tiazider kan redusere utskillelsen av kalcium i urinen og forårsake intermitterende og svak økning av serumkalsiumnivå. Uttalt hyperkalsemi kan være tegn på skjult hyperparathyroidisme. Tiazider bør seponeres før det utføres tester av parathyreoidealkemien. Behandlingen bør avbrytes dersom det oppstår fotosensibiliseringsreaksjoner i forbindelse med behandlingen. Dersom det er nødvendig å reintrodusere diuretikumet, anbefales beskyttelse av hud som eksponeres for sol/kunstige UVA-stråler. Forsiktighet bør utvises ved tidligere overfølsomhetsreaksjoner for andre angiotensin II-reseptorantagonister. Overfølsomhetsreaksjoner for hydroklorotiazid er mer sannsynlig hos pasienter med allergi og astma. Ved kjøring eller bruk av maskiner bør det tas hensyn til at svimmelhet eller tretthet kan oppstå. **Interaksjoner:** Preparatet kan øke den hypotensive effekten av andre antihypertensiver. Amlodipin: CYP 3A4-hemmere (f.eks. ketokonazol, itinkonazol, ritonavir) kan øke plasmakonsentrasjonen av amlodipin. CYP 3A4-indusere (f.eks. karbamazepin, fenobarbital, fenoytin, fosfenoytin, primidon, rifampicin, johannesurt) kan føre til nedsett plasmakonsentrasjon av amlodipin. Klinisk monitoring er indisert og dosejustering av amlodipin kan være nødvendig. Valsartan: Samtidig bruk av kalsiumsparende diuretika, kalsiumtilskudd, salterstatninger som inneholder kalcium eller andre legemidler som kan øke kalciumnivået anbefales ikke. Hydroklorotiazid: Ved samtidig bruk av alkohol, anestesimidler og sedativa kan potensering av ortostatisk hypotensjon forekomme. Hydroklorotiazid kan øke risikoen for bivirkninger som skyldes amantadin. Antikolinerge legemidler (f.eks. atropin, biperiden) kan øke biotilgjengeligheten av tiaziddiuretika. Dosejustering av insulin eller orale antidiabetika kan være nødvendig. Metformin bør brukes med forsiktighet. Hyperglykemisk effekt av betablokkere og diazoksid kan økes av tiazider. Samtidig bruk av karbamazepin kan føre til hyponatremi, og pasienten bør informeres om muligheten for hyponatremi og følges opp deretter. Absorpsjonen av hydroklorotiazid reduseres av kolestyremin og andre anionbytende resiner. Samtidig behandling med ciklosporin kan øke risikoen for hyperurikemi og urinsyre og urinsyreavgjørende komplikasjoner. Tiazider kan redusere renalutskillelse av cytotoxiske legemidler (f.eks. cyklofosfamid, metotrexat) og potensere deres myelosuppressive effekter. Bivirkninger som tiazidindusert hypokalemi eller hypomagnesiemi kan oppstå og kan føre til digitalisinduserte hjertearytmier. Ved diuretika-indusert dehydrering er det økt risiko for akutt nyresvikt, spesielt ved høye doser av jodpreparater. Pasienten bør rehydreres før bruk. Hypokalemiisk effekt av hydroklorotiazid kan økes av kaliuretiske diuretika, kortikosteroider, laksantia, adrenokortikotrop hormon (ACTH), amfotericin, karbenokson, penicillin G og salisylsyrederivater, og kontroll av kalciumnivået anbefales ved samtidig bruk. Dosejustering av urikosuriske legemidler kan være nødvendig da hydroklorotiazid kan øke serumnivået av urinsyre. Økt dosering av probenecid eller sulfonpyrazon kan være nødvendig. Samtidig behandling med tiazider kan øke risikoen for overfølsomhetsreaksjoner for allopurinol. Enkelttillfeller av hemolytisk anemi er rapportert ved samtidig bruk av metyldopa. Tiazider potensere effekten av kureaderivater. Effekten av pressoraminer kan reduseres. Administrering av tiazider sammen med vitamin D eller kalsiumsalter kan potensere økningen av serumkalsium. Valsartan og hydroklorotiazid: Reversible økninger i serumlitiumkonsentrasjon og toksisitet er rapportert ved samtidig bruk av ACE-hemmere og tiazider. Kombinasjonen anbefales ikke. NSAIDs kan svekke den antihypertensive effekten av både angiotensin-II-reseptorantagonister og hydroklorotiazid når det gis samtidig. Samtidig bruk av Exforge HCT og NSAIDs kan føre til forverring av nyrefunksjonen og økning i serumkalcium. Kontroll av nyrefunksjonen samt tilstrekkelig hydrering anbefales ved behandlingsstart. Regelmessig monitoring av serumkalcium og EKG anbefales når hydroklorotiazid administreres sammen med legemidler som påvirkes av forstyrrelser i serumkalcium (f.eks. digitalisglykosider, antiarytmika) og følgende legemidler som induserer «vordsade de pointees»: Antiarytmika klasse IA (f.eks. kinidin, hydrokinidin, disopyramid), antiarytmika klasse III (f.eks. amiodaron, sotalol, dofetilid, ibutilid), enkelte antiypskotika (f.eks. tioridazin, klorpromazin, levomepromazin, trifluoperazin, cyamemazin, sulpirid, sulpirid, amisulprid, tiaprid, pimozid, haloperidol, droperidol, metadon), andre (f.eks. bepridil, cisaprid, difemanil, erytromycin i.v., halofantrin,

ketanserin, mizolastin, pentamidin, moksifloksacin, terfenadin, vinkamin i.v.). **Graviditet/Amming:** Se Kontraindikasjoner. Overgang i placenta: Anbefales ikke i 1. trimester. Eksponering for angiotensin II-reseptorantagonister i 2. og 3. trimester kan medføre fotoksisitet (nedsett nyrefunksjon, oligohydramnion og forsinket bendannelse i skallen) og neonatal toksisitet (nyresvikt, hypotensjon og hyperkalemi). Dersom graviditet konstateres, bør preparatet seponeres umiddelbart og alternativt behandling vurderes. Fosterets kranium og nyrefunksjon bør kontrolleres med ultralyd dersom fosteret er eksponert i 2. eller 3. trimester. Spedbarn eksponert for angiotensin II-reseptorantagonister in utero bør observeres nøye for hypotensjon. Hydroklorotiazid passerer placenta. Overgang i morsmelk: Hydroklorotiazid utskilles i morsmelk. Anbefales ikke under amming med bedre etablert sikkerhetsprofil ved amming er å foretrekke, spesielt ved amming av nyfødte eller for tidlig fødte spedbarn. **Bivirkninger:** Vanlige (≥1/100 til <1/10): Gastrointestinale: Dyspepsi. Hjerte/kar: Hypotensjon. Neurologiske: Hodepine, svimmelhet. Nyre/urineveier: Hyppig vannlating. Stoffskifte/emæring: Hypokalemi. Øvre: Tretthet, odem. Mindre vanlige (≥1/1000 til <1/100): Gastrointestinale: Brekninger, diare, dårlig ånde, kvalme, magesvimmelhet, inkl. smerter i øvre del av magen, munntørrhet. Hjerte/kar: Flebitt, tromboflebitt, ortostatisk hypotensjon, takykardi. Hud: Hyperhidrose, kloe. Kjønnsganget/bryst: Erekttil dysfunksjon. Lufteveier: Dyspné, halsirritasjon, hoste. Muskel-skjelettsystemet: Leddhevelse, muskelsvakhet, myalgi, ryggsmerte, smerte i ekstremitetene. Neurologiske: Anstregelsesuløst og postural svimmelhet, endret smakssans, letargi, nevropati, inkl. perifer nevropati, parese, somnolens, synkope, unormal koordinasjon. Nyre/urineveier: Akutt nyresvikt, forhøyet serumkreatinin. Psykiske: Insomni, sovforstyrrelser. Stoffskifte/emæring: Anoreksi, hyperkalsemi, hyperlipidemi, hyperurikemi, hyponatremi. Undersøkelser: Forhøyet urea, redusert serumkalcium, vektøkning, økt urinsyre i blod. Øre: Vertigo. Øye: Synsforstyrrelser. Øvrige: Asteni, gangforstyrrelser, aktive kardiovaskulære stottetiltak, inkl. hyppig kontroll av hjerte- og lungefunksjonen, behandling av ekstremiteter og fokus på sirkulerende blodvolum og urinproduksjon. En vasokonstriktor kan være nyttig, ev. kan kalsiumglukonat i.v. reversere effekter av kalsiumkanalblokkere. Brekninger eller maegtomning kan vurderes igangsatt dersom inntaket er skjedd nylig. Inntak av aktivt kull umiddelbart eller inntil 2 timer etter inntak. Det er ikke sannsynlig at amlodipin og valsartan fjernes ved hemodialyse. I hvilken grad hydroklorotiazid fjernes med hemodialyse er ikke etablert. Se Giftinformasjonens anbefaling for amlodipin C08C A01, valsartan C09C A03 og hydroklorotiazid C03A A03. **Egenskaper:** Klassifisering: Angiotensin II-reseptorantagonist kombinert med dihydroprindinderivat og tiaziddiuretikum. Virkningsmekanisme: Kombinerer 3 antihypertensive komponenter med komplementære mekanismer for blodtrykkskontroll. Kombinasjonen gir additiv antihypertensiv effekt. Amlodipin hemmer transmembran innstrømming av Ca²⁺-ioner i hjertemuskel og vaskulær glatt muskulatur. Amlodipin har direkte avslappende effekt på vaskulær glatt muskulatur og gir nedsett perifer vaskulær motstand og senket blodtrykk. Valsartan binder selektivt til AT1-reseptorer, som er ansvarlig for de kjente effektene av angiotensin II. Valsartan reduserer blodtrykk uten å påvirke hjertefrekvensen. Antihypertensiv effekt vedvarer i >24 timer etter administrering. Hydroklorotiazid virker primært i distale tubuli og påvirker mekanismene for reabsorpsjon av elektrolytter: Direkte, ved å øke utskillelsen av natrium og klorid slik at de skilles ut i tilnærmet samme omfang, og indirekte ved diuresis slik at plasmavolumet reduseres, med påfølgende økning i plasmareninaktivitet, økt aldosteronsekresjon, økt kaliumpap via urin og reduksjon av serumkalcium. Absorpsjon: Maks. plasmakonsentrasjon: Amlodipin: 6-8 timer. Valsartan: 3 timer. Hydroklorotiazid: 2 timer. Proteinbinding: Amlodipin: 97,5%. Valsartan: 94-97%. Hydroklorotiazid: 40-70%. Fordeling: Distribusjonsvolum: Amlodipin: Ca. 21 liter/kg. Valsartan: Ca. 17 liter/kg. Hydroklorotiazid: 4-8 liter/kg. Halveringstid: Amlodipin: 30-50 timer. Valsartan: 6 timer. Hydroklorotiazid: 6-15 timer. Metabolisme: Amlodipin metaboliseres i utstrakt grad (ca. 90%) til inaktive metabolitter i urinen. Valsartan metaboliseres ikke i stor grad. Hydroklorotiazid elimineres uforandret. Utskillelse: Amlodipin: 10% uforandret, 60% som metabolitter i urinen. Valsartan: Primært i feces (83%) og urin (13%), hovedsakelig uforandret. Hydroklorotiazid: >95% uforandret i urin. **Pakninger og priser:** 5 mg/160 mg/12,5 mg: 28 stk. (blister) kr 298,30. 98 stk. (blister) kr 956,50. 10 mg/160 mg/12,5 mg: 28 stk. (blister) kr 305,90. 98 stk. (blister) kr 983,20. 5 mg/160 mg/25 mg: 98 stk. (blister) kr 956,50. 10 mg/160 mg/25 mg: 98 stk. (blister) kr 983,20. 10 mg/320 mg/25 mg: 28 stk. (blister) kr 361,20. **Refusjon: C09D X01 Valsartan, amlodipin og hydroklorotiazid** **Refusjonsberettiget bruk:** Behandling av essensiell hypertensjon som substitusjonsterapi hos pasienter som er tilstrekkelig blodtrykkskontrollert med kombinasjonen amlodipin, valsartan og hydroklorotiazid (HCT). **Refusjonskode:ICPC**

Refusjonskode:ICPC	Vilkår nr	ICD	Vilkår nr		
K86	Hypertensjon ukomplisert	178	110	Essensiell (primær) hypertensjon	178
K87	Hypertensjon med komplikasjoner	178	111	Hypertensiv hjertesykdom	178
			112	Hypertensiv nyresykdom	178
			113	Hypertensiv hjerte- og nyresykdom	178
			115	Sekundær hypertensjon	178

Vilkår:178 -Ved behandling for høyt blodtrykk skal foretrukne legemidler (iht. liste*) benyttes. -Andre legemidler referandens kun hvis pasienten ikke oppnår tilfredsstillende blodtrykkssenkende effekt, får uakseptable bivirkninger eller interaksjonsproblemer ved bruk av foretrukne legemidler. -Foretrukket ACE-hemmer eller ARB skal være forsk. Gjelder ved: -Oppstart av blodtrykkssenkende behandling fra 1.1.2010. -Bytte til eller tillegg av nytt legemiddel hos pasienter som har startet blodtrykkssenkende behandling før 1.1.2010. * -bedroflumetazid, hydroklorotiazid, og kombinasjoner med kalcium eller kalsiumsparende -propranolol, metoprolol, atenolol, bisoprolol, karvedilol, og kombinasjoner med hydroklorotiazid -amlodipin, felodipin, verapamil -kaptopril, enalapril, lisinopril, ramipril, og kombinasjoner med hydroklorotiazid -losartan og kombinasjoner med hydroklorotiazid.

Sist endret: 02.03.2010