

Nefrologisk Forum

Årgang 23, nr 1

Juni 2017

Oslo Universitetssykehus Rikshospitalet



Innhold

Redaktørens spalte	3
Seksjon for Nyremedisin, Avdeling for Transplantasjonsmedisin, Oslo Universitetssykehus – Rikshospitalet	
Anna Varberg Reisæter.....	4
Økt dødelighet hos nyredonorer også etter 20 år	
Geir Mjøen, Hallvard Holdaas.....	6
Kva blir framtidens modalitet for graftovervåking av pankreastransplantat?	
Espen Nordheim.....	7
Nyre- og pankreastransplantasjon hos pasienter med diabetes type 1	
Jørn Petter Lindahl.....	10
Fullført doktorgradsprosjekt (disputasdato 24.03.17): Optimizing tacrolimus treatment in kidney transplant recipients	
Elisabet Størset.....	16
AL-DON – Effekten av allopurinol på venstre ventrikkelmasse hos nyredonorer	
Nina Elisabeth Langberg, Dag Olav Dahle.....	17
Donasjon av nyre frå levande givar	
Anna Varberg Reisæter.....	20
PD relaterte infeksjoner: erfaringer fra Sykehuset i Vestfold	
Sadollah Abedini, Jędrzej A. Debowski, Cora Wærp og Stig A. Kjellevold.....	25
Norsk Nyreregister – veien videre!	
Anders Åsberg, Anna Varberg Reisæter.....	28
Årsrapport for 2016	32

Redaktørens spalte

Velkommen til vårens/sommerens utgave av Nefrologisk Forum. Det er Rikshospitalet som denne gangen har hatt ansvaret for bidragene.

Anna Reisæter gir først en fin oversikt over nyreseksjonen ved Rikshospitalet. Her kan dere lese om hvordan seksjonen er organisert. Videre kan dere lese flere artikler som omhandler ulike temaer innenfor transplantasjonsmedisin, både når det gjelder donoroverlevelse, pankreastransplantasjon og et prosjekt om datastyrt dosering av Takrolimus.

Tallet på utførte nyretransplantasjoner med levende giver har gått ned de siste 6 årene. Dette er meget bekymringsfullt. Ventelisten har økt, og vi har fått lengre ventetider. Det er derfor satt sammen en nasjonal arbeidsgruppe for levende giver transplantasjoner, og de har startet arbeidet sitt. Noe av arbeidet er beskrevet i en artikkel av Anna Reisæter, og arbeidet vil også bli presentert på Samarbeidsmøtet til høsten.

Abedini med flere fra Tønsberg har også bidratt med en artikkel. De skriver om erfaringer med PD relaterte infeksjoner. Det er gledelig å motta artikler fra andre sentre, og dette er en fin måte å dele erfaringer med andre på.

På årsmøtet i fjor ble det drøftet hvorvidt man skulle endre litt på de redaksjonelle linjene. Det er besluttet at vi skal gå over til at de ulike sentraene i landet skal få mulighet til å presentere seg i Nefrologisk Forum. Jeg vil ta direkte kontakt med noen av sentrene som kan være aktuelle til høstens utgave av Forum.

Det er ingen Formannsnytt i denne utgaven av Forum, men jeg vil oppfordre dere til å delta på Nordiske Nyredager i Malmø i september. Jeg vil også minne om kvalitetsdag og samarbeidsmøte i Oslo i november.

Til slutt vil jeg ønske alle en god sommer!

Redaksjonen er avsluttet 01/06-17

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

I redaksjonen: Egil Hagen, Lars Westlie og Bjørn Egil Vikse

Seksjon for Nyremedisin, Avdeling for Transplantasjonsmedisin, Oslo Universitetssykehus – Rikshospitalet.

Anna Varberg Reisæter, seksjonsoverlege.

Avdeling for Transplantasjonsmedisin har ansvar for den nasjonale tjenesten for transplantasjon av abdominale organer. Nyreseksjonen ved Rikshospitalet har, sammen med seksjon for transplantasjonskirurgi, ansvar for nyre, pancreas og øycelle transplantasjon. Vi tar ansvaret som følger med å være nasjonal behandlingstjeneste på stort alvor og er glade for det gode nettverket vi har i nyremiljøet.

Vi har en dialyseavdeling med 13 plasser. Rundt halvparten av behandlingene er på de faste dialysepasientene, resten på inneliggende pasienter. Plasmautskifting inngår i forbehandling og avstøtningsbehandling ved organtransplantasjon, oftest brukt etter nyre- og hjertetransplantasjon. Kolonnekjøring for å fjerne blodtypeantistoffer inngår også i behandlingstilbudet ved dialyseavdelingen.

Vi deler sengepost med gastromedisin med fleksibilitet av bruk av sengene. Det er totalt 25 senger og vi disponerer ca halvparten. Av de nyretransplanterte blir noen flyttet over fra tx kirurgisk avdeling, andre blir utskrevet til pasienthotellet direkte. De fleste inneliggende pasientene er i den første fasen etter nyre / pancreas transplantasjon.

Vi har dagpost, populært kalt obs posten. Det store flertallet av transplantatbiopsier blir tatt i regi av obs posten. Indikasjonsbiopsier og protokollbiopsier utgjør rundt 800 per år.

Transplantasjonspoliklinikken der pasientene går til kontroll de første 6-8 ukene etter transplantasjonen, har stor, men svingende aktivitet i henhold til antall transplanterte. Det er stedet for raskt å få erfaring med immunsuppresjon for transplanterte.

Transplantasjonskoordinerende sykepleier svarer på spørsmål, følger opp henvisninger til transplantasjon, organiserer vårt tverrfaglige møte, Nyremøtet, og er en nøkkelperson.

Nyrefysiologisk laboratorium har tre ansatte, to sykepleiere og en bioingeniør. Anders Hartmann har vært leder av labben, og nå er Anders Åsberg i ferd med å overta. Undersøkelser som glucosebelastning og GFR måling blir utført der i forbindelse med 6 ukers og 1 års kontroller etter transplantasjon. Det foregår også mange studier der. Det har vært utallige medikamentutprøvningsstudier opp igjennom årene. Det blir gjort studier som involverer dr grads stipendiater og hovedfagsstudenter. Dette gjør at det er et aktivt miljø rundt «nyrelabben».

Norsk nefrologiregister ble grunnlagt og driftet av Torbjørn Leivestad, som er nefrolog og vevstyper. Da han ble pensjonist og sluttet i sin overlegestilling ved IMMI, flyttet han og Norsk nefrologiregister til Nyreseksjonen i 2011. Registeret ble et nasjonalt medisinsk kvalitetsregister. En periode var det Kjersti Lønning og undertegnende, sammen med Torbjørn som sørget for registerdrift og

utviklingsarbeid. Anders Åsberg ble ansatt ved Nyreseksjonen høsten 2013, som forsker og daglig leder av registeret. I 2016 ble Norsk Nyrebiopsiregister i Bergen og Norsk nefrologiregister sammenslått til Norsk Nyreregister med Anders Åsberg som daglig leder og et nytt Fagråd (styre) ble satt sammen. Nå inngår arbeid med registerdrift i gjøremålene til flere av våre ansatte.

Vi har 7 faste overlegestillinger:

Anders Hartmann, Hallvard Holdaas, Karsten Midtvedt, Trond Jenssen, Linda Flaa-Johnsen,

Christina Dørje og Anna Varberg Reisæter.

En professor II stilling i nyresykdommer, UiO:

Anders Hartmann

Anders Åsberg har professorat ved

Farmasøytisk Institutt, UiO

Trond Jenssen har professor II stilling i Tromsø

Vi har 5 LIS; 4 B-gren stillinger og 1 D stilling

Tx koordinerende sykepleier: Fanny Bruserud

Nyrefysiologisk laboratorium: Sebastian

Müller, Helga Grimstad Sørhøy og Hanne

Søvde Ravnskog.



Nyreseksjonen mai 2017: Bakerste rad: overlege Karsten Midtvedt, Stine Volden, Hege Pihlstrøm, Ivar Anders Eide, Halvard Holdaas, Anders Åsberg, Geir Mjøen Fremste rad: Linda Flaa Johnsen, Anna Varberg Reisæter, Anders Hartmann, Christina Dørje

Økt dødelighet hos nyredonorer også etter 20 år

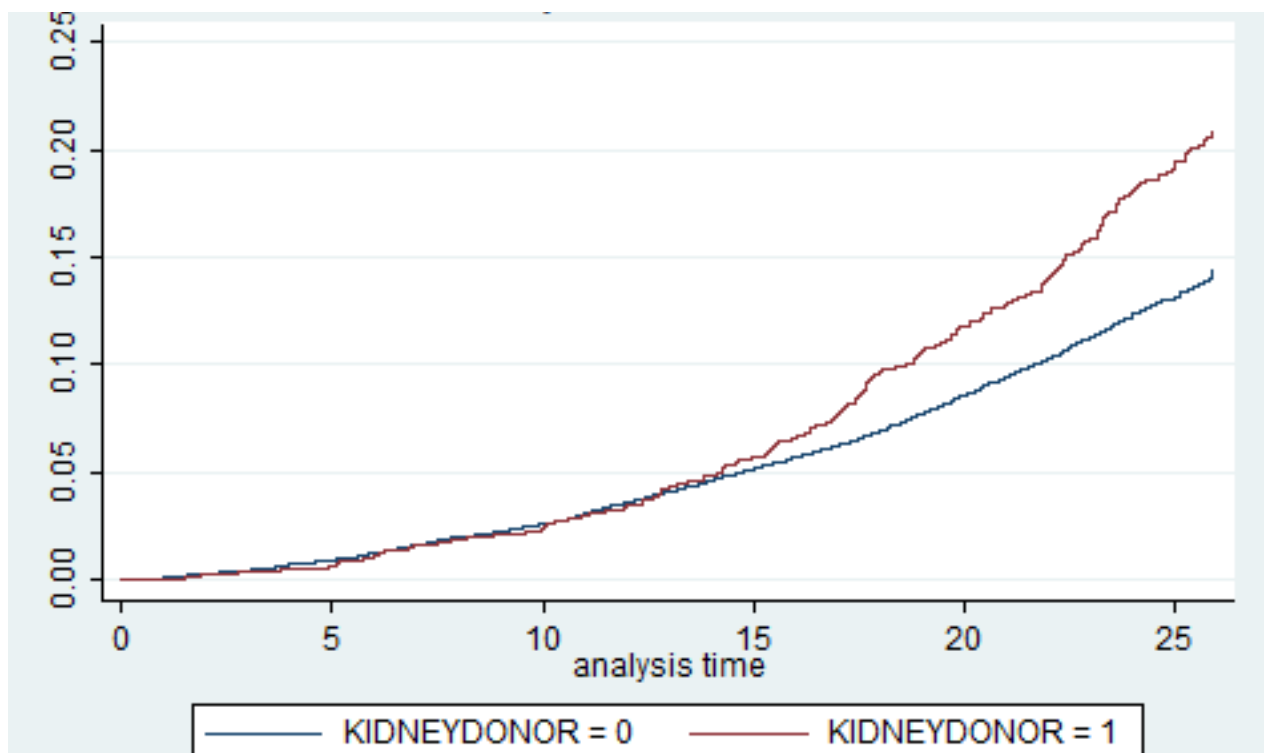
Geir Mjøen, Hallvard Holdaas.

I en tidligere studie undersøkte vi om det var økt dødelighet hos levende givere av nyre. Giverne ble sammenliknet med en frisk kontrollgruppe fra Helseundersøkelsen i Nord-Trøndelag. Tidligere studier har også sammenliknet mot antatt friske kontrollpersoner, men de har bare hatt gjennomsnittlig oppfølgingstid på 5-6 år.

I den opprinnelige studien var median observasjonstid 15 år for donorene. Siden det er mangel på langtidsdata hos denne gruppen

ønsket vi å gjøre en ny overlevelsesanalyse etter 5 år.

1900 nyredonorer med median observasjonstid på 20 år (0,5-50 år) ble sammenliknet med en kontrollgruppe på 32621 kontrollpersoner fra helseundersøkelsen i Nord Trøndelag. Hazard ratio for død var 1,4 (1,2-1,6, $p < 0.001$), med tilsvarende økning i kardiovaskulær død. Ut fra overlevelseskurven ser det ut til at det går flere år før man ser noen økt dødelighet.



Kva blir framtidas modalitet for graftovervåking av pankreastransplantat?

Espen Nordheim, klinisk stipendiat

avdeling for transplantasjonsmedisin og universitetet i Oslo

Bakgrunn:

Pankreastransplantasjon er no eit etablert behandlingalternativ for utvalgte diabetespasientar [1]. Sjølv om framgong i kirurgisk teknikk og immunsuppresjon har ført til stadig auka overlevelse for både graft og pasient, har reaksjonar forblitt ei klinisk utfordring. Redusert blodsukkerkontroll gjev klinisk mistanke om reaksjon, men dette er eit symptom som ofte debuterer seint i reaksjonsprosessen, etter at irreversibel graftskade allereide har skjedd.

Reaksjonsdiagnosa blir sett på bakgrunn av morfologisk vurdering av graftbiopsi etter Banff- kriteriene [2]. Det er og denne vurderinga som ligg til grunn for val av type reaksjonsbehandling. Etablert metode for sikring av biopsi er ultralyd- veileda perkutan prøvetaking. Grunna potensielle komplikasjonar, særskilt alvorlege blødningar, er denne prosedyra hovudsakleg begrensa til bruk for indikasjonsbiopsiar [3].

På bakgrunn av dette er det ikkje etablerte protokollbiopsiregimer for pankreastransplanterte pasientar, slik som det til dømes er for nyretransplanterte. Det er altså sakna eit trygt og effektivt monitoreringsverktøy i klinikken i oppfølginga av denne pasientgruppa.

Det er ulike kirurgiske teknikkar for pankreastransplantasjon, men dei fleste sentre set i dag inn pankreasgraftet saman med ein bit av donors duodenum for å ivareta eksokrin drenasje frå graftet. Sidan 2012 har vi i Oslo brukt duodeno- duodenal anastomose (figur 1), som har fordelene med at den legg til rette for endoskopisk inspeksjon og prøvetaking av graftet [4]. Endoskopisk prøvetaking er mindre invasiv enn den etablerte perkutane biopsimodaliteten, men få publikasjonar beskriv kliniske erfaringer med dette.

Metoder:

Per protokoll er det tatt biopsiar pankreastransplantat ved endoskopisk ultralyd- veileda prøvetakingsteknikk etter at kirurgisk teknikk vart endra september 2012. Tidspunkt for protokollbiopsiar var veke 3,6 og 52 etter transplantasjonen. Endoskopisk prøvetaking har i studieperioda og vore den foretrukne metoda for indikasjonsbiopsia. Biopsiprosedyrene vart definert som suksess når det vart sikra representativt vev for reaksjonsvurdering etter BANFF kriteriene. Suksessrata til endoskopisk biopsiprosedyre vart samanlikna med suksessrata til perkutane biopsiar tatt i same periode.

Resultat:

Dei fyrste resultatene av denne studien vart presentert på den amerikanske transplantasjonskongressen (ATC) i Chicago april 2017. I løpet av studieperioda september 2012 til november 2016 er det tatt 212 endoskopiske og 77 perkutane biopsiar frå 103 pasientar. Hovudfunnet vårt er at endoskopisk biopsitaking totalt sett har hatt lågare suksessrate enn perkutan metode, men slik det framgår av figur 2 har det vore ei jevn læringskurve i løpet av studieperioda. I 2016 var suksessrata for endoskopiske protokollbiopsiar på 73 %, som er samanliknbart med resultatata av perkutan

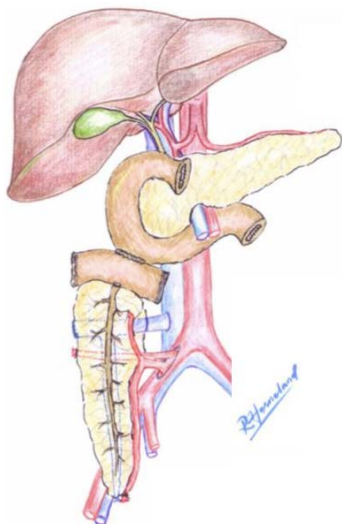
metode.

Komplikasjonsrata for perkutan prøvetaking var i størrelsesorden 1 %, dette er på linje med det andre har publisert [3]. Ingen alvorlege hendingar vart registrerte etter endoskopisk prøvetaking.

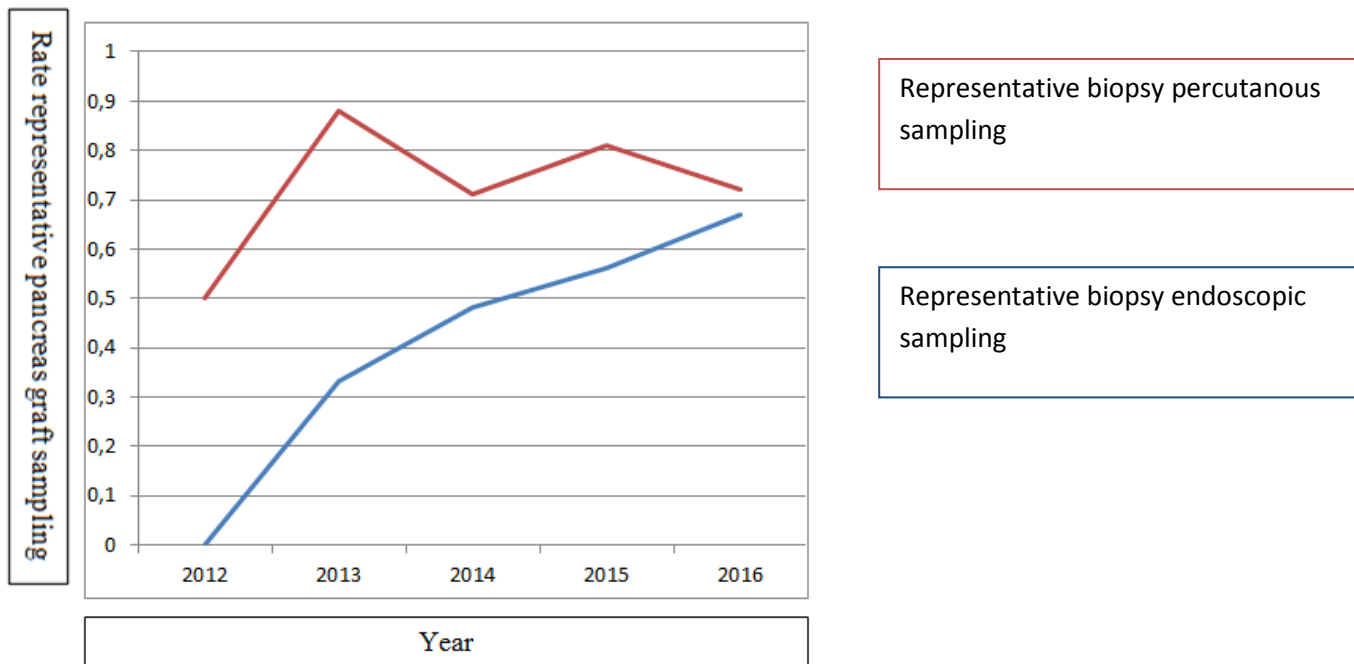
Konklusjon:

Våre preliminære data kan data tyde på at endoskopisk pankreasbiopsitaking er ei effektiv og trygg metode for overvåkning av pankreastransplanterte pasientar.

Figur 1 Tilpassa etter R. Horneland Am J Tranpl 2015: Duodeno- duodenalanastomose.



Figur 2: E. Nordheim: Andel representative biopsiar tatt perkutant (raud farge) og endoskopisk (blå farge) i løpet av studieperioda (årstal).



Referanseliste:

1. Redfield, R.R., et al., *Pancreas Transplantation in the Modern Era*. Gastroenterol Clin North Am, 2016. 45(1): p. 145-66.
2. Haas, M., et al., *Banff 2013 meeting report: inclusion of c4d-negative antibody-mediated rejection and antibody-associated arterial lesions*. Am J Transplant, 2014. 14(2): p. 272-83.
3. Atwell, T.D., et al., *Pancreas transplants: experience with 232 percutaneous US-guided biopsy procedures in 88 patients*. Radiology, 2004. 231(3): p. 845-9.
4. Horneland, R., et al., *Pancreas transplantation with enteroanastomosis to native duodenum poses technical challenges--but offers improved endoscopic access for scheduled biopsies and therapeutic interventions*. Am J Transplant, 2015. 15(1): p. 242-50.

Nyre- og pankreastransplantasjon hos pasienter med diabetes type 1

Jørn Petter Lindahl, OUS, Rikshospitalet

Pasienter med diabetes type 1 og alvorlig nyresvikt, som kvalifiserer for transplantasjon, har to behandlingsmuligheter. Det ene alternativet er å få transplantert en nyre, enten fra en levende eller fra en avdød giver.

Det andre alternativet er å få transplantert en pankreas i tillegg til en nyre, såkalt kombinert nyre- og pankreastransplantasjon. Sistnevnte prosedyre krever imidlertid at pasientene er relativt unge (<60 år) og ellers har lite sykkelighet, slik at de kan tåle et større kirurgisk inngrep som dobbel (nyre og pankreas) transplantasjon faktisk vil være.

Verdens aller første pankreastransplantasjon (kombinert nyre- og pankreastransplantasjon) ble utført i Minnesota i 1966.¹ I tråd med utviklingen innen kirurgisk teknikk og immunsuppresjon, spesielt etter at cyklosporin A ble tatt i bruk i 1983, har prosedyren med å transplantere pankreas i løpet av årene blitt vanligere og gitt bedre resultater.²⁻⁴

Bedrer kombinert nyre- og pankreastransplantasjon pasientoverlevelsen sammenlignet med kun nyretransplantasjon?

God blodsukkerkontroll reduserer risikoen for kardiovaskulær sykkelighet og død hos pasienter med diabetes. Siden pasientene som

gjennomgår en vellykket nyre- og pankreastransplantasjon får normalisert sitt blodsukker, uten bruk av eksogent insulin, har følgende spørsmål blitt stilt: Bedrer denne prosedyren, altså å transplantere både nyre og pankreas til pasienter med diabetes type 1, pasientoverlevelsen sammenlignet med de som blir transplantert kun med nyrer?

Vi tror at svaret på dette spørsmålet er ja, men hvis vi går gjennom materialet som er publisert de siste 15-20 årene, ser vi imidlertid at resultatene spriker.⁵ Hvis vi ser på internasjonale multisenter-studier fra ulike land, er det forskjeller i alder og sykkelighet mellom gruppene som studeres. Pasientene i gruppen som har blitt transplantert med kombinert nyre og pankreas generelt er yngre og har lavere sykkelighet sammenlignet med pasientene som har gjennomgått kun nyretransplantasjon.

Forskjeller i oppfølgingstid etter transplantasjonen, protokoller for immunsuppresjon og kirurgisk teknikk kan også ha vært forskjellig ved de ulike sentra som er inkludert i analysene. Svakheter ved enkeltcenter-studier er fortsatt ulikhet i alder og sykkelighet mellom gruppene som studeres, at det ikke er stort nok pasientmateriale og for kort oppfølgingstid, mens vi kan kontrollere for protokoller for immunsuppresjon og kirurgi.

Det er bred enighet om at pasienter med diabetes type 1, som mottar en nyre fra avdød giver, har dårligere overlevelse sammenlignet med pasienter som enten får en nyre fra levende giver eller dobbel (nyre og pankreas) transplantasjon.⁶ Svaret er ikke like entydig når pasienter som har fått nyre fra levende giver sammenlignes med pasienter som har blitt transplantert med både nyre og pankreas.

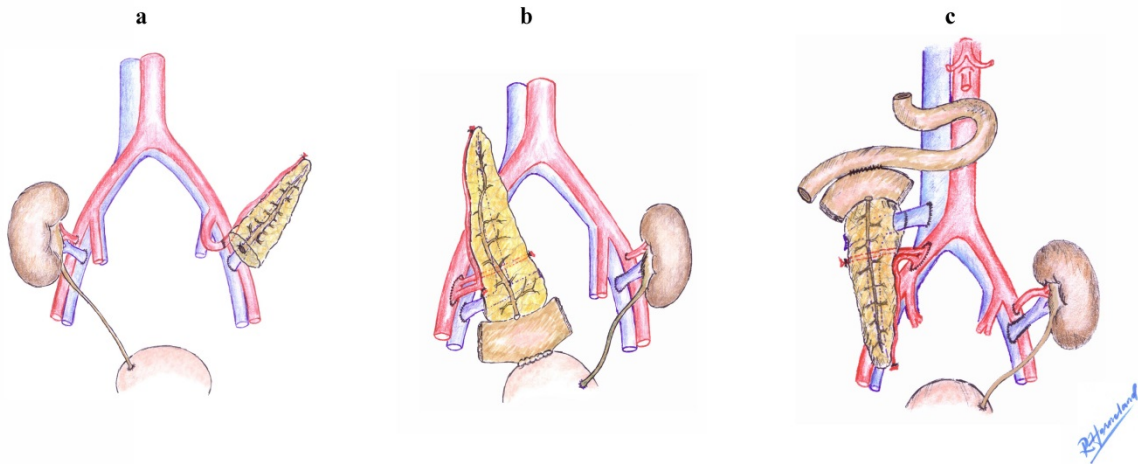
Generelt kan vi si at studier med <10 års oppfølging etter transplantasjonen enten viser at det ikke er noen forskjell, eller til og med viser at pasientoverlevelsen er bedre i gruppen som fikk nyre fra levende giver sammenlignet med gruppen som mottok kombinert nyre- og pankreastransplantat fra avdød giver.⁷ Når oppfølgingstiden er >10 år etter transplantasjonen, viser imidlertid flere studier bedret pasientoverlevelse i gruppen som får dobbel (nyre og pankreas) transplantasjon sammenlignet med nyre fra levende giver.⁷

All organtransplantasjon i Norge foregår på et senter, Oslo universitetssykehus, Oslo. Vi transplanterer nå mellom 250 og 300 nyrer og 30-35 pankreas hvert år. I perioden 1983 til og med 2010 ble 630 pasienter med diabetisk nyresykdom transplantert, enten ved kombinert nyre- og pankreastransplantasjon (SPK; simultaneous pancreas and kidney), transplantasjon fra levende giver (LDK; living donor kidney) eller fra avdød giver (DDK; deceased donor kidney).

For pasienter med diabetes type 1 og alvorlig nyresvikt som kvalifiserer for transplantasjon hos oss, har den foretrukne behandlingen vært å få en nyre fra levende giver. Vår erfaring tilsier at transplantasjoner med nyrer fra levende givere gir både god graft- og pasientoverlevelse. I tillegg er aktiv bruk av donasjon fra levende giver med på å holde ventelistene for nyretransplantasjon nede. Pasienter som mottar nyrer fra levende givere er generelt yngre og har mindre sykkelighet enn pasienter som får nyrer fra avdøde givere. Denne gruppen er derfor mer sammenlignbar med gruppen som blir transplantert med kombinert nyre og pankreas, det vil si de pasientene som vanligvis er <60 år og som har lite sykkelighet forøvrig, men som ikke har noen familiemedlemmer eller venner som kan donere bort en nyre.

For å etterprøve vår protokoll nærmere undersøkte vi pasientoverlevelsen blant de nevnte 630 pasientene (222 SPK, 171 LDK og 237 DDK pasienter) med diabetisk nyresykdom som ble transplantert mellom 1983 og 2010.⁸ Median oppfølgingstid var 6 år. Gjennomsnittsalderen var 41, 45 og 55 år i henholdsvis SPK, LDK og DDK gruppene. Behandlingen med immunsuppresjon var tilnærmet lik mellom gruppene, det var kun forskjeller mellom æraer.

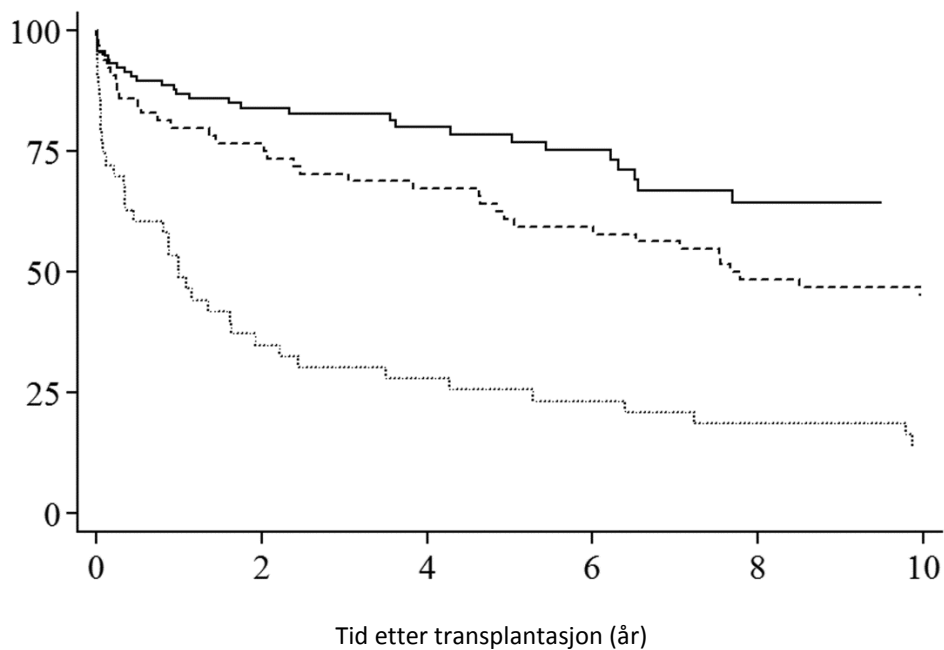
Vi har hatt 3 ulike æraer for kirurgisk teknikk ved pankreastransplantasjon i perioden 1983-2010 (**Figur 1**). I den første æraen, 1983-1988, ble et segment av pankreas brukt til transplantasjonen (**Figur 1a**). Fra 1988-1997 (æra 2) ble den eksokrine delen til transplantatet



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

drenert til mottakers urinblære (**Figur 1b**), mens fra 1998 (æra 3) har den eksokrine delen til transplantert pankreas blitt drenert til pasientens egen tynntarm (**Figur 1c**). Resultatene i den første æraen var heller

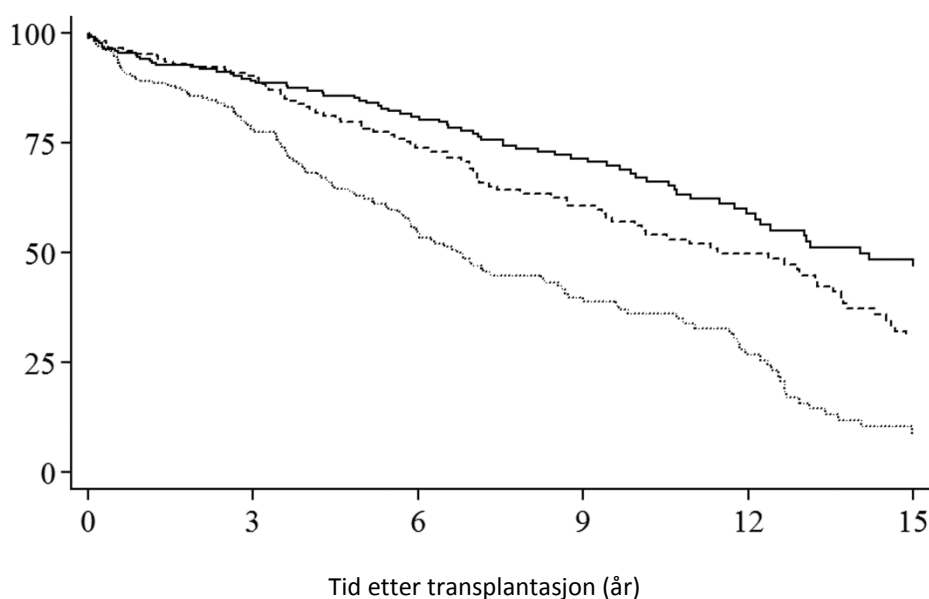
dårlig med en 5 års pankreas graftoverlevelse på 26% (**Figur 2**). I de to påfølgende æraene var 5 års pankreas graftoverlevelse på henholdsvis 61% og 78%.



Figur 2. Sannsynlighet (%) for bevart pankreas etter transplantasjon (år). Æra 1 (nederste kurve), æra 2 (midterste kurve) og æra 3 (øverste kurve). Lindahl et al, Diabetologia. 2013 Jun;56(6):1364-71.

Ti års pasientoverlevelse var 67%, 56% og 36% for henholdsvis SPK, LDK og DDK gruppene (**Figur 3**). Studien viste videre at både SPK og LDK gruppene hadde bedre overlevelse enn DDK gruppen, også etter justering for kjente faktorer (alder, kjønn, dialysetid og donoralder) som kunne påvirke pasientoverlevelsen. Overlevelse blant SPK pasientene var i tillegg bedre sammenlignet

med LDK pasientene, men denne forskjellen forsvant når vi også justerte for forskjellen i donoralder. Donoralder er imidlertid generelt lavere blant SPK pasientene da kun de beste pankreasorganene, som kommer fra de yngste donorene, blir brukt til transplantasjon. Ved pankreastransplantasjon brukes kun unge donorer og dette er en del av metoden.



Figur 3. Sannsynlighet (%) for overlevelse etter transplantasjon (år). DDK (nederste kurve), LDK (midterste kurve) og SPK (øverste kurve). Lindahl et al, Diabetologia. 2013 Jun;56(6):1364-71.

Beskytter kombinert nyre- og pankreastransplantasjon mot residiv av diabetiske forandringer i nyretransplantatet sammenlignet med kun nyretransplantasjon?

Et annet spørsmål som har blitt reist er hvorvidt en vellykket kombinert nyre- og pankreastransplantasjon kan forhindre utvikling av diabetisk nyresykdom i den transplanterte nyren. Det viser seg at diabetisk nyreskade kan reverseres etter 10 år hos ikke-uremiske type 1 diabetikere etter singel pankreastransplantasjon.⁹ De få

studiene som har sett på dette har i varierende grad vist tegn til bedre bevart struktur i nyretransplantatet når SPK og kun nyretransplantasjon sammenlignes.

I en studie fra vårt nasjonale senter i Oslo undersøkte vi 25 SPK og 17 LDK pasienter med intakte graftfunksjoner i minst 7 år etter transplantasjonen med biopsier av den transplanterte nyren for å undersøke om struktur (vurdert ved lys- og elektronmikroskopi) og funksjon (estimert

GFR) i nyregraftet blir bedre bevart i et normoglykemisk (SPK) miljø sammenlignet med et hyperglykemisk (LDK) miljø.¹⁰ Pasientenes gjennomsnittsalder var 41 år på transplantasjonstidspunktet i begge gruppene. Median oppfølgingstid etter transplantasjonen var 10 år og HbA_{1c} var 5,5% i SPK og 8,3% i LDK gruppen.

Elektronmikroskopisk undersøkelse viste at både basalmembrantykkelsen og mesangialt volum, begge etablerte markører på diabetisk nyresykdom, ble bedre bevart hos pasientene som hadde fått gjennomført en vellykket SPK transplantasjon og som derav hadde vært normoglykemiske etter transplantasjonen sammenlignet med LDK gruppen som hadde en moderat hyperglykemi i oppfølgingsperioden etter transplantasjonen. Årlig fall i GFR (estimert) etter transplantasjonen var lavere i SPK gruppen (-1,1 ml/min/1,73 m²) sammenlignet med LDK gruppen (-2,6 ml/min/1,73 m²).

Referanser

1. Kelly WD, Lillehei RC, Merkel FK, Idezuki Y, Goetz FC. Allograft transplantation of the pancreas and duodenum along with the kidney in diabetic nephropathy. *Surgery* 1967 Jun;61(6):827-837.
2. Gruessner AC. 2011 update on pancreas transplantation: comprehensive trend analysis of 25,000 cases followed up over the course of twenty-four years at the International Pancreas Transplant Registry (IPTR). *Rev Diabet Stud* 2011 Spring;8(1):6-16.
3. Sutherland DE, Gruessner RW, Dunn DL, et al. Lessons learned from more than 1,000 pancreas transplants at a single institution. *Ann Surg* 2001 Apr;233(4):463-501.
4. Sollinger HW, Odorico JS, Becker YT, D'Alessandro AM, Pirsch JD. One thousand simultaneous pancreas-kidney transplants at a single center with 22-year follow-up. *Ann Surg* 2009 Oct;250(4):618-630.

Konklusjon

Strukturen og funksjonen i nyretransplantatet blir bedre bevart på lang sikt hos pasienter med diabetes type 1 når normoglykemi oppnås etter vellykket pankreas- og nyretransplantasjon sammenlignet med vellykket nyretransplantasjon (hyperglykemi). Pasientoverlevelsen blant SPK pasienter er bedre enn hos pasienter som får nyre fra avdød eller levende giver, men sistnevnte tilfelle er avhengig av donoralder. SPK transplantasjon er for en selektert gruppe, relativt unge (<60 år) og ellers relativt friske pasienter, et godt alternativ. LDK transplantasjon bør likevel fortsatt være et aktuelt valg hos denne pasientgruppen, spesielt hvis det er lang ventetid på transplantasjon og/eller det ikke er spesielle utfordringer knyttet til blodsukkerreguleringen ved eksogent tilført insulin.

5. Lindahl JP, Jenssen T, Hartmann A. Long-term outcomes after organ transplantation in diabetic end-stage renal disease. *Diabetes Res Clin Pract* 2014 Jul;105(1):14-21.

6. Morath C, Zeier M, Dohler B, Schmidt J, Nawroth PP, Opelz G. Metabolic control improves long-term renal allograft and patient survival in type 1 diabetes. *J Am Soc Nephrol* 2008 Aug;19(8):1557-1563.

7. Morath C, Zeier M, Dohler B, et al. Transplantation of the type 1 diabetic patient: the long-term benefit of a functioning pancreas allograft. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010 Mar;5(3):549-552.

8. Lindahl JP, Hartmann A, Horneland R, et al. Improved patient survival with simultaneous pancreas and kidney transplantation in recipients with diabetic end-stage renal disease. *Diabetologia* 2013 Jun;56(6):1364-1371.

9. Fioretto P, Steffes MW, Sutherland DE, Goetz FC, Mauer M. Reversal of lesions of diabetic nephropathy after pancreas transplantation. *N Engl J Med* 1998 Jul;339(2):69-75.

10. Lindahl JP, Reinholt FP, Eide IA, et al. In patients with type 1 diabetes simultaneous pancreas and kidney transplantation preserves long-term kidney graft ultrastructure and function better than transplantation of kidney alone. *Diabetologia* 2014 Nov;57(11):2357-2365.

Fullført doktorgradsprosjekt (disputasdato 24.03.17): *Optimizing tacrolimus treatment in kidney transplant recipients*

Elisabet Størset. Avdeling for transplantasjonsmedisin, Oslo universitetssykehus Rikshospitalet.

Veiledere: Karsten Midtvedt, Anders Åsberg, Stein Bergan, Oslo universitetssykehus Rikshospitalet

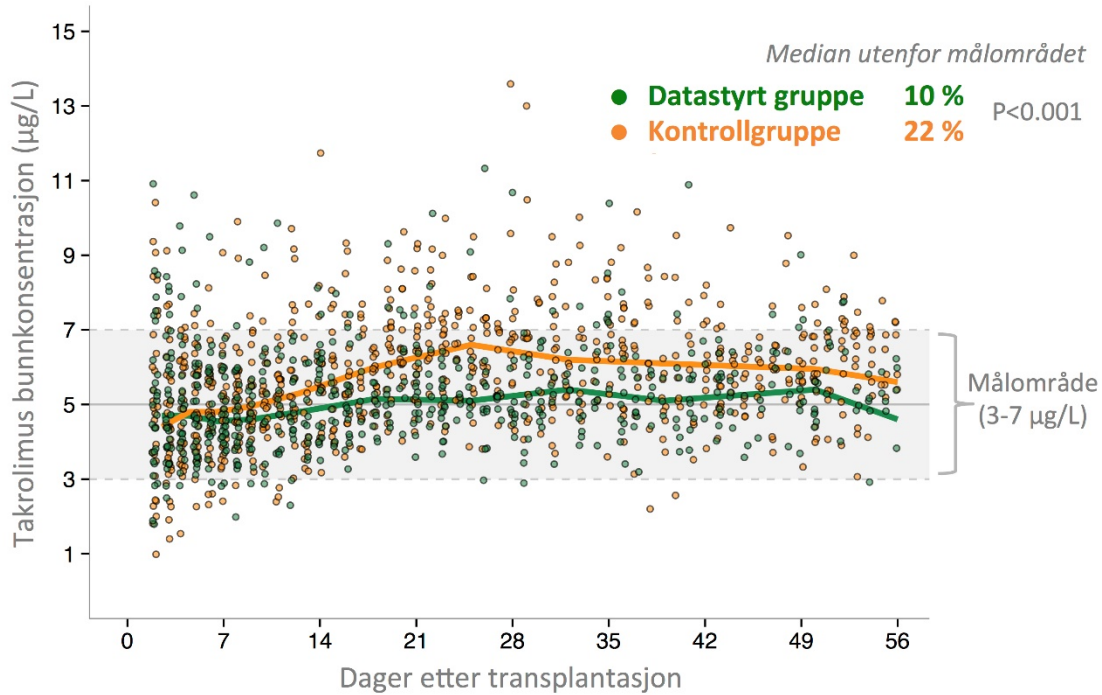
I dette doktorgradsprosjektet ble det undersøkt hvordan det immundempende legemidlet takrolimus kan doseres best mulig til nyretransplanterte. Arbeidet viser at datastyrt dosering er klinisk gjennomførbart for takrolimus og fører til bedre behandling.

De fleste som blir nyretransplantert må bruke det immundempende legemidlet takrolimus resten av livet. Den riktige dosen av takrolimus varierer betydelig mellom pasientene. Noen trenger inntil 20 ganger høyere dose enn andre uten åpenbar grunn. Dette fører til at dosene ofte blir for lave eller for høye. Når en pasient får for lav dose, kan det nye organet avstøtes fra kroppen. På den annen side kan for høye doser gi alvorlige bivirkninger, som nyreskade og diabetes. I dette doktorgradsarbeidet ble det undersøkt hvordan takrolimus-dosene kan tilpasses bedre til hver enkelt pasient.

Elisabet Størset og medarbeidere har laget matematiske modeller som beskriver hva som skjer med takrolimus i kroppen etter at man har tatt en dose. Genetiske egenskaper, fettfri kroppsvekt, blodprosent og tid etter transplantasjon viste seg å påvirke hvordan pasientene bryter ned takrolimus og dermed hvilken dose de trenger. Slike modeller kan

brukes til å beregne optimale doser til ulike pasienter ved hjelp av spesialiserte dataprogram.

Videre ble det gjennomført en randomisert, kontrollert studie som involverte 80 pasienter ved Rikshospitalet de første to månedene etter nyretransplantasjon. For halvparten av disse pasientene beregnet dataprogrammet takrolimus-dosene. Den andre halvparten fikk vanlig dosering bestemt av transplantasjonsleger. Datastyrt dosering førte til at betydelig flere pasienter fikk riktig dose: Andel konsentrasjoner utenfor målområdet var henholdsvis 10% og 22% ($p < 0.001$, Figur 1). Disse pasientene opplevde dessuten mindre bivirkninger: Både målt nyrefunksjon (59 ml/min vs 53 ml/min, $p = 0.046$) og sukkeromsetning (2-timers verdi ved OGTT 5.9 vs 6.8 mmol/L, $p = 0.008$) var bedre to måneder etter transplantasjonen. Det var like mange organavstøtninger i de to gruppene. Arbeidet viser for første gang at datastyrt dosering er klinisk gjennomførbart for takrolimus og forbedrer behandlingen etter nyretransplantasjon. Det jobbes nå med ytterligere forbedringer av modellen og det er utviklet en app (TusenTac) som vi håper kan tas i bruk i løpet av 2018.



Figur 1. Målte takrolimus-konsentrasjoner i pasientene med målområde 3-7 ug/L. Tykk linje representerer median over tid. Hentet fra: Størset E, Åsberg A, Skauby M, et al. Improved tacrolimus target concentration achievement using computerized dosing in renal transplant recipients - a prospective, randomized study. *Transplantation* 2015;99:2158-66.

AL-DON – Effekten av allopurinol på venstre ventrikkelmasse hos nyredonorere

Nina Elisabeth Langberg, Dag Olav Dahle, Avdeling for transplantasjonsmedisin, OUS, Rikshospitalet

To studier fra det siste året indikerer at hjertets venstre ventrikkelmasse øker det første året etter nyredonasjon (1,2). Det ble også beskrevet økning i urinsyre, PTH, FGF-23, CRP, troponin T og mikroalbuminuri. Vi er usikre på om dette kan bekreftes i flere studier og hvilken betydning det har. I lys av diskusjonen om langtids effekter av nyredonasjon (se boks under) ønsker vi å teste

ut en fersk hypotese om at allopurinol kan redusere venstre ventrikkelmasse – hos donorene. Studien er søkt SLV og REK og venter på godkjenning, her informeres kort om bakgrunnen.

Urinsyre er sluttproduktet fra nedbrytning av puriner. To tredjedeler skilles ut via nyrene, mens resten skilles ut i tarmen. Urinsyrenivået

i blodet stiger ved økt inntak, økt produksjon eller redusert utskillelse. Produksjonen øker i katabolsk fase eller annen nedbrytning av vev, som under kjemoterapibehandling, hypoksi, iskjemi, større kirurgi, koronarsykdom og hjertesvikt. Den renale utskillelsen er redusert ved nyresvikt, bruk av diuretika eller calcineurin-hemmere. Urinsyre har en kombinert rolle som ekstracellulær anti-oxidant og intracellulær pro-oxidant, og svekker endotelcellefunksjon via redusert tilgjengelighet av nitrogenoksid (3). Økt urinsyre stimulerer også til proliferasjon av vaskulær glatt muskulatur og inflammasjon, samt oppregulerer renin-angiotensin-systemet (4,5).

Rottestudier har vist at forhøyet urinsyre fører til hypertensjon, metabolsk syndrom og nyresykdom (6-8), og stimulerer til inflammasjon i fettvev og fører til redusert insulinsensitivitet (9). Behandling med allopurinol viste seg å reversere disse effektene.

Tidligere studier har vist blodtrykkstigning etter nyredonasjon (10,11), men dette kan ikke bekreftes i nyere studier av Moody et al. og Altmann et al, der man kun ser en økning i venstre ventrikkelmasse uten økt blodtrykk.

Moody et al sammenlignet risikofaktorer hos 124 nyredonorer med en kontrollgruppe over 12 måneder etter donasjon, og fant at donorer hadde en signifikant økning i venstre ventrikkelmasse og flere biokjemiske parametere, som nevnt ovenfor. De fant også at en reduksjon i GFR var assosiert med økningene i venstre ventrikkelmasse, som kan tyde på at redusert GFR er en uavhengig kardiovaskulær risikofaktor. Altmann et al. gjennomførte en studie på 24 nyredonorer og fant en noe mindre, men signifikant økning i

venstre ventrikkelmasse ett år etter donornefrektomi.

I pilotstudier hos pasienter med hypertensjon, nyresvikt og hjertesykdom finner man at behandling med allopurinol reduserer blodtrykket og venstre ventrikkelmasse (12-15). Og vi ønsker å gjøre en tilsvarende studie hos nyredonorer. Det er gjort studier på befolkningen for øvrig som også viser at forhøyet urinsyre ikke bare kan gi urinsyregikt, men forekommer også samtidig med hypertensjon og redusert insulinfølsomhet og utvikling av diabetes (4).

Vi planlegger derfor å gjennomføre en dobbel-blindet randomisert placebo-kontrollert studie der vi gir allopurinol 300 mg eller placebo til nyredonorer i 9 måneder. Målet er å inkludere 80 pasienter med oppstart til høsten. Venstre ventrikkelmasse skal måles med MR før oppstart og etter 9 måneder. Det primære endepunktet blir å se om man faktisk får en reduksjon i venstre ventrikkelmasse etter behandling med allopurinol. Studien inneholder en rekke sekundære endepunktet der vi blant annet skal se om allopurinol kan ha effekt på blodtrykk og insulinfølsomhet ved å utføre 24-timers blodtrykkmåling og glukosebelastningstest. I tillegg vil det analyseres blod- og urinprøver og registreres antall og doser av antihypertensive medisiner. Studien skal gjennomføres på Rikshospitalet i samarbeid med nyrefysiologisk laboratorium og MR av hjertet utføres på Aker sykehus.

Studien har mottatt finansiering av Helse Sør-Øst. Protokollen er godkjent av Statens Legemiddelverk og er til vurdering hos Regional Etisk Komite. Hovedveileder er Dag Olav Dahle, og medveiledere er Anders Hartmann, Trond Jenssen og Kåre I. Birkeland.

Nyredonasjon fra levende giver (donornefrektomi) er regnet for å være relativt trygt for giver og er den beste form for nyre-erstattende behandling vi kan tilby. Derfor ønsker vi alltid at mulighet for levende giver vurderes først når pasienter utredes for transplantasjon. Mulig risiko for giver er viktig å belyse, både fordi vi krever svært lav risiko ved inngrep som utføres på friske mennesker, og for at giver skal kunne gi et informert samtykke til inngrepet.

Det er i de siste årene kommet flere studier som belyser mulige effekter av nyredonasjon på givernes helse. Den perioperative risikoen er lav, på nivå med risikoen av andre mindre inngrep som krever narkose. Langtidseffektene har man inntil nylig visst mindre om. Eldre studier som sammenlignet levetid hos donorer med den generelle befolkningen fant lengre levetid hos donorer, men dette beror selvsagt på at donorer er en utvalgt frisk gruppe. I vår studie av norske donorer sammenlignet vi levetiden med en frisk gruppe fra Helse-Undersøkelsen i Nord-Trøndelag (HUNT), og donorene hadde da noe kortere levetid, særlig på grunn av kardiovaskulære hendelser (17). I hvilken grad dette skyldes donasjonen, eller andre forhold, er usikkert. De fleste donorene var i slekt med mottaker av organet og det er reist spørsmål om et slikt slektskap i seg selv kan forklare en viss overdødelighet hos donorene. Skrunes og medarbeidere har senere beskrevet nettopp dette, at slektninger med nyresykdom har en viss reduksjon i levetid, når man sammenligner med befolkningen for øvrig (18). I et nylig publisert «position-paper» fra ERA-EDTA om langtidseffektene av nyredonasjon diskuteres blant annet disse funnene, og man støtter fremdeles nyredonasjon fra levende giver (19).

Referanser

- 1) Moody WE *et al.* Cardiovascular Effects of Unilateral Nephrectomy in Living Kidney Donors. Hypertension. 2016;67(2):368-77.
- 2) Altmann U *et al.* Effects of Reduced Kidney Function Because of Living Kidney Donation on Left Ventricular Mass. Hypertension. 2017 in press.
- 3) Sammenheng mellom urinsyre og inflammasjon og vaskulær funksjon hos nyretransplanterte pasienter, Kristin Omholt mai 2013
- 4) Feig DI, Kang DH, Johnson RJ. Uric acid and cardiovascular risk. N Engl J Med. 2008;359(17):1811-21.
- 5) George J, Struthers AD. Role of urate, xanthine oxidase and the effects of allopurinol in vascular oxidative stress. Vasc Health Risk Manag. 2009;5(1):265-72.
- 6) Mazzali M, Hughes J, Kim YG, Jefferson JA, Kang DH, Gordon KL, et al. Elevated Uric Acid Increases Blood Pressure in the Rat by a Novel Crystal-Independent Mechanism. Hypertension. 2001;38(5):1101-6.
- 7) Nakagawa T, Hu H, Zharikov S, Tuttle KR, Short RA, Glushakova O, et al. A causal role for uric acid in fructose-induced metabolic syndrome. Am J Physiol Renal Physiol. 2006;290(3):F625-F31.
- 8) Kang DH, Nakagawa T, Feng L, Watanabe S, Han L, Mazzali M, et al. A role for uric acid in the progression of renal disease. J Am Soc Nephrol. 2002;13(12):2888-9
- 9) Baldwin W, McRae S, Marek G, Wymer D, Pannu V, Baylis C, et al. Hyperuricemia as a mediator of the proinflammatory endocrine imbalance in the adipose tissue in a murine model of the metabolic syndrome. Diabetes. 2011;60(4):1258-69
- 10) Boudville N, Prasad GV, Knoll G, Muirhead N, Thiessen-Philbrook H, Yang RC, et al. Meta-analysis: risk for hypertension in living kidney donors. Ann Intern Med. 2006;145(3):185-96.

- 11) Garg AX, Prasad GV, Thiessen-Philbrook HR, Ping L, Melo M, Gibney EM, et al. Cardiovascular disease and hypertension risk in living kidney donors: an analysis of health administrative data in Ontario, Canada. *Transplantation*. 2008;86(3):399-406
- 12) Feig DI *et al.* Effect of allopurinol on blood pressure of adolescents with newly diagnosed essential hypertension: a randomized trial. *JAMA*. 2008;300(8):924-32.
- 13) Kao MP *et al.* Allopurinol benefits left ventricular mass and endothelial dysfunction in chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol*. 2011;22(7):1382-9.
- 14) Rekhraj S *et al.* High-dose allopurinol reduces left ventricular mass in patients with ischemic heart disease. *J Am Coll Cardiol*. 2013; 61(9):926-32.
- 15) Szwejkowski BR *et al.* Allopurinol reduces left ventricular mass in patients with type 2 diabetes and left ventricular hypertrophy. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62(24):2284-93.
- 16) Mjoen G, Hallan S, Hartmann A, Foss A, Midtvedt K, Oyen O, et al. Long-term risks for kidney donors. *Kidney Int*. 2014;86(1):162-7.
- 17) Skrunes R, Svarstad E, Reisæter AV, Vikse BE. Familial Clustering of ESRD in the Norwegian Population. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2014;9(10):1692-700
- 18) Maggiore U *et al.* Long-term risks of kidney living donation: review and position paper by the ERA-EDTA DESCRITES working group. *Nephrol Dial Transplant* (2017) 32: 216–223

Donasjon av nyre frå levande givar

Ved Anna Varberg Reisæter, seksjonsleder.

Dei siste åra har nyretransplantasjon med levande givar gått ned i Norge. Det har resultert i færre nyretransplantasjonar og lengre venteliste. Det er tilgang på organ som set grenser for kor mange nyre ein kan transplantera. Etter Samarbeidsmøtet for nyretransplantasjon ved Oslo universitetssykehus i fjor haust har vi starta ei arbeidsgruppe med nyrelegar frå kvar helseregion, ein representant frå LNT og representantar for fagmiljøet ved Rikshospitalet.

Organtilgang er den faktoren som set grenser for kor mange transplantasjonar ein kan utføre i Norge og land vi kan samanlikna oss med. Vårt nasjonale transplantasjonsprogram

vart etablert i 1969. Heilt frå starten var transplantasjon med levande givar målet for pasientar med kronisk nyresvikt i Norge. Norge har vore eit føregangsland, og det har kome delegasjonar frå andre land for å læra om vårt transplantasjonsprogram. Dei seinare åra har fleire land tatt etter Norge og utvikla eigne program for transplantasjon med levande givar, Danmark, er eit eksempel på dette. Når vi samanliknar oss med andre, er det naturleg å velja dei nordiske landa, Sverige, Danmark og Finland. Vi er like kulturelt, har offentleg helsestell og samarbeider i organisasjonen Scandiatransplant. Norge har heilt sidan slutten av 1980-talet hatt om lag 80, varierende mellom 60 og 100, levande givarar per år. Det var eit toppår i 2009 med 104

transplantasjonar med levande givar, det svarer til 21,5 transplantasjonar med levande givar per million innbyggjarar per år (PMI) (tabell 1). Etter det har talet vore fallande til 47 transplantasjonar med levande givar (9 PMI) i 2016. Dette er dramatisk. Det påverkar totaltalet for utførte nyretransplantasjonar og ventelista for nyretransplantasjon. Talet på pasientar som har fått behandling for nyresvikt i endestadiet med dialyse eller transplantasjon, har vore jamt aukande, men frå 2010 har det flata ut på i overkant av 500 pasientar per år. Tal på pasientar som vert påmeldt ventelista per år har vore aukande frå 222 i 2010, til 336 i 2014 og 292 i 2016 (tabell 2). Ventelista per 31.12. har auka frå 224 i 2010 til 349 i 2016. Enkelt sagt – like mange får behandling for terminal nyresvikt, det er færre transplantasjonar med levande givar, fleire vert påmeldte ventelista, og ventelista og ventetida aukar (tabell 3).

Sverige har som Norge brukt både levande og avdøde givarar. I Sverige var 2009 toppåret for levande givar-transplantasjon med 19 PMI, men med fall til 14 i 2016 (figur 1). Danmark har alltid hatt færrest nyretransplantasjonar av desse nordiske landa. Men Danmark har hatt aukande tal for transplantasjon med levande givar og nådde 18 PMI i 2016. Tradisjonelt har Finland så godt som ikkje brukt levande givarar, men dei ynskjer no å auka dette. Dei har lukkast i å ha høg tilgang på avdøde givarar og har derfor totalt hatt transplantasjonstal på nivå med Sverige. Norge har gjennom åra hatt flest nyretransplantasjonar PMI av desse landa, men i 2016 var totaltalet for utførte nyretransplantasjonar PMI ganske likt for desse fire landa (figur 2). For levande givar vart vi forbigått av både Sverige og Danmark.

I Norge har vi lagt stor vekt på nyretransplantasjon med både levande og avdøde givarar. Dette er viktig for å ha eit

komplett transplantasjonsprogram. For trass den nedgangen vi har sett dei siste åra, er Norge blant dei fem-seks landa i Europa med flest nyretransplantasjonar PMI. Vi har tidlegare estimert behov for 320 nyretransplantasjonar per år i Norge. Vi bør tilbake til eit tal rundt 100 levande givarar per år, med eit mål om å auka til 120. Vi må arbeida for transplantasjon med avdøde givarar på nivå med Finland, som svarer til 220 transplantasjonar med avdød givar i Norge. Dette er ambisiøse mål.

På samarbeidsmøtet i november i fjor vart vi einige om å danne ei nasjonal arbeidsgruppe for levande givar transplantasjon, med medlemmer frå kvar helseregion, frå LNT og frå transplantasjonssenteret ved OUS Rikshospitalet. Denne arbeidsgruppa er etablert og har starta arbeidet sitt. Nyreseksjonen sendte ut namna spørjeskjema for alle som vart transplanterte med levande givar og alle som vart påmeldte Scandiatransplant i 2016. Vi fekk veldig god svarprosent. Takk for god hjelp med dette. Funna i denne enkle undersøkinga vart lagt fram for arbeidsgruppa på møte på Gardemoen 27.4.17. Dersom ein tel alle på begynte donorutredningar, både for dei som fekk LD og dei som kom på ventelista, så vart det utreda ca. 3 potensielle givarar for kvar gjennomførte LD transplantasjon. Dette viser at det er mykje arbeid som ligg bak transplantasjon med levande givar. Eit anna funn var at det er ganske mange recipientar som ikkje ønskjer å få nyre frå pårørande. Funna i undersøkinga vil bli lagt fram på Samarbeidsmøtet til hausten. På møtet i arbeidsgruppa vart samtalen med recipienten, tilnærming og samtale med donor og opplegg med nyreskule diskutert breitt. Noko var nytt og noko er diskutert mange gonger tidlegare. Det er viktig at vurderingar vert gjort nokolunde likt ved dei forskjellige nyreavdelingane, slik at det ikkje er

regionsforskjellar i pasientbehandlinga. Felles diskusjonar er derfor viktige.

Det er viktig at det alltid vert undersøkt om det er mogeleg å finna levande givar når utgreiing til transplantasjon startar. Dette er haldningsarbeid som alle involverte må ta i vare. God informasjon om transplantasjon med levande givar er viktig for pasient og pårørande, slik at dette alternativet vert grundig vurdert. Opplæring og utvikling av støttemateriell for samtaler vil vera nyttig. Deltakarane på arbeidsgruppemøtet er nøgde med informasjonsheftet «Til deg som er spurt om å gi en nyre». Vi vart einige om å utarbeida ny skriftleg informasjon til recipient, som også skal passa for donor. Ein del recipientar avslår kanskje levande givar utan å ha fått god nok informasjon om dette. Det skal utarbeidast mal og informasjon for donorsamtalen. Og det skal utarbeidast pasientinformasjon om kirurgiske komplikasjonar ved donor nefrektomi.

For å utvida tilgangen på levande givar starta Rikshospitalet med blodtypeuforlikeleg nyretransplantasjon i 2006. Til no er det utført 73 slike transplantasjonar i Norge. Vi har hatt eit program for å transplantera pasientar med auka immunologisk risiko i mange år, noverande protokoll er frå 2007. Dette er pasientar som danner antistoff mot vevstypene til givaren sin. For pasientar som er høggradig immuniserte mot HLA antigener er «living donor paired donation» eit alternativ. Dersom recipient A og donor B ikkje passar saman og heller ikkje paret C og D, kan

B vera donor for C og D for A. Dette er eit forenkla eksempel; for at det skal vera råd å finna ein match, må mange par vera innmelde i ordninga. I Sverige har ein utvikla eit datasystem for slik matching. Det er no vedtatt i styret i Scandiatransplant å arbeida for slik utveksling innan organisasjonen. Desse tiltaka hjelper nokre av pasientane, men fleirtalet vil framleis vera vanlege transplantasjonar.

Oppsummering

Tilgang på organdonorar er den faktoren som set grenser for kor mange transplantasjonar ein kan utføra. Dei siste seks åra har talet på utførte nyretransplantasjonar med levande givar gått ned. Ventelista for nyretransplantasjon har auka, og vi har fått lengre ventetider. OUS Rikshospitalet, nyreavdelingane i Norge og LNT tar dette svært alvorleg. Vi har etablert ei arbeidsgruppe for levande givar transplantasjon for å kartlegga flaskehalsar, arbeida for tilgang på nødvendige ressursar, for informasjon og utdanning. Målet er å auka talet på utførte transplantasjonar med levande givar. Det er like viktig å ta vare på høg fagleg standard. Ved å ha felles informasjonsmateriale, mal for strukturerte samtalar og samarbeid styrker vi ein nasjonal standard. Det er viktig å hugsa at nyretransplantasjonsmiljøet i Norge, med nyreavdelingar, donorsjukehus og det nasjonale transplantasjonssenteret har eit transplantasjons program som tilbyr god behandling til pasientar med endestadie nyresvikt.

Transplantasjonar per år i Noreg

	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016
Hjerte-Nyre	0	0	0	1	0	0	2	0	0	0
Lever-Nyre	0	3	0	1	3	0	2	2	1	2
Nyre DD	160	168	172	164	210	201	178	187	179	175
Nyre LD	86	98	104	83	73	81	68	68	63	47
Nyre-Pancr.	14	9	16	14	16	17	19	17	11	16
Nyrer totalt	260	278	292	263	302	299	269	274	254	240

Tabell 1

Transplantasjonar, nye pasientar, venteliste Per 31.desember 2016

	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016
Incidens	505	504	515	512	521	514	
Påmeldte	222	243	256	295	336	313	292
Nyre tx	263	302	299	269	274	254	240
Venteliste	224	193	207	266	296	304	349

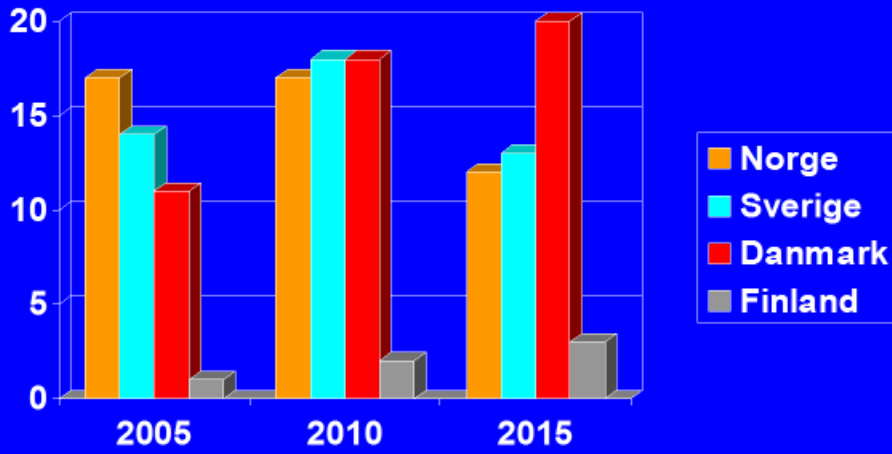
Tabell 2

Ventetider (månader) per 31.12.2016 for transplanterte pasientar

	2012	2013	2014	2015	2016
Tx nr 1	9	9	12	15	15
Re tx	12	10	14	17	17
Blodgr A	7	6	11	14	14
Blodgr O	17	15	16	20	24

Tabell 3

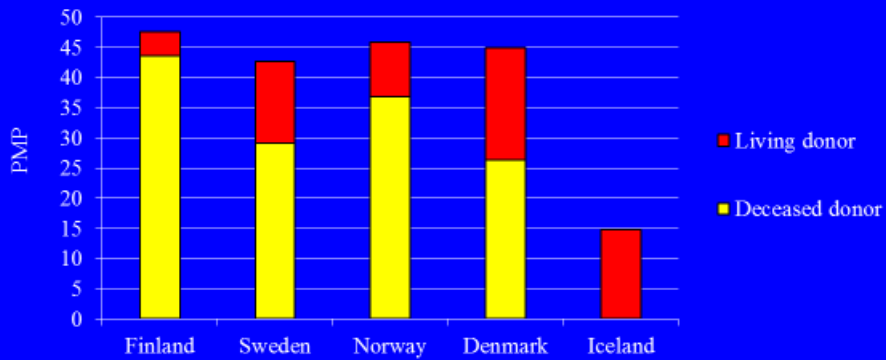
Levende giver transplantasjoner av nyre pr million innbyggere



Figur 1

Kilde: www.scandiatransplant.org

Scandiatransplant Kidney Transplantation PMP 2016



Figur 2

PD relaterte infeksjoner: erfaringer fra Sykehuset i Vestfold

Sadollah Abedini, Jędrzej A. Debowski, Cora Wærp og Stig A. Kjellefold

Vi i Tønsberg ønsket at dele våre erfaringer med peritoneal dialyse (PD) relaterte infeksjoner (Peritonitter og exit-site infeksjoner) med andre kollegaer i Norge. Utgangspunktet for arbeide har vært å kvalitetssikre peritoneal dialyse behandlingen, derfor har vi registrert alle, spesielt infeksjose komplikasjoner til PD.

Ekstern cuff problemer (publisert som case series;

<https://academic.oup.com/ckj/article/10/1/131/2970312/Cuff-extrusion-in-peritoneal-dialysis-single>).

Den eksterne cuffen har hos noen pasienter skyvet sig ut (Cuff extrusion) som komplikasjon til exit-site infeksjoner etter hvert og var blitt reservoar for bakterier og dermed residiverende infeksjoner. Materielt er blitt publisert ved Case series i CKJ i regi av ERA-EDTA.

Abstrakt

Kateterrelaterte infeksjoner i PD forblir en signifikant komplikasjon, og noen pasienter med tilbakevendende exit-site infeksjon og / eller tunnelinfeksjoner kan oppleve, at den eksterne cuff skyves sig ut av tunnelen etter hvert. Disse pasienter med synlig og utplassert ekstern cuff risikerer residiverende infeksjoner. I disse tilfellene ekstern cuff fjernelse, såkalt cuff barbering (Cuff shaving) er blitt beskrevet som mulig løsning på problemet.

I løpet av en 4-årig periode var det 44 pasienter i PD ved vår avdeling; Alle hadde fått en dobbelt-cuffed Tenckhoff kateter. Seks

(13%) begynte aldri på PD. Fem (13%) av de 38 aktive PD-pasientene opplevde cuff-extrusion.

Årsaker til ESRD var diabetisk nefropati (n = 1), toksisk nefropati (n = 1), hypertensive nefrosklerose (n = 1), systemisk sykdom (n = 1) og en med ukjent årsak. PD katetrene var satt inn av kirurgisk avdeling. Pasientene ventet i gjennomsnitt 3,71 uker (0,57-7,86) fra kateterinnsetting til PD-start. Pasientene ble fulgt opp hver måned, og oftere under infeksjon.

Vår kohort opplevde to (1-5) exit-site infeksjoner per pasient før cuff extrusion. Bakteria dyrkning viste vekst av Staphylococcus aureus og pasientene fikk dicloxacillin oralt 500 mg x 4 i 3-4 uker. Av de 38 aktive PD-pasientene utviklet 5 (13%) cuff extrusion svarende til en 0,20 episoder / pasient / år. Cuff extrusion manifestert sig i gjennomsnitt etter 32 uker (17,3-40,6) på grunn av gjentatt exit-site infeksjon hos fire pasienter, og den siste på bakgrunn av betydelig vekttap. Alle fem gjennomgikk cuff shaving og exit-site infeksjoner forsvant hos 80% av tilfellene. Pasientene hadde i tillegg fått konvensjonell antibiotisk behandling med mupirocin og / eller dicloxacillin. Det var ingen komplikasjoner til prosedyren. Ingen av de fem pasientene opplevde nye exit-site infeksjoner etter cuff shaving. Vår erfaring viser at cuff shaving reduserer / fjerner risikoen av gjentatte exit site infeksjoner. Prosedyren er trygg, hvis den utføres korrekt, og utgjør ingen risiko for pasienten eller

kateteret.

Peritonitter (Dette arbeidet er under publikasjon)

MATERIALE OG METODE. Dette er en singel-senter studie basert på retrospektiv gjennomgang av pasientjournaler. I løpet av en 11 års periode (1999-2010) fikk 101 av våre ESRD-pasienter operert PD-kateter. Det ble brukt standard Tenckhoff kateter. Pre-operativ profylaktisk antibiotika har ikke vært rutine, men har blitt brukt sporadisk. Ved vårt sykehus har vi ikke egne kirurger for operasjon av PD-kateter. Det er den tilgjengelige gastrokirurgen som legger kateteret. Ingen av pasientene fikk PD-kateter med den hensikt å starte akutt PD. Tid fra kirurgi til oppstart av PD var 1 måned i median. Av de 101 pasientene var 65% menn (n=66) med median alder 67 år (18-94), 35% var kvinner med median alder 58 år (18-89). Årsakene til ESRD var hypertensjon (27%), diabetisk nefropati (16%), glomerulonefritt (2%) og andre (35%).

Det ble benyttet en multivariabel Cox regresjon for å identifisere risikofaktorer for pasienter med peritonitt. Modellen ble justert for klinisk relevante faktorer slik som alder, kjønn, tilstedeværelse av exit-site infeksjon, diabetes mellitus, tidligere kardiovaskulære/cerebrale hendelser, kroppsvekt, røyking og om PD ble assistert på noen måte.

RESULTATER. Få pasienter hadde komplikasjoner i forbindelse med implantasjon av kateteret. To (2%) utviklet postoperative infeksjoner. Ni (9%) ble aldri startet i dialyse; to (2%) ble nyretransplantert pre-dialytisk, to (2%) fjernet kateteret på grunn av infeksjon, og en (1%) var i behov for HD før man kunne starte PD. En (1%) døde. Tre pasienter (3%) startet aldri i dialyse.

Median tid til oppstart av PD var 1 måned (1-38), og median tid for aktiv PD var 7 måneder (1-30).

Exit-site infeksjoner: Infeksjon forekom i 43 (43%) pasienter, 23 (23%) hadde en episode, 12 (12%) hadde to episoder og ni (9%) hadde tre eller flere episoder. Insidens for exit-site infeksjoner for hele pasientgruppen var 0.75 episoder per pasientår (Figur 1).

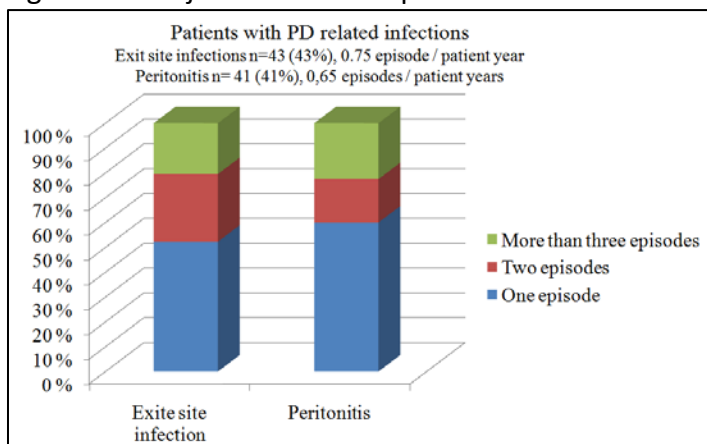
Peritonitt: 41 pasienter (41%) fikk peritonitt; 24 (24%) hadde en episode, syv (7%) hadde to episoder, og resten, 28 pasienter (28%), hadde 3 eller flere episoder. Insidens for peritonitt i hele pasientgruppen var 0.65 episoder per pasientår (Figur 1).

Avslutning av PD: 69 pasienter (69%) avsluttet PD. 30% ble nyretransplantert, 14% ble avsluttet på grunn av infeksjon, 8% på grunn av ikke-infeksiøse komplikasjoner, 7% utviklet terminal sykdom og sluttet derfor, 9% døde under pågående PD-behandling (Figur2).

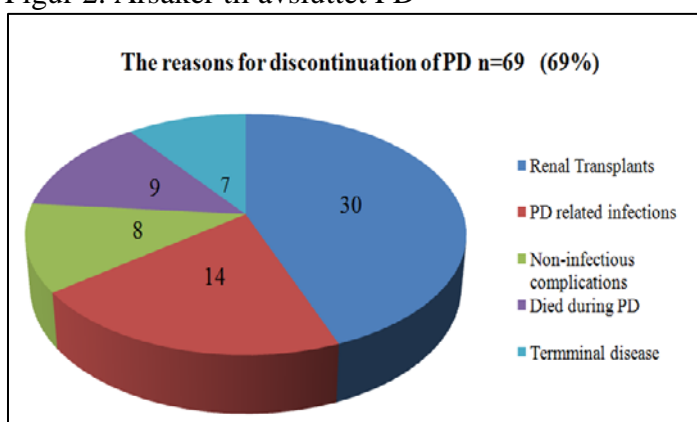
Årsak til infeksjon: *Staphylococcus aureus* ble funnet hos majoriteten av pasientene, både ved exit-site infeksjon og peritonitt. Pasienter eldre enn 75 år hadde ingen signifikant høyere infeksjonsrate når sammenliknet med yngre pasientgrupper (log rank test p=NS). Forekomsten av både exit-site infeksjon og peritonitt var høyere hos kvinner (Figur 3). Kvinnelig kjønn gav signifikant høyere risiko for infeksjon i både univariat og multivariat analyse (HR 0.25, CI: 0.70-0.87) (p<0.03).

KONKLUSJON. PD er et trygt behandlingsalternativ uavhengig av alder, det er pasientvennlig og billigere enn HD. PD er underbrukt i flere land. Kvinnelige PD-pasienter kan være mer utsatt for infeksjoner, et funn som også er gjort i store kanadisk undersøkelse

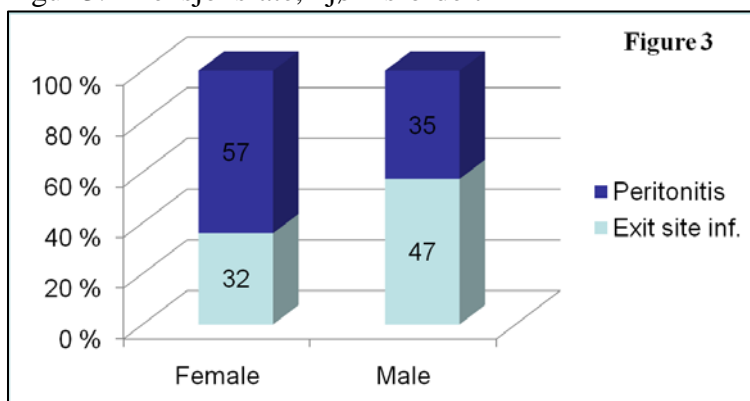
Figur 1. Infeksjonsrate hos PD-pasienter



Figur 2. Årsaker til avsluttet PD



Figur 3. Infeksjonsrate, kjønnsfordelt



Norsk Nyreregister – veien videre!

Anders Åsberg, Anna Varberg Reisæter

Som kjent ble Norsk Nefrologiregister og Norsk Nyrebiopsiregister et og samme register 1. januar 2016; Norsk Nyreregister (NNR). De to nå sammenslåtte registrene var hver for seg nasjonale medisinske kvalitetsregister siden noen år tilbake. Sammenslåingen var et krav fra Interregional styringsgruppe som er det ansvarlige organet for driften av nasjonale medisinske kvalitetsregistre, på vegne av Helse- og Omsorgsdepartementet.

Inkludert i beslutten om å slå sammen registrene var også at det nye registeret, NNR, skulle inkludere pasienter med nyresvikt i stadiene før RRT (i.e. CKD4 og CKD5). Formålet med registeret er dermed å gi nasjonal oversikt over behandling av pasienter med *alvorlig nyresykdom* (og øycelleerstattende behandling) og å være et hjelpemiddel i:

- planlegging og oppfølging av helsetjenester
- forskning
- kvalitetssikring og kvalitetsutvikling
- utredning, diagnose og behandling av disse pasientene.

Registeret styres av et Fagråd på 7 personer som er sammensatt etter følgende mal:

Representanter for de ulike HR:

- Bård Waldum-Grevbo (HSØ)
- Bjørn Egil Vikse(HV)
- Knut Aasarød (HMN)
- Bjørn Odvar Eriksen (HN)

Seksjon for dialyse og transplantasjon

- Anna Varberg Reisæter (Fagrådets leder)

Seksjon for nyrebiopsi

• Sabine Leh
Pasientforeningen LNT

- Odd Bjørnstad

Daglig leder NNR og Seksjon for dialyse og transplantasjon

- Anders Åsberg

Daglig leder seksjon for nyrebiopsi

- Rannveig Skrunes

NNR er i full drift og jobber etter beste evne å oppfylle de nye kravene som følger av det å være et nasjonalt medisinsk kvalitetsregister. Vi håper at nefrologene rundt om i Norge ikke

opplever alt for store forandringer, i hvert fall ikke til det verre! Oppsummert så innebærer de nye kravene på registeret imidlertid en del forandringer:

- Fagrådet har sett over registeret meldeskjemaer, både melding om nye pasienter og årsmeldingene. Noen variabler er blitt borte, noen er kommet til og noen er litt forandret. Når det gjelder kalsium for eksempel ønsker vi i fremtiden å få rapportert ionisert kalsium.
NY-melding skjemaene: Skjemaer skal sendes inn hver gang pasientene tar en biopsi av native nyrer, kommer i CKD5, starter dialyse (hvis dette skjer før Tx).
Årsskjemaer: Skal leveres på alle registrerte i CKD5, Dialyse og med fungerende transplantat. Utvalgte grupper av biopsipasienter skal også følges, i første omgang ANCA og IgA nefritt.
- CKD5 pasienter skal meldes inn i registeret. I løpet av 2016 fikk vi melding om ca. 250 CKD5 pasienter, av totalt ca. 600. Som informert om tidligere ser vi på 2016 som et innkjøringsår men i 2017 ønsker vi full drift også på CKD5. Meld i første omgang inn alle nye som kommer i CKD5 (eGFR < 15 mL/min/1.73m² i mer enn 2 mnd.) men vi ønsker også alle prevalente CKD5 pasienter meldt, uansett når de kom i CKD5.
- Det er samme samtykke for alle pasienter i registeret nå. Hvis det nye samtykket (fra januar 2016) er signert, for eksempel i forbindelse med biopsi eller start CKD5, så trenger vi ikke nytt samtykke når pasientene starter dialyse eller blir transplantert.
- Innrapporteringsløsningen er som før (dvs. på papir) men vi jobber med å utvikle datasystemet til å også kunne ta imot onlineregistreringer i fremtiden. Vi har allerede mulighet for å ta imot Excelark med årsdata fra de som kan ekstrahere ut slike

sammenstillinger fra sine lokale systemer.

De nasjonale kvalitetsregistrene i Norge skal være *et verktøy for å evaluere kvalitet, benyttes i kvalitetsforbedringsarbeid og virksomhetsstyring*. I den konteksten kan kravene fra våre oppdragsgivere kort oppsummeres ut fra den nasjonale strategien for perioden 2016-2020:

- Høy datakvalitet
- Høy dekningsgrad
- Økt bruk av data
- Utarbeide kvalitetsindikatorer
- Økt pasient- og brukermedvirkning
- Økt bruk av dataene i kvalitetsregistrene i forskning

Når det gjelder **høy datakvalitet** så tror vi at vi ligger godt an. Vi har imidlertid satt i gang en studie for å se på datakvaliteten i NNR der vi skal sammenligne hvilke legemidler pasienten hentet ut på apotek (data fra Reseptregisteret) med data om hvilke legemidler pasientene bruker som er rapportert inn til NNR i perioden 2004-2014. Resultater vil bli presentert i løpet av året.

Høy dekningsgrad har vi for dialysepasienter og transplanterte, over 99%! Dekningsgraden for biopsipasienter er god (70-90%) men fortsatt for lav for CKD5 pasienter (ca. 40%). I 2017 må vi derfor sammen har fokus på å melde inn alle CKD5 pasientene til NNR. Det sentrale målet er at alle kvalitetsregistrene skal ha en dekningsgrad > 80% før utgangen av 2020.

Data fra NNR brukes i mange analyser og prosjekter men det er selvfølgelig rom for **økt**

bruk av data! NNR står til deres rådighet hvis det er noe dere ønsker data på. Ta kontakt!

For at NNR skal kunne brukes til kvalitetsforbedrende tiltak så må vi kunne rapportere data på relevante **kvalitetsindikatorer** som er målbare og kan

vise trender over tid. Vi har derfor utarbeidet en liste med kvalitetsindikatorer, for de ulike pasientkategoriene i registeret, som vi vil fokusere på i forhold til årsrapportene fremover. Presentasjonen av denne type data kommer til stor del å sammenligne regioner og sentere. Kom gjerne med kommentarer til denne listen!

Pasientgruppe	Kvalitetsmål	Måltall	Hva måler det?
Biopsi	Andel med alvorlige komplikasjoner i forbindelse med biopsitaking (definert som blodtransfusjon eller intervensjon)	<2%	Måler sikkerhet ved biopsitaking
	Andel biopsier med ≥ 10 glomeruli	90%	Måler kvalitet på selve biopsitakingen
	Andel biopsier endeligbesvart fra patologiavdelingene innen 1 mnd	80%	Måler rutiner og struktur i utredningsapparatet
	Andel primære biopsier med moderate til uttalte kroniske forandringer i biopsien	<30%	Mål på om pasientene utredes tidlig nok i forløpet av sin nyresykdom
CKD5	Andel med blodtrykk under 140/90	75 %	Mål på om guidelines og anbefalinger følges
	Andel med fosfat < 1,5	75 %	Mål på om guidelines og anbefalinger følges
	Andel med bikarbonat > 20	75 %	Mål på om guidelines og anbefalinger følges
	Andel med Hgb > 10 (10-12 hvis ESA)	75 %	Mål på om guidelines og anbefalinger følges
	Gjennomført "Nyreskole" ved start i CKD5 (hvis kjent av nefrolog > 4 mnd.)	75 %	Fange opp at behandlingen for hver enkelt pasient tilpasse den enkelte pasient og er planlagt i god tid.
Dialyse (felles)	Andel kjent >4 mnd før dialyseoppstart	75 %	Fanges pasientene opp av avdelingen? Henvisningspraksis, ressurser og opplæring av primærhelsetjeneste og kollegaer
	Andel i hjemmedialyse (hjemmeHD + PD)	30%	Mål på om individualisert behandling etterstrebes i stort nok omfang
Hemodialyse	Andel med ukentlig Kt/V >2,3 (inkludert restfunksjon)	80 %	Mål på bevissthet og kvalitet av dialysebehandlingen
	Andel pasienter, kjent > 4 mndr, som starter HD på fistel	75 %	Er det en plan for når og hvordan pasientene skal starte? Interne prosedyrer for å planlegge

			dialyseoppstart
	Andel med predialytisk fosfat < 1,78	75 %	Mål på fokus og behandling av metabolske forstyrrelser og komplikasjoner
Peritonealdialyse	Andel med ukentlig Kt/V >1,7 (inkludert restfunksjon)	80 %?	Mål på bevissthet og kvalitet av dialysebehandlingen
	Antall infeksjoner (exit-site og peritonitter) per år	≤ 0.5/år	Mål på at behandlingen blir utført på tilfredsstillende måte
Transplantasjon	Andel med blodtrykk under 130/80 mmHg	80%	Mål på om guidelines og anbefalinger følges
	Andel som bruker statin	80%	Mål på om guidelines og anbefalinger følges
	Andel med ≥ 4 kontroller hos nefrolog (rundt formulert) per år	80%	Mål på om pasientene blir tatt hånd om på en god nok måte
	Antall aktivt på Tx-venteliste med dialysetid > 2 år (unntatt PRA>60%)	< 10%	Mål på om behandlingstilbudet er godt nok
	1 års biopsipåvist akutt reaksjon (BPAR) frekvens	< 20%	Overordnende mål på om behandlingen er godt nok tilpasset pasientene
	Graftoverlevelse		Sammenligner overordnede kvalitet på behandlingen i forhold til land som er naturlig å sammenligne med (Norden)

I fagrådet er **pasient- og brukermedvirkning** tatt vare på ved at LNT er representert ved Odd Bjørnstad og at alle helseregioner er representert i Fagrådet.

Data fra NNR brukes i mange ulike forskningsprosjekter men det er rom for flere prosjekter. Ta kontakt hvis dere ønsker data så skal vi hjelpe er med søknader og å hente ut relevante data så at vi kan **øke bruken av dataene i NNR til forskning.**

Anders Åsberg

Anna Varberg Reisæter

Daglig leder NNR

Faglig leder NNR

anders.asberg@ous-hf.no

areisate@ous-hf.no

ÅRSRAPPORT FOR 2016



Navn på forskningsgruppe: Transplantasjonsmedisinsk forskningsgruppe

Avdeling: Avdeling for transplantasjonsmedisin

Group name: Research group for transplantation medicine

Department: Department for Transplantation Medicine

Kontaktinformasjon

Gruppeleder: Professor, overlege Anders Hartmann

Lokalisering: Nyreseksjonen, avd. for transplantasjonsmedisin, OUS, Rikshospitalet.

Beskrivelse av forskningsprofil: Kliniske studier av komplikasjoner og resultater etter nyretransplantasjon. Dette inkluderer epidemiologiske studier, randomiserte intervensjonsstudier og studier av mekanismene og patogenesen vedrørende komplikasjonene. Studiene inkluderer også immunterapi, farmakokinetikk og farmakokinetisk modellering. Vi appliserer fysiologiske og metabolske undersøkelser på alle pasienter som aksepterer dette.

Short description of research profile (in English):

Clinical studies on outcomes and complications after kidney transplantation including epidemiological studies, RCT's and explanatory studies of mechanisms and pathogenesis. The studies include immunotherapy and pharmacokinetics and pharmacotherapeutic modelling.

--

Langsiktige mål for gruppen:

Opprette en bred biobank for alle våre pasienter

Flere post-doc stipendiater

Oppnå status som senter of excellence med samarbeidspartnere

Long term objectives for the group:

Establish a more comprehensive modern biobank for all kidney transplant patients arriving at our center for transplantation

More postdoc positions

Achieve status as Center of Excellence together with partners

Medlemsoversikt

Hovedmedlemmer

NAVN	STILLING/TITTEL/ROLL	TILHØRIGHET	E-POST
Anders Hartmann	Professor II/ Overlege	OUS og UiO	ahartman@ous-hf.no
Anna Varberg Reisæter	Seksjonsoverlege	OUS	areisate@ous-hf.no
Anders Åsberg	Laboratoriesjef, prof II	OUS og UiO	anders.asberg@farmasi.uio.no
Trond Jenssen	Overlege, prof II	OUS og UiT	
Hallvard Holdaas	Overlege	OUS	
Kåre Birkeland	Prof I	OUS/UiO	
Karsten Midtvedt	Overlege	OUS	
Christina Dørje	Overlege	OUS	
Jørn Petter Lindahl	PhD stip	OUS/UiO	
Dag Olav Dahle	Post.PhD/LIS	OUS	
Geir Mjøen	Post.PhD/LIS	OUS	
Ivar Anders Eide	Post PhD/LIS	OUS	
Hege Pihlstrøm	Post PhD/LIS	OUS	
Espen Nordheim	Amanuensis	UiO	

Thea Anine Strøm Halden	Post-doc	OUS	
Elisabeth Størset	PhD stip	OUS/UiO	
Marthe Theie Gustavsen	PhD stip	OUS/UiO	
Knut Smerud	PhD	Smerud/UiO	
Marit Elizabeth v During	Stud.med	UiO	
Sebastian Muller	Sykepleier/labansatt	OUS	
Helga Grimstad Sørhøy	Ledende sykepleier lab	OUS	hsorhoy@ous-hf.no
Hanne Søvde Ravnskog	Biongeniør lab	OUS	

Assosierte medlemmer

	STILLING/TITTEL/ROLLE	TILHØRIGHET	E-POST
Kathe Meyer	PhD stipendiat	OUS/UiO	
Fanny Bruserud	Transplantasjonskoordin.	OUS	
Finn Reinholt	Prof.emeritus I	UiO	
Kristian Heldal	Overlege dr.med	Telemark syk/UiO	
Erik Heyerdahl Strøm	Overlege	OUS	
Hanne Scholz	Labsjef ex vivo lab	OUS	
Trine Reine	Post-doc (ernæring)	OUS, UiO	
Svein Kolset	Professor (ernæring)	OUS,UiO	
Ida Robertsen	Postdoc stipendiat	UiO	

Viktige milepæler i forskningen i 2016:

- **Ikke milepeler hvert år, passerte nesten 50 publikasjoner!**

Pågående prosjekter:

Trond Jenssen	Diabetes og nyretransplantasjon
Trond Jenssen	Omega 3 fettsyer og nyretx
Trond Jenssen	Nyre-/ pankrestransplantasjon
Hallvard Holdaas	Paricalcitol etter nyretranspl
Anna V Reisæter	Rejeksjon etter nyretranspl

Anders Hartmann	Osteoporose etter nyretranspl
Anders Hartmann	Visceralt fett og diabetes v. tx
Karsten Midtvedt	Question 65
Karsten Midtvedt	Individualisering av immunsupp.
Anders Åsberg	Biomarkers for outcome after Tx
Anders Åsberg	Adherence to immunosuppressive drugs
Gruppens viktigste samarbeidspartnere (internt, nasjonalt, internasjonalt):	

Avlagte doktorgrader 2016: 4

- Christina Dørje, Ivar Anders Eide, Hege Pihlstrøm, Thea Anine Strøm Halden

Eksterne finansieringskilder 2016:

- Helse sør/øst , Diabetesforsk

Søknadsaktivitet 2016:

- Helse sør/øst- innvilget 2 PhD

Priser / utmerkelser 2016:

- 0

Innovasjoner / innovasjonsprosjekter 2016:

- 0

Forskerlinjeprojekter / studentarbeider / masteroppgaver 2016:

- Marit Elizabeth von During godkjent avhandling

Populærvitenskapelige bidrag 2016 (kronikker, avisinnlegg, foredrag, etc.):

- 0

utvalgte publikasjoner (gruppens 5 viktigste publikasjoner fra de siste årene):

Se liste, 49 publikasjoner i 2016. Vanskelig å plukke ut 5-det må andre gjøre. Hadde 1 av 3 beste kliniske publikasjon v. klin med Geir Mjøen i april 2014

Publikasjoner 2016 (fullstendig liste over publikasjoner for 2016):

1. Dahle DO, Åsberg A, Hartmann A, Holdaas H, Bachtler M, Jenssen TG, Dionisi M, Pasch A. Serum calcification propensity is a strong and independent determinant of cardiac and all-cause mortality in kidney transplant recipients. *Am J Transplant* 2016; 16(1): 204-212.
2. Egli A, Lisboa LF, O'Shea D, Åsberg A, Mueller T, Emery V, Kumar D, Humar A. Complexity of host microRNA response to Cytomegalovirus reactivation after organ transplantation. *Am J Transplant* 2016; 16(2): 650-660.
3. Åsberg A, Humar A, Rollag H, Jardine AG, Kumar D, Aukrust P, Ueland T, Bignamini AA, Hartmann A. Lessons learned from a randomized study of oral valganciclovir versus parenteral ganciclovir treatment of CMV-disease in solid organ transplant patients - The VICTOR trial. *Clin Inf Dis* 2016; 62(9): 1154-1160.
4. Jørgensen, HS, Eide IA, Hartmann A, Åsberg A, Christensen JH, Schmidt EB, Godang K, Bollerslev J, Svensson M. Plasma n-3 polyunsaturated fatty acids and bone mineral density in renal transplant recipients. *J Renal Nutrition* 2016; 26(3): 196-203.
5. Eide IA, Halden TAS, Hartmann A, Åsberg A, Dahle DO, Reisæter AV, Jenssen TG. Mortality risk in posttransplantation diabetes mellitus based on glucose and HbA1c diagnostic criteria. *Transpl Int* 2016; 29(5): 568-578.
6. Halden TAS, Egeland EJ, Åsberg A, Hartmann A, Midtvedt K, Khiabani HZ, Holst JJ, Knop FK, Hornum M, Feldt-Rasmussen B, Jenssen T. GLP-1 restores altered insulin and glucagon secretion in post-transplantation diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2016; 39(4): 617-24.
7. Eide IA, Dahle DO, Svensson M, Hartmann A, Bjerve KS, Christensen JH, Schmidt EB, Lauritsen ME, Lund K, Åsberg A, Jenssen T. Plasma levels of marine n-3 fatty acids and cardiovascular risk markers in renal transplant recipients. *Eur J Clin Nutr* 2016; 70(7): 824-830.
8. Størset E, von Düring ME, Godang K, Bergan S, Midtvedt K, Åsberg A. Prediction of fat-free mass in kidney transplant recipients. *The Drug Monit* 2016; 38(4): 439-446.
9. Størset E, Åsberg A, Hartmann A, Reisæter AV, Holdaas H, Skauby M, Bergan S, Midtvedt K. Low-target tacrolimus in de novo standard risk renal transplant recipients - a single-center experience. *Nephrology* 2016; 21(10): 821-827.
10. Smedbråten J, Mjøen G, Hartmann A, Åsberg A, Rollag H, Mollnes TE, Sandvik L, Fagerland MW, Thiel S, Sagedal S. Low level of MAp44, an inhibitor of the lectin complement pathway, and long-term graft and patient survival; a cohort study of 382 kidney recipients. *BMC Nephrology* 2016; 17(1): 148.

11. Nordheim E, Dahle DO, Syse IM, Åsberg A, Reisæther AV, Hartmann A. Resolution of calciphylaxis after urgent kidney transplantation in three patients with end-stage kidney failure. *Transplantation Direct* 2016; 2:e113.
12. Koopman JJE, Kramer A, van Heemst D, Åsberg A, Beuscart JB, Buturović-Ponikvar J, Collart F, Couchoud CG, Finne P, Heaf JG, Massy ZA, De Meester JM, Pálsson R, Steenkamp R, Traynor JP, Jager KJ, Putter H. Measuring senescence rates of patients with end-stage renal disease while accounting for population heterogeneity: an analysis of data from the ERA-EDTA Registry. *Annals of Epidemiology* 2016; 26(11): 773-779.
13. Dörje C, Reisæter AV, Dahle DO, Mjøen G, Midtvedt K, Holdaas H, Johnsen LF, Syversveen T, Hartmann A, Jenssen TG, Scott H, Reinholt FP. Total inflammation in early protocol kidney graft biopsies does not predict progression of fibrosis at one year post-transplant. *Clinical Transplantation* 2016; 30(7): 802-809
14. Eide IA, Jenssen TG, Hartmann A, Diep LM, Dahle DO, Reisæter AV, Bjerve KS, Schmidt EB, Christensen JH, Svensson MHS. Plasma levels of marine n-3 polyunsaturated fatty acids and renal allograft survival. *Nephrology, Dialysis and Transplantation* 2016; 31(1): 160-167
15. Lindahl JP, Hartmann A, Aakhus S, Endresen K, Midtvedt K, Holdaas H, Leivestad T, Horneland R, Øyen O, Jenssen TG. Long-term cardiovascular outcomes in type 1 diabetic patients after simultaneous pancreas and kidney transplantation compared with living donor kidney transplantation. *Diabetologia* 2016; 59(4): 844-852
16. Lønning K, Midtvedt K, Leivestad T, Reisæter AV, Line PD, Hartmann A, Heldal K. Are Octogenarians with End-Stage Renal Disease Candidates for Renal Transplantation? *Transplantation* 2016; 100(12): 2705-2709
17. Meyer KB, Wahl AK, Bjørk IT, Wisløff T, Hartmann A, Andersen MH. Long-term, self-reported health outcomes in kidney donors. *BMC Nephrology* 2016; 17(8)
18. von der Lippe N, Waldum-Grevbo B, Varberg Reisæter A, Os I. Is HRQOL in dialysis associated with patient survival or graft function after kidney transplantation? *BMC Nephrol.* 2016; 17: 94.
19. Skrunes R, Svarstad E, Reisæter AV, Marti HP, Vikse BE. End Stage Renal Disease Predicts Increased Risk of Death in First Degree Relatives in the Norwegian Population. *PLoS One.* 2016; 11(11): e0165026
20. Mjøen G, Reisaeter AV, Dahle DO. HLA Mismatch and Allograft Survival. *Transplantation.* 2016; 100(9): e52
21. Majak GB, Sandven I, Lorentzen B, Vangen S, Reisaeter AV, Henriksen T, Michelsen TM. Pregnancy outcomes following maternal kidney transplantation: a national cohort study. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2016; 95(10): 1153-61
22. Ruggajo P, Skrunes R, Svarstad E, Skjærven R, Reisæther AV, Vikse BE. Familial Factors, Low Birth Weight, and Development of ESRD: A Nationwide Registry Study. *Am J Kidney Dis.* 2016; 67(4): 601-8.
23. Ruggajo P, Svarstad E, Leh S, Marti HP, Reisæther AV, Vikse BE. Low Birth Weight and Risk of Progression to End Stage Renal Disease in IgA Nephropathy — A Retrospective Registry-Based Cohort Study. *PLoS One.* 2016; 11(4): e0153819
24. Schei J, Stefansson VT, Mathisen UD, Eriksen BO, Solbu MD, Jenssen TG, Melsom T. Residual Associations of Inflammatory Markers with eGFR after Accounting for Measured GFR in a Community-Based Cohort without CKD. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2016; 11(2): 280-6.

25. Pippias M, Stel VS, Aresté-Fosalba N, Couchoud C, Fernandez-Fresnedo G, Finne P, Heaf JG, Hoitsma A, De Meester J, Pálsson R, Ravani P, Segelmark M, Traynor JP, Reisæter AV, Caskey FJ, Jager KJ. Long-term Kidney Transplant Outcomes in Primary Glomerulonephritis: Analysis From the ERA-EDTA Registry. *Transplantation*. 2016; 100(9): 1955-62
26. Holdaas H, De Simone P, Zückermann A. Everolimus and Malignancy after Solid Organ Transplantation: A Clinical Update. *J Transplant*. 2016:4369574.
27. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration., Herrington WG, Emberson J, Mihaylova B, Blackwell L, Reith C, Solbu MD, Mark PB, Fellström B, Jardine AG, Wanner C, Holdaas H, Fulcher J, Haynes R, Landray MJ, Keech A, Simes J, Collins R, Baigent C. Impact of renal function on the effects of LDL cholesterol lowering with statin-based regimens: a meta-analysis of individual participant data from 28 randomised trials. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2016; 4(10): 829-39
28. Mjøen G, Holdaas H. Kidney-Failure Risk Projection for the Living Kidney-Donor Candidate. *N Engl J Med*. 2016; 374(21): 2094.
29. Staplin N, Haynes R, Herrington WG, Reith C, Cass A, Fellström B, Jiang L, Kasiske BL, Krane V, Levin A, Walker R, Wanner C, Wheeler DC, Landray MJ, Baigent C, Emberson J; SHARP Collaborative Group. Smoking and Adverse Outcomes in Patients With CKD: The Study of Heart and Renal Protection (SHARP). *Am J Kidney Dis*. 2016; 68(3): 371-80
30. Mihaylova B, Schlackow I, Herrington W, Lozano-Kühne J, Kent S, Emberson J, Reith C, Haynes R, Cass A, Craig J, Gray A, Collins R, Landray MJ, Baigent C; SHARP Collaborative Group. Cost-effectiveness of Simvastatin plus Ezetimibe for Cardiovascular Prevention in CKD: Results of the Study of Heart and Renal Protection (SHARP). *Am J Kidney Dis*. 2016; 67(4): 576-84
31. Mjøen G, Holdaas H. Regarding long-term outcome after kidney donation. *Transpl Int*. 2016; 29(3): 381
32. Stefansson VT, Schei J, Jenssen TG, Melsom T, Eriksen BO. Central obesity associates with renal hyperfiltration in the non-diabetic general population: a cross-sectional study. *BMC Nephrol*. 2016; 17(1): 172.
33. Solbu MD, Norvik JV, Storhaug HM, Eriksen BO, Melsom T, Eggen AE, Zykova SN, Kronborg JB, Jenssen TG. The Association Between Adiponectin, Serum Uric Acid and Urinary Markers of Renal Damage in the General Population: Cross-Sectional Data from the Tromsø Study. *Kidney Blood Press Res*. 2016; 41(5): 623-634.
34. Reine TM, Jenssen TG, Kolset SO. Glucosamine exposure reduces proteoglycan synthesis in primary human endothelial cells in vitro. *Food Nutr Res*. 2016; 60: 32615
35. Mirowska AK, Gjessing PF, Solbu MD, Fuskevåg OM, Jenssen TG, Steigen TK. Renal Denervation for Resistant Hypertension Fails to Improve Insulin Resistance as Assessed by Hyperinsulinemic-Euglycemic Step Clamp. *Diabetes*. 2016; 65(8): 2164-8
36. Eriksen BO, Stefansson VT, Jenssen TG, Mathisen UD, Schei J, Solbu MD, Wilsgaard T, Melsom T. Elevated blood pressure is not associated with accelerated glomerular filtration rate decline in the general nondiabetic middle-aged population. *Kidney Int*. 2016; 90(2): 404-10
37. Norvik JV, Storhaug HM, Ytrehus K, Jenssen TG, Zykova SN, Eriksen BO, Solbu MD. Overweight modifies the longitudinal association between uric acid and some components of the metabolic syndrome: The Tromsø Study. *BMC Cardiovasc Disord*. 2016; 16: 85
38. Gagnum V, Stene LC, Jenssen TG, Berteussen LM, Sandvik L, Joner G, Njølstad PR, Skrivarhaug T. Causes of death in childhood-onset Type 1 diabetes: long-term follow-up. *Diabet Med*. 2017; 34(1): 56-63

39. Melsom T, Schei J, Stefansson VT, Solbu MD, Jenssen TG, Mathisen UD, Wilsgaard T, Eriksen BO. Prediabetes and Risk of Glomerular Hyperfiltration and Albuminuria in the General Nondiabetic Population: A Prospective Cohort Study. *Am J Kidney Dis.* 2016; 67(6): 841-50
40. Residual Associations of Inflammatory Markers with eGFR after Accounting for Measured GFR in a Community-Based Cohort without CKD. Schei J, Stefansson VT, Mathisen UD, Eriksen BO, Solbu MD, Jenssen TG, Melsom T. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2016; 11(2): 280-6
41. Melsom T, Stefansson V, Schei J, Solbu M, Jenssen T, Wilsgaard T, Eriksen BO. Association of Increasing GFR with Change in Albuminuria in the General Population. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2016; 11(12): 2186-2194
42. Solbu MD, Toft I, Løchen ML, Mathiesen EB, Eriksen BO, Melsom T, Njølstad I, Wilsgaard T, Jenssen TG. N-Acetyl- β -D-Glucosaminidase Does Not Enhance Prediction of Cardiovascular or All-Cause Mortality by Albuminuria in a Low-Risk Population. *J Am Soc Nephrol.* 2016; 27(2): 533-42
43. Kramer A, Pippias M, Stel VS, Bonthuis M, Abad Diez JM, Afentakis N, de la Torre RA, Ambuhl P, Bikbov B, Caamaño EB, Bubic I, Buturovic-Ponikvar J, Caskey FJ, de la Nuez PC, Cerneviskis H, Collart F, Farnés JC, Bazaga MAG, De Meester J, Alamar MF, Finne P, Garneata L, Golan E, Heaf JG, Hemmeler M, Ioannou K, Kantaria N, Kolesnyk M, Kramar R, Lassalle M, Lezaic V, Lopot F, Macário F, Magaz A, Martín-Escobar E, Metcalfe W, Ots-Rosenberg M, Palsson R, Celestino CP, Resić H, Rutkowski B, de Pablos CS, Spustová V, Stendahl M, Strakosha A, Süleymanlar G, Guinea MT, Reisæter AV, Vazelov E, Ziginiskiene E, Massy ZA, Wanner C, Jager KJ, and Noordzij M. Renal replacement therapy in Europe: a summary of the 2013 ERA-EDTA Registry Annual Report with a focus on diabetes mellitus. *Clinical Kidney Journal* 2016: 1-13.
44. Mekahli D, van Stralen KJ, Bonthuis M, Jager KJ, Balat A, Benetti E, Godefroid N, Edvardsson VO, Heaf JG, Jankauskiene A, Kerecuk L, Marinova S, Puteo F, Seeman T, Zurowska A, Pirenne J, Schaefer F, Groothoff JW, ESPN/ERA-EDTA. Kidney Versus Combined Kidney and Liver Transplantation in Young People With Autosomal Recessive Polycystic Kidney Disease: Data From the European Society for Pediatric Nephrology/European Renal Association-European Dialysis and Transplant (ESPN/ERA-EDTA) Registry. *Am J Kidney Dis.* 2016; 68(5): 782-788
45. Hogan J, Couchoud C, Bonthuis M, Groothoff JW, Jager KJ, Schaefer F, Van Stralen KJ, ESPN/ERA-EDTA Registry. Gender Disparities in Access to Pediatric Renal Transplantation in Europe: Data From the ESPN/ERA-EDTA Registry. *Am J Transplant.* 2016; 16(7): 2097-105
46. Tjaden LA, Noordzij M, van Stralen KJ, Kuehni CE, Raes A, Cornelissen EA, O'Brien C, Papachristou F, Schaefer F, Groothoff JW, Jager KJ; ESPN/ERA-EDTA Registry Study Group. Racial Disparities in Access to and Outcomes of Kidney Transplantation in Children, Adolescents, and Young Adults: Results From the ESPN/ERA-EDTA (European Society of Pediatric Nephrology/European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association) Registry. *Am J Kidney Dis.* 2016; 67(2): 293-301
47. Krischock LA, van Stralen KJ, Verrina E, Tizard EJ, Bonthuis M, Reusz G, Hussain FK, Jankauskiene A, Novljan G, Spasojević-Dimitrijeva B, Podracka L, Zaller V, Jager KJ, Schaefer F; ESPN/ERA-EDTA Registry. Anemia in children following renal transplantation-results from the ESPN/ERA-EDTA Registry. *Pediatr Nephrol.* 2016; 31(2): 325-33
48. Pippias M, Jager KJ, Kramer A, Leivestad T, Sánchez MB, Caskey FJ, Collart F, Couchoud C, Dekker FW, Finne P, Fouque D, Heaf JG, Hemmeler MH, Kramar R, De Meester J, Noordzij M, Palsson R, Pascual J, Zurriaga O, Wanner C, Stel VS. The changing trends and outcomes in renal replacement therapy: data from the ERA-EDTA Registry. *Nephrol Dial Transplant.* 2016; 31(5): 831-41

49. Lofaro D, Jager KJ, Abu-Hanna A, Groothoff JW, Arikoski P, Hoecker B, Roussey-Kesler G, Spasojević B, Verrina E, Schaefer F, van Stralen KJ; ESPN/ERA-EDTA Registry. Identification of subgroups by risk of graft failure after paediatric renal transplantation: application of survival tree models on the ESPN/ERA-EDTA Registry. *Nephrol Dial Transplant*. 2016; 31(2): 317-24