

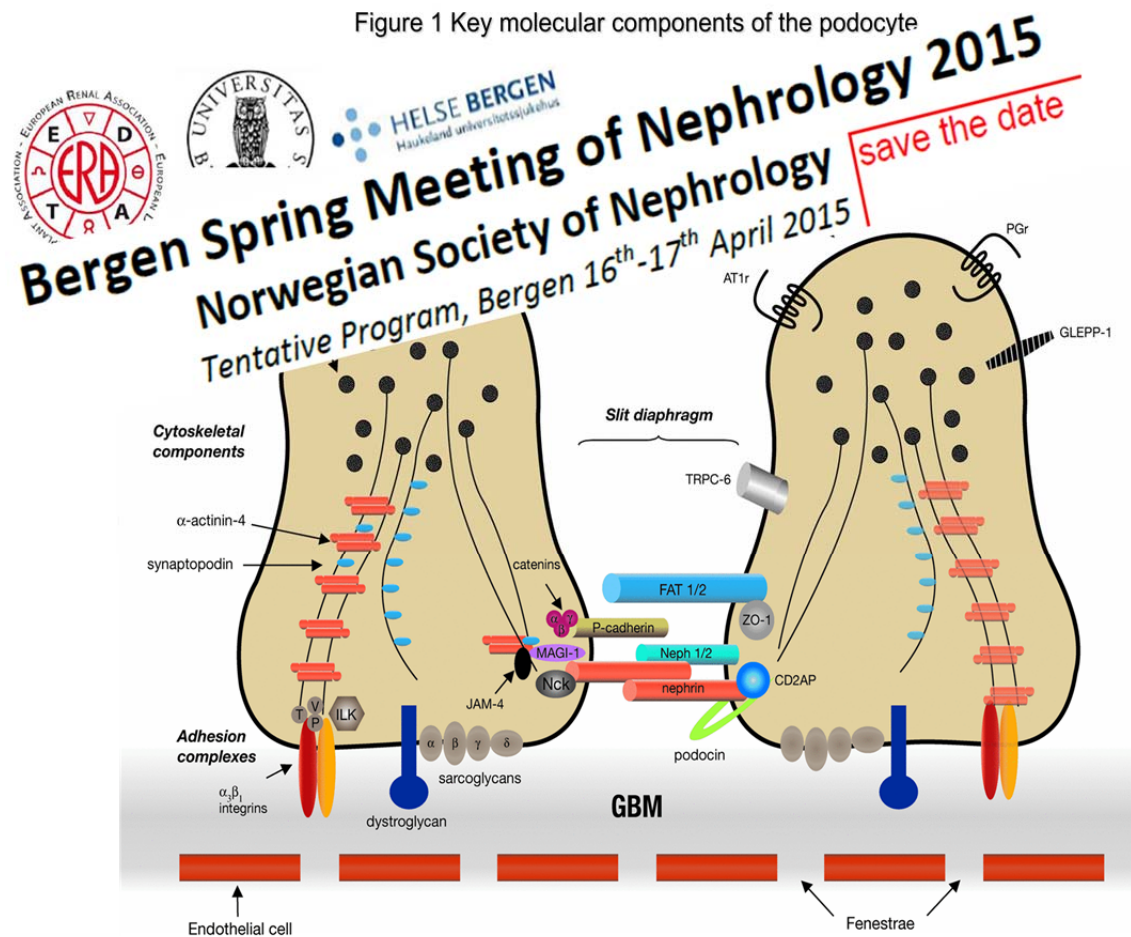
Nefrologisk Forum

Årgang 20, nr 2

Oktober 2014

Haukeland Universitetssykehus

Figure 1 Key molecular components of the podocyte



Clinical Science (2007) 112, 325-335 - Jean-Louis R. Michaud and Chris R. J. Kennedy



www.clinsci.org

Innhold

Redaktørens spalte	3
Formannsnytt	4
Forskningsprosjektet «Long-term prognosis in IgA nephropathy» Thomas Knoop.....	5
Nyresvikt hos en mann i legemiddelasistert rehabilitering (LAR), en kasuistikk Izeta Mujic og Sabine Leh.....	7
Contraststudien: en oppdatering Ingegerd Sekse.....	8
Arvelige nyresykdommer i Norge Rannveig Skrunes.....	10
Intermediær avdeling ved Medisinsk avdeling, Haukeland Universitetssykehus Lasse Urheim.....	13
Analyse av proteinsammensetningen i glomeruli avdekker tap av proteiner i filtrasjonsbarrieren ved hypertensive nyreskade Bjørn Egil Vikse og Kenneth Finne.....	14
Tolkning av hjertemarkører hos akutt innlagte pasienter med redusert nyrefunksjon Kristin Moberg Aakre.....	17
Korrelasjon mellom transkriptom sekvenseringsdata fra formalinfikserte og parafininnstøpte nyrebiopsier og RNAlater® fikserte nyrebiopsier Øystein Solberg Eikrem, Trude Skogstrand, Sabine Leh, Christian Beisland og Hans-Peter Marti.....	22
En kunnskaps- og dannelsesreise i nefrologi. Kurs for skandinaviske nefrologer ved Mayo Clinic 6-10. oktober 2014: Polycystisk nyresykdom, glomerulonefritt og vaskulitt Einar Svarstad og Rannveig Skrunes.....	23
Minneord om Ingrid Toft Maja-Lisa Løchen, Ingrid Os, Egil Hagen og Trond Jenssen.....	27
Minneord om Knut Paul Nordal Johan Inge Halse og Per Fauchald.....	28
Nok en pioner borte Lars Westlie.....	29
Utlysning av stipend fra LNT Marit Gonsholt.....	30

Redaktørens spalte

Velkommen til høstens utgave av Forum. Denne gangen er det Haukeland Universitetssykehus som har bidratt med innholdet. Innholdet gir en god oversikt over bredden i den nefrologiske aktiviteten ved Haukeland Universitetssykehus og Nyreforskningsgruppen ved Universitetet i Bergen.

Dette forumet inneholder mange interessante artikler som er meget aktuelle i den kliniske hverdagen. Vi kan blant annet lese om pågående studier vedrørende IgA nefropati, en interessant kasuisitikk og oppdatering vedrørende Contraststudien. Dr. Skrunes gir oss en god oversikt over arvelige nyresykdommer i Norge. Vi kan også lese om hvordan Haukeland Universitetssykehus har organisert avdelingen med en medisinsk intermediær avdeling og MIO/hjerteovervåkingen i tillegg til intensiv, og om nefrologens stilling ved disse sengepostene. Vi kan lese om proteomikk prosjektet, og forum inneholder også en artikkel om tolkningen av hjertemarkører hos akutt innlagte pasienter med redusert nyrefunksjon. Einar Svarstad og Rannveig Skrunes skriver om kurset de nylig var på ved Mayo Clinic.

I april mottok vi det triste budskapet at Ingrid Toft var gått bort. I den siste tiden av hennes yrkesliv jobbet hun noe i Arendal, og noe i Tromsø. Det var en stor glede, og meget lærerikt, å få jobbe sammen med henne i Arendal. Kolleger har skrevet en nekrolog som er gjengitt i Forum.

Knut Paul Nordal døde i sommer. Per Fauchald og Johan Ingen Halse skrev en nekrolog som stod i Aftenposten, og den er gjengitt her.

Lars Westlie har skrevet minneord om Karl D Nolph, en av initiativtagerne til utviklingen av CAPD.

Til slutt vil jeg minne om at det er Ullevål som har ansvaret for innholdet i neste utgave av forum. Jeg ønsker dere alle en god høst og vinter!

Arendal, oktober 2014

Elisabeth Hagelsteen Kvien

Redaksjonen er avsluttet 20/10-14

Redaktør: Elisabeth Hagelsteen Kvien, Sørlandet Sykehus
Arendal e-post: elisabeth.hagelsten.kvien@sshf.no |
redaksjonen: Egil Hagen, Lars Westlie og Bjørn Egil Vikse

Formannsnytt

Kjære medlemmer!

Jeg håper der har hatt en fin sommer og høst. Styret i NNF har hatt to møter siden forrige nummer av Nefrologisk Forum. Det første i forbindelse med Vår møte i juni og det andre i september. En sak som opptar styret sterkt er hvordan den nye spesialitetsstrukturen blir. Forslaget fra sentrale helsemyndigheter om ny spesialitetsstruktur er radikalt og styret er bekymret for konsekvensene. Blant annet er den totale tiden for utdanningen skjært ned med 1,5 år, dvs turnustiden inkluderes i spesialistutdanningen. I tillegg er det økt krav til veiledning uten at det er avklart hvem som skal utføre denne og hvilke konsekvenser det får for avdelingenes drift og økonomi. Med økt fravær til veiledning for LIS-legene må det nødvendigvis bli større arbeidspress på overlegene. Det overordnede målet synes å være en raskest og billigst mulig spesialistutdanning uten fokus på faglig kvalitet og god pasientbehandling. Forskning blir heller ikke prioritert. Innad i legeforeningen er det store motforestillinger mot denne reformen. Høringsuttalelser er avgitt av de fleste underforeninger i DNLF og kan leses på Foreningens nettsider. Det gjenstår å se i hvilken grad disse blir tatt hensyn til.

Vår møte var en faglig og sosial suksess med mange deltagere. Dessverre gikk møtet i motsetning til tidligere år med underskudd (ca 17.000 kr). Dette betyr at vi i år beklageligvis ikke har muligheten til å refundere utgifter til reise og opphold.

Jeg hadde 18-19/10 gleden av å delta på "National Societies meeting" i regi av ERA-EDTA. Møtet ble avholdt i Bari som ligger syd ved Adriaterhavskysten i Italia. Det var representanter fra 22 nasjoner tilstede, og jeg kom i kontakt med mange av dem, noe jeg opplevde som meget verdifullt. Det ble blant annet gjort rede for ERA-EDTAs kjernevirksomheter både faglig og politisk. Det ble snakket om videre og etterutdanning og om muligheten for å lage en felles Europeisk sertifisering av nyrespesialister. Dog er regler og praksis så forskjellig rundt omkring at dette neppe er realistisk i nær fremtid. Det deles også ut betydelige midler til forskning som det er mulig å søke. Neste møte blir i forbindelse med ERA-EDTA møte i London neste år.

Det arrangeres Nordiske Nyredager i Stavanger 26- 29. august. Planleggingen er godt i gang, og jeg ser frem til et flott møte og ber dere legge til rette for at flest mulig av oss kan delta. Jeg minner om **Nyreforeningens forskningsstipend for 2015** som skal dels ut på Årsmøte 27. november med søknadsfrist 14. november (se utlysning på www.nephro.no). I tillegg er det mulig å søke LNT om stipend, se utlysningstekst i dette nummer av Forum. Jeg håper å se flest mulig av dere på kvalitetsdagen og samarbeidsmøte 27. og 28. november i Oslo.

Arendal 24.10.2014

Egil Hagen

Leder NNF

Forskningsprosjektet

"Long-term prognosis in IgA nephropathy"

Thomas Knoop, lege og stipendiat, v/ nyreseksjonen Medisinsk avdeling HUS

Jeg er fra april 2014 PhD stipendiat (Helse Vest) og skal studere prognostiske aspekter ved IgA nefropati (IgAN) med utgangspunkt i nyrebiopsiregisteret. Hovedveileder er Rune Bjørneklett. Prosjektet innebærer tett samarbeid med nefrologiregisteret og vil i noen grad også involvere sykehus som diagnostiserer og behandler IgAN pasienter. Planlagte delarbeider er som følger:

Standardisert mortalitetsrate (SMR) ved IgAN. I dette delarbeidet studerte vi alders og kjønns standardisert mortalitetsrate i en kohorte av 633 norske IgAN pasienter.[1] Vi studerte SMR for hele kohorten i hele observasjonsperioden og gjorde subgruppe-analyser basert på pre-definert risikoprofil samt basert på sykdomsstadium (periode før terminal nyresvikt og etter oppstart av dialyse/transplantasjon). Vi fant at pasienter med god prognose (<5 % risiko for ESRD etter 10 år) også hadde en tilsvarende god prognose etter 20 år. Blant pasienter med moderat prognose (5-30 % risiko for ESRD etter 10 år) var det mange som utviklet ESRD etter >10 års oppfølging. Blant de med dårligst prognose, hadde de fleste utviklet ESRD etter <10 år. Risikoen for død, uansett årsak, økte med økende risiko for ESRD. Artikkelen ble publisert i AJKD i november 2013.[1]

Validering og modifisering av fransk prognostisk modell ved IgAN. En ny prognostisk modell ved IgAN (Absolute Renal Risk, ARR) ble nylig publisert[2] og denne har fått bred omtale, blant annet i UpToDate. Vi har med utgangspunkt i 1134 IgAN-pasienter fra nyrebiopsiregisteret validert denne modellen. I tillegg til en ren validering, har vi i vår modifiserte modell, sett at ved å inkludere

eGFR som prognostisk markør, forbedres modellen ytterligere. Artikkelen er ferdigskrevet og pt innsendt for vurdering mtp publikasjon.

Langtidsprognosen ved Hennoch Schönleins purpura (HSP) sammenligning mot risiko matchet primær IgAN. Bortsett fra i en nylig publisert artikkel fra Korea[3] er slik sammenligning ikke tidligere publisert, men likevel åpenbart nyttig. Våre analyser, der vi har brukt en case-control modell samt Cox regresjons statistikk, viser at nyreprognosen ved disse tilstandene er identisk etter korreksjon for risikoprofil på diagnosetidspunkt. Studien ble presentert som abstrakt/poster på ASN i Atlanta 2013 og artikkel er under skrivning.

Nyrefunksjon hos antatt benigne IgAN pasienter 15-25 år etter diagnose (197 pasienter). Vi vil i denne studien undersøke pasienter med antatt benign IgAN, dvs proteinuri <1gram/døgn og eGFR ≥60 ml/min/1.73m², diagnostisert for 15-25 år siden. Veldig få av disse har progrediert til ESRD og blitt registrert i nefrologiregisteret. Hvorvidt de har helt stabil nyrefunksjon eller progredierende nyreskade er imidlertid ukjent, likeså hvordan de behandles og følges opp. Jeg vil i denne studien innkalle deltagerne til en poliklinisk undersøkelse ved sykehus der de bor. Jeg har påbegynt undersøkelse av pasienter, foreløpig kun ved Haukeland.

Bruk av steroider hos IgA nefritt-pasienter som har progrediert til uremi (251 pasienter). Steroider har en noe dårlig dokumentert plass i behandlingen av utvalgte IgAN pasienter,

hovedsakelig de med proteinuri ≥ 1 gram/døgn tross behandling med ACE hemmer eller ARB og eGFR >45 ml/min/1.73m². [4, 5] I denne studien skal jeg kartlegge bruk av steroider pre-ESRD hos 251 IgAN pasienter som har

progresdiert til ESRD. Problemstillingene blir altså; steroider ved IgAN, ikke brukt eller ikke virksomme? Metode blir journalgjennomgang. REK krever skriftlig samtykke fra deltagerne, innsamling av disse pågår pt.

Referanser:

1. Knoop, T., et al., *Mortality in patients with IgA nephropathy*. Am J Kidney Dis, 2013. **62**(5): p. 883-90.
2. Berthoux, F., et al., *Predicting the risk for dialysis or death in IgA nephropathy*. J Am Soc Nephrol, 2011. **22**(4): p. 752-61.
3. Oh, H.J., et al., *Clinical outcomes, when matched at presentation, do not vary between adult-onset Henoch-Schonlein purpura nephritis and IgA nephropathy*. Kidney Int, 2012. **82**(12): p. 1304-12.
4. Appel, G.B. and M. Waldman, *The IgA nephropathy treatment dilemma*. Kidney Int, 2006. **69**(11): p. 1939-44.
5. Barratt, J. and J. Feehally, *Treatment of IgA nephropathy*. Kidney Int, 2006. **69**(11): p. 1934-8.

Nyresvikt hos en mann i legemiddelassistert rehabilitering (LAR), en kasuistikk

v/ Izeta Mujic og Sabine Leh

November 2012:

En 41 år gammel mann og mangeårig stoffmisbruker ble innlagt hos oss. Fra 2010 var han behandlet i LAR, med Metadon som substitusjonsbehandling. I 2012 tilkom vekttap fra 90 kg til 68 kg i løpet av 3-4 måneder, nedsatt appetitt, slapphet, nattesvette.

Lab.prøver ved innleggelse i november 2012: CRP 20, SR 113, ALP 225, ASAT 64, kreatinin 85, urinstix negativ. Blodkulturer, syfilisprøver, HIV, virusprøver, immunologiske prøver var negative.

Bildedagnostikk: CT hals/thorax/abdomen visste splenomegali og diffus forstørrede lymfeknuter.

Biopsier: biopsi fra lymfeknute i lysken og cristabiopsi.

Februar 2013:

Ny innleggelse i februar 2013 pga magesmerter, kvalme, ytterligere vekttap 6 kg. SR 60, CRP 35-4, kreatinin 88. Utredet med kolonoskopi og gastroskopi med biopsi.

August 2013:

Ny innleggelse august 2013 pga nyresvikt. Kreatinin 250-300, lett anemi, normalt blodtrykk. Ultralyd nyrer visste hyperekkoiske nyrer. Urinstix viste 4+Hb, 1 +protein, proteinkreatininratio 40 mg/mmol. Urinmikroskopi viste mange dysmorfe erythrocytter, noen kornede sylindre.

Biopsiene:

Nyrebiopsi ble tatt i august 2013 og viste

moderat tubulusatrofi med ansamlinger av makrofager mellom tubuli, makrofagene inneholdt mange små og store bobler i cytoplasma. Boblene er blålig i hematoxylin eosin farging, rødlig i kongorødt farging og svart i PASM farging. Det var også enkelte makrofager med bobler i glomerulær mesangium. De tidligere biopsiene fra beinmarg, lymfeknute, ventrikkel og kolon visste også ansamlinger av makrofager med bobler i cytoplasma.

Diagnosen:

Det histologiske bildet er typisk for polyvinylpyrrolidon (PVP)/povidon avleiringer. Vi konkluderte med at pasientens nyresvikt og andre symptomer skyldes PVP avleiringer.

PVP avleiringer er beskrevet i litteraturen etter injeksjon av medikamenter som inneholder PVP som hjelpestoff. Oral tilført PVP tas ikke opp av kroppen. Parenteralt tilført høymolekulært PVP kan ikke brytes ned og heller ikke skilles ut; PVP vil således hopes opp i kroppen.

Mange orale substitusjonsopioider i Norge inneholder PVP som hjelpestoff og Metadon Martindale mikstur inneholder forholdsvis store mengder per dosis. Intravenøs injeksjon av disse medikamenter forekommer til en viss grad blant ruspasienter. Ved Haukeland universitetssykehus er det påvist lignende sykdom hos flere ruspasienter som har injisert Metadon Martindale. PVP avleiringer er ikke tidligere beskrevet hos ruspasienter.

Materialet ved Haukeland universitetssykehus er nå under bearbeidelse, nyredata ble publisert (abstrakt/poster) ved EDTA i Amsterdam i mai i år med overlege Sabine Leh som førsteforfatter. Salget av Metadon Martindale mikstur ble stanset i april 2014.

Contraststudien: en oppdatering

v/ Ingegjerd Sekse

I Contraststudien har man sammenlignet hemodialyse (HD) og hemodiafiltrasjon (HDF) hos kroniske dialysepasienter med tanke på kardiovaskulær morbiditet og mortalitet. Hypotesen var at HDF fjerner avfallsprodukter, spesielt uremiske toksiner med medium og høy molekylvekt (f.eks beta-2-mikroglobulin) mer effektivt enn HD, og at dette kan ha en positiv effekt på kardiovaskulær mortalitet og død. Ved HDF fjernes avfallsprodukter både ved diffusjon og ved konvektiv transport, ved at pasienten får tilført store volumer med substitusjonsvæske, som blir fjernet igjen i dialysatoren.

Studiedesign:

Studien omfatter totalt 714 dialysepasienter fra 27 sykehus i Nederland, 1 sykehus i Canada og 1 sykehus i Norge - Haukeland Universitetssjukehus - vi deltok med 15 pasienter. Pasientene ble fulgt i minimum 3 år, etter å ha blitt randomisert til enten HD eller HDF. Studien startet i 2004 og ble avsluttet 31.12.2010. Det ble tatt blodprøver hver 3.måned som inkluderte inflammasjonsmarkører, endotelial dysfunksjon, oksidativt stress, livskvalitet, ekkokardiografi, carotis intima tykkelse, aorta pulsewave velocity (de 3 siste ikke hos våre pasienter), adverse events og dødsfall. HDF ble utført med post-dilusjon, og målkonveksjonsvolum var 6 liter/time.

Resultater:

Etter avslutning av studien (mean follow-up 3.03 år), var det ingen forskjell i dødelighet

mellom de to gruppene. Insidens av fatale og nonfatale kardiovaskulære hendelser var heller ikke forskjellig. Gjennomsnittlig konveksjonsvolum var 19.1 ± 3 liter pr. behandling.

I en sekundæranalyse, der man delte pasientene som fikk HDF inn i 3 grupper etter hvor stort konveksjonsvolum de hadde: <18.17 liter, 18.18 liter-21.95 liter og > 21.95 liter, så man en signifikant lavere dødelighet hos pasienter med de høyeste konveksjonsvolumene (21.95 liter, HR 0.62, 95% CI 0.38-0.98), men ingen signifikant effekt på fatale og nonfatale kardiovaskulære hendelser (HR 0.72, 95% CI 0.44-1.19) (1,2).

Diskusjon:

Selv om man ikke så forskjell i dødelighet når man sammenlignet de to gruppene, så man redusert dødelighet hos pasientene som fikk HDF med de høyeste konveksjonsvolumene, dette tyder på at store konveksjonsvolumer er gunstig og kan føre til nedsatt dødelighet. Disse funnene er senere blitt bekreftet i ytterligere 2 studier. I Turkish OL-HDF Study (3) finner man ingen forskjell i mortalitet og kardiovaskulære hendelser når man sammenligner pasienter som får highflux HD og HDF, men i en subgruppeanalyse finner man signifikant bedre resultater med HDF hos pasienter med de høyeste filtrasjonsvolumene (som tilsvarer konveksjonsvolum med fratrekk av væsketrekk). ESHOL-studien (4) er en spansk studie der man sammenligner HD (92% highflux HD) og Online-HDF, og fant at pasienter med HDF hadde 30% lavere risiko for død ($p=0.01$), 33% lavere risiko for

kardiovaskulær død ($p=0.06$, NS) og 55% lavere risiko for infeksjonsrelatert død ($p=0.03$). De ekskluderte HDF-pasienter med konveksjonsvolum lavere enn 20 liter. I studiene var gjennomsnittlig blodflow høy i ESHOL (389/380 ml/min), noe lavere i Contrast (332/312) og Turkish OL-HDF (281/304/294 ml/min).

Konklusjon:

Det ser ut som HDF kan ha en gunstig effekt både på dødelighet og kardiovaskulære

hendelser hvis man klarer å oppnå høye konveksjonsvolumer. I Contraststudien sammenlignet men HDF med HD med lavflux-filter, i de to andre studiene ble det hovedsakelig benyttet highflux-filter, som gir mer effektiv dialyse. At man likevel synes å oppnå bedre overlevelse og færre kardiovaskulære hendelser med HDF ved høye konveksjonsvolum er oppmuntrende. God blodflow er essensielt. For store pasienter (som skal gå lenge i dialyse?) der man kan oppnå god blodflow og høye konveksjonsvolum (over 22 l), ser det ut som HDF er et bedre alternativ.

Referanser:

1. Grooteman MPC et al. Effect of Online Hemodiafiltration on All-Cause Mortality and Cardiovascular Outcomes. *J Am Soc Nephrol* 2012;23:1087-1096
2. Blankestijn PJ. Haemodiafiltration: becoming the new standard? Editorial. *NDT* 2013;28: 1-2.
3. Ok E et al. Mortality and cardiovascular events in online haemodiafiltration (OL-HDF) compared with high-flux dialyses: results from the Turkisk OL-HDF Study. *NDT* 2013;28:192-202
4. Maduell F et al: High-Efficiency Postdilution Online Hemodiafiltration Reduces All-Cause Mortality in Hemodialysis Patients. *J Am Soc Nephrol* 2013;24:487-497

Arvelige nyresykdommer i Norge

v/ Rannveig Skrunes

Norge er i dag et land med komparativ lav insidens av ende stadie nyresvikt. Siden 1980 har vi sett en endring i innrapporterte diagnosekoder for pasienter som starter i nyreerstattende behandling, med et skift fra glomerulonefritter mot en økende andel hypertensjon og diabetes mellitus. Andelen med hereditære nefropatier har vært relativt stabil. Økende kunnskap om genomet gir oss nå økende innsikt i annen familiær risiko for tap av nyrefunksjon, ut over de kjente hereditære nyresykdommene.

Arvelige nyresykdommer og behov for nyreerstattende behandling

Insidens av ende stadie nyresvikt (ESRD) varierer fra verdensdel til verdensdel, og mellom ulike etniske grupper innad i ulike land. Noe av dette kan forklares ut i fra forskjeller i sosioøkonomiske forhold, tilgjengelighet av nyreerstattende behandling og pålitelige registerdata. Men noe av forskjellene er sannsynligvis også genetisk betinget. Med økende kunnskap om genomet øker også kunnskapen om sykdomsframkallende eller sykdomsmodulerende gener. Allerede i 1927 publiserte Trans Am Climatol Clin Association en case series om polycystisk nyresykdom. Forfatteren innleder med at polycystisk nyresykdom ikke kan ansees å være en sjelden sykdom, men at den kan ansees som relativt uvanlig(1). Et publisert obduksjonsmateriale fra 1887 med 14 tilfeller av bilaterale cystenyrrer er sannsynligvis en av de første gangene dette rapporteres i litteraturen (Naumann, Inaug.Dis. Kiel, 1887).

I 2012 ble polycystiske nyresykdommer angitt som årsak til ESRD hos 13% av pasienter med behov for nyreerstattende behandling i Norge (range 7-13% fra 1980-2012)(2). Dette er således den vanligste årsaken til hereditær ESRD i Norge, og sannsynligvis ellers i verden. Adult polycystisk nyresykdom sees i alle

folkegrupper, og har en autosomal dominant arvegang. Omlag 85% av pasientene har en defekt i kromosom 16 (PKD1 locus), mens de resterende 15% har en defekt i kromosom 4 (PKD2 locus) (3). Begge defekter lar seg relativt enkelt og billig identifisere via genanalyser, selv om en positiv familleanamnese i de fleste tilfeller vil være nok til å stille diagnosen. Fravær av nyrecyster ved bildediagnostikk etter fylte 40 år kan med stor sikkerhet utelukke diagnosen.

I et nylig publisert materiale fra Norsk Nefrologi Register kommer det fram at av 8203 personer med ESRD i oppfølgingsperioden, var 1004 klassifisert som hereditære nefropatier –hvilket er 12,1% av ESRD populasjonen i studien. Autosomal dominant polycystisk nyresykdom (ADPKD) var rapportert hos 8,3% av ESRD populasjonen. Bortsett fra kongenitt obstruktiv nefropati, med 1,1%, var alle andre hereditære diagnosgrupper rapportert i under 1% av totalen for hereditære sykdommer som årsak til ESRD. Tabell 1 gir en oversikt over innrapporterte hereditære diagnoser til Norsk Nefrologi Register i perioden 1980-2009 for inkluderte pasienter(4). Materialet finner også en betydelig forhøyet relativ risiko på 36 for «all cause» ESRD hos første grads slektninger av personer med ESRD innrapportert med hereditær diagnosegruppe(4). Dette er ikke uventet ettersom den hyppigste rapporterte årsaken er autosomal dominant, hvilket medfører en 50% risiko for å videreføre genfeilen til neste generasjon.

Klinikeren utfordres av at samme genotype har mange fenotyper, selv i samme familie. Insidensen av ADPKD er 1 pr 400-1000 levende fødsler(5), men sannsynligvis vil omlag halvparten av disse ikke diagnostiseres (6). Det kliniske spekteret varierer fra ingen sykdom, til ESRD med behov for nyreerstattende behandling.

Selv om den vanligste hereditære nefropatien er autosomal dominant, dukker også X-bundet og autosomal recessiv nyresykdom regelmessig opp i klinikken. Fabrys sykdom er et eksempel på en sjelden X-bundet sykdom, hvor mangel på α -galaktosidase A enzymet medfører akkumulering av glykosphingolipid i alle celler(7). Hos pasienter med «klassisk fenotype» vil ubehandlet sykdom medføre ESRD, behov for nyreerstattende behandling i voksen alder og tap av leveår. I tillegg til nyreaffeksjon vil klassiske Fabry pasienter også ha stor risiko for hjerneslag, kardiomyopati og behov for ICD. Fabrys sykdom står i en særstilling blant de hereditære nyresykdommene, i og med at antatt kausal behandling kan gis. Enzymbehandling har vært tilgjengelig siden 2001. Regress av nyreskade kan oppnås ved

start av enzymbehandling i tidlig fase(8), men et stort spenn i fenotype betyr sannsynligvis at mange Fabry pasienter ikke skal ha kostbar enzymbehandling. Om nyrefunksjon bevares med langtidsbehandling ut over 5 år må belyses i framtidige studier.

Alport syndrom, som forårsakes av en kollagen IV defekt, gir varierende grad av nevrogenet hørselstap, endringer i linsen, proteinuri og tap av nyrefunksjon. Arvegangen kan være både autosomal recessiv, dominant og X-bunden(9). X-bunden arv står for omlag 80% av tilfellene. En detaljert familieanamnese vil ofte kunne avsløre arvegangen hos den individuelle pasienten, men genetisk veiledning og analyse bør også gjøres. Ingen kausal behandling eksisterer for denne sykdommen.

Tabell 1. Rapporterte arvelige diagnoser til Nefrologiregisteret

Cause of ESRD	Total ESRD cohort	
	N	%
<i>N total</i>	8203	100
<i>Hereditary disease category</i>	1004	12.1
Adult polycystic kidney disease	682	8.3
Alport disease	32	0.4
Medullary cystic disease, including nephronophthisis	64	0.8
Congenital renal hypoplasia	35	0.4
Congenital obstructive uropathy	88	1.1
Congenital renal or urinary tract dysplasia or malformations	34	0.4
Other hereditary causes	69	0.8

Monogene nyresykdommer er velkjente, men også annen, ikke erkjent hereditær nyresykdom ser ut til å aggregeres i enkelte familier. Relativ risiko for «all cause» ESRD dersom man har en førstegrads slektning med ESRD av antatt ikke hereditær, ikke kongenitt, ikke obstruktiv årsak er 3,7. Bakenforliggende årsak er sannsynligvis multifaktoriell. Polygen arv i samspill med miljø kan tenkes å bidra til en øket relativ risiko. (4)

At personer med øket risiko for å utvikle nyresvikt identifiseres tidlig, kan bidra til bedret nyrehelse. Primær forebygging der hvor det er mulig må alltid være et mål både for potensiell pasient og helsevesenet. Flere modifiserbare risikofaktorer for nyresvikt er

kjent, som for eksempel diabetes mellitus, hypertensjon og overvekt. Dette er risikofaktorer som både pasient og helsepersonell bør fokusere på, kanskje særlig når en allerede øket risiko for ESRD er identifisert. Samtidig som pasienten får livsstilsråd, kan primærhelsetjenesten også sørge for enkel screening, som f.eks urinstix med kvantitering av urin albumin/mikroalbumin og serum kreatinin målinger med passende intervaller samt adekvat behandling av hypertensjon i rett tid.

Insidensen av ESRD øker verden over, og livsstilsrelaterte sykdommer som diabetes mellitus type II og metabolsk syndrom(10) bidrar i til dette. Livsstil, liksom gener, går i

arv. Kunnskap om hvordan livsstil kan bidra til god eller dårlig helse er derfor essensielt, for helsepersonell som kunnskapsformidlere og

for pasient som kunnskapsmottaker og eier av egen helse.

Referanser:

1. Piersol GM. Polycystic Disease of the Kidney. Transactions of the American Climatological and Clinical Association American Climatological and Clinical Association. 1927;43:221-31.
2. Leivestad T. Annual Report 2012, The Norwegian Renal Registry <http://www.nephro.no/nnr/AARSM2012.pdf2012> [cited 2013].
3. Harris PC, Torres VE. Polycystic Kidney Disease, Autosomal Dominant. In: Pagon RA, Adam MP, Ardinger HH, Bird TD, Dolan CR, Fong CT, et al., editors. GeneReviews(R). Seattle (WA): University of Washington, Seattle University of Washington, Seattle. All rights reserved.; 1993.
4. Skrunes R, Svarstad E, Reisaeter AV, Vikse BE. Familial Clustering of ESRD in the Norwegian Population. Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN. 2014.
5. Gabow PA. Autosomal dominant polycystic kidney disease. The New England journal of medicine. 1993;329(5):332-42.
6. Davies F, Coles GA, Harper PS, Williams AJ, Evans C, Cochlin D. Polycystic kidney disease re-evaluated: a population-based study. The Quarterly journal of medicine. 1991;79(290):477-85.
7. Desnick RJ, Ioannou, Y.A., Eng, C.M. Alpha-galactosidase A deficiency: Fabry disease. In The metabolic and molecular bases of inherited disease. Edited by: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, Childs B, Kinzler KW, Vogelstein B New York: McGraw Hill. 2001:3733-74.
8. Tondel C, Bostad L, Larsen KK, Hirth A, Vikse BE, Houge G, et al. Agalsidase benefits renal histology in young patients with fabry disease. Journal of the American Society of Nephrology : JASN. 2013;24(1):137-48.
9. Tryggvason K, Zhou J, Hostikka SL, Shows TB. Molecular genetics of Alport syndrome. Kidney international. 1993;43:38-.
10. Effect of a long-term behavioural weight loss intervention on nephropathy in overweight or obese adults with type 2 diabetes: a secondary analysis of the Look AHEAD randomised clinical trial. The lancet Diabetes & endocrinology. 2014.

Intermediæravdelingen ved Medisinsk avdeling, Haukeland universitetssykehus

v/ Lasse Urheim

To av overlegene ved medisinsk avdeling har tidligere tatt en 2-årig videreutdanning innen intensivmedisin i regi av The Scandinavian Society of Anesthesiology and Intensive Care Medicine (SSAI), én med bakgrunn som infeksjonsmedisiner, og undertegnede som nefrolog.

Vi dekker 1 stilling ved en medisinsk intermediær avdeling, og 1 stilling ved MIO (medisinsk intensiv- og observasjonsavdeling), sistnevnte kalles «hjerterovervåkingen». Vi roterer ukentlig mellom disse enhetene.

Medisinsk intermediær avdeling ble opprettet som et tilbud til medisinske pasienter som var «for friske» for intensiv avdelingen, men «for syke» for vanlig sengepost. Den består av 4 overvåkningsplasser, plassert på en egen stue på infeksjonsavdelingen (post 6) med egnet overvåkningsutstyr. Pasienter med 1-2 organsvikt er aktuelle:
sepsis/endokarditter/GI-blødninger/
leversvikt/akutt nyresvikt-
hemodialyse/diabetisk ketoacidose/

Aktuelle «nyreproblemstillinger» for intermediærposten:

Alvorlig hyperkalemi

Alvorlig overvasket nyresviktpasient

Alvorlig-/malign hypertensjon

Alvorlig rabdomyolyse

Lithiumintox

Metanol-/Etylenglycolforgiftning

HUS/TTP

Alvorlig hypercalcemi

CVVH til HD hos medisinske intensive pasienter med behov for intermediær overvåking

Alvorlige vaskulittpasienter

Alvorlig hyponatremi, S-Na < 120

Alvorlig hypernatremi, S-Na > 165-170

Observasjon – blødning etter nyrebiopsi/sentrale katetre

Vi har lært at det tar tid å bygge opp en velfungerende, effektivt drevet post. Høy pasient turnover er en forutsetning, og høy beleggprosent på mottagende sengeposter er utfordrende. Interessesemotsetninger kan

elektrolyttforstyrrelser/ maske-CPAP/-BIPAP ved respirasjonssvikt mm. Pasienter som trenger forsterket overvåking, uansett hvilken medisinsk sengepost de tilhører, har tilgang til denne enheten på kort varsel, evt. vurderes behandlingen i samråd med intermediærteamet, og behandlingen ved enheten kan strekke seg over timer til dager. Intermediærteamet og postlege har et delt ansvar for oppfølgingen av pasienten, og «moderavdelingen» som «eier» pasienten har tilsvarende plikter til å ta pasienten tilbake på kort varsel når forsterket behandlingsnivå ikke lenger er nødvendig.

Tilknyttet intermediæravdelingen har vi et eget behandlingsrom hvor SVK, dialysekatetere, pleuradren, pleuratappinger, spinalpunksjoner mm gjøres. Ofte er pasientgruppen «geriatrik intensivkrevende», med uttalt multimorbiditet. Akutt- og akutt-på-kronisk nyresvikt er svært hyppig i denne pasientgruppen.

således være krevende og utfordrende, og kompetanseutvikling særlig på sykepleierside, men også på legehold, krever tid og ressurser. Intermediæravdelingen er et viktig faglig og organisatorisk supplement i en 3-delt

«intensivkjede» ved vårt sykehus. MIO hører inn under Hjernteavdelingen, og har både intensiv- og observasjonspasienter. Observasjonspasienter er hovedsakelig hjertepasienter: STEMI-PCI/arytmier/ TAVI / mitraclip. Intoksikasjoner behandles også stort sett ved MIO. Intensivavdelingens pasienter har oftest flerorgansvikt, og er stort sett sykere enn pasienter ved intermediæravdelingen: Respirator, PICCO-

monitorering, nedkjøling ved hjertestans, Impella ved alvorlig hjertesvikt, hemodialyse. Hemodynamisk ustabile pasienter som krever CRRT, overføres til intensivavdelingen i regi av anestesileger.

Bakgrunn som nefrolog passer godt inn i intensivmedisinen, og arbeidet er allsidig med faglig utvikling, for min del særlig innen infeksjons- og hjertemedisin.

Analyse av proteinsammensetningen i glomeruli avdekker tap av proteiner i filtrasjonsbarrieren ved hypertensive nyreskade

v/ Bjørn Egil Vikse, Kenneth Finne (stipendiat)

Ved lasermikrodisseksjon kan man plukke ut glomeruli eller tubuli og analysere vevet separat. Moderne metoder for proteinanalyse (masse-spektrometri) krever svært lite nyrevev. I denne første artikkelen fra proteomikk-prosjektet i Nyreforskningsgruppen undersøkte vi mengdeforskjeller av proteiner fra filtrasjonsbarrieren i glomeruli ved hypertensiv nyreskade hos rotter [1]. Metoden blir nå implementert på nyrevev fra pasienter med nyresykdom registrert i Norsk Nyrebiopsiregister.

Bakgrunn

Det er velkjent at hypertensjon kan forårsake glomerulær skade, men de detaljerte molekylære mekanismer er ikke kjent selv om det stort sett er anerkjent at skaden primært er lokalisert til filtrasjonsbarrieren. I denne

studien har vi brukt 2-kidney-1-clip (2K1C) rottemodellen hvor vi påfører rotter ensidig nyrearteriestenose og undersøker nyreskaden i den kontralaterale nyren. Vi fokuserte på proteiner som ble beskrevet som sentrale i en relativt nylig review-artikkel av Patrakka og Tryggvason i 2010 [2].

Standard preserveringsmetode for nyrevev til morfologisk undersøkelse har vært formalin-fiksering og innstøping i paraffin (FFPE: formalin-fixed paraffin-embedded). Denne preserveringen gir imidlertid uttalt grad av kryssbindinger mellom molekyler og vevet har derfor vært ansett som utilgjengelig for undersøkelse av proteinsammensetning. De siste 10 år er det imidlertid kommet metoder for proteinanalyse av FFPE vev, og vi har siden 2010 drevet et prosjekt i Nyreforskningsgruppen i Bergen med formål å

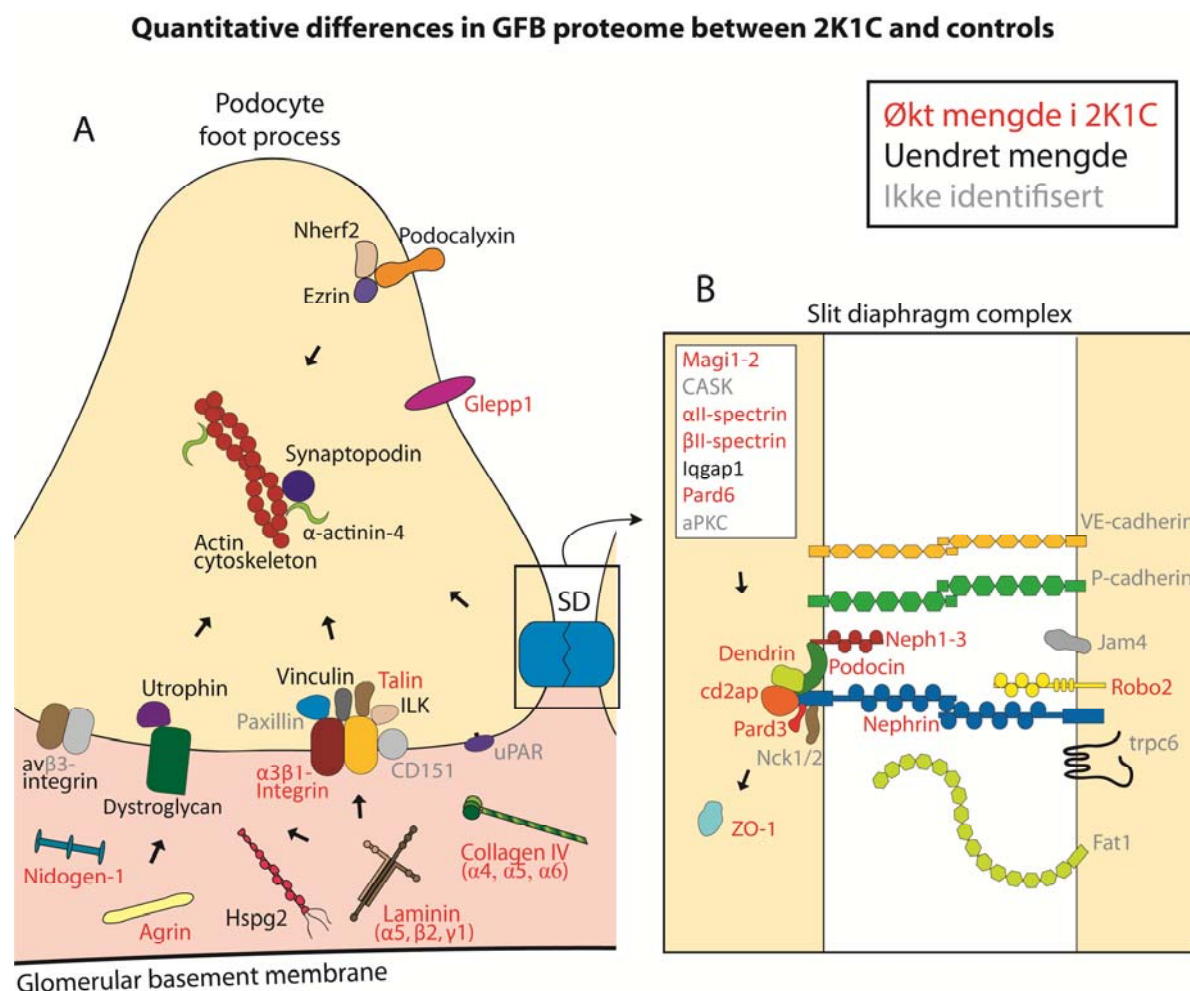
utvikle metoden, applisere metoden på rottevev og overføre metoden til bruk på humant vev.

Metode

Hypertensjon ble induisert ved å plassere en metal-clip på venstre nyrearterie i 6 uker gamle Wistar-Hannover rotter. Rottene ble avlivet 23 uker etter prosedyren og FFPE-vev ble brukt til analysene i denne studien. Seks 2K1C rotter med proteinuria ble sammenliknet med 6 kontroll rotter. Ved hjelp av laser-mikrodisseksjon plukket vi 100 glomerulusnitt (10 mikrometer tykkelse) fra hvert dyr. Vi plukket kun glomeruli uten sklerosering. Protein-analysen ble utført med væsekromatografi koblet til et Orbitrap masse-spektrometer (LC-MS/MS).

Resultater

Glomeruli fra 2K1C viste redusert mengde av proteiner fra 'slit-diaphragm complex', som for eksempel nephrin, podocin and neph1 (Figur 1B). Podocyt fotprosess viste redusert mengde av enkelte transmembrane proteiner, men uendret mengde av podocyt cytoskjelett proteiner som synaptopodin og alfa-actinin-4 (Figur 1A). Lavere mengde av viktige glomerulære basalmembran proteiner ble også sett. Vi identifiserte potensielle markører for glomerulær nyreskade i 2K1C glomeruli, og de sterkeste kandidatene for oppfølgingsstudier var transgelin, desmin og acyl-coenzyme A thioesterase 1. Vår gruppe har senere gjort liknende funn også i andre rotter med hypertensiv nyreskade.



Figur 1: Kvantitative forskjeller i proteinsammensetningen i podocyt fotprosess og basalmembran (A), og slit diaphragm complex (B). Rødt skrift betyr funn av lavere mengde og svart betyr uendret mengde i 2K1C sammenliknet med kontroll. Grå skrift betyr at proteinet ikke ble identifisert i analysen. Ingen proteiner fra glomerulus filtrasjons-barrieren ble funnet med økt mengde i 2K1C.

Konklusjon og fortolkning

Vi fant ingen sikre morfologiske korrelat som kunne forklare de molekylære endringene og vi mener derfor at de molekylære endringene kan komme før de morfologiske endringene. Denne konklusjonen er imidlertid begrenset av at vi ikke gjorde detaljerte målinger på elektronmikroskopi-bilder av glomerulus filtrasjonsbarrieren. Vi påviste imidlertid hypertrofi av podocytene, og mild fotprosess fusjon ved hypertensiv nyreskade. Tap av podocytter, fotprosess-skade og proteinuri er kjente tidlige mekanismer ved utvikling av progressiv nyresykdom generelt.

Denne studien og oppfølgingsstudier har vist at vi kan bruke FFPE vev til å undersøke proteinsammensetningen i nyrens ulike bestanddeler som glomeruli og tubuli. Dette gir helt nye muligheter for undersøkelser av

patofysiologi og biomarkører ved nyresykdom. Det faktum at vi ved Norsk Nyrebiopsiregister har vært tidlig ute internasjonalt med metodeutvikling gjør at vi har tro på flere interessante studier i løpet av de neste årene med bruk av denne metoden. Forhåpentligvis vil vi avdekke nye mekanismer og biomarkører som kan anvendes i diagnostikk og behandling av kronisk nyresykdom. Pilot-undersøkelser på isolerte glomeruli fra pasienter med hypertensiv nefrosklerose registrert i Norsk Nyrebiopsiregister har vist at de fleste proteinene i figur 1 lar seg kvantitere på en robust måte. Vi har nå startet en studie hvor vi vil undersøke ulikheter i proteinsammensetningen i glomeruli fra pasienter med progressiv IgA nefropati sammenliknet med pasienter med stabil IgA nefropati.

Referanser

1. Finne K, Vethe H, Skogstrand T, Leh S, Dahl TD, Tenstad O, Berven FS, Reed RK, Vikse BE. Proteomic analysis of formalin-fixed paraffin-embedded glomeruli suggests depletion of glomerular filtration barrier proteins in two-kidney one-clip hypertensive rats. *Nephrol Dial Transplant*. Epub August 16th 2014.
2. Patrakka J, Tryggvason K. Molecular make-up of the glomerular filtration barrier. *Biochemical and biophysical research communications* 2010;396:164-9.

Tolkning av hjertemarkører hos akutt innlagte pasienter med redusert nyrefunksjon

v/ Kristin Moberg Aakre, Avdelingsoverlege, PhD, Laboratorium for klinisk biokjemi
Haukeland universitetssjukehus
Email: kristin.moberg.aakre@helse-bergen.no

Akutt og kronisk hjertesykdom hos pasienter med redusert nyresykdom er svært vanlig (1). Biomarkører er helt sentrale i diagnostikken av disse tilstandene, og de vanligst hjertemarkørene benyttet i dag er troponiner (cTnT og cTnI) og natriuretiske peptider (NT-proBNP og BNP). Disse benyttes for å diagnostisere hhv akutt iskemisk koronarsykdom og akutt og kronisk hjertesvikt. Konsentrasjonen av hjertemarkører påvirkes av pasientens nyrefunksjon, spesielt øker cTnT og NT-proBNP ved redusert funksjon. Det kan spekuleres i om dette gir dårligere diagnostiske egenskaper for disse testene i gruppen av kronisk nyresyke, men få studier har adressert denne problemstillingen. Det har derfor frem til nå vært konsensus om at de ulike markørene (hhv cTnT og cTnI for iskemisk hjertesykdom og NT-proBNP og BNP for hjertesvikt) er klinisk likeverdige. Hvilken markør som tilbys på de ulike sykehus er avhengig av hvilken produsent for laboratorieinstrumenter sykehuset har valgt.

Tolkning av troponinresultater hos akutt innlagte pasienter med redusert nyrefunksjon

Hjerteinfarkt diagnostiseres på bakgrunn av visse kliniske og biokjemiske kriterier, der begge må være tilstede for at diagnosen skal kunne stilles (2). De biokjemiske kriteriene medfører at pasienten må ha minst et troponin resultat med høyere konsentrasjon enn det som er angitt som 99 prosentilen for metoden (denne varierer fra metode til metode og defineres typisk i en hjertefrisk populasjon bestående av > 500 individer), samtidig må det kunne påvises endringer (stigning eller fall) i troponinkonsentrasjonen 3-6 timers observasjon. Den universelle definisjonen av akutt hjerteinfarkt angir ingen eksakt størrelse på stigningen eller fallet som bør observeres, men en arbeidsgruppe fra

European Society of Cardiology (ESC) har foreslått at ved bruk av høysensitive troponin metoder (hs-cTn) bør disse være > 50% dersom pasienten ved innkomst har en hs-cTn verdi under 99 prosentilen og > 20% dersom verdien ved innkomst er lavere enn 99 prosentilen (3). Den norske anbefalingen slutter seg til dette forslaget (4). I Norge tilbyr alle sykehus med akuttfunksjon som analyserer cTnT høysensitiv metode. Sykehus som benytter cTnI tilbyr med få unntak enten høysensitiv metode fra Abbot eller konvensjonell metode fra Simens.

Ved akutte hendelser er tolkning av troponinresultater mer utfordrede hos pasienter med redusert nyrefunksjon sammenlignet med hos nyrefriske pasienter. Det er flere årsaker til dette. Studier har vist at kronisk forhøyet verdi av hs-cTnT kan påvises hos de aller fleste pasienter som behandles med kronisk dialyse (5), og verdier opp mot 200 ng/L er relativt vanlig (6). Hos dialysepasienter er derfor påvisning av en forhøyet hs-cTnT verdi ved innkomst uten diagnostisk betydning. Lignende funn er også gjort i pasientpopulasjoner med redusert nyrefunksjon, som ikke behandles i dialyse (7). For hs-cTnI er situasjonen noe annerledes. Færre pasienter har kroniske forhøyede verdier (over konsentrasjonen som definerer 99 prosentilen for metoden) av troponin I (8). Samtidig er det ikke vist at sensitivitet eller spesifisitet for diagnosen akutt hjerteinfarkt er bedre for cTnI metodene enn den er for cTnT metodene. Det er nylig publisert en meget omfattende HTA rapport hvor man gikk gjennom 124 ulike studier (9). Konklusjonen fra denne er at sensitiviteten og spesifisiteten for diagnosen akutt koronar syndrom gikk fra 71-100% for cTnT og 43 – 94% for cTnI, mens spesifisiteten gikk fra hhv 31-86% og 43-94%. Bakgrunnen for de sprikende resultatene er sannsynligvis at ulike troponinmetoder, og

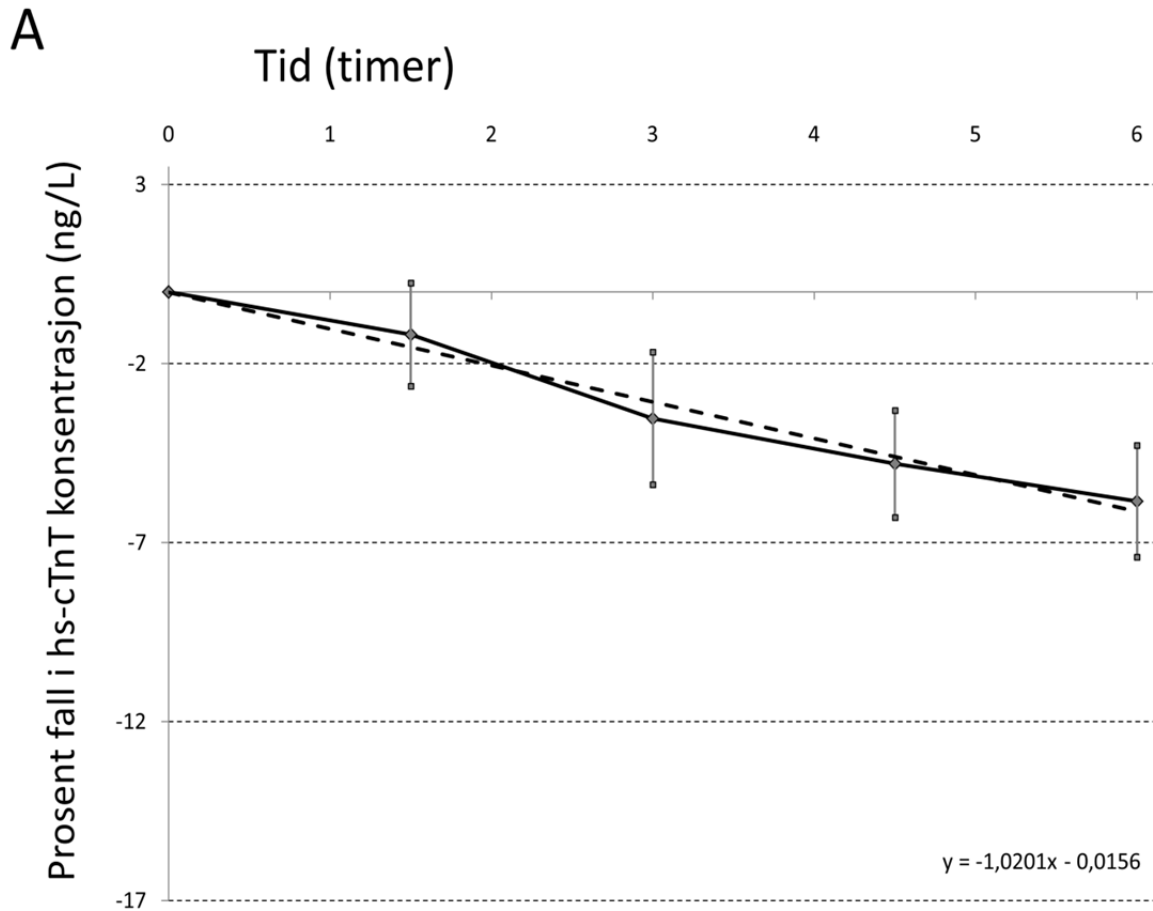
ulike studiedesign er benyttet. Det man spesielt merker seg er den dårlige spesifisiteten troponiner har hos nyresyke pasienter. Denne har flere årsaker. Siden pasienter med nyresykdom vanligvis har kronisk forhøyde cTn verdier kan man kun bruke den delen av det biokjemiske kriteriet som inkluderer cTn endringer. Dette kriteriet har lav spesifisitet av flere ulike grunner. For det første finnes naturlige svingninger i cTn konsentrasjoner hos friske og klinisk stabile pasienter. Disse skyldes analytisk og biologisk variasjon. Nyere data fra Haukeland universitetssjukehus tyder på at disse variasjonene, spesielt for cTnI, kan overlappes med den endringen (20%) som ESC foreslår som diagnostisk kriterium for pasienter med kronisk forhøyede troponinverdier (6). Nyere data tyder også på at spesielt hs-cTnT kan ha en betydelig døgnvariasjon, se figur 1 (6, 10). Videre vil svært mange ikke kardielle akutt tilstander gi lignende hs-cTn forandringer som dem man ser ved akutt koronarsykdom. En nylig svensk studie viste at troponinverdier hos akutt innlagte pasienter uten akutt myokard iskemi varierte fra 47-92%, noe som klart overstiger det man kan se hos mange infarktspasienter. Kun en studie har sammenlignet hvilke endringer man kan se i cTnT konsentrasjoner hos nyresyke pasienter som lider av akutt koronarsyndrom versus nyresyke innlagt med en med annen akutt tilstand (11), og de fant at det var liten forskjell på deltaverdiene.

Få studier har sammenlignet de nyere høy-sensitive troponin metodene og få studier har sammenlignet den diagnostisk yteevne testene har ved bruk i en nyrefrisk og en nyresyk gruppe (9). Det trengs derfor betydelig mer forskning på dette området. Siden bruk av troponiner sannsynligvis alltid vil ha klare begrensninger i en nyresyk populasjon er det å håpe at man i fremtiden vil utvikle mer spesifikke markører som kan gi mer informasjon ved akutt iskemisk hjertesykdom hos denne gruppen.

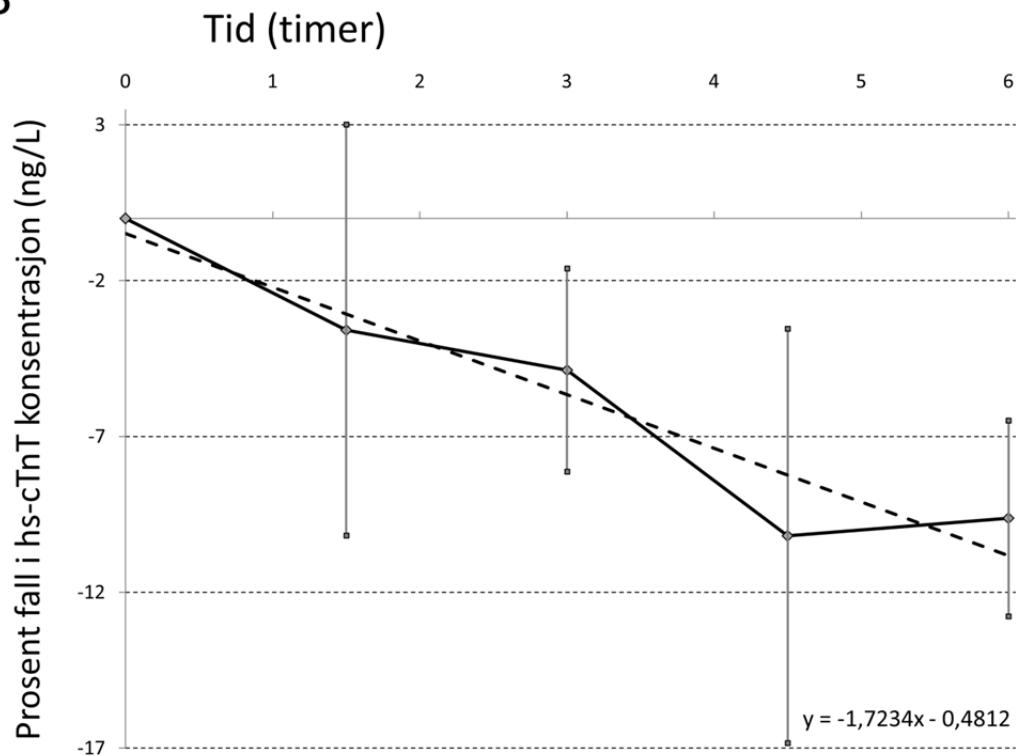
Tolkning av NT-proBNP og BNP konsentrasjoner hos akutt innlagte pasienter med redusert nyrefunksjon og dialysebehandling

Natriuretiske peptider er motreguleringshormoner hvis funksjon er å redusere væskeoverskudd noe de gjør ved f.eks å øke vasodilatasjon og natriurese. ProBNP produseres i cardiomyocytter. Ved væskeoverskudd strekkes cardiomyocytene noe som stimulerer til at hormonet spaltes i to og frigjøres som NT-proBNP, som er uten biologisk aktivitet, og BNP som er det aktive hormonet. Ved redusert nyrefunksjon stiger konsentrasjonen av natriuretiske peptider, NT-proBNP i noe større grad enn BNP (12). Dette medfører at man må ha høyere diagnostiske beslutningsgrenser for diagnosen hjertesvikt hos pasienter med redusert nyrefunksjon sammenlignet med hos nyrefriske. Dette ble første gang tydelig vist i PRIDE studien der den foreslåtte beslutningsgrensen for akutt hjertesvikt var ca 50 pmol/L hos nyrefriske og ca 100 pmol/L for pasienter med eGFR < 60 ml/min/1,73m² (13). I en dialysepopulasjon må man forvente at konsentrasjonen av natriuretiske peptider er svært mye høyere enn dette og normalt vil også konsentrasjonen av natriuretiske peptider varierer svært mye, også hos stabile pasienter (14). De store naturlige variasjonene man ser i f.eks NT-proBNP konsentrasjoner gjør det vanskelig å bruke endringer i NT-proBNP konsentrasjoner til å forutsi og diagnostisere akutte kardielle hendelser hos dialysepasienter (15).

Figur 1. Figuren viser at gjennomsnittlig hs-cTnT konsentrasjonene hos dialysepasienter (n=19) i tidsrommet 08.30 til 14.30 faller med hhv 6% (A) på en dag det ikke gis dialysebehandling og at tilsvarende fall for friske kontrollpersoner i samme tidsrom er ca. 10% (B). De loddrette linjene angir konfidensintervallet for gjennomsnittsverdiene. Dette funnet tyder på at cTnT konsentrasjoner har døgnvariasjon. Funnet er bekreftet i en annen studie (10). Figur 1 en gjengitt med tillatelse fra Clinical Chemistry (6).



B



Referanser

1. Go AS, Chertow GM, Fan D, McCulloch CE, Hsu CY. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med.* 2004 Sep 23;351(13):1296-305.
2. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Simoons ML, Chaitman BR, White HD, et al. Third universal definition of myocardial infarction. *Eur Heart J.* 2012 Oct;33(20):2551-67.
3. Thygesen K, Mair J, Giannitsis E, Mueller C, Lindahl B, Blankenberg S, et al. How to use high-sensitivity cardiac troponins in acute cardiac care. *Eur Heart J.* 2012 Sep;33(18):2252-7.
4. Aakre KM, Rotevatn S, Hagve TA, Bendz B, Landaas S, Trovik T. [National guidelines for the interpretation of troponin values in the diagnosis of acute myocardial infarction]. *Tidsskr Nor Laegeforen.* 2013 Nov 12;133(21):E1-6.
5. Jacobs LH, van de Kerkhof J, Mingels AM, Kleijnen VW, van der Sande FM, Wodzig WK, et al. Haemodialysis patients longitudinally assessed by highly sensitive cardiac troponin T and commercial cardiac troponin T and cardiac troponin I assays. *Ann Clin Biochem.* 2009 Jul;46(Pt 4):283-90.
6. Aakre KM, Roraas T, Petersen PH, Svarstad E, Sellevoll H, Skadberg O, et al. Weekly and 90-Minute Biological Variations in Cardiac Troponin T and Cardiac Troponin I in Hemodialysis Patients and Healthy Controls. *Clin Chem.* 2014 Mar 11.
7. Pfortmueller CA, Lindner G, Leichtle AB, Fiedler GM, Exadaktylos AK. Diagnostic significance of high sensitivity troponin in diagnosis of blunt cardiac injury. *Intensive care medicine.* 2014 Apr;40(4):623-4.
8. Artunc F, Mueller C, Breidthardt T, Twerenbold R, Peter A, Thamer C, et al. Sensitive troponins--which suits better for hemodialysis patients? Associated factors and prediction of mortality. *PloS one.* 2012;7(10):e47610. PubMed PMID: 23077650.

9. Michos ED, Berger Z, Yeh HC, Suarez-Cuervo C, Wilson LM, Stacy S, et al. Cardiac Troponins Used as Diagnostic and Prognostic Tests in Patients With Kidney Disease. AHRQ Comparative Effectiveness Reviews. Rockville (MD)2014.
10. Klinkenberg LJ, van Dijk JW, Tan FE, van Loon LJ, van Dieijen-Visser MP, Meex SJ. Circulating cardiac troponin T exhibits a diurnal rhythm. *J Am Coll Cardiol*. 2014 May 6;63(17):1788-95.
11. Sukonthasarn A, Ponglopisit S. Diagnostic level of cardiac troponin T in patients with chronic renal dysfunction, a pilot study. *Journal of the Medical Association of Thailand = Chotmaihet thangphaet*. 2007 Sep;90(9):1749-58.
12. Austin WJ, Bhalla V, Hernandez-Arce I, Isakson SR, Beede J, Clopton P, Maisel AS, Fitzgerald RL. Correlation and prognostic utility of B-type natriuretic peptide and its amino-terminal fragment in patients with chronic kidney disease. *Am J Clin Pathol*. 2006 Oct;126(4):506-12.
13. Anwaruddin S, Lloyd-Jones DM, Baggish A, Chen A, Krauser D, Tung R, Chae C, Januzzi JL Jr. Renal function, congestive heart failure, and amino-terminal pro-brain natriuretic peptide measurement: results from the ProBNP Investigation of Dyspnea in the Emergency Department (PRIDE) Study. *J Am Coll Cardiol*. 2006 Jan 3;47(1):91-7.
14. Aakre KM¹, Røraas T, Petersen PH, Svarstad E, Sæle K, Sandberg S. Week-to-week biological variation in the N-terminal prohormone of brain natriuretic peptide in hemodialysis patients and healthy individuals. *Clin Chem*. 2013 Dec;59(12):1813-4.
15. Pastural-Thaunat M, Ecochard R, Boumendjel N, Abdullah E, Cardozo C, Lenz A, et al. Relative Change in NT-proBNP Level: An Important Risk Predictor of Cardiovascular Congestion in Haemodialysis Patients. *Nephron extra*. 2012;2(1):311-8.

Korrelasjon mellom transkriptom sekvenseringsdata fra formalinfikserte og parafinnstøpte nyrebiopsier og RNAlater® fikserte nyrebiopsier

v/ Øystein Solberg Eikrem (Stipendiat), Trude Skogstrand (Biveileder), Sabine Leh, Christian Beisland og Hans-Peter Marti (Hovedveileder).

Abstract innsendt til den sveitsiske nyreforeningens årlige kongress.

Bakgrunn

Formalinfikserte, parafinnstøpte nyrebiopsier (FFPE) er en svært tilgjengelig, men lite anvendt ressurs til molekylærdiagnostiske undersøkelser. I nyrebiopsiregisteret har vi samlet biopsier siden 1988 og det er store muligheter for forskning basert på dette materialet. Få studier har evaluert den biologiske kvaliteten på slike FFPE-biopsier sammenlignet med dagens gullstandard; ferskt vev, enten lagret i flytende nitrogen eller fiksert med en RNA-stabiliserende løsning som RNAlater®. Vi har derfor gjort en sammenlignende studie på FFPE- og RNAlater®-fikserte nyrebiopsier for å undersøke gjennomførbarheten av «next

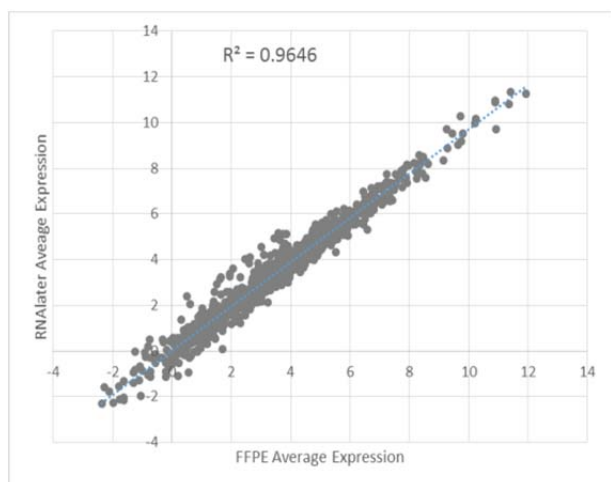
generation sequencing» (NGS) på FFPE nyrebiopsier.

Metode

Nyrebiopsier ble tatt peroperativt med en 16g biopsinål fra 6 pasienter med klarcellet nyrecellekarsinom som gjennomgikk (partiell) nefrektomi. Parvise biopsier ble tatt fra normalt nyrevev og fra tumorvev, og vevet ble umiddelbart fiksert i enten formalin eller RNAlater® (Qiagen). Total RNA ble ekstrahert, prosessert og sekvensert. Sekvenserte transkriptom ble kartlagt ved hjelp av ulike bioinformatiske analyseverktøy og eventuell regulering av kjente intracellulære signalveier ble identifisert.

Resultater

Analyse av FFPE og RNAlater® datasettene viste høyt samsvar for detekterte RNA subtyper, det uttrykte transkriptom, og for signifikant regulerte intracellulære signalveier. Det gjennomsnittlige uttrykket korrelerte meget bra mellom de to datasettene ($R^2 = 0,96$). Den sterke korrelasjonen mellom FFPE og RNAlater® var også til stede da vi begrenset datasettene til kun signifikant oppregulerte transkript ($R^2 = 0,94$, $p < 0,05$). For begge datasettene var neuronal pentraxin 2 og carbonic anhydrase 9 høyest oppregulert i tumor og uromodulin var lavest uttrykt i tumor. Dette er i samsvar med tilgjengelig litteratur på klarcellet nyrekarsinom. I begge datasettene viste analysene av intracellulære signalveier av tumorbiopsiene en tydelig signatur forbundet med kreft, nyreskade og immunrespons.



Figur 1: Gjennomsnittlig RNA uttrykk i tumorbiopsier; RNAlater® vs. FFPE.

Konklusjon

«Next generation sequencing» av FFPE nyrebiopsier er gjennomførbart og utvider nytteverdien av disse vevsprøvene til også å omfatte molekylærbiologiske undersøkelser. Vi planlegger for tiden «next generation sequencing» studier på pasienter med IgA-

nefritt, nefrosklerose og Fabry's sykdom. Målet er å avdekke tidlige biomarkører ved kronisk nyresvikt og fibrose. Videre, ved hjelp av molekylærbiologisk identifisering, ønsker vi å finne mulige angrepspunkter for nye medisiner mot ulike former for kronisk nyresvikt.

En kunnskaps- og dannelsesreise i nefrologi. Kurs for skandinaviske nefrologer ved Mayo Clinic 6-10. oktober 2014: Polycystisk nyresykdom, glomerulonefritt og vaskulitt

v/ Einar Svarstad og Rannveig Skrunes

En gruppe nefrologer fra Danmark, Sverige, Finland og Norge deltok i kurs på Mayo Clinic 6-10. okt 2014 (se foto). Kurset kom i stand etter initiativ fra Nils Skjæveland (Otsuka) og var godkjent i LMI etter eksisterende regelverk. Bakgrunnen er to-delt; for det første var Nils Skjæveland en viktig støttespiller ved de tidligere «Collaborate Mayo Clinic Meetings» som ble arrangert av Bergensgruppen i samarbeid med Norsk Nyremedisinsk forening i 2006 og 2010, hhv. i Bergen og Øystese. For det andre har Mayo Clinic i mange år vært det fremste senteret i klinisk og eksperimentell forskning på autosomal dominant polycystisk nyresykdom (ADPKD), under ledelse av Vicente Torres og Peter Harris ved «Translational Polycystic Kidney Disease Center» (1) med et stort NIH finansiert program siden 90-tallet. Mayo Clinic er kåret til «best hospital in the nation» 2014-15 på den amerikanske rankinglisten.

Det anses viktig at norske nefrologer får førstehånds kjennskap til forskningsresultater som ligger til grunn for at EMA i løpet av 2015 antas å ville godkjenne «Tolvaptan» som det første og foreløpig eneste preparat som kan redusere nyrestørrelse og forsinke progresjon av nyresvikt hos pasienter med ADPKD. Det antas at medikamentet, som allerede er registrert for klinisk bruk i Japan, også vil bli registrert i Norge i 2015. Som så ofte ellers i medisinen vil nye behandlingsmuligheter gi økt interesse for patofysiologi, eksakt diagnostikk og risikoevaluering, og utvikling av nye medikamenter vil skyte fart. Dette er kunnskap vi nå må tilegne oss i vurderingen av hvilke ADPKD-pasienter som er egnet for spesifikk behandling.

Polycystisk nyresykdom

Gruppen fikk en grundig gjennomgang av det omfattende eksperimentelle og kliniske

arbeidet som ligger til grunn for registreringen av «Tolvaptan», herunder den imponerende organiseringen og samarbeidet mellom alle forskningsgruppene som illustrerer godt den særegne arbeidsmåten ved Mayo Clinic. De ulike kliniske studiene ble også gjennomgått, i alt 6 kliniske ADPKD-studier pågår, bl.a. CRISP, HALT-PKD, og særlig viktig er det å ha kjennskap til de ulike TEMPO-studiene, presentert ved ASN i 2013 og EDTA 2014, i TEMPO3-studien ble 1445 pasienter (18-50 år) med estimert kreatininclearance > 60 ml/min (Cockcroft Gault) behandlet i 3 år med resulterende redusert vekst av «total kidney

volume» (TKV) og redusert fall av eGFR sammenlignet med placebo (2). Senere studier har vist at redusert TKV og bedret/stabilisert eGFR (CKD-EPI) oppnås hos mange pasienter. Bivirkninger ved behandlingen er leverpatologi og aquarese som forklarer en betydelig «dropout» i enkelte studier, det er derfor viktig å avklare individuell toleranse og adekvat dosering.

Noen sentrale milepæler i ADPKD-forskningen er anført i tabell 1. Polycystisk nyresykdom er en ciliopati, polycystin 1 og 2 og mange andre PKD-relaterte proteiner er lokalisert i cilie («primary cilia and basal body») (3).

Tabell 1.

1994	Polycystin 1 gen (Peter Harris)	PKD-1
1996	Polycystin 2 gen (Stefan Somlo)	PKD-2
1999	Biologisk funksjon av cilier påvist	➔ Forskjellige sykdommer (ciliopatier)

Pasienter med ADPKD-1 utgjør 85 % og de med ADPKD-2 utgjør 15 % av pasientene. Den genetiske heterogeniteten er stor, og genotype-fenotype korrelasjoner er således problematisk, ikke underlig når man etter hvert kjenner et mangfold av mutasjoner (1272 mutasjoner påvist ved PKD-1 på kromosom 16 (65 % trunkerende) og 202 mutasjoner ved PKD-2 på kromosom 4 (87 % trunkerende)), missens-mutasjoner er ofte assosiert med mildere sykdom. Fenotyper påvirkes også av «mosaicism», pseudogener, andre modifierende gener og ikke-genetiske faktorer. Minst 10 % av ADPKD pasienter har ikke disse typiske mutasjonene, og man leter således etter en antatt tredje mutasjon. Mange mutasjoner er ikke sykdomsgivende. Vi kjenner alle til hvor forskjellig våre cystenyre-pasienter kan presentere seg i klinikken; noen progredierer raskere enn andre, selv om det fortsatt er en tommelfingerregel at slektninger følger det samme mønster. Imidlertid har 10-15 % av pasientene en negativ familieanamnese. Et kjennetegn er at ADPKD-

2 gir mindre nyrevolum og nyresykdom progredierer generelt langsommere enn ADPKD-1. Det vil selvsagt være viktig at medikamentell behandling forbeholdes pasienter som har progressiv nyresykdom, det blir derfor viktig fremover systematisk å risikostratifisere pasientene, og det anbefales å gjøre initial bestemmelse av nyrestørrelse (CT eller MRI) hos alle pasienter med normal nyrefunksjon. Etter hvert antas at MRI vil overta for ultralyd også når det gjelder diagnostiske kriterier (antall cyster) (4). Ved Mayo Clinic har man utviklet et nettbasert verktøy for slik klassifisering i 5 kategorier hvor man tenker seg at pasienter i kategoriene 3-4-5 vil være kandidater for medikamentell behandling (5). Formlene her er hittil kun brukt i forskningssammenheng, og nye studier vil være nødvendig for å validere bruken i klinisk sammenheng. Man håper dette verktøyet vil være en nyttig biomarkør for å identifisere pasienter som har en progressiv sykdom og som således bør tilbys aktiv behandling. Måling av totalt nyrevolum (TKV)

er viktig i en slik risikoklassifisering. TKV er allerede en etablert biomarkør, men er foreløpig ikke validert som utfallsparameter.

Genetisk utredning anbefales ved 1) utredning av mulig levende nyredoner, 2) negativ familieanamnese og/eller atypisk presentasjon, 3) yngre pasienter før evt. spesifikk behandling. I Skandinavia er det kun danskene som har laget retningslinjer for håndtering av pasienter med ADPKD, disse ble sist revidert i 2012 og er tilgjengelige på nettsiden til Dansk Nefrologisk Selskab (<http://www.nephrology.dk/publikationer.htm>).

Basert på resultatene i TEMPO-studiene og andre pågående studier anbefales foreløpig spesifikk medikamentell behandling til pasienter med progressiv sykdom, dvs. pasienter med fallende GFR og høy risiko for progressiv sykdom (5). Det pågår kontinuerlig videreføring av de nevnte studier, og en ny multisenter-studie starter i nær fremtid (REPRISE) hvor også flere norske sentra er med, inklusjonskriteriene er en etablert diagnose (genetisk testing ikke nødvendig), CKD stadium 2-4 og alder 18-65 år. Det anbefales ikke å lete etter diagnosen hos pasienter før 18 års alder.

Idiopatisk membranøs glomerulonefritt (MN)

Ca 40 % av disse ender tilslutt med ESRD, og pasienter deles gjerne inn i «Low risk, median risk and high risk» basert på proteinuri hhv <4 g/d, 4-8 g/d og >8 g/døgn. Immunosuppressiv behandling gis ikke til lavrisikopasienter.

Dersom pasienter som følges opp uten aktiv behandling har stigende PLA2R titer, er det lite sannsynlig at de vil oppnå spontan remisjon, et slikt forløp vil kunne tale for aktiv immunosuppressiv behandling. Når man velger aktiv medikamentell behandling må man være tolmodig, tid til behandlingsrespons kan noen ganger være svært lang, opptil 24

måneder (6). Det er kjent at PLA2R-antisoff reduseres også ved bruk av Sandimmun. Ved Mayo Clinic har man startet en sammenlignende studie (MENTOR study) mellom Rituximab og Sandimmun ved MN, rekruttering forventes ferdig i løpet av knapt et år.

Granulomatosis og polyangitis

Den første publikasjonen om bruk av Rituximab ved Wegeners granulomatose kom fra nefrologer ved Mayo Clinic (7). Senere er denne behandlingen etablert. Et hovedproblem ved disse sykdommene er hvordan vedlikeholdsbehandling best kan gjennomføres hos pasienter som har hatt recidiv av PR3-ANCA assosiert sykdom, dette er høy-risiko pasienter (mye høyere risiko enn pasienter med første gangs sykdom eller pasienter med MPO-ANCA). Uavklarte spørsmål er om tilleggsbehandling med lavdose Prednisolon er indisert i tillegg til andre immunosuppressiva, her har man initiert TAPIR-studien som skal sammenligne dosereduksjon til 0 versus 5 mg Prednisolon. Et annet viktig spørsmål er individualisering av pre-emptive regimer med Rituximab. Praksis ved Mayo Clinic er å gi ny Rituximab-kur når B-cellen returnerer og samtidig PR3-ANCA titer er stigende; denne konstellasjonen av markører signaliserer oppblussing av sykdommen. To nye studier på vedlikeholdsbehandling ved remisjon pågår ved Mayo Clinic: 1) RITAZAREM (Rituximab versus Azathioprin), og 2) BREVAS (Belimumab versus placebo i tillegg til Azathioprin)

Konklusjon

Dette kurset er en nyskaping i måten å tilegne seg kunnskap på for norske nefrologer, programmet var en blanding av forelesninger, samtaler og diskusjoner, og omvisning og demonstrasjoner på laboratoriefasiliteter tilknyttet «Translational Polycystic Kidney

Disease Center». Det var også første gang nefrologene ved Mayo Clinic hadde arrangert et slikt omfattende kurs for utenlandske nefrologer. Vi fikk en svært god mottagelse og en unik innsikt i organiseringen av dedikert translasjonell forskning, klinisk praksis og åpenlys demonstrasjon av nettverksbygging fra de ansatte ved Rochester-klinikken som er

hovedsetet for de 3 Mayo-sentrene i USA som omfatter ialt ca 4000 leger og vitenskapelig ansatte. En kunnskaps- og dannelsesreise som flere norske nefrologer burde få anledning til å ta del i! Helt til slutt; i den 3 årige utdannelse av nefrologer ved Mayo Clinic inngår ett år med forskning, en ide noen bør tenke i Norge?



Referanser

- 1 <http://www.mayo.edu/research/centers-programs/translational-polycystic-kidney-disease-pkd-center/overview>
- 2 Torres VE, Chapman AB, Devuyst O, Gansevoort RT, Grantham JJ, Higashihara E, Perrone RD, Krasa HB, Ouyang J, Czerwiec FS; TEMPO 3:4 Trial Investigators. N Engl J Med. 2012 Dec 20;367(25):2407-18
- 3 Hildebrandt F, Benzing T, Katsanis N. Ciliopathies. N Engl J Med 2011;364:1533-43
- 4 Pei Y, Hwang YH, Conklin J, Sundsbak JL, Heyer CM, Chan W, Wang K, He N, Rattansingh A, Atri M, Harris PC, Haider MA. Imaging-Based Diagnosis of Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease. J Am Soc Nephrol. 2014 Jul 29. pii: ASN.2014030297. [Epub ahead of print]
- 5 <http://www.mayo.edu/research/documents/pkd-center-adpkd-classification/doc-20094754>
- 6 Beck LH, Fervenza FC, Beck DM, Bonegio R, Malik F, Erickson F, Cosio FG, Cattran DC, Salant DJ. Rituximab-Induced Depletion of Anti-PLA2R Autoantibodies Predicts Response in Membranous Nephropathy. J Am Soc Nephrol 2011: 1543–1550
- 7 Specks U, Fervenza FC, McDonald TJ, Hogan MC. Response of Wegener's granulomatosis to anti-CD20 chimeric monoclonal antibody therapy. Arthritis Rheum. 2001 Dec;44(12):2836-40

Minneord om Ingrid Toft

v/ Maja-Lisa Løchen, Ingrid Os, Egil Hagen og Trond Jenssen

Overlege, professor dr. med. Ingrid Toft døde 26. april, 54 år gammel. De siste 20 årene var hun en ledende fagperson innen forskning på blodtrykk og nyresykdommer.

Ingrid flyttet i barneårene fra Oslo til Arendal, hvor hun også gikk på videregående skole. Hun var tidlig en ledertype og eksamensåret ble hun valgt til russepresident i Arendal. Seiling var hennes store hobby, hun var fullbefaren seiler i egen båt 5 år gammel. Etter skolegangen dro hun utenlands og studerte medisin i Göttingen, Tyskland, samtidig som hun forsket ved det anerkjente Max Planck instituttet. Etter opphold ved universitetssykehuset i Cambridge og i Oklahoma, USA, startet hun som lege ved Arendal Sykehus. I 1990 ble hun anmodet av Universitetssykehuset i Tromsø om å forske der, og fullførte raskt en doktorgrad med utgangspunkt i den kjente Tromsø-undersøkelsen. Arbeidene ble publisert i ledende medisinske tidsskrifter. Samtidig fullførte hun spesialiteten i indremedisin og i nyresykdommer. Hun ledet de siste 15 år en anerkjent forskningsgruppe innen metabolisme, nyremedisin og blodtrykkforstyrrelser.

Hun var en populær doktor for sine pasienter, ikke minst på grunn av sitt vinnende vesen. For studentene var hun en høyt verdsatt underviser. Kollegene satte umåtelige pris på hennes velbegrunnede meninger, alltid presentert slik bare hun kunne med glimt i øyet.



Hun hadde forskningspartnere i Norge, Skandinavia, Europa, USA og Australia. European Society of Hypertension ga hennes forskningsgruppe status Center of Excellence. Hun ledet Norsk Hypertensjonsforening i perioden 2011-14. Hun ble satt høyt av sine kollegaer i det ganske land både for sin faglighet og kreativitet, og ikke minst på grunn av sin varme utstråling, engasjement og generøsitet. Selv da hun var plaget av sykdom, var hun aktiv i forskning og klinikk, hele tiden tilgjengelig for kolleger og doktorgradskandidater, som hun elsket å veilede. Nyre- og blodtrykksmiljøet i Norge har mistet en stor person.

Ingrid stiftet familie i Tromsø, og de flyttet etter 23 år sørover igjen hvor Ingrid tok arbeid ved Sørlandet sykehus HF Arendal. Våre tanker går nå til ektemann, barn og resten av familien som har lidd et så stort tap alt for tidlig.

Minneord om Knut Paul Nordal

v/ Johan Inge Halse og Per Fauchald

Knut døde 13.juli – kort tid etter sin 75 års dag og like før sin gullbryllupsdag.

Han ble cand. med. i 1972 etter først å ha studert realfag og pedagogikk. Etter tjeneste i sykehus og som kommunelege i Trysil, kom han til Rikshospitalet i 1981 hvor han ble spesialist i nyresykdommer og overlege. Han engasjerte seg i forskning på beinsykdom ved nyresvikt og var med på å lede en spennende utvikling hvor nye og avanserte teknikker ble tatt i bruk på kliniske problemstillinger.

Resultatene av denne forskning vakte internasjonal interesse, siteres fortsatt, og endret klinisk praksis både i Norge og internasjonalt. Han ble dr. med. i 1992.

Med sin brede kunnskapsbasis, erfaring og personlige egenskaper var han en trygg og høyt skattet lege for sine pasienter. Hans rolige og blide vesen ga umiddelbar god kontakt både med pasienter og medarbeidere. Enkelte av hans pasienter ble så engasjert i vår

forskning at de bidro direkte på ulikt vis. En av dem brukte mange ettermiddager til å gi oss opplæring i databehandling.

Som Trysling var han naturligvis sportsinteressert: langrenn først og fremst, men også fotball som han hadde spilt i yngre år. På hytta si på Fageråsen og i Lillomarka dyrket han sin skiinteresse og hadde en god turkamerat i kona Randi. Han var også politisk interessert med solide kontakter til Arbeiderpartiet.

Mot slutten av 2002 ble det klart at Knut var syk og ikke lenger kunne utføre sin legegjerning. Dette var en tung tid for han, familien og oss andre. Han beholdt lenge sin fysiske form, men sykdommen skred uvegerlig frem. Utfallet nå var derfor ikke uventet.

Knut etterlater seg Randi, tre barn og fem barnebarn. Randi har i hele den lange sykdomstiden tatt seg av Knut. Våre tanker går til familien.

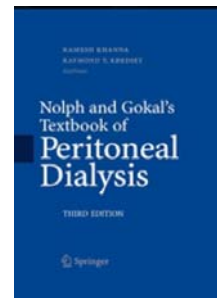
Nok en pioner borte

v/ Lars Westlie

Karl D Nolph døde 18. Juni i år 77 år gammel. Han var født i Brookville i Pennsylvania, der han også fikk sin medisinske grunnutdannelse. Karl Nolphs navn er i vår nefrologiske verden synonymt med peritoneal dialyse.

Han arbeidet flere steder, men i over 40 år var han knyttet til University of Missouri, Colombia, og det var der store deler av hans arbeid med PD fant sted.

Nolph var nefrolog, fysiolog, og, sammen med Moncrief og Popovitch, initiativtager til utviklingen av CAPD. Men han ble også kjent som en stor organisator, kanskje først og fremst for etableringen av det internasjonale CAPD-registeret og oppstarten av "International Peritoneal Dialysis Conference". Sammen med Ram Gokal skrev han en lærebok i PD, en bok som har kommet i mange utgaver, og som stadig oppfattes som fagets bibel. Karl Nolph vil bli husket som en av de store pionerene i moderne nefrologi.



Nå kan du søke om midler til forskning

fra LNTs forskningsfond

LNT har sitt eget forskningsfond – Fondet for forskning om nyresykdommer og organtransplantasjon, som ble stiftet i april 1992. Formålet er å styrke kunnskapen om nyresykdommer, organtransplantasjon og aktivt bidra til å bedre pasientgruppens livssituasjon.

For å oppnå dette kan fondet tildele enkeltpersoner, institusjoner etc. støtte til forsknings- og utviklingsarbeid med sikte på å

bedre situasjonen for dialysepasienter og organtransplanterte. Dette omfatter også levende organgivere og pårørendes livssituasjon, samt tiltak for å sikre organtilgang.

Det kan også gis støtte til samfunnsvitenskapelig og teknisk-naturvitenskapelig forskning på andre områder som er i overensstemmelse med fondets formål.

Søknadsfrist: 1. desember 2014

Søknaden sendes til:

Fondet for forskning om nyresykdommer og organtransplantasjon
LNT
Pb. 6727 Etterstad
0609 OSLO

Eller på e-post: post@lnt.no

Vi har tidligere hatt søknadsfrist 15.11., men utsetter det i år til **1.12.**

Vi har så langt ikke fått inn noen søknader, så det er flott om dere kan spre budskapet i nyremiljøet både blant leger og sykepleiere om muligheten til å søke midler hos oss til prosjekt som kommer pasientgruppen til gode.

Med vennlig hilsen

Marit Gonsholt

daglig leder

Landsforeningen for Nyrepasienter og Transplanterte

Postboks 6727 Etterstad; 0609 Oslo

E-post: marit@lnt.no

Tlf.: 23 05 45 52