



Clas-Göran af Björkesten

Institutionen för klinisk medicin
Gastroenterologiska kliniken

Disputation 28.2.2014
Helsingfors universitet

Bedömning av behandlingsresponsen vid Crohns sjukdom

Bakgrund

Crohns sjukdom är en kronisk tarminflammation som oftast drabbar tjocktarmen och slutet av tunntarmen. Vanliga symtom är buksmärta, viktnedgång, blodig avföring och diarré. Sjukdomen leder i värsta fall till upprepade tarmresektioner och permanent arbetsförmåga. Svårare fall behandlas med adalimumab eller infliximab, som är antikroppar mot tumörnekrosfaktor alfa (anti-TNF). Trots att anti-TNF-behandling har påvisat betydligt bättre behandlingsresultat än övriga behandlingsmetoder drar endast en del patienter nytta av den. Behandlingen är dessutom mycket dyr och i många fall riskabel med bland annat allvarliga infektioner och immunologiska reaktioner som följd. Därför vore det av stor vikt att i ett tidigt skede kunna identifiera de patienter med Crohns sjukdom som drar den största nytta av anti-TNF och inte utsätta patienter för onödiga risker, om inte anti-TNF-behandlingen påvisar en klar behandlingsrespons.

Forskning visar att en i koloskopi påvisbar läkning av tarmslemhinnan är starkt kopplad till en gynnsam prognos i form av undvikande av operativ behandling, arbetsförmåga eller långvarig steroidexponering. Uppföljningen av

behandlingsresponsen är utmanande, eftersom tarmslemhinnans inflammatoriska aktivitet inte nödvändigtvis korrelerar med patientens subjektiva symtom.

Eftersom koloskopi är en tidskrävande, dyr och ibland smärtsam undersökning, har man utvecklat ersättande noninvasiva metoder för att uppskatta sjukdomsaktiviteten. Surrogatmarkörers, bland annat det fekala neutrofilproteinet kalprotektinets, förmåga att upptäcka endoskopiskt påvisbar slemhinne-läkning är dock otillräckligt utredd. Likaså är prognostiska faktorer för långvarig slemhinne-läkning under anti-TNF-behandling bristfälligt klarlagda. Avhandlingsprojektets målsättning var att identifiera faktorer kopplade till långvarig slemhinne-läkning samt att utreda möjligheter att ersätta koloskopi med surrogatmarkörer och symptomindex.

Patienter och metoder

Avhandlingsprojektet bestod av fyra delarbeten (I–IV). För att identifiera faktorer kopplade till långvarig slemhinne-läkning analyserades insamlade uppföljningsdata från patienter med anti-TNF-behandlad Crohns sjukdom både retrospektivt (I: 71 patienter behandlade med infliximab 1999–2006, III: 60 patienter behandlade med adalimumab eller infliximab 2005–2010) och prospektivt (II: 42 patienter behandlade med adalimumab eller infliximab 2007–2010). Utöver detta utreddes möjligheter att ersätta koloskopi med surrogatmarkörer och kliniska symptomindex (IV: data från sammanlagt 210 genomförda koloskopier hos 64 patienter behandlade med adalimumab eller infliximab 2007–2010).

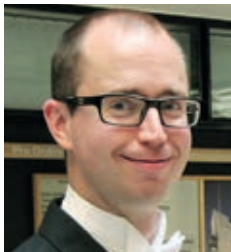
Resultat

Slemhinne-läkning tre månader efter att behandlingen börjat var en stark prognostisk markör för fortsatt slemhinne-läkning vid ett år. Ett normalt fekalt kalprotektin efter cirka tre månaders behandling förutsåg också en gynnsam ettårsprognos. Fekalt kalprotektin var den bästa enskilda surrogatmarkören för att upptäcka slemhinne-läkning vid samma tidpunkt. Ett nytt, av forsknings-

gruppen utvecklat kombinerat aktivitetsindex bestående av en kombination av ett redan existerande kliniskt aktivitetsindex (Harvey-Bradshawindexet) och fekalt kalprotektin uppvisade en ännu högre sensitivitet och specificitet för att upptäcka slemhinne-läkning.

Slutsatser

En objektiv aktivitetsuppskattning med hjälp av koloskopi eller fekalt kalprotektinanalys tre månader efter att behandlingen börjat optimerar anti-TNF-behandlingen vid Crohns sjukdom. Ett noninvasivt kombinationsindex bestående av ett symptomindex och kalprotektin kan bidra till att de begränsade koloskopiresurserna koncentreras till de patienter som verkligen behöver genomgå koloskopi.



Erik Sebastian Forsblom

Infektionskliniken
Medicinska resultatenheten, HUCS

Disputation 6.9.2014
Helsingfors universitet

Bakteremi med *Staphylococcus aureus* – sjukdomsprogression och prognos

Bakterien *Staphylococcus aureus* är en av de viktigaste patogener bakom svåra bakteriemier (blodförgiftningar). Åldrande befolkning, utbredd användning av immunsuppressiv behandling och stigande antal invasiva ingrepp ökar förekomsten av dessa bakteriemier. Patognomont för detta fenomen är utbredningen av djupt infektionsfokus (t.ex. endokardit) redan i ett tidigt skede av sjukdomsförloppet. Trots utvecklingen inom infektionsmedicinen är mortaliteten vid bakteremi med *Staphylococcus aureus* fortfarande hög, kring 14–32 procent i nyligen publicerade arbeten, och mortaliteten har inte minskat nämnvärt de senaste årtiondena.

Syfte med doktorsavhandlingen var att identifiera faktorer som har prognostiskt värde vid bakteremi med *Staphylococcus aureus*: 1) utreda skillnader i patientprofil, sjukdomsprogression och prognos mellan hem- och sjukhusförvärvade patientfall, 2) fastställa betydelsen av infektionsläkarkonsultation för behandlingen och utreda vilket inflytande olika konsultationsformer har (formell bedside eller informell telefonkonsultation) på prognosen, 3) analysera det prognostiska värdet av biomarkören cell-free DNA hos olika patientgrupper med *Staphylococcus aureus* bakteremi,

4) utreda det prognostiska värdet av kombinationsbehandling med antibiotikumet rifampicin. Internationella studier av kombinationsbehandling med rifampicin har gällt methicillin resistent bakteremi med *Staphylococcus aureus*. Förekomsten av denna resistens är mycket låg i Finland och resultaten från internationella studier är därför svårtilämpbara i Finland.

Resultaten från doktorsavhandlingen har varit ytterst intressanta. Vi vet nu att patientprofilen hos hem-respektive sjukhusförvärvad bakteremi med *Staphylococcus aureus* skiljer sig markant. Patienter med hemförvärvad bakteremi är yngre, i övrigt friska och saknar oftast en klar infektionsport (primärinfektion), medan utbredningen av djupt infektionsfokus (sekundärinfektion) är mycket hög (upp till 87 %). Vid sjukhusförvärvad bakteremi är patienterna äldre och mångsjuka, infektionsporten identifierbar och förekomsten av djupt infektionsfokus lägre än vid hemförvärvade patientfall. Mortaliteten efter 28 dagar skiljer sig inte, medan patienter med sjukhusförvärvad bakteremi efter tre månader uppvisade högre mortalitet (13 % versus 22 %). Formell bedsidekonsultation av infektionsläkare jämfört med informell telefonkonsultation resulterade i mer omfattande diagnostik och mer utförlig radiologisk undersökning, högre lokalisering av djupt infektionsfokus (78 % versus 53 %), färre dygn av feber, mer korrekt antibiotikabehandling och lägre mortalitet vid tre månaders uppföljning. Dessa resultat indikerar klart att informell telefonkonsultation inte kan ersätta formell bedsidekonsultation. Biomarkören cell-free DNA uppvisade ett klart prognostiskt värde hos patienter på intensivvårdsavdelning. Kombinationsbehandling med rifampicin som inleds i ett tidigt skede av sjukdomsförloppet (inom sju dygn efter positiva blododlingsfynd) och pågår tillräckligt länge (minimum fjorton dygn) förbättrade klart prognosen. Den positiva prognostiska effekten ses speciellt tydligt hos patienter med djupt infektionsfokus.

Doktorsforskningen bedrevs vid infektionskliniken (medicinska resultatenheten, HUCS) 2009–2014. Forsknings-

arbetet är en direkt fortsättning på den prospektiva multicenterstudie som startades av professor Ville Valtonen, docent Asko Järvinen och medicine doktor Eeva Ruotsalainen 1999. Patientmaterialet bestod av en större prospektiv del och en mindre retrospektiv del omfattande drygt 600 patienter med *Staphylococcus aureus* bakteremi. Handedare för doktorsavhandlingen var docenten och överläkaren Asko Järvinen.



Mikko Keränen

Klinisk-teoretiska institutionen
Transplantationslaboratoriet

Disputation 17.1.2014
Helsingfors universitet

**Hypoxia-inducible factor-1
vid hjärtransplantation**

Hjärtransplantation är den mest effektiva terapin vid grav hjärtsvikt. Tack vare utvecklingen av immunsuppressiv medi-

cinering har transplantatets korttidsprognos förbättrats, men långtidsprognosen är fortfarande dålig. Hjärndöd, ischemi-reperfusionsskada och alloimmun reaktion ökar skadorna på transplantatet, och ischemi är den gemensamma nämnaren för dem alla.

Hypoxia Inducible Factor-1 (HIF-1) är en transkriptionsfaktor som aktiveras och stabiliseras vid hypoxiska situationer. HIF-1-molekylen transporteras till cellkärnan, fästs vid hypoxia response element (HRE) och startar gentranskriptionen. HIF-1 är den viktigaste faktorn som stimulerar vävnadernas överlevnad under hypoxia. HIF-1 byggs upp av två enheter, HIF-1 α och HIF-1 β , som produceras fortlöpande. Aktiviteten i HIF-1 är beroende av stabiliteten i HIF-1 α . Det är än så länge okänt vilken roll och funktion HIF-1 har vid hjärtransplantation.

Med hjälp av vår råttmodell kunde vi upptäcka att HIF-1-reaktionsvägen aktiveras under transplantatets ischemiperiod och vid ischemi-reperfusionsskada, men

också vid akuta och kroniska rejektions-episoder. Farmakologisk aktivering av HIF-reaktionsvägen i donatorn förvärrade ischemi-reperfusionsskadan, medan aktivering i mottagaren resulterade i en antiinflammatorisk effekt och förlängde transplantatets livslängd. Transgenetisk aktivering av HIF-reaktionsvägen i mottagarens myelomonocyttiska celler förhindrade att det uppstod akut rejektion och förlängde transplantatets livslängd i möss. Kardiomyocytinriktad genöverföring av HIF-1 α minskade kardiomyocyternas apoptos och förhindrade vaskulopati i hjärtransplantat hos råttor.

Våra resultat indikerar att HIF-1 spelar en viktig roll vid hjärtransplantation. Ackumulering av HIF-1 α tyder på skada i hjärtransplantatet och skulle kunna användas som markör för ischemisk skada som kräver medicinsk behandling. Cellspecifik aktivering av HIF-reaktionsvägen verkar minska avstöttningsreaktionen i hjärtransplantatet, medan icke-specifik HIF-stabilisering försämrar prognosen.



Minna Kylmälä

Institutionen för klinisk medicin
Kardiologiska avdelningen

Disputation 26.9.2014
Helsingfors universitet

**Bedömning av hjärtmuskelskada
hos infarktpatienter med hjälp av
nya EKG- och ultraljudsmetoder**

Avhandlingen handlar om att bestämma skadan vid en hjärtinfarkt. Vid en hjärtinfarkt försämras hjärtats blodcirkulation, vilket leder till skada och funktionsstörning. Ju större skadan är, desto större är

risken för hjärtsvikt och förtidig död. Om infarktskadan är liten, kan hjärtats funktion repa sig.

Det väsentliga är att bestämma hur stor infarktskadan är och om hjärtats pumpfunktion är permanent eller tillfälligt försämrad. Infarktskadans storlek och natur kan bestämmas med magnet- eller isotopavbildning, men dessa metoder är besvärliga och inte alltid tillgängliga. Målet för vår forskning var att utreda om elektrokardiografi (EKG) och ultraljudsteknik lämpar sig för att undersöka infarktskador, eftersom metoderna är praktiska och kan utföras invid patientsängen oberoende av tidpunkten på dygnet.

Vi registrerade EKG hos infarktpatienter över hela bröstkorgen med 120 elektroder (body surface potential mapping, BSPM) för att lokalisera de bästa registreringsområdena. Datorn räknade automatiskt ut resultaten från registreringarna. Med hjälp av BSPM identifierade vi EKG-variabler som kan bestämma infarktskadans storlek och funktionsstörningens natur. De bästa registreringsområdena fanns på bröstkorgens vänstra sida och på högra skuldran.

Vår andra forskningsmetod var vävnadsdoppler, en ultraljudsteknik för att mäta hjärtmuskelfunktionen. Graden av funktionsstörning i hjärtmuskeln avslöjade infarktskadans storlek. Ju sämre värden, desto större sannolikhet för att funktionsstörningen var permanent.

Vi gjorde även en magnetavbildning, som är gyllene standard för att mäta infarktskadans storlek. Vi jämförde våra mätresultat med denna gyllene standard och kunde konstatera att de är tillförlitliga. En sådan jämförelse har aldrig tidigare gjorts.

Infarktskadans storlek har en avgörande betydelse för behandling och prognos hos hjärtinfarktpatienter. En dåligt pumpande hjärtmuskel kan tillfriskna om infarktskadan är liten. Vid behov kan man återställa hjärtats blodcirkulation med ballongvidgning eller bypassoperation. Om infarktskadan är stor, kan man förbättra patientens prognos med andra metoder. Våra resultat visar att EKG och vävnadsdoppler lämpar sig väl för att bestämma infarktskadans storlek och funktionsstörningens natur. Det är sannolikt att dessa metoder också är till nytta för att bestämma patientens prognos och behandlingsmetod.



Milla Rosengård-Bärlund

FinnDiane-studien vid
Folkhälsans forskningscentrum
Folkhälsans genetiska institution
HUUS, Invärtesmedicin,
Nefrologiska kliniken

Disputation 8.2.2014
Helsingfors universitet

Betydelsen av tidig autonom dysfunktion i typ 1-diabetes

Autonom neuropati är den diabeteskomplikation som kanske är svårast att undersöka. Denna form av neuropati ger symtom, såsom ortostatisk hypotension, först i ett sent stadium. Även subklinisk autonom dysfunktion (AD) är associerad med ökad risk för diabeteskomplikationer och mortalitet. Det finns ingen effektiv behandling mot kardiovaskulär autonom neuropati (CAN), delvis p.g.a. tillgängliga autonoma funktionstester inte upptäcker störningen i det stadiet när den fortfarande är reversibel. Spektralanalys av hjärtfrekvensvariabiliteten (HRV) och mätning av baroreceptorsensitiviteten (BRS) möjliggör upptäckt av AD i ett tidigare skede.

Nedsatt BRS är en viktig prognostisk markör i flera kardiovaskulära sjukdomar, t.ex. hjärtsvikt och hypertension. I dessa tillstånd är dock störningen i det autonoma nersystemet (ANS) funktionell i motsats till diabetesrelaterad autonom neuropati, som hittills ansetts bero på en irreversibel nervskada. Möjligtvis är de tidiga störningarna i ANS funktionella även i typ 1-diabetes (T1D), men de kan med tiden avancera mot en bestående, irreversibel nervskada. Tidigare studier har visat att långsam djupandning minskar den sympatiska

aktiviteten och höjer BRS hos patienter med hjärtsvikt, hypertension och COPD.

Målsättningen med denna avhandling var att karaktärisera AD hos patienter med olika duration av T1D samt undersöka om dessa kunde vara reversibla. Vi hypotetiserade att det kunde vara ett tecken på funktionell AD om nedsatt BRS kan normaliseras med funktionella manövrer såsom djupandning eller syretillförsel. Utöver detta var målsättningen att utreda den nedsatta baroreflexens roll i utvecklingen av hypertension och CAN i en femårsuppföljning.

Vi undersökte 117 patienter med kort ($8,9 \pm 0,1$ år) och 37 patienter med lång duration ($33,7 \pm 0,5$ år) av T1D samt 73 friska kontrollpersoner. Tolv patienter med hjärttransplantation fungerade som modell för total denervering av hjärtat. ANS funktion bedömdes med funktionstester, spektralanalys av HRV och mätning av BRS under normal andningsfrekvens (15/minut) och under långsam, djupandning (6/minut). Utöver detta gjordes en ambulatorisk blodtrycksmätning (ABPM). Totalt 96 patienter med kort duration av T1D deltog i det prospektiva femårsbesöket då undersökningarna av ANS upprepades och dessutom gjordes under tillförsel av syre via näsgrimpa. Totalt 80 patienter hade kompletta data på BRS och AMBP både i start- och uppföljningsfasen.

BRS var nedsatt redan efter en kort duration av T1D, men betydligt lägre hos personer med lång duration eller med CAN. Långsam djupandning normaliserade BRS hos alla förutom hos personer med T1D + CAN eller hjärttransplantation. BRS sjönk i femårsuppföljningen, men skillnaden var inte längre signifikant när man beaktade den åldersrelaterade sänkningen. Nedsatt BRS i startläget progredierade inte till CAN, men förutspådde en ökning i det nattliga blodtrycket i uppföljningen.

Avhandlingen visade att man med känsligare metoder kan hitta AD även efter en kort duration av T1D och i frånvaro av övriga diabeteskomplikationer. Funktionella interventioner korrigerade nedsatt BRS hos de flesta, vilket kunde tyda på en reversibel störning i begynnelsen. Trots detta visar dock redan en femårsuppföljning att nedsatt BRS ökar

risken för framtida blodtrycksökning. Det krävs en längre uppföljning för att klargöra baroreflexens prognostiska betydelse för mikrovaskulära komplikationer och hypertension vid T1D. Med tanke på behandlingsmöjligheterna vore det viktigt att kunna identifiera det skede då funktionell AD övergår till en bestående nervskada. Det finns preliminära studier även av T1D som visar att BRS kan förbättras med fysisk aktivitet.