

Finska Läkaresällskapets Handlingar

Årgång 171 Nr 2, 2011

Tema: Nefrologi

Specialredaktör: Per-Henrik Groop



Christer Holmberg: 25 år av organtransplantation hos barn i Finland.....	2
Mardy Lindqvist: Intervju med Börje Kuhlback.....	4
Eero Honkanen: Dialysbehandling av kronisk njursjukdom i dag	7
Agneta Ekstrand och Christer Holmberg: Peritonealdialys hos barn och vuxna	13
Per-Henrik Groop och Carol Forsblom: Diabetisk nefropati – nutidens gissel	21
Niina Sandholm: Diabetisk nefropati ur genetiskt perspektiv.....	31
Patrik Finne och Carola Grönhagen-Riska: Finlands njursjukdomsregister – en unik informationskälla	37
Anna Salmela och Agneta Ekstrand: Patogenes, diagnostik och behandling av vaskulit i små blodkärl.....	44
Hannu Jalanko: Proteinuri – patogenes och följder	51
Mikko Haapio: Akut njursufficiens – orsaker och behandling	57
Kaj Metsärinne: Modern behandling av kronisk njursvikt.....	64
Ilkka Helanterä och Petri Koskinen: Modern uppföljning av njurtransplantationspatienter	70
Presentation av doktorander	77
Presentation av professor	77
In memoriam: Tor Pettersson och Ralf Pettersson	79

Redaktion

Huvudredaktör

Christer Holmberg
Tel. 09-4717 2728
E-post: christer.holmberg@hus.fi

Redaktörer

Minna Kylmälä, Oliver Michelsson,
Patrik Schroeder, Hannah Söderholm,
Viveca Söderström-Anttila och
Pia Österlund

Språkgranskare

Marianne Saanila
Tel. 02-7226 226

Finska Läkaresällskapet

Kanslist

Gerd Haglund
PB 82, 00251 Helsingfors
Tel. 09-4776 8090, fax 09-4362 055
E-post: kansliet@fls.fi
Hemsida: www.fls.fi

Besöksadress

Johannesbergsvägen 8
00250 Helsingfors

Finska Läkaresällskapets Handlingar

ISSN-L 0015-2501 (tryckt)
ISSN 2242-4318 (webbsida)
Utgivningsort: Finska Läkaresällskapet
Oy Nord Print Ab, Helsingfors 2012

25 år av organtransplantationer hos barn i Finland

I december 2011 har det gått 25 år sedan den första organtransplantation gjordes på Barnkliniken i Helsingfors. Den första njurtransplantation i världen ägde rum 1952, den första levertransplantation hos ett barn utfördes 1965 och den första hjärttransplantation 1967. I Finland gjordes den första njurtransplantation hos en vuxen under ledning av Björn Lindström och Börje Kuhlback 1964, och enstaka äldre barn dialyserades och fick en ny njure. Niilo Hallman och medarbetare försökte 1972 sköta små barn med finsk typ av kongenital nefros med dialys och njurtransplantation. Emellertid behärskade man ännu inte immunsuppression tillräckligt väl då, vilket ledde till att barnen dog.

På 1980-talet var tiden mogen att inkludera barnen i transplantationsverksamheten. Vi utvecklade peritonealdialys så att barnen var i gott skick inför operationen och kunde i början stödja oss på den erfarenhet Björn Lindström, Juhani Ahonen, Kaija Salmela och Björn Eklund skaffat sig hos vuxna patienter. All transplantationsverksamhet med avseende på barn koncentrerades till Barnkliniken i Helsingfors och ansvaret för operationerna gavs till barnhjärtkirurgerna då under ledning av Mauri Leijala. När levertransplantationerna inleddes 1987 var Teddy Scheinins och Krister Höckerstedts insatser och stöd avgörande. Ansvaret för patientvården gavs åt barnnefrologerna som i Finland blivit s.k. transplantationsläkare. Sedan 1986, då den första njurtransplantation hos ett barn utfördes, har 400 barn fått ett nytt organ: 223 en njure, 112 en lever, 12 av dem både njure och lever. Under de senaste åren har

ytterligare en ny vårdform introducerats i Finland: tarmtransplantation har utförts hos två barn som i dag mår bra (Tabell I). Över 95 procent av de njursjuka barnen lever i dag med en ny njure och över 70 procent av de lever- och hjärttransplanterade med sitt nya organ.

När ett litet svårt sjukt barn genomgår en organtransplantation som innebär livslång mediciner, bör man fråga sig hur barnet utvecklas och växer och vilken barnets och familjens livskvalitet är. Juuso Tainio har visat att barn som fått en ny njure som små genomgår en helt normal pubertet, och Hanne Laakkonen har utrett att även mycket små barn växer och utvecklas normalt i peritonealdialys. Editor's Pick i den ledande transplantationsjournalen, *Transplantation*, var i december 2011 Anu Haavistos och Erik Qvists arbete "Quality of life in adult survivors of pediatric kidney transplantation" eftersom "This study from Finland shows that the quality of life is only slightly reduced and educational outcome was similar irrespective of cerebral ischemic changes in childhood." Vi kan alltså vara stolta över att våra resultat är utmärkta. Tillväxten, utvecklingen och livskvaliteten efter en transplantation är goda. Men i framtiden lurar ännu faror, medicinerings påverkar njurfunktionen, risken för humoral rejektion med kronisk njurskada och koronarsjukdom finns, men vi lär oss hela tiden mer om dessa komplikationer, deras patogenes och behandling.

I Finland började man sent med njurtransplantationer men tidigt med lever- och hjärttransplantationer hos barn. Vi har utvecklat en modell

där samma läkare sköter de 20–30 barn/år som behöver ett nytt organ. Därigenom och tack vare ett utmärkt samarbete mellan barnläkare, läkare för vuxna och kirurger samt utmärkta stödfunktioner har vi uppnått internationella toppresultat. Den här s.k. finska modellen har fungerat väl, men resultaten har även uppnåtts tack vare fortsatt forskning i både grundsjukdomarna, vårdformerna och långtidsresultaten.

Temat för det här numret är nefrologi av flera orsaker. År 2011 är det 50 år sedan den första dialysen utfördes i Finland, och vi fick vår nya professur i nefrologi vid Helsingfors universitet samma år. Per-Henrik Groop som innehar professuren har koordinerat temanumret och många av våra främsta nefrologer har bidragit till att ge läsarna en bild av var vi står inom nefrologin i dag – och vi behöver sannerligen inte skämmas. Jag tackar alla skribenter och önskar läsarna ett Gott Nytt År!

Christer Holmberg

Referenser

- Tainio J, Qvist E, Vehmas R, Jahnukainen K, Hölttä T, Jahnukainen T, Jalanko H. Pubertal development is normal in adolescents after renal transplantation in childhood. *Transplantation* 2011;92:404–409.
- Laakkonen H, Happonen JM, Marttinen E, Paganus A, Hölttä T, Holmberg C, Rönnholm K. Normal growth and intravascular volume status with good metabolic control during peritoneal dialysis in infancy. *Pediatr Nephrol* 2010;25:1529–38.
- Haavisto A, Jalanko H, Sintonen H, Holmberg C, Qvist E. Quality of life in adult survivors of pediatric kidney transplantation. *Transplantation* 2011;92:1322–26.

Tabell I.
Organtransplantationer
hos barn på Barnkliniken i Helsingfors

Organ	Antal patienter	Transplantationer	Inletts år
Njure	223	247	1986
Lever	100	116	1987
(njure + lever)	12	12	1993
Hjärta	61	62	1991
Hjärta + lunga	1	1	2007
Lunga	1	1	2008
Tarm	2	2	2009

25 år av organtransplantationer hos barn i Finland

I december 2011 har det gått 25 år sedan den första organtransplantation gjordes på Barnkliniken i Helsingfors. Den första njurtransplantation i världen ägde rum 1952, den första levertransplantation hos ett barn utfördes 1965 och den första hjärttransplantation 1967. I Finland gjordes den första njurtransplantation hos en vuxen under ledning av Björn Lindström och Börje Kuhlback 1964, och enstaka äldre barn dialyserades och fick en ny njure. Niilo Hallman och medarbetare försökte 1972 sköta små barn med finsk typ av kongenital nefros med dialys och njurtransplantation. Emellertid behärskade man ännu inte immunsuppression tillräckligt väl då, vilket ledde till att barnen dog.

På 1980-talet var tiden mogen att inkludera barnen i transplantationsverksamheten. Vi utvecklade peritonealdialys så att barnen var i gott skick inför operationen och kunde i början stödja oss på den erfarenhet Björn Lindström, Juhani Ahonen, Kaija Salmela och Björn Eklund skaffat sig hos vuxna patienter. All transplantationsverksamhet med avseende på barn koncentrerades till Barnkliniken i Helsingfors och ansvaret för operationerna gavs till barnhjärtkirurgerna då under ledning av Mauri Leijala. När levertransplantationerna inleddes 1987 var Teddy Scheinins och Krister Höckerstedts insatser och stöd avgörande. Ansvaret för patientvården gavs åt barnnefrologerna som i Finland blivit s.k. transplantationsläkare. Sedan 1986, då den första njurtransplantation hos ett barn utfördes, har 400 barn fått ett nytt organ: 223 en njure, 112 en lever, 12 av dem både njure och lever. Under de senaste åren har

ytterligare en ny vårdform introducerats i Finland: tarmtransplantation har utförts hos två barn som i dag mår bra (Tabell I). Över 95 procent av de njursjuka barnen lever i dag med en ny njure och över 70 procent av de lever- och hjärttransplanterade med sitt nya organ.

När ett litet svårt sjukt barn genomgår en organtransplantation som innebär livslång mediciner, bör man fråga sig hur barnet utvecklas och växer och vilken barnets och familjens livskvalitet är. Juuso Tainio har visat att barn som fått en ny njure som små genomgår en helt normal pubertet, och Hanne Laakkonen har utrett att även mycket små barn växer och utvecklas normalt i peritonealdialys. Editor's Pick i den ledande transplantationsjournalen, *Transplantation*, var i december 2011 Anu Haavistos och Erik Qvists arbete "Quality of life in adult survivors of pediatric kidney transplantation" eftersom "This study from Finland shows that the quality of life is only slightly reduced and educational outcome was similar irrespective of cerebral ischemic changes in childhood." Vi kan alltså vara stolta över att våra resultat är utmärkta. Tillväxten, utvecklingen och livskvaliteten efter en transplantation är goda. Men i framtiden lurar ännu faror, medicineringen påverkar njurfunktionen, risken för humoral rejektion med kronisk njurskada och koronarsjukdom finns, men vi lär oss hela tiden mer om dessa komplikationer, deras patogenes och behandling.

I Finland började man sent med njurtransplantationer men tidigt med lever- och hjärttransplantationer hos barn. Vi har utvecklat en modell

där samma läkare sköter de 20–30 barn/år som behöver ett nytt organ. Därigenom och tack vare ett utmärkt samarbete mellan barnläkare, läkare för vuxna och kirurger samt utmärkta stödfunktioner har vi uppnått internationella toppresultat. Den här s.k. finska modellen har fungerat väl, men resultaten har även uppnåtts tack vare fortsatt forskning i både grundsjukdomarna, vårdformerna och långtidsresultaten.

Temat för det här numret är nefrologi av flera orsaker. År 2011 är det 50 år sedan den första dialysen utfördes i Finland, och vi fick vår nya professur i nefrologi vid Helsingfors universitet samma år. Per-Henrik Groop som innehar professuren har koordinerat temanumret och många av våra främsta nefrologer har bidragit till att ge läsarna en bild av var vi står inom nefrologin i dag – och vi behöver sannerligen inte skämmas. Jag tackar alla skribenter och önskar läsarna ett Gott Nytt År!

Christer Holmberg

Referenser

- Tainio J, Qvist E, Vehmas R, Jahnukainen K, Hölttä T, Jahnukainen T, Jalanko H. Pubertal development is normal in adolescents after renal transplantation in childhood. *Transplantation* 2011;92:404–409.
- Laakkonen H, Happonen JM, Marttinen E, Paganus A, Hölttä T, Holmberg C, Rönnholm K. Normal growth and intravascular volume status with good metabolic control during peritoneal dialysis in infancy. *Pediatr Nephrol* 2010;25:1529–38.
- Haavisto A, Jalanko H, Sintonen H, Holmberg C, Qvist E. Quality of life in adult survivors of pediatric kidney transplantation. *Transplantation* 2011;92:1322–26.

Tabell I.
Organtransplantationer
hos barn på Barnkliniken i Helsingfors

Organ	Antal patienter	Transplantationer	Inletts år
Njure	223	247	1986
Lever	100	116	1987
(njure + lever)	12	12	1993
Hjärta	61	62	1991
Hjärta + lunga	1	1	2007
Lunga	1	1	2008
Tarm	2	2	2009

Dialysbehandling av kronisk njursjukdom i dag

EERO HONKANEN

Hemodialysen som nyss fyllde 50 år i vårt land har blivit en del av vardagen vid behandling av svår njursjukdom. Dialysapparaterna har utvecklats och blivit allt mångsidigare och effektivare. Av vårt lands ca 1 800 dialyspatienter behandlas ungefär 80 procent med hemodialys. Den traditionella behandlingen tre gånger i veckan blir mer effektiv när permeabla dialysmembraner och hemofiltration utnyttjas. De bästa resultaten nås när behandlingstiden betydligt förlängs eller behandlingar genomförs ofta, rentav nästan dagligen. Hemodialys i hemmet erbjuder betydande fördelar från både patientens och samhällets synpunkt. Denna behandling bör därför aktivt utökas i Finland.

Bakgrund

I juni hade det gått 50 år sedan den första hemodialysbehandlingen (HD) i vårt land. En kvinnlig patient kom då till dr Börje Kuhlback för behandling. Prof. Nils Alwall i Lund hade inlett HD på henne pga. uremi orsakad av kronisk pyelonefrit (1). Den första behandlingen utfördes 28.6.1961 på natten under noggrann övervakning av läkare och skötare. Den kärltillgång (Scribner-shunt) som konstruerats åt patienten i Sverige fungerade inte, och man var till slut tvungen att genomföra behandlingen via blodkärl som preparerades i benet. Behandlingen förlöpte tekniskt sett väl men patientens tillstånd försämrades och hon avled ett par dagar senare (1). Under samma år behandlades flera patienter med akut njursvikt på njuravdelningen, och dialysbehandlingen inleddes också först i Åbo och sedan i Uleåborg. Efter det spreds HD småningom till resten av Finland. Den planmässiga dialysbehandlingen av kronisk njursjukdom inleddes 1964. Fast HD inleddes i början av 1960-talet, gjordes den första peritonealdialysen (PD) redan 1956 (1).

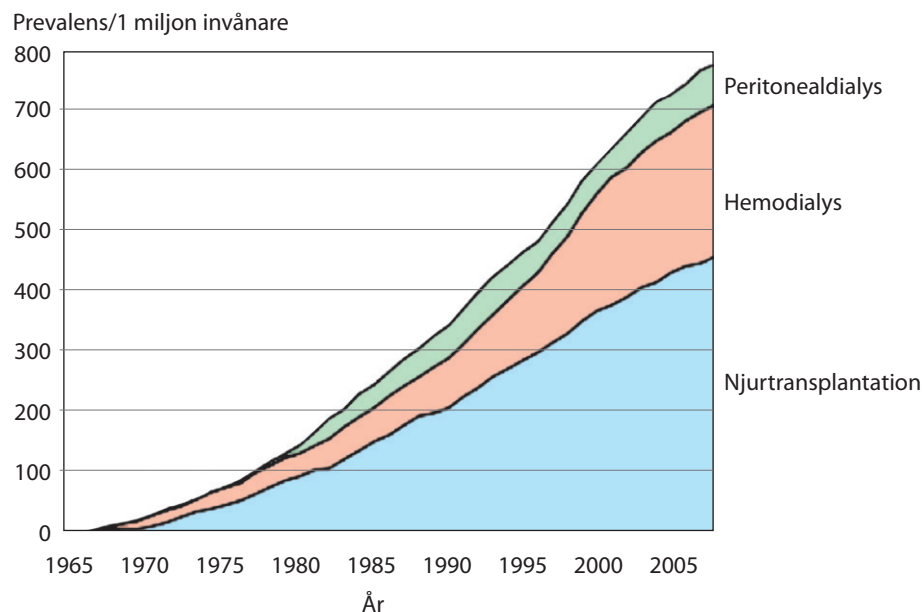
FÖRFATTAREN

Docent **Eero Honkanen** är överläkare vid HUCS medicinska resultatenhets nefrologiska klinik.

Under decennierna som följde, ökade dialysbehandlingarna dramatiskt, och t.ex. 2010 gjordes i vårt land redan mer än 50 000 hemodialyser. Dialysen har också blivit en del av den akuta nefrologin och intensivvården. I slutet av förra året fick ca 18 000 patienter behandling med konstgjord njure pga. kronisk njursvikt och av dem fick cirka 80 procent hemodialys. Antalet nya patienter (ca 90 per miljon befolkning per år) verkar på det stora hela inte längre stiga, förutom när det gäller personer över 75 år, men hos unga och medelålders personer är incidensen oförändrad eller t.o.m. sjunkande (2). Antalet patienter under behandling ökar dock långsamt, till stor del pga. förbättrad dialys och läkemedelsbehandling (Figur 1) (3). I det följande behandlas teknik, prognos och framtid med avseende på hemodialysbehandling. Ämnet har nyligen behandlats också i andra medicinska publikationer i vårt land (4). Peritonealdialys behandlas på annat ställe i denna tidskrift.

Principerna för hemodialys

Det centrala i hemodialysbehandlingen är dialysatorn, som innehåller tunna kapillärrör. Dit leds uremipatientens blod från blodomloppet med hjälp av en pump i dialysapparaten (Figur 2). Efter att blodet har gått igenom dialysatorn leds det tillbaka till blodomloppet via övervakningsapparater. Dialysapparaten framställer dialysvätska av renat vatten, saltlösning och bikarbonat i pulverform, och den övervakar



Figur 1.
Patienter med kronisk njursvikt under aktiv behandling (Finlands njursjukdomsregisters årsrapport 2009).

hela tiden dialysvätskans sammansättning och rätta temperatur. Denna vätska leds till dialysatorn från motsatt riktning än blodet, och när dialysvätskan har gått igenom dialysatorn och apparaten förs den använda dialysvätskan till ett avlopp. Kapillärören i dialysatorn bildar ett semipermeabelt membran, och de olika ämnena diffunderar genom membranet enligt sina koncentrationer. På så sätt avlägsnas t.ex. uremiska toxiner ur blodet till den yttre vätskan, bl.a. minskar hyperfosfatemin och hyperkalemin som hör till njursjukdomen minskar. Nyttiga ämnen överförs å sin sida från dialysvätskan till patienten, t.ex. bikarbonat som korregerar uremisk acidosis. Den extra vätska som har ansamlats i patienten mellan dialyserna avlägsnas till den yttre vätskan med undertryck (ett fenomen som kallas ultrafiltrering).

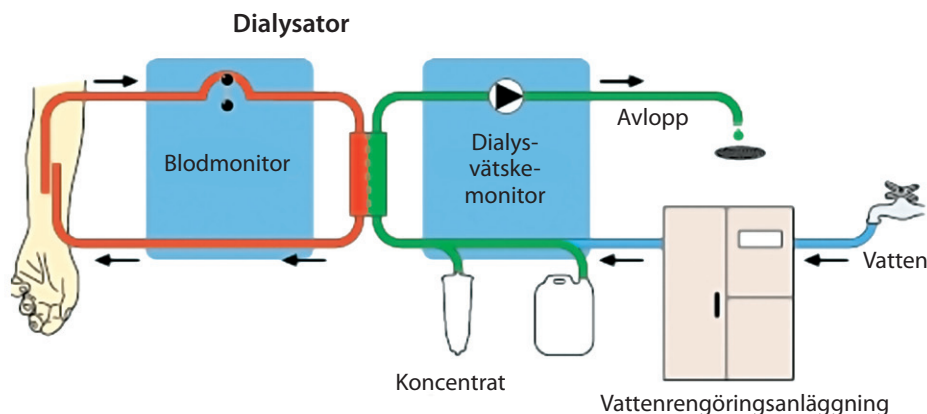
Dialysmembranen har utvecklats under de senaste decennierna. Nu för tiden använder man oftast dialysatorer med membran som är väl permeabla också för större uremiska toxiner (s.k. high-flux-dialysmembran). Om man vid HD med hjälp av dessa membran avlägsnar upp till tiotals liter vätska och ersätter den åtminstone delvis med s.k. ersättningsvätska under behandlingens gång, kallas behandlingen hemodiafiltration (HDF). Traditionell HD avlägsnar effektivt ämnen av mindre storlek, men high-flux-HD och

speciellt HDF avlägsnar effektivt de större molekylerna. De påminner således mera om den normala njurens sätt att avlägsna toxiner. Flera av dagens dialysapparater gör det möjligt att använda både traditionell, high-flux-HD och HDF. En HD(F)-behandling räcker vanligen 4–5 timmar och ges tre gånger i veckan.

Kärltillgång vid dialys

En avgörande faktor för lyckad dialys är välfunktionande kärltillgång (vascular access). Den överlägset mest använda metoden är en arteriovenös fistel som opereras in i armen (Figur 3); den görs genom att förena ändan av v. cephalica med a. radialis (5). Om detta inte är möjligt, är en annan men klart sämre lösning att operera in ett transplanterat mellan ven och artär (a-v graft). För knappt 20 procent av patienterna används olika slags katetrar som anläggs i centrala vener. De vanligaste ställena för dialyskatetrar är v. jugularis interna, ibland v. subclavia eller v. femoralis. En kateter som är avsedd för långvarigt bruk tunneleras flera centimeter under huden.

Kärltillgångens funktion kan medföra problem i form av förträngningar i fistelkärlet, vilket sedan kan leda till trombos. Om störningen konstateras i tid kan den ofta repareras angiologiskt; tromben kan vanligen upplösas med framgång och stenosen



Figur 2. Principen för hemodialysbehandling.

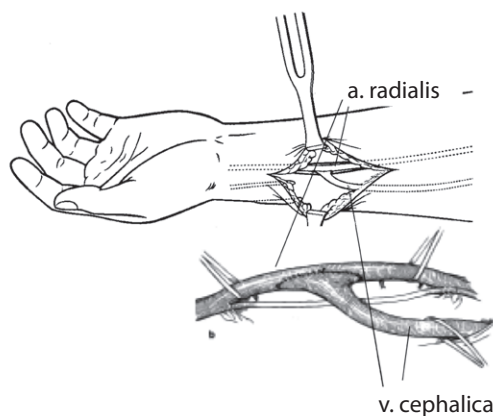
kan ballongdilateras. Graftkärnen är speciellt känsliga för förträngning. Infektioner är rätt sällan problem i fistlar och graft, men de är den största risken vid centralvenösa katetrar, vilket försämrar prognosen för patienter som får HD(F)behandling. Att anlägga och upprätthålla kärltillgång kräver omfattande samarbete mellan nefrolog, dialyskötare, blodkärlskirurg, angioradiolog och anestesilog.

Hemodialysmetoder och problem

HD har traditionellt genomförts på dialysavdelningarna på vårt lands sjukhus, och utbildade dialyskötare har svarat för det praktiska utförandet. Patienter har också behandlats på till exempel hälsocentralerna. Redan sedan 1980-talet har man inom HUCS utbildat patienter till att åtminstone delvis ha hand om sin egen dialys (s.k. självhemodialys). Den utbildade patienten har sedan överförs till en s.k. satellitdialysenhet, där behovet av vårdpersonal är väsentligt mindre än vid en traditionell dialysenhet. När antalet dialyspatienter blev allt större planerade man inom HNS som första sjukvårdsområde i Finland att lägga ut dialysverksamheten. Efter en lång planeringsprocess och konkurrensutsättning slöt man avtal med B Braun, som sköter tusentals HD-patienter världen runt. Bolaget öppnade sin första dialysenhet i Helsingfors våren 2010 (Figur 4) och den andra i början av 2011. I de moderna lokalerna behandlas i skrivande stund redan mer än 120 patienter

som har remitterats av HNS. Av dem klarar sig cirka hälften helt eller rätt långt själva.

Ändamålet med HD(F)-behandlingen är att så bra som möjligt normalisera den uremiska organismen. Vätskebalansen måste korrigeras, hyperfosfatemin och andra elektrolytstörningar bör kontrolleras och också syrabasjämvikten bör normaliseras. Toxiner ska också renas tillräckligt väl. Det har bedömts att "god" dialysbehandling i bästa fall svarar för ca 15–20 procent av friska njurars filtreringskapacitet, men den korrigerar t.ex. inte den anemi som beror på erythropoietinbrist. Under de senaste åren har man fått belägg för att permeabla membran och eventuellt HDF-behandling förbättrar prognosen jäm-



Figur 3. Arteriovenös fistel inopererad mellan a. radialis och v. cephalica.



Figur 4. På dialysenheten (B Braun, Sockenbacka, Helsingfors).

fört med traditionell HD-behandling (6,7). Behandlingarna förlöper nuförtiden utan större problem. Men problemet är att HD(F) görs "bara" tre gånger i veckan. Detta medför stora variationer i den kemiska jämvikten och vätskebalansen, vilket kan orsaka hemodynamiska problem och oönskade symtom mellan behandlingarna. En del av patienterna är också trötta mellan behandlingarna, vilket antas bero på att stora mängder toxiner avlägsnas under några timmar. För alla patienter är "traditionell" HD(F)-behandling således inte det optimala sättet att rena blodet. Vi vet också att dödsrisken är mångfaldig vid en jämförelse med bakgrundsbefolkningen, och att kronisk njursjukdom och traditionell dialys alldeles speciellt ökar risken för kardiovaskulära sjukdomar.

Flera undersökningar tyder på att dialysens både längd och frekvens inverkar på flera av uremins centrala prognosfaktorer, som hyperfosfatemi och hypertension, samt på hjärtat. Långa, långsamma, dialyser som oftast ges om natten, minskar dödligheten (8,9). Det

finns också belägg för att patientens prognos förbättras om man ger kortvariga (2–3 timmar) HD-behandlingar, men i stället ger dem 5–6 dagar i veckan ("daily dialysis") (10); den kan rent av bli lika bra som hos patienter som har fått njurtransplantation (11). Det är dock lätt att förstå att det är mycket besvärligt att genomföra dessa behandlingar, som är mycket mer fysiologiska än traditionell dialys på dialyscentra, och de lämpar sig bara för utvalda patienter (centerbaserad «daily dialysis»).

Hemodialys i hemmet

Den första HD i vårt land hemma hos en patient gjordes redan 1968. Behandlingen användes sporadiskt under årens lopp, tills ett omfattande hem-HD-program inleddes i Helsingfors i slutet av 1990-talet. De viktigaste sporrarna för programmet var de ovannämnda problemen med traditionell dialys, de lovande internationella resultaten av hem-HD, behovet att utvidga dialyskapaciteten samt också att begränsa kostnadsök-

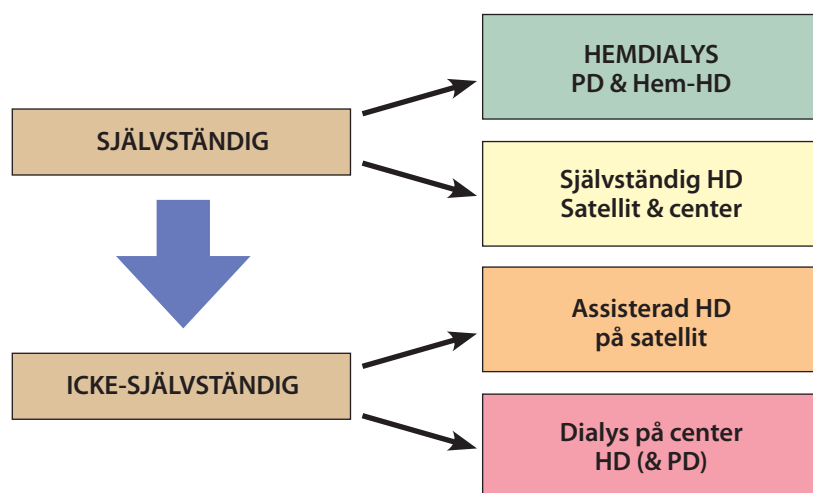
ningen. Under 13 år har vi utbildat mer än 260 patienter för denna behandling (12). Nu för tiden genomför patienten behandlingen mycket självständigt, hos en del av dem finns inga andra personer i hemmet. Dessutom kan behandlingen skräddarsys enligt individuella behov, och tre fjärdedelar av patienterna utför behandlingen mer än tre gånger i veckan. En del genomför behandlingen varannan dag, de flesta följer ”daily dialysis”-principen, och en del behandlar sig under natten. Således varierar både frekvensen (3–6 gånger i veckan) och tiden (2,3–8 timmar per gång) i mycket stor utsträckning enligt individuella behov. Våra erfarenheter är synnerligen lovande. De patienter som får hem-HD-behandling verkar också ha minst lika god livskvalitet som de som behandlas på satellitenheter (13).

För några år sedan uppskattades att de sammanlagda kostnaderna för hem-HD (dialysbehandling, läkemedel, resor, sjukhusvård o.s.v.) är bara drygt hälften av kostnaderna för traditionell behandling på sjukhus, vilket har stor samhällsrelig betydelse. Hem-HD-verksamheten har under årens lopp utvidgats till alla universitetscentra i vårt land, och till många mindre centralsjukhus. Hittills har bara fyra procent av vårt lands dialyspatienter fått hem-HD, men enligt vår erfarenhet kunde rentav mer än 10 procent av patienterna få denna behandling.

Hur och varför väljer man dialysbehandling?

Flera undersökningar, bl.a. en analys av Finlands njursjukdomsregister, har visat att det inte finns märkbara skillnader mellan HD och PD i fråga om prognosen.

Hem-HD genomförd på traditionellt sätt tre gånger i veckan är åtminstone lika bra som centerdialys, men eventuellt bättre. Tidigare konstaterades att daglig HD nu verkar vara klart bäst, och det börjar komma allt fler undersökningar som stödjer denna åsikt. I praktiken kan man aldrig randomisera patienter för dialysbehandling, och jämförelser mellan behandlingsformerna grundar sig i allmänhet på register, vilket gör att flera felkällor kan förekomma. När man standardiserar patientgrupperna för centrala faktorer och t.ex. komorbiditet, verkar det dock vara så att hemdialys (PD och hem-HD) är minst lika bra och eventuellt bättre än behandlingar på centra. Vi har således kommit fram till den strategi som visas i Figur 5 när vi behandlar patienter i fasen före dialys. Först måste man identifiera patienter som eventuellt lämpar sig för behandlingar på egen hand. Förstahandsalternativet bör vara hemdialys (PD eller hem-HD), men om det inte är möjligt lönar det sig att utbilda patienten till att verka självständigt. Om inte heller det är möjligt ges assisterad behandling på dialyscentrum.



Figur 5. Val av dialysmetod.

Avslutning

Hemodialys har blivit en etablerad behandling vid svårare njursjukdom, och antalet patienter under behandling ökar. Patienterna mår bättre nu för tiden och klarar sig mycket längre än förr om åren. Apparaterna, materiel och sätten att genomföra behandlingen har utvecklats. I Finland bör man i framtiden satsa ännu mera än tidigare på att utveckla hemdialyserna.

Eero Honkanen
Medicinska resultatenheten vid HUCS,
nefrologiska kliniken
Mejlans triangelsjukhus
Haartmansgatan 4
00029 HNS

eero.honkanen@hus.fi

Referenser

1. Kuhlback B: Nefrologin i Finland 1880–1980. Finska Läkaresällskapets Handlingar 2002;162:46–56.
2. Finlands njursjukdomsregisters årsrapport 2007. <http://www.musili.fi/fin/munuaistautirekisteri/>
3. Finlands njursjukdomsregisters årsrapport 2009. <http://www.musili.fi/fin/munuaistautirekisteri/>
4. Honkanen E, Ekstrand A: Munuaisten kroonisen vajaatoiminnan dialyysihoito. Finlands Läkartidning 2006;61:1699–1704.
5. Weselius E-M, Hartman J: Veritiekirurgia-tekniikkaa ja tiimityötä. Duodecim 2009;125:415–423.
6. Canaud B, Bragg-Gresham JL, Marshall MR, ym.: Mortality risk for patients receiving hemodiafiltration versus hemodialysis: European results from the DOPPS. Kidney Int 2006;69:2087–93.
7. Locatelli F, Martin-Malo A, Hannedouche T, ym.: Effect of membrane permeability on survival of hemodialysis patients. J Am Soc Nephrol 2009;20:645–654.
8. Charra B, Calemard E, Ruffet M, ym.: Survival as an index of adequacy of dialysis. Kidney Int 1992;41:1286–91.
9. Ok E, Duman S, Asci G, ym., on behalf of the Long Dialysis Study Group: Comparison of 4- and 8-h dialysis sessions in thrice weekly in-centre hemodialysis. Nephrol Dial Transplant 2011;26:1287–96.
10. The FNH group: in-center hemodialysis six times per week versus three times per week. New Engl J Med 2010; 363:2287–2300.
11. Kjellstrand CM, Buoncristiani U, Ting G, ym.: Short daily hemodialysis: survival in 415 patients treated for 1006 patient years. Nephrol Dial Transplant 2008;23:3283–89.
12. Honkanen E, Rauta V: What happened in Finland to increase home hemodialysis? Hemodial Int 2008; 12:S11–S15.
13. Malmström R, Roine P, Heikkilä A, Räsänen P, Sintonen H, Muroma-Karttunen R, Honkanen E: Cost analysis and health-related quality of life of home and self-care satellite haemodialysis. Nephrol Dial Transplant 2008;23:1990–1996.

Summary

Hemodialysis of chronic kidney disease today

Hemodialysis (HD) treatment is today a routine therapy for severe kidney disease. The first hemodialysis was performed in Finland over 50 years ago; today in our country more than 1,800 patients receive various dialytic therapies for chronic kidney disease. Hemodialysis techniques have also been progressing, and today highly permeable membranes are effective for HD as well as for hemodiafiltration. It is evident that both time and frequency of treatments matter. The best results occur when hemodialysis is done daily, and the best way to achieve this is by performing HD at home. Home-HD has been frequent, especially in the Helsinki University catchment area. Both the medical results and the economic situation favour an increasing use of home-HD.

Peritonealdialys hos barn och vuxna

AGNETA EKSTRAND OCH CHRISTER HOLMBERG

De första försöken till peritonealdialys utfördes utomlands redan på 1920-talet och i Finland på 1950-talet. Först på 1980-talet med moderna s.k. cyclers, blev behandlingen rutin hos njursjuka barn och vuxna. Jämfört med hemodialys är inlärningsperioden kortare, behandlingen kan utföras såväl hemma som på resor och kan bättre anpassas till patientens/familjens livsstil. Behandlingsresultaten är jämförbara med hemodialys, och hos småbarn är peritonealdialys globalt sett den dominerande vårdformen framför hemodialys. I dag är behandlingsresultaten hos spädbarn vid specialiserade centra med dietetiker helt jämförbara med dem hos vuxna och äldre barn. Barnen växer och utvecklas helt normalt. Peritoneal dialys är ett gott komplement till hemodialys.

De allra första försöken med peritonealdialys (PD) hos vuxna gjordes redan på 1920-talet av professor Georg Ganter i Tyskland (1). Intermitterent peritonealdialysbehandling (IPD) påbörjades i Missouri på 1970-talet, och i slutet av 1970-talet utvecklades den kontinuerliga, ambulatoriska peritonealdialysen (CAPD) av amerikanerna Popovich, Nolph och Orepoulus (2). Automatisk peritonealdialys (APD) utvecklades och togs i bruk under 1980-talet (3,4).

Den första framgångsrika peritonealdialysen i Finland gjordes av Börje Kuhlback och Olli Kauste i maj 1956 på en barnpatient som

tagits in akut på barnkliniken i Helsingfors. Samma år i december gjordes den första lyckade peritonealdialysen på en vuxen person på IV medicinska kliniken på Maria sjukhus av Börje Kuhlback och Peter Wahlberg (5,6). Metoden var sedan i bruk på många centralsjukhus i begränsad omfattning vid behandling av både akut och kronisk njursvikt. År 1979 påbörjades CAPD-behandling i Finland i Kuopio under ledning av Erkki Lampainen, och efter det spred sig behandlingen till alla dialyscentra i Finland.

Hos barn hade Allan Bloxson och Norborne Powell 1948 rapporterat den första framgångsrika PD-behandlingen av en tio år gammal pojke med poststreptokokkal glomerulonefrit och anuri med "peritoneal irrigation", som det då kallades (7). Två katetrar placerades på vardera sidan ovanför crista iliaca och vätskan leddes in via den ena katetern och ut via den andra. När utflödeskatetern stockades, spolade man i motsatt riktning och tvärtom igen vid följande stopp. Man lyckades dialysera pojken i fem dygn, sedan började urinflödet igen.

I början hade man problem med sterilisering av PD-vätskorna och styva katetrar, men på 1950-talet fick man nylonkatetrar; genombrottet kom 1960 i och med den permanenta Tenkhoff katetern (8). Tidigare hade man satt in en ny kateter vid varje behandlings-session. Segar o. medarb. rapporterade 1961 tio patienter som var under tre år gamla och hade skötts med IPD (9). Nu hade man tillfört

FÖRFATTARNA

Agneta Ekstrand är docent i invärtes medicin och specialistläkare i invärtes medicin och nefrologi. Hon verkar som avdelningsöverläkare i nefrologi vid Helsingfors universitets centralsjukhus. Hennes forskning har främst fokuserat på diabetes och peritonealdialys.

Christer Holmberg är barnnefrolog och emeritus professor i barnsjukdomar vid Helsingfors universitet. Han har startat peritonealdialysbehandlingen av småbarn i Finland och bl.a. varit ordförande i European Society for Paediatric Nephrology och representerat Europa i International Society for Paediatric Nephrology i många år.

Tabell I. Förkortningar som används för de olika behandlingsalternativen vid peritoneal dialys (PD).

Förkortning	
CAPD	continuous ambulatory PD, fortgående ambulatorisk PD
APD	automated PD, automatisk PD
IPD	intermittent PD
NIPD	nocturnal intermittent PD, intermittent PD under natten
CCPD	continuous cyclic PD, fortgående cyklisk PD
TIPD	tidal IPD, enbart en del av vätskan, ofta 50 %, byts ut

glukos till lösningen för att skapa en osmotisk gradient och kunde avlägsna extra vätska ur kroppen. Två patienter hade anuri efter diarré med chock, två akut glomerulonefrit, tre salicylatförgiftning och tre borsyreförgiftning. Sju patienter tillfrisknade helt.

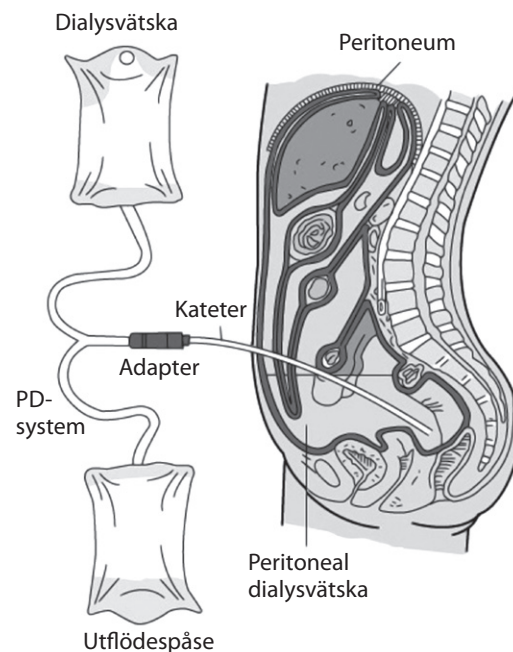
I och med framställningen av plastpåsar kunde man i slutet på 1970-talet starta CAPD, dvs. även barnpatienterna kunde skötas ambulant hemma. Kanadensarna var först framme 1978 (10), och i början av 1980-talet skötte vi våra första barnpatienter med CAPD på Barnkliniken i Helsingfors. Småbarnen bar sina plastpåsar på ryggen mellan in- och uttappningarna av dialysvätskan. Vården underlättades betydligt i och med tillgång till maskiner (cyclers) som reglerar införseln, mängden av vätska och uttappningen av den. I slutet av 1980-talet började vi använda olika former av automatisk peritonealdialys = APD: IPD, CCPD, NIPD och TIPD (Tabell I).

Principen med peritonealdialys

PD utnyttjar: 1) den peritoneala mikrocirkulationen, 2) peritonealmembranen och 3) dialysvätskan. Det kapillära blodflödet är 50–100 ml/minut men det är oklart hur mycket som deltar i peritonealutbytet av vätska och olika ämnen. Dessutom har vi ju ett lymfatiskt system. Peritonealmembranen täcker den inre abdominalväggen, pelvis och intraperitonealorganen samt bildar omentum och det viscerala mesenteriet (11).

Idén med PD är att införa en kateter i abdominalhålan, fylla den med en vätska som inte innehåller de skadliga ämnen och salter (bl.a. fosfat och kalium) som en anurisk person inte kan avlägsna via urinen samt t.ex. glukos för att skapa en osmotisk gradient och avlägsna extra vätska ur kroppen. Genom att låta vätskan vara en tid i abdominalhålan överförs skadliga slaggämnen och salter till PD-lösningen och vätskemängden tilltar.

Vätskan kan sedan tappas ut, och man gör byten med ny vätska så många gånger om dygnet att ett acceptabelt metaboliskt tillstånd samt normovolemi upprätthålls (Figur 1). Transporten av salter och slaggämnen sker genom kapillärväggen, interstitiet och mesotelet genom diffusion, ultrafiltration och konvektiv masstransport. Eliminationsgraden och hastigheten bestäms av koncentrationsgradienten mellan blod och dialysvätska, molekylvikten av ämnet i fråga och av peritonealmembranens yta. Ämnen med låg molekylvikt rör sig snabbare från blodet till peritonealvätskan beroende på koncentrationsgradienten. Membranens funktion påverkas negativt av t.ex.



Figur 1. Schematisk bild av peritonealdialys

peritonit eller fortsatt användning av stark intraperitoneal vätska.

Genom att patienterna själva kan koppla en intraabdominalt insatt kateter till PD-påsarna och själva eller via en reglerbar maskin (cykler) spola peritonealhålan flera gånger dagligen, kan de sköta sig själva hemma och ha en relativt fri diet eftersom slaggämnen, salter och vätska avlägsnas dagligen.

I samband med kontroller kan man mäta peritonealmembranens funktion och på basis av den och kontrollvärdena justera behandlingen. Man kan mäta masstransport ytkoefficienten (MTAC), utföra ett peritonealt ekvibrationsstest (PET), göra en standard permeabilitetsanalys (SPA) eller mäta den personliga dialyskapaciteteten (PDC). De visar hur peritonealdialysen fungerar hos patienten och hjälper vid planering av vården (12).

I dag har vi många slags katetrar att välja mellan. Hos barn fungerar spiralkatetrar med en kuff bäst, vi använder infant Flex-Neck® för de minsta och pediatric Flex-Neck® för äldre barn (13). Vi har i dag tre maskiner lämpliga för både barn och vuxna; programmeringsmöjligheterna är många och möjliggör en individuell dialys. Vätskorna levereras hem från apoteket, och hälsocentralerna förser patienterna med tillbehör, alternativt levererar dialysfirmorna dem direkt hem till patienterna. Hos barnpatienter kontrollerar dialyssköterskorna med två hembesök att allt är i ordning för PD i hemmet. Det andra besöket sker när barnet skrivs ut från sjukhuset. Hos vuxenpatienter ordnas hembesök enligt behov och sjukhusets resurser.

Peritonealdialys i vuxenåldern

Under 1980-talet ökade användningen av PD snabbt och ökningen fortsatte ända in på 1990-talet. Cirka 15 procent av dialyspatienterna globalt erhöll PD 1991–94 (14). Senare har användningen av PD hos vuxna inte ökat i samma takt som hemodialys (HD), och i dag behandlas mindre än 10 procent av dialyspatienterna i PD (15,16). Variationen mellan olika länder är stor med nästan 50 procent i PD på Nya Zeeland (17) men enbart ca 5 procent i Japan. Mellan 20 och 30 procent av dialyspatienterna i de skandinaviska länderna behandlas med PD. I Finland steg användningen av PD snabbt till ca en tredjedel, men den har sjunkit till ca 20 procent och förblivit oförändrad (18).

Sjukdomar, indikationer, kontraindikationer

PD kan användas vid såväl akut som kronisk njursvikt. Användningen av PD vid akut njursvikt varierar från ett centrum till ett annat. I Finland är PD vanligt i t.ex. Uleåborg, medan man i Helsingfors under de senaste åren har begränsat sig till ett fåtal patienter med kontraindikation för heparinisering och till patienter som varit planerade för PD-behandling och som behöver akut start av behandlingen.

I princip kan all njursvikt som orsakas av progredierande njursjukdomar behandlas med PD. Diabetes utgör i dag en av de främsta diagnosgrupperna för PD hos vuxna patienter (19). Kontraindikationer för PD är mycket stora njurar, en lever som fyller största delen av bukhålan hos patienter med polycystisk njur- och leversjukdom, dåligt nutritions-tillstånd (t.ex. svår amyloidos eller sjukdom med riklig proteinuri), bräck som inte kan korrigeras och en icke kooperabel patient. Under senare år har man tagit assisterad PD i användning, där t.ex. hemsjukvården tar ansvar för och utför behandlingen i patientens hem eller på en sjukvårdsinrättning.

Teknik och uppföljning av behandling

Vid PD kan dialysvätskan bytas ut manuellt (CAPD), oftast fyra gånger per dygn, eller med hjälp av en cykler, som byter dialysvätska under natten enligt ett inprogrammerat schema. Ungefär 60 procent av PD-patienterna i dagens Finland använder i dag automatisk peritoneal dialys, APD. Ofta passar båda metoderna, men om patienten har en bukhinna med mycket snabb eller långsam transport, kan den ena metoden vara mera effektiv än den andra. På senare år har det skett en ökning i användningen av APD, medan användningen av CAPD har minskat (20,21).

Det vanligaste osmotiska ämnet i dialysvätskan är glukos. Det finns dialysvätskor med olika glukoskoncentrationer för att man ska kunna reglera den önskade ultrafiltrationen. Andra osmotiska ämnen som används är aminosyror, som kan ha en viss effekt på proteinnutritionen (22), och icodextrin, som inte upptas på samma sätt som glukos eller aminosyror genom bukhinnan och som upprätthåller den osmotiska gradienten länge (23). Det finns dialysvätskor med olika koncentration av kalcium. Under de senaste åren har man tagit dialysvätskor med fysiologiskt pH i bruk. I dem är laktat, som tidigare användes som buffert, helt eller delvis ersatt med bikarbonat

(24). De har en skonande effekt på bukhinnan på lång sikt. Man har även påvisat en minskad frekvens av peritonit pga. effekten på bukhinnans celler med bättre immunologisk respons som följd (25).

Uppföljningen av en patient i PD bör förutom de vanliga uremiska parametrarna, som kreatinin och urea samt uppföljning av eventuell renal anemi och sekundär hyperparatyreos, även inkludera bestämning av bukhinnans typ och dialyseffekt. PET-testet (26), som först utvecklades av Twardowski, har modifierats på olika sätt och ger värdefull information om bukhinnans funktion. Med ett bukhinnetest (PDC, Adequest, + Fresenius-test) kan man mäta urea-Kt/V, kreatinin clearance och den residuala njurfunktionen. De bör användas som hjälpmedel för att individualisera behandlingen och säkerställa att man uppnår en tillräcklig dialyskapacitet.

Det finns olika såväl europeiska (27,28) som amerikanska (29) rekommendationer för PD-behandling, uppföljning m.m. De evalueras regelbundet och är goda hjälpmedel vid planering av behandlingen.

Komplikationer och problem

Den vanligaste komplikationen vid PD hos vuxna är infektioner, dvs. peritonit eller kateterrots-infektion. Cirka 30 procent av alla patienter i PD utvecklar i något skede en eller flera peritoniter. De kan behandlas med intraperitoneala antibiotika. Incidensen för peritonit borde inte vara högre än 0,45/patient/år hos vuxna. Ibland kan man vara tvungen att temporärt eller totalt byta till HD pga. peritonit, som inte svarar på behandling eller pga. upprepade peritoniter. Kateterrotsinfektioner är ovanliga, och kan oftast förebyggas med ett noggrant val av insticksställets läge och god skötsel av kateterroten. Andra komplikationer vid PD är läckage av dialysvätska från katetertunneln eller till pleurahålan, utveckling av bräck och kate-termalfunktion. Under långtidsuppföljning kan även ultrafiltrationsproblem uppstå, och en sällsynt men svår komplikation är skleroserande peritonit.

Överlevnad och prognostiska faktorer

Man har diskuterat patient- och tekniköverlevnaden vid PD jämfört med HD. Ett års tekniköverlevnad är i dag ca 80 procent. Den vanligaste orsaken till byte från peritoneal dialys till hemodialys är infektion. Utifrån de

flesta färiska studier är patienternas överlevnad vid PD och HD jämförbara (30-33).

Vissa studier har påvisat en mindre förlust av residual njurfunktion vid PD (34). Residual njurfunktion har en positiv effekt på mortalitet, morbiditet och livskvalitet. Dessutom finns det belegg för att det är mindre risk för fördröjd funktionsstart hos ett njurtransplanterat (delayed graft function) hos PD-patienter jämfört med patienter i HD (35). Däremot löper patienter i PD ofta en större risk för proteinmalnutrition jämfört med patienter i HD. Det kan å sin sida ha en negativ effekt på överlevnad och morbiditet. (36)

Många patienter i arbetsför ålder föredrar dialysbehandling i hemmet, vilket inte påverkar möjligheten till förvärvsarbete eller påverkar arbetsdagen. För de här patienterna är PD ett mycket gott alternativ. En finländsk undersökning om andelen förvärvsarbetande patienter i olika dialysbehandlingar och efter njurtransplantation, visade att 31 procent av patienter i PD arbetar jämfört med 19 procent i HD. Av patienter i hemodialys hemma förvärvsarbetar 39 procent och av patienter i APD 44 procent. Av transplantationspatienter arbetar 40 procent (37).

Framtiden

Även om man globalt ser en minskning i användningen av PD bör man ge patienter med uremi en möjlighet till den här behandlingsformen. PD och HD anses i dag vara kompletterande behandlingar och inte två behandlingsformer som konkurrerar med varandra. Många kliniker har gått in för ett hembehandlingsprogram där man kan erbjuda såväl PD som hem-HD för patienten.

Peritoneal dialys hos barn

Under 1980- och 1990-talen ifrågasatte man om det lönar sig och är etiskt rätt att sköta små barn med terminal uremi. Erfarenheterna var att dödligheten var stor och att barnen inte växte och utvecklades normalt (38,39). I slutet på 1990-talet erbjöds globalt endast 50 procent av alla centra dialysvård åt barn under två år. I Finland är den vanligaste svåra njursjukdomen finländsk typ av kongenital nefros (NPHS1), och de drabbade barnen behöver dialys och transplantation under de två första levnadsåren för att överleva. När vi alltså började med PD hos barn på 1980-talet fick vi ta oss an den mest krävande gruppen, de minsta barnen. I dag vet vi att resultaten i centra med erfarenhet är lika bra i all ålders-

grupper i fråga om mortalitet och morbiditet, tillväxt och utveckling samt senare livskvalitet (40,41). PD är den vanligaste vårdformen hos barn. Enligt det Nordamerikanska registret NAPRCT (42) inleder 70 procent av barnpatienterna behandlingen med PD och 30 procent med HD. Hos barn under två år är PD-andelen 96 procent medan den är 59 procent hos barn över 12 år. I Europa är PD:s andel 60,2 procent eftersom vissa länder, t.ex. Frankrike, har en lång tradition med HD. I Finland med NPHS1 och många småbarn är PD-andelen 88 procent (Bild 1).

Sjukdomar

Incidensen av kronisk njursvikt är globalt sett 7–8/en miljon barn (5,6 i Finland). De vanligaste diagnoserna är njurhypoplasi/dysplasi med eller utan obstruktiv uropati, autosomal recessiv polycystisk njursjukdom (ARPKD), kortikal nekros (vanligen efter neonatal asfyxi) och oxalos. Diagnoserna varierar från land till land, och i Finland är 37 procent av alla barn med kronisk njursvikt NPHS1-patienter, dvs. har den finska typen av kongenital nefros.



Bild 1.
Barnpatient i PD, ba-
byn sover eller "läser"
medan PD:n rullar.

Speciella problem

Vad är annorlunda hos barn? Utmaningarna jämfört med vuxna patienter är större ju mindre barnet är. Vi får problem med näringstillförsel och medicinering, katetrarna är mindre och krånglar lätt och man bör vara noggrannare med volemin; tillför man för mycket vätska får barnen hjärtsvikt, tar man ut för mycket går de i chock med bl.a. blindhet som följd. För att garantera normal tillväxt och utveckling bör diagnosen ställas tidigt, behandlingen påbörjas omedelbart och en normal metabolism upprätthållas. Familjen bör beaktas på ett annat sätt än hos vuxna, och vården kan bara genomföras optimalt som samarbete mellan många olika specialister (barnnefrolog, dialyskötare, urolog, kirurg, dietetiker, socialvårdare, barn- eller ungdomspsykiater, psykolog, och fysioterapeut för att nämna några). I de yngsta åldersgrupperna kan bara ett erfaret team uppnå goda vårdresultat. I Finland har alla transplantationer som gäller barn och ansvaret för behandlingen av barn med svår njursvikt koncentrerats till Barnkliniken i Helsingfors; vi ser ca 10 nya patienter årligen.

Vården av äldre barn med obstruktiva uropati eller andra medfödda njurmissbildningar, glomerulonefrit, nefronftis eller Alport följer den som beskrivits hos vuxna. Hälften av de yngre barnen har NPHS1, dvs. svår medfödd proteinförlust och nefros som under det första året kompenseras med intravenösa albumininfusioner och noggrann diet, antikoagulation etc. (43). För att råda bot på proteinbristen och korrigera koagulationsstörningarna nefrektomeras och dialyseras de före njurtransplantation. Emellertid är deras vävnader, liksom hos spädbarn, i allmänhet mycket sköra och drabbas lätt av läckage och bråck. Därför läggs dialyskatetern in innan man tar ut njurarna så att den kan växa fast ordentligt under 2–3 veckor innan man nefrektomerar och långsamt påbörjar dialysen.

De dialysvätskor som används hos vuxna används även hos barn. Oftare används vätskor med låg kalciumhalt eftersom födan hos de små är mjölkbaserad med riklig fosfat-tillförsel. Därför är risken för vaskulär kalcifikation större. Volemin är ett stort problem. Normalt använder man ju tre olika glukoskoncentrationer beroende på om patienten är hyper-, normo-, eller hypovolemisk. Hos spädbarn blir vi oftast tvungna att blanda dem för att inte få för stora variationer i volemin. De moderna cyklerna gör det möjligt

att blanda olika glukoskoncentrationer, utföra byten med olika koncentrationer och variera volymen. Man kan alltså finjustera vården och trygga normovolemin. Vanligen använder man CCPD med 10–14 byten på natten under 10–12 timmar med en volym på 800 ml/m² under det första levnadsåret och 800–1 000 ml/m² senare. Mot slutet av behandlingen lämnar man 400–500 ml/m² vätska inne under dagen, och hos de minsta kan man utföra tre manuella byten på eftermiddagen för att undvika hypervolemi på kvällen.

Vi utför regelbundna PET-tester och följer de normala DOQI-rekommendationerna för KT/Vurea. I fråga om kreatininclearance (CCR) kan man inte uppnå den nivå som rekommenderas för vuxna hos de allra minsta barnen, men en CCR på > 49 L/vecka är förenligt med god metabolisk balans och normal tillväxt (44).

Tillväxt

En förutsättning för normal tillväxt är att barn får tillräckligt med föda. Hos ett njursjukt spädbarn lyckas det sällan. Därför är man i allmänhet tvungen att använda näs-magsond eller gastrostomi under de första levnadsåren så länge barnet är uremiskt eller i dialys. Kräkning är vanligt och måste kompenseras. Eftersom spädbarnen växer, bör en erfaren dietetiker justera dieten med ca 3 veckors mellanrum.

I dag vet vi att barn i dialys växer normalt med noggrann vård, de som har blivit efter tar även igen skillnaden under PD, de har en s.k. tillväxtspurt (44). Så sent som för 10 år sedan var längden hos barn som kom till transplantation < -2 standard deviationer (SD) i dag är de mellan -1 – 0 SD. Med förbättrad vård har en allt normalare tillväxt uppnåtts. Få behöver tillväxthormon, men de som inte växer normalt reagerar bra på behandlingen. De första barnpatienterna som sköttes med dialys och njurtransplantation i Finland har i dag uppnått vuxen ålder. Tainio o. medarb. har visat att de har genomgått en normal pubertet och den slutliga längden hos flickor var -1,7 och hos pojkar -1,2 SD (45). De barn som vårdas i dag kommer med all sannolikhet att vara längre.

Utveckling

Den mest kritiska gruppen är de allra minsta barnen. De har ansetts ha jämförelsevis fler komplikationer och högre mortalitet och deras utveckling har ifrågasatts. Nyare studier

tyder på att om vården av de minsta PD-patienterna koncentreras till ett fåtal centra med ett erfaret team med en dietetiker så skiljer sig inte deras prognos från de äldre barnens. Under åren 2000–2005 då vi behandlade 21 barn under två år med PD dog enbart ett barn. Alla som hade neurologiska funktionshinder eller specialsvårigheter i skolan hade antingen andra handikapp (syndrom, hjärtfel etc.) eller var prematura med neonatala riskfaktorer. Peritonitfrekvensen var 0,67/patient/år, vilket motsvarar de bästa internationella resultaten. Sjukhusvården har hela tiden förkortats så att barnen i början av 2000-talet tillbringade enbart 65 dygn/patient/år på sjukhus, vilket inkluderar deras rutinkontroller och påbörjandet av PD. Av den tiden utgjorde sociala skäl åtta procent i syfte att erbjuda föräldrarna möjligheter att vila, resa på semester etc. På grund av sin proteinbrist utvecklades NPHS1-patienterna under de första åren aningen långsammare motoriskt men normalt efter transplantation. Anu Haavisto har undersökt 50 barn transplanterade mellan 1993 och 2008, och deras IQ vid 11 års ålder var i genomsnitt 91,7, vilket faller inom normala gränser (46). NPHS1-barnen som ju hade vårdats sedan födseln klarade sig bättre i både WISC-III- och NEPSY-II-tester. Det är med andra ord glädjande att konstatera att även de första och minsta spädbarnen med njursjukdom sedan födseln har klarat sig så

bra. De barn som vårdas i dag borde må ännu bättre som vuxna eftersom vi har lärt oss en hel del under de senaste 20 åren.

Konklusion

Peritonealdialys är den huvudsakliga dialysformen hos småbarn och ett alternativ till HD hos äldre barn och vuxna. Inlärningsperioden är kortare, cyklerna är lätta att ta med på resor, det behövs ingen fistel, och behandlingen kan utföras hemma och anpassas till familjens/patientens livsstil. En del äldre patienter störs emellertid av abdominalkatetern och av de stora vätskemängder som bör lagras hemma eller tas med på resor. Behandlingsresultaten är emellertid helt jämförbara med HD.

Agneta Ekstrand
Nefrologiska kliniken

PB 372

00029 HNS

agneta.ekstrand@hus.fi

Christer Holmberg
Barnkliniken
G-huset, Stenbäcksgatan 11
00029 HNS

christer.holmberg@hus.fi

Referenser

- Ganter G. Beseitigung giftiger Stoffe aus dem Blute durch Dialyse. *Munich Med Wochenshr* 1923;70:1478–81.
- Popovich RP, Moncrief JW, Nolph KD et al. Continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Ann Intern Med* 1978;88(4):449–455.
- Venkataraman V, Nolph KD. Utilization of PD modalities: Evolution. *Semin Dial* 2002;15 (6): 380–384.
- Diaz-Buxo JA, Farmer CD, Walker PJ et al. Continuous cyclic peritoneal dialysis a preliminary report. *Artif Organs* 1981;5:157–161.
- Wahlberg P. IV Medicinska kliniken (1944) 1947–1994. *Finska Läkaresällsk Handl* 2000; 160 (2):2–88.
- Kuhlback B. Nefrologin i Finland 1880–1980. *Finska Läkaresällskapets Handlingar* 2002; 162:1–11.
- Bloxum A, Powell N. The treatment of acute temporary dysfunction of the kidneys by peritoneal irrigation. *Paediatrics* 1948;1:52–57.
- Tenckhoff H, Schecter H. A bacteriologically safe peritoneal access device. *Trans Am Soc Artif Intern Organs* 1964;14:181–186.
- Segar E, Gibson RK, Rhamy R. Peritoneal dialysis in infants and small children. *Pediatrics* 1961;27:603–613.
- Balfe JW, Irwin MA. Continuous ambulatory peritoneal dialysis in children. In *Continuous Ambulatory Peritoneal Dialysis*, Legrain M (eds). Amsterdam, Excerpta Medica. 1980.
- Twardowski ZJ. Physiology of peritoneal dialysis. In *Clinical Dialysis*, Nissenson AR, Fine RN, Gentile DE (eds.). Norwalk, Appleton & Lange. 1990.
- Verrina E. Peritoneal Dialysis. In *Pediatric nephrology*, Avner ED, Harmon W, Niaudet P, Yoshikawa N (eds.). Springer-Verlag. 2009: p1785–1816.
- Hölttä T, Holmberg C, Rönnholm K. Peritoneal dialysis during infancy. In *Peritoneal Dialysis*, Warady B, Shaefer F (eds.). Springer-Verlag. 2011.
- Nolph KD. Has peritoneal dialysis peaked? The impact of the CANUSA study. The Canadian-USA Multicenter study. *ASAIO J* 1996;42:136–138.
- United States Renal Data System: US Department of Public Health and Human Services; Public Health Service, National Institute of Health: Bethesda, Maryland. 2006.
- Grassmann A, Gøberge S, Moeller S, Brown G. ESRD patients in 2004: global overview of patient numbers, treatment modalities and associated trends. *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20: 2587–93.
- Australian and New Zealand dialysis and transplant register 2010 Annual report. <http://www.anzdata.org.au/anzdata/AnzdataReport/33rdReport/Ch01.pdf>
- Finlands Njursjukdomsregister Årsrapport 2009. <http://www.musili.fi/fin/munuaistauteirekisteri/>
- US Renal Data System. USRDS 2001 Annual Data report: Atlas of Endstage renal Disease in the United States, National Institute of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, Bethesda, MD, 2001.

20. Perry D, Schatze D, Royer R, Hackman D et al. Rapid growth in the use of automated peritoneal dialysis (APD) in adult patients on peritoneal dialysis. *Adv Perit Dial* 1998;14:57–59.
21. Correa-Rotter R. APD in the developing world: is there a future? *Semin Dial* 2002;15:385–387.
22. Oreopoulos DG Crassweller P, Katirtzoglou A et al. Amino acids as an osmotic agent (instead of glucose) in continuous ambulatory peritoneal dialysis. In Legrain M, editor. *Continuous ambulatory peritoneal dialysis*. Amsterdam: Excerpta Medica, 1980: 335–340.
23. Mistry CD, Mallick NP, Gokal R. Ultrafiltration with an isoosmotic solution during peritoneal dialysis exchanges. *Lancet* 1987;2:178–182.
24. Topley N, Coles G, Williams JD. Biocompatibility studies on peritoneal cells. *Perit Dial Int* 2004; 14 (Suppl 3): S21–S28.
25. Johnson D. Preliminära resultat, EuroPD 2011, Birmingham.
26. Twardowski ZJ, Nolph KD, Khanna R et al. Peritoneal equilibration test. *Perit Dial Bull* 1987; 7: 138–147.
27. European Best Practice Guidelines for Peritoneal Dialysis. *Nephrol. Dial. Transplant*;20(suppl 9): ix1 doi:10.1093/ndt/gfi114.
28. Chronic Kidney Disease: Early Identification and Management of chronic kidney disease in adults in primary and secondary care, National Institute for Health and Clinical Excellence. <http://www.nice.org.uk/Guidance/CG73>, June 29 2009.
29. KDOQI Clinical Practice Guidelines and Clinical Practice Recommendations for 2006 Updates: Hemodialysis Adequacy, Peritoneal Dialysis Adequacy and Vascular Access. *Am J Kidney Dis* 48:S1–S322, 2006 (suppl 1).
30. Vonesh EF, Moran J. Mortality in end-stage renal disease: a reassessment of differences between patients treated with haemodialysis and peritoneal dialysis. *J Am Soc Nephrol* 1999;10:354–365.
31. Heaf JG, Lokkegaard H, Madsen M. Initial survival advantage of peritoneal dialysis relative to haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2002;17:112–117.
32. Korevaar JC, Feith GW, Dekker FW et al. NECOSAD study Group. Effect of starting with hemodialysis compared with peritoneal dialysis in patients new on dialysis treatment: a randomized controlled trial. *Kidney Int* 2003; 64:2222–28.
33. Van Biesen W, Vanholder R, DEbacquer D, De Backer G, Lamiere N. Coparison of survival on CAPD and haemodialysis: statistical pitfalls. *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15:307–311
34. Jansen MAM, Hart AAM, Korevaar JC et al. Predictors of the rate of decline of residual renal function in incident dialysis patients. *Kidney Int* 2002; 62: 1046–53.
35. Van Biesen W, Veys N, Vanholder R, Lamiere N. The impact of the pre-transplant renal replacement modality on outcome after cadaveric kidney transplantation: The Ghent experience. In *Contribution to Nephrology Vol 150. Peritoneal Dialysis A Clinical Update*. Editors Ronce C, Dell'Aquila R, Rodighiero MP. Karger, Switzerland 2006;254–258.
36. Young GA, Kopple JD, Lindholm B, et al. Nutritional assessment of continuous ambulatory PD patients: an international study. *Am J Kidney Dis* 1991;17:462–470.
37. Helanterä I, Haapio M, Koskinen P, Grönhaugen-Riska C, Finne P-Employment of patients receiving maintenance dialysis and after kidney transplant: a cross-sectional study from Finland. *Am J Kidney Dis* 2011, in press.
38. Bunchman TE. The ethics of infant dialysis. *Perit Dial Int* 1996; 16:505–508.
39. Shooter M, Watson A. The ethics of withholding and withdrawing dialysis therapy in infants. *Pediatr Nephrol* 2000;14:347–351.
40. Laakkonen H, Hölttä T, Lönnqvist T, Holmberg C, Rönholm K. Peritoneal dialysis in children under 2 years of age. *Nephrol Dial Transplant* 2008;23:1747–53.
41. Wedekin M, Ehrich JHH, Offner G, Pape L. Renal replacement therapy in infants with chronic renal failure in the first year of life. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010;5:111–117.
42. Leonard MB, Donaldson LA, Ho M, Geary DF. A prospective cohort study of incident maintenance dialysis in children: An NAPRTC study. *Kidney Int* 2003;63:744–755.
43. Holmberg C, Antikainen M, Rönholm K, Ala-Houhala M, Jalanko H. Management of congenital nephrotic syndrome of the Finnish type. *Pediatr Nephrol* 1995; 9:87–93.
44. Laakkonen H, Happonen J-M, Marttinen E et al. Normal growth and intravascular volume status with good metabolic control during peritoneal dialysis in infancy. *Pediatr Nephrol* 2010;25:1529–38.
45. Tainio J, Qvist E, Jahnukainen K et al. Pubertal development is normal in adolescents after renal transplantation in children. *Transplantation* 2011;92:404–409.
46. <http://ndt.oxfordjournals.org/cgi/content/full/gfr650?ijkey=XijWLP7PNu3IiYI&keytype=ref>

Summary

Peritoneal dialysis in children and adults

Peritoneal dialysis (PD) was first tried in the 1920s and in Finland in the 1950s, but only the introduction of cyclers in the 1980s made it routine in adults and children. Compared to haemodialysis, it is easy to learn, can be done at home and while travelling, and is better adaptable to patients'/families' lifestyles. Treatment results are comparable to those found with haemodialysis, and PD is the major treatment modality for children with end-stage renal failure. Even infants on PD grow and develop normally if treated in experienced centres with a dietician. PD is today a good complement to haemodialysis.

Diabetisk njursjukdom – nutidens gissel

PER-HENRIK GROOP OCH CAROL FORSBLOM

Diabetisk nefropati är den mest fruktade av alla diabeteskomplikationer eftersom den är associerad med en mångfaldigt ökad risk för kardiovaskulär sjukdom och dödlighet. Både arv och miljö ligger bakom komplikationen. Generna är än så länge okända men man vet att dålig sockerbalans, högt blodtryck, blodfettstörningar, insulinresistens, kronisk inflammation och fysisk inaktivitet ökar risken för nefropati. Dessa riskfaktorer utgör de naturliga målen vid behandling och prevention av nefropati. Särskilt behandling av blodtryck med hämmare av renin-angiotensinsystemet har lett till bra resultat. Vi har i dag goda behandlingsmöjligheter, men det har visat sig svårt att uppnå de uppställda behandlingsmålen. Därför finns det ännu mycket arbete att uträtta innan vi är kvitt nutidens diabetesgissel.

Inledning

Diabetes är en kronisk folksjukdom som ökar lavinartat över hela världen. Det är inte enbart industriländerna som ökningen drabbar utan den ses även i utvecklingsländerna. År 1985 beräknades antalet diabetiker uppgå till 30 miljoner, men redan år 2000 hade antalet ökat till 154 miljoner, och 2030 finns det uppskattningsvis 552 miljoner diabetiker i världen (1). Även om ökningen procentuellt är lika stor i industriländerna som i utvecklingsländerna, är det de befolkningsrika länderna

såsom Kina och Indien som bidrar med det största antalet nya diabetiker. Ökningen går hand i hand med den lavinartade ökningen i fetma och övervikt och man kan med fog påstå att diabetes är en följd av den västerländska livsstilen med ökat födointag, minskad mängd motion och mindre sömn. Det som gör att den västerländska livsstilen med förändrade matvanor, ökad mängd kalorier, snabbmat, ständigt ätande, läskedrycker och stillasittande arbete i stället för fysiskt tungt arbete leder till fetma och diabetes, är att vi under evolutionens gång lagt oss till med energisparande överlevnadsgener. För 45 000 år sedan, då de första människorna kom till Europa från Afrika, gällde det att samla, fiska eller jaga sin föda för att överleva (2). Under dessa tider var det viktigt att all överloppsenergi kunde lagras i form av fett runt magen för att finnas till hands då det rådde brist på föda. Dessa således goda gener bär vi fortfarande på, men levnadsmiljön har förändrats. Det handlar inte längre om en kamp om tillgång till föda utan närmast om ett aldrig sinande överutbud av mat. Naturligtvis ska vi inte glömma att det också i dag finns länder där det ännu råder brist på mat och svält, och även i dessa länder ser man diabetes, nämligen en ovanlig form av sjukdomen som orsakas av malnutrition.

Diabetes medför en ökad risk för komplikationer, och det är närmast komplikationerna som gör sjukdomen allvarlig och i många fall fruktad. Långvarig exponering för högt blod-

FÖRFATTARNA

MKD **Per-Henrik Groop** är Finlands första professor i nefrologi vid Helsingfors universitet samt gästprofessor vid Baker Heart/Diabetes Institute i Melbourne, Australien. År 1997 grundade han Finnish Diabetic Nephropathy Study (FinnDiane), och projektet har under åren vuxit till världens största studie av uppkomsten av diabetiska komplikationer.

MK (disp.) **Carol Forsblom** är internationell koordinator för FinnDiane-studien och har arbetat med forskning på diabeteskomplikationer i tjugo år. Han är vicepresident för European Diabetic Nephropathy Study Group (EDNSG).

socker kan leda till förändringar i såväl de små som de stora blodkärlen. Sjukdomen medför att glukos binds till proteiner i olika organ, och glykosylerade proteiner kan i sin tur medföra förändringar i ämnesomsättningen och de olika organens normala funktioner. Förändringar i de små blodkärlen leder till mikrovaskulära komplikationer, som diabetisk njursjukdom (nefropati), skador i ögonens näthinna (retinopati) och i nervvävnaden (perifer eller autonom neuropati). Skador på de stora blodkärlen leder till makrovaskulära komplikationer, som hjärtinfarkt, hjärnför-lamning och gangrän. Patienter som har diabetisk njursjukdom har med stor sannolikhet även andra mikrovaskulära komplikationer, och i de flesta fall dör dessa patienter en förtidig död i makrovaskulära komplikationer (3).

Hos patienter med typ 1-diabetes (ungdomsdiabetes) är förekomsten av diabetisk njursjukdom förknippad med en mångfaldigt ökad risk för en förtidig död (4) (Figur 1). För Typ 1-diabetiker i dialys eller för dem som fått ett njurtransplantat är mortalitetsrisken jämfört med samma kön och ålder i den allmänna befolkningen 18-faldigt ökad. Hos typ 1-diabetiker med etablerad njursjukdom definierad som makroalbuminuri är risken 9-faldig, och redan i ett tidigt skede då det enda avvikande fyndet är att små mängder albumin sipprar ut i urinen (mikroalbuminuri) är risken 3-faldigt ökad. Däremot har de typ 1-diabetiker som inte uppvisar tecken på njursjukdom ingen ökad risk för en förtidig mortalitet jämfört med icke-diabetiker av samma ålder och kön i den allmänna befolkningen. Därmed kan man konstatera att risken för en förtidig död hos typ 1-diabetiker är helt och hållet associerad med förekomsten av diabetisk njursjukdom (4).

Förekomsten av diabetisk njursjukdom

Hand i hand med ökningen av diabetes ökar även förekomsten av diabetisk njursjukdom. Hos typ 1-diabetiker är det 1/3 som utvecklar diabetisk njursjukdom medan flertalet eller 2/3 klarar sig genom livet utan dessa fruktade njurkomplikationer (5). Deras prognos avviker inte heller från den allmänna befolkningens (4).

Hos typ 2-diabetiker är det svårare att uppskatta den korrekta prevalensen, men det är troligt att även hos dessa patienter 1/3 utvecklar renodlad diabetisk njursjukdom (6). Däremot har upp till 50 procent av typ 2-diabetikerna mikroalbuminuri som inte

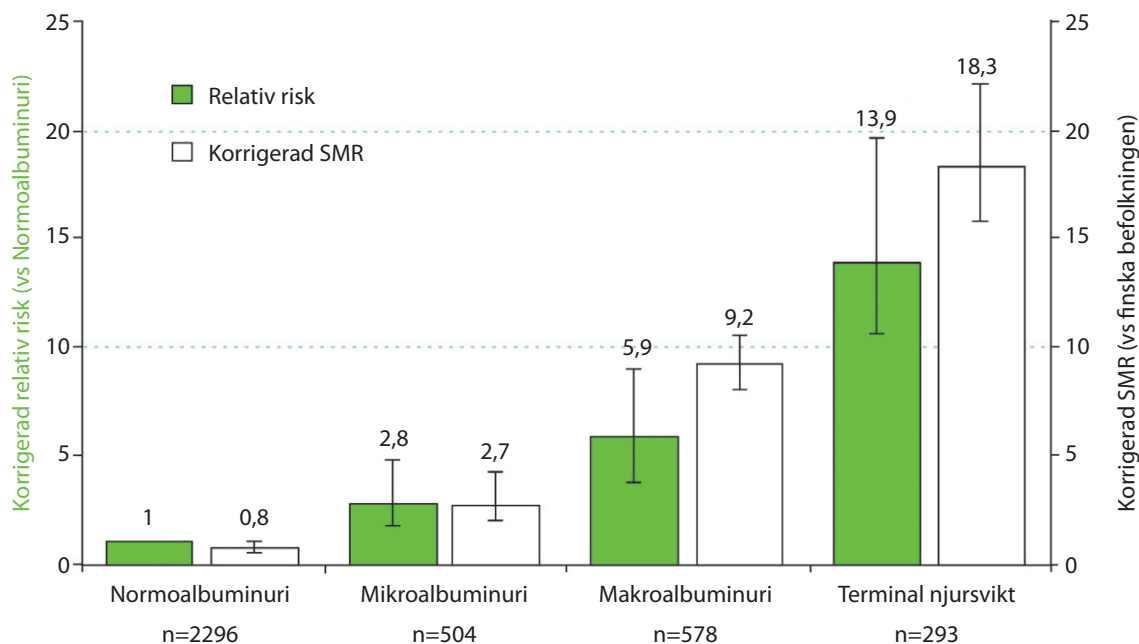
nödvändigtvis progredierar till diabetisk nefropati. Förekomsten av mikroalbuminuri hos dessa patienter är dock ett tecken på kärlskador, men trots att blodkärlen är skadade är njurens kapillärnystan intakta (6). Under uppföljning tappar dessa patienter inte heller sin njurfunktion (7). Mikroalbuminuri hos typ 2-diabetiker är förknippad med en uppskattningsvis 4-faldigt ökad risk för en förtidig mortalitet i hjärtkärlsjukdomar (8). I klinisk praxis är det inte alltid lätt att veta huruvida en typ 2-diabetiker med mikroalbuminuri hör till kategorin patienter vars mikroalbuminuri är ett förstadium till nefropati eller om det rör sig om ett tecken på kärlskador utan egentligt njurengagemang. En fingervisning om att patienten kanske håller på att utveckla njursjukdom får man om patienten vid oftalmoskopi uppvisar tydliga tecken på retinopati (9).

Varför utvecklar vissa diabetiker njurkomplikationer?

Orsakerna till att vissa patienter med diabetes utvecklar nefropati är många, men mycket tyder på att det rör sig om en kollision mellan ärftliga faktorer och vår miljö. Bland de utpräglade miljöfaktorerna kan man nämna dålig sockerbalans, högt blodtryck, höga blodfetter, metaboliskt syndrom, avsaknad av motion och okontrollerat födointag. Dessa faktorer går även hand i hand med den västerländska livsstilen, som inte enbart ser ut att öka förekomsten av diabetes utan också dess komplikationer.

Dålig sockerbalans

Flera studier har visat att dålig sockerbalans leder till en ökad risk för nefropati. Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) hos 1 441 typ 1-diabetiker visade att intensiv insulinbehandling med multipla dagliga insulininjektioner eller pumpbehandling ledde till god sockerbalans med ett HbA1c-värde på 7 procent jämfört med att traditionell insulinbehandling med två dagliga (insulin) injektioner medförde en dålig sockerbalans och ett HbA1c-värde om 9 procent (10). Efter att patienterna legat på samma HbA1c-nivå i nio år kunde man konstatera att de patienter som hade haft god sockerbalans hade 56 procent lägre risk att utveckla nefropati. I uppföljningen av DCCT eller Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (EDIC) kunde man efter ytterligare åtta års uppföljning se att de patienter som under de



Figur 1. Risk för mortalitet hos patienter med typ 1-diabetes och olika grad av diabetisk nefropati i FinnDiane-studien. Korrigerad relativ risk jämfört med normoalbuminura patienter. Korrigerad SMR (standardiserad mortalitetskvot) jämförd med en ålders- och könsmatchad finsk befolkning.

första nio åren av DCCT hade god sockerbalans fortsättningsvis hade mindre risk att utveckla njurkomplikationer trots att alla de patienter som deltagit i DCCT efter avslutad studie rätt snart låg på samma HbA1c-nivå eller 8 procent (11). Fenomenet brukar på amerikansk engelska kallas ”glycemic memory” eller på brittisk engelska ”legacy effect”, och är kongruent med tillståndet där huden kommer ihåg hur mycket den exponerats för solljus. Sockerbalansen spelar således en stor roll för uppkomsten av nefropati.

I klinisk praxis kan man se att två patienter med samma HbA1c-nivå kan ha helt olika dagliga blodsockerprofiler, den ena kanske har en stabil sockerbalans medan den andra uppvisar stora fluktuationer i de dagliga blodsockerbestämningarna. HbA1c representerar ett medeltal av blodsockerbalansen under de senaste tre månaderna, och de dagliga blodsockeravvikelseerna behöver nödvändigtvis inte avspeglar sig i HbA1c-nivån. En akut blodsockerökning från 5 till 15 mmol/l hos friska försökspersoner och typ 1-diabetiker utan komplikationer medför en akut förändring i blodkärlens stelhet. Effekten är den att blodkärlen styvnar (12). Frågan

inställer sig huruvida stora fluktuationer i den dagliga sockerbalansen ökar risken för nefropati. Data från DCCT visade emellertid att så inte är fallet. Profilerna av sju dagliga blodsockerbestämningar antingen uttryckta som medeltal eller som standardavvikelser för att ge ett mått på variabiliteten var inte associerade med en ökad risk för nefropati (13). Däremot är både medeltalet av HbA1c och standardavvikelseerna av HbA1c förknippade med risken för nefropati (14), så att ett högt HbA1c och en stor variabilitet uttryckt som en stor standardavvikelse är associerad med risken för ny njursjukdom eller att en redan etablerad njursjukdom progredierar. En intressant iakttagelse är att effekten av ett högt medeltal eller en stor variabilitet i HbA1c har samma utslagskraft när det gäller nefropatin (14).

Liknande resultat har påvisats hos patienter med typ 2-diabetes. I en stor brittisk studie, UKPDS, jämförde man hos nydiagnostiserade typ 2-diabetiker effekten av konventionell behandling med intensifierad behandling med antingen sulfonylurea eller metformin (15). Den fleråriga studien avslutades 1997, och effekten av den intensifierade behand-

lingen medförde en sänkning i HbA1c-nivån på 0,7 procent. Trots en relativt modest förbättring i sockerbalansen minskade risken för mikrovaskulära komplikationer med 25 procent och risken för hjärtinfarkt med 16 procent (15). Efter ytterligare åtta års uppföljning var risken för mikrovaskulära komplikationer fortsättningsvis 24 procent lägre, risken för hjärtinfarkt 15 procent lägre och risken för mortalitet nu även signifikant lägre, 13 procent (16). Därmed kan man med fog konstatera att en god sockerbalans är en av hörnstenarna i preventionen av diabetiska komplikationer och framför allt i preventionen av nefropati.

Blodtryck och nefropati

Under 1990-talet diskuterades livligt frågan huruvida högt blodtryck är en riskfaktor för nefropati eller om blodtrycket stiger som en följd av nefropatin. Orsaken till polemiken var att brittiska läkare genom att mäta blodtrycket hos föräldrar till typ 1-diabetiker med eller utan nefropati i slutet av 1950-talet, då blodtrycksbehandling ännu inte var allmän praxis, kunde konstatera att högt blodtryck i familjerna medförde en ökad risk för nefropati hos barnen och således utgjorde en primär riskfaktor (17). Den andra skolan representerades av danska läkare som inte kunde observera skillnader i blodtrycksnivåerna hos föräldrar till typ 1-diabetiker med eller utan nefropati (18). Det bör dock påpekas att de danska läkarna utförde sina blodtrycksbestämningar i ett senare skede då behandlingen av högt blodtryck redan var allmän praxis. Genom att studera inte enbart finländska utan även danska föräldrar till typ 1-diabetiker med hjälp av mer känsliga metoder, 24-h blodtrycksbestämningar, kunde vi visa att högt blodtryck i familjerna i själva verket är en riskfaktor för nefropati (19). Om bägge föräldrarna eller enbart den ena har högt blodtryck är risken för att deras barn med typ 1-diabetes ska utveckla nefropati högre än om ingen av föräldrarna har högt blodtryck (19). Såvida mamman har högt blodtryck är risken för barnen högre med ett OR 1.49 (20). I klinisk praxis är det av vikt att förvissa sig om huruvida föräldrarna till en typ 1-diabetiker har högt blodtryck eller inte.

Typ 1-diabetiker har högre systoliskt blodtryck än individer i den allmänna befolkningen. Det systoliska blodtrycket stiger också med åldern på samma sätt som hos friska individer, och det diastoliska blodtrycket

uppvisar också den en liknande profil som hos friska individer. Det är allmänt känt att det diastoliska blodtrycket börjar sjunka då man uppnått 55–60 års ålder. Det beror på att blodkärlen blir stela och pulstrycket ökar. Pulstrycket som är skillnaden mellan det systoliska och det diastoliska blodtrycket är ett grovt mått på artärernas stelhet. Samma fenomen ser man hos typ 1-diabetiker men det sker betydligt tidigare, 20 år tidigare hos män och 15 år tidigare hos kvinnor (21). Ett högt pulstryck är inte förknippat med enbart en ökad risk för mortalitet utan även för uppkomsten av kardiovaskulära komplikationer (22).

Blodfetter och nefropati

Uppkomsten av nefropati associerar med högre blodfettnivåer (23). Hos 100 typ 1-diabetiker som under uppföljning utvecklade nefropati var kolesterolnivån vid utgångsskedet $5,10 \pm 1,04$ mmol/l jämfört med $4,77 \pm 0,88$ mmol/l hos 1 449 typ 1-diabetiker som inte utvecklade nefropati. Motsvarande siffror för triglycerider var 1,10 (0,81–1,65) hos dem som utvecklade nefropati jämfört med 0,92 (0,71–1,26) mmol/l hos dem som inte utvecklade nefropati. Hos 50 patienter med typ 1-diabetes och mikroalbuminuri som progredierade till makroalbuminuri var kolesterolnivån $5,32 \pm 1,01$ i utgångsläget jämfört med $4,94 \pm 0,88$ hos de 303 patienter som inte progredierade. Motsvarande siffror för triglycerider var 1,56 (1,04–2,22) och 1,05 (0,80–1,47) mmol/l. Trots att triglyceriderna var inom normala gränser var ett högre värde kraftigt associerat med uppkomsten av ny nefropati eller progression av etablerad njursjukdom i alla stadier (23). Ökad risk för nefropati trots normala fettvärden kanske betyder att man i framtiden snarare bör uppnå lägre fettvärden för att undvika nefropati än för att undvika hjärtsjukdomar (24).

Metabolt syndrom och nefropati

Även patienter med typ 1-diabetes uppvisar komponenter av det metabola syndromet, som högt blodtryck, höga triglycerider, lågt HDL-kolesterol och bukfetma vid sidan av störningen i glukosmetabolismen. Totalt 40 procent av kvinnorna och 38 procent av männen med typ 1-diabetes har metabolt syndrom (25). Procenten ökar med mängden njursjukdom så, att den grupp som har mest metabolt syndrom är de typ 1-diabetiker

som får dialys eller de som har fått ett njurtransplantat, följt av patienterna med makroalbuminuri och mikroalbuminuri. Även ett högre HbA1c-värde är förknippat med ökad förekomst av **metabolt syndrom** (25). Därmed ser det ut som om associationen mellan nefropati och det metabola syndromet inte har enbart en primär utan även en sekundär komponent (HbA1c). Ju fler komponenter av det metabola syndromet patienten har, desto större är sannolikheten för att patienten också har nefropati (25).

Avsaknad av fysisk aktivitet och uppkomsten av nefropati

Patienter som har en kronisk sjukdom, som typ 1-diabetes och långt framskriden njursjukdom, motionerar naturligtvis mindre än de som inte uppvisar några tecken på komplikationer. Detta är helt naturligt eftersom kronisk sjukdom ofta utgör ett direkt hinder. Så är också fallet hos patienter med typ 1-diabetes där patienter i dialys såsom väntat är den grupp som är allra minst fysiskt aktiv och följs i fråga om mängden fysisk aktivitet av de patienter som har makroalbuminuri och mikroalbuminuri. Patienter med makroalbuminuri har redan etablerad njursjukdom och med stor sannolikhet även andra komplikationer. Däremot är patienterna med mikroalbuminuri mer lika patienterna med normoalbuminuri utan tecken på nefropati. Trots det visade det sig att typ 1-diabetiker med mikroalbuminuri motionerar mindre och med lägre fysisk intensitet än patienterna med normoalbuminuri (26). I våra preliminära undersökningar har vi kunnat visa att mindre fysisk aktivitet hos typ 1-diabetiker är en riskfaktor för uppkomsten av ny njursjukdom. Den fysiska aktiviteten hos de 31 **patienter som utvecklade njursjukdom** var signifikant lägre, 11,6 (7,9–23,7) METh/vecka än hos de 399 patienter som inte utvecklade njursjukdom, 23,1 (11,7–36,6) METh/vecka.

Varför avsaknad av motion skulle utgöra en riskfaktor för nefropati är inte känt, men det är möjligt att diabetes som är associerad med minskad vagusstimulering och dämpad baroreflexkänslighet (CSB) (27) samt kronisk hypoxi (28) eventuellt leder till att patienten inte tål motion på samma sätt som en icke-diabetiker. Den minskade vagusstimuleringen leder till sympatikotoni, ökad puls samt en dämpning av baroreflexkänsligheten och vanligen till sämre fysisk kondition. Kronisk hypoxi leder till avvikelser i den autonoma

nervfunktionen och en dämpad baroreflexkänslighet, ett tillstånd som kan hävas genom att patienten får syre (28). Tillståndet är kongruent med det som friska personer upplever som "bergssjuka" då de rör sig på höga höjder, nämligen akut hypoxi, avvikelser i de autonoma nervfunktionerna och en dämpning av baroreflexkänsligheten. Tillståndet korrigeras när man kommer ner till havsnivå igen. Diabetiker har i sin tur ett tillstånd av kronisk hypoxi (28), som troligen hör ihop med att syrsättningen förändras av höga glukosnivåer och glykosylering av olika proteiner. HbA1c korrelerar negativt med lungornas diffusionskapacitet (29), och även de röda blodkropparnas förmåga att transportera syre är nedsatt (30). Det är välkänt att en nedsatt baroreflexkänslighet utgör en riskfaktor för hjärtkärlsjukdomar i den allmänna befolkningen, men det är också välkänt att ökad motion förbättrar baroreflexkänsligheten. Ingenting tyder på att diabetiker skulle vara annorlunda i detta avseende även om en dålig sockerbalans kan motverka de positiva effekterna av motion. Med kännedom om motionens betydelse för vårt välbefinnande är det inte fel att förskriva ökad motion även för diabetiker. Och om det visar sig att vår observation att avsaknad av motion utgör en riskfaktor för nefropati, bör motionen i allra högsta grad stå högt på listan av preventiva åtgärder.

Kronisk inflammation och nefropati

Många kroniska sjukdomar är associerade med kronisk inflammation. Så är också fallet med diabetisk njursjukdom (31). Patienter med typ 1-diabetes och mikroalbuminuri eller makroalbuminuri visade sig ha högre hsCRP och interleukin 6-värden än patienter med normoalbuminuri trots att patienterna med mikroalbuminuri eller makroalbuminuri behandlades med ACE-hämmare i motsats till patienterna med normoalbuminuri; ACE-hämmare motverkar kronisk inflammation. Därmed stod det klart att njursjukdom redan på ett tidigt stadium är förknippad med kronisk inflammation. Huruvida den kroniska inflammationen är primär eller sekundär är inte känt, men vi frågade oss om inflammationen eventuellt kunde vara ett tecken på infektion. Orsaken ligger i att lipopolysackarider (LPS), som utgör komponenter av gram-negativa bakterier, i många årtionden har använts för att inducera njursjukdom hos råttor och möss i laboratorieförhållanden. Vi mätte LPS-

koncentrationerna i serum hos patienter som i utgångsläget antingen var fria från njursjukdom eller hade etablerad njursjukdom i form av makroalbuminuri (32). Det visade sig att de patienter vars makroalbuminuri antingen förblev oförändrad eller hade progredierat så att patienterna behövde dialys hade högre LPS-koncentrationer än de som inte hade tecken på njursjukdom i utgångsläget. Å andra sidan hade de patienter som hade normoalbuminuri men under den 5–6 år långa uppföljningen utvecklade njursjukdom höga LPS-koncentrationer redan i utgångsläget (32). Således visade det sig att patienter med njursjukdom hade högre koncentrationer av LPS i serum redan innan njursjukdomen debuterade, och det är möjligt att cirkulerande LPS kan skada njurarna även hos människa på samma sätt som hos försöksdjur. Studier pågår för att ta reda på vilken väg bakterierna kommer in i blodet: via munnen, lungorna, huden eller tarmen?

Saltintag och nefropati

Ett för stort saltintag är förknippat med högt blodtryck och en ökad mortalitet. På senare tid har det kommit ett antal rapporter som visar att också ett för lågt saltintag är associerat med ökad mortalitet. Vi har nyligen visat fenomenet hos patienter med typ 1-diabetes (33), men samma fenomen har också observerats hos typ 2-diabetiker (34) och i den allmänna befolkningen (35). Gränsen går vid ett saltintag om 6 g/dag eller den gräns som rekommenderas för diabetiker i Finland (36). Hos typ 1-diabetiker med makroalbuminuri var risken för progression relaterad till mängden salt i kosten, ju mindre saltintag desto större risk att njursjukdomen progredierade.

Miljöfaktorerna kan inte förklara hela risken för nefropati – är det generna?

Även om miljöfaktorerna spelar en stor roll för uppkomsten av nefropati är det helt klart att de inte kan förklara hela risken. Det måste därför finnas andra faktorer med i spelet, och här kommer den genetiska benägenheten in i bilden. Diabetisk njursjukdom uppvisar en kraftig anhopning i familjer, både hos typ 1-diabetiker (37–39) och hos typ 2-diabetiker (40). Det är dock inte enbart njurkomplikationer utan även diabetisk proliferativ retinopati som uppvisar en anhopning i familjer (41). Alla dessa studier har gjorts i syskonmaterial där det i familjerna finns åtminstone två

barn med typ 1-diabetes. Om indexpatienten har nefropati är risken att syskonet också får nefropati högre än om indexpatienten är fri från nefropati (39). Detsamma gäller för proliferativ retinopati (41).

Ett grovt mått på den genetiska benägenheten är det s.k. λS (λS)-värdet. Om patienten har en typisk monogen sjukdom som cystisk fibros är $\lambda S = 500$, och man känner redan till gendefekten vid den här sjukdomen. MODY, som är en form av monogen typ 2-diabetes, har ett $\lambda S = 40$, och man känner till 6–7 olika genvarianter som orsakar MODY. Typ 1-diabetes i sig själv har ett $\lambda S = 15$, och 50 procent av risken för typ 1-diabetes kan förklaras av vissa HLA-typer. Typ 2-diabetes har ett $\lambda S = 3,5$, och i dag känner man till över 40 olika genvarianter, som medför risk för typ 2-diabetes. Å andra sidan förklarar dessa kända genvarianter tillsammans endast 10 procent av risken för typ 2-diabetes. Den diabetiska njursjukdomen har ett $\lambda S = 2,1$ (38), vilket betyder att det kan vara ännu svårare att hitta de genvarianter som medför en ökad benägenhet för komplikationen. Många kandidatgener har föreslagits men väldigt få av dessa har kunnat replikeras i oberoende studier. En av de få kandidatgener som ser ut att spela en roll är *ACE*-genen (42). Eftersom kandidatgenstrategin inte har lett till större genombrott har man prövat på andra strategier, som kopplingsanalys och hela genomet omfattande associationsanalys (GWAS). Kopplingsanalys i syskonpar med typ 1-diabetes men diskordanta för njursjukdom har detekterat en intressant genvariant på kromosom 3, vilken ser ut att vara associerad med ökad risk för nefropati. Denna variant (rs1866813) ligger intill tre intressanta kodande gener (43). En av dessa gener är *Nck1*, som behövs dels för att tarmens villus ska utvecklas, dels för att podocyterna och filtret mellan podocyterna skall utvecklas normalt. Fyndet har kunnat replikeras i oberoende material och nu väntar vi på att se hurdan fenotypen är hos möss där *Nck1*-genen har slagits ut.

Kopplingsanalys i FinnDiane-materialet samt i danska och franska syskonpar med typ 1-diabetes har visat att det också på kromosom 22q11 kan finnas eventuella varianter, som är förknippade med en ökad risk för nefropati (44). Vilka genvarianter det är fråga om är än så länge oklart, men arbetet fortsätter. En annan mycket använd strategi i dagens läge är GWAS, där man i ett fall-kontrollmaterial använder sig av olika chips med olika täta kartor av SNP (genvarianter) för att detektera

associationer mellan vissa genvarianter och risken för en sjukdom. I FinnDiane-materialet har vi använt oss av ett chip (610QUAD), som innehåller 610 000 SNP, och med hjälp av detta chip har mer än 3 500 patienter med typ 1-diabetes gentypats (se artikel av Sandholm i detta nummer). Denna GWAS-studie är för tillfället den fysiskt största, som utförts på ett inhemskt material i Finland. Resultaten är intressanta och strategin har resulterat i ett antal potentiella genassociationer som troligen medför en ökad benägenhet för njursjukdom.

Hur kan man undvika njursjukdom hos diabetiker?

Kunskapen om hur olika miljöfaktorer ökar risken för nefropati ger även instrument för att preventivt undvika uppkomsten av nefropati. En optimal sockerbalans redan från diagnosögonblicket minskar risken märkbart, men även optimal blodtryckskontroll, tillräcklig motion, mångsidig kost utan excesser och eventuellt en tidigt initierad behandling av blodfetterna kan kanske minska risken ytterligare. I klinisk praxis ser man ofta att en patient med tillfredsställande sockerbalans trots allt utvecklar komplikationer medan en annan patient med usel balans går helt fri från komplikationer. I en sådan situation är det inte svårt att tänka sig att vissa patienter bär på en genetisk benägenhet för nefropati medan andra bär på gener som skyddar mot samma komplikationer. I framtiden vore det viktigt att med hjälp av enkla gentest kunna identifiera de patienter som bär på en hög risk för nefropati för att i ett tillräckligt tidigt skede kunna påbörja aggressiv preventiv behandling.

Hur ska njursjukdom behandlas?

I Finland har vi klara riktlinjer för hur diabetisk njursjukdom ska behandlas (45) (Tabell I). En av hörnstenarna är optimal sockerbalans samtidigt som man strävar efter att hålla HbA1c-nivån under 7 procent. Rökning innebär inte enbart ökad risk för njursjukdom utan även för sjukdomens progression (46). Därför är det helt naturligt att patienterna med nefropati bör sluta röka om de inte redan har gjort det. Detta är lättare sagt än gjort, och hos de finländska typ 1-diabetikerna med nefropati röker fortfarande mer än 30 procent medan bara 26 procent röker i den allmänna finländska befolkningen (47). Räknar man med även de typ 1-diabetiker som slutat röka, stiger procenten betydligt. En optimal blodtryckskontroll är ett av de effektivaste sätten att bromsa upp progressionen av etablerad nefropati. Målet för blodtrycket är under 130/80 mmHg, men om patienten har proteinuri på mer än 1 g/dygn är målet under 120/75 mmHg. Användningen av antingen ACE-hämmare eller angiotensinreceptorhämmare (ARB) rekommenderas eftersom dessa mediciner har en skyddande effekt på njurarna vid sidan av deras effekt på blodtrycket. Höga blodfetter och i främsta hand triglyceriderna ser ut att påverka uppkomsten av nefropati. Olika fibrater är läkemedel, som brukar användas för att sänka triglyceridkoncentrationen i blodet, men dessa är kontraindicerade vid nedsatt njurfunktion och kommer inte på fråga i behandlingen av njurpatienter. Därför är enda alternativet att använda statiner även om det ännu inte finns kliniska studier som visat att användningen av statiner minskar risken för njursjukdom eller att progressionen blir långsammare eller upphör. I de nationella behandlingsföreskrifterna föreslås att den behandlande läkaren bedömer behovet av statiner ”in casu”.

Tabell I. Prevention och behandling av diabetisk njursjukdom.

- | | |
|----|--|
| 1. | Sträva efter en optimal sockerbalans, HbA1c < 7 %. |
| 2. | Målet för behandlingen av blodtrycket är under 130/80 mmHg, men om patienten har proteinuri (1 g/dygn) är målet ännu lägre, under 125/75 mmHg. |
| 3. | Använd i mån av möjlighet läkemedel som hämmar renin-angiotensinsystemet (ACE-hämmare, angiotensinreceptorblockare, renin-inhibitorer). |
| 4. | Rökstopp. |
| 5. | Behandla eventuella lipidstörningar med statiner. |
| 6. | Avväg om patienten kunde ha nytta av proteinrestriktion (0,8 g/kg/dygn). |

Hur lyckas vi i dag med behandlingen av diabetisk njursjukdom?

Flera studier har visat att överlevnaden hos diabetiker med njursjukdom har blivit signifikant bättre (48, 49). Detta är en följd av att behandlingen blivit mer strukturerad och evidensbaserad. Förutom att stor vikt fästs vid behandlingen av sockerbalansen och blodtrycket, strävar man också efter att sänka det intraglomerulära trycket i njurarnas kapillärnystan. Därmed kan man direkt påverka de processer som förstör njurarnas nefroner. Ett högt intraglomerulärt tryck kan sänkas med hjälp av läkemedel som blockerar **renin-angiotensinsystemet**, rökstopp eller ett begränsat intag av animaliska proteiner. Växtproteiner påverkar det intraglomerulära trycket i mindre utsträckning. Om man lyckas sänka det intraglomerulära trycket brukar det medföra en märkbar uppbromsning av njursjukdomens progression och förbättrad prognos.

I studier från 1980-talet var överlevnadens median hos typ 1-diabetiker 5–7 år efter att diagnosen diabetisk nefropati ställts (50). Efter att behandlingsmetoderna blivit bättre och mer fokuserade på att sänka det höga intraglomerulära trycket och det systemiska blodtrycket, har överlevnadens median förlängts till 21,7 år (48). Dessa positiva resultat visar att de behandlingsinstrument som står till buds är effektiva, och trots att alla specifika behandlingsmål ännu inte har uppnåtts, är slutresultatet ändå tillfredsställande. I Finland har endast 20 procent av typ 1-diabetiker med njurkomplikationer uppnått blodtrycksvärden som understiger det konservativa målet på 130/85 mmHg, fler patienter röker än i den allmänna befolkningen och endast 18–23 procent har ett HbA1c-värde under 7,5 procent (47). Därmed finns det utrymme för en effektiviserad tillämpning av behandlingsinstrumenten, och såvida detta lyckas, kan man förvänta sig en ytterligare förbättring av behandlingsresultaten.

Varför är diabetisk njursjukdom dagens gissel?

Då man betraktar den globala ökningen av diabetes ser man snabbt att ökningen inte enbart medför en ökad mängd diabetiker utan även en ökad mängd diabetiker med allvarliga komplikationer. Komplikationerna kostar samhället dyra pengar, och i de flesta fall utgör komplikationerna även stora personliga tragedier. Diabetes leder statistiken över de

Tabell II.

Medianöverlevnad vid olika kroniska sjukdomar

Prostatacancer	10 år
Tjocktarmscancer	5 år
Bröstcancer	5 år
Lungcancer	2 år
Terminal njursvikt (typ 1-diabetes)	3–5 år
Terminal njursvikt (typ 2-diabetes)	1–3 år

vanligaste orsakerna till njursvikt och akut behov av dialysbehandling. I USA är varannan patient med njursvikt diabetiker och i Finland är var tredje dialyspatient diabetiker. Ökningen av antalet njurpatienter är global, men resurserna att ta hand om patienterna varierar i stor utsträckning. I Finland har vi 5,4 miljoner invånare och 1 000 patienter i dialysbehandling, motsvarande siffror för Etiopien är **82 miljoner invånare och 200 patienter** i dialysbehandling. Man kunde tro att förekomsten av diabetes är lägre i Etiopien än i Finland men situationen är precis tvärtom. Det är inte behovet utan tillgången till resurser som avgör om patienternas njursvikt sköts aktivt eller om patienterna lämnas åt sitt öde. Diabetiker med långtgående njursjukdom ges inte ens en möjlighet till dialysbehandling i många utvecklingsländer. Därmed faller dessa diabetiker offer för de grymma konsekvenserna av den diabetiska njursjukdomen. Men inte ens tillgång till dialysbehandling behöver nödvändigtvis förbättra situationen, vilket illustreras av att den förväntade överlevnaden hos en typ 2-diabetiker i dialys är kortare än för flera cancersjukdomar (Tabell II). Den diabetiska njursjukdomen kan med fog kallas ett nutidens gissel, även om förloppet inte kan jämföras med tidigare decenniers gissel, som pest och tuberkulos.

Carol Forsblom
Biomedicum Helsinki
Haartmansgatan 8
00014 Helsingfors universitet

carol.forsblom@hus.fi

Referenser

1. IDF World Atlas of Diabetes. Fifth edition. (2011) <http://www.idf.org/diabetesatlas/>
2. Bryan Sykes. The Seven Daughters of Eve (2001), ISBN 0-393-02018-5
3. Borch-Johnsen K, Kreiner S. Proteinuria: value as predictor of cardiovascular mortality in insulin dependent diabetes mellitus. *Br Med J* 1987;294:1651-54.
4. Groop P-H, Thomas MC, Moran JL, Wadén J, Thorn L, Mäkinen V-P, Rosengård-Bärlund M, Saraheimo M, Hietala K, Heikkilä O, Forsblom C, FinnDiane Study Group. The presence and severity of chronic kidney disease predicts all-cause mortality in type 1 diabetes. *Diabetes* 2009;58:1651-58.
5. Andersen AR, Christiansen JS, Andersen JK, Kreiner S, Deckert T. Diabetic nephropathy in Type 1 (insulin-dependent) diabetes: an epidemiological study. *Diabetologia* 1983;25:496-501.
6. Fioretto P, Stehouwer CD, Mauer M, Chiesura-Corona M, Brocco E, Carraro A, Bortoloso E, van Hinsbergh VW, Crepaldi G, Nosadini R. Heterogeneous nature of microalbuminuria in NIDDM: studies of endothelial function and renal structure. *Diabetologia* 1998;41:233-236.
7. Nosadini R, Velussi M, Brocco E, Bruseghin M, Abaterusso C, Saller A, Dalla Vestra M, Carraro A, Bortoloso E, Sambataro M, Barzon I, Frigato F, Muollo B, Chiesura-Corona M, Pacini G, Baggio B, Piarulli F, Sfriso A, Fioretto P. Course of renal function in type 2 diabetic patients with abnormalities of albumin excretion rate. *Diabetes* 2000;49:476-484.
8. Gall MA, Borch-Johnsen K, Hougaard P, Nielsen FS, Parving H-H. Albuminuria and poor glycemic control predict mortality in NIDDM. *Diabetes* 1995;44:1303-09.
9. Parving HH, Gall MA, Skott P, Jørgensen HE, Løkkegaard H, Jørgensen F, Nielsen B, Larsen S. Prevalence and causes of albuminuria in non-insulin-dependent diabetic patients. *Kidney Int* 1992;41:758-762.
10. Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. *N Engl J Med* 1993;329:977-986.
11. Writing Team for the Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Research Group. Sustained effect of intensive treatment of type 1 diabetes mellitus on development and progression of diabetic nephropathy: the Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (EDIC) study. *JAMA* 2003; 290:2159-67.
12. Gordin D, Rönnback M, Forsblom C, Heikkilä O, Saraheimo M, Groop P-H. Acute hyperglycaemia rapidly increases arterial stiffness in young patients with type 1 diabetes. *Diabetologia* 2007;50:1808-14.
13. Kilpatrick ES, Rigby AS, Atkin SL. The effect of glucose variability on the risk of microvascular complications in type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2006;29:1486-90.
14. Wadén J, Forsblom C, Thorn L, Gordin D, Saraheimo M, Groop P-H, FinnDiane Study Group. HbA1c variability predicts incident cardiovascular disease, microalbuminuria and overt diabetic nephropathy in patients with type 1 diabetes. *Diabetes* 2009;58:2649-55.
15. Stratton IM, Adler AI, Neil HAW, Matthews DR, Manley SE, Cull CA, Hadden D, Turner RC, Holman RR. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *Br Med J* 2000;321:405-412.
16. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Matthews DR, Neil HA. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;359:1577-89.
17. Viberti GC, Keen H, Wiseman MJ. Raised arterial pressure in parents of proteinuric insulin dependent diabetics. *Br Med J* 1987;295:515-17.
18. Nørgaard K, Feldt-Rasmussen B, Borch-Johnsen K, et al. Prevalence of hypertension in type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus. *Diabetologia* 1990;33:407-410.
19. Fagerudd JA, Tarnow L, Jacobsen P, Stenman S, Nielsen FS, Pettersson-Fernholm KJ, Grönhagen-Riska C, Parving HH, Groop PH. Predisposition to essential hypertension and development of diabetic nephropathy in IDDM patients. *Diabetes* 1998;47:439-444.
20. Thorn LM, Forsblom C, Fagerudd J, Pettersson-Fernholm K, Kilpikari R, Groop P-H, FinnDiane Study Group. Clustering of risk factors in parents of patients with type 1 diabetes and nephropathy. *Diabetes Care* 2007;30:1162-67.
21. Rönnback M, Fagerudd J, Forsblom C, Pettersson-Fernholm K, Reunanen A, Groop P-H, on behalf of the FinnDiane Study. Altered age-related blood pressure pattern in type 1 diabetes. *Circulation* 2004;110:1076-82.
22. Gordin D, Wadén J, Forsblom C, Thorn LM, Rosengård-Bärlund M, Tolonen N, Saraheimo M, Harjutsalo V, Groop P-H, FinnDiane Study Group. Pulse pressure predicts incident cardiovascular disease and progression to end-stage renal disease in patients with type 1 diabetes; the FinnDiane Study. *Diabetes Care* 2011;34:884-886.
23. Tolonen N, Forsblom C, Thorn L, Wadén J, Rosengård-Bärlund M, Saraheimo M, Feodoroff M, Mäkinen V-P, Gordin D, Taskinen M-R, Groop P-H, FinnDiane Study Group. Lipid abnormalities predict progression of renal disease in patients with type 1 diabetes. *Diabetologia* 2009;52:2522-30.
24. Tolonen NE, Groop P-H. Can lipid abnormalities predict renal disease in patients with diabetes? *Clin Lipidol* 2010;5:151-155.
25. Thorn L, Forsblom C, Fagerudd J, Thomas MC, Pettersson-Fernholm K, Saraheimo M, Wadén J, Rönnback M, Rosengård-Bärlund M, af Björkesten C-G, Taskinen M-R, Groop P-H, on behalf of the FinnDiane Study Group. The metabolic syndrome in type 1 diabetes. Association with nephropathy and glycemic control (the FinnDiane Study). *Diabetes Care* 2005;28:2019-24.
26. Wadén J, Forsblom C, Thorn LM, Saraheimo M, Rosengård-Bärlund M, Heikkilä O, Lakka TA, Tikkanen H, Groop P-H, FinnDiane Study Group. Physical Activity and Diabetes Complications in Patients With Type 1 Diabetes. The Finnish Diabetic Nephropathy (FinnDiane) Study. *Diabetes Care* 2008;31:230-232.
27. Rosengård-Bärlund M, Bernardi L, Fagerudd J, Mäntysaari M, af Björkesten C-G, Lindholm H, Forsblom C, Wadén J, Groop P-H, FinnDiane Study Group. Autonomic dysfunction in Type 1 diabetes. Organic or functional? *Diabetologia* 2009;52:1164-72.
28. Gordin D, Bernardi L, Rosengård-Bärlund M, Mäkinen V-P, Soro-Paavonen A, Forsblom C, Groop P-H, FinnDiane Study Group. Oxygen increases the augmentation index and blood pressure in patients with type 1 diabetes. *J Hypertension* (sänd för evaluering)
29. Wheatley CM, Baldi JC, Cassuto NA, Foxx-Lupo WT, Snyder EM. Glycemic control influences lung membrane diffusion and oxygen saturation in exercise-trained subjects with type 1 diabetes: alveolar-capillary membrane conductance in type 1 diabetes. *Eur J Appl Physiol* 2011;111:567-578.
30. Solomon LR, Cohen K. Erythrocyte O2 transport and metabolism and effects of vitamin B6 therapy in type II diabetes mellitus. *Diabetes* 1989;38:881-86.
31. Saraheimo M, Teppo A-M, Forsblom C, Fagerudd J, Groop P-H, on behalf of the FinnDiane Study Group. Diabetic nephropathy is associated with low-grade inflammation in type 1 diabetic patients. *Diabetologia* 2003;46:1402-07.
32. Nymark M, Lehto M, Pussinen P, AM Tuomainen, Forsblom C, Groop P-H Serum lipopolysaccharide (LPS) activity is associated with the progression of kidney disease in Finnish patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2009;32:1689-93.
33. Thomas M, Moran JL, Forsblom C, Harjutsalo V, Ahola A, Thorn L, Wadén J, Tolonen N, Saraheimo M, Gordin D, Groop P-H, FinnDiane Study Group. The association between dietary sodium intake, ESRD, and all-cause mortality in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2011;34:861-866.
34. Ekinci EI, Clarke S, Thomas MC, Moran JL, Cheong K, MacIsaac RJ, Jerums G. Dietary salt intake and mortality in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2011;34:703-709.
35. Stolarz-Skrzypek K, Kuznetsova T, Thijs L, Tikhonoff V, Seidlerová J, Richart T, Jin Y, Olszanecka A, Malyutina S, Casiglia E, Filipovský J, Kawecka-Jaszcz K, Nikitin Y, Staessen JA; European Project on Genes in Hypertension (EPOGH) Investigators. Fatal and nonfatal outcomes, incidence of hypertension, and blood pressure changes in relation to urinary sodium excretion. *JAMA* 2011;305:1777-85.
36. Suomen Diabetesliitto ry:n liittohallituksen nimeämä ruokavaliosuositusryhmä. Diabeetikon ruokavaliosuositus 2008. <http://www.diabetes.fi/files/308/Ruokavaliosuositus.pdf>

-
37. Seaquist ER, Goetz FC, Rich SS, Barbosa J. Familial clustering of diabetic kidney disease. Evidence for genetic susceptibility to diabetic nephropathy. *N Engl J Med* 1989;320:1161–65.
 38. Quinn M, Angelico MC, Warram JH, Krolewski AS. Familial factors determine the development of diabetic nephropathy in patients with IDDM. *Diabetologia* 1996;39:940–945.
 39. Harjutsalo V, Katoh S, Sarti C, Tajima N, Tuomilehto J. Population-based assessment of familial clustering of diabetic nephropathy in type 1 diabetes. *Diabetes* 2004;53:2449–54.
 40. Nelson RG, Knowler WC, Pettitt DJ, Saad MF, Bennett PH. Diabetic kidney disease in Pima Indians. *Diabetes Care* 1993;16:335–341.
 41. Hietala K, Forsblom C, Summanen P, Groop P-H, FinnDiane Study Group. Proliferative retinopathy is an inherited trait. *Diabetes* 2008;57:2176–80.
 42. Hadjadj S, Tarnow L, Forsblom C, Kazeem G, Marre M, Groop P-H, Parving H-H, Tregouet D, Gut I, Lathrop M, Farrall M, Vionnet N, for the EURAGEDIC (European Rational Approach of Diabetic Complications) Study Group. Association between Angiotensin-converting enzyme (ACE) gene polymorphisms and diabetic nephropathy: case-control, haplotype and family-based study in three European populations. *JASN* 2007;18:1284–91.
 43. He B, Österholm A-M, Hoverfält A, Forsblom C, Hjörleifsdóttir EE, Nilsson A-S, Parkkonen M, Pitkäniemi J, Hreidarsson A, Sarti C, McKnight AJ, Maxwell AP, Tuomilehto J, Groop P-H, Tryggvason K. Association of genetic variants at 3q22 with nephropathy in patients with type 1 diabetes mellitus. *Am J Hum Genet* 2009;84:5–13.
 44. Wessman M, Forsblom C, Kaunisto MA, Söderlund J, Ilonen J, Sallinen R, Hiekkalinna T, Parkkonen M, Tarnow L, Parving H-H, Hadjadj S, Marre M, Peltonen L, Groop P-H, FinnDiane Study Group. Novel susceptibility locus at 22q11 for diabetic nephropathy in type 1 diabetes. *PLoS One* 2011;6:e24053(1–9).
 45. Suomalaisen Lääkäriseuran Duodecimin ja Suomen Nefrologiyhdistyksen asettama työryhmä. Diabeettinen nefropatia. Käypä hoito. *Duodecim* 2007;123:2510–14.
 46. Sawicki P, Didjurgeit U, Mühlhauser I, Bender R, Heinemann L, Berger M. Smoking is associated with progression of diabetic nephropathy. *Diabetes Care* 1994;17:126–131.
 47. Fagerudd J, Forsblom C, Pettersson-Fernholm K, Groop P-H, on behalf of the FinnDiane Study Group. Therapeutic goals and clinical reality in the prevention of diabetic nephropathy in type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2004;27:803–804.
 48. Astrup AS, Tarnow L, Rossing P, Pietraszek L, Hansen PR, Parving H-H. Improved prognosis in type 1 diabetic patients with nephropathy: A prospective follow-up study. *Kidney Int* 2005;68:1250–57.
 49. Finne P, Reunanen A, Stenman S, Groop P-H, Grönhagen-Riska C. Incidence of end-stage renal disease in patients with type 1 diabetes. *JAMA* 2005;294:1782–87.
 50. Parving H-H, Hommel E. Prognosis in diabetic nephropathy. *Br Med J* 1989;299:230–233.

Summary

Diabetic nephropathy – a curse for society

Diabetes mellitus is increasing all over the globe; in 2030, those with diabetes will number 552 million. The main cause is the “western way of living” with much food, obesity, and little physical activity and of sleep. The survival genes that we developed during evolution are not accustomed to a lot of calories, junk food, continuous snacking, soft drinks, and a sedentary life-style. The severe complications of the disease occur in the small and large blood vessels and cause microvascular (nephropathy, retinopathy, and neuropathy) and macrovascular (infarct, stroke, gangrene) complications. The causes of diabetic nephropathy are controversial. It appears in one-third of all patients and leads to dialysis and renal transplantation. Thus, diabetes not only puts a burden on the patients and their families but also an increasing economic burden on our societies.

Diabetisk nefropati ur ett genetiskt perspektiv

NIINA SANDHOLM

Finland har världens högsta incidens av typ 1-diabetes (T1D). T1D har en stark genetisk bakgrund, och flera gener som predisponerar för T1D har upptäckts, men hur är det med långtidskomplikationer vid diabetes? Var tredje patient med T1D lider av diabetisk nefropati, en förödande komplikation som kan leda till terminal njursvikt och som utgör en riskfaktor för kardiovaskulär sjukdom och dödlighet. Miljöfaktorer och i synnerhet dålig glykemisk kontroll påverkar risken för nefropati, men familjestudier har visat att diabetisk nefropati också har en genetisk komponent. Kan forskning om den genetiska variationen hjälpa oss att förstå hur diabetisk nefropati utvecklas och att finna faktorer som skyddar mot sjukdomen?

Inledning

Med 40 000 patienter med typ 1-diabetes (T1D) har Finland världens största incidens av sjukdomen (1), och antalet patienter ökar hela tiden. Antalet nya patienter med T1D per år har ökat med mer än det dubbla mellan 1980 och 2005 (Figur 1A), och förutspås öka till nästan det femdubbla år 2020 jämfört med 2005. Det sammanlagda antalet nya T1D-patienter som antas få diagnosen före 15 års ålder mellan 2006 och 2020 är nästan 11 000 (2). Trots att diabetes inte längre är den livshotande sjukdom som den var för hundra år sedan, är den fortfarande ett enormt folkhälsoproblem. Diabetes långsiktiga vaskulära komplikationer, speciellt diabetisk nefropati, innebär allt högre morbiditet och mortalitet ju mer antalet patienter ökar.

Diabetes är den viktigaste orsaken till terminal njursvikt (end stage renal disease, ESRD), och diabetisk nefropati (DN) är den viktigaste riskfaktorn med avseende på mortalitet (4) och kardiovaskulär sjukdom (5) för patienter med T1D. Så mycket som var tredje T1D-patient i Finland utvecklar DN inom 25 år

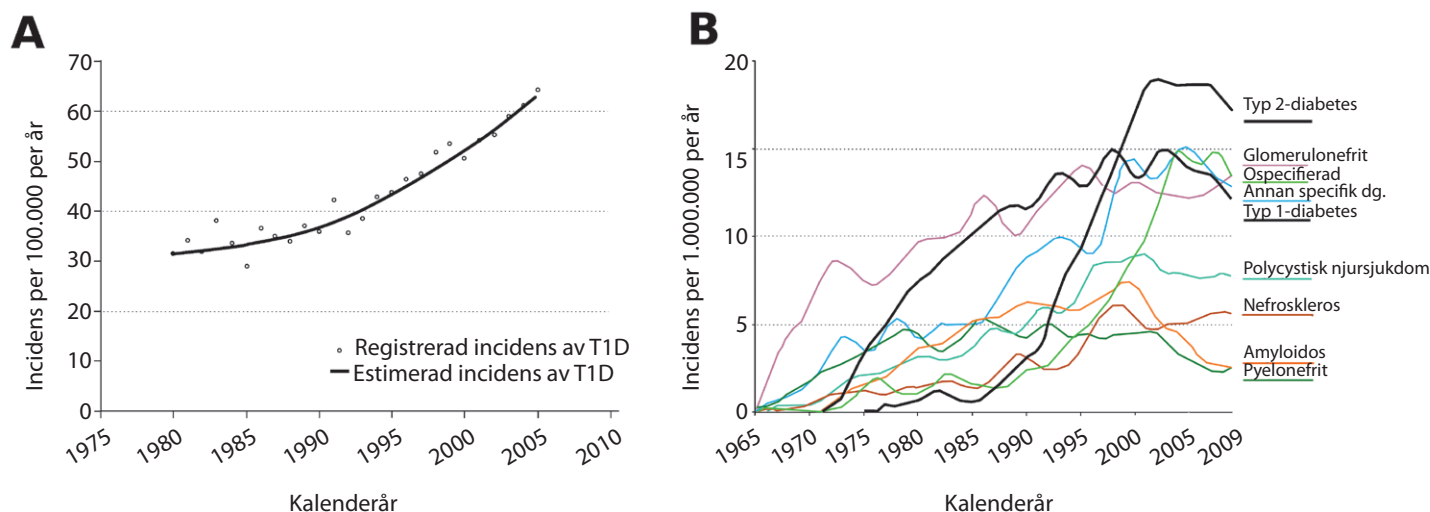
efter diabetesdiagnosen. Kännetecknande för DN är ökad utsöndring av albumin i urinen, högt blodtryck och obeveklig nedgång i njurfunktionen. I Europa baseras den kliniska diagnosen på albuminutsöndringens hastighet (albumin excretion rate, AER).

Glykemisk kontroll är det huvudsakliga behandlingsmålet vid T1D. Ständig hyperglykemi – återspeglad av en hög halt glykosylerat hemoglobin (HbA_{1c}) – har en central roll vid uppkomsten av DN. Den kliniska prövningen Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) visade att strikt glykemisk kontroll minskar DN-incidensen med 54 procent (7), men också i den grupp som fick den mest intensiva behandlingen var den kumulativa incidensen 9 procent efter 30 års T1D. Å andra sidan utvecklar en del T1D-patienter aldrig DN trots dålig glykemisk kontroll. Dessa faktorer antyder att ständig hyperglykemi inte är den enda riskfaktorn för DN.

En möjlig riskfaktor för DN kan ligga i generna. Att hitta de inblandade generna och de genetiska signalvägar som de påverkar kunde öka förståelsen för hur sjukdomen och dess olika faser utvecklas. Denna kunskap kunde användas till att utveckla nya biomarkörer för att upptäcka de individer som löper den största risken för DN i ett så tidigt skede som möjligt, samt till att leta efter mål-molekyler för nya läkemedel för att förebygga och behandla DN. Det går ännu inte att förutsäga hur sjukdomen framskrider på basis av genetiska markörer, men färiska studier har inneburit framsteg i att förutsäga också komplexa sjukdomar (9).

FÖRFATTAREN

Diplomingenjör **Niina Sandholm** är doktorand i bioinformatik. Hon studerar de genetiska komplikationernas genetik inom forskningsgruppen FinnDiane vid Folkhälsans forskningscentrum.



Figur 1.
Incidens av typ 1-diabetes diagnostiserad före 15 års ålder. Modifierad från Harjutsalo *et al.* (2).

Den diabetiska nefropatins ärftlighet

Den första evidensen för att gener kan påverka risken för DN kom fram i slutet av 80-talet, då Seaquist och medarbetare (10) upptäckte att diabetisk nefropati förekom i familjekluster. De undersökte syskonpar som båda hade T1D, och jämförde sannolikheten för att det andra syskonet har DN när det första antingen har eller inte har DN. I familjer där probanden hade ESRD, hade 24 av 26 syskon (83 %) DN. I familjer där probanden inte hade DN, hade däremot bara 2 av 11 diabetiska syskon (17 %) DN. Borch-Johnsen hittade två år senare samma slags familjekluster i danska familjer (11). Svårigheten med syskonstudier framgår av det faktum att av de 619 T1D-patienter som övervägdes för studien identifierades bara 24 patienter med och 34 patienter utan nefropati som hade syskon med diabetes. En senare populationsbaserad epidemiologisk undersökning på en kohort finländska T1D-patienter identifierade 537 T1D-probander med 616 T1D-syskon, och visade att förekomsten av DN hos ett syskon mer än fördubblade risken för denna komplikation hos det andra diabetiska syskonet (6). Trots att den observerade ansamlingen i familjer till en viss del kan bero på större likheter i livsstil, mat- och rökvanor samt glykemisk kontroll mellan de diabetiska syskonen än mellan obesläktade patienter, drar forskarna slutsatsen att genetiska faktorer sannolikt medverkar till uppkomsten av diabetisk nefropati.

Associationsstudier med kandidatgener

Det första steget för att hitta gener som predisponerar för diabetisk nefropati var att bestämma genotypen för enbaspolymorfier (single nucleotide polymorphism, SNP) eller andra genetiska varianter i generna hos patienter med DN och jämföra dem med generna hos T1D-kontrollpersoner utan nefropati. Eftersom genotypbestämning var dyrt och arbetsamt, koncentrerades dessa genetiska associationsstudier på gener som man visste deltog i de biologiska processer och genetiska signalvägar som kunde förutses orsaka diabetisk nefropati. Sådana kandidatgener och signalvägar är till exempel angiotensin-konvertas (*ACE*) i renin-angiotensinsystemet (12), aldoseduktas (*AKR1B1*) som är det första och hastighetsbegränsande enzymet i polyolreaktionsvägen (13), apolipoprotein E (*APOE*) som en del av lipidmetabolismen (14), erythropoietin (*EPO*) som deltar i angiogenesis (15) samt kväveoxid 3 (*NOS3*) som påverkar oxidativ stress (16). Mera information om de ovanstående generna finns i Tabell I.

Att bekräfta alla kandidatgenerna på ett entydigt och upprepbart sätt har varit utmanande, eftersom en del av de undersökta populationerna har styrkt resultaten medan andra har motsagt dem. Att resultaten inte har gått att bekräfta, kan bero på litet antal patienter och på att associationerna har liten

Tabell I.

En del av de gener som har antagits vara associerade med diabetisk nefropati vid T1D. * Signifikansresultat från en litteratursökning baserad på en metaanalys av Mooyaart *et al.* (17).

Gennamn och variant	Signifikans	Kandidatsignalväg	Genfunktion/Diabetisk nefropati
<i>NCK1</i> rs1866813	$P = 7,07 \times 10^{-6}$ 3 696 från 3 studier (21)	Region 3q21 - 3q25 implicerad i familjebaserade kopplingsstudier	Intracellulärt adapterprotein vid polymerisering av aktin. I njurpodocyter kopplar Nck1 nefrin till aktin-cytoskelettet.
<i>ACE</i> rs179975	Samlad odds-kvot 1,24 (95 % KI 1,12–1,37) från 42 studier*	Renin-angiotensinsystemet	Plasmanivån av angiotensinkonverterande enzym (ACE) är associerad med DN. ACE-hämmare är rekommenderad behandling vid DN.
<i>AKR1B1</i> rs759853	Samlad odds-kvot 1,40 (95 % KI 1,13–1,74) från 9 studier*	Polyolreaktionsvägen	<i>AKR1B1</i> kodar för aldoseduktas, som är ett NADPH-beroende enzym som katalyserar reduktionen av olika slags substanser som innehåller karbonyl, t.ex. glukos till sorbitol. Nyckelenzym i polyolreaktionsvägen.
<i>APOE</i> E2,E3,E4	Samlad odds-kvot 1,70 (95 % KI 1,12–2,58) från 11 studier*	Lipidmetabolism	<i>APOE</i> kodar för apolipoprotein E som spelar en viktig roll i lipidmetabolismen.
<i>EPO</i> rs1617640	Samlad odds-kvot 0,67 (95 % KI 0,60–0,76) från 3 studier*	Angiogenes	<i>EPO</i> kodar för erytropoietin, som är en kraftfull angiogenesfaktor som uttrycks både i retina och i njuren. Erytropoietin deltar i erytropoesen och används för att behandla anemi orsakad av njursvikt eller kemoterapi.
<i>NOS3</i> rs3138808	Samlad odds-kvot 1,31 (95 % KI 1,02–1,67) från 8 studier*	Oxidativ stress	<i>NOS3</i> kodar för kväveoxidsyntetas (eNOS) som bidrar till kväveoxidsyntesen; <i>NOS3</i> uttrycks kraftfullt i njurens blodkärl.
<i>FRMD3</i>	6.3×10^{-7} i den ursprungliga GWAS (23)	Upptäckt genom GWAS	Kodar för strukturproteinet 4.10, vars struktur är okänd men har samband med upprätthållandet av cellernas skepnad och form. Uttrycks i mesangiala och proximala tubulusceller i njurarna.

effektstorlek, vilket gör att möjligheten att upprepa resultaten blir liten, eller på skillnader i de undersökta kliniska egenskaperna. Många av de rapporterade resultaten som inte har kunnat bekräftas kan vara falskt positiva. I en färsk undersökning om bekräftade DN-associationer gjorde Mooyart och medarbetare (17) en sammanfattande metaanalys genom litteratursökning av studier. De kom fram till 24 genetiska loci som vid upprepade undersökningar kunde förknippas med DN, bl.a. de ovannämnda generna. Litteraturbaserade metaanalyser lider dock ofta av systematiskt fel vid publicering. Dessutom begränsas metaanalys av kandidatgener till

existerande hypoteser om biologin bakom DN, och således kan metaanalyser inte hitta verkligt nya genetiska signalvägar.

Familjebaserade kopplingsstudier

Eftersom man genom kandidatgenstudierna inte upptäckte nya gener som predisponerar för DN, uppstod frågan om de predisponerande generna kunde vara gener med okänd funktion eller gener som man inte väntade sig skulle inverka på DN. Familjebaserade kopplingsstudier över hela genomet inleddes i syfte att upptäcka nya, oförutsedda kromosomregioner med DN-gener. Dessa studier

baserades på material bestående av familjer med både diabetes och DN. Genom att bestämma genotypen för hundratals markörer i alla kromosomer i de familjebaserade kopplingsstudierna, kan man upptäcka kromosomregioner som nedärvs från en generation av DN-patienter till nästa. På liknande sätt försöker man identifiera kromosomregioner som segregeras tillsammans med sjukdomen genom att jämföra markörer som delas av syskon eller små trepersonsgrupper inom en familj.

Inga av de utförda kopplingsstudierna av DN har nått slutgiltiga resultat, men flera av dem har identifierat en region i kromosom 3 där det verkar finnas gener som påverkar DN (18–20). Eftersom kopplingsstudier har låg resolution med avseende på regioner vid studiet av komplexa sjukdomar med heterogena genetiska effekter, så kartlade man närmare den upptäckta regionen i kromosom 3 genom att bestämma genotypen för mera än 3 000 SNP i en associationsstudie på 3 700 T1D-patienter som inte var släkt med varandra. En intergenregion som hade samband med diabetisk nefropati upptäcktes nära genen *NCK1* (21).

Att man inte har kommit till avgörande resultat i kopplingsstudierna kan bero på låg statistisk styrka till följd av ett litet antal undersökta familjer, eftersom det är svårt att rekrytera tillräckligt många familjer med flera fall av DN. Kopplingsstudier lämpar sig också bäst för sjukdomar med mycket stark familjär segregering och sällsynta genetiska varianter (Figur 2). Associationsstudier på obesläktade individer lämpar sig bättre för analys av komplexa sjukdomar där risken påverkas av många faktorer. Nackdelen med associationsstudierna är att de kräver avsevärt fler patienter, vanligen flera tusen. Det är dock lättare att rekrytera obesläktade individer än att identifiera familjer med flera diabetes-patienter. Associationsstudier tillåter också större regional resolution än familjebaserade kopplingsstudier, tack vare talrika fall av överkorsning på populationsnivå som bryter upp den genetiska kopplingen i mindre delar.

Epoken efter genomet

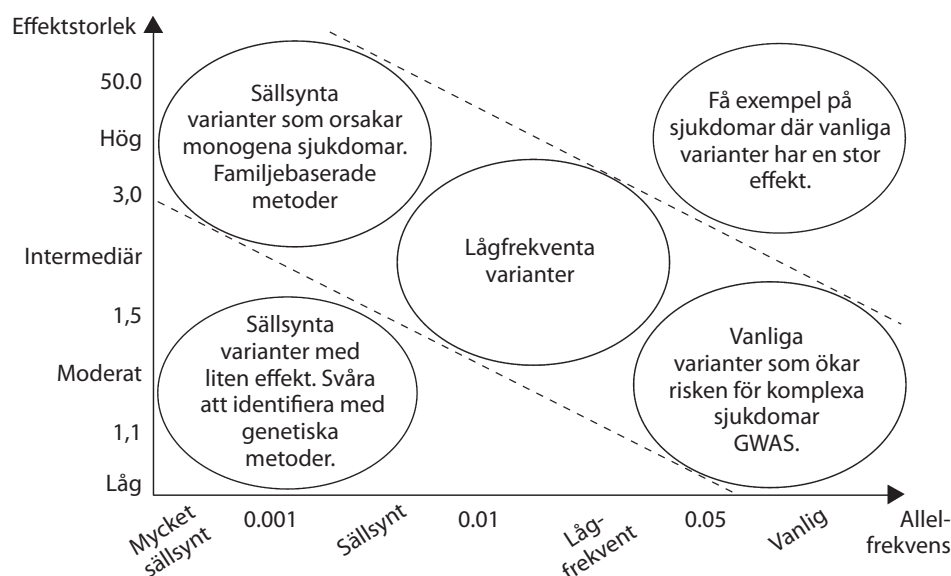
Karaktäriseringen av den allmänna variationen i det humana genomet som HapMap-projektet (22) genomförde, samt färskas framsteg inom teknologin för att bestämma genotypen, har möjliggjort associationsstudier på en genomvid skala. I typiska fall omfattar

dessa genomfattande associationsstudier (genome-wide association studies, GWAS) tusentals patienter, vilkas genotyp bestäms för 300 000 till 1 000 000 genetiska markörer som täcker största delen av det humana genomet. Hittills har bara en GWAS på DN vid T1D publicerats, baserad på den amerikanska studiepopulationen GoKinD med mer än 1 500 T1D-patienter (23). Deras resultat nådde inte den signifikansnivå som krävs för kraftig associering (pga. multipel testning anses vanligen $P < 5 \times 10^{-8}$ vara signifikant), men till de mest betydande resultaten hörde genen *FRMD3* som på ett lovande sätt har bekräftats i andra diabetiska populationer (17) (se Tabell I). Man känner än så länge inte till denna gens funktion, men den spelar en roll i att upprätthålla cellens form och man vet att genen också uttrycks i njurarna.

Andra GWAS pågår. Den finländska studien om diabetisk nefropati (Finnish Diabetic Nephropathy Study, FinnDiane) är en finländsk landsomfattande multicenterundersökning med 4 800 patienter med T1D, och vi håller som bäst på med att analysera vår GWAS på DN. Vår GWAS omfattar 3 650 prover där genotypen bestämdes för 610 000 enbaspolymorfier (SNP). 1 600 av dessa patienter hade inga tecken på DN, 460 hade mikroalbuminuri och 1 320 hade antingen makroalbuminuri eller ESRD. Vi har utfört en fallkontrollstudie på diabetisk nefropati baserad på dessa prover. Dessutom omfattar de GWAS-analyser som vi nu utför också analyser av kontinuerliga egenskaper, som utsöndringshastigheten av albumin i urinen och överlevnadsanalys stratifierad enligt genetiska varianter.

Internationellt samarbete är allt viktigare inom genetiken, eftersom metaanalyser kan användas för att förbättra associationsresultatens signifikans, och bekräftelse av resultaten i jämförbara T1D-material behövs för att validera de viktigaste fynden. För att maximera framgångsmöjligheterna samarbetar FinnDiane med Broad Institute vid Harvard/MIT samt med forskare vid universiteten i Belfast och Dublin. Konsortiet GENIE (Genetics of Nephropathy an International Effort) grundades 2009 för att genomföra den hittills mest omfattande och statistiskt starkaste GWAS av DN. Här används den största samlingen T1D-patienter med ($n = 3\,223$) och utan ($n = 3\,620$) diabetisk njursjukdom i tre studiekohorter: FinnDiane, GoKinD från USA och den brittiska GoKinD.

Beräkningsmetoder är en väsentlig del av genetiska studier, eftersom antalet genetiska



Figur 2: Olika markörer för genetisk risk enligt allelfrekvens och styrkan på den genetiska effekten. Modifierad från (25).

markörer och patienter är stort. Antalet SNP kan ökas genom imputering av genotyper *in silico* baserad på existerande referenspopulationer. Imputering innebär en process där nya genotyper bestäms eller imputeras utifrån probabilistiska modeller som först analyserar den genetiska strukturen i referensprover och sedan tillämpar de inlärda mönstren på de studerade proverna. För närvarande har vi använt en europeisk referenspopulation från samlingen HapMap II, som resulterar i cirka 2,4 miljoner SNP över hela det humana genomet (22), som sedan kan analyseras med avseende på association med diabetiska komplikationer.

Den genetiska kartan över människans kromosomer blir allt bättre. Projektet 1000 Genomes (24) syftar till efter att med sekvensering av genomet hos ett stort antal människor tillhandahålla en heltäckande resurs med avseende på human genetisk variation, både vanlig och sällsynt, och att hitta de flesta genetiska varianter som har en frekvens på minst en procent i de undersökta befolkningarna. Sådana stora projekt med genotypbestämning är också till nytta för andra genetiska undersökningar, eftersom information om genotypstrukturen kan användas för att imputera de undersökta proverna mer täckande.

1000 Genomes pilotprojekt resulterade i 15 miljoner SNP som speciellt beskriver de ovanligare varianterna (mindre allelfrekvens

< 5 %) bättre än tidigare. Forskning i andra komplexa sjukdomar har visat att analys av gemensamma SNP (mindre allelfrekvens < 5 %) inte helt kan förklara den genetiska variationen vid dessa sjukdomar. Man har framkastat att en av de potentiella källorna till «saknad ärftlighet» vid de komplexa sjukdomarna sitter i de många ovanliga varianterna som bildar kluster i ifrågavarande gener (25) (Figur 2). Var och en av de ovanligare genetiska varianterna kunde ha en stor effekt på genfunktionen, och tillsammans skulle de bidra till den genetiska risken för en sjukdom på populationsnivå: «Det finns bara ett sätt att bygga en bil men tusen sätt att ha sönder den».

Ett målinriktat sätt att söka efter kausalvarianter är att koncentrera sig på de delar av genomet som har en känd funktion. Proteinkodande gener utgör bara 1–2 procent av det humana genomet, men i dem finns 85 procent av de mutationer som har stor effekt på sjukdomsrelaterade egenskaper (26). Exomer är områden som kodar för konstruktionen av proteiner. Därför är en effektiv strategi för att identifiera sällsynta funktionella varianter att sekvensera alla kodande regioner (sekvensering av hela exomet). Inom FinnDiane kommer vi att sekvensera hela exomet hos 500 patienter, med avsikt att upptäcka varianter som är associerade med diabetisk nefropati. Denna samling av 500 exomer kommer att användas tillsammans med den europeiska

referensen 1000 Genomes som en ytterligare referenspanel för att förbättra imputeringskvaliteten i resten av våra prover.

De olika metoderna för bestämning av genotyp och sekvensering utvecklas snabbt, men målet är detsamma: att upptäcka de riskgener som ligger bakom diabetisk nefropati för att bättre förstå sjukdomens patogenes och för att identifiera gener och signalvägar som kunde utgöra mål för nya läkemedel. Genom pågående och framtida forskningsprojekt är det möjligt att vi kan bestämma de avgörande riskgenerna för diabetisk nefropati.

Niina Sandholm
Folkhälsans forskningscentrum
Haartmansgatan 8
00290 Helsingfors

niina.sandholm@helsinki.fi

Referenser

1. The DIAMOND Project Group. Incidence and trends of childhood Type 1 diabetes worldwide 1990-1999. *Diabetic Med* 2006;23.
2. Harjutsalo V, Sjöberg L, Tuomilehto J. Time trends in the incidence of type 1 diabetes in Finnish children: a cohort study. *The Lancet* 2008;371(9626):1777-82.
3. Finne P. Finlands njursjukdomsregisters årsrapport 2009, Helsingfors 2010.
4. Groop PH, Thomas MC, Moran JL, Wadén J, Thorn LM, Mäkinen VP, et al. The presence and severity of chronic kidney disease predicts all-cause mortality in type 1 diabetes. *Diabetes* 2009;58(7):1651.
5. Tuomilehto J, Borch-Johnsen K, Molarius A, Forsen T, Rastenyte D, Sarti C, et al. Incidence of cardiovascular disease in Type 1 (insulin-dependent) diabetic subjects with and without diabetic nephropathy in Finland. *Diabetologia* 1998;41(7):784-790.
6. Harjutsalo V, Katoh S, Sarti C, Tajima N, Tuomilehto J. Population-based assessment of familial clustering of diabetic nephropathy in type 1 diabetes. *Diabetes* 2004;53(9):2449.
7. Reichard P, Nilsson BY, Rosenqvist U. The effect of long-term intensified insulin treatment on the development of microvascular complications of diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993;329(5):304-309.
8. Nathan DM, Zinman B, Cleary PA, Backlund JYC, Genuth S, Miller R, et al. Modern-day clinical course of type 1 diabetes mellitus after 30 years' duration: the diabetes control and complications trial/epidemiology of diabetes interventions and complications and Pittsburgh epidemiology of diabetes complications experience (1983-2005). *Arch Intern Med* 2009;169(14):1307.
9. Okser S, Lehtimäki T, Elo LL, Mononen N, Peltonen N, Kähönen M, et al. Genetic variants and their interactions in the prediction of increased pre-clinical carotid atherosclerosis: the cardiovascular risk in young Finns study. *PLoS Genetics* 2010;6(9):e1001146.
10. Seaquist ER, Goetz FC, Rich S, Barbosa J. Familial clustering of diabetic kidney disease. *N Engl J Med* 1989;320(18):1161-65.
11. Borch-Johnsen K, Norgaard K, Hommel E, Mathiesen ER, Jensen JS, Deckert T, et al. Is diabetic nephropathy an inherited complication. *Kidney Int* 1992;41(4):719-722.
12. Hadjadj S, Tarnow L, Forsblom C, Kazeem G, Marre M, Groop PH, et al. Association between angiotensin-converting enzyme gene polymorphisms and diabetic nephropathy: case-control, haplotype, and family-based study in three European populations. *Journal of the American Society of Nephrology* 2007;18(4):1284.
13. Neamat-Allah M, Feeney S, Savage D, Maxwell A, Hanson R, Knowler W, et al. Analysis of the association between diabetic nephropathy and polymorphisms in the aldose reductase gene in Type 1 and Type 2 diabetes mellitus. *Diabetic Med* 2001;18(11):906-914.
14. Araki S, Moczulski DK, Hanna L, Scott LJ, Warram JH, Krolewski AS. APOE polymorphisms and the development of diabetic nephropathy in type 1 diabetes: results of case-control and family-based studies. *Diabetes* 2000;49(12):2190.
15. Tong Z, Yang Z, Patel S, Chen H, Gibbs D, Yang X, et al. Promoter polymorphism of the erythropoietin gene in severe diabetic eye and kidney complications. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 2008;105(19):6998.
16. McKnight A, Patterson C, Sandholm N, Kilner J, Buckham T, Parkkonen M, et al. Genetic Polymorphisms in Nitric Oxide Synthase 3 Gene and Implications for Kidney Disease: A Meta-Analysis. *Am J Nephrol* 2010;32(5):476-481.
17. Mooyaart A, Valk EJJ, van Es L, Bruijn J, de Heer E, Freedman B, et al. Genetic associations in diabetic nephropathy: a meta-analysis. *Diabetologia* 2011;1-10.
18. Osterholm A, He B, Pitkaniemi J, Albinsson L, Berg T, Sarti C, et al. Genome-wide scan for type 1 diabetic nephropathy in the Finnish population reveals suggestive linkage to a single locus on chromosome 3q. *Kidney Int* 2006;71(2):140-145.
19. Rogus JJ, Poznik GD, Pezzolesi MG, Smiles AM, Dunn J, Walker W, et al. High-Density Single Nucleotide Polymorphism Genome-Wide Linkage Scan for Susceptibility Genes for Diabetic Nephropathy in Type 1 Diabetes. *Diabetes* 2008;57(9):2519.
20. Moczulski DK, Rogus JJ, Antonellis A, Warram JH, Krolewski AS. Major susceptibility locus for nephropathy in type 1 diabetes on chromosome 3q: results of novel discordant sib-pair analysis. *Diabetes* 1998;47(7):1164.
21. He B, Österholm AM, Hoverfalt A, Forsblom C, Hjärfeldsdóttir EE, Nilsson AS, et al. Association of genetic variants at 3q22 with nephropathy in patients with type 1 diabetes mellitus. *The American Journal of Human Genetics* 2009;84(1):5-13.
22. Frazer KA, Ballinger DG, Cox DR, Hinds DA, Stuve LL, Gibbs RA, et al. A second generation human haplotype map of over 3.1 million SNPs. *Nature* 2007;449(7164):851-861.
23. Pezzolesi MG, Poznik GD, Mychaleckyj JC, Paterson AD, Barati MT, Klein JB, et al. Genome-wide association scan for diabetic nephropathy susceptibility genes in type 1 diabetes. *Diabetes* 2009;58(6):1403.
24. The 1000 Genomes Project. Tillgänglig på: <http://www.1000genomes.org>.
25. Manolio TA, Collins FS, Cox NJ, Goldstein DB, Hindorf LA, Hunter DJ, et al. Finding the missing heritability of complex diseases. *Nature* 2009;461(7265):747-753.
26. Majewski J, Schwartzentruber J, Lalonde E, Montpetit A, Jabado N. What can exome sequencing do for you? *J Med Genet* 2011.

Summary

Diabetic nephropathy from a genetic perspective

One-third of patients with type 1 diabetes are affected by diabetic nephropathy; it is a risk factor for cardiovascular disease and mortality and may lead to ESRD. Family studies have shown that diabetic nephropathy clusters in families, and that genetic factors affect the disease. Its genetic background remains poorly understood, however. Candidate gene studies have suggested susceptibility genes for diabetic nephropathy, but few of these have been replicated. Two genome-wide association studies have thus far suggested new genes, and a larger meta-analysis study is underway to enhance the statistical power to detect genetic associations.

Finlands njursjukdomsregister – en unik informationskälla

PATRIK FINNE OCH CAROLA GRÖNHAGEN-RISKA

Finlands njursjukdomsregister är ett nationellt register över alla dialys- och njurtransplantationspatienter i Finland. Antalet nya patienter som inkommer i dialys ökade länge, men de senaste åren har incidensen stabiliserats till ca 90 nya patienter per en miljon invånare. Bara i åldergruppen över 75 år ökar incidensen medan den har minskat eller planat ut bland de yngre. I slutet av år 2010 var antalet prevalenta patienter i dialys eller med njurtransplanterat knappt 800 per en miljon invånare. Prevalensen ökar kontinuerligt främst för att dialys- och njurtransplantationspatienterna lever allt längre. De vanligaste orsakerna till terminal njursvikt är typ 1- och typ 2-diabetes, glomerulonefrit och polycystisk njursjukdom.

Inledning

Finlands njursjukdomsregister samlar information om alla patienter som inkommer i kronisk dialysbehandling eller får ett njurtransplantat i Finland. Registrets täckning är hög, 97–99 procent, eftersom alla nefrologiska center i Finland aktivt rapporterar sina patienter till registret. Registret innehåller data sedan 1964. I början skickade sjukhusen in uppgifter direkt till EDTA:s (European

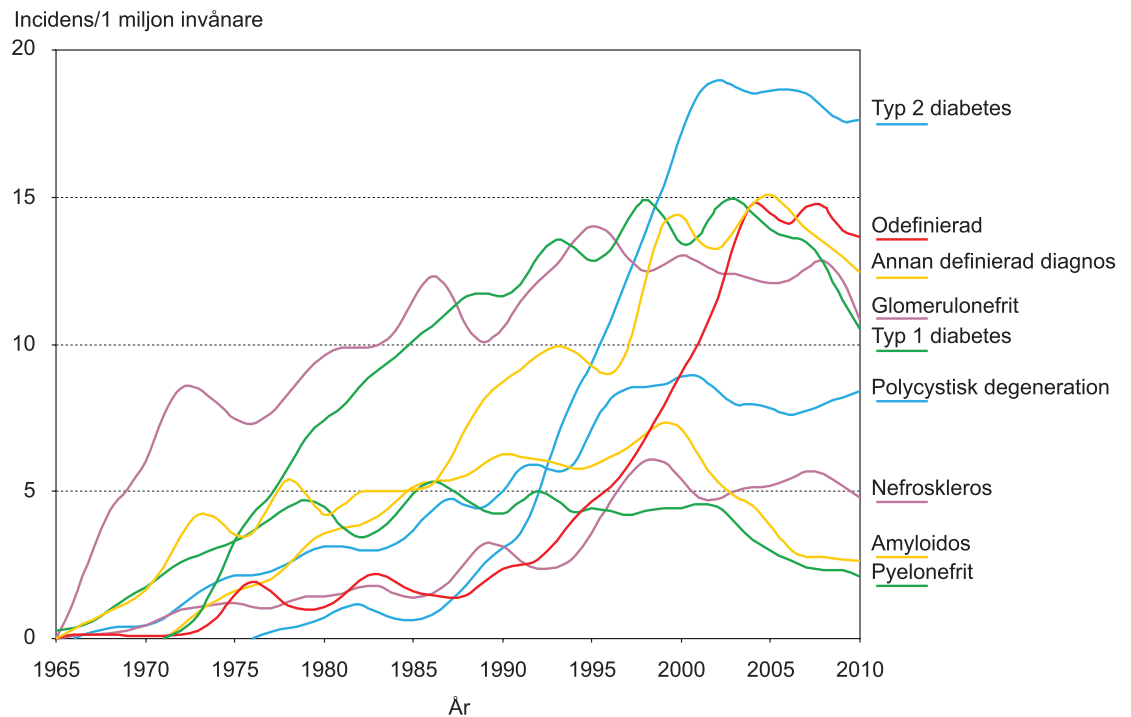
Dialysis and Transplantation Association) register i London. EDTA-registret hade tekniska svårigheter och sedan 1989 har Finlands njursjukdomsregister haft hand om datainsamlingen i Finland. År 1992 överfördes EDTA-registrets data från Finland till det finländska registret. Sedan ett tiotal år fungerar ett njursjukdomsregister på europeisk nivå igen, men nu så att nationella register samlar alla data och bidrar med basuppgifter till centralregistret. Jämfört med de flesta andra nationella njursjukdomsregister har det finländska registret ovanligt hög täckning av sjukhus och patienter och ovanligt mycket detaljinformation om t.ex. komorbiditet och laborativvården.

Finlands njursjukdomsregister har flera centrala uppgifter. Registret följer förekomsten av terminal njursvikt på olika håll i landet och kan göra prognoser för framtida patientantal. Med hjälp av registeruppgifterna är det också möjligt att studera orsakerna till patienternas njursvikt. Ett annat av registrets syften är att bedöma kvaliteten på aktiv uremibehandling främst genom att följa mortalitetsutvecklingen men också genom att kontrollera hur väl olika behandlingsmål uppnåtts vid enskilda center. Registerdata möjliggör också forskning, som är viktig för att säkerställa och förbättra behandlingens framtida kvalitet. I den här artikeln presenterar vi resultat från registrets olika delområden.

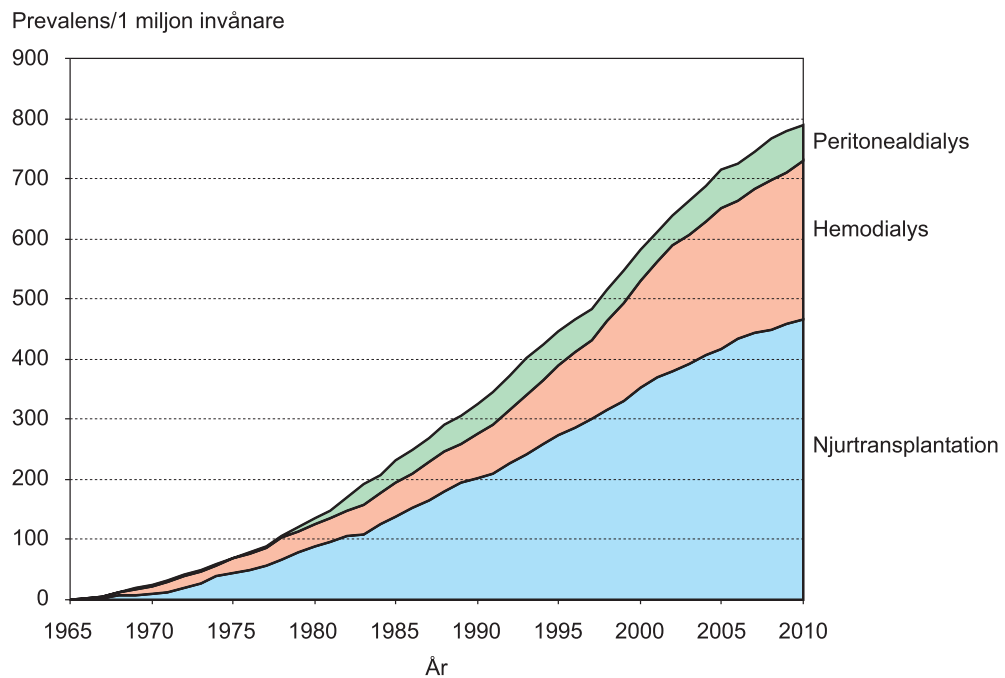
FÖRFATTAREN

Docent **Patrik Finne** är ansvarig läkare för Finlands njursjukdomsregister. För närvarande specialiserar han sig i nefrologi vid Helsingfors universitetscentralsjukhus. Han har tidigare bl.a. arbetat som professor i epidemiologi vid Tammerfors universitet.

Professor **Carola Grönhagen-Riska** är ordförande för Finlands njursjukdomsregisters ledningsgrupp. Hon är ledande överläkare vid Helsingfors universitetscentralsjukhus centraladministration. Hon har tidigare verkat inom HUCS/HNS bl.a. som överläkare för Nefrologiska kliniken och som chef för Medicinska verksamhetsområdet och har skött professurer i nefrologi och medicin.



Figur 1.
Incidens av aktiv uremibehandling enligt njursjukdomsdiagnos.



Figur 2.
Prevalensen av aktiv uremibehandling enligt behandlingsform.

Förekomst av terminal njursvikt

Incidens

Finlands njursjukdomsregister rapporterar årligen incidens och prevalens av aktiv uremibehandling (antal patienter i dialys eller med njurtransplantat per en miljon invånare). Varje år inkommer knappt 500 patienter i dialys, vilket kan omräknas till en incidens på strax under 100 nya fall per en miljon invånare (1). Incidensen påverkas av olika faktorer i befolkningen som ålder, kön och förekomst av sjukdomar som orsakar njursvikt. Den ökande prevalensen av typ 2-diabetes har t.ex. lett till att fler patienter med denna sjukdom inkommer i dialys. Incidensen påverkas också av kvaliteten på behandlingen av grundsjukdomar. Njursvikt till följd av sekundär amyloidos har minskat avsevärt efter att nya effektiva antireumatiska medel har tagits i bruk (2). Ett annat exempel är att incidensen av aktiv uremibehandling till följd av typ 1-diabetes har förblivit oförändrad trots att prevalensen av typ 1-diabetes har ökat. Det här verkar bero på förbättrad behandling av typ 1-diabetes, vilket minskar risken för diabetisk nefropati och njursvikt.

Under den aktiva uremibehandlingens första decennier ökade incidensen kontinuerligt varje år. Det här berodde delvis på att intagningskriterierna med tiden blev mera omfattande och började inkludera patienter med bl.a. typ 1-diabetes, senare också typ 2-diabetes och också allt äldre patienter. Före 1990 var det mycket ovanligt att personer över 75 år inkom i dialys, men andelen hade stigit till över 10 procent av alla nya dialyspatienter vid millennieskiftet. På 2000-talet har incidensökningen avstannat som ett tecken på att intagningskriterierna stabiliserats. Patienten intas i dialys om behandlingen kan antas förbättra överlevnad eller livskvalitet.

Figur 1 visar incidensen av aktiv uremibehandling enligt njursjukdomsdiagnos. Antalet nya dialyspatienter med typ 2-diabetes ökade kraftigt på 1990-talet, men efter det har ökningen avstannat. Typ 2-diabetes är i dag den vanligaste enskilda orsaken till terminal njursvikt följt av glomerulonefrit och typ 1-diabetes. Incidensen brukar överlag inte skilja sig mycket mellan olika regioner i Finland, vilket tyder på en jämn resursfördelning i landet.

Prevalens

Prevalensen av aktiv uremibehandling har ökat varje år sedan 1960-talet, och till skillnad från incidensen har ökningen inte avtagit de senaste åren. Det här beror på att patienternas

dödlighet har minskat. Varje år inkommer 450 till 500 patienter i dialysbehandling medan ca 350 dialys- eller njurtransplantationspatienter dör. Det hör till ovanligheterna att kroniska dialyspatienter återfår sin egen njurfunktion. Följaktligen ökar antalet patienter med ca 100–150 per år. Figur 2 visar prevalensen av aktiv uremibehandling enligt behandlingsform. Både njurtransplantations- och hemodialyspatienternas antal har ökat medan antalet peritonealdialyspatienter varit oförändrat i mer än två decennier. Antalet njurtransplantationspatienter påverkas förstas av antalet transplantationer, som har hållit sig på en nivå av 160–180 transplantationer årligen sedan början av 1990-talet.

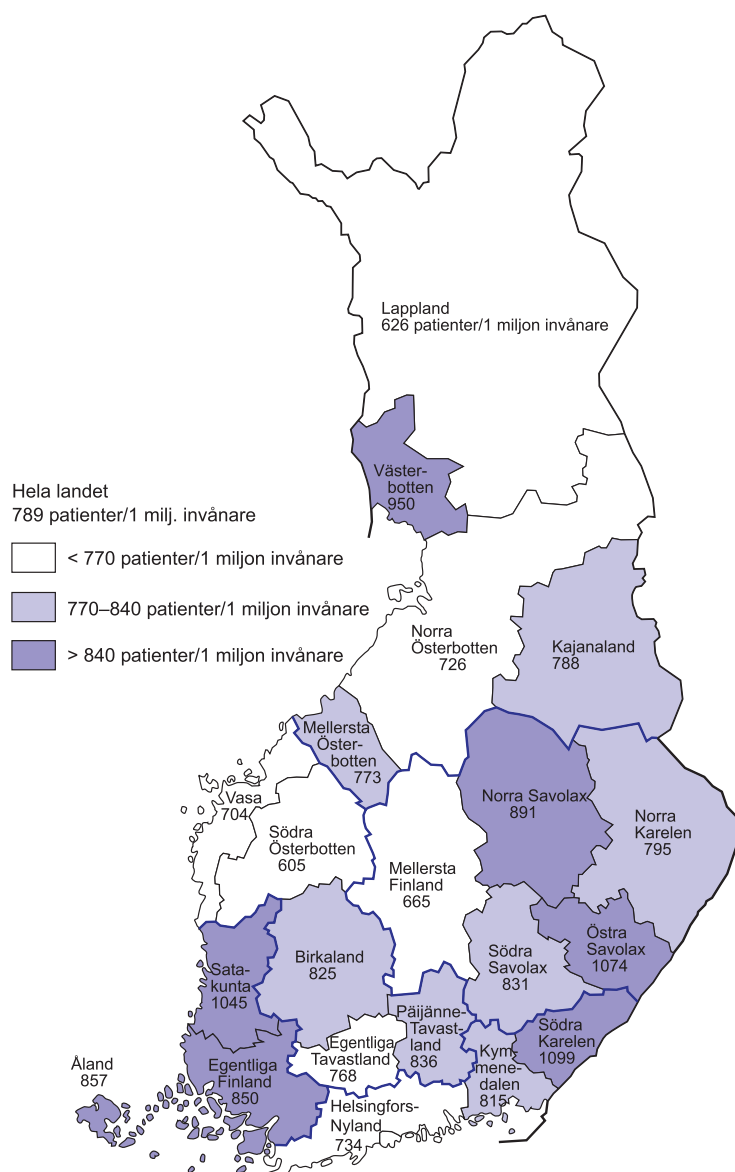
Prevalensen av aktiv uremibehandling varierar mellan olika sjukvårdsdistrikt (Figur 3). I de fem universitetssjukhusregionerna är skillnaderna mindre, och antalet patienter per en miljon invånare varierar mellan 741 i norra regionen och 911 i sydvästra regionen.

Patienternas överlevnad

Patienternas överlevnad och mortalitet ger information om den aktiva uremibehandlingens kvalitet. Tidstrender är viktiga; den åldersjusterade mortaliteten förväntas minska eller åtminstone förbli oförändrad. En ökad mortalitet vore ett tecken på att behandlingen har försämrats. Geografiska mortalitetsjämförelser är också informativa och kan bidra till att identifiera regioner eller sjukvårdsdistrikt där behandlingens kvalitet kunde förbättras.

Figur 4 visar mortaliteten för patienter i aktiv uremibehandling i de fem universitetscentralsjukhusregionerna i Finland. Figurens mortalitetstal är ålders- och könsstandardiserade för att beakta skillnader i patientpopulationerna mellan olika regioner och förändringar under tidsperioden 2000 till 2010. Den standardiserade mortaliteten har minskat klart sedan år 2000 och trenden har varit likadan i alla regioner. Det här är ett tecken på att kvaliteten på den aktiva uremibehandlingen förbättras och att alla landsändar är delaktiga i den positiva utvecklingen. Figuren visar ändå små skillnader i mortalitet mellan regionerna. Den här saken analyserades närmare i Finlands njursjukdomsregisters rapport år 2009 (1). De regionala skillnaderna i patientöverlevnad minskar om man utöver ålder och kön också justerar för njursjukdomsdiagnos och komorbiditet. Små skillnader kvarstår ändå efter alla justeringar; i den norra regionen är mortaliteten högst.

Figur 3.
Den aktiva uremibehandlingens prevalens i sjukvårdstriken 31.12.2010. Gränserna mellan universitetscentral-sjukhusregionerna är utmärkta med färgade linjer.

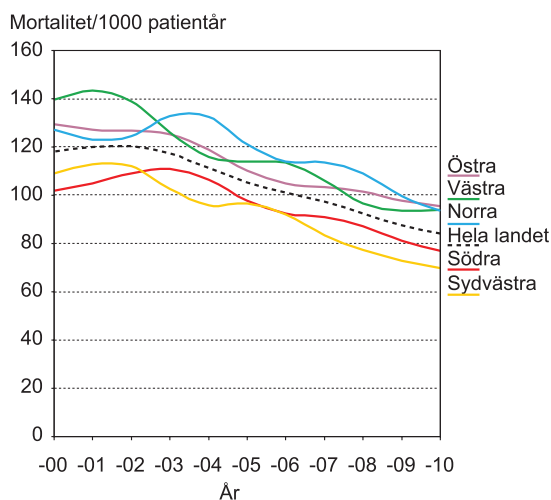


Även om incidens och mortalitet av aktiv uremibehandling presenteras i internationella årliga rapporter (3, 4), har inga internationella jämförelser av patienternas mortalitet publicerats. Patienternas överlevnad kan beräknas grovt genom att man dividerar prevalensen med incidensen. Om incidensen är låg (få patienter inkommer i dialys) och prevalensen är hög (stort antal patienter i dialys eller med njurtransplantat), tyder det på att patienterna lever länge. Vi beräknade prevalens-incidenskvoten för länder med känd prevalens och incidens av aktiv uremibehandling (1). Finland hade den högsta prevalens-incidenskvoten,

8,1. Som jämförelse kan nämnas att kvoten var 7,3 för Norge, 7,1 för Sverige, 6,7 för Danmark och 4,8 för USA. Även om resultaten av analysen måste tolkas försiktigt visar den klart att den aktiva uremibehandlingen i Finland håller internationell toppklass.

Andra mått på behandlingens kvalitet

Utöver mortalitet finns andra mått på behandlingens kvalitet. Internationella rekommendationer ger riktlinjer och mål bland annat för dialyspatienters blodtrycksnivå, hemoglobinvärden och fosforvärden. I slutet



Figur 4. Dialys- och njurtransplantationspatienternas mortalitet i landets fem universitetscentralsjukhus-regioner. Mortalitetstalen är standardiserade för kalenderår, ålder och kön med alla patientår år 2010 som standardpopulation.

av 2006 var det bara 28 procent av Finlands hemodialyspatienter som hade ett blodtryck under 130/85 mmHg (5). Andelen varierade mellan 17 procent och 61 procent i olika sjukvårdsdistrikt. Av hemodialyspatienterna i hela landet hade 26 procent nått målet, dvs. ett hemoglobinvärde mellan 110 och 120 g/l, men andelen varierade stort mellan 14 och 52 procent i olika sjukvårdsdistrikt. När det gäller fosfor i plasma hade 65 procent ett värde under 1,8 mmol/l, med en variation mellan 46 och 84 procent i sjukvårdsdistrikten.

Den här typen av analys hjälper nefrologer i sjukvårdsdistrikten att identifiera svagheter i behandlingen och rikta resurser rätt för att åstadkomma förbättringar. I bästa fall kan sjukvårdsdistrikt som lyckats bra inom ett visst delområde stå som modell för andra, vilket kan hjälpa höja nivån på behandlingen i hela landet.

Forskning

Ett annat viktigt sätt att förbättra kvaliteten på aktiv uremibehandling är vetenskaplig forskning. Finlands njursjukdomsregister bidrar med data till forskningsprojekt både i Finland och utomlands. Forskningsprojekten i Finland kan delas upp i tre huvudgrupper: 1) utvärdering av riskfaktorer för utveckling av terminal njursvikt 2) utvärdering av faktorer som påverkar de aktiva uremipatienternas överlevnadsprognos och 3) övriga projekt.

Riskfaktorer för terminal njursvikt

Den första huvudgruppen inom registerforskningen baserar sig på de unika möjligheter till registerlinkning som finns i Finland. Finland har många nationella heltäckande hälsovårdsregister och forskningsregister som kan kopplas ihop med hjälp av unika personnummer. I en sådan här studie linkade vi ihop Finlands diabetesregister, som har uppgifter om alla patienter med typ 1-diabetes, med Finlands njursjukdomsregister (6). Studien visade att patienter med typ 1-diabetes har ca 8 procents risk att utveckla terminal njursvikt inom 30 år efter att diabetes diagnostiserats. Risken för att utveckla njursvikt har minskat under de senaste decennierna som ett tecken på förbättrad behandling av diabetes.

I en annan studie identifierade vi riskfaktorer för terminal njursvikt i den allmänna befolkningen (7). Studien baserade sig på Norra Karelen-projektets data från tre tvärsnittundersökningar av sammanlagt 25 821 invånare på 1970- och 1980-talet. Studien visade att modifierbara riskfaktorer som diabetes, högt blodtryck och övervikt sammanhänger med risken att utveckla terminal njursvikt.

Dialys- och njurtransplantationspatienters överlevnad

Dialys- och njurtransplantation ger patienter utan njurfunktion möjlighet till liv. Dialysbehandlingen ersätter inte en normal njurfunktion helt, och dialyspatienter har en flerfaldig risk att dö jämfört med andra människor av samma ålder och kön. Identifiering av faktorer som är associerade med ökad mortalitet hos dialyspatienter kan bidra till förbättrad överlevnad. Tre doktorander, Mikko Haapio, Jaakko Helve och Marjo Kervinen, använder Finlands njursjukdomsregisters data för att studera olika aspekter av patientöverlevnaden.

De här studierna har visat att typ 1-diabetespatienters överlevnad i aktiv uremibehandling har förbättrats avsevärt (8). I början av 1980-talet var medianöverlevnaden kortare än 4 år medan den på 2000-talet beräknades vara över 8 år, trots att typ 1-diabetiker inkommer i dialys vid allt högre ålder. Liknande resultat har iakttagits hos patienter med typ 2-diabetes. Överlevnaden var bättre för typ 2-diabetiker som inkom i dialys år 2000–2005 jämfört med 1995–1999, men fortfarande är medianöverlevnaden bara drygt tre år (9). Komorbiditet ökar typ 1-diabetikers risk att dö i aktiv uremibehandling och beräknades ligga bakom ca en tredjedel av patienternas dödsfall (10). I multivariabelanalys visade sig perifer

kärlsjukdom, vänsterkammarhypertrofi och hjärtsvikt vara de sjukdomar som starkast förutspår försämrad överlevnad.

Inom nefrologin har det under de senaste åren diskuterats livligt om den optimala tidpunkten för dialysstart och hur den associerar med patienternas överlevnad. En randomiserad studie visade att patienternas överlevnad eller livskvalitet inte försämrades av att man låter njurfunktionen sjunka en aning mer och uppskjuter dialysstarten några månader (11). Det som däremot inte tidigare har rapporterats är hur njurfunktionens försämringshastighet innan dialysstart sammanhänger med överlevnaden. Mikko Haapio och medarbetare studerade det här och fann att en snabb sänkning av njurfunktionen innan dialysstart korrelerar med sämre överlevnadsprognos (12). Förklaringen verkar vara att snabb förlust av njurfunktionen korrelerar med diabetes och komorbiditet som är kända riskfaktorer för försämrad överlevnad.

Övriga forskningsprojekt

Finlands njursjukdomsregisters data kan också användas för att utreda diverse övriga aspekter av aktiv uremibehandling. I en nyligen publicerad studie gjordes en länkning till Statistikcentralens uppgifter om sysselsättning och arbetslöshet (13). Studien visade att patienter som själva kan utföra sin dialysbehandling i hemmet (hemhemodialys eller peritonealdialys) lika ofta är yrkesverksamma som njurtransplantationspatienter, medan övriga dialyspatienter har en sämre arbetsförmåga. Delvis beror det här på att relativt välmående och arbetsföra patienter oftare lämpar sig för självbehandling hemma. Jämfört med institutionsbaserad schemalagd dialys ger hembehandlingen mer flexibilitet och möjligheter för patienter som är motiverade att delta i arbetslivet. Det här är ett klart argument för att främja dialys som kan utföras hemma.

Immonen och medarbetare har visat att incidensen av terminal njursvikt p.g.a. sekundär amyloidos har minskat kraftigt de senaste åren (2). Samtidigt har användningen av metotrexat och andra sjukdomsmodifierande antireumatiska medel ökat. Det här är ett vackert exempel på hur incidensen av terminal njursvikt minskar när behandlingen av bakomliggande grundsjukdomar utvecklas.

Internationella samarbetsprojekt

ERA-EDTA (European Renal Association – European Dialysis and Transplant Association) upprätthåller det europeiska njursjuk-

domsregistret. Finland är ett av de sex länder som bidragit med data till registret ända sedan starten år 2000. I dag bidrar 14 länder med mer eller mindre heltäckande information.

Samarbetet med ERA-EDTA-registret har resulterat i ett tiotal vetenskapliga publikationer där det finländska registrets uppgifter och kunskap ofta haft en betydande roll. De här studierna har bl.a. visat att skillnader i dialys- och njurtransplantationspatienternas mortalitet mellan olika länder delvis förklaras av mortaliteten i den allmänna populationen (14, 15). En uppmärksam studie visade att dialyspatienternas ökade mortalitet inte är en följd enbart av en ökning av kardiovaskulära dödsorsaker, utan att non-kardiovaskulära sjukdomar i lika hög grad bidrar till den ökade dödligheten (16). Det europeiska registret kommer förhoppningsvis framöver att hjälpa oss att få svar på viktiga frågor, som varför incidensen av aktiv uremibehandling samt patienternas mortalitet varierar så mycket mellan olika länder.

Slutord

Ända sedan de första dialysbehandlingarna och njurtransplantationerna gjordes i början av 1960-talet har den aktiva uremibehandlingen varit stadd i förändring. Samtidigt som antalet patienter stadigt ökat har behandlingsmetoderna utvecklats och förfinats. Det här syns i patienternas allt längre överlevnad. Antalet patienter som inkommer i dialys har inte längre ökat utan snarare minskat under de senaste åren. Det här uppfattas som ett tecken på allt effektivare prevention och behandling av njursjukdomar samt av grundsjukdomar som kan leda till njursvikt.

De kommande åren är den stora utmaningen inom finländsk hälso- och sjukvård att befolkningen blir allt äldre. Vid slutet av år 2010 levde 941 000 personer över 65 år i Finland och de utgjorde 18 procent av hela befolkningen. Enligt Statistikcentralens prognos kommer antalet år 2030 vara över 1,5 miljoner och andelen 26 procent. På basis av den här befolkningsutvecklingen går det att beräkna en prognos för kommande patientantal som inkommer i dialys. Om man antar att incidensen av aktiv uremibehandling förblir konstant på nuvarande nivå inom olika åldersgrupper, kommer det i början på 2030-talet att inkomma ca 600 nya patienter i dialys årligen, eller 25 procent fler än i dag. Antalet prevalent patienter i dialys eller med njurtransplantat kommer också att öka de närmaste decennierna. Finlands njursjuk-

domsregisters uppgifter kan användas för att förutspå kommande patientantal och för att hjälpa till med resursplanering.

Dialys är en dyr behandlingsform men utgör samtidigt livlinan när njurfunktionen tryter. Det är önskvärt att så många dialyspatienter som möjligt får ett njurtransplantat. De senaste åren har patienterna ändå fått vänta allt längre på transplantation eftersom tillgången till njurtransplantat inte ökat trots att dialyspatienterna blivit fler. Inom nefrologin är det en viktig utmaning att ytterligare förbättra behandlingen av njursjukdomar och minska risken för terminal njursvikt. Då kan incidensen av aktiv uremibehandling minska. Samtidigt är det viktigt att ytterligare förbättra patienternas livskvalitet och överlevnad. Det här leder förstås till ett större antal prevalenta patienter och krav på ökade resurser. Här spelar Finlands njursjukdomsregister en viktig roll. De nationellt heltäckande uppgifterna om patienternas antal och behandlingens resultat är ovärderliga när det gäller att optimera aktiv uremibehandling och samtidigt hushålla med de ekonomiska resurserna.

Patrik Finne
Nefrologiska kliniken
PB 372
00029 HNS

patrik.finne@helsinki.fi

Referenser

1. Finlands njursjukdomsregister, Report 2009. Helsingfors 2010. http://www.musili.fi/fin/munuaistautirekisteri/finnish_registry_for_kidney_diseases/
2. Immonen K, Finne P, Grönhagen-Riska C, Pettersson T, Klaukka T, Kautiainen H, Hakala M. A marked decline in the incidence of renal replacement therapy for amyloidosis associated with inflammatory rheumatic diseases – data from nationwide registries in Finland. *Amyloid* 2011;18:25–28.
3. ERA-EDTA Registry: ERA-EDTA Registry Annual Report 2009. Academic Medical Center, Department of Medical Informatics, Amsterdam, The Netherlands, 2011. <http://www.era-edta-reg.org>
4. United States Renal Data System, USRDS 2010 Annual Data Report: Atlas of End-Stage Renal Disease in the United States, National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, Bethesda, MD, 2010. <http://www.usrds.org>
5. Finlands njursjukdomsregister, Report 2006. Helsingfors 2007. http://www.musili.fi/fin/munuaistautirekisteri/finnish_registry_for_kidney_diseases/
6. Finne P, Reunanen A, Stenman S, Groop P-H, Grönhagen-Riska C. Incidence of end-stage renal disease in patients with type 1 diabetes. *JAMA* 2005;294:1782–87.
7. Kastarinen M, Juutilainen A, Kastarinen H, Salomaa V, Karhapää P, Tuomilehto J, Grönhagen-Riska C, Jousilahti P, Finne P. Risk factors for end-stage renal disease in a community-based population: 26-year follow-up of 25,821 men and women in eastern Finland. *J Intern Med* 2010;267:612–620.
8. Haapio M, Helve J, Groop PH, Grönhagen-Riska C, Finne P. Survival of patients with type 1 diabetes receiving renal replacement therapy in 1980–2007. *Diabetes Care* 2010;33:1718–23.
9. Kervinen M, Lehto S, Ikäheimo R, Karhapää P, Grönhagen-Riska C, Finne P. Improved survival of type 2 diabetic patients on renal replacement therapy in Finland. *Nephrol Dial Transplant* 2010;25:892–896.
10. Helve J, Haapio M, Groop PH, Grönhagen-Riska C, Finne P. Comorbidities and survival of patients with type 1 diabetes on renal replacement therapy. *Diabetologia* 2011;54:1663–69.
11. Cooper BA, Branley P, Bulfone L, Collins JF, Craig JC, Fraenkel MB, Harris A, Johnson DW, Kesselhut J, Li JJ, Luxton G, Pilmore A, Tiller DJ, Harris DC, Pollock CA; IDEAL Study. A randomized, controlled trial of early versus late initiation of dialysis. *N Engl J Med* 2010;363:609–619.
12. Haapio M, Helve J, Kurimo P, Forslund T, Grönhagen-Riska C, Finne P. Decline in glomerular filtration rate during pre-dialysis phase and survival on chronic renal replacement therapy. *Nephrol Dial Transplant* 2011.
13. Helanterä I, Haapio M, Koskinen P, Grönhagen-Riska C, Finne P. Employment of patients receiving maintenance dialysis and after kidney transplant: a cross-sectional study from Finland. *Am J Kidney Dis* 2011.
14. Yoshino M, Kuhlmann MK, Kotanko P, Greenwood RN, Pisoni RL, Port FK, Jager KJ, Homel P, Augustijn H, de Charro FT, Collart F, Ereik E, Finne P, Garcia-Garcia G, Grönhagen-Riska C, Ioannidis GA, Ivis F, Leivestad T, Lokkegaard H, Lopot F, Jin DC, Kramar R, Nakao T, Nandakumar M, Ramirez S, van der Sande FM, Schon S, Simpson K, Walker RG, Zaluska W, Levin NW. International differences in dialysis mortality reflect background general population atherosclerotic cardiovascular mortality. *J Am Soc Nephrol* 2006;17:3510–19.
15. van Dijk PC, Zwinderman AH, Dekker FW, Schön S, Stel VS, Finne P, Jager KJ. Effect of general population mortality on the north-south mortality gradient in patients on renal replacement therapy in Europe. *Kidney Int* 2007;71:53–59.
16. de Jager DJ, Grootendorst DC, Jager KJ, van Dijk PC, Tomas LM, Ansell D, Collart F, Finne P, Heaf JG, DeMeester J, Wetzels JF, Rosendaal FR, Dekker FW. Cardiovascular and noncardiovascular mortality among patients starting dialysis. *JAMA* 2009;302:1782–89.

Summary

The Finnish Registry for Kidney Diseases – a unique source of information

The Finnish Registry for Kidney Diseases is a national register that covers all dialysis and kidney transplantation patients in Finland. The number of patients entering dialysis had been increasing steadily for several decades, but during recent years, the incidence has leveled off at approximately 90 new cases per million inhabitants. Only in those aged over 75 years has incidence been increasing, whereas it has remained unchanged or has decreased among those who are younger. At the end of 2010, the number of prevalent patients on dialysis or with a kidney transplant was almost 800 per million inhabitants. The prevalence is continuously increasing, mainly because of improvement in patients' survival. The most common causes of end-stage renal disease are type 1 and type 2 diabetes, glomerulonephritis, and polycystic kidney disease.

Patogenes, diagnostik och behandling av vaskulit i små blodkärl

ANNA SALMELA OCH AGNETA EKSTRAND

Vaskuliter är en grupp av sällsynta sjukdomar som orsakar skador på blodkärl med organskada som följd. I denna översikt behandlas vaskuliter associerade med antineutrofila cytoplasmiska antikroppar (ANCA). Patogenesen för vaskuliter är inte helt klarlagd, men immunitetssystemet är inblandat på flera olika sätt. Både genetiska och miljöfaktorer har påvisats de senaste åren. Med effektiv behandling är prognosen numera god, men vaskuliter kan ha en fatal utgång speciellt om diagnosen fördröjs. Många stora kontrollerade studier de senaste åren visar att man har kunnat såväl effektivisera behandlingen som minimera toxisk effekt och biverkningar.

Inledning

Vaskulit, alltså kärlinflammation, kan definieras som närvaro av leukocyter i kärlväggen i samband med reaktiv skada i kärlväggens struktur. Vaskulit är ett samlingsbegrepp för en heterogen grupp sjukdomar som kan vara primära eller sekundära. Vaskulit kan drabba kärl av alla storlekar, och enligt Chapel Hills nomenklatur (1) kan systemiska vaskuliter indelas på basis av blodkärlens storlek. Njurarna med sina talrika små artärer och kapillärer – som glomeruli, njurnystanen – är typiska mål för vaskuliter.

Terminologin för vaskulitnomenklaturen har ändrats under år 2011: enligt rekommendationen kallas Wegeners granulomatos nu granulomatos med polyangit (Wegeners), förkortad som GPA (2). Denna ändring betonar sjukdomen deskriptivt och etiologiskt och är baserad på nomenklaturen i stället för en eponym. På samma sätt ska Churg-Strauss syndrom kallas allergisk granulomatos och angit (AGA).

Denna artikel begränsas till s.k. ANCA-positiva vaskuliter (AAV) i små kärl, främst GPA och mikroskopisk polyangit (MPA), där ANCA står för antineutrofila cytoplasmiska antikroppar. De drabbar oftast njurarna, har gemensamma histologiska fynd i njurbiopsi (Figur 1); behandlingen och dess prognos är likvärdig.

Incidensen för hela AAV-gruppen i Europa är strax över 20 per miljon och år. I slutet av

1990-talet var incidensen för GPA i Finland 9.3 per miljon invånare och år (3). Incidensen för GPA var störst i åldersgruppen 65–74 år och män drabbades lite oftare än kvinnor (ratio 1,14). Incidensen för MPA eller AGA är okänd i Finland. Från England har nyligen publicerat epidemiologiska data som visar en incidens på 14,3 per miljon invånare och år för GPA, 6,5 för MPA och 0,9 för AGA (4).

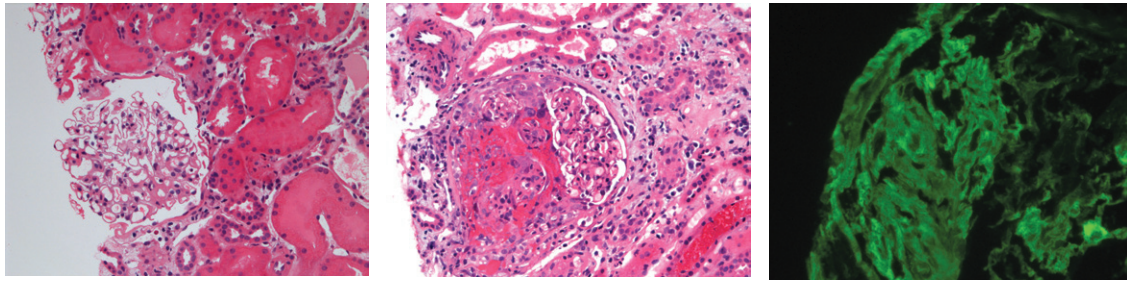
Patogenes

Etiologin för AAV är inte fullständigt klarlagd, men de olika mekanismerna bakom sjukdomen har klarnat avsevärt under de senaste åren.

FÖRFATTARNA

Anna Salmela är specialistläkare i nefrologi och verkar som biträdande överläkare vid Vasa centralsjukhus. Hon gör sin doktorsavhandling om ANCA-associerade vaskuliter.

Agneta Ekstrand är docent i invärtes medicin samt avdelningsöverläkare i nefrologi vid Helsingfors universitets centralsjukhus. Hennes forskning har främst fokuserat på diabetes och peritonealdialys. Båda skribenterna är medlemmar i EUVAS-gruppen.



Figur 1.

Till vänster ses ljusmikroskopbild av en normal glomerulus, i mitten en glomerulus med crescent och till höger immunfluorescens med fibrinfärgning av en glomerulus med crescent. Alla bilder är från samma njurbiopsi hos en patient med vaskulit och fokal nekrotiserande glomerulonefrit.

Genetik. Trots att vaskulit sällan påträffas i samma familj, har arvsanlaget en viss betydelse för sjukdomen. Till exempel är den relativa risken hos första gradens släktingar att insjukna i GPA 1,56 (5). Allt flera associationer mellan AAV och genetisk polymorfism har rapporterats, och många av dessa gener kodar för proteiner som engagerar sig med immun respons (6).

Miljö. Sannolikt förekommer interaktion mellan genetiska och miljöfaktorer. Den starkaste miljöfaktorn med anknytning till vaskulit är kisel, som eventuellt kan aktivera ett inflammatoriskt komplex, som bland annat skapar aktivt cytokint interleukin (IL)-1 (7). Eftersom särskilt GPA ofta börjar med symptom som liknar infektion i de övre luftvägarna, har sambandet mellan vaskulit och infektion utretts. Kliniska associationsstudier har påvisat att det hos personer med GPA oftare förekommer *Stafylococcus aureus* (*S. aureus*) i näsan, likaså har bärare av *S. aureus* större risk för återfall av vaskulit (8). Pendergraft och medarbetare har påvisat att komplementärt proteinas 3 (PR3) har homologi med vissa *S. aureus*-deriverade peptider, som kan inducera produktion av PR3-ANCA (9,10). Ytterligare bevis som gäller sambandet mellan infektion och utveckling av vaskulit kommer från Kain m.fl. (11,12), som har föreslagit att en tidigare okänd typ av ANCA riktad mot lysosomalt membran av glykoprotein hLAMP-2 (anti-LAMP-2-antikroppar) kunde delta i patogenesen av vaskulit genom molekyllär imitation mellan LAMP-2 och bakteriell adhesionsprotein Fim-H.

Neutrofilaktivering och ANCA. Produktion av ANCA-antikroppar med specificitet för PR3 och myeloperoxidas (MPO) är kännetecknande för GPA (oftast PR3-ANCA-po-

sitiv) och MPA (oftast MPO-ANCA-positiv). Inflammatoriska cytokiner som Tumör Nekros Faktor (TNF) kan förbereda neutrofiler så att det på deras yta uppkommer ett ökat uttryck av MPO och PR3, och ANCA kan sedan bindas till sitt antigen. Aktiverade neutrofiler utsöndrar lytiska enzymer och kan sedan attackera endotel och förorsaka vävnadsskada.

B-lymfocyter. Intresset för B-cellernas roll i patogenesen för AAV ökade efter att man hade konstaterat behandlingseffekt av rituximab, som slår ut B-celler (se nedan). B-cellerna inte endast producerar autoantikroppar, som ANCA; även andra roller (antigenpresenterande celler, produktion av proinflammatoriska cytokiner och tillväxtfaktorer) kan vara involverade i patogenesen för AAV.

T-lymfocyter. En sannolik roll för den cellulära immuniteten i patogenesen för vaskuliter har diskuterats allt mera på senare tid. Såväl förändringar i populationen av cirkulerade T-celler med lägre antal av CD4+ T-hjälparceller, skevhet mot effector memory T-celler, ändring i uttrycket av andra stimulerande molekyler, ökat antal av aktiverade T-celler som funktionell defekt i reglerande T-celler har påvisats (13).

Komplement. Också störningar i komplement, särskilt i den alternativa vägen, anses spela en roll i patogenesen av vaskulit (14, 15).

Endoteliala celler och koagulation. Endoteliala celler aktiveras vid uppkomsten av vaskulit. De uppreglerar adhesionsmolekyler och framkallar fenotyper, som är mera benägna för trombos (16, 17). Förändringar i fibrinolysen pga. anti-plasminogena antikroppar, som förekommer hos en fjärdedel av patienter med AAV, anses vara en orsak till crescent- och nekrosförändringar i njurglomeruli (18).

Diagnostik och symtom

De kliniska manifestationerna av GPA, MPA och AGA kan vara mycket varierande pga. förekomst av olika organmanifestationer och sjukdomens aktivitet. Njurarna är ofta drabbade vid MPA och GPA, mer sällan vid AGA. Det vanligaste histologiska fyndet i njurarna är nekrotiserande fokal pauci-immun glomerulonefrit, som manifesterar sig med hematuri, proteinuri och njursvikt, som kan vara snabbt progredierande. Vid MPA ser man oftare en mera kronisk sjukdomsbild vid njurvaskulit, och även förändringarna i njurbiopsi är oftare kroniska och mer sklerotiska jämfört med GPA.

Ospecifika, allmänna symtom av systemisk inflammation är vanliga i den aktiva fasen av AAV. Patienterna har ofta lätt feber, myalgi, artralgi och aptitlöshet med avmagring på några kilo. Luftvägarna är ofta afficerade vid ANCA-vaskuliter. Inflammation i de övre luftvägarna (maxillarsinuit, otit) är vanligast vid GPA, och granulomatösa förändringar i vävnadsbiopsi fås många gånger just från slemhinnorna i näsan och bihålorna. Nedre luftvägarna kan vara afficerade vid alla ANCA-vaskuliter (hosta, blodblandade upphostningar). Hudförändringar är frekventa, såväl purpura som sår kan förekomma. Olika neurologiska manifestationer kan förekomma (perifer neuropati, meningeal vaskulit). Ögonmanifestationer (bl.a. konjunktivit, episklerit, uveit) är ganska vanliga. Patienten kan ha symtom från gastrointestinalkanalen (magbesvär, blod i avföringen). Även bukspottkörtel och lever kan afficeras med symtom och fynd som imiterar pankreatit och hepatit. Hjärtmanifestationer (perikardit, myokardit, rytmstörningar) ses mer sällan. Förekomst av olika afficerade organ vid olika ANCA-vaskuliter ses i Tabell I.

Sedan år 1985, när den första publikationen från en holländsk-dansk grupp (19) visade att patienter med GPA hade ANCA i blodet, har dessa blivit hörnstenar i diagnostiken av vaskuliter i små kärl. Den traditionella indirekta immunfluorescensmetoden (IF) ger två olika mönster: c-ANCA (cytoplasmiskt mönster) och p-ANCA (perinukleärt mönster). P-ANCA är oftast riktat mot MPO och c-ANCA mot PR3, och dessa antikroppar kan påvisas med ELISA-teknik (enzyme linked immunosorbent assay). För diagnosen AAV krävs positiva resultat från både IF- och ELISA-testerna (20). Under det senaste decenniet har andra metoder för att påvisa ANCA (till exempel den så

Tabell I

Distributionen av olika organmanifestationer och ANCA vid GPA, MPA och AGA.

Organ/sjukdom	GPA (%)	MPA (%)	AGA (%)
Leder	39	51	37
Övre luftvägar	63	id	77
Nedre luftvägar	54	25	94
Astma	id	id	100
Njurar	40	79	16
Hjärta	7	20	35
Hud	17	62	52
Centrala nervsystemet	6	12	9
Perifera nervsystemet	16	58	72
Mag-tarmkanalen	12	31	32

id = icke definierad. GPA-kohort inkluderar 535 patienter (3), MPA 85 (21) och AGA 112 (40) patienter, respektive.

kallade capture-ELISA-metoden) utvecklats, men de har inte fått fotfäste i Finland. GPA är oftast associerat med PR3-ANCA liksom MPA oftast associeras med MPO-ANCA. Ungefär 82–94 procent av patienterna med GPA och MPA är ANCA-positiva beroende på sjukdomens aktivitet och svårighetsgrad, medan 30 procent av patienterna med AGA är ANCA-negativa (21, 22). ANCA-antikropparnas roll är fundamental vid diagnostiseringen av sjukdomen, men deras roll för att kontrollera sjukdomens aktivitet och förutsäga en relaps är oklar. Man måste också komma ihåg att det kan förekomma ANCA-antikroppar vid andra sjukdomar än vaskulit t.ex. vid olika kroniska infektioner och andra inflammationssjukdomar.

Rutinmässiga laboratorietester är ospecifika vid AAV, men i akut skede ses vanligtvis normokromisk, normocytär anemi, mild leukocytos, trombocytos och förhöjt c-reaktivt protein (CRP).

Det finns tyvärr inga diagnostiska kriterier för AAV. Vid symtom och fynd som talar för vaskulit borde en vävnadsbiopsi från ett afficerat organ tas, för att man ska kunna påvisa vaskulitförändringar och en eventuell granulomatös inflammation (GPA, AGA). Det är dock viktigt att behandlingen av svårt sjuka patienter inte försenas om en biopsi inte kan tas omedelbart.

EMEA-algoritmen (European Medicines Agency algoritmen) är det nyaste klassificerings-

Tabell II.

Sammanfattning av behandlingen av AAV. Rekommendationer enligt EULAR (27).

Sjukdomens svårighetsgrad	Behandling
Tidig systemisk (induktion)	MTX + GC
Generaliserad (induktion)	CYC + GC
Allvarlig eller livshotande (induktion)	CYC + GC + plasmaferes
Refraktär	rituximab, immunglobuliner intravenöst, MMF, infliximab
Remissionunderhållande	GC, AZA, MTX, leflunomid

MTX = metotrexat, GC = glukokortikoid, CYC = cyklofosamid, AZA = azatioprin, MMF = Amykofenolat

systemet och enligt den krävs följande för diagnos av AAV: 1) en sjukhistoria som talar för vaskulit; 2) objektiva fynd som talar för vaskulit, minst en av följande: a) histologiska förändringar typiska för vaskulit, b) positiv ANCA-serologi, c) resultat från specifika undersökningar (till exempel röntgenfynd) som passar in på vaskulit, d) eosinofili ($>10\%$ eller $>1,5 \times 10^9/l$) och 3) uteslutande av annan sjukdom (23).

Prognos och behandling

Prognosen för vaskuliter i små kärl har ändrats radikalt efter 1970-talet när behandlingen med cyklofosamid inleddes. Den historiska ettårsmortaliteten för GPA utan behandling var 80 procent (24). Enligt de nyaste studierna är ettårsöverlevnaden 85–88 procent och femårsöverlevnaden 75–78 procent vid AAV (25, 26). Mortaliteten är 2,6 gånger högre (95 % CI 2,2–3,1) än hos bakgrundsbefolkningen (26). Inom första året är det infektioner (48 %) och aktiv vaskulit i sig (19 %) som förorsakar mest dödlighet, medan kardiovaskulära sjukdomar dominerar senare (26 %). (26).

Under 2000-talet har vi fått resultaten från flera prospektiva randomiserade multicenterstudier, som har påverkat behandlingspraktiken. Merparten av studierna har utförts av den europeiska vaskulitstudiegruppen, European Vasculitis Study Group (EUVAS). EULAR (European League against Rheumatism) publicerade nyligen sina rekommendationer för behandling av primära vaskuliter i små och mellanstora kärl (27). De är i stort sätt baserade på EUVAS-studierna, som återges i huvuddrag nedan.

När man börjar planera behandlingen för en patient med vaskulit, gäller det att först fastställa sjukdomens svårighetsgrad. I EUVAS-studierna har vaskulitens svårighet graderats på följande sätt: 1) lokaliserad (ett organ involverat, oftast övre luftvägarna i GPA); 2) tidig systemisk (annat än angripen njure, inte heller hotande organsvikt); 3) generellt angripen eller angripen njure (hotande organsvikt eller kreatinin $<500 \mu\text{mol/l}$); 4) allvarlig (livshotande, organsvikt i vitala funktioner, typiskt angripen njure med kreatinin $>500 \mu\text{mol/l}$) och 5) refraktär (progredierande sjukdomsaktivitet trots konventionell behandling) (28). Behandlingen är antingen remissionsinducerande eller remissionsunderhållande (för att undvika vaskulitåterfall).

Sedan 1970-talet hade man använt cyklofosamid peroralt i stora doser och under en lång tid för att uppnå och kvarhålla remission. CYCAZAREM-studien visade att det mindre toxiska azatioprinet (AZA) kan ersätta cyklofosamid (CYC) som remissionsunderhållande terapi, när patienten först har behandlats med cyklofosamid och steroider i minst 3 månader och gått i remission (29). På basis av dessa resultat har man kunnat undvika användningen av stora kumulativa doser av CYC och därmed minska risken för allvarliga infektioner och sterilitet.

Till NORAM-studien rekryterades GPA-patienter med begränsad vaskulit (30). Patienterna fick peroralt kortison tillsammans med endera metotrexat (MTX) eller cyklofosamid i 12 månader. I båda grupperna uppnåddes samma remissionsfrekvens, men recidivfrekvensen var mycket hög med båda behandlingsregimerna. Detta visar att 12 månaders

behandlingstid inte räcker till även om man kan uppnå remission utan CYC vid lindrig vaskulit. MTX tillsammans med kortison kan alltså användas som remissionsinducerande läkemedel för patienter med lokaliserad eller tidig systemisk vaskulit som inte afficerar njurarna.

I MEPEX-studien skötte de svårast sjuka vaskulitpatienterna (kreatinin > 500 µmol/l eller behov av dialys) endera med plasmaferes eller höga intravenösa pulsdoser av kortison initialt, kombinerat med peroral CYC och peroral kortison som induktionsterapi. Uppehållsterapin fortsattes med AZA som remissionsunderhållande behandling i båda grupperna (31). Resultaten från studien visade att risken för beroende av dialys efter 12 månader var 24 procent lägre hos patienter som fick plasmaferes jämfört med patienterna som fick intravenösa kortisonpulsdoser.

År 2010 startade en ny stor internationell randomiserad multicenterundersökning PEXIVAS med målet att inkludera 500 patienter och syftet att klarlägga om plasmaferes minskar mortaliteten och behovet av dialys hos patienter med AAV i njurarna (estimerad glomerulär filtrationshastighet (eGFR) < 50 ml/min/1,73 m²) (32). För tillfället kan plasmaferes rekommenderas som tilläggsbehandling för vaskulitpatienter med progredierande njursvikt med estimerad GFR under 15 ml/min. Plasmaferes borde också övervägas för patienter med samtidig förekomst av antikroppar mot basalmembran (GBM-Ab) och för patienter med alveolär blödning.

CYCLOPS-studien som jämförde CYC intravenösa pulsdoser (10 doser med 15 mg/kg per dos) med kontinuerlig peroral terapi visade att remission kunde induceras lika väl med båda behandlingarna (88 % i båda grupperna) (33). Även eGFR förbättrades lika mycket i båda behandlingsgrupperna. Den kumulativa dosen av CYC med pulsregimen var ungefär hälften av den i den dagliga perorala regimen (8,2 g mot 15,8 g) och förorsakade mer sällan biverkningar s.s. leukopeni och infektioner. Men fortfarande rekommenderas peroral daglig CYC framför pulsdosering för patienterna med livshotande vaskulit.

Det största bekymret med CYC är medicinen allvarliga biverkningar, och alternativa behandlingar är därför eftertraktade. Det största framsteget i behandlingen av AAV under de senaste decennierna är rituximab (RTX). Två stora internationella randomiserade, kontrollerade studier som jämför RTX med CYC som induktionsterapi har nyligen

publicerats; RITUXVAS gjordes i Europa och RAVE i USA (34,35). I både studierna gavs RTX på samma sätt (375 mg/m² per vecka intravenöst i fyra veckor). Efter 12 månader sågs ingen skillnad mellan RTX-gruppen och CYC-gruppen med avseende på fortsatt remission (76 % i RTX-gruppen och 82 % i CYC-gruppen) i RITUXVAS-studien. RAVE-studien var dubbelblind och patienterna fick antingen RTX i kombination med peroral placebo CYC eller peroral CYC med placebo RTX-infusioner. Dessutom fick alla patienter kortison enligt samma schema med nedläggningen efter fem månader. Av patienterna i RTX gruppen var 64 procent utan kortison och i remission efter sex månader jämfört med 53 procent av patienterna behandlade med CYC (P < 0,001). Rituximab var alltså åtminstone lika bra som CYC. För närvarande saknas långtidsuppföljningsresultat från RTX-behandlade patienter. RTX kan således övervägas som induktionsterapi för ANCA-vaskulitpatienter, som har kontraindikation för CYC-behandling eller vägrar CYC-behandling. Alternativt kan RTX substituera CYC i behandlingen av patienter med refraktär vaskulit.

Andra biologiska läkemedel än RTX har prövats vid behandlingen av AAV. I WGET-studien har man använt till exempel etanercept hos GPA-patienter (36). Resultatet blev negativt och patienter med etanercept fick även solid cancer oftare än patienter med konventionell behandling (6 fall jämfört med inga fall av cancer, p = 0,01).

Effekten av mykofenolsyra (mykofenolatmofetil, MMF) för att inducera remission undersöks i EUVAS-studien MYCYC (MMF kontra CYC) som ännu pågår. I mindre patientserier och undersökningar har MMF visat sig vara ett alternativ till CYC (37, 38).

AZA har traditionellt använts som remissionsunderhållande behandling vid AAV. Det påbörjas efter 3–6 månader med CYC när vaskulitaktiviteten har avklingat. Den optimala längden för den remissionsunderhållande behandlingen är inte exakt känd. Oftast är det tryggt att sluta med kortison efter 12–18 månader och AZA efter 2 år, om patienten har en stabil remissionsfas utan relapser. IMPROVE-studien visade att AZA är effektivare än MMF för att upprätthålla remission, eftersom patienterna behandlade med MMF hade nästan 70 procent större risk att utveckla vaskulitrelaps än de som behandlades med AZA (39).

Induktionsbehandlingen med kortison medför risk för osteoporos, därför borde alla

patienter få kalcium och D-vitamin. Även bisfosfonat borde övervägas för patienter med stor osteoporosrisk. Protonpumpsinhiberande medicin borde ges under de första månaderna för att minska risken för magsår på grund av kortison. Sulfa-trimetoprim för att undvika *Pneumocystis jiroveci*-infektion rekommenderas för patienter, som står på CYC. Patienter med svår njursvikt eller i dialys ska i stället ges inhalationer med pentamidin.

Stora CYC doser förorsakar infertilitet. Män som behandlas med CYC har möjlighet till spermiedfrysning. Situationen är mera komplicerad hos kvinnor, eftersom man sällan kan vänta länge med att inleda behandlingen, och lagring av ägg eller ovarieävnad tar tid. Man kunde därför överväga RTX som induktionsbehandling för yngre kvinnor som eventuellt senare vill bli gravida.

Ungefär 50 procent av patienterna med AAV drabbas av återfall under femårsuppföljning. Lindrig vaskulit aktivitet kan vara svår att upptäcka, och kan lätt sammanblandas med infektion särskilt vid symtom från övre luftvägarna. Recidiv av hematuri i samband med eller utan stegring av kreatinin är misstänkt för njurrecidiv. Oftast har patienten andra vaskulitsymtom samt CRP-stegring och eventuellt stegring av ANCA samtidigt. Vid lindrig vaskulitreakivering kan doserna av kortison och annat remissionsunderhållande läkemedel ökas, medan allvarigare återfall med risk för organsvikt behandlas på samma sätt som nydiagnostiserad vaskulit.

Många sjukhus och kliniker har sina egna, skriftliga instruktioner för behandling av vaskulit, som hjälp för beslut om behandlingen av dessa svåra och rätt sällsynta sjukdomar som ofta dyker upp akut. Diagnostik samt behandling och uppföljning av patienten som står på immunsuppressiv medicin hör till den specialiserade sjukvården. Det är oftast reumatologer eller nefrologer som behandlar de sjukaste AAV-patienterna och deras olika organmanifestationer, och inte sällan behövs samarbete mellan olika specialister.

Slutord

Under de senaste åren har vi lärt oss mycket om patogenesen för AAV, och det är mycket möjligt att det inom en nära framtid sker ytterligare genombrott på detta område. De stora kontrollerade såväl europeiska som amerikanska studierna har också öppnat många vägar till en effektivare och tryggare behandling. Pågående studier, där man även har sammanställt europeisk och amerikansk sakkunskap, kommer säkert också att ge värdefull hjälp vid behandlingen av dessa sällsynta sjukdomar.

Anna Salmela

Vasa centralsjukhus

Sandviksgatan 2-4

65130 Vasa

anna.salmela@fimnet.fi

Referenser

1. Jennette JC, Falk RJ, Andrassy K, Bacon PA, Churg J, Gross WL o. medarb. Nomenclature of systemic vasculitides. Proposal of an international consensus conference. *Arthritis Rheum* 1994;37:187-192.
2. Falk RJ, Gross WL, Guillevin L, Hoffman GS, Jayne DR, Jennette JC o. medarb. Granulomatosis with polyangitis (Wegener's): An alternative name for Wegener's granulomatosis. *Arthritis Rheum* 2011; 63:863-864.
3. Takala JH, Kautiainen H, Malmberg H, Leirisalo-Repo M: Wegener's granulomatosis in Finland in 1981-2000: clinical presentation and diagnostic delay. *Scand J Rheumatol* 2008;435-438.
4. Fujimoto S, Watts RA, Kobayashi S, Suzuki K, Jayne DRW, Scott DGI o. medarb. Comparison of epidemiology of anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis between Japan and the UK. *Rheumatology* 2011;50:1916-20.
5. Fauci AS, Wolff SM. Wegener's granulomatosis: studies in eighteen patients and a review of the literature. 1973. *Medicine (Baltimore)* 1994;76:315-324.
6. Willcocks LC, Lyons PA, Rees AJ. The contribution of genetic variation and infection to the pathogenesis of ANCA-associated systemic vasculitis. *Arthritis Res Ther* 2010; 12:202-213.
7. Franchi L, Eigenbrod T, Nunez G. Cutting edge: TNF-alpha mediates sensitization to ATP and silica via NLRP3 inflammasome in the absence of microbial stimulation. *J Immunol* 2009;183:792-796.
8. Stegeman CA, Tervaert JW, Sluiter WJ, Manson WL, de Jong PE, Kallenberg CG. Association of chronic nasal carriage of *Stafylococcus aureus* and higher relapse rates in Wegener granulomatosis. *Ann Intern Med* 1994;120:12-17.
9. Pendergraft WF 3rd, Preston GA, Shah RR, Tropsha A, Carter CW Jr, Jennette JC o. medarb. Autoimmunity is triggered by cPR-3(105-201), a protein complementary to human autoantigen proteinase-3. *Nat Med* 2004;10:72.
10. Pendergraft WF 3rd, Pressler BM, Jennette JC, Falk RJ, Preston GA. Autoantigen complementarity: a new theory implicating complementary proteins as initiators of autoimmune disease. *J Mol Med* 2005; 83:12-25.
11. Kain R, Matsui K, Exner M, Binder S, Scheffner G, Sommer EM o. medarb. A novel class of autoantigens of anti-neutrophil cytoplasmic antibodies in necrotizing and crescentic glomerulonephritis: the lysosomal membrane glycoprotein h-LAMP2 in neutrophil granulocytes and a related membrane protein in glomerular endothelial cells. *J Exp Med* 1995;181:585-597.

12. Kain R, Exner M, Brandes R, Zuebermayer R, Cunningham D, Davidovits A o. medarb. Molecular mimicry in pauci-immune focal necrotizing glomerulonephritis. *Nat Med* 2008; 14:1088–96.
13. Berden AE, Kallenberg CG, Savage CO, Yard BA, Abdullah WH, de Heer E o.medarb. Cellular Immunity in Wegener's granulomatosis: characterizing T-lymphocytes. *Arthritis Rheum* 2009;60:1578–87.
14. Schreiber A, Xiao H, Jennette JC, Schneider W, Luft FC, Kettritz R. C5a receptor mediates neutrophil activation and ANCA-induced glomerulonephritis. *J Am Soc Nephrol* 2009; 20:289–298.
15. Xiao H, Schreiber A, Heeringa P, Falk RJ, Jenette JC. Alternative complement pathway in the pathogenesis of disease mediated by anti-neutrophil cytoplasmic autoantibodies. *Am J Pathol* 2007; 170:52–64.
16. Woywodt A, Streber F, de Groot K, Regelsberger H, Haller H, Haubitz M. Circulating endothelial cells as markers for ANCA-associated small vessel vasculitis. *Lancet* 2003;361:206–210.
17. Brogan PA, Dillon MJ. Endothelial microparticles and the diagnosis of the vasculitides. *Intern Med* 2004;43:1115–19.
18. Berden AE, Nolan SL, Morris HL, Bertina RM, Erasmus DD, Hagen EC o. medarb. Anti-plasminogen antibodies compromise fibrinolysis and associate with renal histology in ANCA-associated vasculitis. *J Am Soc Nephrol* 2010;21:2169–79.
19. van der Woude FJ, Rasmussen N, Lobatto S, Wiik A, Permin H, van Es LA o. medarb. Autoantibodies against neutrophils and monocytes: tool for diagnosis and marker of disease activity in Wegener's granulomatosis. *Lancet* 1985;1:425–429.
20. Savige J, Dimench W, Fritzler M, Goeken J, Hagen EC, Jennette JC o. medarb. Addendum to the international consensus statement on testing and reporting of antineutrophil cytoplasmic antibodies. Quality control guidelines, comments and recommendations for testing in other autoimmune diseases. *Am J Clin Pathol* 2003;120:312–318.
21. Guillevin L, Durand-Gasselin B, Cevallos R, Gayraud M, Lhote F, Callard P o. medarb. Microscopic polyangitis: clinical and laboratory findings in eighty-five patients. *Arthritis Rheum* 1999; 42:421–430.
22. Finkielman JD, Lee AS, Hummel AM, Viss MA, Jacob GL, Homburger HA o. medarb. ANCA are detectable in nearly all patients with active severe Wegener's granulomatosis. *Am J Med* 2007;120:643e9–14.
23. Watts R, Lane S, Hanslik TM, Hauser T, Hellmich B, Koldingsnes W o. medarb. Development and validation of a consensus methodology for the classification of the ANCA-associated vasculitides and polyarteritis nodosa for epidemiological studies. *Ann Rheum Dis* 2007;66:222–227.
24. Walton EW. Giant-cell granuloma of the respiratory tract (Wegener's granulomatosis). *Br Med J* 1958; 2:265–270.
25. Booth AD, Almond MK, Burns A, Ellis P, Gaskin G, Neild GH o. medarb. Outcome of ANCA-associated renal vasculitis: a 5-year retrospective study. *Am J Kidney Dis* 2003;41:776–784.
26. Flossman O, Berden A, de Groot K, Hagen C, Harper L, Heijl L o. medarb. Long-term patient survival in ANCA-associated vasculitis. *Ann Rheum Dis* 2011;70:488–494.
27. Mukhtyar C, Guillevin L, Cid MC, Dasgupta B, De Groot K, Gross W o. medarb. EULAR recommendations for the management of primary small and medium vessel vasculitis. *Ann Rheum Dis* 2009; 68:310–317.
28. Jayne D. Review article: Progress of treatment in ANCA-associated vasculitis. *Nephrology* 2009;14:42–48.
29. Jayne DR, Rasmussen N, Andrassy K, Bacon P, Tervaert JW, Dadodiene J o. medarb. A randomized trial of maintenance therapy for vasculitis associated with antineutrophil cytoplasmic autoantibodies. *N Engl J Med* 2003;349:36–44.
30. de Groot K, Rasmussen N, Bacon PA, Tervaert JW, Feigherty C, Gregorini G o. medarb. Randomized trial of cyclophosphamide versus methotrexate for induction of remission in early in early systemic antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Arthritis Rheum* 2005;52:2461–69.
31. Jayne D, Gaskin G, Rasmussen N, Abramowicz D, Ferrario F, Guillevin L o. medarb. Randomized trial of plasma exchange or high-dosage methyprednisolone as adjunctive therapy for severe renal vasculitis. *J Am Soc Nephrol* 2007;18:2180–88.
32. <https://www.trials.bham.ac.uk/PEXIVAS>
33. de Groot K, Harper L, Jayne DR, Flores Suarez LF, Gregorini G, Groos WL o. medarb. Pulse versus daily oral cyclophosphamide for induction of remission in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2009;150:670–680.
34. Jones RB, Tervaert JW, Hauser T, Luqmani R, Morgan MD, Peh CA o. medarb. Rituximab versus cyclophosphamide in ANCA-associated renal vasculitis. *N Eng J Med* 2010; 363:211–220.
35. Stone JH, Merkel PA, Spiera R, Seo P, Langford CA, Hoffman GS o. medarb. Rituximab versus cyclophosphamide for ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med* 2010;363:221–232.
36. Wegener's granulomatosis Etanercept trial (WGET) research group. Etanercept plus standard therapy for Wegener's granulomatosis. *N Eng J Med* 2005;352:351–361.
37. Stasse Pm, Cohen Terwaert JW, Stegeman CA. Induction of remission in active antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis with mycophenolate mofetil in patients who cannot be treated with cyclophosphamide. *Ann Rheum Dis* 2007;66:798–802.
38. Silva F, Specks U, Kalra S, Hogan MC, Leung N, Sethi S o. medarb. Mycophenolate mofetil for induction and maintenance of remission in microscopic polyangitis with mild to moderate renal involvement – a prospective, open-label pilot trial. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010;5:445–453.
39. Hiemstra TH, Walsh M, Mahr A, Savage CO, de Groot K, Harper L o. medarb. Mycophenolate mofetil vs azathioprine for remission maintenance in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: a randomized controlled trial. *JAMA* 2010;302:2381–88.
40. Sable-Fourtassou R, Cohen P, Mahr A, Pagnoux C, Mouthon L, Jayne D o. medarb. Antineutrophil cytoplasmic antibodies and the Churg-Strauss syndrome. *Ann Intern Med* 2005;143:632–638.

Summary

The pathogenesis, diagnosis, and treatment of small-vessel vasculitis

Vasculitis is a heterogeneous group of rare diseases in which inflammation of the vessel wall may cause an organ defect. We limit this review to ANCA-associated small vessel vasculitis. The pathogenesis of vasculitis is not totally understood, but disturbances in different parts of the immune system occur. Several, both genetic and environmental, factors are related to the occurrence of vasculitis. Many landmark studies during the last decade have provided valuable information on how to successfully and safely treat patients with vasculitis.

Proteinuri

– patogenes och följder

HANNU JALANKO

Proteinuri är det huvudsakliga fyndet vid njursjukdomar och tyder på en skada i det glomerulära filtreringssystemet. Filtret bildas av glomeruli kapillärvägg som består av tre lager: porös endotelcell, basalmembran samt ett epitelcellsskikt. I en frisk njure förhindrar basalmembranet och epitelcellens (dvs. podocyten) fotprocesser samt det så kallade slitmembranet aktivt att plasmaprotein läcker ut i urinen. Genetiska fel i slitmembranproteiner producerade av podocyter orsakar en svår proteinuri som oftast börjar i tidig barndom. De viktigare av dessa slitmembranproteiner är nefrin och podocin. Nya genetiskt felaktiga podocytproteiner hittas regelbundet. Vid proteinuriska sjukdomar är den centrala strukturella förändringen att podocyternas fotprocesser förstörs, vilket så småningom leder till att podocyternas antal minskar och glomerulus fibrotiseras. Proteinuri orsakar skada på njurtubuli samt interstitiell inflammation och fibros. Forskning på podocytiska och fibrotiska processer bildar en grund för framtida läkemedelsutveckling.

Äggvita i urinen är ett viktigt fynd vid njursjukdomar. Långvarig proteinuri tyder därutöver på dålig prognos eftersom proteinurin i sig orsakar njurskada och kan leda till njursvikt. I och med att njursvikt kräver dyr dialysvård eller njurtransplantation, är det också ur ett folkhälsoperspektiv viktigt att undersöka och förstå hur njursvikt utvecklas vid proteinuri. De senaste åren har vår kunskap om proteinuri ökat märkbart, till stor del tack vare forskning i ovanliga genetiska sjukdomar. Man kan påstå att den forskning som kartlade grundfelet vid finländsk kongenital nefros (CNF) 1998 startade en ny era inom forskningen för proteinuriska njursjukdomar (1). Samtidigt har vår förståelse för glomerulus normala funktion ökat betydligt.

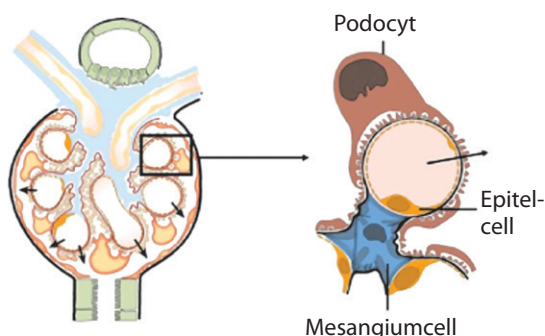
FÖRFATTAREN

Professor **Hannu Jalanko** är kliniköverläkare vid HUCS och ansvarar för vården av njursjuka barn och transplantationspatienter på Barnkliniken i Helsingfors.

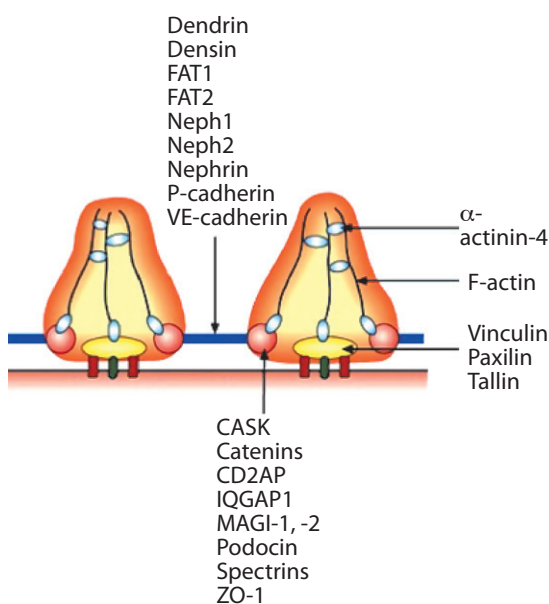
Njurfiltrets normala funktion

Njurens funktionella basenhet är nefronet, en njure har drygt en miljon nefroner. Ett nefron består av glomerulus och tubulus, som leder till ett uppsamlingsrör för urinen. Av det arteriella blodflödet flödar en fjärdedel av hjärtats minutvolym, det vill säga ungefär 1,3 l/min, genom njurarna. Av detta filtreras 125 ml/min det vill säga 180 l/d, genom glomeruli kapillärvägg som primärurin. Denna enorma vätskemängd och dess salter reabsorberas nästan helt och hållet i tubuli och uppsamlingsröret så att urinmängden för en normal vuxen är ca 1,5 l/d.

Den afferenta arteriolen förser det glomerulära kapillärnystanet med blod och den efferenta arteriolen leder blodet vidare till det peritubulära kapillärsystemet. Afferenta och efferenta arteriolors tonus styrs av ett regleringssystem som upprätthåller ett jämnt tryck i de glomerulära kapillärerna. Glomerulus består av ett kapillärnystan och är omgivet av ett urinutrymme (Figur 1). Kapillärväggens stödstruktur består av basalmembran som på insidan är täckta av endotelceller. Endotelcellerna är perforerade, och basalmembranet står i direkt kontakt med plasman. Kapillärens yttre sida täcks av epitelceller dvs. podocy-



Figur 1. Glomerulus.



Figur 2. Podocyter, fotprocesser och slitmembranet.

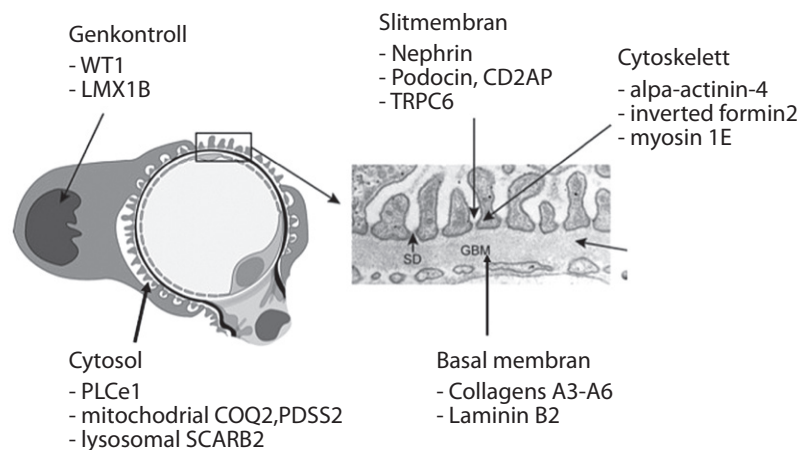
ter, som förgrenar sig i primär- och sekundärutskott samt fotprocesser. Podocyternas fotprocesser förbinds av slitmembranet (eng. Slit diaphragm), som i elektronmikroskop ser ut som filament. Stödstrukturen mellan kapillärerna, mesangium, består av celler och interstitiellt material. De mesangiala cellerna bildar tentakler som fäster i kapillärernas basalmembran. Vid dessa punkter fästs i de mesangiala cellerna mikrofibriller, vars kontraktilitet påverkar den kapillära diametern

och därigenom de glomerulära perfusions-egenskaperna.

Kapillärväggen är permeabel för vatten och små molekyler medan blodets celler och proteiner stannar inuti blodkärlet. Porerna i endotelcellen har en diameter på 100 nm och släpper inte igenom blodkroppar, som är betydligt större (över 700 nm). I basalmembranet är "porens funktionella diameter" cirka 10 nm. Vattenmolekylens, elektrolyters, glukosens, ureans och kreatininets diameter är klart under 1 nm. Med tanke på de små molekylerna är de glomerulära kapillärernas permeabilitet hundrafaldig i jämförelse med kroppens andra kapillärer, som saknar porer. Peptider och andra små proteiner (under 40kDa) kan tränga igenom basalmembranet. Albumin (70kDa, 8 x 15 nm) och andra små plasmaprotein kommer i normala fall inte igenom basalmembranet.

Storlek, form och elektrisk laddning påverkar molekylernas permeabilitet. Endotelcellsytan innehåller rikligt med negativt laddade glykoproteiner. Basalmembranet är ett proteinnätverk vars stomme består av typ IV kollagen. Andra interstitiella proteiner, som laminin, nidogen och aginin som innehåller mycket heparansulfat, anknyter till stommen. Tillsammans åstadkommer de ett negativt laddat basalmembran som avstöter negativt laddade plasmaproteiner.

Vår kunskap om uppkomsten av proteinuri och funktionen hos njurens filtreringssystem har förbättrats avsevärt under de senaste åren. Forskning har påvisat att slitmembranet, som förenar podocyternas fotprocesser, vid sidan om basalmembranet är en viktig struktur för att hindra proteinläckage (2, 3). Slitmembranets centrala molekyler är nefrinet som extracellulärt binder till Nephrin-molekylen. Detta komplex bildar stommen i slitmembranet. Nephrin och Nephrin binder till s.k. adapterproteiner i cytoplasman. Det viktigaste adapterproteinets förankring i slitmembranet (Figur 2). Genetiska förändringar i podocin och nefrin leder till proteinuri (se nedan). Fotprocessernas adapterprotein är i kontakt med cytoplasman aktinnät, som samtidigt är en viktig upprätthållande struktur för fotprocesserna (4). Störningar i detta samarbete leder till skada i fotprocesserna (effacement), vilket är det typiska elektronmikroskopiska fyndet vid proteinuri. AKT-kinas och adapterproteinets Nck förmedlar information om filtrerings- och tryckförhållanden i slitmembranet till podocyten och påverkar på så sätt podocy-



Figur 3. Podocyten genfel.

tens funktion. Samarbetet mellan podocyten, slitmembranet och basalmembranet torde vara det centrala för att garantera en optimal glomerulusfunktion.

Ärftliga nefrotiska sjukdomar

Podocyten och slitmembranets betydelse har klarnat då man undersökt ärftliga nefrotiska sjukdomar. För tillfället känner man till ett drygt tiotal monogena nefrotiska sjukdomar som orsakas av genfel i podocyten komponenter (5, 6); de utgörs främst av genetiska störningar med avseende på nefrin och podocin (Figur 3).

En mutation i den s.k. nefringen (NPHS1) orsakar det finländska nefrotiska syndromet (CNF, NPHS1), som är en autosomalt recessivt nedärvd sjukdom (1, 7). CNF har anrikats i den finländska populationen, men sjukdomsfall förekommer i hela världen. Än så länge känner man till över 150 olika mutationer. Barn med CNF får ett proteinläckage som vanligtvis börjar redan i fosterstadiet och leder till en svår nefros under de första levnadsåren. Nyligen har det beskrivits fall där nefrosen börjat senare i barndomen (8). Hos dessa patienter är det frågan om lindriga punktmutationer i nefrin-genen, vilket orsakar endast en liten strukturförändring. I CNF finns inga extrarenala organskador, och den enda kurativa vården är njurtransplantation.

Mutationer i podocin-genen åstadkommer ett nefrotiskt syndrom, där den histologiska förändringen i njuren vanligtvis är en fokal segmentell glomeruloskleros (FSGS). Sjukdomen kan konstateras redan hos nyfödda eller

först i vuxen ålder, beroende på mutationens svårighetsgrad (9). Mutationer i NPHS2 orsakar cirka en femtedel av de sporadiska och över en tredjedel av de familjära FSGS-fallen. Genetisk skada i podocinet leder ofta till att också nefrinets uppkomst i de glomerulära kapillärernas slitmembran störs. Den slutgiltiga vården av FSGS orsakad av mutationer i NPHS2 är njurtransplantation. Positivt är att sjukdomen inte recidiverar i transplantatet.

Genetiska fel har hittats också i andra podocytprotein än nefrin och podocin, dvs. i adapterproteinet CD2AP och i kalciumkanalproteinet TRPC6 (5). Nefrotiska sjukdomar orsakade av dessa genetiska fel är ovanliga och manifesterar sig i vuxen ålder. Fosfolipase Ce1 (PLCe1) är ett cytoplasmiskt enzym som medverkar i podocytsignaler. Mutationer i PLCe1 orsakar nefros redan i spädbarns-ålder. PLCe1 medverkar i slitmembranets funktion, vilket förklarar dess samband med proteinuri (10). Också mutationer i transkriptionsfaktorn WT1, som styr transkriptionen av podocyternas SD-proteiner, orsakar ett nefrotiskt syndrom. WT1 är en viktig reglerare av genitalerna och njurarna, varför mutationer i WT1 förutom störningar i podocyten funktion leder till störningar också i genitalernas utveckling (Denys-Drash och Frasiers syndrom) samt till uppkomsten av Wilms' tumör. Det är intressant att även mutationer som påverkar aktinnätverkskomponenter i podocyternas fotprocesser kan orsaka proteinläckage. Alfa-aktin-4 och inverted formin-2 är centrala reglerare av aktinnätverket och genfel i dessa proteiner orsakar ett nefrotiskt syndrom som börjar i vuxen ålder (5).

Icke ärftliga proteinuriska njursjukdomar

Proteinuri är ett centralt problem vid de flesta njursjukdomar. I fråga om de icke-genetiska sjukdomarna är proteinurins etiologi till en stor del ännu oklar. Hos barn är den så kallade minimal change-nefrosen (MCNS) den viktigaste nefrotiska sjukdomen. Som sjukdomens namn anger är de ljusmikroskopiska förändringarna i MCNS obetydliga. De flesta barn med MCNS (80 %) svarar bra på kortikosteroider eller annan immunsuppressiv medicinering (cyklofosamid, cyklosporin A). Detta har ansetts tyda på att sjukdomens etiologi är immunologisk och beror på att blodets lymfocyter producerar en löslig faktor som stör njurfiltrets funktion. Man har trots allt inte lyckats isolera en sådan faktor. Man har dessutom upptäckt att kortikosteroider och cyklosporin A påverkar podocyten direkt bland annat genom att stabilisera aktinnätverket i fotprocessen och öka nefrinets manifestation i slitmembranet. Den slutgiltiga etiologin bakom MCNS är fortfarande okänd. En intressant ny upptäckt är att podocyterna hos MCNS-patienter producerar rikligt av proteinet angiopoetin-like-4 (ANGPTL4). Det har framförts att ANGPTL4 reagerar med glomerulus basalmembran och orsakar en minskning i den negativa laddningen och proteinläckage (11). Kortikosteroider minskar syntesen av ANGPTL4, vilket passar in på den kliniska bilden vid MCNS. Dessa observationer väntar ännu på att bli bekräftade.

Sjukdomen FSGS är en betydande orsak till nefros hos så väl vuxna som barn. Sjukdomen reagerar inte på kortison. Patofysiologin bakom FSGS torde vara mångfasetterad och det är inte frågan om en enda sjukdom. Man har länge misstänkt att en löslig "proteinurisk faktor", som förstör njurglomerulus filtreringsmekanism och på det sättet orsakar proteinläckage, skulle vara orsaken till FSGS. Att en tredjedel av de FSGS-patienter som fått en transplanterad njure får en snabb relaps i transplantatet tyder på att det finns en löslig faktor. Man har trots allt ännu inte lyckats isolera en sådan faktor, och själva faktorns existens har ifrågasatts. En intressant ny upptäckt är att en tredjedel av FSGS-patienterna hade en stor mängd löslig urokinasreceptor (suPAR) i blodomloppet. I ett djurförsök orsakade injicering av suPAR proteinuri, skada i podocyternas fotprocesser och histologiska förändringar som var typiska för FSGS (12). Om man kan bekräfta de preliminära resul-

taten och om den "proteinuriska faktorn" skulle ha hittats efter flera års vedermödor är det frågan om ett betydande nefrologiskt fynd.

Den överlägset mest betydande sjukdomen ur folkhälsoperspektiv är diabetisk nefropati (DN), som börjar med mikroalbuminuri och till slut leder till förlust av njurfunktionen hos en tredjedel av diabetikerna. Etiologin bakom DN är fortfarande oklar. Man har utan att nå ett slutgiltigt genombrott i flera år försökt hitta genetiska fel som leder till DN. Man tror att hyperglykemi hos diabetespatienter utlöser mångskiftande händelser i cellen, som i njuren påverkar såväl glomerulus och tubulus som interstitium. Typiska tidiga histologiska fynd är en ökning av celler och matrix i det glomerulära mesangiet och förtjockning av det glomerulära basalmembranet samt en successiv fibrotisering av glomerulus. De senaste årens forskningsresultat har antytt att förändringar i podocyternas funktion och struktur kan vara centrala i etiologin bakom DN (13). Vid sidan av hyperglykemi påverkar flera hormoner och lösliga transmittorsubstanter, såsom insulin, angiotensin II, tillväxthormon, adiponektin och aktivt D-vitamin podocyternas funktion. Att podocyterna skadas, tror man ha en roll just i att mikroalbuminuri så småningom förvandlas till njursvikt.

Proteinuri orsakar glomerulusskada

Utdragen proteinuri leder oundvikligen till att njurarna skadas och börjar svikta. Vid medfödd nefros och FSGS utvecklas skada på glomerulus och tubulointerstitiell fibros inom några år. Vid diabetisk nefropati tar processen vanligtvis tjugo år. Processen börjar med att podocyterna skadas, och en tidig strukturell manifestation är att fotprocesserna minskar i tjocklek (14). Om man till exempel med hjälp av kortikosteroider eller annan medicinering får bukt med de intercellulära processerna är podocytskadorna till en början reversibla.

Om proteinurinen fortgår leder cellskada så småningom till att podocyterna går i apoptos och basalmembranet lossnar, så kallad podocyte depletion theory (15). Det finns nästan inga direkt ersättande celler för podocyten, som är en terminalt differentierad cell. Den rådande uppfattningen är att det blottade basalmembranet fäster vid den omgivande Bowmanska kapseln efter att podocyterna lossnat. Detta leder till en filtreringsstörning och en omfattande nefronskada.

Förutom den mekaniska förändringen leder podocytskadan också till funktionella ska-

dor som försämrar samarbetet mellan de tre glomerulära lagren: endotelcell, podocyt och mesangium (16). Till podocyten uppgifter hör bland annat att genom produktionen av den vaskulära endoteliala tillväxtfaktorn (VEGF) upprätthålla endotelcellernas normala porösa struktur och funktion i glomerulus. Endotelcellernas porösa struktur är en förutsättning för effektiv filtration. Det har konstaterats att endotelsvullnad (endotelios) och kapillärförträngning i den nefrotiska njuren kan orsaka bland annat hypoxisk skada via försämrat blodflöde. Det har påvisats att endotelcellerna uttrycker adhesionsmolekyler som lockar till sig inflammationsceller.

Även samarbetet mellan podocyten och mesangiumcellen är viktigt för normal filtration. I proteinuriska njurar kan man redan i ett mycket tidigt skede konstatera en ökning av cellmängden och matrixet i mesangium. Man har kunnat påvisa att mesangiumcellerna förvandlas till myofibroblaster som producerar intracellulärt typ I- och IV-kollagen, tenascin och fibronectin, vilket inleder fibrotiseringen och förstörelsen av glomerulus. Processen utlöses av de lösliga så kallade profibrotiska transmittorsubstanserna, där den viktigaste är TGF- β 1. Denna transmittorsubstans produceras av flera celltyper, också av mesangiumcellen själv.

Proteinuri leder också till skada på tubulus och fibrotisering av interstitium

Skadan i en proteinurisk njure begränsar sig inte till glomerulus, utan sprider sig också till de omgivande vävnaderna. Då glomerulus filter ger vika, filtreras vid sidan om plasmaprotein bland annat skadliga transmittorsubstanser och lipider till primärurinen. Man tror att dessa stimulerar förändringar speciellt i epitelceller i proximala tubuli. Eventuellt äger en så kallad epitelial-mesenchymal transformation rum, de tubulära cellerna förändras då till myofibroblaster och börjar producera proteinaszymer som förstör normala strukturer (till exempel tubulus basalmembran), transmittorsubstanser, som ökar fibros, och kollagen. Uppkomsten av tubulusskada främjar kapillärskada och på det sättet också vävnadshypoxi. Detta har påvisats såväl i CNF-njurar som i njurtransplanterat (17).

Ett centralt händelseförlopp vid proteinuriska njurar är uppkomsten av "sterila" inflammationer i njurens interstitium (18).

Ansamling av leukocyter har påvisats i närheten av både glomeruli och tubuli. Detta beror på insöndringen av proinflammatoriska transmittorsubstanser och uttrycket av endoteliala adhesionsmolekyler till exempel i de peritubulära kapillärerna. Denna anrikning av inflammatoriska celler leder till fagocytosaktivitet och oxidativ stress, som till exempel i CNF-njurar är mycket kraftig och orsakar en ospecifik vävnadsskada och till slut njursvikt.

Kan man behandla proteinuri?

Man har redan länge använt mediciner som påverkar renin-angiotensin-aldosteronsystemet (RAAS), såsom ACE-inhibitorer (ACEi) och angiotensinreceptorblockerare (ATB), i behandlingen av proteinuriska njursjukdomar. De minskar proteinurin och sänker blodtrycket. Man har ansett att läkemedlens effekt beror på att de minskar glomerulusperfusionen. Det har ändå blivit klart att RAAS slutprodukt, angiotensin II (ATII), direkt påverkar podocyten funktion på ett skadligt sätt. ATII minskar uppkomsten av nefrin på podocyten yta och inhiberar nefrinets signalering vilket leder till podocytskada och apoptos. Läkemedel i ACEi- och ATB-grupperna används vid både inflammatoriska och icke-inflammatoriska proteinuriska sjukdomar. De har till och med visats ha effekt vid genetiska nefrotiska sjukdomar för patienter med en lindrig mutation.

Läkemedel som främjar podocyten funktion är statiner, retinoider, PPAR- γ -antagonister, prostaglandininhämmare (närmast indometacin) och endotelinantagonister. För att förhindra och minska njurfibros undersöker man nu TGF β 1-inhibitorer och så kallade orala antifibroter, pirfenidon och trailast (20, 21). Det har rapporterats att PDGF-antagonister minskar mesangial proliferation. Vid diabetisk nefropati har gynnsamma effekter erhållits främst vid djurförsök med erythropoietin, insulinsensibiliserare, VEGF-inhibitorer och metformin.

Grundmedicineringen för de nefrotiska sjukdomarna har redan i decennier utgjorts av kortikosteroider. De har en positiv verkan på podocyternas aktinnätverk och bland annat nefrinets uppkomst och funktion. Det finns rikligt av glukokortikoidreceptorer i podocyterna, men en del av funktionen förmedlas troligen via mineralokortikoidreceptorerna. En annan effektiv nefrosmedicin är cyklosporin A, som stabiliserar aktinnätverket i podocyten fototuskott (19, 20). Också andra

funktionsmekanismer har föreslagits, närmast sådana som är förknippade med podocyten kalciumsignaler. Vid podocytär signalförmedling är mTOR-vägen aktiv, och immunsuppressiva läkemedel (sirolimus, rapamycin) som påverkar denna har konstaterats kunna verka såväl minskande som ökande på proteinuri. Man försöker för närvarande utveckla specifika mTOR-inhibitorer. En intressant färsk observation är att antikroppspreparatet rituximab (en CD20-antikropp), som förstör B-lymfocyter i blodet och används rikligt i vården av B-cellsmedierade autoimmuna sjukdomar, också reagerar direkt med podocyterna, vilket torde förklara att läkemedlet har effekt också vid nefrotiska njursjukdomar (20).

Till slut

När det gäller njurfiltreringen har de senaste årens livliga forskning visat att det är epitelcellerna i glomerulus vägg som bildar det avgörande filtret för att förhindra proteinläckage från plasma till urinen. En genetisk eller förvärvad skada i podocyterna orsakar proteinuri och leder så småningom till en större glomerulusskada då podocyternas antal minskar. Från glomerulus fortsätter processen till tubulus och interstitium, vilket leder till njurskleros och njursvikt. För att förhindra och avbryta denna process är nya läkemedel under utveckling.

Hannu Jalanko
HUCS Barnkliniken
Stenbäcksgatan 11
00290 Helsingfors

hannu.jalanko@hus.fi

Referenser

1. Kestilä M, Lenkkeri U, Männikkö M, ym. Positionally cloned gene for a novel glomerular protein - nephrin - is mutated in congenital nephrotic syndrome. *Mol Cell* 1998;1:575-582.
2. Ruotsalainen V, Ljungberg P, Wartiovaara J, ym. Nephrin is specifically located at the slit diaphragm of glomerular podocytes. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1999;96: 7962-7.
3. Holmberg C, Jalanko H. Suomalaistyyppinen synnynnäinen nefroosi- avain proteinurian mekanismeihin. *Duodecim* 2011; 127: 1017-25
4. Welsh G, Saleem M. The podocyte cytoskeleton - key to a functioning glomerulus in health and disease. *Nature Rev/ Nephrology* 2011, epub ahead of publication.
5. Hildebrandt F. Genetic kidney diseases. *Lancet* 2010; 375:1287-95
6. Jalanko H. Congenital nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2009;24:2121-8.
7. Patrakka J, Kestilä M, Wartiovaara J, ym. Congenital nephrotic syndrome (NPHS1): features resulting from different mutations in Finnish patients. *Kidney Int* 2000; 58:972-980.
8. Philippe A, Nevo F, Esquivel EL, ym. Nephrin mutations can cause childhood-onset steroid-resistant nephrotic syndrome. *J Am Soc Nephrol* 2008;19:1871-8.
9. Santin S, Tazon-Vega B, Silva I, et al. Clinical value of NPHS2 analysis in early- and adult-onset steroid resistant nephrotic syndrome. *Clin J Am Soc nephrol* 2011: 6:344-354.
10. Hinkes B, Wiggins RC, Gbadegesin R, ym. Positional cloning uncovers mutations in PLCE1 responsible for a nephrotic syndrome variant that may be reversible. *Nature Genetics* 2006;38:1397 - 405.
11. Chufh S, Clement L, Mace C. New insights into human minimal change disease: lessons from animal models. *Am J Kidney Dis* 2011; epub ahead of publication.
12. Wei V, El Hindi S, Fornoni A, et al. Circulating urokinase receptor as a cause of focal segmental glomerulosclerosis. *Nat Med* 2011; 17:952-960.
13. Diez-Sampedro A, Lenz O, Fornoni A. Podocytopathy in diabetes: A metaboliv and endocrine disorder. *Am J Kidney Dis* 2011; 58:637-646.
14. Lahdenkari AT, Lounatmaa K, Patrakka J, ym. Podocytes are firmly attached to glomerular basement membrane in kidneys with heavy proteinuria. *J Am Soc Nephrol* 2004;15:2611-8.
15. Kritz W, LeHir M. Pathways to nephron loss starting from glomerular disease-insights from animal models. *Kidney Int* 2005;67:404-419.
16. Kuusniemi AM, Merenmies J, Lahdenkari AT, ym. Glomerular sclerosis in kidneys with congenital nephrotic syndrome (NPHS1). *Kidney Int* 2006;70:1423-31.
17. Kaukinen A, Lautenschlager I, Helin H, Karikoski R, Jalanko H. Peritubular capillaries are rarefied in congenital nephrotic syndrome of the Finnish type. *Kidney Int* 2009;75:1099-108.
18. Kuusniemi AM, Lapatto R, Holmberg C, Karikoski R, Rapola J, Jalanko H. Kidneys with heavy proteinuria show fibrosis, inflammation, and oxidative stress, but no tubular phenotypic change. *Kidney Int* 2005;68:121-132.
19. Mathieson P. The podocyte as atarget for therapies - new and old. *Nature Rev/Nephrology* 2011, epub ahead of publication.
20. Abdel-Rahman E, Saadulla L, Reeves B, Awad A. Therapeutic modalities in diabetic nephropathy: Standard and emerging approaches. *J Gen Inter Med* 2011; epub ahead of publication.
21. Reiser J, Gupta V, Kistler AD. Toward the development of podocyte-specific drugs. *Kidney Int* 2010;77:662-668.

Summary

The origin of proteinuria and its impact on renal diseases

Filtration of primary urine occurs in the kidney through the glomerular capillary wall, which is composed of three layers: fenestrated endothelium, basement membrane, and epithelial cell (podocyte) foot processes interconnected by slit diaphragms. Normally, only small amounts of plasma proteins pass through this filtration barrier. In proteinuric kidney diseases, genetic and other defects in podocyte foot processes play a major role. Mutations in genes encoding for slit diaphragm and podocyte proteins are responsible for most cases of nephrotic syndromes starting in early childhood. Distortion of the podocytes also launches the fibrotic processes in proteinuric kidney leading to renal failure.

Akut njurinsufficiens – orsaker och behandling

MIKKO HAAPIO

Akut njurinsufficiens, som man numera hellre kallar "akut njurskada" (acute kidney injury, AKI), är speciellt hos sjukhuspatienter ett vanligt fynd, som märkbart försämrar dessa patienters prognos med avseende på njurfunktion och på överlevnad på såväl kort som lång sikt. Det finns sedan länge erfarenhetsbaserad och klinisk kunskap om orsakerna till AKI, men kännedomen om de patofysiologiska mekanismerna är fortfarande bristfällig. Forskningen inom denna gren av medicinen är nu för tiden mycket aktiv, och som ett resultat av forskningen kommer både diagnostiken och behandlingsmetoderna säkert att utvecklas snabbt inom de närmaste åren. Denna artikel presenterar de vanligaste orsakerna till AKI, riktlinjerna för konservativ behandling och indikationerna för brådskande dialysbehandling vid akut njurskada.

Inledning

Akut njurinsufficiens är vanligt speciellt hos sjukhuspatienter, och incidensen har redan länge visat en jämnt och snabbt stigande tendens både internationellt (1) och i Finland (2). Enligt sjukhusstatistiken från Institutet för hälsa och välfärd har akut njurinsufficiens ökat med 9–12 procent per år, av sjukhusdiagnoserna att döma (2).

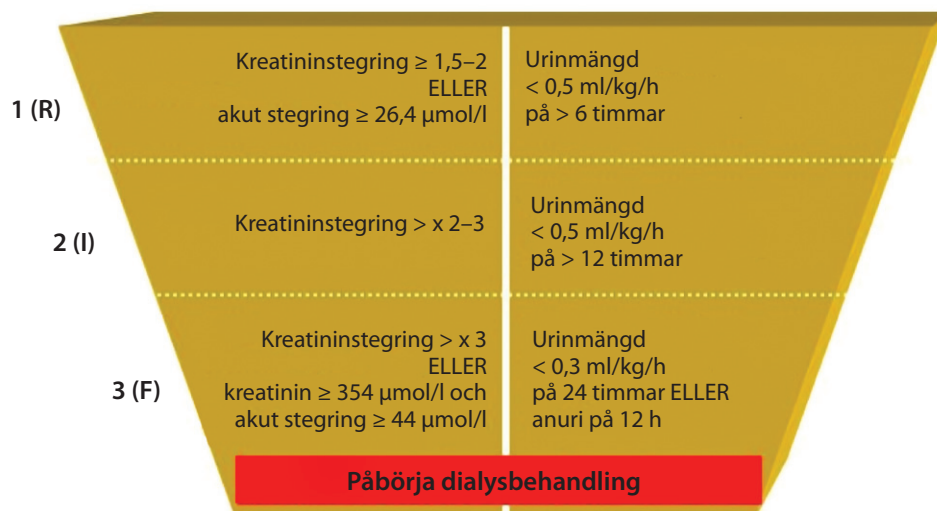
Termen akut njurinsufficiens har använts inom den medicinska litteraturen i tiotals år, men utan gemensamt överenskomna kriterier. Därför har man under 2000-talet börjat använda begreppet "akut njurskada" (acute kidney injury, AKI), som bättre beskriver situationen och därför snabbt har vunnit terräng inom både forskningen och kliniken

(3, 4). Också i denna artikel används den nyare termen akut njurskada (AKI) om akut njurinsufficiens.

AKI definieras enligt de så kallade RIFLE- och AKIN-klassificeringarna (Figur 1). Dessa klassificeringar har snabbt uppnått omfattande internationellt godkännande, baserat på forskningsrön på redan fler än en halv miljon patienter till dags dato. Medan etiologin till akut njurinsufficiens tidigare indelades i prerenala, renala eller postrenala orsaker enligt det konstaterade eller misstänkta anatomiska läget, definieras (diagnostiseras) AKI i de nya klassifikationerna RIFLE och AKIN på basis av förhöjt kreatinin och minskad urinutsöndring. Dessa nya klassificeringssystem betraktar alltså AKI bara enligt skadans svårighetsgrad, oberoende av hur skadan har uppkommit. I stora patientpopulationer har klassificeringen konstaterats ha en utmärkt träffsäkerhet med avseende både på överlevnad och på njurfunktionsprognosen. Ju svårare skada desto sämre är prognosen, och risken ökar lineärt med skadans svårighetsgrad. Allmänt taget konstateras AKI hos 10–20 procent av alla sjukhuspatienter, men klart oftare hos intensivvårdspatienter (30–65 procent) (6–8). AKI är en självständig faktor som märkbart försämrar prognosen, och redan låggradig AKI korrelerar med försämrad överlevnadsprognos (9). I en av de största undersökningarna ($n \approx 850\,000$), som klargjorde överlevnaden hos äldre (66 ± 12 år) patienter på vårdavdelning som klarat sig utan dialysbehandling, var efter fyra år bara

FÖRFATTAREN

Mikko Haapio är specialistläkare i invärtes medicin och nefrologi. Forskare vid forskningscentral för akutnefrologi i Vicenza, Italien 2007–2008. Sedan 2003 verksam vid HUCS nefrologiska klinik. Förbereder en avhandling om faktorer som påverkar mortaliteten hos patienter som får aktiv behandling mot uremi. Andra forskningsintressen är kardiorenalt syndrom och faktorer som gäller akut nefrologi: nya markörer för akut njurskada samt akut dialys.



Figur 1.

Klassificering av akut njurskada enligt skadans svårighetsgrad (AKIN-klassificeringen, utvecklad på basis av RIFLE-klassificeringen). Ju mera kreatininhalten i plasma stiger eller urinutsöndringen minskar, desto svårare är skadan. Graden av skada (klass) väljs enligt den svåraste klassen. Klass 1 är den lindrigaste och klass 3 den svåraste (4). R = Risk, I = Injury, F = Failure.

cirka 70 procent av dem som insjuknat i AKI vid liv, jämfört med 84 procent av dem som inte haft AKI. Patienter som redan innan de insjuknande i akut njurskada hade kronisk njurinsufficiens löpte stor risk att behöva bestående dialysbehandling (10) – i ett material fick 30 procent av dessa patienter efter tre års uppföljning sådan behandling (11). I undersökningar som har gjorts på intensivvårdspatienter har konstaterats att dödsrisken under sjukhusvården är synnerligen stor för dem som råkat ut för AKI; mer än 50 procent hos dem som behövt dialysbehandling (12).

Orsaker till akut njurskada

I Tabell I uppräknas orsaker till och riskfaktorer för AKI. Här behandlas de viktigaste av dem noggrannare.

Ischemisk njurskada

Den vanligaste orsaken till akut njurskada är försämrad njurperfusion pga dehydrering, hypotension eller blödning, eller en kombination av dessa. Skadan uppkommer då genom ischemi i medulla (njurens inre skikt) och orsakar akut tubulusnekros. Situationen kompliceras dessutom ofta av läkemedel som påverkar njurens blodomlopp. Speciellt stor risk för AKI löper patienter som sedan

tidigare har någon form av kronisk njurinsufficiens, också mycket lindrig. Ischemisk AKI är vanlig hos äldre multisjuka patienter, där tillståndet konstateras på sjukhusets akutintag, samt postoperativt hos riskpatienter (t.ex. diabetiker).

Läkemedel

ACE-hämmare och angiotensin II-receptorhämmare kan i en akutsituation försämra njurarnas blodomlopp genom att orsaka för situationen inadekvat dilatation i den efferenta glomerulusarteriolen. Som en följd av detta, och speciellt om självregleringen av blodomloppet i glomeruli (och således hela njuren) är ansträngd till bristningsgränsen pga. dehydrering, kan användning av dessa läkemedel få glomerulusfiltrationen att kollapsa. NSAID-läkemedel kan i samma situation försämra glomerulusfiltrationen genom sin kontraherande verkan på den afferenta arteriolen. Om dehydreringen ytterligare förvärras av samtidig användning av diuretika, är risken för AKI stor. Med beaktande av hur mycket dessa läkemedel används, är dessa mekanismer för uppkomst av AKI allmänna.

Kontrastmedel

Den vanligaste orsaken till AKI näst efter hypoperfusion av njuren och nefrotoxiska

läkemedel är jodhaltiga kontrastmedel vid röntgen- och CT-undersökningar (13). Denna mekanism har bedömts stå bakom 11 procent av de AKI-fall som konstateras på sjukhus. Trots att förekomsten av kontrastmedelsnefropati sannolikt håller på att minska sedan man börjat förstå hur allvarlig den är och hur viktigt det är att förebygga den, har antalet kontrastmedelsundersökningar snabbt ökat de senaste åren, samtidigt som de görs på allt äldre och sjukare patienter. Det gör att också risken för AKI ökar. Kontrastmedelsnefropati är förknippad med betydligt ökad mortalitet; också efter standardisering för komorbiditet är dödsrisken cirka 5,5 gånger så stor som hos patienter som får kontrastmedel utan att utveckla AKI (13). Enligt vad man nu vet kan också gadoliniumbaserade magnetkontrastmedel orsaka akut njurskada, och i sällsynta fall s.k. nefrogen systemisk fibros hos patienter med kronisk njurinsufficiens (14).

Infektioner

Hos kritiskt sjuka patienter i intensivvård är den vanligaste orsaken till AKI septisk infektion, som ligger bakom 15–20 procent av intensivvårdsfallen. Dödligheten både under sjukhusvården och strax efter den är mycket stor, från 20 upp till t.o.m. 70 procent, speciellt beroende på om AKI är lindrig eller om dialysbehandling måste tillgripas (15, 16). Njurskada vid sepsis är sannolikt en invecklad kombination av hemodynamiska, immunologiska, toxiska och inflammatoriska faktorer (7, 17). Behovet av åtgärder för att man i framtiden bättre ska kunna förebygga, diagnostisera och behandla AKI hos intensivvårdspatienter är stort och av central betydelse för denna patientgrupps prognos.

Postoperativa tillstånd

Stora hjärt-kärloperationer är förknippade med betydande risk för AKI speciellt hos diabetiker, äldre och multisjuka patienter, samt sådana som redan preoperativt har nedsatt njurfunktion. I en finländsk undersökning, som är en av de största på området, där man undersökte incidensen och det prediktiva värdet av AKI hos hjärtopererade patienter, utvecklades AKI hos 19 procent av patienterna. Dödligheten inom 90 dygn var 8–33 procent beroende på RIFLE-klassificeringen (18).

Kardiorenalt syndrom

Akut eller kronisk svår hjärtsjukdom är förknippat med betydligt höjd risk för njur-

Tabell I. Riskfaktorer för och orsaker till akut njurskada

Riskfaktorer

- diabetes
- hög ålder
- kronisk njursvikt
- hypertension
- malignitet
- obstruktiv lungsjukdom
- leversjukdom

Vanliga orsaker

Vätskebrist

- svår diarré eller uppkastning, hög feber
- speciellt: ålderstigen patient, läkemedel och otillräckligt vätskeintag och/eller alltför stor förlust

Läkemedel

- ACE-hämmare och angiotensin II-receptorhämmare
- NSAID-läkemedel
- diuretika
- vissa antibiotika (t.ex. aminoglykosider, vankomycin)

Kontrastmedel

- jodhaltiga röntgen- och CT-kontrastmedel i stor dos (ofta)
- gadoliniumhaltiga magnetkontrastmedel (mera sällan)

Infektioner, speciellt sepsis

- speciellt hos kritiskt sjuka patienter (intensivvårdsavdelningar)

Postoperativ situation

- speciellt efter stora hjärt-kärloperationer

Försvårad, kronisk hjärtsvikt

- kardiorenalt syndrom

Rabdomyolys

Mer sällsynta orsaker

Postrenalt urinflödeshinder

- färre än fem procent av fallen
- t.ex. urinsten, prostatahyperplasi eller malignitet
- förhöjt intraabdominellt tryck (hos intensivvårdspatienter)

Akut tubulointerstitiell nefrit

- läkemedel
- sorkfeber
- myelom

Akut, snabbt progredierande glomerulonefrit

- vaskulit med njuraffektion (speciellt de s.k. ANCA-vaskuliterna)
- Goodpastures sjukdom

Trombotisk mikroangiopati

- hemolytiskt uremiskt syndrom (HUS) eller trombotisk trombocytopen purpura

Förgiftningar

- etylenglykol
- svampar (spindelskivling, murkla)

dysfunktion och -skada. Om hjärtsjukdomen anses leda till njurskada, är det frågan om kardiorenalt syndrom (19). Detta är ett växande problem när befolkningen åldras och diabetes blir vanligare och när allt sjukare patienter får aktiv vård. Om AKI uppkommer samtidigt med hjärtsjukdom, betyder det klart försämrad prognos (21, 22).

Rabdomyolys

Ischemi i en skelettmuskel gör att det i blodomloppet frigörs bl.a. myoglobin, som har akut skadlig inverkan på njurtubuli; det orsakar ischemi i tubuluscellerna och direkt endoteltoxisk skada. Samtidigt gör det att myoglobin, kalcium och eventuellt vissa proteiner fälls ut i tubuli, vilket stör deras funktion. Rabdomyolys är ett vanligt fynd hos sjukhuspatienter och kan ibland t.o.m. leda till dialysbehandling, men om det är den enda orsaken till AKI har njurskadan till all lycka god prognos.

Ovanligare orsaker till akut njurskada

Akut interstitiell nefrit, vanligen orsakad av läkemedel eller virusinfektion (speciellt sorkfeber), är ovanligare än de ovannämnda orsakerna till AKI, men det är ändå ett tillstånd som rätt ofta konstateras hos sjukhuspatienter. AKI kan ibland vara svårgradig, men vanligen tillfrisknar njurarna helt och utan nämnvärda senare problem.

Graden av njurskada som orsakas av myelom beror i första hand på typen av myelom, på när behandlingarna sätts in och på behandlingssvaret (22). Cirka hälften av myelompatienterna utvecklar akut eller kronisk njurskada, och knappt 10 procent måste få dialys. De monoklonala lätta kedjorna som hör till myelom är nefrotoxiska om de förekommer rikligt; de ansamlas i det interstitiella rummet i tubuli (s.k. myelomnjure) och dessutom fälls de ut i tubuli, varvid patienten snabbt kan behöva dialys (23).

Interstitiella njursjukdomar, t.ex. akuta glomerulonefrit, kan orsaka AKI som är synnerligen svår och som snabbt får njurfunktionen att kollapsa. Exempel på detta är snabbt progredierande crescentglomerulonefrit och ANCA-vaskuliter. Diagnostiken av dessa grundar sig på blod- och urinfynd (snabbt stigande kreatininhalt i plasma och s.k. nefritfynd i urin) samt på njurbiopsi, som måste tolkas snabbt och med god sakkunskap, och behandlingen måste sättas in omedelbart.

Trombotisk mikroangiopati är en sällsynt grupp sjukdomar, där mikroskopiska trom-

ber bildas i olika organ, bl.a. njurarna, så att organfunktionen äventyras. AKI på denna grund kan vara synnerligen svårgradig och kräver nästan alltid dialysbehandling eller plasmabyte.

Njurskada orsakad av förgiftningar har blivit klart ovanligare under de senaste åren, men AKI konstateras fortfarande ibland vid vissa alkohol- och svampförgiftningar.

Behandling av akut njurskada

Behandlingen av akut njurskada kan indelas i traditionell eller konservativ behandling och akut dialysbehandling. Tabell II visar de huvudsakliga riktlinjerna för konservativ behandling av AKI. Tabell III visar indikationerna för dialysbehandling.

Konservativ behandling av akut njurskada

Vätskebrist

Om den akuta njurskadan beror på försämrad njurperfusion (s.k. prerenal AKI) och om perfusionsstörningen då behandlas i tid, korrigeras njurarnas funktionsstörning. Detta gäller lyckligtvis vid de flesta fall av AKI speciellt på sjukhusens akutintag, och om det är fråga om *de novo* AKI, dvs. en färsk skada utan tidigare kronisk njurinsufficiens. Snabbt insatt korrigering av vätskebrist, i mån av möjlighet per os och på lätta indikationer också med intravenös hypoton eller fysiologisk koksaltlösning, är akutbehandlings hörnsten. Vätskebristen kan ibland uppgå till flera liter, och man måste då ofta fortsätta vätsketillförseln efter akutskedet (som räcker cirka 1–3 timmar) men i lugnare takt och under noggrann uppföljning av behandlingens effekt. Urinmängden bör mätas ända från början av vätsketillförseln, vid behov med katetrisering. Om urinutsöndringen inte kommer igång tillräckligt väl (anuri/oliguri), och det börjar synas tecken på svår vätskebrist pga. vätsketillförseln (t.ex. ökad mängd vätska i lungorna), och speciellt om patienten samtidigt är uremisk, bör man överväga att sätta in dialys och konsultera nefrolog.

Hinder i urinflödet

Om patienten har anuri och man misstänker en postrenal orsak till AKI, dvs. akut njurskada som följd av ett hinder i urinflödet, måste det göras en diagnostisk bildundersökning för att klargöra situationen. Den undersökning som är lättast att ordna och som också är tillräckligt noggrann är ultraljudsundersök-

ning av urinvägarna. Om undersökningen görs skickligt kan man oftast se betydande hydronefros. När urinen ansamlas i njurarna uppstår en ischemisk tryckskada, och därför borde man kunna utesluta hydronefros hos en anurisk patient helst inom 12 timmar men senast inom ett dygn. Vid behov bör patienten skickas till en annan enhet inom hälso- och sjukvården för ultraljudsundersökning. Om hydronefros konstateras, remitteras patienten till en ingreppsradiolog eller urolog för vidare behandling.

Hyperkalemi

Förhöjd kaliumhalt i plasma är ett vanligt fynd hos uremipatienter, och om nivån är mer än 6,0–7,5 mmol/l måste man vidta omedelbara åtgärder för att sänka kaliumnivån. Första hjälpen är vätsketillförsel (se ovan, behandling av vätskebrist), kaliumbindande katjonbytare per os eller per rectum, furosemid som ökar kaliumutsöndringen samt intravenöst natriumbikarbonat om patienten är acidotisk. Vid svårare fall måste man överväga att sätta in glukos-insulininfusion, samt att ge kalciumglubionat om patienten har hjärtsymtom (EKG-förändringar).

Metabolisk acidosis

Uremiska AKI-patienter har ofta metabolisk acidosis, eftersom njurarnas förmåga att utsöndra vätejoner är nedsatt eller utsöndringen av HCO_3^- är ökad. Acidosen förvärrar hyperkalemin, och djup acidosis är ett livsfarligt tillstånd. Om acidosen är måttlig (pH i syrabasstatusen är 7,2–7,3) ger man bikarbonat, och denna åtgärd är ofta tillräcklig om diuresen fungerar. Om acidosen är svårare (pH < 7,1) och urinutsöndringen är knapp, är en omedelbar första åtgärd att ge bikarbonat, men med stor sannolikhet är det nödvändigt att sätta in dialys.

Symtomgivande vätskelast

Om en AKI-patient som följd av minskad diures och eventuell vätskebehandling får symtomgivande vätskelast, t.ex. hotande lungödem, ger man furosemid intravenöst (som bolus eller infusion). Detta kan också delvis korrigera hyperkalemin, under förutsättning att diuresen fungerar. För att diuretikabehandling ska vara till nytta, måste man före administration av furosemid försäkra sig om att det finns tillräckligt med vätska intravaskulärt (normalt/förhöjt blodtryck, högt centralvenstryck). Om inte ens en stor dos furosemid ger tillräcklig diures inom 12–24

Tabell II.

Riktlinjer för konservativ behandling av akut njurskada

Tecken på vätskebrist

- korrigera snabbt vätskebalansen (i första hand med 0,45–0,9-procentig koksaltlösning intravenöst)
- mät urinutsöndringen (på lätta indikationer med urinkateter)
- överväg dialysbehandling om urinutsöndringen är mindre än **50 ml på 12 timmar (anuri)** eller 400 ml på 24 timmar (oliguri) och man har försäkrat sig om att patienten har fått tillräckligt med vätska och/eller allvarliga tecken på vätskeretention börjar visa sig

Hinder i urinutflödet (postrenal orsak)

- konsultera radiolog (ultraljudsundersökning av urinvägarna) och vid behov urolog
- åtgärda snabbt hindret i urinflödet

Hyperkalemi

Kaliumhalt i plasma 6,0–7,5 mmol/l

- ordna med EKG-monitorering (hög T-våg? breddat QRS-komplex?)
- minimera tillförseln av kalium och sätt ut läkemedel som orsakar eller förvärrar hyperkalemi
- ge katjonbytare 15–50 g per rectum eller per os, vid behov upprepade gånger
- överväg att ge furosemid intravenöst för att öka kaliumutsöndringen om urin utsöndras
- ge 7,5-procentigt natriumbikarbonat intravenöst (transporterar kalium till det intracellulära rummet vid acidosis)
- överväg att sätta in infusion av glukos och insulin och var beredd att påbörja dialysbehandling om dessa åtgärder inte räcker till och speciellt om det finns patologiska hjärtfynd (EKG!)

Metabolisk acidosis

- ge som första åtgärd 7,5-procentigt bikarbonat intravenöst om pH i syrabasstatusen ("Astrup") är mindre än 7,2 och/eller HCO_3^- är under 15 mmol/l
- acidosis förvärrar hyperkalemi

Symtomgivande vätskelast

- pröva furosemid som 10–20 mg bolusar intravenöst eller 10–20(–40) mg/h som intravenös infusion om lungödem förekommer och/eller förstorad volym cirkulerande blod konstaterats
- sätt ut diuretika och var beredd på att inleda dialys om diuretika inte ens i stora doser har tillräcklig effekt inom 12–24 timmar eller om symtomen är svåra

Rabdomyolys

- sörg för effektiv vätskning och riklig diures (och ge akt på den!), räcker vanligen vid lindrig rabdomyolys

Tecken på primär njursjukdom som orsak till AKI

- inled diagnostisk utredning
- fortsätt behandlingen enligt diagnosen (bl.a. ANCA-vaskuliter, Goodpastures sjukdom o.s.v.)

timmar, ska man inte ge mera utan överväga att sätta in dialys.

Misstanke om att AKI orsakats av njursjukdom

Om blod- och urinfynden ger orsak att misstänka att en svår sjukdom i glomeruli eller njurparenkymet står bakom AKI, inleder man en omedelbar diagnostisk utredning och patienten remitteras till undersökning och behandling hos nefrolog.

Dialysbehandling vid akut njurskada

Antalet akuta dialyser har hela tiden ökat i antal. Detta beror på aktivare diagnostik och bättre behandlingsmöjligheter än tidigare, en bidragande orsak är även att den del av befolkningen som står i riskzonen för AKI snabbt har ökat. I Finland ges största delen av de akuta dialyserna på intensivvårdsavdelningar, men de ges också vid nefrologiska dialysenheter. Det finns nu för tiden många slags dialys; från kortvariga behandlingar för att avlägsna vätska till vanlig hemodialys, kontinuerlig hemofiltration och dialys av lätta kedjor för myelompatienter. Förutom att ändra längden på dialysen kan man individualisera den, och den s.k. dialysdoseringen kan justeras så att den passar den enskilda patienten, bl.a. genom att använda olika filter och blodpumps- och vätskeflödes hastigheter. Antikoagulationsbehandling bidrar väsentligt till att behandling med dialys lyckas tekniskt, och det är också en viktig faktor för att behandlingen ska vara trygg för patienten.

I Tabell III uppräknas de vanligaste kriterierna för dialysbehandling. Huvudregeln är att man går till akut dialysbehandling om AKI är svårgradig och konservativ behandling inte har tillräcklig effekt, eller om fynden och symtomen på AKI är kritiska redan då tillståndet konstateras. Då är det skäl att omedelbart konsultera en nefrolog eller annan kollega som svarar för akut dialysbehandling.

Till slut

Akut njurskada är ett ständigt ökande problem inom vår hälso- och sjukvård. Med beaktande av hur dålig prognosen för AKI fortfarande ofta är, är aktiva och tillräckligt tidiga diagnostiska och terapeutiska åtgärder av största betydelse. Trots att det under de senaste åren har kommit fram nya, intressanta rön om de patofysiologiska mekanismerna vid AKI, så är tillståndets exakta uppkomstmekanismer fortfarande till stor del okända. När

Tabell III.

De vanligaste indikationerna för brådskande dialysbehandling vid akut njurskada. Man går till dialys om konservativ behandling inte räcker till, eller om fynden och symtomen på akut njurskada var svåra redan då skadan konstaterades.

Uremi

- snabb stegring av urea eller kreatinin i plasma (P-urea > 35 mmol/l, P-krea > 500 µmol/l)
- uremiska symtom (illamående, störningar i medvetandenivån, muskelryckningar, blödningstendens)

Hyperkalemi

- kalium i plasma över 6,5 mmol/l och/eller hjärtsymtom (EKG-fynd, rytmstörningar) och kaliumhalten sjunker inte med konservativa åtgärder

Metabolisk acidosis

- pH < 7,2 i blodets syra-basstatus och/eller HCO_3^- < 15 mmol/l, speciellt om patienten är anurisk och natriumbikarbonat inte har tillräcklig, omedelbar effekt
- diures, vätskeöverskott med svåra symtom
- ökad mängd vätska i lungorna som inte reagerar på behandling med diuretika eller behandling med övertrycksmask eller svåra hjärtsymtom
- anuri eller oliguri, dvs. urinmängd under 100–400 ml/dygn under 12–24 (se AKIN-klassificeringen)

Rabdomyolys

- myoglobin i plasma mer än 3 000–5 000 µg/l eller kreatinkinas mer än 5 000 U/l samt ringa diures

Svår akut nefrologisk sjukdom

- ANCA-vaskuliter
- Goodpastures sjukdom
- trombotisk mikroangiopati

Svår förgiftning

- etylenglykol
- svampar (spindelskivling, murkla)

det gäller diagnostiken har tidiga markörer för AKI, som har utvecklats under de senaste åren, gett anledning till optimism. Med dem kan man diagnostisera AKI redan 1–2 dygn innan kreatininnivån i plasma stiger eller urinmängden minskar (24). Eftersom urvalet av dialysmetoder har blivit allt större, borde man sannolikt inleda individuellt anpassad akut dialysbehandling på utvalda patientgrupper i ett tidigare skede än hittills för att få största möjliga nytta av behandlingen och för att minska långtidskomplikationerna av AKI. För att man närmare ska kunna undersöka dessa faktorer pågår som bäst det riksomfattande

forskningsprojektet FINNAKI på intensivvårdsavdelningar och nefrologiska akutenheter. Forskningsresultaten kommer sannolikt i sinom tid att betydligt öka vår förståelse för AKI och dess behandlingsmetoder och på så sätt hjälpa dessa våra svårt sjuka patienter.

Mikko Haapio
HUCS Nefrologiska kliniken
Mejlans triangel sjukhus
Dialyscentralen Delta
Haartmansgatan 4
PB 372
00029 HNS

mikko.haapio@hus.fi

Referenser

1. United States National Center for Health Statistics, National Hospital Discharge Survey.
2. Forsström J, Pelanteri S: Somaattisen erikoissairaanhoidon vuodeosastotoiminta ja päiväkirurgia 2009, THL Helsingfors.
3. Bellomo R, Ronco C, Kellum JA, Mehta RL, Palevsky P: Acute Dialysis Quality Initiative workgroup. Acute renal failure - definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group. *Crit Care*. 2004;8(4):R204-212.
4. Mehta RL, Kellum JA, Shah SV, Molitoris BA, Ronco C, Warnock DG, Levin A: Acute Kidney Injury Network. Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. *Crit Care*. 2007;11(2):R31.
5. Ricci Z, Cruz DN, Ronco C: Classification and staging of acute kidney injury: beyond the RIFLE and AKIN criteria. *Nat Rev Nephrol*. 2011;7(4):201-208.
6. Lafrance JP, Miller DR: Acute kidney injury associates with increased long-term mortality. *J Am Soc Nephrol*. 2010;21(2):345-352.
7. Ostermann M, Chang RW: Acute kidney injury in the intensive care unit according to RIFLE. *Crit Care Med*. 2007;35(8):1837-43.
8. Hoste EA, Clermont G, Kersten A, Venkataraman R, Angus DC, De Bacquer D, Kellum JA: RIFLE criteria for acute kidney injury are associated with hospital mortality in critically ill patients: a cohort analysis. *Crit Care*. 2006;10(3):R73.
9. Chertow GM, Burdick E, Honour M, Bonventre JV, Bates DW: Acute kidney injury, mortality, length of stay, and costs in hospitalized patients. *J Am Soc Nephrol*. 2005;16(11):3365-70.
10. Pannu N, James M, Hemmelgarn BR, Dong J, Tonelli M, Klarenbach S: Alberta Kidney Disease Network: Modification of outcomes after acute kidney injury by the presence of CKD. *Am J Kidney Dis*. 2011;58(2):206-213.
11. Eggers PW: Has the incidence of end-stage renal disease in the USA and other countries stabilized? *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2011;20(3):241-245.
12. Murugan R, Kellum JA: Acute kidney injury: what's the prognosis? *Nat Rev Nephrol*. 2011;7(4):209-217.
13. McCullough PA: Contrast-induced acute kidney injury. *J Am Coll Cardiol*. 2008;51(15):1419-28.
14. Hasebroock KM, Serkova NJ: Toxicity of MRI and CT contrast agents. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2009;5(4):403-416.
15. Ahlström A, Tallgren M, Peltonen S, Räsänen P, Pettilä V: Survival and quality of life of patients requiring acute renal replacement therapy. *Intensive Care Med*. 2005;31(9):1222-28.
16. Schrier RW, Wang W: Acute renal failure and sepsis. *N Engl J Med*. 2004;351(2):159-169.
17. Wan L, Bagshaw SM, Langenberg C, Saotome T, May C, Bellomo R: Pathophysiology of septic acute kidney injury: what do we really know? *Crit Care Med*. 2008;36(4 Suppl):S198-203.
18. Kuitunen A, Vento A, Suojaranta-Ylinen R, Pettilä V: Acute renal failure after cardiac surgery: evaluation of the RIFLE classification. *Ann Thorac Surg*. 2006;81(2):542-546.
19. Lassus J, Haapio M: Kardiorenaalinen oireyhtymä. *Duodecim*. 2009;125(15):1623-32.
20. Cowie MR, Komajda M, Murray-Thomas T, Underwood J, Ticho B; POSH Investigators: Prevalence and impact of worsening renal function in patients hospitalized with decompensated heart failure: results of the prospective outcomes study in heart failure (POSH). *Eur Heart J*. 2006;27(10):1216-22.
21. Hillege HL, Nitsch D, Pfeffer MA, Swedberg K, McMurray JJ, Yusuf S, Granger CB, Michelson EL, Ostergren J, Cornel JH, de Zeeuw D, Pocock S, van Veldhuisen DJ; Candesartan in Heart Failure: Assessment of Reduction in Mortality and Morbidity (CHARM) Investigators: Renal function as a predictor of outcome in a broad spectrum of patients with heart failure. *Circulation*. 2006;113(5):671-678.
22. Dimopoulos MA, Terpos E, Chanan-Khan A, Leung N, Ludwig H, Jagannath S, Niesvizky R, Giral S, Fermand JP, Bladé J, Comenzo RL, Sezer O, Palumbo A, Harousseau JL, Richardson PG, Barlogie B, Anderson KC, Sonneveld P, Tosi P, Cavo M, Rajkumar SV, Durie BG, San Miguel J: Renal impairment in patients with multiple myeloma: a consensus statement on behalf of the International Myeloma Working Group. *J Clin Oncol*. 2010;28(33):4976-84.
23. Hutchison CA, Cockwell P, Stringer S, Bradwell A, Cook M, Gertz MA, Dispenzieri A, Winters JL, Kumar S, Rajkumar SV, Kyle RA, Leung N: Early reduction of serum-free light chains associates with renal recovery in myeloma kidney. *J Am Soc Nephrol*. 2011;22(6):1129-36.
24. Haapio M, Lassus J: Akuutin munuaisvaurion uudet merkkiaineet. *Duodecim*. 2010;126(22):2581- c89.

Summary

Acute kidney injury – cause and treatment

Acute kidney injury (AKI) is common among hospitalized patients and portends a poor prognosis of renal recovery and survival, especially among elderly and high-risk patients. Although research activity in this medical field is high, our knowledge of the pathophysiological mechanisms behind AKI is still far from adequate. An example of promising research results is the discovery of novel AKI biomarkers which allow detection of AKI 1 to 2 days earlier than by plasma creatinine measurement. A deeper understanding of factors related to AKI prevention and future progress in AKI diagnostics and treatment are, however, eagerly awaited. This article reviews present understanding of AKI, its etiology, and its clinical management, ranging from a conservative approach to acute renal replacement therapy.

Modern behandling av kronisk njursvikt

KAJ METSÄRINNE

Kronisk njursvikt (KNS) indelas i fem stadier enligt beräknad glomerulusfiltration. Då njurskadan progredierar uppträder typiska symtom och komplikationer, som tillsammans med existerande kardiovaskulära riskfaktorer utsätter patienterna för en ökad risk för kardiovaskulära komplikationer och progressiv njursvikt. Syftet med behandlingen är således att minska hjärt- och kärlsjukdomar, förhindra progressionen av njurskadan att lindra symtomen och förbättra livskvaliteten. Samtidigt är det viktigt att uppmuntra patienten till sunda levnadsvanor och göra henne mottaglig för eventuell aktiv vård med dialys och njurtransplantation i fortsättningen. Nefrologisk konsultation borde ordnas för patienter med $\text{GFR} < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$. Behandlingsprocessen är långvarig och komplicerad, och borde därför utföras på specialpolikliniker, så kallade predialyspolikliniker, där ett motiverat team styr behandlingen.

Inledning

Kronisk njursvikt definieras som njurskada med nedsatt glomerulusfiltration (GFR) $< 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ i minst tre månader, oberoende av orsaken till njurskadan. Klassifikationen KDOQI (the Kidney Disease Outcomes Quality Initiative) indelar kronisk njurskada (KNS) i fem stadier (1) enligt beräknad GFR (Tabell I). Den ursprungliga klassifikationen har senare kompletterats med klargöranden (3), som användandet av suffixet T för njurtransplanterade patienter och D för dialyspatienter i stadium 5. Den faktiska incidensen och prevalensen av KNS är svårbedömd för att lindrig och medelsvår KNS oftast är asymtomatisk. Epidemiologiska studier på olika håll har dock visat att till och med mer än 10 procent av befolkningen i industriländer kan ha kronisk njurskada med nedsatt GFR och/eller albuminuri. Riskgrupper för KNS utgörs av diabetiker och personer med högt blodtryck, ofta ålderstigna. Mer än sjuttio procent av patienterna med KNS 5 i USA hör till dessa riskgrupper (4). I Finland är siffran något mindre (5). Därför är det oerhört viktigt att man i god tid före uppkomsten av svåra njurkomplikationer utför screening, dvs. mätning av kreatinin i serum för bestämning av GFR och urinprov för upptäckt av eventuell albuminuri, när det gäller

personer med diabetes eller hypertension. Förebyggandet av kronisk njurskada är den viktigaste behandlingen! Förutom risken av progression till terminal KNS, vilket drabbar endast knappt 2 procent av KNS-patienterna (6), utgör den kroniska njurskadan en betydande självständig riskfaktor för insjuknandet i hjärt- och kärlsjukdomar. Risken för dessa patienter att dö i hjärt- och kärlsjukdomar är 15–30 gånger så stor jämfört med den åldersjusterade mortaliteten i befolkningen (7), vilket innebär att det för största delen av KNS-patienterna aldrig blir aktuellt med dialys! Kardiovaskulära komplikationer som associerar till KNS inkluderar angina pectoris, hjärtinfarkt, hjärtsvikt, stroke, klaudikation, arytmier och plötslig död (8).

FÖRFATTAREN

Kaj Metsärinne är docent i invärtes medicin och överläkare vid nefrologiska kliniken vid Åbo universitets centralsjukhus. Han har i sin forskning främst intresserat sig för hypertension, anemi, hjärt- och kärlsjukdomar och njurtransplantation.

Kronisk njursvikt

Riskfaktorer för uppkomsten av albuminuri och KNS i befolkningen är hypertension, diabetes, dyslipidemi, obesitas, och rökning. De flesta patienter med KNS 3–5 avancerar till terminal uremi med varierande hastighet, den är högst beroende av grunsjukdomen, blodtrycksnivån, samt förekomsten och graden av albuminuri (Tabell II). Patienter med obehandlad diabetisk nefropati kan förlora GFR med farten 10/ml/min/år. Optimal behandling av blodtrycket och sockerbalansen kan ta ner farten till 1–2 ml/min/år. Behandlingen av modifierbara riskfaktorer skyddar både njurarna och hjärt- och kärlsystemet.

I och med att GFR sjunker, tillträder komplikationer och symtom på njursvikt (Tabell III). Symtomen är alltid desamma och uppträder ofta sent, och de hänför sig mera till graden av njursvikt än någon enskild komplikation. Redan vid KNS 3 med GFR 30–59 ml/min uppstår sekundär hyperparatyreos på grund av hyperfosfatemi, hypocalcemi och brist på aktivt D-vitamin. Nefrogen anemi på grund av brist på erythropoietin uppstår även vid KNS 3. Metabolisk acidosis, hyperkalemi, vätskeretention, andra hormonella störningar och uremiska komplikationer, som blödningstendens och neurologiska symtom uppstår senare. Behandlingen av KNS riktar sig således till att förlångsamma progressionen av KNS, förbättra prognosen visavi hjärt- och kärlsjukdomar, samt att förbättra livskvaliteten genom en lindring av symtomen. Den mångfasetterade behandlingen utförs ofta på specialpolikliniker, så kallade predialyspolikliniker, där ett team bestående av nefrolog, specialistsjukskötare, dietist, psykolog, socialkurator, m.fl. tar hand om patienten. Behandlingsprocessen är långvarig och krävande, och förutom mångsidig behandling av diverse störningar omfattar den även en analys av patientens lämplighet för dialys och njurtransplantation samt av valet av dialysform.

För att framgångsrikt kunna behandla KNS krävs om möjligt korrekt diagnos av den nefrologiska grunsjukdomen samt kännedom om komorbiditet och förståelse av systemiska komplikationer (9). Potentiellt reversibla tillstånd, som obstruktiv uropati, prerenal akut njursvikt och användningen av läkemedel som non-steroidala anti-inflammatoriska medel, ska kunna identifieras och behandlas. Njurfunktionen ska kontrolleras med 1–3 månaders mellanrum, beroende på progres-

Tabell I.

Klassificering av kronisk njursvikt (KNS) enligt K/DOQI (1). GFR beräknad enligt MDRD-ekvationen.

Stadium	Beskrivning	GFR ml/min/1,73 m ²
1	Normal filtration eller hyperfiltration	> 90
2	Lindrig	60–89
3	Medelsvår	30–59
4	Svår	15–29
5	Terminal KNS	< 15 eller dialys

MDRD = Studien Modification of Diet in Renal Disease (2)

Tabell II.

Progressionen vid KNS. Modifierbara och icke-modifierbara riskfaktorer.

Modifierbara riskfaktorer	Icke-modifierbara riskfaktorer
Hypertension	Ålder
Albuminuri	Kön
Sockerbalans	Ras
Lipider	Gener
Obesitas	Förlust av njurvävnad
Urat	
Annat: Rökning, alkohol, koffein	

sionshastigheten, och nefrologkonsultation rekommenderas till patienter med KNS IV (1).

Förlångsammadet av KNS-progressionen

Hypertension och albuminuri

Ett flertal studier har visat att blodtrycksbehandlingen förlångsamar progressionen av KNS hos diabetiker och icke-diabetiker (10–12). Det är motiverat att i första hand ge alla njurpatienter ACE-inhibitorer eller angiotensinreceptorblockerare (ARB) som antihypertensiva medel (10–14). Kombinationsbehandling behövs oftast, och nondihydropyridin kalciumblockerare samt diuretikum (furosemid eller hydroklortiazid om GFR > 45 ml/min) kommer i fråga i första hand. Betablockerare, vasodilatatorer

Tabell III.
Symtom av och komplikationer till kronisk njursvikt

Symtom	Komplikationer
Sömnstörning Nedsatt libido Klåda, sendrag	Sekundär hyperparatyreos hyperfosfatemi, hypokalcemi, hypovitaminosis D
Trötthet	Anemi
Aptitlöshet, illamående	Metabolisk acidosis, hyperkalcemi
Nedsatt kognition	Vätskeretention
Inre frossa	Malnutrition, blödningstendens
Konvulsioner	Encefalopati, perikardit

och centralt verkande antihypertensiva medel kommer med som fjärde–femte preparat. Målet för blodtrycksbehandlingen är enligt flera rekommendationer < 130/80 mmHg (15–17). Om proteinurin överstiger 1 g/dygn har även lägre mål rekommenderats (16). Förekomsten av albuminuri/proteinuri leder till ökad progression av KNS samt större risk för hjärt- och kärlsjukdomar (10–12, 16–18). En minskning av proteinurin till 0,3–0,5 g/dygn leder till förlångsammad progression av KNS (19). Användning av ACE-inhibitorer eller ARB (men inte samtidigt!) rekommenderas i första hand på grund av deras starka antiproteinuriska effekt. Det är inte skäl att sätta ut läkemedlet, eller låta bli att inleda behandling hos patienter med mer avancerad njursvikt, dvs. KNS 4–5 (16). Spironolaktin potentierar den antiproteinuriska effekten av en maximal dos ACE-inhibitor eller ARB, men risken för uppkomsten av hyperkalemi kräver noggrann uppföljning (20). En proteinbegränsning på 0,8–1,0 g/kg kroppsvikt, vilket samtidigt åstadkommer en fosforbegränsning, rekommenderas också (9).

Sockerbalansen

Dålig sockerbalans är associerad med en ökad risk för KNS och kardiovaskulära komplikationer (21). Rigorös sockerkontroll kan enligt randomiserade studier förebygga uppkomsten av diabetisk nefropati och förlångsamma progressionen från mikroalbuminuri till proteinuri (22–23). Tyvärr finns det inga kontrollerade studier om betydelsen av sträng sockerkontroll på progressionen av njursvikt hos diabetiska KNS-patienter med avancerad njurskada (21). Trots detta rekommenderas god sockerkontroll med HbA1c < 7 procent eller 53 mmol/mol (17).

Behandlingen av kardiovaskulära riskfaktorer hos KNS-patienter

KNS-patienterna har flera riskfaktorer som kan leda till både hjärt- och kärlsjukdomar och progressiv njursvikt. Studien SHARP (Study of Heart and Renal Protection) visade att även njurpatienter drar nytta av statinbehandling, oberoende av kolesterolnivån i serum (25). Progressionen av KNS påverkades däremot inte. Tabell IV innehåller förslag och rekommendationer om behandlingen.

Behandlingen av komplikationer till kronisk njurskada

Anemi

Anemin hos patienter med KNS 3–5 beror oftast på nedsatt erytropoietinsyntes, järnbrist, blödning, och inflammation. Nefrogen anemi beroende på nedsatt erytropoietinsyntes behandlas med ESA-preparat (erythropoiesis-stimulating agents) då Hb-nivån understiger 100–110 g/l särskilt då patienten har anemisyntom och andra orsaker till anemin, t.ex. järnbrist, har uteslutits eller behandlats (26, 27). ESA-behandlingen kan leda till bättre livskvalitet, regression av vänsterkammahypertrofi, och nedsatt behov av blodtransfusioner, men det är viktigt att inte helt normalisera KNS-patienternas B-Hb på grund av ökad risk för hypertension, hjärt- och kärlsjukdomar inkluderande stroke och hjärtsvikt, samt fisteltrombos. B-Hb-nivån i samband med ESA-behandlingen skall således inte överstiga 120 g/l och nivån 100–120 g/l torde vara trygg (9, 26, 27). Vid behandlingen är det skäl att kontinuerligt (3–4 gånger per år) också följa järnstatus, med S-ferritin som indikator för järnförråden samt S-transferrin

Tabell IV.
Behandlingen av riskfaktorer för hjärt- och kärlsjukdomar hos patienter med KNS (24).

Riskfaktor	Rekommenderad behandling
Rökning	Rökstopp
Diet	Saltintag < 2,4 g/dag
Vikt	BMI < 25, midjemåttet < 102 cm (män), < 88 cm (kvinnor)
Fysisk träning	Om möjligt, dagligen 30–60 min. rask promenad, joggning, cykling, eller simning 4–7 gånger i veckan
Hypertension	Målet < 130/80 mmHg. Patienter utan albuminuri/proteinuri behandlas med ACE-ihibitor eller ARB i första hand
Proteinuri	ACE-inhibitorer eller ARB i första hand
Diabetes	Sikta på fP-glukos 5–9 mmol/l samt HbA1c < 7 %. Metformin kan användas hos stabila patienter med KNS 1–3 (dvs. GFR > 30 ml/min). Insulin, flera gliptiner samt sulfonyleurea kräver dosanpassning. Linagliptin kan ges patienter med KNS 4–5.
Dyslipidemi	Behandling med statin rekommenderas för KNS patienter, målet för LDL-kolesterol-nivåer följer rekommendationerna för befolkningen i stort. Ingen dosanpassning när det gäller statiner, niacin, ezetimib, eller gallsyrabindare, men fibrater är kontraindicerade tillsammans med statiner och kräver noggrann dosanpassning vid soloanvändning.
Anemi	Järntillförsel rekommenderas, försiktighet med erytropoietinbehandlingen på grund av ökad kardiovaskulär risk i och med normala Hb-värden. Sikta på Hb 100–120 g/l, inte högre!
Annat	Liten dos Aspirin (50–100 mg/dag) för sekundärprevention och då risken är påfallande stor och inga kontraindikationer finns.

saturation (S-TSAT) som indikator för funktionell järnbrist. Om S-ferritin är < 100 ng/ml eller S-TSAT < 20 procent är det motiverat att substituera med peroral eller intravenöst järn. Järntabletter är ofta illa tolererade och leder sällan till normalisering av järnförråden. Därför används allt oftare intravenöst järn vid behandlingen av järnbrist hos KNS-patienter. Järnsackaros och ferrokarboximaltos är de mest använda järnpreparaten i Finland.

Mineral- och bensjukdom

Störningar i mineral- och benmetabolismen hos patienter med KNS 4–5 är vanligt och kan leda till ökad kardiovaskulär kalcifikation. KNS kännetecknas av hypofosfaturi, som leder till hyperfosfatemi samt minskad mängd aktivt D-vitamin på grund av nedsatt aktivering av vitamin D till 1,25-(OH)D₃ i njuren. Detta resulterar i sin tur i hypokalcemi bl.a på grund av nedsatt absorption av födas kalcium i tarmen. Av dessa tillstånd följer ökad syntes av parathormon (PTH)

och sekundär hyperparatyreos, som förekommer hos mer än hälften av patienterna med KNS 3–5 (28). Hyperfosfatemin kan leda till ökade mängder FGF-23 (fibroblast growth factor-23), som kännetecknas av fosfaturi men minskar aktivt D-vitamin och stimulerar PTH (28). Det finns anledning att kontrollera kalcium och fosfor i serum 2–4 gånger om året, PTH i serum och alkalisk fosfatas 1–2 gånger om året med normalvärden som mål för behandlingen (Tabell V). Det viktigaste är att undvika hyperfosfatemi, och förutom behandlingen av sekundär hyperparatyreos med D-vitaminanaloger, behövs ”vanligt” D vitamin om 25-OH-D₃-vitaminkoncentrationen i serum är < 40 nmol/l. Alltför kraftig behandling med kalcium och D-vitaminanaloger kan leda till adynamisk bensjukdom med lågt PTH. Prognostiskt sett är både hyperfosfatemi och hyperkalcemi samt både hyperparatyreos och lågt PTH (adynamisk bensjukdom) dåliga tecken.

Tabell V.
Behandling av mineral- och bensjukdom

Parameter	Mål	Behandling
Fosfor	KNS 3–5: S-Pi 0,7–1,5 mmol/l	Fosforbegränsning (sker i samband med proteinbegränsning 0,8 mg/kg). Bindning av fosfor i födan: kalciumsalter (acetat eller karbonat) högst 1,5 g/dygn. Sevelamer eller lantankarbonat är användbara särskilt i samband med hyperkalcemi och adynamisk bensjukdom
Kalcium	KNS 3–5D: S-Ca 1,16–1,3 mmol/l	Hypokalcemi: Kalciumsalter som ovan, aktiv D-vitaminanalog (alfakalcidol, parikalcitol) Hyperkalcemi: undvik kalciumsalter och D-vitamin. Cinakalcet minskar S-Ca.
Parathormon	KNS 3–5: S-PTH > 65 ng/l men inte progressivt ökande KNS 5D: S-PTH 2–9 gånger den övre normalgränsen för analysen	Alfakalcidol eller parikalcitol i första hand. Om verkan är otillräcklig eller samtidig hyperkalcemi/hyperfosfatemi rekommenderas kalcimimetikumet cinakalcet. Parathyreoidektomi vid svår sekundär hyperparatyreos
D vitamin	KNS 3–5D: 25-OH-D3 > 40 nmol/l	Tillförsel av D3-vitamin

Acidos och elektrolytstörningar

Njurarna klarar oftast av att hantera homeostasen när det gäller syra-basjämvikten, elektrolytnivåerna och blodvolymen om GFR överstiger 30 ml/min/1,73 m². Därmed ser man ofta i KNS 4–5 nedsatt saltutsöndring med hypervolemi, svullnader, och hypertension som resultat. Hyperkalemi uppstår ofta särskilt i samband med blodtrycksbehandling med ACE-inhibitorer, ARB, eller spironolakton. Acidos ökar också på kaliumvärdet i serum. Jonbytare, som Resonium eller Sorbisteril som avlägsnar kalium, används som behandling. Patienter med KNS 4 har ofta metabolisk acidos som beror på retention av organiska syror och nedsatt utsöndring av vätejoner. Acidosen är proinflammatorisk, skadlig för skelettet och kan medverka i uppkomsten av malnutrition. Målet är standardbikarbonatnivåer > 23 mekv/l i blodet, som lämpligast kan nås genom tillförsel av natriumbikarbonat peroralt. Doseringen kan variera från 1 till 5 g/dag. Substitutionen kan medföra förlångsammad progression av KNS och förbättrad nutrition (29).

Epilog

Behandlingen av kronisk njursvikt är krävande. Ovannämnda etablerade behandlingar som går ut på att förhindra progressionen av njurskadan, att förbättra patienternas prognos när det gäller hjärt- och kärlsjukdomar och att lindra symtom, kan i framtiden eventuellt kompletteras med nya behandlingar som för närvarande ännu kan anses vara experimentella. Till dessa hör behandlingen av albuminuri och/eller progression av njurskadan med fibrater, AGE-inhibitorer (advanced glycation end products), endotelinreceptorantagonister eller antioxidativa inflammationsmoderatorer, som bardoxolon.

Kaj Metsärinne
Åbo universitetssjukhus
Kinakvarngatan 4–8
20520 Åbo

kaj.metsarinne@tyks.fi

Referenser

1. National Kidney Foundation: K/DOQI kidney disease outcome quality initiative. Am J Kid Dis 2002; 39 (Suppl 1): S1-S266.
2. <http://mdrd.com/>
3. Levey AS, Eckardt KU, Tsukamoto Y, et al. Definition and classification of chronic kidney disease: A position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcome (KDIGO). Kidney Int 2005;67:2089-2100.
4. http://www.usrds.org/reference_2006.htm
5. <http://www.musili.fi/fin/munuaistautirekisteri/>
6. Keith DS, Nichols GA, Gullion CM, Brown JB, Smith DH. Longitudinal follow-up and outcomes among a population with chronic kidney disease in a large managed care organization. Arch Int Med 2004;164:659-663.
7. Parfrey P, Foley R. The clinical epidemiology of cardiac disease in chronic renal failure. J Am Soc Nephrol 1999;10:1606-15.
8. Pun PH, Smarz TH, Honeycutt EF, Shaw LK, Al-Khatib SM, Middleton JP. Chronic kidney disease is associated with increased risk of sudden death among patients with coronary heart disease. Kidney Int 2009;76:652-658.
9. Abboud H, Henrich WL. Stage IV chronic kidney disease. N Engl J Med 2010;362:56-65.
10. Barnett AH, Bain SC, Bouter P, et al. Angiotensin-receptor blockade versus converting-enzyme inhibition in type 2 diabetes and nephropathy. N Engl J Med 2004;351:1952-61.
11. Jafar TH, Stark PC, Schmid CH, et al. Progression of chronic kidney disease: the role of blood pressure control, proteinuria, and angiotensin-converting enzyme inhibition: a patient-level meta-analysis. Ann Intern Med 2003;139:244-252.
12. Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, et al. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. N Engl J Med 2001;345:861-869.
13. Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D, et al. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. N Engl J Med 2001;345:861-869.
14. Hou FF, Zhang X, Zhang GH, et al. Efficacy and safety of benazepril for advanced chronic renal insufficiency. N Engl J Med 2006; 354:131-140.
15. National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines on hypertension and antihypertensive agents in chronic kidney disease. Am J Kidney Dis 2004;43:Suppl 1:S1-S290.
16. Suomalaisen Lääkäriseura Duodecimin ja Suomen Nefrologiyhdistyksen asettama työryhmä. Diabeettinen nefropatia. Käypä-hoito suositus. Duodecim 2007;125:2510-4.
17. Chadban S, Howell M, Twigg S., et al. for the Asian Pacific Society of Nephrology. Prevention and management of chronic kidney disease in type 2 diabetes. Nephrology 2010; 15:S162-S194.
18. Dinneen SF, Gerstein HC. The association of microalbuminuria and mortality in non-insulin dependent diabetes mellitus. A systematic overview of the literature. Arch Int Med 1997;157:1413-8.
19. Ruggenenti P, Cravedi P, Remuzzi G. Proteinuria: increased angiotensin-receptor blocking is not the first option. Nat Rev Nephrol 2009;5:367-368.
20. Bombardier AS, Kshirsagar AV, Amamoo MA, Klemmer PJ. Change in proteinuria after adding aldosterone blockers to ACE-inhibitors or angiotensin receptor blockers in CKD: a systematic review. Am J Kidney Dis 2008;51:199-211.
21. National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines and clinical practice recommendations for diabetes and chronic kidney disease. Am J Kidney Dis 2007;49: Suppl 2:S12-S154.
22. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. N Engl J Med 1993;329:977-986.
23. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). Lancet 1998;352:837-853.
24. Rucker D, Tonelli M. Cardiovascular risk and management in chronic kidney disease. Nat Rev Nephrol 2009;5:287-296.
25. Baigent C, Landray MJ, Reith C, et al. for the SHARP Investigators. The effects of lowering LDL cholesterol with simvastatin plus ezetimibe in patients with chronic kidney disease (Study of Heart and Renal Protection); a randomised placebo-controlled trial. Lancet 2011; 377:2181-92.
26. Finnish Best Practice Guidelines (FBPG) työryhmä. Kroonista munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden anemian hoito. Suomalainen hoitosuositus. Suomen Lääkärilehti 2001;48:4999-5005.
27. Revised European Best Practice Guidelines for the Management of Anemia in patients with Chronic Renal Failure. Nephrol Dial Transplant 2004; 19:Suppl 2:S1-S47.
28. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD-MBD Working Group. KDIGO clinical practice guideline for diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of chronic kidney disease-mineral and bone disorder (CKD-MBD). Kidney Int 2009; 113: Suppl:S1-S130.
29. de-Brito-Ashurst I, Varagunam M, Raftery MJ, Yaqoob MM. Bicarbonate supplementation slows progression of CKD and improves nutritional status. J Am Soc Nephrol 2009;20: 2075-84.

Summary

Modern treatment of chronic kidney disease

Chronic kidney disease (CKD) is divided into 5 stages, based on estimated glomerular filtration rate (GFR). Progression of kidney disease is accompanied by typical symptoms and complications, which together with existing cardiovascular risk factors, greatly elevate risk of cardiovascular events and progressive kidney disease. Treatment of CKD aims at reducing cardiovascular events, halting the progression of kidney disease, and relieving the symptoms of uremia and thus improving the quality of life. Encouragement of healthy living habits, and preparation for active treatment—consisting of dialysis and possibly kidney transplantation—are important elements of the treatment. A nephrologist should be consulted at least once whenever GFR <30 ml/min/1.73 m². The therapy process is long-lasting and complicated, and should be performed in special CKD out-patient clinics which can offer an advanced team to handle the treatment.

Modern uppföljning av njurtransplantationspatienter

ILKKA HELANTERÄ OCH PETRI KOSKINEN

Prognosen för njurtransplantationerna är utmärkt i dag, men trots det är det fortfarande en stor utmaning att upprätthålla transplantatens funktion på lång sikt.

Den viktigaste orsaken till förlorade transplantat är patientens förtidiga död i hjärt-kärlsjukdom och maligniteter, och den viktigaste orsaken till förlorad transplantatfunktion medan patienten ännu lever är s.k. kronisk rejektion, där effektiv behandling saknas. I och med att resultaten har förbättrats, har det för att förebygga rejektion blivit allt viktigare med läkemedelsbehandling som varar i decennier. Det har också blivit allt viktigare att förebygga och behandla njursjukdomens negativa följder; de mest centrala problemen är infektioner, maligniteter, skelettproblem och speciellt hjärt-kärlsjukdomar. En betydande del av njurtransplantationspatienterna lider av lindrig eller måttlig njursvikt, och vid sidan av läkemedelsbehandling mot rejektion behöver de också medicinering mot högt blodtryck och förhöjda lipidnivåer samt mot störningar i kalcium-, fosfor- och D-vitaminmetabolismen.

Inledning

Njurtransplantation är god medicinsk praxis i slutskedet av njursvikt. Njurtransplantation förbättrar patientens prognos med avseende på livslängd klart bättre än kronisk hemodialys (1), och förbättrar också livskvaliteten jämfört med den bindande dialysbehandlingen (2). Ett fungerande njurtransplantat innebär dessutom betydande kostnadsbesparingar för samhället; under det första året efter operationen utgörs njurtransplantationskostnaderna främst av läkemedelsbehandlingen mot rejektion, och de är ungefär en fjärdedel av kostnaderna för kronisk dialys (3). I Finland görs ca 150–210 njurtransplantationer om året, och sammanlagt har det gjorts nästan 6 000 sådana operationer i landet. All organtransplantationskirurgi i Finland samt den omedelbara efterbehandlingen har koncentrerats till HUCS. Resultaten i Finland är utmärkta, akut rejektion förekommer sällan, och av de transplantat som har fungerat i ett år räknar man med att vartannat fungerar i mer än 20 år (4).

Den största orsaken till förlorade transplantat är patientens död, och de viktigaste dödsorsakerna är hjärt-kärlsjukdomar och maligniteter. De vanligaste orsakerna till förlorad transplantatfunktion medan patienten ännu lever är s.k. kronisk transplantatnefropati (interstitiell fibros utan närmare specifikation

och tubulusatrofi, IF/TA, tidigare också kallad kronisk rejektion), där man ser tubulusatrofi och ökad interstitiell bindvävsinlagring. Under årens lopp uppkommer kliniskt en långsamt framskridande njursvikt (5). Det finns ingen effektiv behandling mot kronisk transplantatnefropati, utan den leder oftast inom några år till underfunktion i transplantatet, och till slut måste dialysbehandling sättas in igen. Dessutom kan grundsjukdomarna, speciellt glomerulonefrit och diabetisk nefropati, också drabba transplantatet. Trots att prognos-

FÖRFATTARNA

Ilkka Helanterä specialiserar sig på nefrologi vid HUCS och forskar aktivt om uppföljning av njurtransplantationspatienter, med speciellt intresse för infektionsproblem efter en njurtransplantation. Våren 2012 tillbringar han som postdoc-forskare i Berlin och undersöker betydelsen av cytomegalovirus efter njurtransplantation.

Petri Koskinen är specialistläkare, avdelningsöverläkare vid HUCS nefrologiska klinik, där han svarar för njurtransplantationspoliklinikkens verksamhet. Experimentell och klinisk forskning om rejektion av organtransplantat och infektioner.

Tabell I.

Uppföljningsprogram för njurtransplantationspatienter vid HUCS nefrologiska klinik. Patienterna informeras om resultaten av mellankontrollerna med ett s.k. behandlingsmeddelande, i skyndsamma fall per telefon. Uppföljningen sker under de två första åren på universitetssjukhuset, efter det kan uppföljningen skötas också av en nefrolog på ett kretssjukhus.

Tid efter transplantationen	Mellankontroll och behandlingsmeddelande	Mottagning
3–6 mån	2 veckor	4 veckor
6–14 mån	4 veckor	8 veckor
14–20 mån	6 veckor	12 veckor
20–48 mån	2 månader	4 månader
48 mån–	3 månader	6 månader

sen för transplantaten i dag är utmärkt, lider en betydande del av transplantationspatienterna av mild eller måttlig njursvikt. Den och dess följdproblem måste behandlas minst lika effektivt som före transplantationen (6). Njurtransplantationspatienterna följs regelbundet upp inom den specialiserade sjukvården. I början går man in för täta uppföljningsbesök, genast efter utskrivningen efter transplantationen ett par gånger i veckan, men i problemfria fall sker besöken sedan mer sällan. HUCS nefrologiska kliniks uppföljningsprotokoll för njurtransplantationspatienter med klinisk undersökning samt laboratorieundersökningar och bilddiagnostik visas i Tabellerna I–III.

Läkemedelsbehandling mot rejektion

Efter en njurtransplantation måste patienterna använda livslång immunsuppressiv läkemedelsbehandling så länge transplantatet fungerar. Ändamålet med behandlingen är dels att dämpa kroppens T-cellsvar och därmed hindra akut cellmedierad rejektion av transplantatet, dels att trygga transplantatets funktion på lång sikt genom att hindra kronisk rejektion. Den moderna läkemedelsbehandlingen är så effektiv att akut rejektion förekommer bara hos ett fåtal patienter (färre än 10 procent). Dessa rejektioner är dessutom vanligen lindriga och går att behandla med glukokortikoider intravenöst. Å andra sidan utvecklas kronisk transplantatnefropati hos många patienter långsamt under årens eller decenniernas lopp, och man kan inte helt förhindra den med nuvarande läkemedelsbehandling. Vid sidan av cellmedierad rejektion kan kroppen dessutom utveckla en antikroppsmedierad immunreaktion, som ytttrar sig som akut eller kronisk antikroppsmedierad rejektion. Först de senaste åren har man börjat förstå vikten av detta fenomen, och det

Tabell II.

Klinisk undersökning i samband med årskontroll (status).

Allmäntillstånd, vikt, längd, viktindex, bukmängd

Hudundersökning

Mun, svalg, tänder, tandkött, läppar

Palpation av halsen (sköldkörteln, lymfknutor)

Auskultation av hjärta och lungor, puls, blodtryck

Bukpalpation, palpation och auskultation av transplantatet

Perifera pulser, fötternas hud, svullnader

Hos diabetiker undersökning av neuropati (senreflexer, monofilametprov, vibrationskänsla)

Tabell III.

Minimiundersökningar enligt uppföljningsprogrammet för njurtransplantationspatienter.

Vid varje kontrollbesök:

Fullständig blodstatus, CRP, ALAT, kreatinin, K, Ca, ciklosporin A- eller takrolimuskoncentration, urinstatus

Vid årskontroll:

De ovannämnda + AFOS, lipider, Mg, Pi, urat, glukosbelastning (enligt övervägande) eller HbA1c (diabetiker), estimerad glomerulär filtrationshastighet (eGFR), bakterieodling på urinen, celler i urinen, EKG, ultraljudundersökning av egna njurar och transplantat (1–2 års intervall), toraxbild enligt övervägande.

tycks också vara en viktig orsak till förlorad transplantatfunktion flera år efter transplantationen (7). Med modern teknik kan man i transplantatrecipientens blod konstatera antikroppar mot donatorns HLA-antigener (s.k. donatorspecifika antikroppar), som kan tyda på eventuell antikroppsmedierad rejektion.

Immunsuppressionen är som starkast genast efter transplantationen och under de första veckorna, när akut rejektion är vanligast. Medicineringen minskas under det första året efter transplantationen för att minimera biverkningarna. Medicineringen består nu för tiden oftast av en kombination av tre läkemedel: en kalcineurinhämmare (ciklosporin eller takrolimus), mykofenolat och en glukokortikoid (metylprednisolon). Man försöker vanligen långsamt sätta ut glukokortikoiden under det första året efter transplantationen pga. biverkningarna som är allmänt kända. Vid laboratoriekontrollerna följer man regelbundet halterna av kalcineurinhämmare i blodet, eftersom deras absorption varierar och det finns individuella skillnader. Den nivå man eftersträvar sjunker stadigt under det första året (Tabell IV). Både ciklosporin och takrolimus är nefrotoxiska, höjer blodtrycket och lipidnivåerna, ökar risken för perifer neuropati samt inverkar ofördelaktigt på sockermetabolismen och eventuellt också på skelettet. Biverkningarna är dosberoende. Ciklosporin kan också orsaka hyperplasi av tandköttet. Mykofenolatets vanligaste biverkningar är magbesvär och förändringar i blodbild. Mykofenolat ökar risken för missbildningar, så om graviditet planeras måste mykofenolatet ersättas med andra läkemedel.

Till de nyaste läkemedlen mot rejektion hör mTOR-hämmarna (mammalian target of rapamycin), dvs. de så kallade PSI-läkemedlen (proliferation signal inhibitor) sirolimus och everolimus. Av dessa ger för närvarande bara sirolimus rätt till specialersättning. I teorin har de många fördelar jämfört med kalcineurinhämmarna (de är inte nefrotoxiska och de minskar incidensen av virusinfektioner och eventuellt av maligniteter), men talrika andra biverkningar (proteinuri, förändringar i blodbild, kolesterollhöjande effekt, lungreaktioner, fördröjd sårhäkning) gör att de trots allt inte har lyckats infria förväntningarna. Därför kommer användning av sirolimus på fråga bara i speciella situationer. Ciklosporin och takrolimus har många interaktioner via enzymsystemet CYP3A4, och det gäller att alltid komma ihåg detta när njurtransplantationspatienter ordineras nya läkemedel. Ef-

tersom kalcineurinhämmarna är nefrotoxiska och eftersom många patienter har varierande grad av njursvikt, finns det skäl att undvika nefrotoxiska läkemedel efter en njurtransplantation. Den viktigaste läkemedelsgruppen som bör undvikas är NSAID-medel. Man bör vara försiktig också med röntgenkontrastmedel och sörja för tillräckligt vätskeintag för att skydda transplantatet. Att justera den immunsuppressiva läkemedelsbehandlingen pga. biverkningar eller infektioner kräver stor sakkunskap, och man bör ha låg tröskel för att konsultera nefrolog eller transplantationskirurg vid immunsuppressiv behandling. Forskningen på området är livlig, och det utvecklas ständigt nya läkemedel mot rejektion. Det återstår att se om dessa läkemedel lämpar sig för långvarig behandling för våra patienter.

Infektioner

Immunsuppressiv läkemedelsbehandling ökar infektionsbenägenheten genom att försvaga speciellt det cellmedierade immunförsvaret, vilket ökar förekomsten av främst virusinfektioner. De viktigaste är virus i herpesgruppen (HSV-1, HSV-2, varicella zostervirus, cytomegalovirus, Epstein-Barrvirus), som gömmer sig i kroppen som latent infektioner och som ofta aktiveras hos patienter med immunsuppression. Det rekommenderas att man under de sex första månaderna använder sulfametoxazol-trimetoprimprofylax mot *Pneumocystis jiroveci*. Ett alternativ är pentamidinhalationer för sulfaallergiker. Incidensen för s.k. opportunistiska infektioner är som störst under de första månaderna efter transplantationen. Detta beror på den kraftigare medicineringen mot rejektion genast efter transplantationen men också på att organismen anpassar sig till det immunsuppressiva tillståndet (8). Efter det första året efter transplantationen är de vanligaste infektionerna bakterie- och virusinfektioner (pneumonier, urinvägsinfektioner, övre luftvägsinfektioner, virusgastroenteriter) orsakade av sedvanliga patogener.

Till de viktigaste patogenerna hos organtransplantationspatienter hör cytomegalovirus (CMV), som vid sidan av problem i samband med den akuta infektionen också verkar minska njurtransplantatets funktion och prognos (9). Symtomfri CMV-infektion konstateras hos mer än hälften av njurtransplantationspatienterna och symptomgivande infektion hos 10–20 procent (9, 10). De vanligaste symptomen är feber, illamående, värk

Tabell IV.

Immunsuppressiv läkemedelsbehandling för njurtransplantationspatienter vid olika tidpunkter efter transplantationen. Doseringen gäller patienter med normalvikt som inte har läkemedelstolerans. (Uppgjord 2010 av Kaija Salmela, Lauri Kyllönen och Petri Koskinen). CyA = 0-halt av ciklosporin, MMF = mykofenolatmofetil, MP = metylprednisolon

A) Ciklosporinbaserad immunsuppression (icke-immuniserade patienter som kommer för första transplantation)

A)	1 mån	2 mån	3 mån	6 mån	9 mån	12 mån	2 år
CyA ug/l	150–190	140–180	130–160	120–150	100–120	90–120	80–110
MMF	1g x 2	1g x 2	1g x 2	1g x 2	1g x 2	1g x 2	0,5–1g x 2
MP	12 mg	12–10 mg	8 mg	4 mg	4 mg	→0	-

B) Takrolimusbaserad immunsuppression (patienter som kommer för retransplantation, som är immuniserade, som snabbt har förlorat ett tidigare transplantat eller som har speciella kontraindikationer för kortison).

Takro = 0-halt av takrolimus

B)	1 mån	2 mån	3 mån	6 mån	9 mån	12 mån	2 år
Takro ug/l	7–10	6–9	5–8	5–7	5–7	4–7	4–6
MMF	0,5 g x 2	0,5 g x 2	0,5 g x 2	0,5 g x 2	0,5 g x 2	0,5 g x 2	0,5–0,25 g x 2
MP	8 mg	4 mg	4 mg	4 mg varannan dag	0	-	-

i extremiteterna, förändringar i blodbild (leukopeni, trombocytopeni) och gastroenteritsymtom. Den största infektionsrisken har CMV-seronegativa patienter som får ett transplantat av en CMV-seropositiv donator. För dessa riskpatienter rekommenderas profylax med valganciklovir under sex månader efter transplantationen. Efter avslutad profylax får dock upp till 40 procent av patienterna primärinfektion med CMV (11), varför undersökning av CMV med antigenemitest eller kvantitativ PCT rekommenderas åtminstone fram till 12 månader efter transplantationen. Också för CMV-positiva patienter rekommenderas bestämning av CMV-nukleinsyror åtminstone vid tre och sex månader efter transplantationen, samt vid behov enligt den kliniska situationen. CMV-infektioner behandlas vanligen med valganciklovir *per os*, men vid allvarigare infektioner behövs ibland intravenöst ganciklovir (12).

De humana polyomavirusen BK och JC kvarblir latenta i urinvägarnas epitelceller, och symptomfri utsöndring av virus i urinen förekommer också hos friska människor, men hos njurtransplantationspatienter i upp till 30–50 procent (13). I samband med viremin kan en del av patienterna utveckla polyoma-

virusnefropati, som i värsta fall kan leda till förlust av transplantatet. Det finns ingen effektiv behandling mot polyomavirusnefropati utom att minska den immunsuppressiva behandlingen, och därför är virusscreening att rekommendera (6). Om transplantatets funktion försämras är det skäl att misstänka BK-virus speciellt under det första året. Diagnosen grundar sig på kvantitativ PCR-undersökning av BK-virus i blodet; ett negativt resultat utesluter i praktiken möjligheten av polyomavirusnefropati. JC-virus hittas också ofta i njurtransplantatpatienters urin, men dess betydelse för polyomavirusnefropati är antagligen liten (13).

Det finns all anledning att inte tveka att konsultera nefrolog eller infektionsläkare när det gäller infektionsproblem speciellt under det första året efter transplantationen. Transplantatets funktion kan lätt tillfälligt försämras också vid vanliga bakterie- och virusinfektioner pga. dehydrering, det är därför nödvändigt att sörja för tillräcklig vätsketillförsel. Urinvägsinfektioner är vanliga efter njurtransplantation. Under de första sex månaderna bör man vid sidan av symptomgivande infektioner också behandla signifikant bakterieväxt i förening med pyuri också hos

symtomfria patienter. Senare räcker det att enbart behandla symtomgivande infektioner. Antibiotikabehandlingen bör vara tillräckligt lång, 1–2 veckor vid symtomgivande infektioner och 2–4 veckor vid pyelonefrit. Antibiotikaproylax rekommenderas före tandingrepp (amoxicillin 2 g eller för penicillinallergiska klindamycin 600 mg en timme före ingreppet) (HUCS Kliniken för mun- och tandsjukdomar).

Hjärt-kärlsjukdomar

Njursvikt är en självständig riskfaktor för hjärt-kärlsjukdomar, och många njurtransplantationspatienter har bakom sig njursjukdom som kan ha varat i decennier med dialysbehandling av varierande längd, ibland i årtal. Läkemedelsbehandlingen mot rejektion inverkar på många sätt ofördelaktigt på cirkulationsorganen (bl.a. hypertension, hyperlipidemi och hyperglykemi). Dessutom är cirka 30 procent av njurtransplantationspatienterna i Finland diabetiker. Det gör att njurtransplantationspatienter har kraftigt ökad förekomst av hjärt-kärlsjukdomar, som utgör den klart vanligaste orsaken till förtidig död (14). I och med förbättrade njurtransplantationsresultat har det blivit allt viktigare att förhindra hjärt-kärlsjukdomar. Också efter njurtransplantation är viktkontroll, motion, hälsosamma levnadsvanor och rökfrihet viktiga vid behandlingen av hjärt-kärlsjukdomar. Användning av acetylsalicylsyra rekommenderas för alla patienter.

Med avseende på blodtrycket ligger målet under 130/80 mmHg för alla patienter. Förutom risken för hjärt-kärlsjukdom verkar förhöjt blodtryck också försämra prognosen för transplantatet (15). Förstahandsläkemedel vid behandling av blodtryck är ACE-hämmare eller AT II-hämmare, som troligen har också andra fördelaktiga effekter på transplantatet än enbart via blodtrycket (16). Dessa läkemedel rekommenderas dock inte under de första 3–6 månaderna efter transplantationen, och då de sätts in eller dosen ökas måste man komma ihåg att kontrollera kreatinin- och kaliumnivån. Vid dehydreringstillstånd måste det göras uppehåll i medicineringen. Också kalciumhämmare har eventuellt en fördelaktig inverkan på transplantatet (14). Andra alternativ för behandling av hypertension är betablockerare, diuretika, moxonidin och prazosin. Ofta behövs en kombination av flera läkemedel.

Man har visat att statiner minskar sjukligheten i hjärt-kärlsjukdomar hos njurtransplantationspatienter, men inte hos dialyspatienter (17). Vid användningen av statiner måste man beakta interaktionerna med ciklosporin och takrolimus, vilket gör att de doser som tryggt kan användas antagligen är mindre än normalt. Alla statiner kan komma i fråga, men i teorin är fluvastatin och pravastatin de tryggaste preparaten med avseende på interaktioner (14). Erfarenheten av ezetimib för njurtransplantationspatienter är också begränsad (18).

Målet för HbA1c hos diabetiker är under 7,0 procent. Förutom de patienter som har diabetes före transplantationen får dessutom ca 10–15 procent sjukdomen efter transplantationen. Medicineringen mot rejektion och riskfaktorerna som ingår i det metabola syndromet predisponerar för diabetes. Speciellt glukokortikoiderna orsakar hyperglykemi och viktökning, men också kalcineurinhämmarna (speciellt takrolimus och i mindre utsträckning ciklosporin) ökar risken för diabetes efter transplantationen (19). Diabetes efter transplantation påminner till sjukdomsbilden och behandlingen om typ 2-diabetes med sin insulinresistens. En minskning av immunsuppressionen gör det oftast lättare att uppnå god sockerbalans. Det har rekommenderats att man både före och efter transplantationen sällar patienterna genom att mäta fastesocker och/eller med två timmars oral sockerbelastning.

Skelettet

Till slutskedet av njursvikt hör hos nästan alla patienter en kronisk störning i skelett- och mineralmetabolismen (Chronic Kidney Disease – Mineral and Bone Disease, CKD-MBD), vars spektrum varierar mellan skelettsjukdom med snabb metabolism och s.k. adynamisk skelettsjukdom. Båda är förknippade med problem från både skelettet och blodkärlen redan under dialysskedet. Efter transplantationen minskar bentätheten snabbt under de första 3–6 månaderna, främst pga. medicineringen med glukokortikoider. Jämfört med en frisk befolkning har njurtransplantationspatienter en 5–34-falt ökad frakturrisik beroende på ålder och kön (20). Värdet av bentäthetsmätningar är antagligen mindre hos njursvikts- och transplantationspatienter än hos normalbefolkningen, och den uppmätta bentätheten korrelerar dåligt med

frakturefrekvensen (21), varför man inte rekommenderar rutinmässiga mätningar (6). För de flesta patienter rekommenderas kalcium- och D-vitaminpreparat för skeletthälsan. Bisfosfonater ska man å andra sidan se upp med pga. risken för adynamisk skelettsjukdom; det finns inte heller övertygande forskningsbevis för dessa läkemedels fraktureförebyggande effekt hos njurtransplantationspatienter (22). Den sekundära hyperparatyreos som ofta förekommer vid njursvikt före en transplantation korrigeras ibland bara långsamt efter transplantationen, och kräver då behandling med t.ex. alfa-kalcidol, parikalcitol eller cinacalcet.

Maligniteter

Långvarig medicinering mot rejektion predisponerar för maligna tumörer, och 10 år efter njurtransplantation har någon malignitet konstaterats hos ca 10–20 procent av patienterna (23, 24). De överlägset vanligaste tumörerna är maligna hudförändringar samt deras förstadier – upp till tiotals sådana kan påträffas hos en del patienter. Den mest förhöjda risken gäller spinocellulärt karcinom i huden; också risken för basaliom är väsentligt ökad medan melanom uppvisar en mindre riskökning. På läkarmottagningen bör man minst en gång om året inspektera huden på hela kroppen och patienterna uppmanas undvika solexponering, använda solskyddskrämer samt granska sin hud regelbundet. Maligna hudförändringar kan ha ett atypiskt utseende hos dessa patienter, så man bör remittera dem för bedömning hos dermatolog på lätta indikationer.

Efter njurtransplantation är risken speciellt stor för tumörer där virusinfektioner har en roll i patogenesen. Den viktigaste sjukdomen i denna grupp är en lymfoproliferativ störning efter transplantation (post-transplant lymphoproliferative disorder, PTL) orsakad av Epstein-Barrvirus, med spektrum som varierar från hyperplasi av lymfknutor till malignt lymfom. Andra är t.ex. gynekologiska och anogenitala cancersjukdomar, tumörer i urinvägarna, Kaposi sarkom samt levertumörer. Å andra sidan är risken för bröst- och tjocktarmscancer, som är vanliga i den övriga befolkningen, bara något förhöjd efter njurtransplantation.

Också om njursvikten har utvecklats med andra mekanismer än polycystisk njursjukdom uppstår ofta förvärvade degenerativa

cystor i de egna njurarna. Det finns en risk att dessa maligniseras. Efter njurtransplantation följer man därför regelbundet de egna, ofta betydligt förminskade njurarna med ultraljud med 1–2 års intervall.

Akutsituationer

Orsaken till akut njursvikt i ett transplanterat måste alltid snabbt utredas. I de flesta fall krävs sjukhusundersökningar. Till de viktigaste undersökningarna hör ultraljud med doppler av transplanteratet för att konstatera eventuellt flödeshinder och kontrollera transplanteratets blodcirkulation, samt vid behov en brådskande njurbiopsi. Förutom akut rejektion kan biopsin avslöja glomerulonefrit antingen som recidiv i transplanteratet eller som en ny sjukdom. I en akutsituation är det bra att på lätta indikationer konsultera nefrolog eller transplantationskirurg.

Avslutning

Trots att resultaten vid njurtransplantation ständigt har förbättrats, försämrar kronisk rejektion transplanteratets funktion under årens lopp, och det finns fortfarande ingen effektiv behandling för tillståndet. En betydande del av njurtransplantationspatienterna lider också av åtminstone lindrig eller medelsvår njursvikt, som bör behandlas minst lika effektivt som före transplantationen. Andra viktiga faktorer som vid sidan av njurfunktionen bör beaktas vid uppföljningen är den kraftigt ökade risken för hjärt-kärlsjukdomar, maligniteter och infektioner, samt att sköta skelettet och kalcium-, fosfor- och D-vitaminmetabolismen.

Ilkka Helanterä
HUCS Nefrologiska kliniken
PB 372
00029 HNS

ilkka.helantera@helsinki.fi

Petri Koskinen
HUCS Nefrologiska kliniken
petri.koskinen@hus.fi

Referenser

1. Wolfe RA, Ashby VB, Milford EL et al. Comparison of mortality in all patients on dialysis, patients on dialysis awaiting transplantation, and recipients of a first cadaveric transplant. *N Engl J Med* 1999;341:1725-30.
2. Cameron JI, Whiteside C, Katz J, Devins GM. Differences in quality of life across renal replacement therapies: a meta-analytic comparison. *Am J Kidney Dis* 2000;35:629-37.
3. Salonen T, Reina T, Oksa H, Sintonen H, Pasternack A. Cost analysis of renal replacement therapies in Finland. *Am J Kidney Dis* 2003;42:1228-38.
4. Salmela KT, Kyllönen LE. Two decades of experience with cyclosporine in renal transplantation in Helsinki. *Transplant Proc* 2004;36(Suppl 2):94-8.
5. Chapman JR, O'Connell PJ, Nankivell BJ. Chronic renal allograft dysfunction. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:3015-26.
6. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Transplant Work Group. KDIGO clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients. *Am J Transplant* 2009;9(Suppl 3):1-155.
7. Gaston RS, Cecka JM, Kasiske BL et al. Evidence for antibody-mediated injury as a major determinant of late kidney allograft failure. *Transplantation* 2010;90(1):68-74.
8. Fishman JA. Infection in solid-organ transplant recipients. *N Engl J Med* 2007;357:2601-14.
9. Helanterä I, Egli A, Koskinen P, Lautenschlager I, Hirsch HH. Viral impact on long-term kidney graft function. *Infect Dis Clin North Am* 2010;24:339-71.
10. Sagedal S, Nordal KP, Hartmann A et al. A prospective study of the natural course of cytomegalovirus infection and disease in renal allograft recipients. *Transplantation* 2000;70:1166-74.
11. Helanterä I, Kyllönen L, Lautenschlager I, Salmela K, Koskinen P. Primary CMV infections are common in kidney transplant recipients after 6 months valganciclovir prophylaxis. *Am J Transplant* 2010;10:2026-32.
12. Kotton CN, Kumar D, Caliendo AM et al. International consensus guidelines on the management of cytomegalovirus in solid organ transplantation. *Transplantation* 2010;89:779-95.
13. Hirsch HH, Brennan DC, Drachenberg CB. Polyomavirus-associated nephropathy in renal transplantation: interdisciplinary analyses and recommendations. *Transplantation* 2005;79:1277-86.
14. Shirali AC, Bia MJ. Management of cardiovascular disease in renal transplant recipients. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008;3:491-504.
15. Opelz G, Dohler B, Collaborative Transplant Study. Improved long-term outcomes after renal transplantation associated with blood pressure control. *Am J Transplant* 2005;5:2725-31.
16. Heinze G, Mitterbauer C, Regele H et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitor or angiotensin II type 1 receptor antagonist therapy is associated with prolonged patient and graft survival after renal transplantation. *J Am Soc Nephrol* 2006;17:889-99.
17. Holdaas H, Fellstrom B, Cole E et al. Long-term cardiac outcomes in renal transplant recipients receiving fluvastatin: the ALERT extension study. *Am J Transplant* 2005;5:2929-36.
18. Buchanan C, Smith L, Corbett J, Nelson E, Shihab F. A retrospective analysis of ezetimibe treatment in renal transplant recipients. *Am J Transplant* 2006;6:770-4.
19. Wilkinson A, Davidson J, Dotta F et al. Guidelines for the treatment and management of new-onset diabetes after transplantation. *Clin Transplant* 2005;19:291-8.
20. Ramsey-Goldman R, Dunn JE, Dunlop DD et al. Increased risk of fracture in patients receiving solid organ transplants. *J Bone Miner Res* 1999;14:456-63.
21. Mitterbauer C, Oberbauer R. Bone disease after kidney transplantation. *Transpl Int* 2008;21:615-24.
22. Palmer SC, Strippoli GF, McGregor DO. Interventions for preventing bone disease in kidney transplant recipients: a systematic review of randomized controlled trials. *Am J Kidney Dis* 2005;45:638-49.
23. Buell JF, Gross TG, Woodle ES. Malignancy after transplantation. *Transplantation* 2005;80(Suppl 2):254-64.
24. Kyllönen L, Salmela K, Pukkala E. Cancer incidence in a kidney-transplanted population. *Transpl Int* 2000;13(Suppl 1):394-8.

Summary

Follow-up of the kidney-transplantation patient

Although the results of kidney transplantation have improved markedly, the long-term survival of renal allografts is still a major challenge. The long-term exposure of their recipients to chronic renal failure and chronic immunosuppression leads to an increased burden of infections, cardiovascular diseases, malignancies, and renal bone disease. The prevention and adequate treatment of these complications have become increasingly important.



Petteri Hovi

Institutet för hälsa och välfärd (THL)
Barnkliniken i Helsingfors

Disputation 17.6.2011
Helsingfors universitet

**Preterm birth and risk factors for
chronic disease – Helsinki Study of
Very Low Birth Weight Adults**
Små prematurer i vuxen ålder
**Risikfaktorer för hjärt- och
kärlsjukdomar**

Man har kunnat påvisa att fosterperioden och barndomen har betydelse för uppkomsten av högt blodtryck, typ 2-diabetes samt hjärt- och kärlsjukdomar. En liten prematur (födelsevikt under 1,5 kg) **börjar sitt liv under speciellt krävande förhållanden**, oftast i intensivvård som kan räcka veckor eller månader. Vården av små prematurer har utvecklats väsentligt under de senaste årtiondena, och den förbättrade vården har resulterat i ett ökande antal vuxna som fötts som små prematurer. Frågan om små prematurers hälsa i vuxen ålder har därför blivit aktuell.

Denna avhandling baserar sig på material från projektet Små prematurers hälsa i vuxen ålder (pikku-k). Det är ett samarbete mellan Institutet för hälsa och välfärd, Barnkliniken i Helsingfors samt Psykologiska institutionen vid Helsingfors universitet. Projektet undersöker hur hälsoparametrar hos unga vuxna påverkas av att de fötts som små prematurer. Studien omfattar 166 små prematurer som vårdats på Barnkliniken i Helsingfors under åren 1978–1985 och en kontrollgrupp bestående av 172 per-

soner födda efter fullgången graviditet. Dessa 18–27-åringar genomgick en sockerbelastningsundersökning, blodtrycksmätning samt en ultraljudsundersökning av vasodilatationsförmåga i brakialartären.

Resultaten av undersökningen visade att individer födda som små prematurer hade signifikant högre glukos- och insulinkoncentrationer i jämförelse med personer som fötts efter fullgången graviditet. Inom denna grupp var även det systoliska blodtrycket 4,8 mmHg högre. Kroppsbyggnad, motionsvanor, familjens sjukdomar eller socioekonomiska skillnader kunde inte förklara dessa fynd. Inga skillnader fanns med avseende på vasodilatation.

Avhandlingen påvisar för första gången sambandet mellan att födas som en liten prematur och blodsockernivån i vuxen ålder. Blodtrycksfynd samt artärfunktionsfynd bekräftar tidigare resultat. Dessa fynd kan tyda på en högre risk för typ 2-diabetes eller hypertension senare i livet, om ingen intervention görs. Små prematurer borde därför uppmuntras till hälsosamma levnadsvanor.



Päivi Toivonen

Institutionen för klinisk medicin
Ögonkliniken, HUCS

Disputation 23.9.2011
Helsingfors universitet

**Makrofagernas roll i uveamelanomens
prognos och tillfrisknande**

Malignt melanom i åderhinna (dvs. uveamelanom = UM) är den vanligaste primära maligna tumören i ögat bland vuxna. Insjuknandet hotar inte bara synförmågan utan även livet. I Finland upptäcks cirka 50 nya fall per år. UM sprider sig lätt och i ett tidigt skede, oftast till levern. Oavsett vårdmetod, dör fortfarande hälften av patienterna.

Sedan 1980-talet har UM primärt behandlats med strålbehandling. Dessförinnan behandlades UM med avlägsnande av ögat, vilket i dag är den primära vårdmetoden endast vid mycket stora tumörer.

Fagocyterande celler, makrofager, har hittats i både kirurgiskt behandlade och strålbehandlade UM. Ett stort antal av dessa celler har upptäckts korrelera med kortare överlevnad och större täthet av blodkärl i tumörvävnaden. Makrofager rengör inte bara sin omgivning utan påverkar också tumörens tillväxt, blodkärlsbildning och tumörcellernas rörelser genom att producera ett fler-

tal tillväxtfaktorer och proteaser, som spjälkar det extracellulära materialet. På det sättet vandrar tumörcellerna lättare och risken för metastaseringen ökar. I framtiden kan cancer och dess metastaser möjligen behandlas bl.a. med mediciner som bl.a. påverkar makrofagernas funktioner.

Syftet med min forskning har varit att belysa hur regression orsakad av strålbehandling påverkar makrofagernas funktion och mängd samt vad som händer med makrofagera när den primära tumören har metastaserat. Även blodkärlsfaktorer undersöktes.

Strålbehandlade och icke-strålbehandlade UM jämfördes med varandra parvis. Strålbehandlingen påverkade inte mängden tumörinfiltrerade makrofager. Strålbehandlade UM hade lägre mikrovaskulär täthet än icke-strålbehandlade tumörer. En hög täthet är associerat med högre risk för metastaser i primärt bortopererade ögon. →

Makrofager och blodkärlsfaktorer i primära UM och deras levermetastaser undersöktes på ett motsvarande sätt. Levermetastaser hade bland annat mindre pigmentering, högre mikrovaskulär täthet och fler dendritiska makrofager än de primära tumörerna. Dessutom förekom en tendens till kortare överlevnad hos patienter vars metastaser hade hög mikrovaskulär täthet. Genom att undersöka provbitar från levermetastaser skulle man eventuellt kunna prognostisera patienterna bättre i framtiden.

Efter strålbehandling framträder mörka fläckar på de främre delarna av ögats yta. I doktorsavhandlingen beskrevs karaktärsdrag av dessa fläckar, och det påvisades för första gången att

de består av makrofager. Ibland har man misstänkt att fläckarna varit UM-vävnad som spridit sig. Vetskapen om deras harmlösa natur kan sålunda förskona patienter från onödig radikaloperation av ögat. Antalet fläckar påverkades av storleken på strålplattan, den isotop som hade använts vid strålbehandlingen samt hur mycket UM krympt.

Ytterligare studerades makrofager-
nas antal histopatologiskt i normala vävnader i strålbehandlade och icke-strålbehandlade UM-ögon. I strålbehandlade ögon fanns det fler makrofager i senhinnan under tumören. Efter strålbehandling verkar makrofagerna vandra till den främre delen av ögat via senhinnan, medan vandrigen i

icke-strålbehandlade ögon snarare sker längs åderhinnan. De kliniskt beskrivna makrofagfläckarna var histopatologiskt fler just i de strålbehandlade ögonen.

Hur aggressivt uveamelanomets metastaser sprider sig, kan påverkas av den immunreaktionen som uppkommer i kroppen utanför ögat. Om vi kunde förstå bättre hur de immunologiskt viktiga makrofagerna fungerar, skulle vi möjligen i framtiden kunna bromsa utvecklingen av metastaser, och på det sättet förbättra prognosen för våra patienter.

Jesper Ekelund, svenskspråkig professor i psykiatri

Jesper Ekelund är född i Mariehamn 1972 och blev student från Ålands lyceum 1991. Han blev medicine licentiat vid Helsingfors universitet 2000, medicine doktor 2002, docent i biologisk psykiatri 2006 och specialist i psykiatri 2010. Han skrev sin doktorsavhandling om schizofrenins genetik under professorerna Leena Paloties och Jouko Lönnqvists handledning. Avhandlingen belönades med både Martti Kaila-priset för bästa psykiatriska avhandling och årets publikation av psykiaterföreningen i Finland.

Åren 2003–2005 var han postdoktoral forskare vid Columbia University i New York där han bedrev studier i positron-emissionstomografi (PET) och andra neurofarmakologiska undersökningar under handledning av professor Marc Laruelle. I sin forskning har Jesper Ekelund fokuserat på de allvarliga psykotiska sjukdomarna, men han har tillämpat många olika metodologier för att forska i dessa sjukdomar: genetik, farmakologi, radiologi, epidemiologi, psykometri, neurofysiologi och kliniska studier. De senaste åren har forskningens tyngdpunkten förskjutits och allt mer kommit att gälla klinisk läkemedels-

forskning. För tillfället är forskningen i depressionsmedicinernas verkningsmekanism och histaminsystemets roll vid schizofreni de två huvudsakliga forskningslinjerna.

Sedan 2008 har Ekelund haft olika lärtjänster vid psykiatriska avdelningen vid kliniska institutionen vid Helsingfors universitet, 2008–2009 som klinisk lärare och sedan 2010 som professor. Vid sidan av det akademiska arbetet har han haft en bitjänst som överläkare vid olika avdelningar med avseende främst på ångest-, depressions- och personlighetsproblem. Han har haft ett flertal sakkunniguppdrag som granskare vid flera vetenskapliga tidskrifter, opponent, inbjuden talare samt som medlem i utbildnings- och forskningskommittéer vid flera sjukvårdsdistrikt och universitet.

Familjen består av hustru och tre söner. På fritiden har han en oförklarlig förkärlek för gamla träkonstruktioner, både hus och båtar. Just nu renoveras både ett stockhus i Esbo från 1914 och en segelbåt från 1924.

Docent, medicine doktor Jesper Ekelund utnämndes till en svenskspråkig professur i psykiatri från den 1 januari



2011 till den 31 december 2015. Tjänsten finansieras av Vasa sjukvårdsdistrikt, och en klinisk bitjänst som överläkare vid Vasa sjukvårdsdistrikt ingår i befattningsbeskrivningen.



Tor Pettersson

16.1.1922–17.10.2011

Tor Pettersson som var född i Helsingfors den 16 januari 1922 avled i Helsingfors den 17 oktober 2011 till följd av en långvarig sjukdom vid knappt 90 års ålder. Efter att ha blivit student vid Nya Svenska Samskolan, Lönkan, 1941 blev Tor en av oss 80 ungdomar som trots krigstjänst som lottor eller med vapen i hand hade lyckats inleda sina studier och absolverat den preliminära s.k. medikofilexamen som krävdes för medicinska studier. Han kunde påbörja sina egentliga medicinska studier i januari 1945 på den första kurs som hölls inom medicinska fakulteten efter kriget.

År 1950 avlade han medicine licentiatexamen och sökte sig därefter till Anatomiska inrättningen vid Helsingfors universitet för fortsatta studier. År 1954 disputerade han för medicine och kirurgi doktorsgraden med en avhandling om mastceller som då befann sig i den medicinska vetenskapens blickpunkt. Dessa celler har en viktig funktion i kroppens immunsystem och doktorsavhandlingen gällde effekten av strålbehandling på cellernas funktioner. Detta ledde till ett flertal fortsatta studier.

Tor fungerade en tid som assistent på Anatomen och var också flera år sekreterare i föreningen *Anatomici Fennici*. Hans håg stod emellertid till invärtes medicin, och efter de erforderliga fyra åren på IV Medicinska kliniken blev

han 1958 specialist i invärtes sjukdomar. Han var en av Minervastiftelsens grundare 1959, bedrev en del forskning där de följande åren och verkade som stiftelsens skattmästare hela 1960-talet. Man kan anta att hans studier av mastcellerna var en god grogrund för hans fortsatta kliniska utbildning när han 1959 kom till Aurora sjukhus – Epidemijukhuset som det kallades vid den tiden – först som assistentläkare och sedan som avdelningsläkare på avdelningen för epidemiska och invärtes sjukdomar.

Finlands Läkarförbund tillerkände honom 1962 specialisträttigheter inom området för epidemiska sjukdomar. Tor kom att engagerade sig aktivt på detta område, man kan säga att han där gjorde en hel del pionjärbete. Vid denna tid hade utlandsresor, när det gällde både turism och internationella uppdrag, ökat betydligt och därmed även förekomsten av ovanliga delvis epidemiska sjukdomar. Någon sakkunskap om exotiska sjukdomar fanns inte på den tiden att tillgå, varför Tor skaffade sig specialutbildning utomlands och avlade 1964 examen DTM & H vid London School of Hygiene and Tropical Medicine som den förste från Finland. År 1966 var Tor med om att grunda Föreningen för Infektionssjukdomsforskning, som blev viktig för honom. Han var föreningens sekreterare 1966–1972 och dess ordförande till 1975.

Efter en fyraårsperiod som biträdande överläkare vid IV Medicinska kliniken återvände Tor till Aurora sjukhus som specialistläkare 1971, och från 1976 verkade han sedan fram till sin pensionering 1985 som överläkare på sjukhuset. Under denna tid kom hans specialkunskaper väl till pass, och man grundade en specialpoliklinik för tropiska sjukdomar. Han gjorde en del viktiga kliniska observationer och studier om infektionssjukdomarna och för oss finländare nya tropiska sjukdomar samt deras behandling. Det kan även nämnas att han var med om att 1983 meddela de första fallen av aids i Finland. Åren 1970–1984 var han permanent sakkunnig vid Medicinalstyrelsen i fråga om epidemiska och tropiska sjukdomar och innehade

en docentur vid Helsingfors universitet 1969–1995 på sitt fackområde.

Tor hade aktiva kontakter med utländska, särskilt de skandinaviska vetenskapliga föreningarna. Han var ordförande för Nordisk Förening för Parasitologi 1977–1981 samt medlem av det internationella Council of Institutes for Tropical Medicine från 1983. Han var också engagerad i David Livingstone Sällskapet i Finland som representerar vårt land i det internationella samfundet. Dess ändamål är att öka kännedomen om globala hälsoproblem. Tor var föreningens ordförande 1982–1986.

Ett par år verkade Tor som sekreterare i Finska Läkaresällskapet och var dess ordförande 1974. Ett annat viktigt förtroendeuppdrag var ledamotskapet i direktionen för Samfundet Folkhälsans Barnavårdsinstitut från 1972 och ordförandeskap 1982–1984. Han var också ordförande för Mjölkdroppen 1983–1994. På grund av sina förtjänster förlänades han professors namn och värdighet. Han blev även kallad till hedersledamot av Föreningen för Infektionssjukdomsforskning och fick av Samfundet Folkhälsan förtjänstmedaljen i guld.

Tor var aktivt med i det internationella samfundet och kom därför att tillsammans med sin hustru Gunnel göra talrika resor till främmande länder. Bägge uppskattade dessa resor mycket och gjorde även därutöver en del turistsesor. Tor hade schackspel och fotografering som särintressen, men framför allt intresserade han sig för skärgårdsliv. Både han och Gunnel var särskilt fästa vid sitt sommarställe på Sådö i Ingå skärgård där de trivdes med ansandet av skog och annan vegetation. Talrika är de angenäma minnen hans skänkt sina vänner från båtutfärderna till Sådö där vi alltid blivit hjärtligt mottagna. Under de sista åren när Tor var rullstolsbunden var vistelsen där en viktig vederkvickande period. Hans bortgång sörjs främst av hustrun Gunnel jämte de bägge sönerna med familjer, men även av det fåtal vänner som ännu är i livet.

Bror-Axel Lamberg



Ralf Pettersson

23.5.1945–3.11.2011

Vi som hade glädjen att känna Ralf Pettersson kan vittna om att han var en trogen vän. Han kunde umgås med alla slags människor och få dem att känna sig uppskattade. Ralf bröts långsamt ner av cancer och de krävande behandlingarna och dog efter tålmodigt buret lidande på Stockholms sjukhem den 3 november 2011.

Ralf Pettersson föddes i Helsingfors den 23 maj 1945, blev student från Munksnäs svenska samskola 1964, medicine licentiat 1971, medicine och kirurgie doktor 1974 och docent i virologi vid Helsingfors universitet 1978.

Vi blev goda vänner under studietiden och kontakten upprätthölls aktivt genom åren. Redan från början kunde man se Ralfs förmåga att analysera kvistiga problem och hans vilja att lösa dem. Han var en begåvad forskare och en skicklig organisatör. Ralf innehade många poster inom medicinarklubben Thorax och var styrelsemedlem i FLS 1973–1975. Som finlandssvensk blev han upptagen i kretsen kring Lääketieteen Kandidaattiseura (LKS) – ovanligt på 1960-talet – och var den första svenskspråkiga redaktören i

tidningen i Duodecim. Han var en tidig brobyggare mellan finskan och svenskan och fick viktiga uppdrag i båda organisationerna.

Sin bana som vetenskapsman inledde Ralf hos Nils Oker-Blom på virologen i Helsingfors. Avhandlingen handlade om Uukuniemi virus, som visade sig vara en helt ny konstruktionstyp. Det är ett fästingburet virus, närbesläktat med virus som orsakar bland annat hjärninflammation (Kumlingesjukan) och njurinflammation (Puumalasjukan). Sedan bar det iväg till Massachusetts Institute of Technology (MIT) i Boston, där Ralf med familj vistades i två år fram till 1978. Chef och mentor var David Baltimore, som just vid den tiden fick nobelpriset i medicin. Ralf tjänade sina sporrar, och hela världens forskningsfält och kontaktnät låg tillgängliga.

Efter hemkomsten grundade Ralf tillsammans med Leevi Kääriäinen Helsingfors universitets Genteknologiska institut, som senare utvecklades till det Biotekniska institutet. Tack vare sitt kunnande om cellens biologi på molekylär nivå och sina insikter i den då

rätt jungfruliga genteknologin erbjöds han en professur i både Stockholm och Uppsala.

Efter några år som forskare vid Finlands Akademi erbjöds han 1998 chefskapet för det nya, privat finansierade Ludwiginstitutet för cancerforskning vid Karolinska Institutet i Stockholm. Kort efter utnämningen blev han adjungerad professor i molekylärbiologi vid KI. Här utförde han den mest uppmärksamade delen av sin livsgärning, utan att någonsin förlora kontakten med finländsk forskning. Han var bland annat aktiv i Medicinska nämnden för Sigrid Jusélius Stiftelse från 1990 och dess ordförande 2000–2008.

Redan 1990 blev Ralf medlem av priskommittén för nobelpriset i fysiologi eller medicin och 1998 dess ordförande. Två gånger delade han ut nobelpriset i medicin i Stockholms konserthus på, som TV-reportern sade, klingande vackert svenska. Vid det här laget brukade vi, hans vänner, säga att det där inte var så illa gjort av en "Pede" från Muncca.

Ralf fick följande pris: J.W. Runebergs pris, FLS (2001), Sverige-Finlands Kulturpris (2006), Suomen Kulttuurirahastos pris och blev förlänad FVR R1 (1997). Han blev vald till hedersdoktor vid universitetet i Moskva (1999) och Uleåborgs universitet (2002).

Tack vare sitt encyklopediska kunnande och sin kännedom om forskningen i de viktigaste internationella forskningsgrupperna på sitt område blev Ralf vald till ordförande för många framstående vetenskapliga samfund och deras vetenskapliga råd, bl.a. Deutsche Krebsforschungszentrum 2003–2006, Spanish National Cancer Center (2003–2008) och Finlands Genomcenter (2000–2003). Ralf var grundande medlem av European Life Scientists Organization (1998–2005). Han var även ordförande för kommittéer som utvärderade den medicinska forskningen i vårt land, bl.a. medicinska fakulteten vid Helsingfors universitet (1999), Finlands Akademis spetsenhet, Biocentret i Uleåborg (1996–1999) och A.I. Virtanen-institutet i Kuopio (2003). Han organiserade internationella kongresser och symposier, och var sakkunnig i många internationella

vetenskapliga journalers redaktionsråd. Ralf skrev ca 200 vetenskapliga artiklar, han ledde 15 avhandlingar och var opponent vid 16 tillfällen, varav 10 gånger i Finland. Han var ordförande eller medlem av kommittéer som utsåg 12 professorer i cancersjukdomar och molekylärbiologi i Sverige och Finland, samt dessutom 6 professorer i England, Frankrike, USA och Kanada.

Man kan fråga sig hur det är möjligt att hinna och orka med allt detta, att ständigt röra sig i de tuffaste av akademiska kretsar. Ralf klarade det med sin ärlighet, sin positiva inställning till livet och med sin inbjudande personlighet. Han blev högaktad av det internationella vetenskapliga samfundet, en *primus inter pares*.

Ralf Pettersson hade också en påfallande social begåvning, en förmåga till empati, till att sätta sig in i andra människors upplevelser. Han hade ett drag, som i dagens hektiska, jagade värld är unikt: han gav sig alltid tid och visade ett genuint intresse för sina medmänniskor och deras små bekymmer hur avlägsna från hans egen värld de än tedde sig.

Ralf var en skicklig pianist. Redan då vi inledde våra medicinska studier var han elev hos Timo Mikkilä. Därför var det självklart att han skulle vara pianist vid Medicinarklubben Thorax årliga produktion av spex. Pianot skänkte honom också stor glädje och tröst under den långa sjukdomstiden. Sommarstället på Kumlinge var en viktig tillflyktsort där

Ralf och Erna kunde koppla av med den växande familjen.

På ett beundransvärt sätt gav Erna Ralf stöd och uppmuntran under den långa sjukdomstiden. Så sent som hösten 2010 tillbringade de en lång och givande tid tillsammans i södra Frankrike. Sedan kom bakslagen, tillståndet försämrades och vi förlorade stilla kontakten med vår nära vän. Han lämnar efter sig ett stort tomrum men också en härlig mängd av fantastiska gemensamma minnen.

**Henrik Riska, Rolf W. Ahlberg,
Carl Gustaf Nilsson, Henrik
Nordman, Herman von Numers
och Krister Höckerstedt**