

Finska Läkaresällskapets Handlingar

Årgång 174 Nr 2, 2014

Tema: Organtransplantationer

Specialredaktör: Krister Höckerstedt



Christer Holmberg: Ledare	2
Björn Eklund och Marko Lempinen: Njurtransplantationer i Finland – sett i ett femtioårigt perspektiv.....	4
Marko Lempinen och Agneta Ekstrand: Kombinerad pankreas- och njurtransplantation – ett attraktivt alternativ vid typ 1-diabetes och njursvikt.....	10
Aarno Nordin och Helena Isoniemi: Indikationerna för levertransplantation har förändrats	16
Fredrik Åberg: Långtidsuppföljning av levertransplanterade patienter.....	22
Janne J. Jokinen och Karl Lemström: Hjärttransplantationer	28
Pekka Hämmäinen: Vem bör evalueras för lungtransplantation?	34
Mikko Pakarinen och Heikki Mäkisalo: Tarmtransplantation och korttarmsyndrom	40
Christer Holmberg och Hannu Jalanko: Transplantationer hos barn	46
Helena Isoniemi: Organdonation i ljuset av dagens lagstiftning.....	54
Mardy Lindqvist: Intervju med Krister Höckerstedt	58
Nya professorer.....	62
Disputationer	64
Marianne Saanila: Språksamt.....	68
Hindrik Strandberg: Den folkliga åderlåtningsmannen i vårt land – en kvarleva från en över tusenårig historia	69
In memoriam: Bror-Axel Lamberg, Gisela Gästrin, Filip Pettersson och Herman Adlercreutz.....	78

Redaktion

Huvudredaktör

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

Redaktörer

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

Språkgranskare

Margareta Gustafsson
Tfn 040 5848634

Finska Läkaresällskapet

Kanslist

Gerd Haglund
PB 82, 00251 Helsingfors
Tfn 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 0015-2501 (tryckt)
ISSN 2242-4318 (webbsida)
Utgives av Finska Läkaresällskapet
Oy Nord Print Ab, Helsingfors 2014

Organtransplantationer

Efter det att Joseph E. Murray 1954 utförde den första njurtransplantation har många organtransplantationer blivit rutin. Njur-, lever- och hjärttransplantationer är numera etablerade behandlingsformer. De har räddat tusentals människor och gett dem ett normalt liv. I det här numret av Handlingarna beskriver vi nuläget för njur-, lever-, pankreas-, hjärt-, lung- och tarmtransplantationer och situationen i Finland.

Björn Eklund och Marko Lempinen ger en detaljerad exposé över hur njurtransplantationerna började i Finland och berör immunsuppressiv behandling och dess avigsidor. De lyfter fram två stora problem: diabetesnephropati, som är den viktigaste orsaken till dialys- och njurtransplantation, samt bristen på donatorer och medelåldern hos donatorerna, som stigit från 33 år 1974 till 52 år 2013. I Finland har man främst använt sig av avlidna donatorer (CAD) i motsats till de flesta andra länder. Långtidsresultaten är dock bättre med levande donatorer (LRD) och donatorernas fortsatta livskvalitet motsvarar kontrollbefolkningens (1). Internationella studier visar att personer med högre utbildning är mer benägna att donera en njure, medan personer ur de lägre socialklasserna oftare insjuknar i sjukdomar som kräver organdonation. Handel med organ stävjas genom internationella fördrag och The Transplantation Society och The Declaration of Istanbul Custodian Group har närmat sig Kinas ledning för att förhindra att fångar används som donatorer, vilket fortfarande förekommer (2). Man har även föreslagit att äldre recipienter ska få en ny njure av en äldre donator för att öka antalet njurar med bibehållen kvalitet.

Marko Lempinen och Agneta Ekstrand behandlar kombinerad pankreas- och njurtransplantation och redovisar sina resultat. Interna-



Joseph E. Murray,
Nobelpriset i medicin 1990.

tionellt uppnår man i dag lika god blodsockerkontroll och minskning av diabetesvaskulopati fem år efter transplantationen både med pankreastransplantation och med ö-cellstransplantation. Behandlingsformerna har delvis olika indikationer men prospektiva randomiserade studier saknas (3).

Resultaten av levertransplantationer har stadigt förbättrats och redovisas av Nordin och Isoniemi samt i intervjun med Krister Höckerstedt, som sammanställt numret och är en av föregångarna i Finland. Fredrik Åberg redogör för medicineringens biverkningar. Trots att den nuvarande immunsuppressiva medicineringen har minskat de akuta rejektionerna och medfört lysande korttidsresultat efter organtransplantation, har förlusten av organ 5–10 år efter transplantation de senaste 20 åren bara minskat från 4,7 till 4,3 procent efter levertransplantation och från 6,4 till 5,1 procent efter hjärttransplantation. Vi kan således förhindra tidiga rejektioner men inte uppnå tolerans. Därför försöker forskarna utveckla nya terapiformer, t.ex. ko-inhibitor antagonister (CTLA4, PD-1 och andra, 4). Ett annat problem med den nuvarande starkare

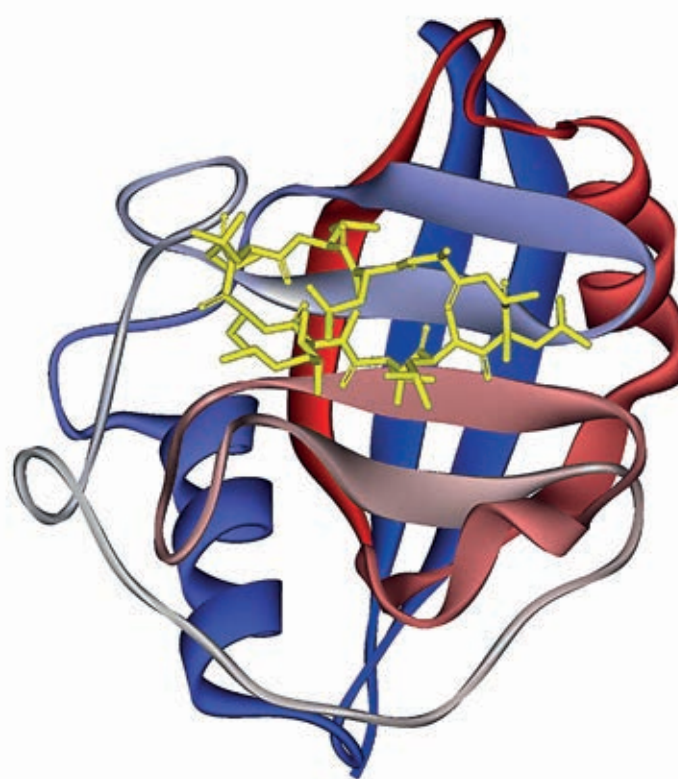
immunsuppressiva behandlingen är, som Åberg påpekar, den fördubblade cancerrisken, speciellt för hudcancer och virusbetingad PTLD.

Korttidsresultaten av hjärt- och lungtransplantationer har hela tiden förbättrats, visar Jokinen och Lemström respektive Hämmäinen. Patienterna kan i många år leva ett normalt liv men många drabbas senare av ett slags kronisk rejektion.

Pakarinen och Mäkisalo redogör för de dramatiskt förbättrade resultaten av medfödda eller förvärvade tarmstörningar och visar att tarmtransplantationerna i dag sakta börjar uppvisa resultat jämförbara med dem vid andra organtransplantationer.

Sammanfattningsvis kan man säga att utvecklingen av den kirurgiska tekniken, behandlingen av patienterna före transplantation och bättre immunsuppression när ciklosporinet kom med i arsenalen har medfört ett nytt liv för många vuxna och barnpatienter. Resultaten i Finland är synnerligen goda i internationell jämförelse och centraliseringen av vården har bidragit till det. Problem återstår; främst bristen på donatorer och biverkningarna av medicineringen.

Christer Holmberg



Cyclophilin A- cyclosporine complex.

Referenser

1. Bailey P, Tomson C, Risdale S, Ben-Schlomo Y. From potential donor to actual donation: does socioeconomic position affect living kidney donation? A systematic review of the evidence. *Transplantation* 2014;98:918–926.
2. Delmonico F, Chapman J, Fung J, Danovich G, Levin A, Capron A, Busuttil R, O'Connell P. Open letter to Xi Jinping, president of the People's Republic of China: China's fight against corruption in organ transplantation. *Transplantation* 2014;97:795–796.
3. Niclauss N, Morel P, Berney T. Has the gap between pancreas and islet transplantation closed? *Transplantation* 2014;98:593–599.
4. Murakami N, Riella LV. Co-inhibitory pathways and their importance in immune regulation. *Transplantation* 2014;98:3–14.

Njurtransplantationer i Finland – sett i ett femtioårigt perspektiv

BJÖRN EKLUND OCH MARKO LEMPINEN

Den första lyckade behandlingen av kronisk njursvikt med transplantation av njure mellan två människor utfördes av kirurgen J Murray i Boston, USA, 1954. Transplantationen gjordes mellan två enägstvillingar, och därför behövdes ingen immunsuppressiv behandling. Murray belönades med Nobelpriset 1990.

Hemodialysbehandling av patienter med akut njursvikt påbörjades i Finland 1961 på njuravdelningen vid HUCS IV medicinska klinik. Avdelningen var då inhyrd på Maria sjukhus, och behandlingen av den första patienten med kronisk njursvikt inleddes 1964. Därför var det naturligt att IV medicinska kliniken njuravdelning under ledning av Börje Kuhlback också tjänade som bas när man började transplantera njurar i Finland. Banbrytare på detta område var Björn Lindström som förkovrat sig i kärkirurgi på University of Illinois, Chicago. Den första njurtransplantation i Finland utfördes under Lindströms ledning på Maria sjukhus den 18 december 1964 (Bild 1). Patienten var en ung brandsoldat vars mor erbjudit sig som donator. Bestämning av blodgrupp var den enda form av vävnadstypning som förekom. Patienten fick en svår avstöttningsreaktion efter några dagar och avled sjutton dagar senare. Vid obduktionen fann man en avstött njure och som omedelbar dödsorsak en septisk myokardit utgående från den perkutana Scribnershunten. Samma år hade även transplantationsverksamheten i Sverige och Danmark inletts. I Norge hade man redan gjort den första njurtransplantationen 1956 och ytterligare fyra åren 1960–1962, alla med nedslående resultat.

SKRIBENTERNA

Björn Eklund är docent i kirurgi och specialläkare i kirurgi och urologi. Han har arbetat som avdelningsläkare vid HUCS, Kliniken för transplantations- och leverkirurgi.

Marko Lempinen är docent i gastroenterologisk kirurgi. Han arbetar som tf avdelningsöverläkare vid HUCS, Kliniken för transplantations- och leverkirurgi och ansvarar för njur- och pankreastransplantationsverksamheten.

Njurtransplantationer i Finland

Den första njurtransplantation i Finland gjordes 1966. Denna gång med fadern som donator och patienten levde 21 år. De fyra första transplantationerna utfördes på Maria sjukhus och verksamheten flyttade med Lindström till Kirurgiska sjukhuset 1967. Transplantation nummer fem gjordes samma år på en 11-årig flicka med modern som donator och patienten levde i 41 år. Den första registrerade transplantationen med njure från en avliden donator utfördes i januari 1968. Den unge mannen levde i 19 år.

Då HUCS IV medicinska klinik flyttade från Maria sjukhus till Unionsgatan 38 i oktober 1966 upprättades en särskild dialysavdelning i anslutning till njuravdelningen. Där gjordes förberedelserna inför transplantationerna, och avdelningen skötte också uppföljningen. Operationerna utfördes på Kirurgiska sjukhuset. Då verksamhetens volym tilltog under senare hälften av 1970-talet med oförändrade personalresurser tjänjdes vardera kliniken prestationsförmåga. Situationen blev ohållbar då operationerna utfördes av ett flertal kirurger och den enskilde kirurgen inte hade ett tillräckligt antal operationer för att uppnå behövlig färdighet. En ytterligare nackdel var att IV medicinska kliniken och Kirurgiska sjukhuset var belägna långt ifrån varandra. Transporten från Kaserngatan 12 till Unionsgatan 38 längs de kullerstensbelagda gatorna kunde vara en påfrestande upplevelse för de nyopererade patienterna. En liten avdelning med tio bäddar, avdelning 5, på Kirurgen utrustades för behandling av transplantationspatienter 1979. Samma år presenterade den s.k. Vasama-arbetsgruppen ett förslag till organisation av transplantationsverksamheten av njurar i Finland. Gruppens förslag förverkligades och två år senare, 1981, kunde en nyrenoverad avdelning, avdelning 9

på Kirurgiska sjukhuset, med 18 bäddar, stå till de transplanterade patienternas förfogande. Året därpå inrättades transplantationsexpeditionen med fyra anställda transplantationskoordinatorer med specialsjukskötarutbildning och en kanslist med uppgift att hantera logistiken kring verksamheten och att handha väntelistan före transplantationen och uppföljningsregistret. Den här organisationsmodellen har visat sig vara välfungerande och är så gott som oförändrad fortfarande trettio år senare. Fysiskt flyttade expeditionen till Mejlansområdet 2011 och året därpå följde njurtransplantationsavdelningen efter från Kirurgiska sjukhuset till provisoriska utrymmen i öronklinikens byggnad i Mejlansområdet.

Orsaker till kronisk njursvikt

Njurtransplantation eller kronisk dialys är de enda tillgängliga behandlingsformerna vid kronisk irreversibel njursvikt, dvs. terminal uremi. Incidensen av terminal uremi har uppskattats till 100 nya fall per 1 miljon invånare. Av dessa kan en transplantation komma i fråga i ca 40 procent av fallen. Patientens bakomliggande sjukdom är av stor betydelse för utredning och bedömning av den operativa risken inför transplantation. Man kan inte ange någon bestämd åldersgräns, men kontraindicerande komorbiditeter, allmän ålderssvaghet, svår kardiovaskulär sjukdom, cancer och obehandlade infektionshärdar ökar med stigande ålder och är kontraindikationer för transplantation.

Under den första tioårsperioden sattes enbart patienter med primär njursjukdom, dvs. glomerulonefrit, tubulointerstiell nefrit och cystinuresjukdom, på väntelistan för transplantation och åldersfördelningen var 9–60 år.

Den första patienten med diabetesnefropati transplanterades 1974 och därefter erbjöds även patienter med andra systemsjukdomar, t.ex. amyloidos, LED och vaskuliter transplantation. Idag är diabetesnefropati den vanligaste orsaken till dialysbehandling och transplantation av njure.

Transplantation av njure på barn under skolåldern påbörjades 1986 på HUCS barnklinik. Införandet av kontinuerlig peritonealdialys (CAPD) möjliggjorde behandling av spädbarn med kongenital nefros av finsk typ, nefrinbristsjukdom, tills de uppnådde en vikt kring tio kilo, som anses vara en förutsättning för transplantation av en vuxen njure till ett litet barn. De vanligaste orsakerna till uremi hos barn är obstruktiv uropati, familjär nefronoftis och olika former av njurdysplasi och



Bild 1. Prof. Börje Kuhlback, prof. Björn Lindström, avd. sköt. Ritva Roiha och anestesiläk. Risto Collan vid patienten som fått den 1000 transplanterade njuren i Finland år 1980. De var alla med om den första njurtransplantationen 16 år tidigare.

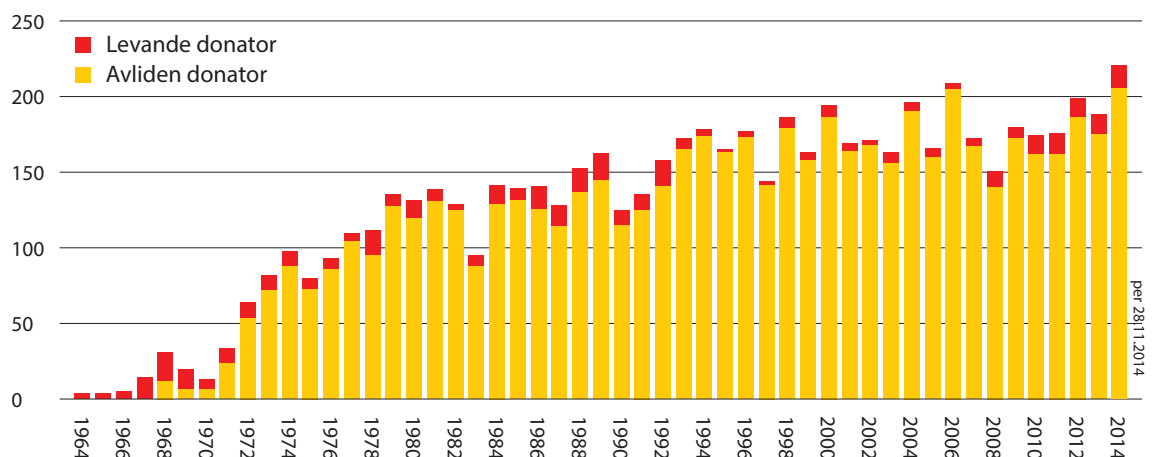
hypoplasi. Behovet av njurtransplantat till barn uppskattas vara 10–15 per år.

Donatorer

De första njurtransplantationerna gjordes med transplantat från levande nära besläktade donatorer, men efter det att Finland som första land i världen godkände hjärndödsbegreppet 1971, Medicinalstyrelsens cirkulär nr 1508, kunde man utöka antalet användbara organ genom att tillvarata organ från avlidna. I början av 1970-talet konstaterades hjärndöd oftast som en följd av trafikolyckor, men med hastighetsbegränsningar, säkerhetsbälten och hjälm tvång för motorcyklister minskade trafikolyckorna med dödlig utgång och de som idag lider hjärndöden har som oftast en massiv hjärnblödning som dödsorsak. De senaste fyrtio åren har donatorernas medelålder stigit från 33 (1974) till 52 år (2013). I Finland gäller sedan 2001 en lag om användning av mänskliga organ, vävnader och celler för medicinska ändamål (101/2001). En ändring av den s.k. transplantationslagen trädde i kraft 2010. Där är det föreskrivet att organ fås tas från en avliden människa om det inte finns uppgifter om eller skäl att anta att den avlidne under sin livstid hade motsatt sig ett sådant ingrepp. Härmed ersattes den tidigare principen att ingreppet bör basera sig på ett skriftligt och på information baserat samtycke.

Lagförändringen har underlättat de anhörigas situation i det avseende att de inte behöver ta ställning till en donation i den ytterst svåra situationen när en nära anhörig oväntat avlidit. De anhöriga informeras alltid om tagandet av organ och blir upplysta om hur en donation kan hjälpa andra nödställda.

Den operativa tekniken vid transplantation av njure har inte nämnvärt förändrats sedan



Figur 1. Antalet njurtransplantationer årligen.

det första ingreppet. Njurtransplantatet placeras retroperitonealt i höger eller vänster fossa iliaca. Venanastomosen utförs ända-till-sida mot v. iliaca externa. Artäranastomosen utförs ända-till-sida mot a. iliaca externa då man vid transplantation med njure från en avliden donator har tillgång till en njurartär med ett aortasegment, en s.k. kuff. Hos njure från levande donator saknas detta segment och anastomosen sys oftast ända-till-ända mot a. ilica interna. Uretären förs in snett genom urinblåsans muskelskikt och den i ändan kluvna uretären sys intravesikalt. Endast suturmaterialet har ändrats. Silket i kärlanastomoserna har ersatts med monofilament polypropylen (Prolene[®]) och catgut och kromcatgut vid rekonstruktion av urinvägarna med det mindre irriterande suturmaterialet pydydioanone (PDS[®]). Därtill har man frångått inläggning av uretärkateter och anläggning av sårdrän. Tiden för den inläggande avlastande blåskatetern (KAD) har minskat från tio till fyra dygn.

Vid en organtransplantation möter mottagarens immunsystem ett otal främmande molekyler och detta kan leda till avstötning. HLA-molekylerna (human leukocyte antigen) intar en central roll i detta sammanhang. När man i början av verksamheten enbart hade tillgång till ABO-blodgruppsbestämning, använder man idag vid val av donatormottagare 11 HLA-A, 28 HLA-B och 13 HLA-DR huvudgrupperade antigener. Det finns transplantationscentra som ifrågasätter värdet av HLA-match/kompatibilitet vid transplantation med transplantat från en avliden donator eftersom HLA-systemets extrema polymorfism resulterar i en ytterst låg sannolikhet att hitta en fullständig förenlighet i vävnadstypen. I praktiken är alla organ från avlidna HLA-oförenliga också om de är kompatibla.

Redan år 1969 grundades en nordisk expertkommitté med representanter från Danmark,

Finland, Norge och Sverige av ländernas medicinaldirektörer med målsättningen att upprätthålla en gemensam väntelista för nordiska patienter, att upprusta vävnadstypslaboratorierna och att säkra nordiskt samarbete. Föreningen Scandiatransplant bildades 1993 som ett icke tidigare sett exempel på ett välfungerande och ekonomiskt förpliktande samarbete inom sjukvårdsektorn i de nordiska länderna. Föreningens syfte är att utväxla mänskliga organ för transplantation, upprätthålla en väntelista, handha ett databasregister över transplantationsaktivitet och donatortillgång och att övervaka hur de gemensamt fastslagna utbyteskriterierna efterlevs. På årsbasis utbytes ungefär tolv njurar mellan Finland och det övriga Norden, främst till högt immuniserade patienter och barnpatienter. Idag hör alla tolv transplantationscentra i Norden till föreningen Scandiatransplant.

Immunosuppressiv behandling

Efterhand som transplantationsverksamheten vuxit har intresset för kemisk immunsuppression ökat. Urvalet av immundämpande läkemedel var under 1960-talet begränsat till azatioprin och steroider, men under senare delen av samma årtionde tillkom polyklonala antilymfocyter och antitymocytglobuliner (ALS, ATG) och det monoklonala immunoglobulinet OKT3. Ett verkligt genombrott skedde i slutet av 1970-talet med introduktionen av ciklosporin-A (CyA). När man efter initiala svårigheter lärde sig att dosera ciklosporinet och använda farmakologisk monitorering med dalvärden förbättrades transplantationsresultaten drastiskt. Ciklosporin har alltför stor användning som en potent immundämpare, oftast i kombination med steroider och mykofenolatmofetil (MMF).

MMF togs i kliniskt bruk i början på 1990-talet och molekylen har visat sig ha god profy-

laktisk förmåga att hindra akut avstötning och obetydlig toxicitet. MMF har i stort sett ersatt azatioprin.

Takrolimus tillkom också på 1990-talet som ett alternativ till ciklosporin A och substansen är något effektivare som immundämpare. Dess toxicitetsprofil är snarlik den hos CyA: omfattande njurtoxicitet, neurotoxicitet, störningar i glukosmetabolismen och hypertension. Däremot har inte hirsutism och gingivahyperplasi beskrivits vid användning av takrolimus.

De biologiska molekylerna ALS, ATG och OKT3 är mycket potenta men de har endast en kortvarig effekt. De används som induktionsterapi vid transplantation av patienter med ökad immunologisk risk, t.ex. vid retransplantation, och/eller med förekomst av panelreaktiva antikroppar. Därtill används de vid behandling av steroidresistenta avstötningar med ett uttalat vaskulärt inflammatoriskt inslag.

En nyare möjlighet till initial behandling finns i form av monoklonala antikroppar, basliximab, som riktar sig mot interleukin-2-receptorn. Riskerna med att ge flera läkemedel samtidigt är att en alltför kraftig immunsuppression uppnås och att risken för opportunistiska infektioner ökar. Immunsuppressionen trappas ned med tiden efter transplantationen samtidigt som behovet av hämning av immunsystemet minskar.

Trots att målet är hämning på individuell nivå är detta ännu inte praktiskt möjligt eftersom det inte finns pålitliga metoder i kliniskt bruk, där det individuella djupet av immunsuppression kan mätas. Den individuella doseringen styrs av dalvärden och av de till immunsuppressionen förknippade flertaliga biverkningarna, t.ex. nefrotoxicitet, hypertension, hyperlipidemi, diabetes, osteoporos, anemi, leukopeni och trombocytopeni. Även kramper, depression, psykos, diarré, gingivahyperplasi och hirsutism kan kräva en justering av immunsuppressionen.

Infektionsrisk

Infektion hos en immunsupprimerad patient kan vara livshotande, och risken ökar i anslutning till behandling av akuta avstötningsepisoder. Med antibiotikaproylax, noggrann operationsteknik och låg incidens av hematom, urinläckage och lymfocele kan frekvensen av sårinfektioner i det omedelbara postoperativa förloppet hållas på samma nivå som vid elektiva operationer.

Risken för opportunistiska infektioner är störst en till sex månader efter transplantationen. *Pneumocystis*, *Legionella*, *Nocardia*, *Mycobakterier* samt *Candida* och *Aspergillus*

kan förorsaka inflammation i lungorna. *Listeria*-infektion kan manifestera sig som meningoencefalit.

Virusinfektioner förorsakar en icke obetydlig morbiditet bland njurtransplanterade. Herpesgruppens virus (CMV, EBV, VSV, HSV och HHV-8) utgör fortfarande väsentliga problem trots tillgången till antiviral medicinering, t.ex. acyclovir och gancyclovir.

Pneumocystis jiroveci kan förorsaka svår pneumoni med hög mortalitet, men efter införandet av systematisk profylax med trimetoprim-sulfa för tre decennier sedan har incidensen varit ytterst låg.

Cytomegalovirusinfektion (CMV) är en av de mest frekventa komplikationerna efter njurtransplantation. Infektionen kan vara primär, när latent infekterade celler överförs med det transplanterade organet från en seropositiv givare till en seronegativ mottagare eller en reaktivering av CMV hos på förhand seropositiva patienter. CMV anses också öka risken för immunaktivering och avstötningsepisoder med negativ inverkan på njurfunktionen. CMV-infektionen kan även omfatta andra organ och manifestera sig som pneumonit, retinit, hepatit, cystit, gastroenterit, kolit eller encefalit.

Epstein-Barr-virusinfektion ökar risken för induktion av lymfoproliferativa sjukdomar.

HHV-8-infektion kan leda till Kaposi sarkom. Toxoplasmosis och leishmaniasis är protozoiska infektioner som har påträffats hos oss i enstaka fall.

Influensa drabbar njurtransplanterade på samma sätt med regelbundna intervaller som normalbefolkningen men med svårare symtom och ökad morbiditet och mortalitet. Ett exempel på detta är att tre icke-vaccinerade njurtransplanterade patienter avled i en svininfluensandemi på HUCS våren 2014.

Övriga problem

Blödande magsår och ulkusperforation var vanligt förekommande bland de 500 första njurtransplanterade och ledde till hög mortalitet, 50 resp. 100 procent. H₂-blockerare och protonpumpshämmare har resulterat i att dessa komplikationer inte längre utgör något problem.

Efter kardiovaskulär sjukdom är tumörsjukdom den viktigaste komplikationen på sikt efter en njurtransplantation. Hudcancer, skivepitelcancer, basaliom och malignt melanom är den vanligaste maligniteten hos transplanterade. Risken ökar med utsättning för solljus och med tiden efter transplantation. Transplanterade

patienter har även en signifikant förhöjd risk för cancer i anogenitalområdet, vulva och anus. Onkogen virus såsom humant papillomvirus och anogenitala vårtor är tillsammans med immunsuppression bidragande orsaker till den höga incidensen.

Kronisk graftdysfunktion är den övergripande benämningen för en långsamt försämrad funktion i transplantatet. De första åren efter en lyckad njurtransplantation har de flesta patienterna god och stabil funktion i sitt transplantat mätt med kreatininvärdet. Sedan noteras ofta långsamt stigande kreatininvärden samt motsvarande sänkning i glomerulusfiltrationen (GFR). Den vanligaste orsaken är kronisk transplantatnefropati, en diagnos som görs utifrån fyndet i en biopsi från transplantatet. Andra, om än ovanligare orsaker, är avflödes hinder, njurarärterstenos och virusinducerad nefrit.

Recidiv av den bakomliggande sjukdomen kan vara en orsak till kronisk försämring av transplantatfunktionen. Den histologiska bilden i biopsin från transplantatet är då oftast specifik. Diabetesnefropati, vissa former av glomerulonefrit såsom fokal segmentell glomeruloskleros (FSGS), membranproliferativ glomerulonefrit och IgA nefrit är de bakomliggande sjukdomar som oftast ger upphov till recidiv.

Bland systemsjukdomarna har Henoch-Schönleins purpura, hemolytiskt uremiskt syndrom (HUS) och amyloidos en tendens att återkomma i transplantatet.

Resultat

Resultaten av njurtransplantationsverksamheten kan mätas med olika parametrar, främst livskvalitet, transplantatöverlevnad (GS) och patientöverlevnad (PS). I bästa fall leder en lyckad njurtransplantation till en nära nog fullständig fysisk, psykisk och socioekonomisk rehabilitering. Den historiska utvecklingen visar att resultaten under varje tioårsperiod förbättrats. Exempelvis var GS vid 1 år 40 procent och PS 50 procent 1973, när siffran var 94 resp. 97 procent 2012. Tjugo år efter transplantationen fungerar 50 procent av transplantaten. En

bidragande orsak till de stora förbättringarna i resultaten bör tillskrivas framstegen i avbildningsteknikerna inom radiologin, t.ex. ultraljud, doppler, CT, NMR, digitalangiografi och miniinvasiva ingrepp vid diagnos och behandling av eventuella komplikationer. Därtill kommer förbättrad dialys och modern anestesi.

På femtio år (per 30.9.2014) har man gjort 6 557 registrerade njurtransplantationer (Figur 1), 585 patienter (9 %) har transplanterats två gånger, 105 patienter (2 %) tre gånger, 21 patienter fyra gånger och 4 patienter har fått en njure fem gånger.

Sammanfattning

Njurtransplantation är den bästa och mest kostnadseffektiva formen av aktiv uremibehandling, men den kan inte erbjudas alla som önskar det. Den viktigaste orsaken till att efterfrågan inte kan tillgodoses är bristen på organ. Därtill kan risken bedömas vara alltför stor för den enskilda patienten. I slutet av september 2014 var 285 patienter uppsatta på väntelistan för njurtransplantation. Om antalet donatorer på årsbasis kunde utökas från nuvarande 17 per miljon invånare till 25 per miljon invånare (kalkylerat maximum är 30 per miljon invånare) kunde bättre balans i tillgång och efterfrågan uppnås. Ett skraddarsytt behandlingsupplägg för utsatta grupper och minimering av komplikationer fortfar att vara en utmaning för framtiden.

bjorn.eklund@iki.fi

marko.lempinen@hus.fi

*Björn Eklund: Inga bindningar
Marko Lempinen: Utländska kongresser
(Novartis och Astellas)*

Referenser

Varberg Reiseter A. Njretransplantasjon i Noreg- eit historisk perspektiv. Tidskr Nor Laegeforening 1999;119:3163-6.
Lindström, Kuhlback B och Collan R. Ensimmäinen siirto (intervju) Helsingfors Läkartidning 1989; 36:6-10.
Morris PJ (ed). Kidney transplantation, principles and practice. 7th edition. Philadelphia: WB Saunders Company, 2013.

Summary

50 years of kidney transplantation in Finland

Since its start in 1964, all kidney transplantation in Finland has been performed at Helsinki University Hospital. The total number of transplants was 6 557, with 585 patients having had two transplants, 105 having three, 21 having four, and four patients receiving a kidney transplant five times. During each decade, patient and graft survival has improved. Twenty years after transplantation, 50 per cent of the transplants are still functioning. Kidney transplantation is the best and most cost-effective mode in active treatment of uremia. Tailor-made individual immunosuppressive regimen for risk groups and minimizing complications remains a challenge.

Kombinerad pankreas- och njurtransplantation – ett attraktivt alternativ vid typ 1-diabetes och njursvikt

MARKO LEMPINEN OCH AGNETA EKSTRAND

Pankreastransplantation ger idag utmärkta resultat såväl på kort som på lång sikt. Den första pankreastransplantation i Finland gjordes 2010. Målet vid pankreastransplantation är att återställa den fysiologiska glukoskontrollen med endogen insulinsekretion, vilket ger bättre livskvalitet och utmärkta långtidsresultat. Nackdelen med kombinerad pankreas- och njurtransplantation är att den är betydligt mer riskfylld än bara njurtransplantation.

Pankreastransplantation är en etablerad behandlingsform och resultaten har ständigt förbättrats tack vare bättre patient- och donatorval, utvecklad operationsteknik och bättre immunsuppressiv medicinering. Den första pankreastransplantation på människa gjordes i Minnesota, USA, 1966. Sedan dess har fler än 45 000 transplantationer utförts i världen med en årlig frekvens på knappa 2 000 (1). I Norden görs pankreastransplantationer på fem transplantationscenter: tre i Sverige, ett i Norge och ett i Finland. År 2013 utfördes 85 pankreastransplantationer i Norden, varav tio i Finland (Tabell I).

Uppskattningsvis lider upp till 10 procent av den finländska befolkningen av diabetes och

Tabell I.

Pankreastransplantationer i Norden 2013

	Finland	Sverige	Norge	Danmark
Pankreas	10	38	39	0
PMI	1,83	3,96	7,72	0

PMI = per miljon invånare

av dessa har 40 000 typ 1-diabetes. Incidensen av typ 1-diabetes i Finland är störst i världen och (2) och typ 1-diabetes är associerad med hög morbiditet och mortalitet på grund av koronarsjukdom, perifer arterioskleros och hög risk för hjärninfarkt (3–5). Diabetes (typ 1 och 2) är idag den största orsaken till kronisk njursvikt och uremi i Finland och sjukdomen har också varit den vanligaste orsaken till njurtransplantation de senaste tio åren. Av de ungefär 300 patienter som väntar på njurtransplantat i Finland har nästen en tredjedel diabetes. Typ 1-diabetikerna klarar sig sämre i dialys och deras mortalitet kan vara upp till tio gånger så stor efter en njurtransplantation som den är hos friska finländare i samma ålder (6).

En noggrann uppföljning av blodsockret kan avsevärt fördröja utvecklingen av njursvikt (7). Det är ändå bara ett fåtal diabetiker som kan uppnå en optimal blodsockerbalans, även om man idag har tillgång till moderna insulinpumpar och blodsockersensorer. Hypoglykemiriskerna är också höga, när man eftersträvar strikt blodsockerbalans. Typ 1-diabetes med frekventa hypo- och/eller hyperglyke-

SKRIBENTERNA

Marko Lempinen är docent i gastroenterologisk kirurgi. Han arbetar som tf avdelningsöverläkare vid HUCS, Kliniken för transplantations- och leverkirurgi och ansvarar för njur- och pankreas-transplantationsverksamheten.

Agneta Ekstrand är docent i invärtes medicin samt avdelningsöverläkare i nefrologi vid HUCS, Nefrologiska kliniken med ansvar för diabetes och peritonealdialys.

mier, trots bästa möjliga insulinbehandling, är ett potentiellt livshotande tillstånd och ofta med ökat behov av sjukvård. En försvårande omständighet är också att drygt 20 procent av alla patienter med typ 1-diabetes förlorar förmågan att känna igen de varningssignaler som föregår en hypoglykemi (8). Rädslan för hypoglykemi inverkar på patienternas livskvalitet. Den årliga mortaliteten på grund av hypoglykemi är mellan 3 och 6 procent (9–11).

Indikation

Pankreastransplantation brukar delas in i tre kategorier. Kombinerad pankreas- och njurtransplantation (simultaneous pancreas and kidney transplantation, SPK) där båda organen kommer från samma donator. SPK är den vanligaste pankreastransplantationen och den är en etablerad behandlingsform för patienter med typ 1-diabetes och terminal njursvikt. SPK står för 80 procent av alla pankreastransplantationer. De två andra kategorierna är pankreastransplantation efter tidigare njurtransplantation vid typ 1-diabetes (pancreas after kidney transplantation, PAK) och enbart pankreastransplantation (pancreas transplantation alone, PTA). Dessa två brukar även kallas "singel pancreas" – enbart pankreas. Vid PAK bör njurfunktionen vara stabil och den är den näst vanligaste typen av pankreastransplantation. Indikationerna för pankreastransplantation hos patienter med bevarad njurfunktion är snävare än vid SPK, eftersom man då måste ta hänsyn till riskerna med livslång immunsuppression för att motverka avstötning och med riskerna vid operationen. Den absoluta majoriteten av pankreastransplantationer utförs på patienter med typ 1-diabetes, medan typ 2-diabetes svarar för bara ungefär fem procent (12).

Ett individuellt beslut om pankreastransplantation föregås av en utredning och beslutet fattas interdisciplinärt av nefrologer och transplantationskirurger när man väljer den lämpligaste behandlingsmetoden för patienten. Utöver de allmänna kontraindikationerna för organtransplantation läggs stor vikt vid kardiovaskulära riskfaktorer. En absolut kontraindikation för pankreastransplantation är svår koronarsjukdom, som inte går att behandla före transplantationen. Det finns inte någon absolut åldersgräns för pankreastransplantation men patienter över 55 år har mindre nytta av en transplantation än de som är yngre (13). Också en svår perifer kärlsjukdom och övervikt är relativa kontraindikationer (12).



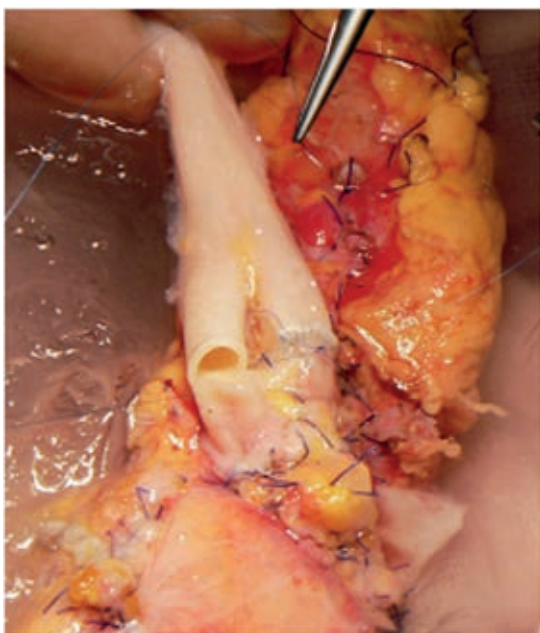
Figur 1. Pankreastransplantatet uttaget i sin helhet med tillhörande duodenumsegment. Mjälten lösgörs vid ex situ-preparationen av organet.

Donatorer

På grund av de möjliga komplikationerna vid pankreastransplantation har de krav som ställs på hjärndöda organdonatorer av tradition varit strikta. Bara 15–20 procent av hjärndöda organdonatorer är lämpliga som pankreasdonatorer (14). En allmän regel är att donatorerna ska vara under 55 år, slanka och hemodynamiskt stabila efter hjärndöden, och de ska naturligtvis inte ha diabetes (15). Vid pankreastransplantation eftersträvar man en så kort så kallad kall ischemitid som möjlig. Det innebär att den tid organet inte är i blodomloppet ska helst vara under tolv timmar.

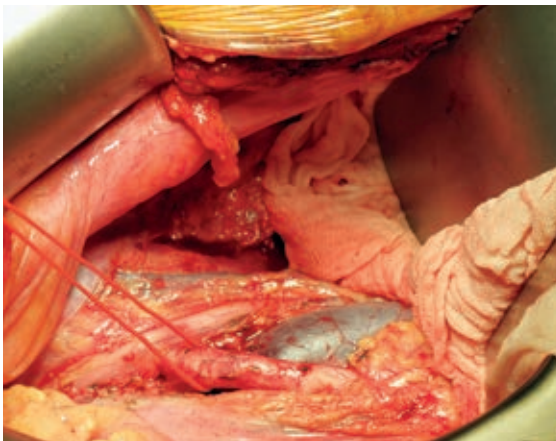
Kirurgiska aspekter

I jämförelse med andra organtransplantationer har operationstekniken under årens lopp ändrats mest vid pankreastransplantation. Pankreas retroperitoneala läge i anslutning till duodenum, där bukspottkörteln dräneras, och dess anslutning till cirkulationen, där kärlen delas av lever, tarm och mjälte, utgör sammantaget en utmaning för transplantationskirurgen. Höga krav på donatorn i avseende på funktion och kvalitet i pankreas minskar ytterligare det redan begränsade antalet tillgängliga donatorer. Med rätt urval når man bättre resultat för mottagaren. Transplantation av pankreas från uttagsoperation till implantation kan delas in i tre steg. Steg 1 pankreasuttag: organens framtida kvalitet är beroende av att uttaget sker omsorgsfullt. Detta gäller i synnerhet för pankreas, som är mycket känslig för skada vid ovarsam kirurgisk teknik. Det är vid uttagsoperationen man slutligen beslutar om organets anatomi och beskaffenhet i övrigt möjliggör transplantation (Figur 1). Steg 2 ex situ-rekonstruktion av pankreas: eftersom pankreas och levern delar på vissa kärl som de båda behöver är det nödvändigt att med hjälp av en kärlgraft (iliaca Y-graft) från samma organdonator göra kärlrekonstruktioner av



Figur 2. Rekonstruktion av artärcirkulation: en så kallad Y-graft av donatorns kärl, (arteria iliaca communis, iliaca externa och interna) sys fast vid pankreastransplantatets arteria lienalis och arteria mesenterica superior.

kärlstumparna arteria mesenterica superior och arteria lienalis (Figur 2). Steg 3 implantation av pankreas: Pankreas implanteras oftast intraperitonealt, där artären i regel sys ihop med arteria iliaca communis till höger och venen vid vena cava (Figur 3). För att möjliggöra dränage av exokrina pankreas låter man ett segment av duodenum med papilla Vateri följa med pankreas och anastomoserar det med mottagarens jejunum. Vid kombinerad pankreas- och njurtransplantation sys njuren fast vid iliacakärlen till vänster.



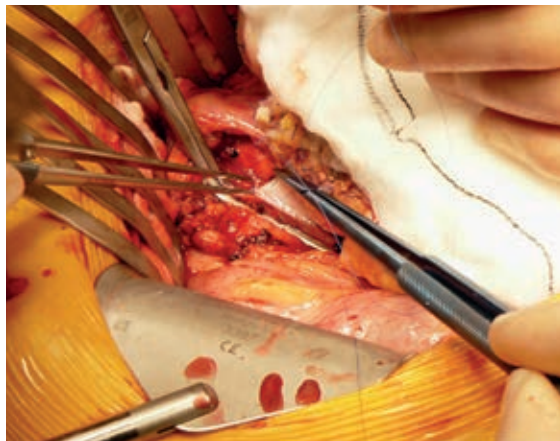
Komplikationer och immunsuppressiv mediciner

Vid pankreastransplantation observeras fler kirurgiska komplikationer än vid lever- och njurtransplantationer. Största delen av de svåra komplikationerna är relaterade till tarmanastomosen, ventromber och infektioner (16). Dessa leder till reoperationer i ungefär 10–30 procent av fallen. En del av komplikationerna kan vara farliga och leda till förlust av organet eller rent av till förlust av patienten. Tromb i venflödet är den vanligaste icke-immunologiska orsaken till organförlust det första året efter transplantation (15).

Utvecklingen av de immunsuppressiva läkemedlen har varit en avgörande faktor för att pankreastransplantation har utvecklats från ett riskfyllt ingrepp till en etablerad behandlingsform vid typ 1-diabetes. Akut avstötning observeras ändå oftare vid pankreastransplantation än vid endast njurtransplantation (17). Därför behövs starkare immunsuppressiv mediciner vid pankreastransplantation än vid endast njurtransplantation. För tillfället används vid 80 procent av pankreastransplantationer lymfocytantikroppar som induktionsmedicin (18) – oftast antitymocytglobulin (ATG) eller interleukin-2-receptorhämmare (basiliximab) (19) och som bas immunsuppressiv mediciner med takrolimus, mykofenolat och kortikosteroider.

Hur inverkar pankreastransplantation på diabetesbalansen och patientens prognos?

Fastän transplantation av de langerhanska cellöarna och användningen av insulinpump



Figur 3 A och 3 B. Via ett laparotomisnitt implanteras pankreastransplantatet med sina kärl i mottagarens vena cava och arteria iliaca communis.

avsevärt har förbättrat behandlingsresultaten vid typ 1-diabetes, är transplantation av helpankreas den mest effektiva metoden för att uppnå långvarig normoglykemi. God blodsockerbalans efter pankreastransplantation minskar redan uppkomna skador på de små artärerna i njurarna, även om det behövs minst fem år av normoglykemi för att uppnå och visa detta (20). Långtidsöverlevnaden och livskvaliteten är bättre hos patienter som fått SPK jämfört med diabetespatienter som fått enbart njurtransplantation (21–23). De har också betydligt färre amputationer av extremiteter, hjärninfarkter och hjärtinfarkter (24) och mindre förekomst av hypertoni än de som genomgått njurtransplantation (25). Även förekomsten och graden av polyneuropati minskar hos patienter med pankreastransplantat (12).

Den viktigaste frågan är ändå: kan man med pankreastransplantation påverka patientens överlevnad? I många undersökningar och utredningar utifrån registermaterial har det kunnat konstateras att mortaliteten hos SPK-patienter är högre de 90 första dagarna efter operationen än hos patienter som fått enbart ett njurtransplantat (20, 26). Skillnaden försvinner dock, och cirka ett år efter transplantationen klarar sig SPK-patienterna klart bättre än de som fått enbart njurtransplantation. Detta beror i synnerhet på god sockerbalans, men delvis även på att donatorerna för kombinationstransplantation oftast är yngre och mår bättre. Hos alla tre typerna av pankreastransplantation är ettårsöverlevnaden över 95 procent och treårsöverlevnaden över 90 procent (19). I ett material på över tusen SPK-patienter var 80 procent av patienterna vid liv tio år efter transplantationen och njuren fungerade hos 63 procent, likaså bukspottkörteln (27). Tio år efter transplantationen var 80 av 100 vid liv och fler än 60 behövde inte längre dialys- eller insulinbehandling.

I tre rätt nyligen publicerade undersökningar har man jämfört patienter som fått SPK med patienter som fått enbart njurtransplantation. I en retrospektiv undersökning från USA levde 95 procent av SPK-patienterna ett år efter transplantationen jämfört med 93 procent av njurtransplantationspatienterna. Sex år efter transplantationen var procentsatserna 85 respektive 69 procent. En europeisk registerundersökning visar likadana resultat (28). Skillnaden var mest uppenbar hos patienter som hade ett fungerande pankreastransplantat. De hade avsevärt färre dödsfall på grund av hjärtsjukdomar än patienter i andra grupper. Fördelen med SPK framkom cirka 8–10 år ef-

Tabell II.

Data på donatorer och kombinerade pankreas- och njurtransplanterade patienter i Helsingfors 2010–2014.

Donatorer	
Kön, man/kvinna	18/12
Ålder, år,	40 (18–57)*
BMI	23 (20–28)*
Mottagare	
Kön, man/kvinna	20/10
Ålder, år	39 (27–57)*
BMI	23 (19–31)*
Diabetesduration, år	31 (18–51)*
hemodialys/peritonealdialys	12/18
Kall ischemi, tid	
pankreas	9 t 28 min#
njure	11 t 25 min#

*median (intervall), #medeltal

ter transplantationen. I en tredje undersökning med tre grupper av patienter, som alla skulle ha varit lämpliga för SPK-transplantation, fick en del enbart en njurtransplantation med transplantat från en levande eller död donator. Under en uppföljning på sju år var överlevnaden klart bättre hos de patienter som genomgått SKP-transplantation och som hade normal bukspottkörtelfunktion ett år efter transplantationen jämfört med de som fått ett njurtransplantat från en levande donator (88 vs 80 procent). Om inte pankreastransplantatet fungerade ett år efter transplantationen, var överlevnaden jämförbar med överlevnaden hos patienter som fått en njure från en död donator 73 vs 64 procent.

På grundval av dessa undersökningar kan man dra slutsatsen att ett fungerande pankreastransplantat medför bättre överlevnad hos patienter med typ 1-diabetes än enbart njurtransplantation. Man kan uppskatta att cirka 85 procent av SPK-patienterna har klar nytta av åtgärden, och hos dem vars pankreas inte fungerar ett år efter ingreppet är resultatet ändå lika bra som hos de som genomgått enbart njurtransplantation.

Egna erfarenheter

Den första SPK utfördes vid HUCS klinik för transplantationer och leverkirurgi 2010. Fram till mitten av september 2014 har trettio patienter genomgått transplantation (Tabell II). Finland var det sista landet i Västeuropa

Tabell III.

Kreatinin i serum, amylas i plasma, C-peptidkoncentration och HbA1c före, och tre månader resp. ett år efter pankreas- och njurtransplantation.

	Före tx	3 månader efter tx (n = 28)	1 år efter tx (n = 17)
Kreatinin		100 (67–153)	81 (74–147)
Amylas		66 (36–371)	64 (32–127)
C-peptid	0,01 (0,01–0,05)	1,0 (0,62–1,76)	0,6 (0,47–1,79)
HbA1c	8,4 (7,1–11,8)	5,4 (4,8–6,2) 5,3 (5,0–6,0)	

Siffror, median (intervall), tx = transplantation

som inledde pankreastransplantationer. Orsakerna till detta var tidigare osäkra resultat samt misstanke om att den enda nyttan av transplantation skulle vara att patienten blir insulinfri. Nu när operationen kan anses vara riskfri och effekten av ett fungerande pankreastransplantat på överlevnaden har kunnat visas, har transplantationsverksamheten uppvisat en starkt stigande trend även vid andra nordiska centra. Utifrån vår erfarenhet under fyra år anser vi att verksamheten har motsvarat förväntningarna. Resultaten har visat att SPK är ett bra alternativ för en utvald, speciell grupp av typ 1-diabetiker jämfört med enbart njurtransplantation. Patienterna har varit nöjda och resultaten, speciellt hos dem som har haft problematisk blodsockerbalans, har varit uppmuntrande. Erfarenheten har visat att ett noggrant val av såväl mottagare som donator är viktigt för att minimera komplikationerna. Patienterna bör vara motiverade och medvetna om eventuella problem efter pankreastransplantation. De kommer till transplantationsenheten på ett evalueringsbesök innan de sätts på väntelistan. Fastän komplikationer har förekommit, har alla patienter varit utan exogent insulin och utan dialys tre månader efter transplantationen (Tabell III). En patient avled till följd av blodpropp i lungorna åtta månader efter transplantationen. Tillsvärdare har inga andra transplantat gått förlorade.

Ett bra långtidsresultat kräver noggrann och strukturerad uppföljning av hur behandlingen med avstöttningsmediciner läggs upp och tidig notering av möjliga komplikationer. En obehandlad eller sent behandlad rejektion är inte bara en risk för att förlora transplantatet utan den kan också försämra patientens prognos. Ett histologiskt prov är en grundförutsättning för diagnos av en rejektion. Eftersom båda organen vid en SPK-transplantation kommer från samma donator,

kan man oftast upptäcka en möjlig rejektion genom att ta en biopsi från njuren. Om man emellertid misstänker avstötning av enbart bukspottskörteln, kan man även ta en biopsi vid ultraljudskontroll. Detta kan dock medföra allvarliga komplikationer (29). Rejektion i pankreas kan man också indirekt kontrollera genom att ta en biopsi av transplantatets duodenumdel (30). Provbiter kan tas med hjälp av en dubbelballongenteroskopi. I vår egen lilla population konstaterades rejektion i pankreastransplantatets duodenumdel hos fem patienter, medan bara två patienter uppvisade rejektion vid en njurbiopsi som tagits samtidigt.

Sammanfattning

Pankreastransplantation kommer inte att vara lösningen på behandling av diabetes i Finland eller någon annanstans. I dagsläget finns det dock i allt högre grad bevis för att en samtidig transplantation av bukspottkörtel och njure är ett bra behandlingsalternativ för patienter med typ 1-diabetes och njursvikt och som har en så bra hjärt- och kärlstatus att de klarar av den belastning och de eventuella komplikationer som operationen innebär. Detta visar även våra resultat, och i fortsättningen är målsättningen att försöka utvidga verksamheten till cirka 15 transplantationer per år.

marko.lempinen@hus.fi

agneta.ekstrand@hus.fi

Bindningar:

Marko Lempinen: Utländska kongresser (Novartis och Astellas)

Agneta Ekstrand: Sakkunnig (Roche), utländska kongresser (Baxter, Fresenius och Roche)

Referenser

1. Gruessner RW, Pugliese A, Reijonen HK, Gruessner S, Jie T, Desai C, et al. Development of diabetes mellitus in living pancreas donors and recipients. Expert review of clinical immunology. 2011;7:543–551.
2. Harjutsalo V, Sjöberg L, Tuomilehto J. Time trends in the incidence of type 1 diabetes in Finnish children: a cohort study. Lancet. 2008;24;371:1777–82.
3. Soedamah-Muthu SS, Chaturvedi N, Toeller M, Ferriss B, Reboldi P, Michel G, et al. Risk factors for coronary heart disease in type 1 diabetic patients in Europe: the EURO-DIAB Prospective Complications Study. Diabetes care. 2004;27:530–537.
4. D'Agostino RB, Sr., Grundy S, Sullivan LM, Wilson P, Group CHDRP. Validation of the Framingham coronary heart disease prediction scores: results of a multiple ethnic groups investigation. JAMA : the journal of the American Medical Association. 2001;11;286:180–187.
5. Colhoun HM, Lee ET, Bennett PH, Lu M, Keen H, Wang SL, et al. Risk factors for renal failure: the WHO Multinational Study of Vascular Disease in Diabetes. Diabetologia. 2001 ;44 Suppl 2:46–53.
6. Makinen VP, Forsblom C, Thorn LM, Waden J, Gordin D, Heikkilä O, et al. Metabolic phenotypes, vascular complications, and premature deaths in a population of 4,197 patients with type 1 diabetes. Diabetes. 2008;57:2480–7. PubMed PMID: 18544706.
7. 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. The New England journal of medicine. 1993; 30;329:977–986.
8. Geddes J, Schopman JE, Zammitt NN, Frier BM. Prevalence of impaired awareness of hypoglycaemia in adults with Type 1 diabetes. Diabetic medicine: a journal of the British Diabetic Association. 2008;25:501–504.
9. Patterson CC, Dahlquist G, Harjutsalo V, Joner G, Feltbøwer RG, Svensson J, et al. Early mortality in EURODIAB population-based cohorts of type 1 diabetes diagnosed in childhood since 1989. Diabetologia. 2007;50:2439–42.
10. Diabetes C, Complications Trial/Epidemiology of Diabetes I, Complications Study Research G, Jacobson AM, Musen G, Ryan CM, et al. Long-term effect of diabetes and its treatment on cognitive function. The New England journal of medicine. 2007 3;356:1842–52. PubMed PMID: 17476010.
11. Skriverhaug T, Bangstad HJ, Stene LC, Sandvik L, Hanssen KF, Joner G. Long-term mortality in a nationwide cohort of childhood-onset type 1 diabetic patients in Norway. Diabetologia. 2006;49:298–305.
12. Lerner SM. Kidney and pancreas transplantation in type 1 diabetes mellitus. The Mount Sinai journal of medicine, New York. 2008;75:372–384.
13. White SA, Shaw JA, Sutherland DE. Pancreas transplantation. Lancet. 2009 ; 23;373:1808–17.
14. Tuttle-Newhall JE, Krishnan SM, Levy MF, McBride V, Orlowski JP, Sung RS. Organ donation and utilization in the United States: 1998-2007. American journal of transplantation: official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons. 2009;9:879–893.
15. Sutherland DE, Gruessner RW, Dunn DL, Matas AJ, Humar A, Kandaswamy R, et al. Lessons learned from more than 1,000 pancreas transplants at a single institution. Annals of surgery. 2001;233:463–501. PubMed PMID: 11303130.
16. Zaman F, Abreo KD, Levine S, Maley W, Zibari GB. Pancreatic transplantation: evaluation and management. Journal of intensive care medicine. 2004;19:127–139.
17. Boggi U, Vistoli F, Egidi FM, Marchetti P, De Lio N, Perrone V, et al. Transplantation of the pancreas. Current diabetes reports. 2012;12:568–579.
18. Cantarovich D, Vistoli F. Minimization protocols in pancreas transplantation. Transplant international : official journal of the European Society for Organ Transplantation. 2009;22: 61–68.
19. Gruessner AC, Sutherland DE, Gruessner RW. Pancreas transplantation in the United States: a review. Current opinion in organ transplantation. 2010;15:93–101.
20. Fioretto P, Steffes MW, Sutherland DE, Goetz FC, Mauer M. Reversal of lesions of diabetic nephropathy after pancreas transplantation. The New England journal of medicine. 1998;9;339:69–75.
21. Smets YF, Westendorp RG, van der Pijl JW, de Charro FT, Ringers J, de Fijter JW, et al. Effect of simultaneous pancreas-kidney transplantation on mortality of patients with type-1 diabetes mellitus and end-stage renal failure. Lancet. 1999;353:1915–9.
22. Tyden G, Tollemar J, Bolinder J. Combined pancreas and kidney transplantation improves survival in patients with end-stage diabetic nephropathy. Clinical transplantation. 2000;14:505–508.
23. Mohan P, Safi K, Little DM, Donohoe J, Conlon P, Walshe JJ, et al. Improved patient survival in recipients of simultaneous pancreas-kidney transplant compared with kidney transplant alone in patients with type 1 diabetes mellitus and end-stage renal disease. The British journal of surgery. 2003;90:1137–41.
24. Biesenbach G, Konigsrainer A, Gross C, Margreiter R. Progression of macrovascular diseases is reduced in type 1 diabetic patients after more than 5 years successful combined pancreas-kidney transplantation in comparison to kidney transplantation alone. Transplant international: official journal of the European Society for Organ Transplantation. 2005;18:1054–60.
25. Elliott MD, Kapoor A, Parker MA, Kaufman DB, Bonow RO, Gheorghiadu M. Improvement in hypertension in patients with diabetes mellitus after kidney/pancreas transplantation. Circulation. 2001;31;104:563–569.
26. Israni AK, Feldman HI, Probert KJ, Leonard M, Mange KC. Impact of simultaneous kidney-pancreas transplant and timing of transplant on kidney allograft survival. American journal of transplantation: official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons. 2005;5:374–382.
27. Sollinger HW, Odorico JS, Becker YT, D'Alessandro AM, Pirsch JD. One thousand simultaneous pancreas-kidney transplants at a single center with 22-year follow-up. Annals of surgery. 2009;250:618–630.
28. Morath C, Zeier M, Dohler B, Schmidt J, Nawroth PP, Opelz G. Metabolic control improves long-term renal allograft and patient survival in type 1 diabetes. Journal of the American Society of Nephrology: JASN. 2008;19:1557–63. PubMed PMID: 18495965.
29. Atwell TD, Gorman B, Larson TS, Charboneau JW, Ingalls Hanson BM, Stegall MD. Pancreas transplants: experience with 232 percutaneous US-guided biopsy procedures in 88 patients. Radiology. 2004;231:845–849.
30. Nakhleh RE, Benedetti E, Gruessner A, Troppmann C, Goswitz JJ, Sutherland DE, et al. Cystoscopic biopsies in pancreaticoduodenal transplantation. Are duodenal biopsies indicative of pancreas dysfunction? Transplantation. 1995;27;60:541–546.

Summary

Combined pancreas and kidney transplantation – an attractive alternative in Type 1 Diabetes and renal failure

Both short- and long-term outcomes of pancreas transplantation are excellent today. The first pancreas transplantation in Finland was done in 2010, the goal of which is to restore physiological glucose control with endogenous insulin secretion, which will improve quality of life and give good long-term results. One drawback of a simultaneous pancreas-kidney transplantation is, however, the increased risk of the operation compared with that of a kidney transplantation alone.

Indikationerna för levertransplantation har ändrats

ARNO NORDIN OCH HELENA ISONIEMI

Resultaten av levertransplantationer är i dag enormt mycket bättre än för 30 år sedan: 95 procent av patienterna är vid liv efter ett år och 80 procent efter tio år. Immunologiska leversjukdomar har varit den vanligaste indikationen för levertransplantation. Av dessa traditionella transplantationsindikationer håller andelen patienter med primär biliär cirros (PBC) på att minska, medan andelen med primär skleroserande kolangit (PSC) ökar. Andelen levertransplantationspatienter med alkoholcirros har hittills varit liten, men antalet kommer att öka så småningom. Cirros orsakad av icke-alkoholrelaterad fettlever ökar också och utgör en stigande transplantationsorsak. I och med att cirroserna blir vanligare är också levercancer en allt vanligare transplantationsindikation. De nya läkemedelsbehandlingarna gör att indikationen cirros orsakad av hepatit C-virus antagligen inte kommer att öka.

Vissa av de gamla kontraindikationerna har blivit indikationer. Det som mest begränsar antalet transplantationer är bristen på lämpliga transplantat. Om prognosen är osäker ska man inte transplantera på bekostnad av en patient med bättre prognos.

Resultaten av levertransplantationer i Finland ligger i toppklass vid internationell jämförelse. Den första transplantationen gjordes 1982, för mer än trettio år sedan, och 2013 gjordes den tusende levertransplantation. I början av verksamheten var bara 70 procent av patienterna vid liv efter ett år, och efter tio år levde 55 procent. Under årens lopp har prognosen blivit betydligt bättre. Nu på 2000-talet lever 95 procent av levertransplantationspatienterna ett år efter ingreppet och 80 procent fortfarande

efter tio år (Figur 1) (1). Den patient som har levt längst – 30 år – efter en transplantation i Finland lever fortfarande. Levertransplantationspatienternas medelålder är 43 år. Transplantationer har gjorts på patienter under ett år men också på patienter över 70 år. Av de transplanterade är 13 procent yngre än 15 och 16 procent äldre än 60. Den äldsta levande patienten med transplanterad lever är nu 88 år och ingreppet gjordes vid 68 års ålder.

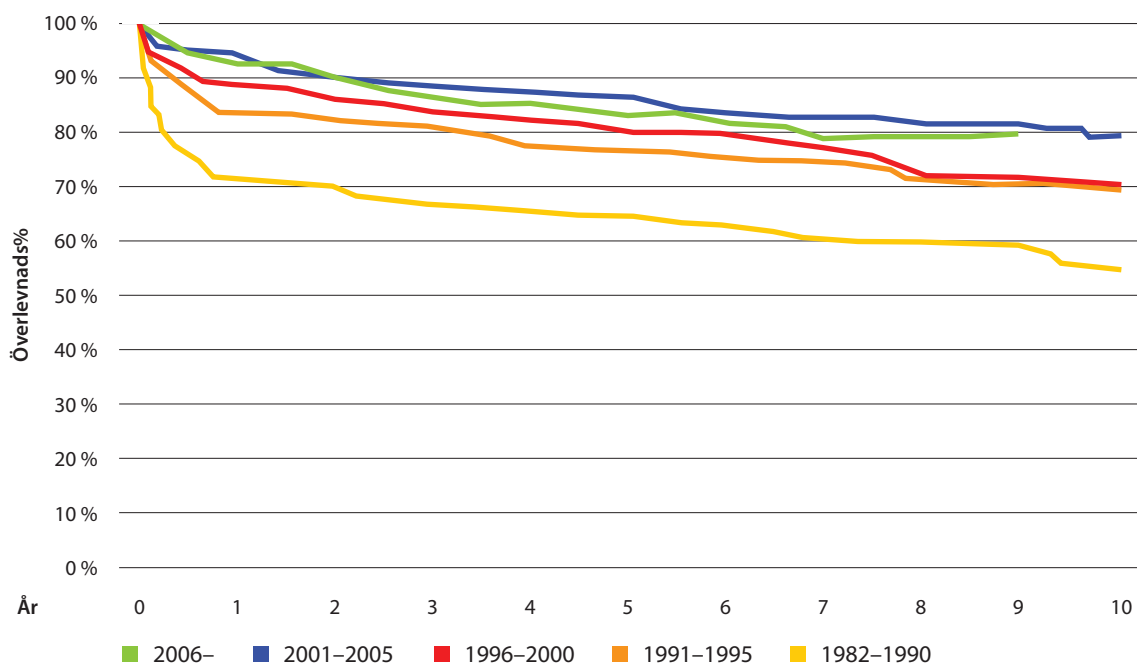
Transplantationsindikationer enligt olika register

Alla organtransplantationer koncentreras till HUCS. Majoriteten av levertransplantationspatienterna (67 procent) har haft en kronisk leversjukdom (Figur 2). Transplantation görs när leverfunktionen är så mycket nedsatt att patienten inte längre klarar sig med någon annan behandling. Av patienterna har 19 procent haft akut leversvikt där levern förstörs inom loppet av några veckor. Dessutom finns det ett antal metabola sjukdomar som kan kräva levertransplantation. Hos små barn är medfödd avsaknad av gallgångar den vanligaste indikationen för levertransplantation. I vissa mycket begränsade fall kan levertumör godkännas som indikation (1, 2).

SKRIBENTERNA

Arno Nordin, MD är specialistläkare i gastroenterologisk kirurgi vid HUCS, Kliniken för transplantations- och leverkirurgi.

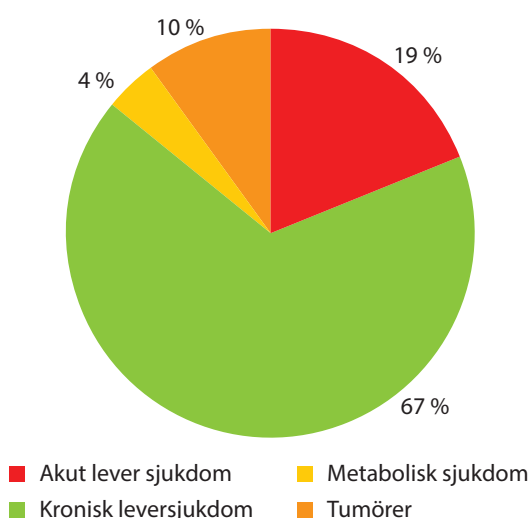
Helena Isoniemi är docent i kirurgi och överläkare vid HUCS, Kliniken för transplantations- och leverkirurgi samt hedersprofessor i kirurgi. Hon är medlem i SHM:s grupp, som utarbetar transplantationsverksamhetens riksomfattande verksamhetsplan för åren 2015-18, medlem i Scandiatransplants styrelse samt internationella kommittéer.



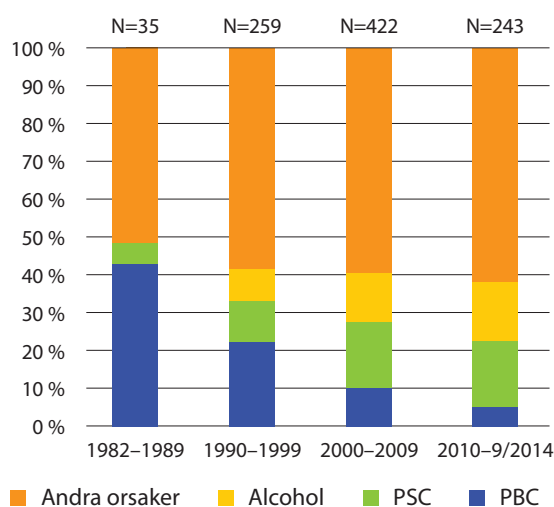
Figur 1. Överlevnadsprognos under olika tidsperioder. Situationen år 2013.

Enligt det europeiska leverregistret (ELTR) har två tredjedelar av patienterna haft en kronisk leversjukdom, och av transplantationer på grund av cirros har andelen virus-sjukdomar varit 39, andelen alkoholcirros 33 och andelen primär biliär cirros (PBC) 9 procent (3, 4). Också i USA är cirros orsakad av hepatit C-virus och alkoholcirros de vanligaste transplantationsindikationerna. Dessutom håller cirros beroende på icke-

alkoholorsakad fettlever (NASH, non-alcoholic steatohepatitis) på att bli en stor grupp i USA (5). I det europeiska registret är akuta leversjukdomar klart ovanligare (8 procent) som transplantationsindikation än i Finland. Också i USA är andelen akuta falla bara några procent. I Finland är indikationerna vid kroniska leversjukdomar annorlunda eftersom vi har få virushepatiter och de största grupperna är PSC och PBC.



Figur 2. Transplantationsindikationer enligt huvudgrupp.



Figur 3. Hur transplantationsindikationerna har förändrats under decenniernas lopp.

I det nordiska levertransplantationsregistret (NLTR) var de vanligaste transplantationsindikationerna 2012 PSC 14,5 procent, levercellscancer (HCC) 14,5 procent, alkoholcirros 12,9 procent, hepatit C-cirros 10,2 procent, akut leversvikt 9,2 procent, PBC 6,5 procent, metabola sjukdomar 5,2 procent och biliär atresi 3,4 procent (6). Av HCC-patienterna hade fem procent också hepatit C-virus.

Immunologiska leversjukdomar

Under den första tiden av levertransplantationer i Finland hade mer än hälften av patienterna en immunologisk leversjukdom som PBC eller PSC. PBC är en framskridande immunologisk inflammation i de små gallgångarna som leder till att gallgångarna förstörs, till kolestas och slutligen till cirros. Största delen av patienterna är kvinnor i medelåldern; bara 10 procent av de insjuknade är män. PBC var länge den vanligaste orsaken till levertransplantation, men med åren har andelen stadigt minskat både absolut och i förhållande till andra indikationer. Incidensen har dock inte minskat i Finland (7). På 1980-talet stod PBC för 46 procent av alla transplantationer, medan andelen nu är 5 procent (Figur 3). Enligt det nordiska levertransplantationsregistret har andelen PBC sjunkit till 6,5 procent (6) också i de övriga nordiska länderna.

PSC är en fibrotiserande och strikturerande inflammation i gallgångarna av okänd etiologi som skadar både de intra- och extrahepatiska gallgångarna och slutligen leder till cirros. Diagnosen säkerställs vanligen med endoskopisk retrograd kolangiografi (ERC), och sjukdomen har ofta samband med ulcerös kolit. PSC har de senaste åren blivit en vanligare transplantationsorsak både hos oss och i de övriga nordiska länderna. I Finland stod sjukdomen de första åren för 5 procent och nu är den uppe i 17 procent (Figur 3). I de nordiska länderna är andelen i dag 14,5 procent. PSC har genomgått en stor förändring som indikation för levertransplantation. Tidigare ledde PSC till transplantation först när sjukdomen hade framskridit till cirrosstadiet med komplikationer, på samma sätt som övriga kroniska leversjukdomar. Också upprepade svåra kolangiter och/eller svår behandlingsresistent klåda har godkänts som transplantationsindikation. PSC är en predisponerande faktor för cancer i gallgångarna. Det är svårt att av-

göra när levertransplantation ska utföras vid PSC eftersom maligna förändringar kan utvecklas utan leversvikt. Manifest cancer har ansetts utgöra en kontraindikation för transplantation. Därför inleddes systematisk dysplasiuppföljning av dessa patienter vid HUCS i mitten av 2000-talet på initiativ av professor Martti Färkkilä. Om suspekta cellförändringar upprepade gånger upptäcks vid cellprov tagna med borste vid ERC, om bildundersökningar visar långt gångna förändringar i gallgångarna eller om en misstänkt förändring ses i leverhilus övervägs s.k. profylaktisk levertransplantation. Vid dessa operationer står en patolog alltid i beredskap och ett fryssnitt tas i början av operationen för att säkerställa att cancer ännu inte har utvecklats. Om cancer konstateras görs ingen levertransplantation. Profylaktiska levertransplantationer görs än så länge bara i Helsingfors och Oslo.

I huvudsak självförvållade leversjukdomar – alkoholcirros, virussjukdomar och NASH

Alkoholcirros

Nu för tiden görs allt fler transplantationer vid leversjukdomar som är mer eller mindre självförvållade. I Europa och USA har alkoholcirros länge varit den vanligaste enskilda indikationen för levertransplantation vid sidan av C-hepatit. I de nordiska länderna är alkoholcirros orsaken i nästan 13 procent av fallen, men andelen är i verkligheten ännu större eftersom en del av alkoholcirrospatienterna statistikförs under diagnosen levercancer. I början av verksamheten var andelen alkoholcirrosen nästan obefintlig. I Finland har alkoholkonsumtionen ökat fram till de allra senaste åren och vi är det ledande landet i Europa i detta avseende. Alltför rikligt alkoholbruk leder ofrånkomligt till fetthinlagring i levern och en del av personerna får steatohepatit om konsumtionen fortsätter, vilket i sin tur leder till cirros. Den första levertransplantation för alkoholcirros gjordes hos oss nästan tio år efter att transplantationerna hade inletts, år 1991. Antalet transplantationer på grund av alkoholcirros har stadigt ökat; på 1990-talet gjordes 0–4 transplantationer om året och under 2000-talet cirka 10 per år. Nu står alkoholcirros för cirka 15 procent av transplantationerna (Figur 3). Indikationerna för levertransplantation vid alkoholcirros är fortfarande desamma som tidigare. Ingrep-

pet görs bara om personen helt förmår sluta använda alkohol och fortfarande behöver levertransplantation efter att ha varit nykter i minst sex månader. Långvarigt alkoholbruk skadar också andra organ, så som hjärtat, eller orsakar cancer, som kan vara en kontra-indikation för organtransplantation. Alkoholcirros ökar risken för HCC mångdubbelt, och man kan transplantera bara i mycket begränsade fall om det redan har utvecklats cancer i den cirrotiska levern (2, 8).

Hepatit C-cirros

Cirros orsakad av hepatit C-virus har vid sidan av alkoholcirros länge varit en annan vanlig indikation för levertransplantation både i Europa och i USA. Infektion med hepatit C-virus leder till cirros inom loppet av tiotals år. Den första levertransplantationen för hepatit C-cirros i Finland gjordes 1993. Efter det har patienterna gradvis blivit fler, men det sammanlagda antalet är blygsamt. Allt som allt har det funnits 27 patienter och i sju fall har indikationen varit HCC. Hos oss konstateras årligen cirka 1 000 nya hepatiter orsakade av C-virus och sammanlagt 20 000 personer bär på viruset. Patienterna är dock få i Finland jämfört med de övriga nordiska länderna, och i hela världen finns det cirka 180 miljoner människor med hepatit C. Problemet har varit att också den nya levern nästan alltid infekteras efter transplantationen och det inte har funnits bra läkemedel mot viruset. Situationen håller nu på att förändras avsevärt eftersom nya betydligt effektivare antivirala läkemedel har kommit ut på marknaden och ännu fler kommer inom kort. De största optimisterna talar rentav om att utrota C-virus från jordklotet.

Icke-alkoholorsakad fettlevercirros (NASH-cirros)

I och med stigande levnadsstandard har också antalet överviktiga ökat, likaså det metabola syndromet. Övervikt är ofta relaterad till typ 2-diabetes och hyperlipidemi. De ökar risken för fettinlagring i levern, vilket i sin tur hos en del leder till levercellsinflammation och därigenom till cirros också utan alkohol. Denna utveckling ses överallt i västländerna, också hos oss i Finland. I USA är levercirros orsakad av fettlever nu den tredje vanligaste orsaken till levertransplantation, och den bedöms under nästa decennium gå förbi landets i dag vanligaste transplantationsindikationer, viruscirros och alkoholcirros.

Den första levertransplantationen i Finland för cirros orsakad av fettlever gjordes 2005 och allt fler sådana ingrepp görs. En del av de tidigare kryptogena cirroserna har sannolikt från början varit NASH-relaterade cirros.

Levermaligniteter

När transplantationerna inleddes transplanterades levern vid olika maligniteter, till och med vid metastatisk sjukdom. Det märktes snart att prognosen för denna patientgrupp var synnerligen dålig, speciellt vid vissa cancerformer så som kolangiokarcinom eller vid metastaser från kolorektal cancer. Cancer blev en relativ kontraindikation tills det i mitten av 1990-talet konstaterades att HCC inte påverkar transplantationsprognosen om tumören är högst fem centimeter stor eller om det finns högst tre stycken högst tre centimeter stora tumörer (Milanokriterierna) (8, 9). Då är femårsöverlevnaden cirka 80 procent. Som behandling för levercancer vid cirros är transplantation naturligtvis det bästa alternativet, eftersom ingreppet samtidigt botar grundorsaken och leversjukdomen. I Finland kommer andelen HCC att öka som transplantationsindikation från nuvarande tio procent eftersom cirros blir vanligare och patienterna blir äldre. I de nordiska länderna är HCC i dag indikation i 14,5 procent av fallen.

Mayokliniken inledde för cirka tio år sedan levertransplantationer för ytterst utvalda patienter med kolangiokarcinom i gallgångarna i leverhilus (10). Transplantation görs om cancer begränsas till gallgångarna i leverhilus och den inte går att behandla med någon annan operation. Patienterna genomgår tung radiokemoterapi före och efter transplantationen. Resultaten från Mayo är goda, men tolkningen försvåras av att en del av patienterna inte har histologiskt verifierat kolangiokarcinom. Det är således osäkert om PSC-patienterna inte har gallgångar som är sargade av inflammation utan malignitet. Intrahepatiskt kolangiokarcinom är fortfarande kontraindikation för transplantation.

Levermetastaser är däremot inte indikation för levertransplantation eftersom resultaten är tämligen dåliga. Nu har normmännen gjort en pilotstudie av levertransplantation som behandling för levermetastaser vid kolorektal cancer. Transplantation gjordes på 21 cancerpatienter. Under uppföljningen fick nästan alla sjukdomsrecidiv i lungorna, varav en del var operabla. Femårsöverlevna-

den i hela materialet var 60 procent, och 33 procent av alla patienter var sjukdomsfria vid slutet av uppföljningen (11). Tiden och ytterligare forskning får utvisa om detta kommer att bli ett behandlingsalternativ, särskilt som man måste beakta bristen på transplantat. Metastaser från neuroendokrina tumörer som begränsar sig till levern och som inte går att behandla på något annat sätt är tills vidare den enda mer allmänt omfattade indikationen för levertransplantation vid metastatisk sjukdom.

Akut leversjukdom

En tidigare frisk lever kan snabbt sluta fungera under loppet av några veckor eller rentav dagar. Trots grundliga virologiska, immunologiska och toxikologiska utredningar går etiologin inte att fastställa hos hälften av patienterna. Hepatitvirus orsakar sällan leversvikt i Finland, och till all lycka har vi också få paracetamolförgiftningar, som t.ex. i Danmark och England är den vanligaste orsaken till akut leversvikt. Prognosen har förbättrats sedan vi 2001 började använda stödbehandlingen MARS som bryggbehandling till levertransplantation. Akutpatienter kan sättas upp på ett samnordiskt larmsystem, och då är alla centrum förpliktade att under 72 timmar skicka levern till den behövande om en lämplig donator hittas. Scandiatransplant är en samnordisk organondonatororganisation som består av alla centrum som utför organtransplantationer i Norden.

Sammanfattning

Livslängdsprognosen för levertransplantationspatienter har rätt stadigt förbättrats under årens lopp (Figur 1), trots att medelåldern för både patienter och donatorer har stigit. Detta har många orsaker. Förbättrad kirurgisk teknik och utvecklingen i den perioperativa vården är säkert de viktigaste orsakerna, men också effektivare immunsuppressiv medicinering och bättre behandling av patienterna före och efter levertransplantation spelar en stor roll. Resultaten påverkas också av ändrade och preciserade indikationer. Flera av de tidigare kontraindikationerna för transplantation är inte längre absoluta, som ålder över 65 år, portvenstrombos eller HIV, som rentav kan utgöra indikation (12, 13). I framtiden kommer det också att vara mer sannolikt att man behandlar sällsynta sjukdomar, bland annat

metabola sjukdomar och vaskulära malformationer, med levertransplantation eftersom resultaten är goda och man vågar ta till transplantation också i speciella situationer. Efter levertransplantation är patienternas livskvalitet i allmänhet god och ligger på samma nivå som bland den övriga befolkningen. De flesta levertransplantationspatienter i arbetsför ålder återgår till arbetet och lever ett normalt familjeliv (14). I Finland görs i medeltal 50–60 levertransplantationer per år, men behovet är större och målet är att göra minst 70 transplantationer om året.

aarno.nordin@hus.fi

helena.isoniemi@hus.fi

Bindningar:

*Aarno Nordin: Kongressresor
(Novartis och Bayer)*

Helena Isoniemi: Inga bindningar

Referenser

1. Isoniemi H. Maksansiirto. Gastroenterologia ja hepatologia, 2 omarbetade upplagan, Kustannus Oy Duodecim, 2013. sidorna 880–902.
2. Isoniemi H: Voidsaanko maksansiirron aiheita laajentaa maksakasvaimissa. Finlands läkartidning 2012;67:1119.
3. Adam R, Karam V, Delvart V, O'Grady J, Mirza D, Klempnauer J, Castaing D, Neuhaus P, Jamieson N, Salizzoni M, Pollard S, Lerut J, Paul A, Garcia-Valdecasas JC, Rodríguez FS, Burroughs A. Evolution of indications and results of liver transplantation in Europe. A report from the European Liver Transplant Registry (ELTR). J Hepatol 2012;57:675–668.
4. www.eltr.org
5. Quillin RC 3rd, Wilson GC, Sutton JM, Hanseman DJ, Paterno F, Cuffy MC, Paquette IM, Diwan TS, Woodle ES, Abbott DE, Shah SA. Increasing prevalence of nonalcoholic steatohepatitis as an indication for liver transplantation. Surgery. 2014;156(4):1049–56.
6. http://www.scandiatransplant.org/members/nltr/ANNUAL_REPORT_2012_NLTR.pdf
7. Rautiainen H, Salomaa V, Niemelä S, Karvonen AL, Nurmi H, Isoniemi H, Färkkilä M. Prevalence and incidence of primary biliary cirrhosis are increasing in Finland. Scand J Gastroenterol. 2007; 42:1347–53.
8. Mazzaferro Regalia E, Doci R, Andreola S, Pulvirenti A, Bozzetti F, Montalto F, Ammatuna M, Morabito A, Gennari L. Liver transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinomas in patients with cirrhosis. N Engl J Med 1996;334:693–699.
9. Bhouri S, Mazzaferro V. Current challenges in liver transplantation for hepatocellular carcinoma. Best Pract Res Clin Gastroenterol. 2014;28:867–879.
10. Darwish Murad S, Kim WR, Therneau T, Gores GJ, Rosen CB, Martenson JA, Alberts SR, Heimbach JK. Predictors of pretransplant dropout and posttransplant recurrence in patients with perihilar cholangiocarcinoma. Hepatology. 2012;56:972–981.
11. Hagness M, Foss A, Line PD, Scholz T, Jørgensen PF, Fosby B, Boberg KM, Mathisen O, Gladhaug IP, Egge TS, Solberg S, Hausken J, Dueland S. Liver transplantation for nonresectable liver metastases from colorectal cancer. Ann Surg 2013;257:800–806.

12. Wilson GC, Quillin RC 3rd, Wima K, Sutton JM, Hoehn RS, Hanseman DJ, Paquette IM, Paterno F, Woodle ES, Abbott DE, Shah SA. Is liver transplantation safe and effective in elderly (>70 years) recipients? A case-controlled analysis. *HPB (Oxford)*. 2014 Aug 6. doi: 10.1111/hpb.12312. [Epub ahead of print.

13. Neuberger J. Developments in liver transplantation *Gut*. 2004 ;53:759–768.

14. Åberg F, Rissanen AM, Sintonen H, Roine RP, Höckerstedt K, Isoniemi H. Health-related quality of life and employment status of liver transplant patients *Liver Transpl* 2009;15:64–72.

Summary

Changing indications for liver transplantation in Finland

In Finland, the 1-year survival rate is today 95%, and at 10 years, 80%. The majority of transplantations have been for primary sclerosing cholangitis (PSC) and primary biliary cirrhosis (PBC) patients. The proportion of PBC has decreased from 46% to 5%, but in contrast, the rate of PSC has increased from 5% to 17%. The indication for PSC is not only end-stage cirrhosis, but in our center, if, during ERC surveillance, brush cytology presents recurrent suspicion of dysplasia, we have started prophylactic liver transplantation. Transplantation for alcoholic cirrhosis, non alcoholic steato hepatitis (NASH), and hepatitis-C cirrhosis (HCC) are increasing; HCC has been very rare, only in 2% of cases.

Alkuperäinen

Sandimmun Neoral® siklosporiini

Hoitanut 30 vuoden ajan.



SANDIMMUN NEORAL® / SANDIMMUN® (siklosporiini) **Lääkemuodot:** Sandimmun Neoral oraaliilius 100 mg/ml, Sandimmun Neoral pehmeät kapselit 25 mg, 50 mg ja 100 mg, Sandimmun infuusiokonsentraatti liuosta varten 50 mg/ml (sisältää polyoksytyloita risiniöljyä). **Käyttöaiheet:** Kiinteän elimen siirto; luuytimensiirto; endogeeninen uveitti; nefroottinen oireyhtymä; vaikea niveltulehdus; vaikea psoriaasi; vaikea atooppinen dermatiitti. **Annostus:** Vaihda käyttöaiheen ja antotavan mukaan. Katso valmisteyhteenvetoa. **Vasta-aiheet:** Yliherkkyys siklosporiinille tai jollekin apuaineelle. Käytettäessä Sandimmun-infuusiokonsentraattia, lisäksi yliherkkyys polyoksytyloille risiniöljylle (esim. Cremophor EL). Mälikuismaa (*Hypericum perforatum*), bosentaania, dabigatraanieteksiläisiä ja aliskireenia sisältävien valmisteiden samanaikainen käyttö. **Varoitukset/Varotoimet:** Vain niiden lääkärien, joilla on kokemusta immunosuppressiivisesta hoidosta ja jotka ovat tutustuneet valmisteyhteenvetoon, tulisi määrätä Sandimmun Neoralia/Sandimmun. Elimensiirtopotilaiden munuaisten ja maksan toimintaa, verenpainetta, veren rasvoja ja veren siklosporiinipitoisuutta on seurattava tarkkaan. Liiallista immunosuppressiota on vältettävä. Runsasta altistusta auringon valolle ja UV-valohoitoa on vältettävä. Kuten muut immunosuppressiiviset aineet, siklosporiini lisää lymfoomien ja muiden pahanlaatuisten kasvainten riskiä erityisesti iholla sekä altistaa potilaita erilaisiin, usein opportunististen patogeenien aiheuttamiin, bakteeri-, sieni-, parasiti- ja virusinfektioihin. Kaliumia sisältäviä lääkkeitä tai kaliumia säästäviä diureetteja ei pitäisi käyttää. Potilaiden tulisi välttää runsaasti kaliumia sisältävää ruokaa. Seurata kaliumin seuranta suositellaan. Seurata magnesiumipitoisuuden tarkistamista suositellaan erityisesti jos potilaalla on neurologisia oireita. Varovaisuutta on noudatettava hoidettaessa potilaita, joilla on hyperurikemia, annettaessa raskautta (eläviä heikennettyjä rokotteita on vältettävä), raskauden aikana ja käytettäessä infuusiokonsentraattia. Sandimmun Neoralia/Sandimmun käyttävät äidit eivät saa imettää. Muissa kuin elinsiirtoindikaatioissa valmistetta ei saa antaa potilaalle jolla on munuaisten vajaatoiminta (paitsi nefroottinen oireyhtymä), hallitsematon verenpainetauti, hoitamaton infektio tai pahanlaatuinen kasvain. **Yhteisvaikutukset:** Aminoglykosidit, amfoterisiini B, siprofloksasiini, vankomysiini, melfalaani, trimetopriimi (+ sulfametoksatsoli), ei-steroidiset tulehduskipulääkkeet, histamiini H₂-reseptoriantagonistit, takrolimuusi, nifedipiini, lerkanidipiini, Pgp-substraattit (kuten aliskireeni), HMG-CoA-reduktaasin estäjät, etoposidi, kolksiini, digoksiini, everolimuusi, sirolimuusi, repaglinidi, fibrinohapojohdokset, ketokonatsoli, flukonatsoli, itrakonatsoli, vorikonatsoli, erytromysiini, atsitromysiini, klaritromysiini, oraaliset ehkäisyvalmisteet, diltiatseemi, nikardipiini, verapamiili, telapreviiri, metoklopramidi, danatsoli, metyyliprednisoloni (suuret annokset), allopurinoli, amiodaroni, koolihappo ja sen johdokset, proteaasin estäjät, imatinibi, nefatsodoni, barbituraatit, karbamatsipiini, okskarbatsipiini, fenytoiini, rifampisiini, nafsilliini, sulfadimidini iv, oktreotidi, probukoli, orlistaatti, tiklodipiini, sulfonipyraatsoni, terbinafiini, bosentaani, dabigatraanieteksiläatti, kaliumia säästävät lääkkeet ja kaliumia sisältävät lääkkeet, metotreksaatti, ambrisentaani, antrasykliiniantibiootit iv. Mälikuismauutetta (*Hypericum perforatum*) sisältävät rohdosvalmisteet. Greippi ja greippimehu. **Haittavaikutukset:** Hyvin yleiset: munuaisten toimintahäiriö, kohonnut verenpaine, vapina, päänsärky, hyperlipidemia, hirsutismi. Yleiset: maksan toimintahäiriö, ienhyertrofia, kouristukset, parestesia, väsymys, ruokahaluttomuus, pahoinvointi, oksentelu, vatsavaivat/-kipu, ripuli, hyperglykemia, hyperkalemia, hyperurikemia, hypomagnesemia, lihaskipu, -kouristukset, leukopenia, flush-oireet, akne, liikkavuus, kuume. Melko harvinaiset: enkefalopatian merkit, kuten kouristukset, sekavuus, epämuistisuus ajasta ja paikasta, vähentynyt reagointi, agitaatio, unettomuus, näköhäiriöt, kortikaalinen sokeus, kooma, pareesi, pikkuaivoahtaus; turvotus, painonnousu, allergiset ihottumat, anemia, trombositopenia. Harvinaiset: pankreatiitti, kuukautishäiriöt, gynekomastia, lihaskouristukset, lihasheikkous, lihassairaus, motorinen polyneuropatia, mikroangiopaattinen hemolyttinen anemia, hemolyttis-ureeminen oireyhtymä, ulkustauti. Anafylaksian kaltaisia reaktioita on havaittu laskimoon annon jälkeen. **Pakkaukset ja hinnat 1.11.2014 (voh+alv):** Kapselit 25 mg, 50 (67,69 €), 50 mg, 50 (129,16 €), 100 mg, 50 (236,06 €), Oraaliilius 100 mg/ml, 50 ml (222,54 €), Sandimmun infuusiokonsentraatti 50 mg/ml, 10 x 1 ml (38,85 €). Katso aina ajantasaiset tiedot: www.terveysportti.fi > Duodecim lääketietokanta. **Korvattavuus:** Ylempi erityiskorvausryhmä (100 %): aplastinen anemia (122), elinsiirron tai kudossiirron jälkitila (127), itsenäinen verihäiriöiden tai granulosyyttien niukkuus (129), yleinen erythrodermia (134). Alempi erityiskorvausryhmä (72 %): hajapeseäkeiset sidekudostaudit, reumaattiset niveltulehdukset ja niihin verrattavat tilat (202), haavainen paksusolentulehdus ja Crohnin tauti (208). Reseptilääke. **Huom!** Tutustu valmisteyhteenvetoon ennen lääkkeen määräämistä. **Lisätietoja:** Novartis Finland Oy, Lääkeinformaatiopalvelu, Metsänneidonkuja 10, 02130 Espoo, puh. 010 6133 210. www.novartis.fi FI1411267650



Långtidsuppföljning av levertransplanterade patienter

FREDRIK ÅBERG

Med modern livslång immunsuppressiv behandling för att förhindra avstötning är över hälften av patienterna vid liv med en fungerande lever tjugo år efter transplantationen. Den immunsuppressiva behandlingen är dock förknippad med förhöjd risk för bl.a. cancer, infektioner, kardiovaskulära problem och njursvikt. De står för majoriteten av dödsfallen efter det första postoperativa året. Den livslånga uppföljningen betonar individuell optimering av immunsuppressionen, monitorering av transplantatets funktion, god behandling av kardiovaskulära riskfaktorer och tidig upptäckt av cancer. Noggrann långtidsuppföljning är en viktig förutsättning för dagens goda långtidsresultat där patienternas livskvalitet, trots eventuella komplikationer, vanligen kan upprätthållas på en nivå som motsvarar den övriga befolkningens livskvalitet.

Transplantation av ett främmande organ stimulerar immunresponser som, utan immunsuppressiv behandling, leder till avstötning (rejektion) av transplantatet. Svår rejektion var ett av de främsta hindren för lyckade resultat på 1960-talet då de första kliniska levertransplantationerna utfördes under ledning av Thomas Starzl i USA och Roy Calne i England (1, 2). Med immunsuppression baserad på dualterapi med steroider i kombination med azatioprin överlevde på 1970-talet endast 30 procent av patienterna ett år efter transplantation (2).

Upptäckten av det potenta immunsuppressiva läkemedlet ciklosporin 1979 var en av förutsättningarna för att levertransplantation så småningom utvecklades från experimentell kirurgi till den etablerade terapin den är idag vid svåra akuta och kroniska leversjukdomar. Tack vare ytterligare förbättringar i perioperativ vård, kirurgisk teknik, omhändertagande av organ, och val av optimal tidpunkt för levertransplantation är numera 90 procent av patienterna i Finland vid liv ett år, 72 procent tio år och över hälften tjugo år efter transplantationen (3). Globalt har uppskattningsvis drygt 150 000 levertransplantationer utförts de senaste tio åren.

Då allt fler patienter lever allt längre med

en transplanterad lever har långtidskomplikationer, ofta relaterade till immunsuppressiv behandling, blivit en allt större utmaning. Ökad morbiditet orsakas av bl.a. maligniteter, kronisk njursvikt och kardiovaskulära problem (Tabell I). Även hos de transplanterade patienter som överlevt transplantationen och den tidiga postoperativa perioden förblir den förväntade livslängden betydligt kortare än den är i den övriga befolkningen (4). I majoriteten av de dödsfall som sker efter det första postoperativa året dör patienten de facto med ett fungerande levertransplantat (Figur 1).

Därmed krävs det ständig uppföljning av transplanterade patienter med hänsyn till den immunsuppressiva terapin, transplantatets funktion samt prevention och tidig upptäckt av eventuella långtidskomplikationer.

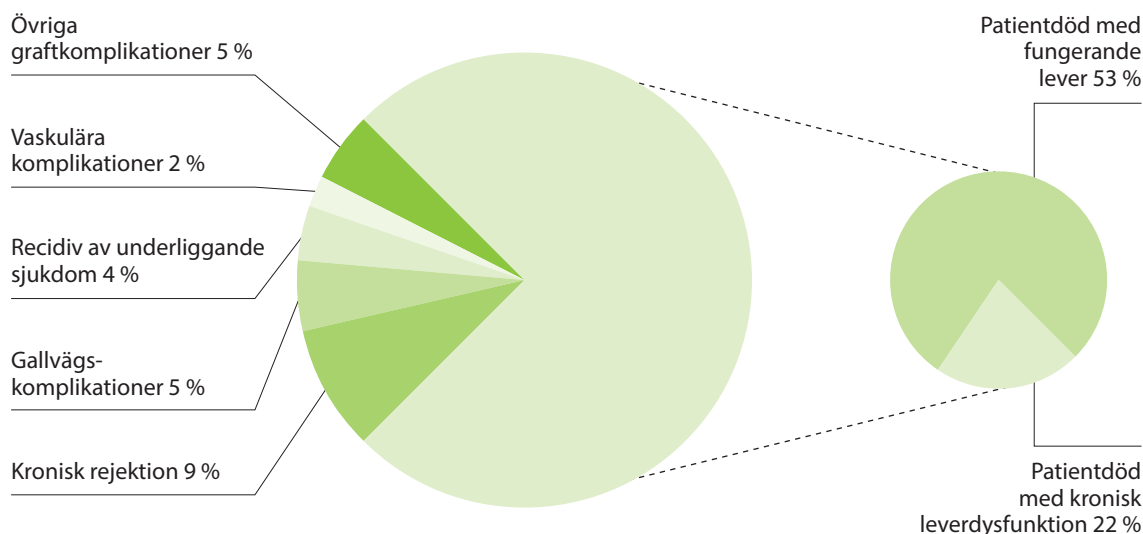
I Finland sker långtidsuppföljningen på gastroenterologiska polikliniken vid universitets- eller centralsjukhusen med 3–4 månaders intervaller och därtill på Kliniken för transplantations- och leverkirurgi vid HUCS med 1–3 års intervaller. Uppföljningen av barnpatienter är centraliserad till HUCS Barnkliniken.

Immunsuppressiv terapi

Modern immunsuppressiv behandling eftersträvar en balans mellan för svag behandling, som kan resultera i akut eller kronisk rejektion, och för stark behandling, som ökar risken för maligniteter, infektioner och övriga biverkningar (Figur 2). Flera faktorer påverkar denna balans i den enskilda patienten (Figur 2). Principen är att använda kombinationsterapi för att

SKRIBENTEN

Fredrik Åberg, MD är specialiserande läkare vid HUCS, Gastroenterologiska kliniken med inriktning på hepatologi.



Figur 1. Orsaker till förlust av levertransplantatet efter det första postoperativa året i Finland. Baserar sig på data från Finlands levertransplantationsregister.

minska läkemedelsspecifika, dosberoende biverkningar; initialt används s.k. trippelterapi baserad på kalcineurinhämmare (ciklosporin eller takrolimus), antimetabolit (mykofenolat eller azatioprin) och steroid.

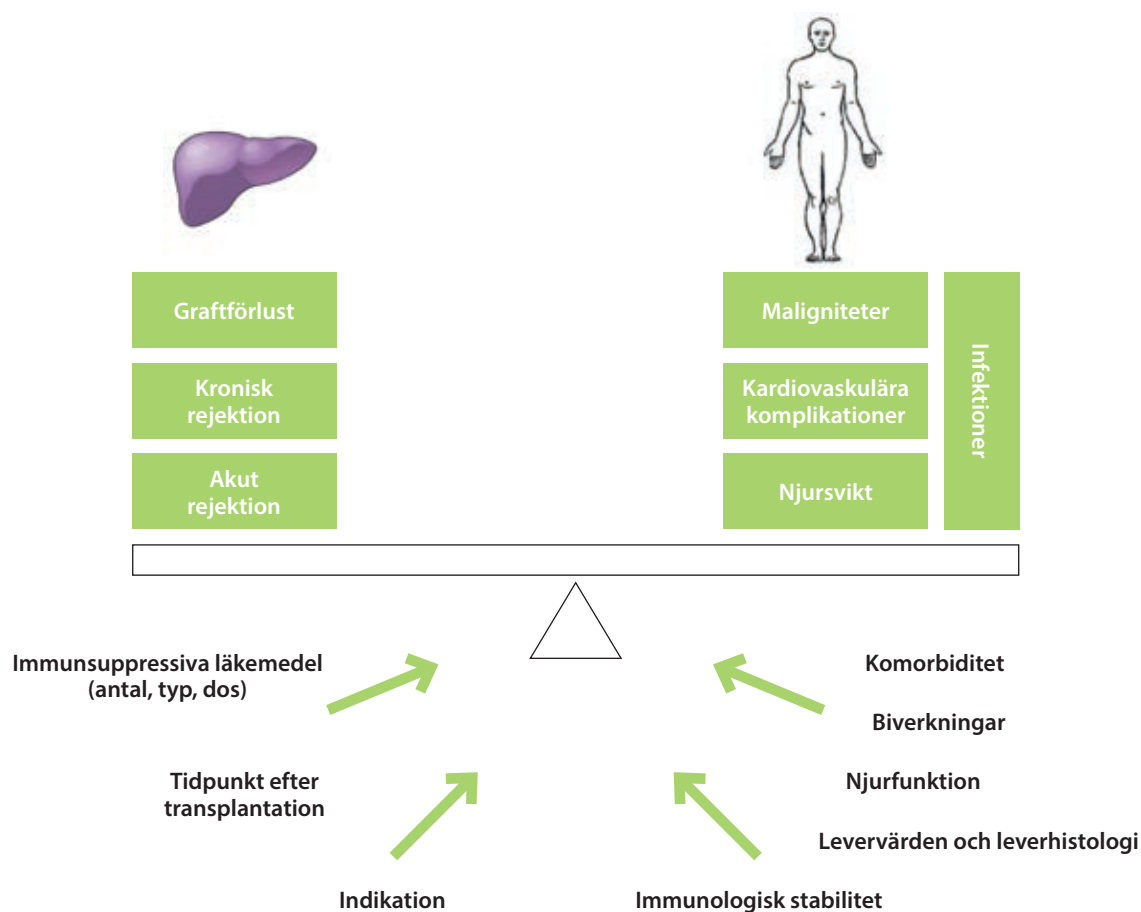
Behandlingen är som kraftigast genast efter transplantationen då risken för rejektion är som störst. Därefter avtar rejektionsrisken och immunsuppressionen kan gradvis minskas, men förblir livslång. Steroidbehandling avslutas ofta inom det första året, förutom hos patienter med underliggande autoimmun sjukdom där steroider möjligen förhindrar recidiv av den underliggande sjukdomen.

I vissa fall används initialt s.k. induktionsbehandling med t.ex. interleukin-2-receptor-antikroppar, medan sirolimus och everolimus är nyare alternativ för underhållsbehandling. Genom läkemedelspecifika biverkningsprofiler erbjuder de olika läkemedlen möjlighet att skraddarsy den immunsuppressiva behandlingen (Tabell II).

Akut rejektion drabbar i dag 35 procent av patienterna i Finland de första postoperativa veckorna. Hos majoriteten är akut rejektion lindrig och den kan hävas med bolusdoser av steroider, och försämrar i sådana fall inte långtidsprognosen (5). I senare skeden är akut och

Tabell I. Förekomst av långtidskomplikationer efter levertransplantation.

	Prevalens	Prevalens jämfört med den övriga befolkningen
Hypertension	36–77 %	2–3 x
Diabetes	13–37 %	2–6 x
Dyslipidemi	27–69 %	1 x
Obesitas (BMI > 30)	22–35 %	1 x
Metaboliskt syndrom	44–58 %	2–3x
Kardiovaskulära händelser	14–24 % / 10 år	1,5–3 x
Kronisk njursvikt (GFR < 30ml/min)	16–28 % / 10 år	15 x
Maligniteter	13–26 % / 10 år	2–4 x (Finland 2,6 x)
Lymfom		8–29 x (Finland 14 x)
Icke-melanom hudcancer		3–70 x (Finland 39 x)
Kolorektal cancer		2–3 x (PSC, alkoholcirros)
Lungcancer		2–3 x (rökning)
Orofaryngeal cancer		5–8 x (alkoholcirros)
Kaposi sarkom		100 x (HHV8)
Bröstcancer		1 x
Prostatacancer		1 x
Övriga: osteoporos, hyperurikemi/gikt, starr, polyneuropati, peptisk ulkus		



Figur 2. Modern immunsuppressiv terapi är en individuell och dynamisk balansgång mellan prevention av rejektion och behandlingsrelaterad toxicitet. En lyckad balans kräver livslång uppföljning.

kronisk rejektion ovanligare, är förknippade med förändringar i den immunsuppressiva behandlingen eller complianceproblem och ger en sämre prognos.

Kalcineurinhämmare metaboliseras via CYP3A4-isoenzymet och är därmed föremål för flera viktiga läkemedelsinteraktioner. Vid nyinsättning eller avslutning av läkemedel eller ändring av doser lönar det sig att kontrollera koncentrationen av kalcineurinhämmare samt lever- och kreatininvärdena efter 1–2 veckor.

Leverfunktion på lång sikt

Leverfunktionen upprätthålls i snitt över tjugo år, även om upp till 85 procent av levergraften uppvisar olika histologiska förändringar på rutinmässiga uppföljningsbiopsier (6), som nuförtiden också utförs i Finland vart femte år. Förutom akut och kronisk rejektion kan transplantatet drabbas av gallvägsproblem (strikturer, kolangiter), blodkärlsproblem (artär- och ventrombos), läkemedelstoxicitet, infektioner (cytomegalovirus), fettlever, immunmedierad hepatitlik autoimmun hepatit

och recidiv av den underliggande sjukdomen (speciellt C-hepatit och hepatocellulärt karcinom). Autoimmuna sjukdomar såsom autoimmun hepatit, primär skleroserande kolangit och primär biliär cirros kan recidivera hos 11–22 procent (7), men detta påverkar nödvändigtvis inte överlevnaden.

Många av dessa komplikationer är initialt asymtomatiska och kan därmed upptäckas endast genom noggrann uppföljning av leverfunktionen.

Maligniteter

Risken för maligniteter är generellt ökad efter organtransplantation (Tabell I). Bland finländska levertransplanterade patienter är cancer-risken 2,6 gånger så stor som i normalbefolkningen, och den kumulativa cancerincidensen per tio år är 13 procent (8). Framför allt är risken ökad för virus-associerade tumörer, men i den största studien hittills fann man en ökad risk för totalt 32 cancertyper (9).

Den största relativa risken gäller hudcancer, såsom skivepitelcancer (39 gånger) och ba-

saliom, som tenderar att vara mer aggressiva än i normalbefolkningen med påtaglig risk för återfall.

Risken för lymfom (s.k. post-transplant lymphoproliferative disorder), som i Finland konstaterades vara 14 gånger så stor bland levertransplanterade patienter som hos normalbefolkningen, är associerad med Epstein-Barrvirusinfektion, cytomegalovirus, kraftig immunsuppression, och alkoholcirros eller autoimmun hepatit som underliggande sjukdom (10). Flera av fallen uppkommer redan inom två år efter transplantationen, då immunsuppressionen är som kraftigast (10).

I cancerprevention ingår uppmuntran till att avstå från tobak och alkohol, undvika rikligt solande och försäkra sig om tillräckligt UV-skydd. Patientens hud bör granskas regelbundet av patienten själv eller en familjemedlem och åtminstone årligen av en sjukskötare eller läkare. Alla suspekta hudförändringar bör biopsas eller avlägsnas. Det är viktigt att patienterna deltar i den cancerscreening som ordnas för normalbefolkningen. Hos patienter med underliggande primär skleroserande kolangit rekommenderas därutöver regelbundna koloskopier (11, 12).

Vid långtidsuppföljning är det ytterst viktigt att ta alla nya symtom på allvar och behålla låg tröskel för vidareutredningar med tanke på den ökade cancerrisken.

Kardiovaskulära problem

Incidensen av kardiovaskulära komplikationer är förhöjd hos levertransplanterade patienter, och detta anses bero på ökad förekomst av traditionella riskfaktorer (Tabell I) (3, 12). Behandlingen av hypertension, dyslipidemi och diabetes följer samma principer som i den övriga befolkningen, men med vissa särdrag (11, 12).

Kalciumblockerare (t.ex. amlodipin) rekommenderas ofta som förstahandsmedel mot hypertension, eftersom de minskar den av kal-

cineurinhämmare orsakade vasokonstriktionen i njurararterioler (12).

Pravastatin och fluvastatin betraktas som de säkraste alternativen vid behandling av hyperkolesterolemi, eftersom de inte interagerar med kalcineurinhämmare. Även andra statiner kan dock användas, men bör påbörjas med ungefär halva dosen. Ezetimib förefaller säkert enligt preliminära studier (12).

Cirka 80 procent av de diabetesfall som uppkommer efter transplantation uppstår under den första postoperativa månaden; både steroider och kalcineurinhämmare fungerar som riskfaktorer (12). Diabetes utsätter patienten för mikro- och makrovaskulära komplikationer, njursvikt, infektioner, fettlever, leverfibros, akut och kronisk rejektion samt leverartärtrombos, och innebär fördubblad mortalitet. Diabetes efter transplantation behandlas ofta med insulin, men t.ex. DPP-4-blockerare och glitazoner är användbara. Försämrad njurfunktion utgör ofta ett hinder för användning av metformin.

Njursvikt

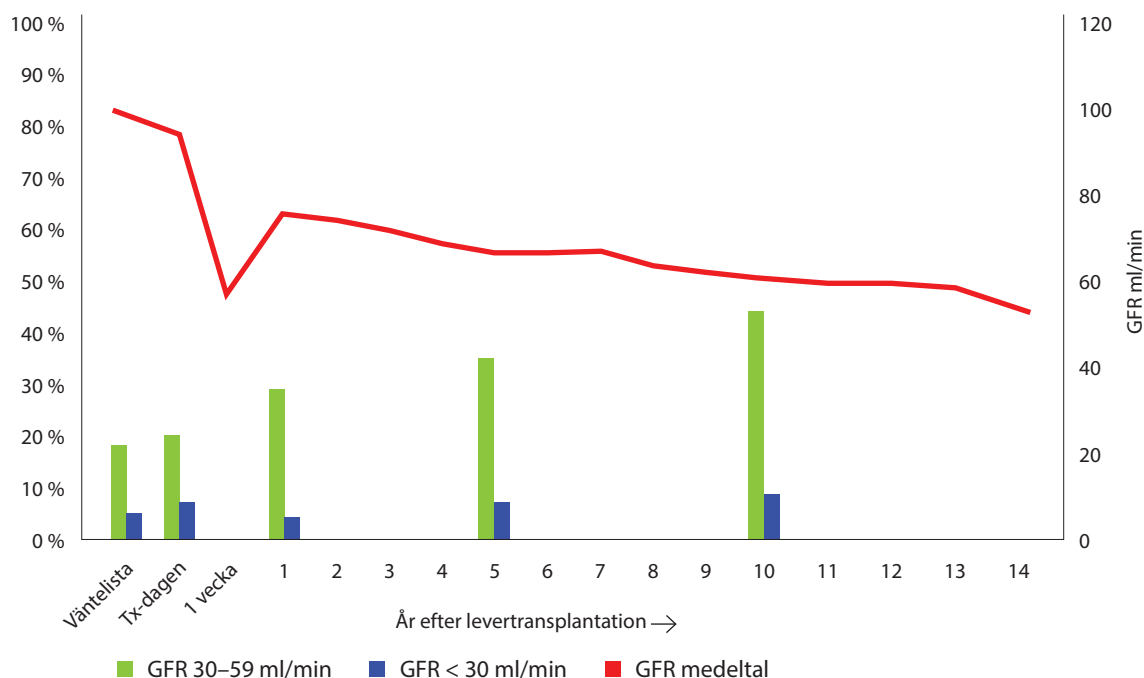
Svår kronisk njursvikt (GFR < 30 ml/min) drabbar ungefär 10 procent av de finländska patienterna fem år och 16 procent tio år efter levertransplantation (Figur 3) (13). Dessa procentsatser är betydligt lägre än i t.ex. USA (14). Kronisk njursvikt förknippas med en fyrfaldigt ökad mortalitet (14).

Största försämringen i njurfunktionen sker inom det första året, vilket associeras med flera pre-, peri- och postoperativa faktorer (15). Kalcineurinhämmare kan i stora koncentrationer orsaka en akut försämring i njurfunktionen genom reversibel vasokonstriktion av afferenta njurararterioler. Därtill associeras kalcineurinhämmare med kroniska histologiska förändringar i njurarna (16).

Efter det första postoperativa året försämras njurfunktionen med tiden i samma takt som hos personer i den övriga vuxna befolkningen med likadan kardiovaskulär riskprofil (17).

Tabell II. Aktuella immunsuppressiva läkemedel och deras typiska biverkningar.

Läkemedel	Biverkningar
Ciklosporin	Nefrotoxicitet, hypertension, hyperlipidemi, hirsutism, gingivahyperplasi, neurotoxicitet
Takrolimus	Nefrotoxicitet, diabetes, hypertension, hyperlipidemi, neurotoxicitet, alopeci
Azatioprin	Leukopeni, anemi, leverpåverkan
Mykofenolat	Gastrointestinala besvär, anemi, leukopeni, neurotoxicitet
Sirolimus/everolimus	Hyperlipidemi, pneumonit, gastrointestinala besvär, dermatit, munsår, myalgi/artralgi, perifert ödem, cytopenier
Kortikosteroider	Osteoporos, diabetes, hypertension, hyperlipidemi, katarakt, atrofisk påverkan på hud, muskel, leder och ligament



Figur 3. Njurfunktionen efter levertransplantation. Andel patienter med GFR 30–59 eller < 30 ml/min visas i staplar (y-axel till vänster) och genomsnittliga GFR på linjen (y-axel till höger) (13–17).

Vid långtidsuppföljningen är det viktigt att noggrant följa koncentrationerna av kalcineurinhämmare, beakta läkemedelsinteraktioner och undvika nefrotoxiska läkemedel. God behandling av eventuell hypertension, diabetes och dyslipidemi är centralt. Vid behov konsulteras nefrolog.

Infektioner

Då immunsuppressionen är som kraftigast finns det risk för diverse opportunistiska, men också vanligare infektioner. I senare stadier ses en ökad risk för speciellt bakteriella infektioner (pneumoni, sepsis) och, i synnerhet bland patienter med hepatikojejunostomi, kolangiter (18). Diagnostik och behandling av infektioner hos levertransplanterade sker i samråd med transplantationsläkare och infektionsläkare.

Allmänt rekommenderade vacciner är influensavaccination årligen, pneumokockvaccination en gång efter fem år och difteritetanuvaccination vart tionde år (11). Levande vacciner får inte ges.

God tandvård är viktigt för immunsupprimerade transplantationspatienter (19).

Osteoporos

Osteoporos/osteopeni är vanligt hos patienter med kronisk leversjukdom, och benförlusten accelererar under de första 3–6 månaderna

efter transplantationen framför allt p.g.a. steroidbehandlingen (12). Den kumulativa incidensen av frakturer två år efter transplantation varierar mellan 24 och 55 procent (12). Därefter kan en ökning av bentätheten ofta ses. Behandlingen skiljer sig inte från behandlingen hos den övriga befolkningen. Kalcium- och D-vitamintillskott rekommenderas generellt efter transplantation. Bentäthetsmätning rekommenderas vid uppföljningen men ingen konsensus finns angående den lämpligaste tidpunkten.

Livskvalitet och arbetsförmåga

Flera longitudinella studier visar att den i allmänhet försämrade livskvaliteten bland svårt leversjuka patienter förbättras markant efter levertransplantation (20, 21). I en finländsk tvärsnittsstudie undersöktes livskvaliteten bland alla 401 vuxna patienter vid liv år 2007 med hjälp av 15D-frågeformuläret (22). Svarsprocenten var 90 procent. Livskvaliteten hos de levertransplanterade patienterna avvek inte särskilt mycket från den hos övriga befolkningen, när ålder och kön beaktades. Små brister förekom i vissa fysiska dimensioner såsom rörelse, sömn, vardagsaktiviteter och sexuella aktiviteter. Livskvaliteten avvek inte i mentala och psykologiska dimensioner, och transplanterade patienter rapporterade mindre obehag och symtom än normalbefolkningen.

Målet är att alla levertransplanterade patienter i arbetsför ålder ska kunna återgå till arbetslivet, vilket ofta är möjligt 3–12 månader efter transplantationen. Fastän 87 procent av de finländska levertransplanterade patienterna rapporterade att deras arbetsförmåga hade subjektivt förbättrats i och med transplantationen, varierade återgången i arbete kraftigt enligt ålder: 70–80 procent av patienter under 40 år vid transplantation hade återgått i arbete; 55 procent av dem var 40–50 år och under 30 procent över 50 år (22). I över hälften av arbetslöshetsfallen var orsaken sjukpensionering. Rehabiliteringsmöjligheter bör i fortsättningen utredas i högre grad och målet bör vara att upprätthålla patientens arbetsförmåga innan transplantation så länge som möjligt, eftersom arbetsoförmåga innan transplantation är en stark prediktiv faktor för att patienten inte kommer att återgå i arbete efter transplantation.

Graviditet är möjligt efter levertransplantation. Kvinnor bör i regel vänta cirka 1–2 år efter transplantationen med att bli gravida, och detta sker säkrast när den immunsuppressiva behandlingen och den immunologiska situationen stabiliserats. Mykofenolatbehandling bör avslutas i god tid innan graviditet.

Sammanfattning

Levertransplantation är en livräddande och etablerad terapi för patienter med akut eller kronisk leversvikt. I och med levertransplantation förlängs den förväntade livslängden bland patienter med svår leversjukdom från att vara några år, eller endast en dag (akut leversvikt), till mer än tjugo år för majoriteten. Trots risken för en rad långtidskomplikationer motsvarar livskvaliteten hos levertransplanterade patienter i snitt livskvaliteten hos den övriga befolkningen. God långtidsuppföljning av de transplanterade patienterna är en viktig förutsättning för dessa goda långtidsresultat.

fredrik.aberg@hus.fi

Bindningar: Kongressresa (Astellas)

Summary

Long-term follow-up of liver-transplanted patients

With modern immunosuppression to prevent graft rejection, the median survival of a transplanted liver is longer than 20 years. Immunosuppressive therapy is, however, associated with an increased risk for cancer, infections, cardiovascular complications, and kidney disease, which are major causes for later death. The life-long follow-up emphasizes an individualized optimization of immunosuppression, monitoring of graft function, appropriate therapy for cardiovascular risk factors, and cancer surveillance. Close follow-up is a prerequisite for the current successful long-term outcomes, where patients' quality of life, despite possible complications, generally remains comparable with that of the general population.

Referenser

1. Calne RY, Rolles K, White DJ, Thiru S, Evans DB, McMaster P, et al. Cyclosporin A initially as the only immunosuppressant in 34 recipients of cadaveric organs: 32 kidneys, 2 pancreases, and 2 livers. *Lancet* 1979;2:1033–36.
2. Calne RY. Early days of liver transplantation. *Am J Transplant* 2008;8: 1775–78.
3. Åberg F, Isoniemi H, Höckerstedt K. Long-term results of liver transplantation. *Scand J Surg* 2011;100:14–21.
4. Åberg F, Gissler M, Karlsen TH, Ericzon B, Foss A, Rasmussen A, et al. Differences in long-term survival among liver transplant recipients and the general population: A population-based Nordic study. *Hepatology* 2014 Epub ahead of print.
5. Charlton MR. How important is acute cellular rejection? *Liver Transpl* 2013;19 Suppl 2:S9–13.
6. Hubscher SG. What is the long-term outcome of the liver allograft? *J Hepatol* 2011;55:702–717.
7. Gautam M, Cheruvattath R, Balan V. Recurrence of autoimmune liver disease after liver transplantation: a systematic review. *Liver Transpl* 2006;12: 1813–24.
8. Åberg F, Pukkala E, Höckerstedt K, Sankila R, Isoniemi H. Risk of malignant neoplasms after liver transplantation: a population-based study. *Liver Transpl* 2008;14:1428–36.
9. Engels EA, Pfeiffer RM, Fraumeni JF Jr, Kasiske BL, Israni AK, Snyder JJ, et al. Spectrum of cancer risk among US solid organ transplant recipients. *JAMA* 2011;306:1891–1901.
10. Buell JF, Gross TG, Woodle ES. Malignancy after transplantation. *Transplantation* 2005;80:S254–64.
11. Åberg F, Nordin A, Lempinen M, Tukiainen E, Färkkilä M, Isoniemi H. Maksansiirtopotilaan pitkäaikaissuoranta. *Suomen Lääkärilehti* 2011;1379–86.
12. Mells G, Neuberger J. Long-term care of the liver allograft recipient. *Semin Liver Dis* 2009;29:102–120.
13. Åberg F, Koivusalo AM, Höckerstedt K, Isoniemi H. Renal dysfunction in liver transplant patients: comparing patients transplanted for liver tumor or acute or chronic disease. *Transpl Int* 2007;20:591–599.
14. Ojo AO, Held PJ, Port FK, Wolfe RA, Leichtman AB, Young EW, et al. Chronic renal failure after transplantation of a nonrenal organ. *N Engl J Med* 2003;349:931–940.
15. Pham PT, Pham PC, Wilkinson AH. Management of renal dysfunction in the liver transplant recipient. *Curr Opin Organ Transplant* 2009;14:231–239.
16. Naesens M, Kuypers DR, Sarwal M. Calcineurin inhibitor nephrotoxicity. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009;4:481–508.
17. Åberg F, Mäkisalo H, Nordin A, Isoniemi H. Long-term renal function deteriorates at a similar rate among liver transplant patients with preserved renal function at 1 year and in the general population: is chronic calcineurin inhibitor nephrotoxicity overrated? *Transplant Proc* 2013;45:1182–87.
18. Åberg F, Mäkisalo H, Höckerstedt K, Isoniemi H. Infectious complications more than 1 year after liver transplantation: a 3-decade nationwide experience. *Am J Transplant* 2011;11:287–295.
19. Helenius-Hietala J, Åberg F, Meurman JH, Isoniemi H. Increased infection risk postliver transplant without pretransplant dental treatment. *Oral Dis* 2013;19:271–278.
20. Tome S, Wells JT, Said A, Lucey MR. Quality of life after liver transplantation. A systematic review. *J Hepatol* 2008;48:567–577.
21. Yang LS, Shan LL, Saxena A, Morris DL. Liver transplantation: a systematic review of long-term quality of life. *Liver Int* 2014.
22. Åberg F, Rissanen AM, Sintonen H, Roine RP, Höckerstedt K, Isoniemi H. Health-related quality of life and employment status of liver transplant patients. *Liver Transpl* 2009;15:64–72.

Hjärttransplantationer

JANNE J. JOKINEN OCH KARL B. LEMSTRÖM

Av patienter som tagits in på sjukhus för akut hjärtinsufficiens dör 30–50 procent inom ett år och fyraårsprognosen för överlevnad för patienter med kronisk hjärtinsufficiens är 50 procent. Hjärttransplantation är det sista behandlingsalternativet för livshotande hjärtinsufficiens. Gjord vid rätt tidpunkt har ingreppet en obestridligt god inverkan på patientens livslängd och livskvalitet. Transplantationerna inleddes i Finland 1985. I dag är transplantationsverksamheten i vårt land etablerad och våra långtidsresultat är utmärkta i jämförelse med internationella transplantationscentra. För närvarande begränsas hjärttransplantationernas antal i första hand av bristen på lämpliga organdonatorer, och därför blir det i framtiden allt oftare nödvändigt att – i väntan på ett lämpligt transplantat – sätta in en mekanisk apparat som stöder hjärtat och cirkulationen.

Den första hjärttransplantationen i Finland gjordes den 13 februari 1985 av en grupp ledd av professor Severi Mattila. I början gjordes bara några transplantationer om året, men antalet steg snabbt. År 1988 gjordes tio ingrepp och följande år redan 25. Toppåret var 1993 då det gjordes 36 hjärttransplantationer i Finland. Under 2000-talet har antalet stabiliserats till 15–20 per år.

Hjärttransplantation är fortfarande det sista behandlingsalternativet vid svårartad hjärtinsufficiens. Patienter som i dag kommer in för transplantation har oftast redan länge stått under konservativ behandling och eventuellt har korregerande kirurgiska ingrepp gjorts. Trots lovande nya metoder för att häva hjärtinsufficiens är behandlingsmetoder som helt ersätter hjärttransplantation inte att vänta inom den närmaste framtiden. I förhållande till invånarantalet görs det betydligt färre hjärttransplantationer i Finland än i de övriga

nordiska länderna, och antalet bör utökas.

Åren 1985–2014 gjordes 472 transplantationer på vuxna patienter i Finland, och verksamheten är numera helt etablerad. De finländska hjärttransplantationsresultaten är synnerligen goda i internationell jämförelse (1). Hjärttransplantationerna bör bli fler i Finland eftersom färre patienter skickas för transplantationsbedömning och färre transplantationer görs än i de övriga nordiska länderna (Figur 1). Det finns flera orsaker till det låga årliga antalet transplantationer, och att reda ut orsakerna och lösa problemen kräver ett friktionsfritt samarbete mellan de remitterande sjukhusen och donatorsjukhusen. De senaste åren har hjärttransplantationerna blivit allt färre på grund av bristen på organdonatorer. Delvis därför har mekaniskt stöd för hjärtat och cirkulationen behövts som brygga till transplantation för upp till 30–40 procent av patienterna. För en del av dessa patienter är mekaniskt cirkulationsstöd med så kallad hjälpump nödvändig för att behandla akut, livshotande cirkulationssvikt. Ibland har det varit nödvändigt att installera hjälpump för att undvika bestående organskador i väntan på ett lämpligt transplantat.

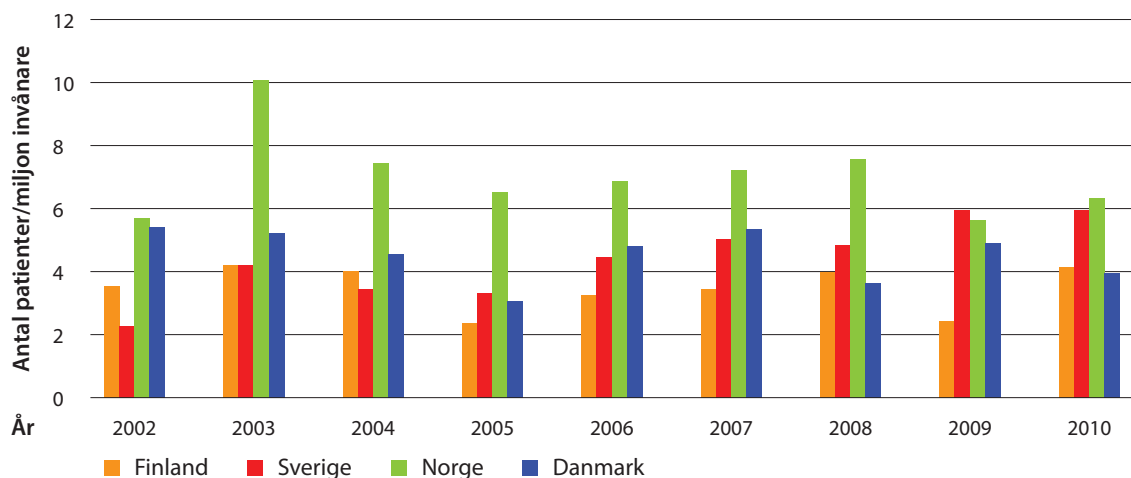
SKRIBENTERNA

Janne J. Jokinen, MD är specialistläkare i hjärt- och thoraxkirurgi på hjärtkirurgiska avdelningen vid HUCS, Hjärt- och lungcentrum.

Karl Lemström är professor i transplantationskirurgi och immunologi vid Helsingfors universitet och avdelningsöverläkare vid HUCS, Hjärt- och lungcentrum, hjärtkirurgiska avdelningen samt leder det nationella Hjärt- och lungtransplantationsprogrammet.

Indikationer och kontraindikationer för hjärttransplantation

Det vanligaste tillståndet som leder till hjärttransplantation är irreversibel hjärtmuskelskada orsakad av dilaterande kardiomyopati eller koronarsjukdom. Indikationerna för hjärttransplantation har knappt alls ändrats sedan transplantationsverksamhetens första tider. Bättre prevention av hjärtsjukdomar,



Figur 1. Antal hjärttransplantationer i Norden 2002–2010 per miljon innevånare.

utvecklade behandlingar med läkemedel och apparater samt hjärtkirurgi har skjutit upp debuten av svår insufficiens till allt äldre åldersgrupper. Koronarsjukdomens roll som orsak till svår insufficiens har minskat och de dilaterande kardiomyopatierna har i stället blivit den vanligaste indikationen för transplantation i Europa.

Det är viktigt för hjärttransplantationspatientens prognos att transplantationsbedömningen och själva ingreppet görs tillräckligt tidigt. Man kan i dag behandla patienter konservativt allt längre, men en lång period av läkemedelsbehandling före hjärttransplantation ger sämre premisser för en lyckad transplantation och inverkar på patientens tillfrisknande på kort och lång sikt och på långtidsresultaten. Att bedöma när transplantation ska göras är en svår uppgift: den optimala tidpunkten anses vara när hjärtverksamheten är oåterkalleligt och kraftigt försämrad, men innan den försvagade pumpkapaciteten ännu har orsakat bestående komplikationer i övriga organ. Många faktorer inverkar på prognosen för insufficiensen och på bedömningen av när transplantationen ska göras. Sådana faktorer är till exempel hjärtsjukdomens art, organskador orsakade av den låga minutvolymen, känsligheten för arytmier, patientens eventuella övriga sjukdomar och hur läkemedelsbehandlingen har lyckats. Om transplantationsutredningen görs tillräckligt tidigt, finns det tid för individuella arrangemang för patienten och för val av optimal tidpunkt för transplantationen.

Indikationerna för hjärttransplantation har knappt alls förändrats under det gångna

kvartsseklet. Kontraindikationer orsakade av komorbiditet har dock preciserats i och med att nya behandlingsmetoder och läkemedel har introducerats. För att identifiera risker orsakade av samtidiga sjukdomar och för att bedöma och minimera riskerna är ett smidigt samarbete mellan specialiteterna av avgörande betydelse. Det är också väsentligt att motivera patienten till egenvård redan innan transplantationen, och speciellt efter den (Tabell I) (4).

Resultat av hjärttransplantationer

Livslängdsprognos

Livslängdsprognosen efter hjärttransplantation har stadigt förbättrats de senaste 30 åren, och den är antagligen nästan så bra som den över huvud taget kan bli. De klart mest kritiska faktorerna är val av lämplig donator och det perioperativa konvalescensstadiet under den första månaden efter transplantationen. I ett internationellt material från ISHLT (International Society for Heart and Lung Transplantation) (n=71 319) är ettårsöverlevnaden åren 1982–1991 78 procent, 1992–2001 82 procent och 2002–2008 86 procent (5). Efter det första året är dödligheten i internationella material 3–4 procent per år (5) och tioårsöverlevnaden är cirka 50 procent (6). För finländska hjärttransplantationspatienter är livslängdsprognosen minst lika god. Figur 2 visar överlevnaden för patienter som har fått ett hjärttransplantat mellan åren 1985–2002 och 2003–2013 (n=460). För patienter som har opererats sedan millennieskiftet varierar dödligheten de första dygnet mellan noll och sju procent på årsbasis och ettårsöverlevnaden är cirka 90 procent.

Faktorer som påverkar prognosen

När man överväger hjärttransplantation måste man ta hänsyn till om indikationerna uppfylls och vilka förutsättningarna är för eftervård och tillfrisknande. Graden av hjärtinsufficiens hos mottagaren och vilka följder insufficiensen har haft före ingreppet är faktorer som väsentligt inverkar på korttidsprognosen efter hjärttransplantation. Som följd av långt framskriden hjärtinsufficiens utvecklas svårbehandlade eller oåterkalleliga störningar i lungcirkulationen och i njurarnas, leverns och musklernas funktion, vilket väsentligt försämrar prognosen (6). Förhöjt motstånd i lungcirkulationen och kronisk njursvikt före hjärttransplantation fördubblar dödligheten under de första 30 dygnen (7). I ett retrospektivt material på 756 patienter sågs en signifikant ökad dödsrisk vid akut njursvikt (8): för patienter som måste genomgå dialys var dödligheten inom 30 dygn 50 procent. Motsvarande tal för patienter som inte behövde dialyseras var 1,4 procent. Akut njursvikt var också en central riskfaktor för att utveckla postoperativa komplikationer. Av patienter som dialyserades fick 43 procent kardiella, 18 procent neurologiska och 55 procent infektuösa komplikationer, medan motsvarande tal var 6, 2 och 7 procent för patienter som inte behövde dialys efter operationen (8). Njurfunktionen före hjärttransplantation

inverkade också väsentligt på risken för dialysbehandling efter operationen. Både ett amerikanskt material med 622 patienter (9) och ett finländskt med 93 patienter (10) visar att 32 respektive 36 procent av patienterna med nedsatt njurfunktion [kreatininclearance < 40 ml/min eller GFR (Glomerular Filtration Rate) < 60 ml/min/1,73²] slutade i dialysbehandling. För patienter med normal njurfunktion var motsvarande procenttal 9 respektive 16. Trots att dialysbehandling påtagligt ökade problemen under den perioperativa tiden påverkade den inte längre dödligheten eller njurfunktionen ett år efter operationen. Sekundär njursvikt beroende på hjärtinsufficiens verkar alltså helt korrigeras efter transplantation (10).

Kronisk rejektion av transplantatet är fortfarande det som mest påverkar långtidsprognosen. Histologiskt ses rejektion som diffus koronarsjukdom och hjärtmuskelfibros i transplantatet. Kliniskt yttrar den sig som diastolisk restriktiv hjärtinsufficiens (11). Det tycks vara så att i och med den förbättrade immunsuppressiva läkemedelsbehandlingen har andra faktorer, som infektioner, maligniteter, störningar i njur- och leverfunktionen och framför allt metabola störningar, fått en större betydelse för transplantationspatienters långtidsprognos.

Tabell I. Indikationer och kontraindikationer för hjärttransplantation.

Indikationer för hjärttransplantation

- Svåra symtom på hjärtinsufficiens (NYHA III eller IV) trots optimal läkemedelsbehandling
- Insufficiens kan inte botas eller lindras med läkemedel eller kirurgi
- Livshotande arytmien trots optimal behandling

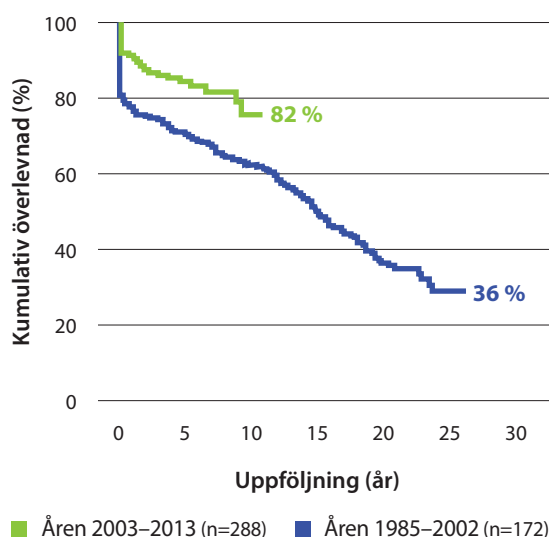
För hjärttransplantation talar

- Maximal syreupptagningsförmåga vid spiroergometri $VO_{2max} < 12\text{--}14$ ml/min/kg. För unga patienter och kvinnor kan som gränsvärde också användas $VO_{2max} < 50$ % av referensvärdet enligt ålder och kön
- Ejektionsfraktion < 20 %, hjärtats minutvolymindex < 2 l/min/m²

Kontraindikationer för hjärttransplantation

- Pulmonal hypertension (irreversibelt högt motstånd i lungcirkulationen högre än 5–6 Woodsenheter, transpulmonal gradient högre än 15 mmHg eller PAS högre än 60 mmHg)
- Okontrollerad akut eller kronisk infektion (bl.a. sepsis, hepatit, HIV)
- Malign tumör
- Systemsjukdom, t.ex. amyloidos
- Svår cerebrovaskulär sjukdom eller generaliserad artärsjukdom
- Svår kronisk lungsjukdom
- Diabetes med svåra organkomplikationer (nefropati, autonom neuropati, generaliserad vaskulopati)
- Svår njursvikt som bedömts vara irreversibel
- Betydande övervikt, BMI över 30 kg/m², vikt mer än 140 % av idealvikten
- Alkohol- eller drogberoende, läkemedelsmissbruk
- Oförmåga att ta vara på sig själv, instabil psykisk sjukdom

BMI = body mass index; kroppsmasseindex, NYHA = New York Heart Association, PAS = systoliskt lungartärtryck, VO_{2max} = maximal syreupptagningsförmåga,



Figur 2. Överlevnaden för finländska patienter som har fått ett hjärtransplantat mellan åren 1985–2002 och 2003–2013 (n=460).

Hjärtransplantationernas flaskhalsar i Finland

Effektiv hjärtinsufficiensbehandling förbättrar prognosen, men när effekten av läkemedelsbehandlingen minskar kan patientens tillstånd försämrats snabbt och dramatiskt. Det är därför bättre att ge remiss för hjärtransplantationsbedömning lite för tidigt än för sent. Senast när patienten behöver återkommande sjukhusbehandling för hjärtinsufficiens bör man ta ställning till om hjärtransplantation kan bli aktuell. Enligt vår erfarenhet är många patienter som skickats för bedömning så svårt sjuka att transplantationen måste göras inom några veckor efter inkommen remiss för att patienten inte snabbt ska avlida efter att ha blivit uppsatt på väntelistan. Tidig remiss för bedömning innebär inte att patienten utan vidare sätts upp på väntelistan och genomgår transplantation, men den gör det möjligt att preliminärt planera och avsätta resurser på transplantationsenheten. Man kan då också göra sådana kirurgiska ingrepp som planerats före transplantationen (till exempel bräckoperationer, tandsaneringar, kolekystektomier) och andra nödvändiga åtgärder utan brådska så att de inte fördröjer transplantationen. Under tiden mellan transplantationsbedömningen och ingreppet fortsätter behandlingen som tidigare, och transplantationsbedömningen utesluter inga konservativa behandlingsalternativ. Det är att märka att få patienter som skickats till transplantation i Finland avslås, medan avslagsprocenten är stor vid många stora ut-

ländska transplantationscentra. Väntetiden för alla patienter på hjärtransplantationslistan är för närvarande cirka ett år, men den kommer troligen att redan i den närmaste framtiden bli betydligt längre.

Framtidsutsikter

Mekaniskt stöd för hjärta och cirkulation

Hjärtat och cirkulationen kan stödas mekaniskt, och användningen av mekaniskt stöd som brygga till hjärtransplantation håller på att bli betydligt vanligare. Enligt ett internationellt material från ISHLT 2013 använde redan mer än 40 procent av patienterna vid tidpunkten för transplantationen ett system som stödde hjärtverksamheten och cirkulationen, oftast mekaniskt stöd för vänstra kammaren (12). Situationen i Finland är helt motsvarande, eftersom av de vuxna patienter som för närvarande väntar på transplantation har 38 procent varit tvungna att få pumpsystemet HeartWare HVAD® insatt. Systemet stöder vänstra kammaren.

Innan stödet sätts in är det viktigt att noggrant överväga vad målet med behandlingen är och vilka arrangemang patientens hjärtsjukdom kräver. Det finns tre målsättningar: det mekaniska stödet kan användas som brygga till hjärtransplantation (BTT, bridge to transplant), som brygga till tillfrisknande (BTR, bridge to recovery) eller som slutgiltig behandling i stället för transplantation (DT, destination therapy). Det krävs en heltäckande utvärdering av patientens situation för att ställa upp målet. Det som främst inverkar är hjärtsjukdomens art och prognos, det hemodynamiska tillståndet, resultat av bilddiagnostiska undersökningar och patientens eventuella övriga kroniska sjukdomar. Centrala aspekter som måste beaktas är också patientens följsamhet, de kirurgiska riskerna samt patientens anatomi, ålder och psykosociala egenskaper.

Beroende på hjärtsjukdomens etiologi och svårighetsgrad kan man stödja antingen enbart vänstra (LVAD) eller högra (RVAD) kammaren eller båda (BiVAD). Ett pumpsystem som stöder båda kamrarna ersätter praktiskt taget hela det egna hjärtats verksamhet, och man kan då tala om ett artificiellt hjärta (TAH). Däremot fungerar ett system som bara stödjer den ena kammaren som en hjälppump för patientens eget hjärta och antingen system- eller lungkretsloppet. De företag som har kommit längst med att utveckla ett implanterbart artificiellt hjärta som helt ersätter det egna är amerikanska Abiomed Inc. och franska Carmat Ltd. Deras produkter

AbioCor TAH® och Carmat Heart® befinner sig i det kliniska prövningsstadiet (13, 14).

Sammfattning

Hjärttransplantation har visats vara kostnads-effektiv verksamhet i förhållande till de erforderliga resurserna (NNT < 2), (15). Resultaten för finländska vuxenpatienter de senaste fem åren står sig väl i internationell jämförelse. I förhållande till invånarantalet görs det färre hjärttransplantationer i Finland än i de övriga nordiska länderna. Antalet bör utökas så att allt fler finländska patienter med långt gången hjärtinsufficiens kan dra nytta av detta tillgängliga behandlingsalternativ. Antalet hjärttransplanterationer har begränsats av antalet patienter som skickas för transplantationsbedömning, men den senaste tiden i första hand av bristen på hjärttransplantat.

Trots de konservativa behandlingsmöjligheterna vid hjärtinsufficiens är det med tanke på patientens omedelbara postoperativa prognos väsentligt att bedömningen och transplantationen görs i tillräckligt god tid, innan organskador utvecklas. Då kan patienten tillfriskna med så få problem som möjligt. En patient som kommer hemifrån till hjärttransplantation kräver vanligen intensivvård i några dagar och sedan behandling på vårdavdelning i några veckor innan han eller hon kan skrivas ut.

Vår erfarenhet av stödbehandling för hjärtat och cirkulationen på grund av hjärtinsufficiens är synnerligen uppmuntrande. Också i Finland har behandling med hjälpump kommit för att stanna som behandlingsmetod för akut och kronisk svår hjärtinsufficiens som inte reagerar på någon annan behandling. Troligen blir det i framtiden oftare nödvändigt att sätta in behandling med hjälpump för patienter som väntar på hjärttransplantation innan ett lämpligt transplantat hittas. Också med avseende på prognosen för patienter som behöver mekaniskt cirkulationsstöd är valet av patient och behandling vid rätt tidpunkt

de mest kritiska faktorerna. Vår erfarenhet visar att pumpbehandling ska inledas innan organsvikt utvecklas i andra system, som lever och njurar.

janne.jokinen@helsinki.fi

karl.lemstrom@helsinki.fi

Inga bindningar

Referenser

1. Jokinen JJ, Kukkonen S, Hämmäinen P et al. Aikuisten sydämensiirrot Suomessa – onko määrää syytä lisätä? *Duodecim* 2008;124:1953–61.
2. European Society for Organ Transplantation: <http://www.esot.org/>
3. Lommi J, Kupari M. Ovatko sydämensiirron aiheet muuttuneet? *Sydänääni* 2009;20:7–10.
4. Mehra MR, Kobashigawa J, Starling R, Russell S et al. Listing criteria for heart transplantation: International Society for Heart and Lung Transplantation guidelines for the care of cardiac transplant candidates – 2006. *J Heart Lung Transplant* 2006;25:1024–42.
5. Stehlik J, Edwards LB, Kucheryavaya AY et al. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: twenty-seventh official adult heart transplant report – 2010. *J Heart Lung Transplant* 2010;29:1089–2103.
6. Ozduran V, Yamani MH, Chuang HH et al. Survival beyond 10 years following heart transplantation: The Cleveland Clinic Foundation experience. *Transplant Proc* 2005;37:4509–12.
7. Ostermann ME, Rogers CA, Saeed I, Nelson SR, Murday AJ. Steering group of the UK Cardiothoracic Transplant Audit. Pre-existing renal failure doubles 30-day mortality after heart transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2004;23:1231–7.
8. Odum J, Wheat J, Laks H et al. Peri-operative renal function and outcome after orthotopic heart transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2006;25:162–6.
9. Boyle JM, Moualla S, Arrigain S et al. Risks and outcomes of acute kidney injury requiring dialysis after cardiac transplantation. *Am J Kidney Dis* 2006;48:787–796.
10. Jokinen JJ, Tikkanen JM, Kukkonen SI et al. Natural course and risk factors for impaired renal function during the first year after heart transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2010;29:633–640.
11. Trulock EP, Christie JD, Edwards LB et al. Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: twenty-fourth official adult lung and heart-lung transplantation report 2007. *J Heart Lung Transplant* 2007;26:782–795.
12. The International Society for Heart and Lung Transplantation: <http://www.ishlt.org/>
13. Gray NA Jr, Selzman CH. Current status of the total artificial heart. *Am Heart J* 2006;152:4–10.
14. Mohacsi P, Leprince P. The CARMAT total artificial heart. *Eur J Cardiothorac Surg* 2014 [Epub ahead of print].
15. Kekomäki M, Höckerstedt K. Onko meillä varaa elinsiirtoleikkauksiin? *Duodecim* 2004;120:1351–2.

Summary

Heart transplantation

Heart transplantation is the only curative treatment for end-stage heart disease. The first heart transplantation in Finland was in 1985, and since then, 472 adult patients have undergone heart transplantation. The most common etiologies leading to heart transplantation are severe, chronic dilated, or ischemic cardiomyopathy. The short-term prognosis has steadily improved, with nearly 90% of all heart-transplanted patients in Finland alive at one year after transplantation; 50% of patients having a life expectancy of more than 10 years. The long-term and short-term outcomes after heart transplantation in Finland are good and comparable to international results.

Vem bör evalueras för lungtransplantation?

PEKKA HÄMMÄINEN

Lungtransplantation kan i de flesta fall radikalt förbättra överlevnaden och livskvaliteten vid lungsjukdomar i slutskedet. Fördelarna ses på det hela taget som så stora att det i de utvecklade länderna råder stor brist på lungtransplantat. Det begränsade antalet transplantat försöker man använda för de patienter som har den största nyttan av dem. Diskrepansen mellan antalet patienter som behöver transplantation och antalet i traditionell mening användbara transplantat är så stor att man har börjat använda transplantat som är av allt sämre kvalitet. Bland annat behandlas övergivna organ utanför kroppen (ex vivo) och används för transplantation när deras funktion har blivit bättre. Resultaten av lungtransplantationer i Finland är påfallande goda i internationell jämförelse. Behovet av transplantationer är lika stort som i övriga västländer. I Finland dör varje år cirka 200 personer i arbetsför ålder i sjukdomar som kunde botas med lungtransplantation. Trots det skickas organ som välvilligt har donerats i Finland till de övriga nordiska länderna såsom "obehövliga". Frågan om vem som ska evalueras och vem som ska få de fåtaliga transplantaten är alltså mycket aktuell.

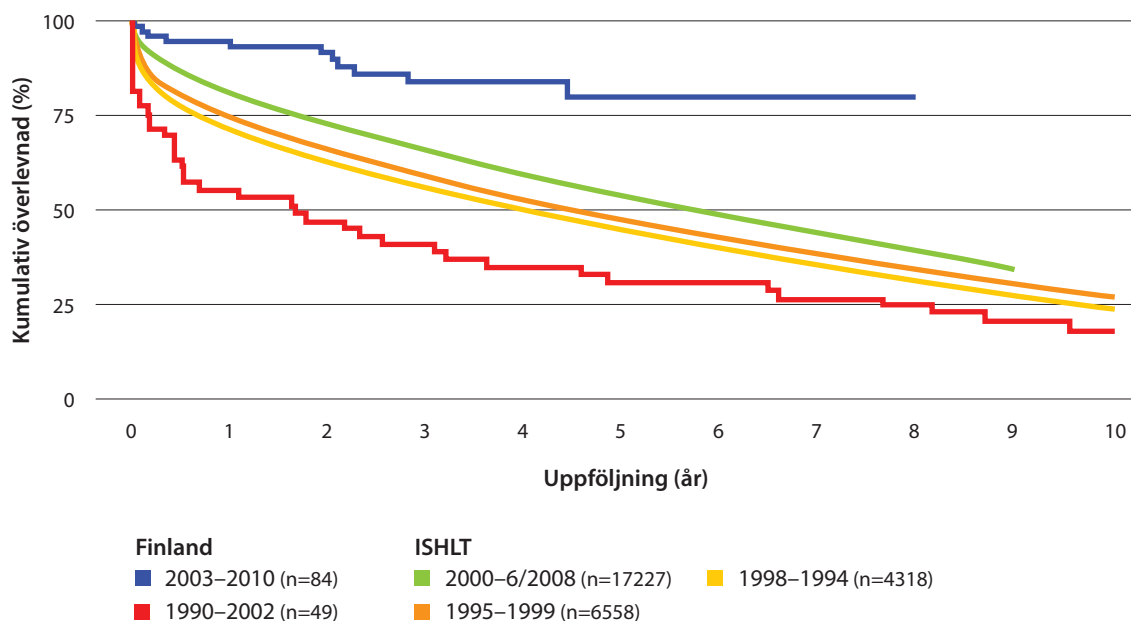
Historia och framtidsutsikter

Det är nu 51 år sedan den första lungtransplantation gjordes i Förenta staterna. Först när ciklosporin började användas på 1980-talet uppnåddes de första långtidsresultaten och transplantationsverksamheten kom igång också i Finland. Under pionjärfasen på 1990-talet var man mest av allt rädd för akut rejektion, och den kraftiga rejektionsmedicineringen resulterade ofta i en ond cirkel av infektioner och paradoxalt nog också till rejektion utlöst av infektionerna. Om allt detta bemästrades återstod risken för maligna sjukdomar hos de immunsupprimerade patienterna, vilket gav verksamheten dåligt anseende. På 2000-talet förändrades situationen helt och hållet. Numera är det realistiskt att vänta sig att största delen av patienterna är vid liv tio år

efter transplantationen (1). I västländerna har lungtransplantation blivit en etablerad behandlingsform och det har redan gjorts fler än 42 000 operationer. Unga patienter utgör inte längre huvudgruppen utan största delen av patienterna är idag närmare 60 år eller äldre. Man transplanterar respiratorbundna patienter, och eftersom remisserna ofta kommer mycket sent har upp till 20 procent av patienterna de senaste åren varit sådana som hålls vid liv med hjälp av extrakorporeal blodcirkulation (ECMO) i väntan på transplantation. Kriterierna för donation har också blivit lösare; för att behandla kritiskt sjuka mottagare har man godkänt lungor från donatorer som har rökt länge och som är över 70. Trots detta har ettårsöverlevnaden stigit från 55 procent på 1990-talet till 95 procent efter 2002 (Figur 1). Sedan början av 2000-talet har kirurgen använt en lägre immunsuppressionsnivå än vid hjärtransplantation, och man har insett att radiologi inklusive datortomografi är till mycket begränsad nytta vid akut rejektionsdiagnostik. En profylaktisk metod mot svampinfektioner utvecklad i Helsingfors har fått slut på dödligheten i aspergillusinfektioner vid lungtransplantation (2). Man förstod att aktiv diagnostik och behandling av rejektionsreaktioner i luftvägarna i sam-

SKRIBENTEN

Pekka Hämmäinen, MD är specialistläkare i thorax- och kärlkirurgi vid HUCS, Hjärt- och lungcentrum.



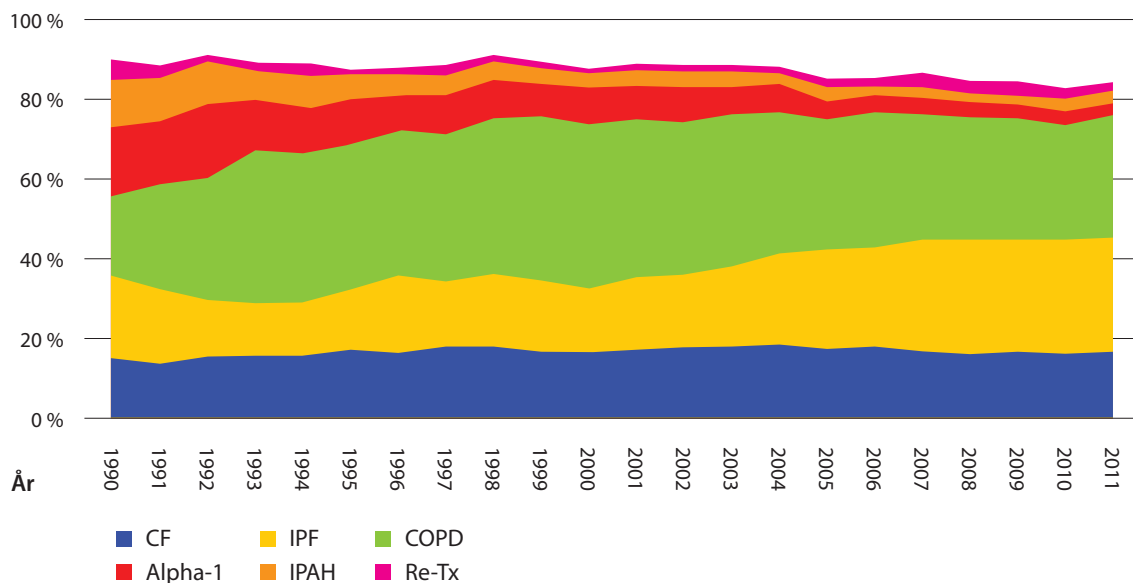
Figur 1.

Överlevnaden i Finland och i övriga världen enligt ISHLT-registret (The International Society for Heart & Lung Transplantation). En 80 procentig 5-årsöverlevnad är numera ungefär den samma som ses efter transplantation av övriga fasta organ (1).

band med nedsatt lungfunktion förbättrar patienternas prognos så mycket att den närmar sig resultaten för transplantation av fasta organ. Problem finns visserligen: patienterna behöver kvalificerad uppföljning, och överlevnaden på lång sikt begränsas fortfarande av sviktande funktion i lungtransplantatet (engelsk förkortning CLAD) som associeras med akut och kronisk rejektion. Samtidigt har utvecklingsarbetet på internationell nivå inriktats på att både transplantationsorganen och transplantationerna ska bli fler. Alla nordiska länder, utom Finland, har infört en metod för att behandla de lungtransplantat som inte uppfyller godkända transplantationskriterier "ex vivo" i en specialbyggd hjärt-lungmaskin utanför kroppen (3). I framtiden kommer ex vivo-tekniken antagligen att göra det möjligt att manipulera organ så att de bättre lämpar sig för mottagaren. Den kanske viktigaste möjligheten som apparaturen ger är att bedöma funktionen hos lungor som tagits från en hjärtdöd avliden (4). Lungan är ett unikt organ i och med att lungvävnaden klarar av ischemi efter hjärtdöd påfallande bra. De tillgängliga transplantaten skulle snabbt mångdubblas om lungor från personer som avlidit inom prehospital akutsjukvård kunde användas efter ex vivo-bedömning.

Allmänt om hänvisning till transplantation

I princip lämpar sig alla patienter med lungsjukdom i slutskedet för transplantation, med undantag för patienter med lungcancer (Figur 2) (5). De senaste decennierna har de flesta absoluta kontraindikationerna lindrats och klassas som relativa, och de är i stort sett desamma som för övriga transplantationer. Det viktigaste är patientens följsamhet till bestående rejektionsmedicinering och kontroller. När transplantation övervägs utgår man från att sjukdomsstadiet är så allvarligt att prognosen för tvåårsöverlevnad är osäker, men å andra sidan bör patienten naturligtvis inte få avlida under väntetiden. Att patientens tillstånd försämras får inte heller innebära en oacceptabel operationsrisk. Västländerna har gått in för att använda det begränsade antalet transplantat för de patienter som har den kortaste förväntade återstående livslängden. Operationsmortaliteten kan dock vara större i denna grupp, och långtidsprognosen kan inte alltid med säkerhet fastställas utgående från sjukdomen och patientens ålder (6). Om en eller två lungor ska transplanteras ska inte avgöras enbart utgående från patientens sjukdom, utan det gäller också att avgöra om en eller två patienter ska behandlas med organ från



Figur 2.

Den relativa andelen olika indikationer för lungtransplantation enligt ett internationellt register. Trots att t.ex. antalet transplantationer hos KOL-patienter relativt sett verkar ha minskat något, måste det vägas in att det årliga antalet lungtransplantationer har mer än fördubblats de senaste tio åren – det görs alltså hela tiden allt fler transplantationer på nästan alla tänkbara indikationer.

CF = cystisk fibros, Alpha-1 = Alpha-1-antitrypsinbrist, IPF = interstitiell lungfibros, IPAH = idiopatisk pulmonal hypertention, COPD = kronisk obstruktiv lungsjukdom, Re-Tx = retransplantation.

en donator. Vid många centra gör principen om lika behandling av patienterna att praxis förskjuts mot transplantation av en lunga. I Finland är standardingreppet för närvarande bilateral lungtransplantation utförd med stöd av hjärt-lungmaskin.

Synpunkter på utvärdering av transplantationsbehovet vid olika sjukdomar

Transplantationsindikationerna beror på sjukdomens svårighetsgrad, men också på hur snabbt sjukdomen framskrider. Bland annat lungfibros kan framskrida oberäknligt, och det är därför bra att redan vid diagnosen göra en preliminär bedömning av om patienten är lämpad för transplantation. Idiopatisk pulmonal hypertention är en annan liknande sjukdom. Transplantationen bör naturligtvis förbättra överlevnadsprognosen. Det är alltid vanskligt att förutsäga förloppet för en enskild patient. Därför bör också Finland följa internationella rekommendationer med avseende på både transplantationsindikationer och transplantationstidpunkt för transplantation. I Finland är femårsöverlevnaden efter lungtransplantation nära 80 procent, vilket med stor säkerhet är bättre än den konventionella prognosen för många terminala

lungsjukdomar. Dessutom måste transplantationens dramatiska inverkan på patientens prestationsförmåga, livskvalitet och förmåga att klara sig själv vägas in, också om detta inte är det primära. Kostnadmässigt står sig lungtransplantation nu för tiden väl i jämförelse med många läkemedelsbehandlingar, speciellt vid pulmonal hypertention och fibros. I vanliga fall skrivs patienterna ut två till tre veckor efter operationen, och de klarar sig då på egen hand. I det följande granskas fyra huvudgrupper av sjukdomar som kan leda till lungtransplantation. I praktiken kan nästan alla sällsynta lungsjukdomar vara indikation för lungtransplantation, bland dem alfa-1-antitrypsinbrist, sarkoidos, histocytos och lymfangioleiomyomatos.

Kronisk obstruktiv lungsjukdom (KOL)

KOL har fortfarande hållit positionen som den vanligaste orsaken till lungtransplantation i de utvecklade länderna. Rökstopp är naturligtvis en förutsättning för transplantationsutredning. Eftersom sjukdomen framskrider långsamt är nyttan med avseende på överlevnad inte alltid lika tydlig som vid andra sjukdomar. Mortaliteten förutsägs av sjukhusvård för hyperkapni, BODE-index (som återspeglar andnöd och klinisk bild) över 7

samt FEV1 och DLCO under 20 procent eller pulmonal hypertension trots adekvat syrebehandling (7). Färsta studier har poängterat en dramatisk förbättring i livskvalitet efter transplantationen. Enligt nuvarande praxis ges transplantat i första hand till yngre patienter med andra sjukdomar och kortare förväntad livstid. Samtidigt skickas transplantat till de övriga nordiska länderna eftersom de inte behövs i Finland. Det är därför beklagligt att man här sällan inte ens kommer att tänka på transplantation som behandling vid KOL. På så sätt blir många patienter helt beroende av andras hjälp utan möjlighet att återgå till ett normalt liv.

Interstitiella sjukdomar inklusive lungfibros

Bindvävssjukomen lungfibros är den vanligaste sjukdomen i denna grupp och också den vanligaste orsaken till lungtransplantation i Finland. Medianlivslängden för en lungfibrospatient är bara tre år efter diagnosen, och utöver tillskottssyre är lungtransplantation den enda behandlingsrekommendationen som det senaste internationella konsensusmötet ger (8). Ingen läkemedelsbehandling, inklusive det antifibrotiska medlet pirfenidon, har visats förlänga patienternas liv. Nytt hopp för behandlingen av äldre patienter väcks av ett material från Pittsburgh omfattande flera hundra lungtransplantationspatienter, där studiepatienter över 65 år hade en lika god prognos efter transplantationen som yngre. Nivån på immunsuppression för de äldre patienterna hade justerats till en lägre nivå som de tolererade. Kalenderåldern får inte vara en avgörande faktor när patienter väljs ut till transplantation: en pigg 70-åring kan vara biologiskt sett yngre än en trött och sliten 50-åring.

Pulmonal hypertension (PAH)

Moderna läkemedel mot PAH har nästan fördubblat patienternas återstående livslängd, men fortfarande kan patienterna inte botas från sjukdomen. Livslängdsprognosen efter diagnos är nu för tiden fyra till sex år, men den varierar i hög grad. Ett undantag i gruppen med pulmonal hypertension är patienter med kronisk lungemboli (engelsk förkortning CTEPH), som kan erbjudas en sällan använd men botande operativ behandling, det vill säga pulmonal endarterektomi. Hos övriga patienter framskrider sjukdomen i slutsta-

diet ofta överraskande snabbt, och därför bör patienterna sättas upp på väntelistan för transplantation tillräckligt tidigt. Trots att det inte finns några randomiserade studier är prognosen för en PAH-patient på NYHA-nivå 3 också med maximal läkemedelsbehandling sämre än vad som kunde uppnås med lungtransplantation. Om man i slutstadiet kombinerar allt modernare PAH-läkemedel och väntar på terapisvar, mister man ofta helt möjligheten till transplantation.

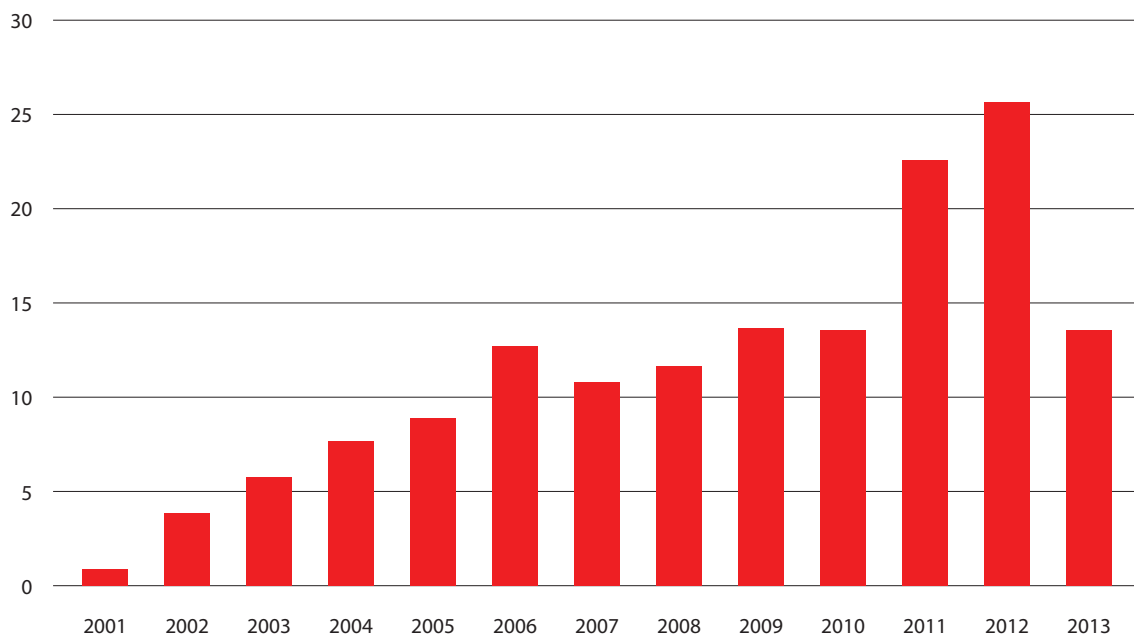
Cystisk fibros och bronkiektasier

Effektivare medicinsk behandling har gjort att dessa patienters förväntade livslängd har stigit från drygt 20 till nästan 40 år. Sjukdomsprogressionen är dock mycket varierande, och lungtransplantation kan redan vid unga år vara den enda möjligheten för dessa patienter. FEV1 under 30 procent, ständiga infektioner, behov av tillskottssyre, hyperkapni och hemoptys är enligt rekommendationer från internationella hjärt- och lungtransplantationsorganisationen (ISHLT) indikation för remiss till transplantationsutredning. Patienterna bär ofta på mycket resistent *Pseudomonas*stammar, som inte kan eradikeras ur de sjuka lungorna förrän lungorna avlägsnas vid transplantation.

När ska man inte transplantera?

På 1990-talet var listan över absoluta kontraindikationer för lungtransplantation lång: tidigare ingrepp i bröstkorgen, kranskärlsjukdom, njursjukdom, övervikt, refluxsjukdom, ålder o.s.v. Dessa riskfaktorer är dock mycket relativa, och i sista hand bör kirurgen se patienterna innan ett negativt beslut fattas. Många riskfaktorer som påverkar prognosen kan modifieras före, under och i vissa fall också efter transplantationen.

I Helsingfors har kirurgerna i ett flertal fall framgångsrikt kombinerat lungtransplantation med samtidig kranskärlsoperation. Det är fortfarande i viss mån oklart vilken roll mikroaspiration vid refluxsjukdom och fundoplikation för att behandla mikroaspirationen spelar. Tidigare operationer är sällan ett hinder för transplantation; bl.a. görs transplantationer efter lungvolymreducerande operationer. Exakta åldersgränser bör inte användas, utan det är transplantationskirurgens sak att bedöma patientens chanser att klara sig efter operationen. I fortsättningen bör immunsuppression för äldre patienter skräd-



Figur 3.
Lungtransplantationerna har vuxit stadigt men upp till den nordiska nivån har man inte nått. I motsats till den internationella utvecklingen har antalet transplantationer sjunkit 2013.

darsys för att ligga på en väl tolererad nivå. I Helsingfors skrevs den äldsta transplanterade patienten ut vid 68 års ålder åtta dagar efter en bilateral lungtransplantation och personen mår fortfarande utmärkt. I sådana fall, liksom alltid, måste patientselektionen vara noggrann och ingreppet göras vid rätt tidpunkt. När det gäller barn och unga inger en förväntad livslängd på över tio år efter transplantationen hopp om ännu bättre långtidsresultat. Barnpatienternas förlängda livstid och ökade livskvalitet inverkar fördelaktigt också på resten av familjen. Här må nämnas att resultaten i Finland har varit utmärkta hos utvalda patienter efter en andra transplantation (9). Svår njursvikt kan åtgärdas genom samtidig njur- och lungtransplantation.

I Finland har patienterna ofta hänvisats till transplantationskirurgen mycket sent, och därför har vi fått omfattande erfarenhet av lungtransplantation för patienter i kritiskt tillstånd. Vi har kunnat visa att transplantationer kan utföras med framgång på patienter som inte längre kan hållas vid liv ens med respirator utan bara med extrakorporeal cirkulation och gasutbyte (ECMO) i väntan på ett lämpligt transplantat (10). I sådana fall kan transplantationskostnaderna rentav tiobubblas med intensivvård och rehabilitering, och överlevnaden för dessa högriskpatienter

är klart sämre (11). Det finns därför många orsaker att framhålla att patienterna bör hänvisas till transplantationskirurgisk bedömning vid rätt tidpunkt.

Sammanfattning

Man räknar med att det dör tusen gånger fler patienter i lungsjukdomar än det för närvarande finns användbara transplantat. Det är därför bara en mycket utvald grupp patienter som kan erbjudas organtransplantation som livsräddande ingrepp. Attityderna i Finland är fortfarande mer återhållsamma än vad situationen egentligen kräver (Figur 3). Behandlingen av en organtransplantationspatient avviker helt och hållet från invanda rutiner, och det är förståeligt att få lungläkare har uppdaterade kunskaper om transplantationer. Patienterna är ofta i så dåligt skick att de inte längre själva orkar driva på sin sak när en transplantation blir aktuell. För att alla lungtransplantat som välvilligt doneras ska kunna utnyttjas måste det i Finland finnas 20–30 patienter på väntelistan. Tajmningen är viktig: patienterna bör presenteras för transplantationskirurgen medan de fortfarande är gående och lätt kan rehabiliteras efter ingreppet. Det bör vara ett sällsynt undantag att patienten tvingas till transplantation i intensivvårds-

stadiet. I internationella publikationer söker forskarna inte längre bevis för lungtransplantationspatienternas livskvalitet och förmåga att klara sig självständigt. Forskningsaktiviteten inriktas i stället på att på olika sätt öka antalet transplanterat och på det praktiska arbetet med att organisera transplantationsbehandlingen i slutstadiet av lungsjukdomar.

pekka.hammainen@hus.fi

Bindningar: Kongressresor (Novartis, Astellas, Baxter, Maquet, Fennomedical och Bayer)

Referenser

1. Hämmäinen P, Halme M. Keuhkosiirrot tänään – nykyaikaista hoitoa loppuvaiheen keuhkosairauksiin. *Finlands Läkartidning*. 2011;33:2334–38.
2. Eriksson M, Lemström K, Suojaranta-Ylinen R, Martelius T, Harjula A, Sipponen J, Halme M, Piilonen A, Salmenkivi K, Anttila VJ, Hämmäinen P. Control of early Aspergillus mortality after lung transplantation: outcome and risk factors. *Transplant Proc*. 2010;42:4459–64.
3. Wallinder A, Ricksten SE, Hansson C, Riise GC, Silverborn M, Liden H, Olausson M, Dellgren G. Transplantation of initially rejected donor lungs after ex vivo lung perfusion. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2012;144:1222–8.
4. Gomez-de-Antonio D, Campo-Cañaveral JL, Crowley S, Valdivia D, Cordoba M, Moradiellos J, Naranjo JM, Ussetti P, Varela A. Clinical lung transplantation from uncontrolled non-heart-beating donors revisited. *J Heart Lung Transplant*. 2012;31:349–353.
5. Orens JB, Estenne M, Arcasoy S, Conte JV, Corris P, Egan JJ, Egan T, Keshavjee S, Knoop C, Kotloff R, Martinez FJ, Nathan S, Palmer S, Patterson A, Singer L, Snell G, Studer S, Vachieri JL, Glanville AR; Pulmonary Scientific Council of the International Society for Heart and Lung Transplantation. International guidelines for the selection of lung transplant candidates: 2006 update – a consensus report from the Pulmonary Scientific Council of the International Society for Heart and Lung Transplantation. *J Heart Lung Transplant*. 2006;25:745–755.
6. Maxwell BG, Levitt JE, Goldstein BA, Mooney JJ, Nicolls MR, Zamora M, Valentine V, Weill D, Dhillon GS. Impact of the lung allocation score on survival beyond 1 year. *Am J Transplant*. 2014;14:2288–94.
7. Shah PD, Orens JB. Guidelines for the selection of lung-transplant candidates. *Curr Opin Organ Transplant*. 2012;17:467–473.
8. Raghu G, Collard HR, Egan JJ, Martinez FJ, Behr J, Brown KK, Colby TV, Cordier JF, Flaherty KR, Lasky JA, Lynch DA, Ryu JH, Swigris JJ, Wells AU, Ancochea J, Bouros D, Carvalho C, Costabel U, Ebina M, Hansell DM, Johkoh T, Kim DS, King TE Jr, Kondoh Y, Myers J, Müller NL, Nicholson AG, Richeldi L, Selman M, Dudden RF, Griss BS, Protzko SL, Schünemann HJ. ATS/ERS/JRS/ALAT Committee on Idiopathic Pulmonary Fibrosis. An official ATS/ERS/JRS/ALAT statement: idiopathic pulmonary fibrosis: evidence-based guidelines for diagnosis and management. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;183:788–824.
9. Lindstedt S¹, Dellgren G⁴, Iversen M⁵, Riise GC³, Bjørtuft Ø⁶, Hämmäinen P⁸, Skog I², Fiane A⁷, Wierup P¹ and the Nordic Thoracic Transplantation Study Group (NTTSG). Pulmonary re-transplantation in the Nordic Countries. Submitted to *Annals Thoracic Surgery*.
10. Hämmäinen P, Schersten H, Lemström K, Riise GC, Kukkonen S, Swärd K, Sipponen J, Silverborn M, Dellgren G. Usefulness of extracorporeal membrane oxygenation as a bridge to lung transplantation: a descriptive study. *J Heart Lung Transplant*. 2011;30:103–107.
11. Arnaoutakis G, Allen J, Merlo C et al. The Impact of the Lung Allocation Score on Resource Utilization After Lung Transplantation in the United States. *J Heart Lung Transplant* 2011;30:14–21.

Summary

Who should be selected for lung transplantation?

Lung transplantation improves survival and quality of life in terminal lung disease. Over 42,000 recipients have been transplanted worldwide. As the number of donors remains a limitation, the waiting-list mortality rates are high. We advocate extended criteria donors, ex-vivo perfusion, and non-heart-beating donors for an increased donor pool. Since 2002, our one- and five-year survivals have been 95 and 80%. Our waiting list is short, and organs are donated to ScandiTransplant. International criteria and contraindications are interpreted too strictly. Awareness and improvements in our referral system are essential for increased lung-graft utilization and maximization of benefit to the patient population.

Tarmtransplantation och korttarmssyndrom

MIKKO PAKARINEN OCH HEIKKI MÄKISALO

Korttarmssyndrom är en allvarlig sjukdom som kräver långvarig parenteral nutrition och som är förknippad med allvarliga komplikationer, nedsatt livskvalitet och ökad mortalitet. Kunskaperna om syndromets patofysiologi har ökat samtidigt som behandlingsmöjligheterna har förbättrats. Man har lärt sig att allt bättre undvika komplikationer till parenteral nutrition, såsom leverskada och katetersepsis. Med modern behandling är det mera regel än undantag att patienterna klarar sig långvarigt, och i de flesta fall kan parenteral nutrition avvecklas. När andra behandlingar misslyckas kan tarmfunktionen och livskvaliteten återställas med tarmtransplantation.

Tarmtransplantation har etablerats som behandling för korttarmspatienter i fall där komplikationer eller svåra symtom gör att parenteral nutrition misslyckas (1). Vid korttarmssyndrom upptas inte tillräckligt med vätska och energi ur tarmen och man måste sätta in fortlöpande parenteral nutrition för att trygga tillförseln (2). De vanligaste orsakerna till korttarmssyndrom är omfattande resektion av tunntarmen eller svåra störningar i tarmens motilitet (2, 3). Långvarig parenteral nutrition kan ge allvarliga komplikationer, exempelvis sepsis som utgår från den centralvenösa katetern eller från tarmen, störd leverfunktion, trombos i djupa vener och störningar i vätske- och elektrolytbalansen (4). Om en patient som är beroende av ständig parenteral nutrition

utvecklar sådana livshotande behandlingskomplikationer eller om livskvaliteten är outhärdligt dålig kan tarmfunktionen återställas med tarmtransplantation.

Korttarmssyndrom

Prevalens och patofysiologi

Incidensen för korttarmssyndrom hos vuxna i Europa har uppskattats till ca 2/1000 000 om året (5). Detta omfattar inte patienter där behovet av parenteral nutrition inte är bestående eller patienter som får långvarig parenteral nutrition av andra orsaker, exempelvis cancersjukdomar. Hos nyfödda i Finland är incidensen för korttarmssyndrom som kräver långvarig parenteral nutrition cirka 20 patienter om året (6). När alla åldersgrupper tas med i beräkningen kan incidensen för korttarmssyndrom i Finland uppskattas till cirka 30 patienter om året.

Hos barn är det vanligen medfödda utvecklingsstörningar i tarmen som leder till massiv tarmresektion, medan de vanligaste orsakerna hos vuxna är mesenteriella tromboembolier, strålningsenterit, trauma, operationskomplikationer och Crohns sjukdom. Vid sidan av omfattande tarmresektioner kan också funktionella sjukdomar i tarmen leda till korttarmssyndrom, också om tarmen är av normal längd (7). Svåra motilitetsstörningar som leder till korttarmssyndrom är en sällsynt form av Hirschsprungs sjukdom, där tarmens aganglionos sträcker sig till tunntarmen, och kronisk intestinal pseudoobstruktion, som omfattar en grupp

SKRIBENTERNA

Mikko Pakarinen är docent i experimentell gastroenterologisk kirurgi samt specialistläkare i barnkirurgi vid HUCS, Barnkliniken med specialansvar för leverkirurgi, korttarmskirurgi och tarmtransplantationer hos barn.

Heikki Mäkisalo, MKD är specialistläkare i kirurgi och arbetar som lever- och transplantationskirurg vid HUCS med ansvar för korttarmskirurgi och tarmtransplantationer hos vuxna.

dåligt karakteriserade sjukdomar i tarmens innervivering och glatta muskulatur.

Efter en omfattande resektion sker adaptiva förändringar i den resterande tunntarmen och de resulterar så småningom i att slemhinnans yta växer och absorptionen blir effektivare (8). Under adaptationen utvidgas och förlängs tarmen, förtjockas tarmluddet och förlängs transittiden. Vid sidan av den kvarvarande tarmens längd inverkar också dess anatomi väsentligt på sjukdomsbilden och prognosen. Patienter med kort tarm kan grovt indelas i tre huvudgrupper (9). Prognosen och möjligheten att avveckla parenteral nutrition är sämst hos patienter där tunntarmen slutar i en jejunostomi. Det är osannolikt att den kan avvecklas om det finns mindre än 100 cm kvar av jejunum. Dessa patienter förlorar rikligt med både vätska och energi genom stomin. Om jejunum är kopplad direkt till en delvis bevarad tjocktarm klarar sig patienterna bättre. Beroende på hur mycket tjocktarm som är kvar finns det goda möjligheter att avvänja dessa patienter från parenteral nutrition om mer än 60 cm tunntarm är bevarad. I denna grupp blir vätskeabsorptionen ofta bristfällig också om tillräckligt med energi tas upp. Patienterna klarar sig bäst om jejunumstumpen förenas med en hel tjocktarm via en bit ileum som kan vara kort; i dessa fall är 30 cm tunntarm ofta tillräckligt. Då är vätskeupptaget vanligen tillräckligt stort medan energiabsorptionen kan bli bristfällig. Hos barn och speciellt hos spädbarn kan den kvarvarande tunntarmen vara betydligt kortare eftersom den har stor tillväxtpotential. Man kan vänta sig att adaptationen gör att tarmens absorptionsförmåga ökar åtminstone under två års tid, och hos barn betydligt längre. Svåra motilitetsstörningar i tarmen är ofta progredierande sjukdomar och tunntarmssyndrom orsakat av dem har allmänt taget sämre prognos än tillstånd efter omfattande tarmresektion.

Konservativ behandling

Behandling av tunntarmssyndrom förutsätter koordinerat multidisciplinärt samarbete. Förutom gastroenterolog och kirurg behövs näringsterapeut och sjukskötare som är insatta i behandling av korttarmspatienter samt stomisjukskötare, patolog, radiolog, infektionsläkare, endokrinolog, ergoterapeut och socialskötare. Parenteral nutrition utgör grunden för behandling av korttarmspatienter. Den korrigerar brist på näringsämnen,

vätska och elektrolyter och upprätthåller det allmänna hälsotillståndet och vikten samt tillväxten hos barn. Vid sidan av parenteral nutrition ges från första början också näring via tarmen, vilket är en absolut förutsättning för att den kvarvarande delen av tarmen ska adaptara sig. Nutritionen planeras individuellt utgående från patientens ålder, förlusten av näring i tarmen, tarmens anatomi och leverfunktionen medan man följer viktutvecklingen, tillväxten och urinutsöndringen. Den enterala nutritionen ökas gradvis medan den parenterala nutritionen samtidigt trappas ner.

Särskilt nyfödda brukar drabbas av leverskada och den kan numera förebyggas bättre genom att man undviker att ge nyfödda för mycket fett och växtsteroler parenteralt. Den korta tarmens ökade permeabilitet och överväxt av bakterier predisponerar också för leverskada genom att bakterierna tar sig till levern via portvenen. Med tanke på levern är det viktigt att behandla överväxt av bakterier och därmed sammanhängande sepsis. Infektion och trombosbildning i den centralvenösa katetern minskar om man använder antimikrob- och heparinlås i katetrarna (8).

Den korta tarmens funktion och adaptation kan förbättras farmakologiskt med GLP-2-analogen teduglutid, som administreras dagligen subkutant (10). Medlet har försäljningstillstånd i Europa och Förenta staterna för behandling av korttarmssyndrom hos vuxna. Vid kliniska prövningar ökar teduglutid tillväxten av tarmluddet, minskar utsöndringen i tarmen och förbättrar absorptionen av vätska och energi. Behovet av parenteral nutrition minskar med i medeltal 700 ml om dygnet och vid långvarig behandling ännu mer. Teduglutid har få biverkningar och är väl tolererat. Det mycket höga priset begränsar dock än så länge användningen.

Autolog kirurgisk behandling

Målet med kirurgisk behandling av korttarmssyndrom är i första hand att återupprätta kontinuiteten i den kvarvarande tarmen samt att korrigera eventuella förträngningar och fistlar mellan tarmslingorna. Tunntarmens adaptation gör ofta att den dilateras, vilket minskar motiliteten. Den försämrade motiliteten leder till att näringsämnen inte blandas tillräckligt väl och till att adsorption försämrats till följd av överväxt av bakterier. Problemet kan lösas kirurgiskt genom att minska tarmens diameter utan åverkan på slemhinnas

redan tidigare begränsade adsorptionsyta. Därmed förlängs tarmen på samma gång (11). Tunntarmens utvidgade del kan göras smalare med flera parallella rader av clips vinkelrätt mot tarmens längdriktning (serial transverse enteroplasty). Operation enligt Bianchi är också användbar men komplikationsrisken är större. Där spjälks tarmen i längdriktningen mellan mesenteriebladen och båda halvorna får egen blodförsörjning. De spjälkta halvorna sutureras till rör som fogas till varandra och den förtunnade tarmen blir då dubbelt så lång. Den snabba transittiden kan vara den faktor som mest begränsar absorptionen i tarmen. Tarmens transit kan göras långsammare genom att ett kort tarmsegment vänds i antiperistaltisk riktning. De ovan beskrivna tarmoperationerna lämpar sig inte som behandling om en betydande motilitetsstörning ligger bakom korttarmssyndromet. I sådana fall är den autologa kirurgins möjligheter begränsade.

Tarmtransplantation

Tarmtransplantation har etablerats som behandling för sådana korttarmspatienter där komplikationer eller svåra symtom gör att parenteral nutrition misslyckas (1). Komplikationer som kräver tarmtransplantation utvecklas hos 5–10 procent av patienterna (4). Sådana komplikationer är leversvikt, upprepad sepsis, uttömda möjligheter till

centralvenös infart och svåra elektrolytrubbningar. Sedan 1985 har det gjorts cirka 3 000 tarmtransplantationer i världen. I Norden koncentreras tarmtransplantationerna till Göteborg och Helsingfors (12).

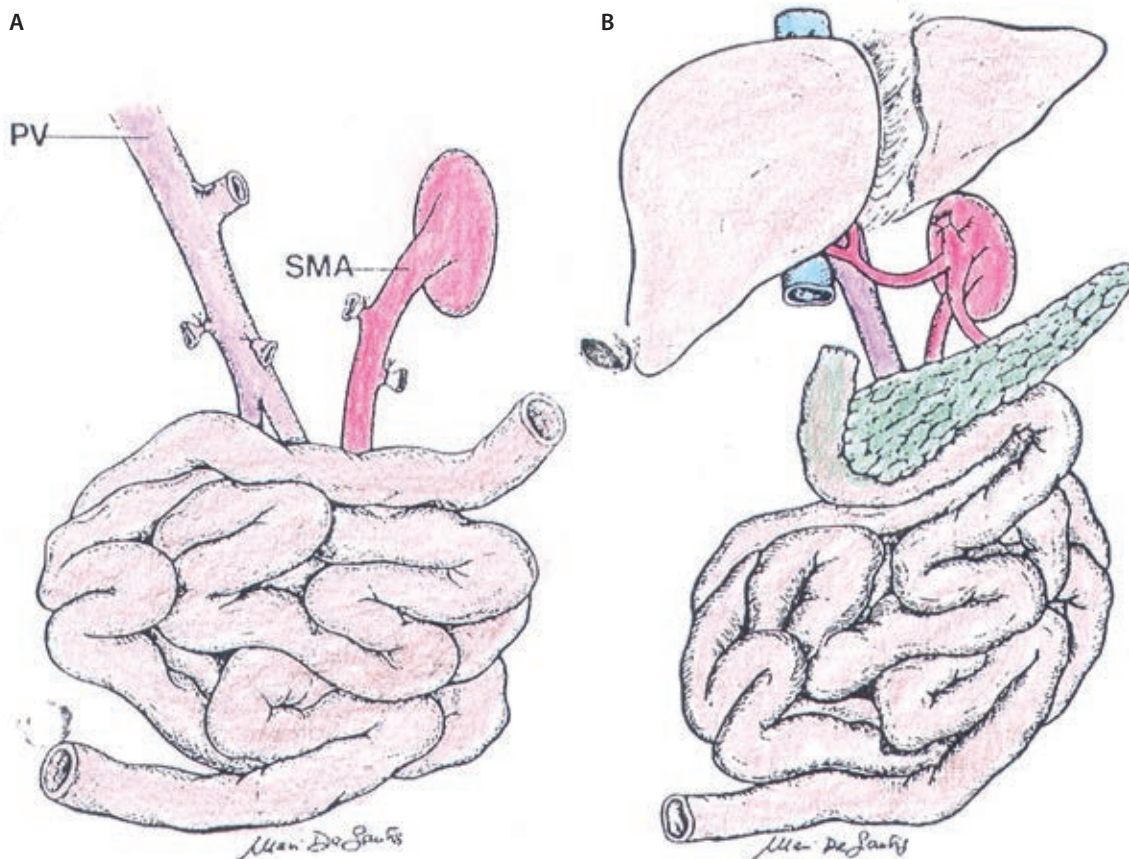
Faktorer som gör att tarmtransplantationer är extra svåra är tarmens komplicerade och fortfarande bristfälligt kända immunologiska egenskaper, dess rikliga lymfatiska vävnad och bakteriemassa och ett flertal sammanhängande problem, som försämrar patienternas allmäntillstånd. Den begränsade tillgången till donatorer av lämplig storlek gör att väntetiden till tarmtransplantation är lång, särskilt för barnpatienter. Det försämrade hälsotillståndet under väntetiden ger sämre möjligheter att klara av transplantationen. Om leverskadan utvecklas till leversvikt och om de centrala ventillfarterna täpps till, blir transplantationen och konvalescensen speciellt svåra. Beslutet om tarmtransplantation ska fattas innan dessa komplikationer utvecklas och patientens allmäntillstånd försämrats, och innan det behövs ständig sjukhusvård. Indikationerna för tarmtransplantation visas i Tabell I.

Tarmtransplantat

Tarmdonatorn måste vara blodgruppskompatibel, gärna under 50 år och lika stor som eller mindre än mottagaren, eftersom man vill transplantera hela tunntarmen. Transplantatet kan förutom tunntarmen också omfatta levern, en del av tjocktarmen och mera sällan också magsäcken (Figur 1). Vilka organ som tas med i transplantatet avgörs individuellt för varje patient, främst utgående från leverfunktionen och den kvarblivande tarmens anatomi. Om patientens leverfunktion är tillräckligt bra och tjocktarmen eller en del av den kan sparas transplanteras bara tunntarmen. Om mottagaren saknar tjocktarm tar man med översta delen av tjocktarmen i tunntarmstransplantatet för att förbättra vätskeupptaget. Leverns funktion och histologiska uppbyggnad undersöks noggrant före transplantationen. Många patienter med korttarmssyndrom har åtminstone latent förhöjt tryck i portvenen i förening med lindrig leversvikt. En sådan patient klarar dåligt av transplantationsoperationen om man inte transplanterar en del av levern tillsammans med tarmen. Vid behov kan man förminska levern som transplanteras tillsammans med tarmen, speciellt om mottagaren är ett barn. Eftersom leversjukdom i samband med korttarmssyndrom numera går att förebygga

Tabell I. Indikationer för bedömning av tarmtransplantation.

- Beroende av parenteral nutrition
- Övrig behandling optimerad och:
 1. Hotande leversvikt
 - hyperbilirubinemi
 - portahypertension (varices, hypersplenism, splenomegali)
 - syntetisk insufficiens
 2. Upprepad sepsis (utgående från centralvenös kateter eller från tarmen)
 3. Hotande uttömning av möjligheterna till kärlinfart (trombotisering av de djupa venerna)
 4. Upprepad svårhanterbar uttorkning eller störning i elektrolytbalansen
 5. Exceptionellt dålig livskvalitet



Figur 1. Schematisk bild av tunntarmstransplantat (A) och kombinerat lever-tunntarmstransplantat (B). När både levern och tunntarmen transplanteras tar man också med en del av duodenum och pankreas så att portvenen och gallgångarna förblir hela. Då förenas mottagarens egen portven med nedre hålvenen. Om tjocktarmen saknas tas också colon ascendens med i transplantatet. PV = portalven, SMA = övre mesenterial artär.

bättre, kan man allt oftare transplantera enbart tarmen utan levern. Det finns också belägg för att alla de patofysiologiska förändringar som en cirrotisk lever för med sig kan hindra tarmens adaptation och göra patienten mer mottaglig för infektioner. En liten del av patienterna kan således ha nytta av enbart levertransplantation.

Tarmtransplantation

Mottagarens dåliga eller icke-fungerande tarm avlägsnas alltid ända upp till duodenum. Transplantatets ven kopplas antingen till portvenen eller till nedre hålvenen och artären vanligen till aorta. Leverfunktionen störs inte i nämnvärd grad av att det venösa blodet leds till nedre hålvenen. Tarmtransplantatets övre del kopplas till mottagarens duodenum eller till nedre delen av magsäcken och den nedre delen till tjocktarmen eller till en stomi om tjocktarmen inte finns kvar. Dessutom görs en tillfällig stomi till transplantatets ileum

för att underlätta uppföljande endoskopier. De tillfälliga stomierna sluts några månader efter transplantationen. Om både levern och tunntarmen transplanteras tar man också med en del av duodenum och pankreas caputdel så att portvenen och gallgångarna förblir hela. För att sörja för patientens nutrition efter transplantationen anläggs en gastro- och jejunostomi. Om tarmen saknas är patienternas bukhåla ofta förkrympt, och då kan man vara tvungen att sluta bukbetäckningarna med tillfälliga syntetiska material.

Immunsuppressiv behandling

I samband med operationen ges en monoklonal antikropp mot interleukin 2-receptorn, som effektivt hindrar aktiveringen av T-lymfocyter. På samma gång inleds bestående mediciner, där calcineurinhämmaren takrolimus utgör grunden. Den blockerar effektivt syntesen av IL-2 och aktiveringen av T-lymfocyter. Takrolimus är ett effektivt

läkemedel mot rejektion som doseras enligt blodkoncentrationen. Medlets viktigaste biverkning är att det är njurtoxiskt. Vid sidan av takrolimus ges nukleotidsyntesinhibitorer (azatioprin och mykofenolatmofetil) och glukokortikoider, som mera omfattande hindrar aktivering av det immunologiska systemet. Målet med behandlingen i akutstadiet är att förhindra akut rejektion; faran är störst några veckor efter transplantationen och minskar därefter väsentligt.

Postoperativ nutrition

Efter tarmtransplantation övergår man gradvis från parenteral till enteral nutrition. Under de första veckorna används för detta ändamål hypoosmolära näringslösningar som innehåller kolhydrater, proteiner och medellångkedjiga fettsyror. Vid sidan av tillräcklig energitillförsel måste man i det första skedet sörja för vätskebalansen och korrigera eventuell saltbrist. Den normala vätskeutsöndringen är 1–2 liter men den kan stiga till 3–5 liter, särskilt vid dålig lymfcirkulation eller under rejektion. Patienterna behöver ersättande elektrolyter och vitamintillskott. Transplantatets lymfcirkulation fungerar inte optimalt i början, så patienterna måste undvika långkedjiga fetter. Den parenterala nutritionen kan vanligen avslutas 1–2 månader efter operationen. Man övergår stegvis från enteral nutrition till vanlig kost under loppet av flera månader.

Akut rejektion

Endoskopiska undersökningar av transplantatet med histopatologisk analys av biopsier är väsentligt vid uppföljningen av tarmtransplantationspatienter. I början görs endoskopi tre gånger i veckan, och småningom mera sällan om det kliniska tillståndet tillåter det. Trots immunsuppressiv behandling är akuta rejektionsreaktioner vanliga efter tarmtransplantation (60–90 procent). Oftast reagerar mottagarens T-lymfocyter mot främmande vävnadsantigener i tarmtransplantatet. Rejektionen orsakar en inflammatorisk reaktion som kliniskt yttrar sig som feber, illamående, bukbesvär och riklig diarré. Samtidigt stiger ofta halten av kalprotektin i avföringen. Akut rejektion kan bara pålitligt diagnostiseras med en transplantatbiopsi, där man ser ökat antal inflammationsceller, apoptos, skador på epitelceller och lägre tarmludd. Akut rejektion behandlas med glukokortikoider i stor dos under 2–5 dagar.

Med transplantatet överförs en stor mängd lymfocyter från donatorn till mottagaren, var-

vid också en transplantat-mot-världreaktion är möjlig. De senaste åren har incidensen av transplantat-mot-världreaktion minskat och den förekommer numera hos några procent av patienterna.

Infektioner

Infektioner är ett centralt problem efter tarmtransplantation, och infektionsmortaliteten är fortfarande rätt hög. Kirurgiska infektioner med bakterier eller svamp i bukhålan är inte ovanliga trots profylaktisk antimikrobiell läkemedelsbehandling. Rejektionsreaktion i tarmtransplantatet eller ischemisk skada i tarmväggen kan också göra det lättare för bakterier och svamp att tränga in i blodomloppet.

Cytomegalovirus (CMV) kan lätt orsaka enterit i tarmtransplantatet. Det kan vara fråga om virus som har kommit med transplantatet eller aktivering av latent virus hos patienten. För att förebygga CMV-infektion får tarmtransplantationspatienter läkemedelsbehandling med valganciklovir i minst ett halvt år, vilket effektivt hindrar uppkomsten av signifikant CMV-sjukdom.

Epstein-Barrvirus (EBV) infekterar B-lymfocyterna i blodet och stimulerar deras proliferation (post transplantation lymphocyte proliferation, PTLN). Vanligen är det fråga om en godartad polyklonal delning av lymfocyterna, men det finns risk för att ett monoklonalt B-cellslymfom utvecklas. Då måste rejektionsmedicineringen minskas och behandling med B-cellsantikroppar och cytostatika sätts in. Lymfom påträffas för närvarande hos cirka 10 procent av patienterna, och det kan oftast botas.

Resultat och framtidsutsikter

Trots att resultaten vid tarmtransplantation gradvis har förbättrats och i medeltal 90 procent av patienterna är vid liv ett år efter transplantationen kan långtidsresultaten förbättras ytterligare. Vid de största centra är andelen överlevande fem och tio år efter transplantationen 75 respektive 50 procent. Enligt de senaste resultaten i ett världsomfattande register över tarmtransplantationer är 70 procent av barnen och 60 procent av de vuxna vid liv fem år efter ingreppet. I Finland inleddes tarmtransplantationerna 2009 och sedan dess har sammanlagt fem transplantationer gjorts för svåra motilitetsstörningar (12). Hos alla patienter har tunntarmen transplanterats tillsammans med colon ascendens.

Patienterna kräver fortlöpande aktiv uppföljning, eftersom akut rejektion, lymfom och infektioner förekommer flera år efter transplantationen. För att upptäcka akut rejektion skulle det behövas känsligare och mer patientvänliga metoder. Samtidigt blir det lättare att undvika biverkningar orsakade av kraftig immunsuppression när vi lär oss att skräddarsy graden av immunsuppression mera individuellt. I framtiden kan man kanske bedöma patientens benägenhet för transplantatrejektion redan före operationen genom mutationsundersökning av de gener som reglerar tarmens immunologi. Rejektion kan eventuellt också förutsägas till exempel genom profilering av tarmfloran med ett avföringsprov (13, 14).

mikko.pakarinen@hus.fi
heikki.makisalo@hus.fi

Bindningar:

*Mikko Pakarinen: Kongresser
(Astellas och Baxter)*

Heikki Mäkisalo: Inga bindningar

Referenser

1. Fishbein TM. Intestinal transplantation. *N Engl J Med* 2009;361:998–1008.
2. O’Keefe SJ, Buchman AL, Fishbein TM, ym. Short bowel syndrome and intestinal failure: Consensus definitions and overview. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006;4:6–10.
3. Colomb V, Dabbas-Tyan M, Taupin P, ym. Long-term outcome of children receiving home parenteral nutrition: a 20-year single-center experience in 302 patients. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2007;44:347–353.
4. Pironi L, Goulet O, Buchman A, ym. Home artificial nutrition and chronic intestinal failure working group of ESPEN. Outcome on home parenteral nutrition for benign intestinal failure: a review of the literature and benchmarking with the European prospective survey of ESPEN. *Clin Nutr* 2012;31:831–845.
5. Jeppesen PB. Spectrum of short bowel syndrome in adults: Intestinal insufficiency to intestinal failure. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* painossa.
6. Kurvinen A, Nissinen MJ, Andersson S, ym. Parenteral plant sterols and intestinal failure associated liver disease in neonates: a prospective nation wide study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2012;54:803–811.
7. Amiot A, Joly F, Alves A, ym. Long-term outcome of chronic intestinal pseudo-obstruction adult patients requiring home parenteral nutrition. *Am J Gastroenterol* 2009;104:1262–70.
8. D’Antiga L, Goulet O. Intestinal failure in children: the European view. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2013;56:118–126.
9. Messing B, Crenn P, Beau P, ym. Long-term survival and parenteral nutrition dependence in adult patients with the short bowel syndrome. *Gastroenterology* 1999;117: 1043–50.
10. Jeppesen PB, Pertkiewicz M, Messing B, ym. Tedugutide reduces need for parenteral support among patients with short bowel syndrome with intestinal failure. *Gastroenterology* 2012;143:1473–81.
11. Sudan D, Thompson J, Botha J, ym. Comparison of intestinal lengthening procedures for patients with short bowel syndrome. *Ann Surg* 2007;246:593–601.
12. Pakarinen M, Jalanko H, Mäkisalo H, ym. Suomen ensimmäinen ohutsuolensiirto sujui hyvin. *Duodecim* 2010;126:465–467.
13. Oh PL, Martínez I, Sun Y, Walter J, Peterson DA, Mercer DF. Characterization of the ileal microbiota in rejecting and nonrejecting recipients of small bowel transplants. *Am J transplant* 2012;12:753–762.
14. Lough D, Abdo J, Guerra-Castro JF, Matsumoto C, ym. Abnormal CX3CR1 lamina propria myeloid cells from intestinal transplant recipients with NOD2 mutations. *Am J Transplant* 2012;12:992–1003.

Summary

Bowel transplantation and short-bowel syndrome

Short-bowel syndrome necessitates long-term parenteral nutrition, which exposes the patient to decreased quality of life and increased morbidity. During recent years, understanding of short-bowel pathophysiology and related complications has expanded, forming the basis for improved treatment options. Increasingly efficient prevention of intestinal-failure-associated liver disease and central-line-associated septic episodes improves patient survival. Bowel function and good quality of life can be restored by intestinal transplantation in those who develop life-threatening complications of permanent parenteral nutrition.

Transplantationer hos barn

CHRISTER HOLMBERG OCH HANNU JALANKO

I Finland kom transplantationer hos vuxna i gång 1964 för njurar, 1982 för lever, 1985 för hjärta och 1987 för lungor. Samtliga åldersgrupper inkluderades så småningom åren 1986–2007 när transplantationsverksamheten inleddes på Barnkliniken i Helsingfors med helhjärtat stöd från vuxenkirurgerna. Den första njurtransplantation gjordes 1986, den första levertransplantation 1987, den första hjärttransplantation 1991, den första lungtransplantation 2007 och slutligen den första tarmtransplantation 2009. I dag har 464 organtransplantationer utförts på Barnkliniken i Helsingfors. Diagnoserna hos barn är inte desamma som hos vuxna. Ofta är det medfödda avvikelser eller sällsynta genetiska och metabola sjukdomar som tidigare alltid ledde till döden. Hos barn är det viktigt med tidig diagnos och stödterapi för att undvika dålig längdtillväxt och utveckling. Vid organvalet måste storleken beaktas. Barn har oftare primärinfektioner och en annan farmakokinetik. Långtidsresultaten är emellertid synnerligen goda och resultaten av njurtransplantationerna ligger rent av i toppen bland länderna i Europa. Det viktigaste är att majoriteten av barnen har normal tillväxt och utveckling och lever ett helt normalt liv efter transplantationen.

Den första lyckade njurtransplantation i världen gjordes 1954, i Finland 1964 (1). Till en början var småbarn inte inkluderade, men de senaste 20 åren har dialys- och operationstekniken, medicineringen och vårt kunnande utvecklats explosionsartat så att man i dag kan säga att resultaten av en organtransplantation hos barn är lika bra som hos vuxna. I Finland är organtransplantationerna koncentrerade till Barnkliniken i Helsingfors och njur-, lever-, hjärt-, lung- och tarmtransplantationer utförs av samma team, som också ansvarar för uppföljningen. År 1986 gjordes den första lyckade njurtransplantation på Barnkliniken, medan levertransplantationer började 1987, hjärt-

transplantationer 1991, lungtransplantationer 2007 och tarmtransplantationer 2009. Tabell I visar antalet utförda transplantationer.

Ett helhjärtat stöd från transplantationskirurgerna för vuxna på HUCS har varit avgörande för transplantationsverksamheten på Barnkliniken. Patienterna väljs ut tillsammans med dem. Den jourhavande transplantationsläkaren för vuxna väljer ut donatorn och transplantationsteamet söker det nya organet, och vid levertransplantationer utför vuxentransplantatorerna resektionsoperationen av levern på Barnkliniken.

Hos äldre barn är problemen ganska likartade som hos vuxna men vi ser andra sjukdomar hos de yngre. Urologiska faktorer är viktiga, det nya organets storlek i relation till mottagaren måste beaktas och vaccinationer ska utföras i tid (2). Barn växer och utvecklas, vilket inverkar på uppföljningen, farmakokinetiken är annorlunda och primärinfektioner är vanligare. Det är också ytterst viktigt att se till att överflyttningen till vuxenmottagning planeras väl eftersom det sker i en mycket kritisk ålder (vanligen i 16–20 års ålder) när den unga ännu inte alltid är tillräckligt mogen, dvs. vuxen. All statistik visar att fränstötningar i den här åldern är vanligast, oftast beroende på slarv med medicineringen (3).

SKRIBENTERNA

Christer Holmberg är specialistläkare i barnnefrologi och professor emeritus i pediatrik vid Helsingfors universitet. Han har varit generalsekreterare för European Society for Pediatric Nephrology (ESPN), styrelsemedlem i International Pediatric Nephrology Association (IPNA) och är sedan 2013 styrelsemedlem i International Pediatric Transplant Association (IPTA).

Hannu Jalanko är docent i immunologi och hedersprofessor i pediatrik. Han är specialistläkare i klinisk mikrobiologi samt barnnefrologi. Han är avdelningsöverläkare på Barnkliniken vid HUCS med ansvar för transplantationsverksamheten.

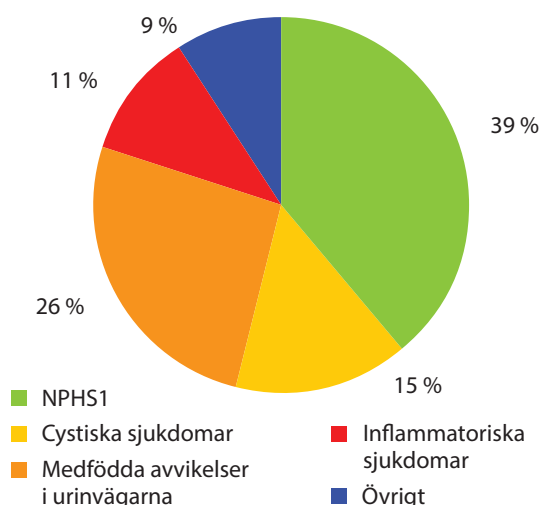
Njurtransplantationer

I medeltal 5–15 per en miljon barn i Europa behöver dialysbehandling eller njurtransplantation varje år (4). Siffran varierar beroende

på landets ekonomi. Figur 1 visar de vanligaste diagnoserna som leder till njurtransplantation hos barn i Finland. Den finska typen av kongenital nefros (NPHS1) utgör 39 procent av alla njurtransplantationer. Sjukdomen förorsakas av en mutation i nefringen. Nefrinet är den viktigaste komponenten i slitmembranen som binder samman de glomerulära epitelcellerna, podocyterna. Defekten leder till profus proteinförlust i urinen. På annat håll i världen är malformationer i urinvägarna och njurarna den vanligaste diagnosen. Hos oss är genomsnittsåldern hos barn som får en ny njure under fem år, medan den i den övriga världen ligger kring tolv år. Skillnaden beror på att barnen med NPHS1 behöver en ny njure redan under de två första levnadsåren.

NPHS1-barnen förlorar stora mängder äggvita i urinen och behöver under det första levnadsåret iv. albumin-infusioner dagligen för att växa och utvecklas normalt. De förlorar andra små äggviteämnen i urinen såsom antikroppar, tyroxinbindande äggviteämnen och koagulationsfaktorer. Därför måste de få energirik kost, antikoaguleras, substitueras med tyroxin samt passas på visavi svåra infektioner för att växa och utvecklas normalt. I allmänhet utförs sedan nefrektomi (man tar bort den sjuka njuren) när barnen väger ca 7–8 kg och påbörjar dialys (5). Under dialystiden korrigeras äggvitebristen och man ser förbättrad tillväxt. När barnen väger 10 kg får de en ny njure; 50 procent av en anhörig (LRD), 50 procent av en avliden (CAD). Vuxennjuren placeras extraperitonealt eftersom det är enklare än intraperitonealt, som ofta medför större komplikationsrisker.

Övriga diagnoser är liksom på annat håll i världen malformationer i urinvägarna, ibland tillsammans med hypo- eller dysplastiska njurar. Det är fråga om störningar i nefrogenesen, som kan orsakas av mutationer i olika gener eller av yttre påverkan under graviditeten. En viktig



Figur 1. Diagnoser som i Finland lett till njurtransplantation i barneåldern.

malformation är uretraklaff som kan ses hos nyfödda pojkar. Klaffen förhindrar flödet av urin från blåsan redan intrauterint och trycket stiger med reflux i uretererna med intrauterin njurskada som följd. Om tillståndet upptäcks i tid kan man operera bort klaffen och förhindra fortsatt njurskada.

Nefronoftis är vanligare hos oss än i andra länder. Det är en autosomt recessivt nedärvd sjukdom som kan orsakas av flera genmutationer och förekommer i en infantil form, men är vanligast i 13–15 års ålder (6). Typiska symptom är polyuri, polydipsi, enures under natten, anemi och långsammare längdtillväxt. Det är en sjukdom man alltid bör komma ihåg om längdtillväxten avstannar eller patienten har oförklarlig anemi. Vid diagnosen är kreatininet oftast redan starkt förhöjt. Patienterna kan även ha extrarenala symtom. Gemensamt för genmutationerna är att de alla påverkar signaleringen i de primära cilierna. Patienterna drabbas ofta snabbt av terminal uremi och behöver dialys och ny njure.

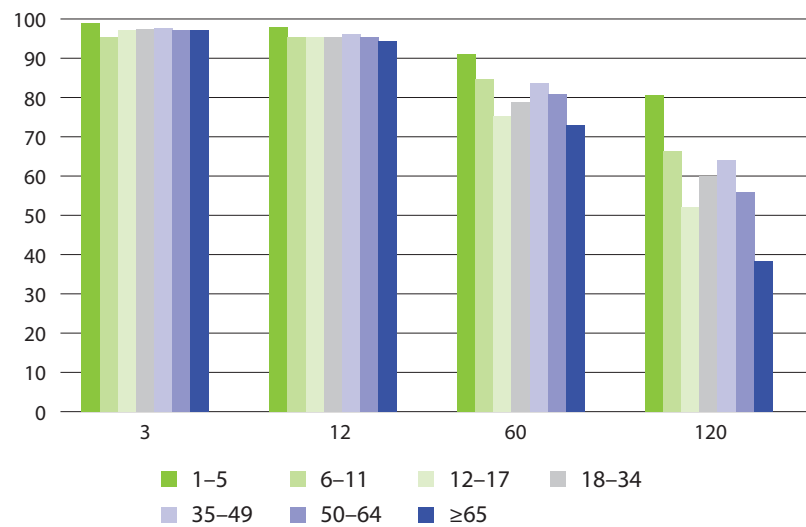
Steroid resistent nefrotiskt syndrom med fokal segmental glomeruloskleros (FSGS) är en sjukdom som tack och lov inte är så vanlig hos oss men som är ett gissel i andra länder, bl.a. hos den svarta befolkningen i USA. Det besvärliga är att sjukdomen kan recidivera efter njurtransplantation (7).

Vissa metabola sjukdomar såsom oxalos orsakas av en metabol störning i levern och förstör sekundärt njurarna. Den finska mutationen av akut recessiv polycystisk njursjukdom (ARPKD) leder både till en svår njurskada och senare till leverskada. I vardera fallen utför man ofta en kombinerad njur- och levertransplantation. Eftersom samma team ansvarar för både

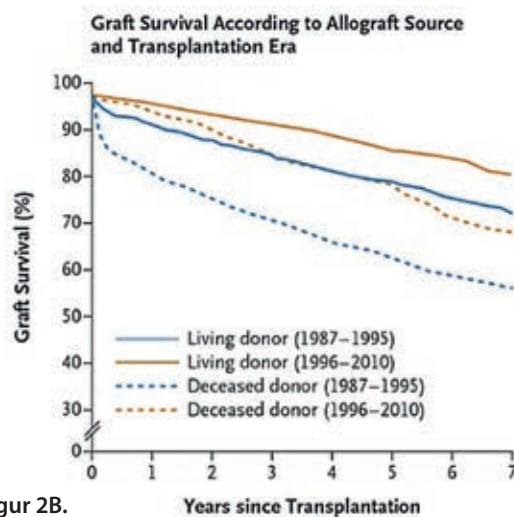
Tabell 1. Antalet organtransplantationer utförda på Barnkliniken i Helsingfors efter 1986. Inom parentes det år den första transplantationen gjordes.

• Njurtransplantationer (1986)	250
• Levertransplantationer (1987)	122
• Kombinerad njur- och levertransplantation	13
• Hjärtrtransplantationer (1991)	71
• Lungtransplantationer (2007)	3
• Kombinerad hjärt- och lungtransplantation	2
• Tarmtransplantationer (2009)	3

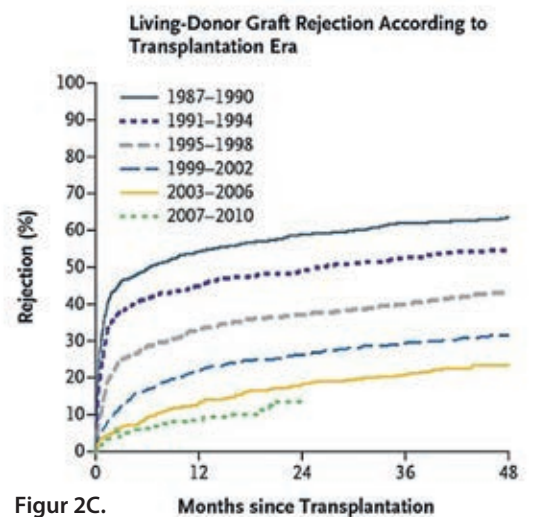
Dessutom njurtransplanterades 30 äldre barn och levertransplanterades fyra barn på Kirurgiska sjukhuset 1983–2002, men de sköttes i övrigt på Barnkliniken i Helsingfors.



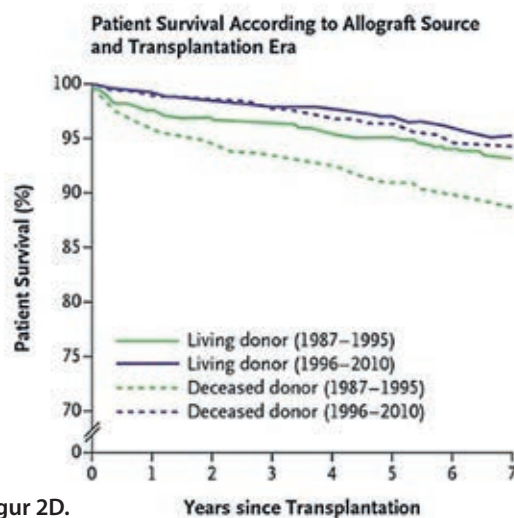
Figur 2A.



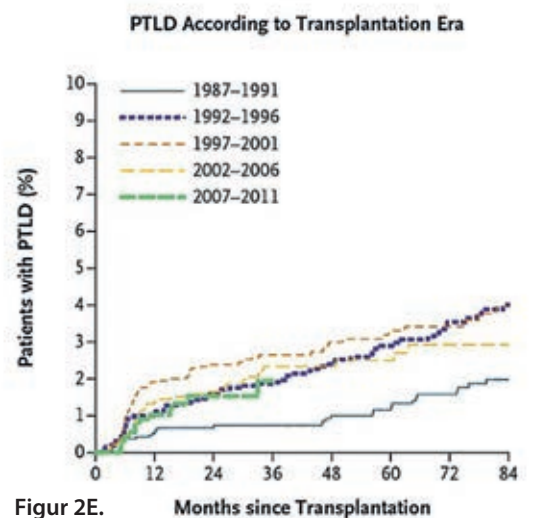
Figur 2B.



Figur 2C.

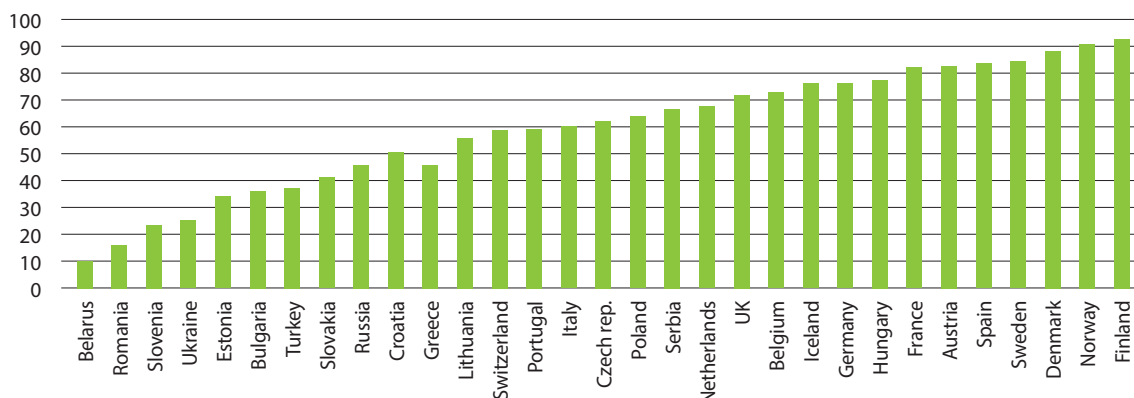


Figur 2D.



Figur 2E.

Figure 2. A) Transplantatöverlevnad i olika åldersgrupper, B & D) Transplantat- och patientöverlevnad under två tidsperioder med LRD- och CAD-organ, C) Antal rejektioner under olika tidsperioder och E) PTLD under olika tidsperioder (2).



Figur 3. Procentuell andel patienter med fungerande njure efter njurtransplantation i Europa enligt ESPN/ERA-EDTA-registret (9).

njur- och levertransplantationerna är logistiken gynnsam i Finland. Oxalospatienterna ($n = 2$) har 100 procents transplantatöverlevnad, medan ARPKD-patienterna ($n=8$) är mer komplicerade på grund av sin primära leverskada, och deras transplantatöverlevnad är 87,5 procent efter fem år.

Hos de yngsta barnen är det viktigt att diagnosen ställs snabbt och att behandlingen av njursvikt (diet, blodtryck, D-vitaminstatus) påbörjas eftersom barnen kan stanna upp i tillväxt och utveckling under väntetiden. Om man emellertid sätter in effektiv terapi som fortsätter under peritonealdialys eller hemodialys växer och utvecklas över 50 procent av barnen normalt. Den viktigaste faktorn som påverkar barnets senare utveckling och livskvalitet är andra störningar (neurologisk skada, hjärtfel m.m.). Behandlingen kräver vanligtvis ett team med barnnefrollog, dialysjukskötare, dietist, barnneurolog, barnpsykiatriker, socialskötare, fysioterapeut m.m. Det är viktigt att alla vaccinationer ges före en njurtransplantation eftersom man efter det inte kan ge levande vaccin. Vävnadstypning utförs och njuren placeras alltid extraperitonealt i Finland. Då man sätter in en vuxennjure i ett litet barn räcker blodflödet inte alltid till och man ger därför rikligt med vätska under de första månaderna (8).

Immunsuppressionsbehandlingen är densamma som hos vuxna; vanligtvis trippelmedicinering med steroider, antimetaboliter (azatioprin eller mykofenolat mofetil) och calcineurinhämmare (ciklosporin eller takrolimus) och i början IL-2-receptorantikroppar (basiliximab). Medicineringen anpassas enligt barnens farmakokinetik, t.ex. ciklosporin ska hos små barn ges tre gånger per dygn. Medicineringen reduceras senare och steroiderna ges varannan dag för att motverka biverkningar på tillväxt, blodtryck och benbyggnad.

Figur 2 med uppgifter från USA visar, liksom andra register, att transplantatet fungerar bäst hos de yngsta barnen, att behandlingen har utvecklats de senaste 20 åren och att överlevnaden är bäst när man har en levande donator. Med starkare medicinering efter 1991 har akuta rejektioner minskat, men lymfoproliferativ sjukdom (PTLD) har blivit vanligare (2).

De flesta barn utvecklas och växer normalt och tillväxthormon, helst före transplantation, har god effekt på barn som blir efter i längdtillväxt. Puberteten förlöper normalt och över hälften av barnen har god livskvalitet. Med tanke på det senare livet är det viktigt att omställningen till omhändertagande hos vuxennefrologer förbereds väl och sker kontrollerat. Man bör diskutera barnets sjukdom, kontrollerna, eventuella inskränkningar under resor, fertilitet och sexualitet samt planer för arbetslivet i detalj. Den unga patienten bör vara beredd att själv ta ansvar för sin behandling, bland annat kunna beställa kontroller m.m. Många länder har gemensamma ungdomsmottagningar med barnnefrollog och vuxennefrollog (3). Det viktiga är emellertid att barnen och familjen förbereds väl och att en namngiven läkare ansvarar för ungdomarna både på barn- och på vuxenmottagningen. Det har visat sig att ett arbete är avgörande med tanke på livskvaliteten längre fram, och därför bör man göra upp en framtidsplan (studier, yrkesutbildning m.m.) innan patienten flyttar till mottagningen för vuxna.

Trots att vi på grund av NPHS1-sjukdomen har fler småbarn som behöver en ny njure än resten av Europa kan vi vara stolta över våra resultat (Figur 3).

Levertransplantationer

Levertransplantationerna påbörjades i Finland år 1982 och ca 50 patienter får årligen en ny

lever (1). De vanligaste orsakerna är kroniska leversjukdomar; primär biliär cirros, primär skleroserande kolangit och alkoholcirros. Av de levertransplanterade barnen i Finland har 33 procent haft biliär atresi (BA), 17 procent olika metabola sjukdomar, 13 procent hepatoblastom/hepatocellulärt carcinom och 12,5 procent akuta leversjukdomar (virus etc.).

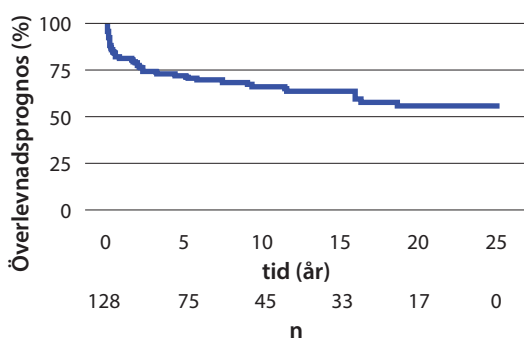
BA är en sällsynt neonatal obstruktiv kolangiopati som förekommer hos en på 14 000–20 000 personer i Europa (10). Etiologin är okänd men t.ex. virusinfektioner har föreslagits. 10–20 procent av barnen har ett syndrom med andra malformationer; avbruten vena cava, predudodenal portalven, malrotation, hjärtanomalier, situs inversus och polyspleni. Utan behandling dör barnen under de första levnadsåren. När diagnosen är klar utför man först en så kallad Kasai operation, där gallvägar och leverhilus resecceras och en jejunumslinga lyfts upp till hilus. På så sätt reseccerar man ärrbildningen i hilus och de små gallvägar som finns kvar kan tömma sig direkt i tarmen (11). I Finland koncentrerades Kasai operationerna till Barnkliniken i Helsingfors 2005 och resultaten har förbättrats avsevärt. Bland annat blir 75 procent av barnen ikterusfria (tidigare 27 procent) och de mår bra i över två år (12). Överlevnaden har ökat från 64 till 92 procent. Bara en tredjedel av patienterna klarar sig över tio år utan levertransplantation, som alltså måste utföras hos de flesta barn och unga med BA.

Liksom hos alla andra leversjuka barn är det viktigt att patienterna får en balanserad kost, fettlösliga vitaminer och behandling av möjliga kolangiter före levertransplantation.

Andra sjukdomar som leder till levertransplantation i barnåldern är Alagilles syndrom, en autosomt dominant nedärvd sjukdom i ett flertal organ (lever, hjärta, ögon, skelett, njurar, blodkärl). Barnen har ett typiskt utseende med triangelformat ansikte, hypertelorism, prominent

panna och liten spetsig haka. Wilsons sjukdom är en medfödd störning i kopparmetabolismen i levern som leder till inlagring av koppar i vävnader. Sjukdomen kan debutera med neurologiska symtom eller akuta hemolytiska kriser. Hereditär tyrosinemi typ 1 ledde tidigare till levertransplantation men kan i dag delvis behandlas med NTBC-medicinering. Primär Hyperoxaluri typ 1 diagnostiseras ofta först när en sekundär njurskada uppstått och leder till kombinerad lever- och njurtransplantation med mycket goda resultat. Alfa-1-antitrypsinbrist kan ibland leda till levertransplantation. I barnåldern ser man också hepatoblastom och hepatocellulärt karcinom med förhöjt alfa-fetoprotein, och resultaten av kemoterapi och senare levertransplantation är uppmuntrande. Av våra tolv patienter (sex med hepatoblastom, sex med hepatocellulärt karcinom) var 100, 80 och 67 procent vid liv efter 1, 5 och 10 år utan kemoterapi efter levertransplantation (13).

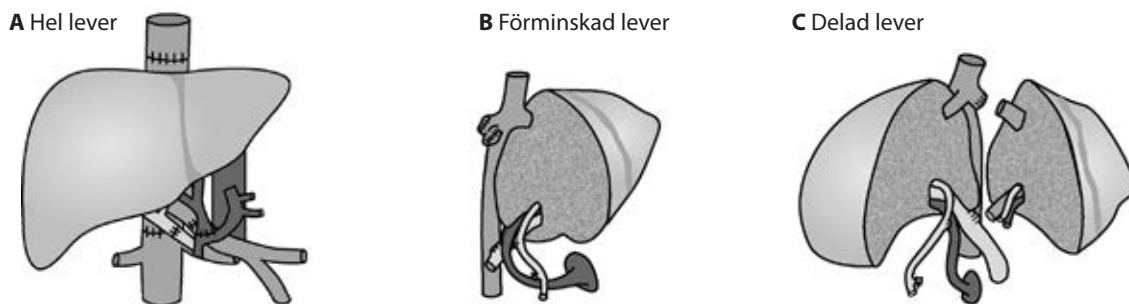
Vid levertransplantation utför man inte HLA-typning utan det räcker med att blodgrupperna vanligen är kompatibla, och det nya organet bör transplanteras inom cirka åtta timmar. Figur 4 visar transplantatets överlevnad hos finländska barn. Dödsfall har i allmänhet skett hos mycket dåliga patienter kort efter transplantationen. De flesta barnpatienter (78 procent) har fått en liten del av levern, oftast 2–3 segment från vänstra loben (Figur 5), och två barn har delat ett lämpligt antal segment med en vuxen recipient (split-liver). Läkarna för vuxentransplantationer ansvarar för att söka det nya organet och utföra resektion av ett lämpligt segment. De barnkirurger som i Finland utför transplantationerna är hjärtkirurger och de opererar in den nya levern, och blodkärlsanastomoserna är speciellt viktiga. Internationellt sett är resultaten goda och immunsuppressiva medicineringen ungefär densamma som efter en njurtransplantation. Barn med små blodkärl antikoaguleras.



Figur 4. Levertransplantatöverlevnad i Finland hos barn 1987–2013.

Hjärttransplantationer

När Shumway's elev Christian Barnard år 1967 utförde den första hjärttransplantationen (patienten levde åtta dagar) blev han världskändis. Det ligger en speciell dramatik i att ta ut hjärtat, sätta in ett nytt och vänta på att det ska börja slå. Fortfarande är det i det ögonblicket fråga om liv och död. I dag har över 10 000 barn fått ett nytt hjärta med allt bättre resultat (14). Av barnpatienterna har 50 procent medfödda hjärtfel som inte längre kan korrigeras och ca 50 procent kardiomyopier (81 procent av okänd etiologi). Av patienterna är 56 procent pojkar och



Figur 5. Tekniken vid levertransplantation hos barn med reducerad donatorlever.

39 procent sätts på väntelistan innan de fyllt ett år. Eftersom det nya hjärtat måste passa in i patientens torax kan inte donatorn vara mycket äldre än recipienten, vilket gör att väntetiden ofta blir lång och därför måste patienterna listas i tid. Patienter som varit i ECMO har sämre långtidsprognos (56 procent överlevnad efter ett år jämfört med 78 procent hos andra) medan stödpumparna (VAD = ventricular assist devices) utvecklats och inte inverkar på prognosen. Sex barn har i Finland fått ett nytt hjärta efter VAD (Berlin Heart EXCOR pediatric device) och deras prognos avviker inte från de andras (15). Därför möjliggör VAD en längre väntetid och vissa kardiomyopier kan vara virusbetingade och rent av läkas under väntetiden. Eftersom väntetiden ofta kan bli för lång, gör man i dag transplantationer över blodgruppskompatibiliteten med goda korttidsresultat om antikroppstitern är låg.

Den immunsuppressiva behandlingen är densamma som hos njur- och leverpatienter, men man ger monoklonala antikroppar för säkerhets skull i början. I Finland har 73 barn fått ett nytt hjärta efter 1991 och 71 procent är vid liv i dag. Livskvaliteten är god, men det största problemet är allograftvaskulopati, som utvecklas hos en tredjedel av patienterna de tio första åren. Riskfaktorer är retransplantation, antikroppar, medfött hjärtfel och steroidfri medicinering (16). Prognosen för retransplantation som utförs inom tolv månader efter den första transplantationen är dålig. Eftersom den immunsuppressiva behandlingen är starkare är även infektions- och cancerrisken större, och PTLT-risken ökar med tiden.

Lungtransplantationer

Sedan 1986 har ca 2 000 lungtransplantationer hos barn rapporterats (17). De flesta utförs hos barn över elva år (84 procent i Europa och 68 procent i Nordamerika). Cystisk fibros är den vanligaste diagnosen som leder till lungtransplantation hos barn (> 70 %). Denna svåra sys-

temsjukdom är tack och lov ovanlig i Finland, där fyra barn fått en ny lunga på Barnkliniken, två med cystisk fibros. Väntetiden är oftast lång eftersom en lämplig lunga eller lunglob måste hittas och lungans kvalitet måste vara god. De största problemen är infektioner, speciellt CMV, och rejektioner, och diagnostiken förutsätter regelbundna bronkoskopier i början. Den immunsuppressiva medicineringsen består av IL-2-receptorantagonister, mykofenol mofetil och takrolimus samt i början steroider. På lång sikt utvecklar 40 procent hypertension, 23 procent diabetes och 32 procent nedsatt njurfunktion.

I början är fysioterapi med hostningsövningar och tömning av lungan av största vikt för att undvika infektioner, eftersom hostreflexen saknas efter transplantationen. På lång sikt är emellertid ett slags kronisk rejektion, oblitterativ bronkiolit (OB), det största problemet och ses hos 34,6 procent efter fem år. Överlevnaden är ca 50 procent efter fem och 30 procent efter tio år. Långtidsprognosen har inte nämnvärt förändrats de senaste åren.

Tarmtransplantationer

Tarmtransplantationerna behandlas av Pakarinen och Mäkisalo på sidan 40–45. Tre barn har fått tarmtransplantation på Barnkliniken, två är vid liv 5–6 år efter transplantationen (18).

Sammanfattning

I dag är prognosen lika bra hos barn efter organtransplantation som hos vuxna. En ny njure fungerar länge, men barnen behöver oftast en eller två nya njurar i vuxenåldern. Resultaten efter retransplantation är dock bra. Barn som behöver en ny lever är ofta mycket sjuka i början och operationen är både lång och krävande. Därför är de första postoperativa månaderna kritiska. Långtidsprognosen är emellertid synnerligen god. Efter en hjärt- eller lungtransplantation är de kroniska rejektionerna, allograftvaskulopati och oblitterativ bronkiolit, besvär-

liga och leder hos över hälften av barnen till förtidig död. Livskvaliteten är dock synnerligen god under många år och patienterna kan leva ett helt normalt liv.

Diagnoserna är inte desamma som man ser hos vuxna. Ofta är det genetiskt betingade, sällsynta sjukdomar, särskilt hos njur- och leversjuka barn. Tillväxten och utvecklingen är viktiga aspekter med tanke på senare livskvalitet. Det är viktigt att diagnosen görs snabbt så att stödterapi kan sättas in och barnen inte förlorar i tillväxtpotential eller blir efter i utvecklingen. Infektioner är oftare primärinfektioner än hos vuxna och därför är vaccinationer viktiga. Läkemedlens farmakokinetik är snabbare, vilket förutsätter tätare medicinering hos småbarn.

Eftersom de unga flyttas till vuxenläkarkontroll i en mycket känslig ålder är det viktigt att flyttningen förbereds väl under många år tillsammans med vuxenläkarna. Figur 2 visar, liksom alla andra register, att resultaten i ung-

domsåren är sämst eftersom det är en tid då den unga patienten utvecklas till vuxen. De glömmar ofta medicineringen för annat, t.ex. vänner och hobbyer är viktigare. De unga patienterna bör därför lära sig att förstå sin sjukdom och att ta ansvar för sig själv, sin medicinering, sina kontroller innan de kan flyttas över. Många länder har infört gemensamma ungdomsmottagningar med barn- och vuxenläkare för åldersgruppen 12–24 år med mycket goda resultat. Helst bör man hjälpa de unga att få en klar och realistisk plan för studier, yrkesutbildning och arbete innan de flyttas över till vuxenmottagningen. Sammanfattningsvis kan man säga att livskvaliteten för de flesta barn och unga är god efter en organtransplantation.

christer.holmberg@hus.fi
hannu.jalanko@hus.fi

Inga bindningar

Referenser

1. Salmela K, Höckerstedt K, Salminen U-S, Hämmäinen P. Elinsiirrot – käypää hoitoa jo 40 vuoden ajan. *Duodecim* 2004;120:1359-69.
2. Dharnidharka VR, Fiorina P, Harmon WE. Kidney transplantation in children. *N Engl J Med* 2014;371(6):549–558.
3. Watson AR, Harden PN, Ferris ME, Kerr PG, Mahan JD, Ramzy WF. International Society of Nephrology. International Pediatric Nephrology Association. Transition from pediatric to adult renal services: a consensus statement by the International Society of Nephrology (ISN) and the International Pediatric Nephrology Association (IPNA). *Kidney Int* 2011;80(4):704–707.
4. van Strahlen KJ, Tizard EJ, Verrina E, Schaefer F, Jager KJ. Demographics of paediatric renal replacement therapy in Europe: 2007 annual report of the ESPN/ERA-EDTA registry. *Pediatr Nephrol* 2010;25:1379–82.
5. Jalanko H, Holmberg C. Congenital Nephrotic Syndrome. In *Pediatric Nephrology*, eds Avner ED, Harmon WE, Niaudet P, Yoshikawa N. Springer 2009;601–619.
6. Hildebrandt F. Nephronophthisis and Medullary Cystic Kidney Disease. In *Pediatric Nephrology*, eds Avner ED, Harmon WE, Niaudet P, Yoshikawa N. Springer 2009;831–848.
7. NAPRTCS 2004 Annual Report. Available at: <https://web.emmes.com/study/pedpanelrept/annlrept2004.pdf> (accessed March 10, 2009).
8. Salvatierra O Jr, Singh T, Shifrin R, Conley S, Alexander S, Tanney D, Lemley K, Sarwal M, Mackie F, Alfrey E, Orlandi P, Zarins K, Herfkens R. Successful transplantation of adult-sized kidneys into infants requires maintenance of high aortic blood flow. *Transplantation* 1998;66:819–823.
9. Harambat J, van Strahlen KJ, Verrina E, Groothoff JW, Schaefer F, Jager KJ. Likelihood of children with end-stage kidney disease in Europe to live with a functioning kidney transplant is mainly explained by nonmedical factors. *Pediatr Nephrol* 2014;29:453–459.
10. Mack CL, Feldman AG, Sokol RJ. Clues to the Etiology of Bile Duct Injury in Biliary Atresia. *Semin Liver Dis* 2012;32:307–316.
11. Pakarinen M, Rintala M. Surgery of Biliary Atresia. *Scand J Surg* 2011;100:49–53.
12. Lampela H, Ritvanen A, Kosola S, Koivusalo A, Rintala R, Jalanko H, Pakarinen M. National centralization of biliary atresia care to an assigned multidisciplinary team provides high-quality outcomes. *Scand J Gastroenterol* 2012;47:99–107.
13. Kosola S, Lauronen J, Sairanen H, Heikinheimo M, Jalanko H, Pakarinen M. High survival rates after liver transplantation for hepatoblastoma and hepatocellular carcinoma. *Pediatr Transplantation* 2010;14:646–650.
14. Dipchand AI, Kirk R, Edwards LB, Kucheryavaya AY, Benden C, Christie JD, Dobbels F, Lund LH, Rahmel AO, Yusen RD, Stehlik J. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Sixteenth Official Pediatric Heart Transplantation report-2013; Focus Theme: Age. *J Heart Lung Transplantation* 2013;32:979–988.
15. Jahnukainen T, Rautiainen P, Mattila IP, Punttila J, Haavisto A, Qvist E, Pihkala J, Peräsaari J, Merenmies J, Sairanen H, Jalanko H, Salminen JT. Outcome of pediatric heart transplantation recipients treated with ventricular assist device. *Pediatr Transplantation* 2013;17:73–79.
16. Kobayashi D, Du W, L'Ecuyer TJ. Predictors of cardiac allograft vasculopathy in pediatric heart transplant recipients. *Pediatr Transplantation* 2013;17:436–440.
17. Benden C, Edwards LB, Kucheryavaya AY, Christie JD, Dipchand AI, Dobbels F, Kirk R, Lund LD, Rahmel AO, Yusen RD, Stehlik J. registry of the International Society of Heart and Lung Transplantation: Sixteenth Official Pediatric Lung and Heart-Lung Transplantation Report-2013; Focus Theme: Age. *J heart Lung Transplantation* 2013;32:989–997.
18. Pakarinen M, Mäkisalo H. Tarmtransplantationer. *Finska Läkaresällskapets Handlingar* 2014;173:40–45.

Summary

Transplantations in children

In Finland, adult transplantations started in 1964-1987, and in 1986-2007, all children were included. Up until today, transplantations comprise 250 pediatric kidney-, 135 liver- or liver-kidney, 74 heart- or heart-lung, 3 lung-, and 3 intestinal transplantations. Congenital defects, gene mutations, and metabolic diseases are common, with 39% of renal patients having NPHS1 and being very young. Important are the size of graft, higher risk for primary infections, and differing pharmacokinetics. Early diagnosis is crucial to avoid reduced growth and development; transition to adult clinics is vital to avoid non-adherence. We can, however, be satisfied with our results: in renal transplantations, the best in Europe.

VSL#3®

MEDANS OY, PIHATÖRMÄ 1, ESPOO

HELPOMPAA ELÄMÄÄ

"olen 37-vuotias mies ja olen sairastanut Crohnin tautia 13 vuotta. Olen sairauteni aikana joutunut käyttämään **valtavasti erilaisia lääkkeitä:**

suolistolääkkeitä, kortisoneja, antibiootteja, sappilääkkeitä, ripulilääkkeitä, biologisia lääkkeitä ja tiputuksessa laitettuna jopa sytostaatteja. Sairauteni on merkittävästi vaikeuttanut päivittäistä arkea.

Kun wc-käyntejä kertyy päivään yli kymmenen, yleiskunto on heikko ja hemoglobiini kovin alhainen, on pelkkä työssä käyminenkin, harrastuksista puhumattakaan, kovin hankalaa.

VSL#3 oli minulle jo entuudestaan nimenä tuttu, mutta kaksi ja puoli vuotta sitten kiinnostuin tuotteesta enemmän ja päätin tarttua vielä siihenkin oljenkorteen. Siitä saakka olen **käyttänyt sitä säännöllisesti** ja terveyteni kannalta se on ollut **käänteentekevä asia**. Ulospäin tuskin kukaan huomaa, että sairasta parantunmatonta sairautta ja mikä tärkeintä, **voin hyvin sekä fyysisesti että henkisesti**.

VSL#3:n ansiosta suolistoni toiminta on normalisoitunut ja päivittäiset wc-käynnit ovat lähes normaalin, terveen ihmisen tasolla.

Ulostemassa on kiinteytynyt ja tämä puolestaan on parantanut pidätyskykyä. Yleiskuntoni on kohentunut huomattavasti. Pystyn nykyään työskentelemään vuorotyössä ja harrastamaan liikuntaa useassa eri muodossa.

Vaikka Crohnin tauti asettaa muutenkin elintavoille ja ruokavaliolle omat vaatimuksensa, joita on hyvä noudattaa, on

VSL#3 ainakin omalla kohdallani tehnyt elämästä helpompaa.

VSL#3 sisältää kahdeksan eri bakteerikantaa ja määrällisesti eniten bakteereita."

VSL#3®

sisältää 450 miljardia maitohappobakteeria ja probioottia



Soita meille: +358-10 322 5340
www.vsl3.fi

Organdonation i ljuset av dagens lagstiftning

HELENA ISONIEMI

Organdonations- och transplantationsverksamheten ska vara transparent, riskfri, högkvalitativ och rättvis. I Finland har transplantationer gjorts i 50 år och verksamheten är lagstadgad. Vår nuvarande vävnadslag är från 2001 och kvalitets- och säkerhetsnormerna i EU:s organdirektiv togs in i den 2013. Organ får tas enbart för att behandla en sjukdom eller en kroppsskada hos en annan människa. Lagen föreskriver om vem som kan vara givare, om samtycke till organdonation, om uppgifter för transplantationscentrumet och givarsjukhuset och om registerskyldighet för transplantationscentrumet. Det finns också bestämmelser om lokaler och om personal som deltar i verksamheten. All kommersiell verksamhet kring organtransplantationer är förbjuden. Transplantationsverksamheten övervakas av tillsynsmyndigheterna.

Verksamheten är mycket noggrant reglerad i lag och genom anvisningar. All transplantationsverksamhet ska vara transparent, riskfri och högkvalitativ. Verksamheten är reglerad i vävnadslagen (lagen om användning av mänskliga organ, vävnader och celler för medicinska ändamål) (1). Lagen innefattar de kvalitets- och säkerhetsnormer med avseende på organ som ingår EU:s organdirektiv (2). Enligt lagen får organ tas enbart för att behandla en sjukdom eller en kroppsskada hos en människa. Helsingfors universitetscentralsjukhus (HUCS) är det transplantationscentrum, dit alla organtransplantationer i Finland koncentreras enligt statsrådets förordning om ordnande och centralisering av den högspecialiserade sjukvården (3, 4). Transplantationscentrumet ska godkänna

givaren, ta organ och svara för förpackning och transport av dem, välja mottagare samt utföra transplantationen och följa upp transplantationspatienterna.

Hjärndöd organdonator

Finland var det första landet i Europa som erkände hjärndöden och det skedde redan 1971 enligt ett cirkulär från den dåvarande Medicinalstyrelsen (5). Detta möjliggjorde en snabb utveckling av transplantationerna i vårt land. Största delen av organen för transplantation fås från hjärndöda personer, vanligen från personer som har dött i hjärnblödning. I en förordning från Social- och hälsoministeriet från 2004 föreskrivs det närmare om hur döden ska fastställas (6). En människa anses vara död när alla hjärnfunktioner oåterkalleligt har upphört. Ett kriterium är också att orsaken till eller den patofysiologiska mekanismen bakom den upphörda hjärnfunktionen är känd.

Förmodat samtycke (presumed consent)

Det råder ständig brist på transplanterat och därför övergick Finland från medvetet samtycke till förmodat samtycke sommaren 2010. En avlidna människas organ får tas om man inte känner till eller det inte finns anledning att anta, att den avlidna skulle ha motsatt sig ingreppet (1). Om en hjärndöd

SKRIBENTEN

Helena Isoniemi är docent i kirurgi och överläkare vid HUCS, Kliniken för transplantations- och leverkirurgi samt hedersprofessor i kirurgi. Hon är medlem i SHM:s grupp, som utarbetar transplantationsverksamhetens riksomfattande verksamhetsplan för åren 2015-18, medlem i Scandiatransplants styrelse samt internationella kommittéer.

under sin livstid har förbjudit att organ tas, får ingreppet inte göras.

Organdonationskortet är fortfarande viktigt. Om det är ifyllt bör den avlidnas önskan respekteras. När det inte finns ett organdonationskort ska det, i den mån det är möjligt, utredas vilken inställning den avlidne själv hade till organdonation under sin livstid. De anhöriga ska tillfrågas om den avlidna under sin livstid har motsatt sig organdonation. Om en negativ inställning inte kommer fram antas det att den hjärndöde skulle ha samtyckt till donation och man kan ta organen. Hälso- och sjukvårdspersonalen är skyldig att upplysa anhöriga till en hjärndöd om att organ tas och vad det innebär.

Det vore bra att diskutera vår inställning till organdonation med våra närstående, om inställningen inte finns antecknad någonstans. Då kan de anhöriga förmedla den avlidnes önskan och personalen handlar enligt den. Förhoppningsvis kan vi i fortsättningen anteckna vår inställning till organdonation i det riksomfattande arkivet Kanta. Då finns den tillgänglig på alla hälso- och sjukvårdsenheter.

När man övergick till förmodat samtycke 2010 togs de anhörigas rätt att förbjuda organdonation bort ur lagen. En persons självbestämmanderätt övergår inte på någon annan. Ett undantag är en vuxen person som saknar förmåga att samtycka; i sådana fall behövs samtycke av en nära anhörig eller någon annan närstående. Detsamma gäller små barn, det vill säga de anhörigas inställning avgör en eventuell organdonation. Det bör vidare beaktas att den som inte har uppnått myndighetsåldern får besluta om organdonation om han eller hon på grund av sin utvecklingsnivå kan ge sitt samtycke till donationen.

Att fastställa döden och läkares behörighet att fastställa hjärndöd

En människa är död när samtliga hjärnfunktioner oåterkalleligt har upphört. Döden kan fastställas av en legitimerad läkare (6, 7). En förutsättning för att fastställa hjärndöd är att den legitimerade läkare som undersöker hjärnans reaktioner har adekvat utbildning för att göra neurologiska undersökningar, och att den som undersöker funktionen i de hjärnstrukturer som reglerar andningen har adekvat utbildning i anestesi. I praktiken är det oftast en anestesi- eller intensivvårdsläkare som fastställer avsaknad av spontan

andning och en neurolog eller neurokirurg som fastställer avsaknad av hjärnreaktioner, men lagen hindrar inte att samma läkare gör alla tester, om han eller hon har adekvat utbildning för dem. Läkaren behöver inte vara färdig specialist. Den läkare som konstaterar döden får inte delta i transplantationsverksamheten. Respiratorbehandling och andra behandlingar som stöder organfunktionerna fortgår efter konstaterad död tills organen har tagits.

Förbud att eftersträva ekonomisk vinning

Osjälviskhet är en viktig faktor vid organdonation. För att säkerställa organens kvalitet och riskfrihet bör transplantationsprogrammen grunda sig på principen om frivillighet och donation utan ersättning. Om donationen görs för att få ekonomisk vinning kan processens kvalitet äventyras. I Världshälsoorganisationens principiella anvisningar om organtransplantation förbjuds handel med människokroppar eller delar av dem.

Lagen förbjuder alla kommersiella aspekter på organtransplantation (1). Inget arvode får utlovas eller ges givaren eller hans eller hennes rättsinnehavare för att ta och använda organ. All donationsverksamhet ska vara frivillig och speciellt när det gäller levande givare får ingen form av tvång eller mutor förekomma. Reklam är också förbjuden om avsikten med den är ekonomisk vinning. Verksamhetsenheter inom hälso- och sjukvården får inte heller eftersträva ekonomisk vinning med verksamheten. I lagen finns straffpåföljder för brott mot dessa bestämmelser.

Öppenhet i verksamheten

Verksamheten ska vara öppen till alla delar. Transplantationscentrumet är skyldigt att föra register över alla givare och transplantatmottagare. Det har gjorts ca 8 000 organtransplantationer i Finland under 50 år och varje mottagare och givare kan spåras i det organtransplantationsregister som HUCS för. Scandiatransplant är ett organdonatorregister som drivs av de nordiska transplantationscentren. Där registreras varje organdonator liksom också alla de som väntar på och de som har genomgått transplantation. Organdonationer görs mellan de nordiska centren enligt överenskomna regler som finns till påseende på webbplatsen

www.scandiatransplant.org (8). Där visas också antalet donatorer och antalet utförda transplantationer i varje land och på varje centrum kvartalsvis.

Organ utväxlas bara mellan de officiella organdonationsorganisationerna. Enligt patientrörlighetsdirektivet gäller patienternas rätt att söka vård i ett annat land inte transplantation. Transplantationer har uteslutits i direktivet, särskilt för att man ska kunna garantera insyn i verksamheten i Europa och för att förhindra kriminell verksamhet.

Övervakning av organdonations- och transplantationsverksamheten

Lagen stadgar om övervakning av verksamheten enligt EU-direktiven (1, 2). Fimea övervakar och kontrollerar att kraven på organens kvalitet, riskfrihet och spårbarhet uppfylls (9, 10). Transplantationscentrumet är skyldigt att anmäla allvarliga biverkningar och risksituationer i samband med organdonation till Fimea. Fimea för en aktuell lista över givarsjukhusen och transplantationscentren. Det publicerar årligen en översikt utgående från verksamhetsberättelsen från transplantationscentrumet.

Den allmänna styrningen och övervakningen av hela verksamheten hör till Tillstånds- och tillsynsverket för social- och hälsovården (Valvira) och regionförvaltningsverken. Styrningen och övervakningen av givarsjukhusen hör i första hand till regionförvaltningsverken i respektive områden. Valvira styr och utövar tillsyn över den specialiserade sjukvården. Till Valviras uppgifter hör också bland annat att ge tillstånd till att ta organ för transplantation från en levande givare.

Rättsmedicinska synpunkter

Organ får inte tas om det är till nackdel för utredningen av dödsorsaken. Lagen om utredande av dödsorsak föreskriver när det ska göras en medicinsk respektive en rättsmedicinsk obduktion på en avliden för att utreda dödsorsaken (11). Vid den medicinska utredningen är läkaren ansvarig myndighet och vid den rättsmedicinska polisen.

Organ får inte tas om polisen motsätter sig det och om ingreppet väsentligt försvårar den rättsmedicinska utredningen av dödsorsaken.

Eftersom fastställande av hjärndöd förutsätter att orsaken eller den patofysiologiska

mekanismen till att hjärnfunktionen upphört är klarlagd, kan dödsattest vanligen skrivas ut för avlidna som faller under medicinsk utredning av dödsorsaken. Attesten skrivs av den behandlande läkaren.

Vid fall som hör till rättsmedicinsk utredning av dödsorsaken krävs det tillstånd av den ansvariga polismyndigheten till att ta organ. Polisen ska således kontaktas innan ingreppet görs. Vanligen finns det inga hinder för att ta friska oskadade organ.

Utbildning

Sjukvårdspersonal som direkt deltar i att ta, testa, beskriva, tillvarata, förvara, transportera och transplantera organ ska ha tillräcklig kompetens och sakkunskap för uppgifterna. Därför måste givarsjukhuset och transplantationscentrumet regelbundet ordna lämplig utbildning för sin personal.

Levande givare

Lagen utgår från att transplantationer i första hand görs på döda givare. Organ får tas från levande givare endast om det inte finns någon annan lika effektiv behandling, till exempel om det inte finns tillräckligt stor tillgång till organ från döda givare. Donation från levande ska alltid grunda sig på frivillighet och ingen form av påtryckning får förekomma. I Finland kan en vuxen person donera organ bara för att behandla en sjukdom eller en kroppsskada hos en nära anhörig eller någon annan närstående. En eventuell levande givare måste kunna fatta ett självständigt beslut utgående från all tillgänglig information om fallet. Givaren ska informeras om vad det betyder och vilka risker det för med sig för honom eller henne själv och för mottagaren att ett organ tas, om nödvändiga undersökningar och om registrering av uppgifter om givaren. Givaren ska ge skriftligt, informerat samtycke till att organet tas. Samtycket kan ges först när personen har fått dessa upplysningar. Givaren kan återta sitt samtycke när som helst utan att ange orsak. Organdonation är tillståndspliktig verksamhet och tillstånd ges av Valvira. Donationen ska vara riskfri och givarens hälsa får inte äventyras. Givarens hälsotillstånd ska följas upp regelbundet efter donationen.

Det har gjorts få njurtransplantationer från levande givare i Finland, inte mer än några procent av alla njurtransplantationer.

Eftersom antalet patienter som väntar på njurtransplantation växer och väntetiden har blivit längre är målet att öka antalet transplantationer från levande givare.

Framtidsutsikter

Patienter dör varje år medan de väntar på ett lämpligt transplantat, och därför måste man också hos oss försöka finna sätt att ytterligare utveckla verksamheten inom lagens ram.

För att utveckla transplantationsverksamheten tillsatte Social- och hälsoministeriet våren 2013 en expertgrupp med uppgift att göra upp en nationell handlingsplan för organdonation och transplantation. Handlingsplanen för åren 2015–2018 kommer att bli färdig 2014. Planen baserar sig på EU:s rekommendation att varje medlemsstat ska upprätta en sådan plan utifrån sina specifika behov. Huvudmålet med handlingsplanen är att alla patienter som utgående från sin sjukdom och enligt medicinsk bedömning har nytta av organtransplantation får ett transplanterat organ vid rätt tidpunkt och på jämlika grunder. Handlingsplanen fäster särskild uppmärksamhet vid åtgärder för att identifiera alla potentiella organgivare och för att öka antalet levande givare.

I vissa länder har den otillräckliga tillgången till transplantat gjort att man börjat med organdonation också från avlidna med upphörd blodcirkulation (donation after cardiac death (DCD) eller non-heart beating donor). Organdonation efter att hjärtat stannat var innan hjärndöden godkändes det enda sättet att utnyttja organ från en avliden för transplantation. Det är fortfarande möjligt, men transplantationsresultaten är i någon mån sämre än om organen har tagits medan hjärtat ännu slår. Tills vidare finns det inga planer på att gå in för sådan verksamhet i Finland. Det finns ingenting principiellt i vår lagstiftning som hindrar det.

I Finland tillåter lagen inte att en levande okänd person donerar organ. I de övriga nordiska länderna är sådan anonym donation möjlig, liksom också s.k. paired exchange mellan två par. Om till exempel makarna i två par inte kan donera till sin egen make på grund av inkompatibla blodgrupper, men givarna i båda paren lämpar sig för mottagaren i det andra paret, kan transplantationerna göras. Det har för närvarande inte ansetts aktuellt med en lagändring som möjliggör sådan donation. Det finns dock behov av att myndigheterna noggrannare definierar vem som kan vara en i lagens mening "annan närstående" som kan donera sin ena njure. Transplantation från levande givare har de senaste åren utvecklats så mycket att man kan få goda resultat också om det inte finns ett genetiskt band mellan givaren och mottagaren. Därför bör man också hos oss på nytt utvärdera donation från levande.

helen.isoniemi@hus.fi

Inga bindningar

Referenser

1. Lag om användning av mänskliga organ, vävnader och celler för medicinska ändamål (101/2001, vävnadslagen).
2. Europaparlamentets och rådets direktiv 2010/53/EU av den 7 juli 2010 om kvalitets- och säkerhetsnormer för mänskliga organ avsedda för transplantation.
3. Förordning om ordnande och centralisering av den hög-specialiserade sjukvården (336/2011).
4. Hälso- och sjukvårdslag (1326/2010).
5. Medicinalstyrelsens cirkulär 1508/1971.
6. Social- och hälsoministeriets förordning om dödsriterierna (27/2004).
7. Förordning om yrkesutbildade personer inom hälso- och sjukvården (564/1994).
8. www.scandiatransplant.org
9. Social- och hälsovårdsministeriets förordning om ändring av social- och hälsovårdsministeriets förordning om användning av mänskliga organ, vävnader och celler för medicinska ändamål (278/2014).
10. Fimeas föreskrift Kvalitets- och säkerhetskrav för organdonations- och transplantationsverksamhet (2/2014).
11. Lag om utredande av dödsorsak (459/1973) och förordning om utredande av dödsorsak (948/1973).

Summary

Legislation of today related to organ donations

During the past 50 years, organ transplantation has become established practice in Finland. Our legislation has ensured a transparent transplant program of high quality, with safe and equitable transplantations. Finland was the first country in Europe officially to accept brain death in 1971. Directive (2010/53/EU) on standards of quality and safety of organs is implemented in Finnish law. In 2010, our law was changed from informed to presumed consent. Living donation is accepted only between relatives. The legislation defines the tasks of the transplantation centre and donor hospital, and the obligation to have a transplant registry and to ensure the competence of health-care personnel.

Levertransplantationspionjären Krister Höckerstedt:

”Vi började med grisar och de åtta första dog”

Levern var länge det organ, som kirurger gjorde allt för att inte snudda vid. Också en lätt beröring kan orsaka livsfarlig blödning. Tanken på levertransplantationer uppfattades därför som en ren utopi. Men år 1982 gjorde professor emeritus Krister Höckerstedt, då docent, Nordens första levertransplantation på ”Kirran” i Helsingfors och i fjol kunde sjukhuset fira att tusen patienter fått en ny lever.

– Visst har det varit otroligt att vara med om en utveckling, där alternativet för patienten är en säker död.

Nöjd?

– Det är man aldrig!

Kallar man honom pionjär och hjärna bakom den legendariska verksamheten i Finland påpekar han snabbt att han inte arbetat ensam. Och, tillägger han, man står alltid på föregångarnas axlar.

– Ingen börjar någonsin från noll.

Men ett är säkert: Om han den 1 april 1970, när han blev färdig medicine licentiat, hade kunnat öppna en lucka mot framtiden och sett sin yrkeskarriär framför sig, så hade han inte trott sina ögon.

Vid det laget hade han inte ens bestämt vilken typ av läkare han ville bli.

Hur som helst blev det obligatorisk hälsocentralspraktik, först i Kesälahti, sedan i Lieksa.

– Det var nyttigt att se hur hälsovården fungerade i östra Finland. Där kom patienterna till mottagning först när de verkligen hade orsak.

Kontrasten mot Andra linjen i Berg-häll, där han också hade jobbat, var slående.

– Där var 70 procent helt onödiga läkarbesök, uppskattar han.

Nästa arbetsplats blev Kirurgiska sjukhuset i Helsingfors.

– Hit kom jag för att lära mig sköta akutfall. Vad jag än börjar med senare, så är det bra att veta vad man gör med en livlös person, tänkte jag.

Han råkade bli Kirrans yngsta kirurg samma dag som **Theodor Scheinin** flyttade in som professor.

– Scheinin var en mycket skicklig hjärt- och blodkärlskirurg, som på



Krister Höckerstedt säger att han har gjort många krävande operationer, åtminstone bildligt med en uppslagen bok bredvid sig. – Det gäller alltid att göra sitt yttersta, för vi gör alla fel. Foto: Karl Vilhjálmsen.

Kirurgen gick över till bukens kirurgi. Honom har jag att tacka för att jag på allvar började fundera på att ägna mig åt kirurgi.

På Kirurgiska kliniken fick jourhavande läkare ta ställning till väldigt olika fall. Höckerstedt var tidigt med om allt från krävande mag- och tarmoperationer till lungoperationer.

Länge övervägde han att inte alls börja forska.

– Jag tyckte att forskare sysslade med en massa små, ovidkommande saker.

Men professor Scheinin ville att alla

skulle göra en avhandling, så småningom bestämde också Höckerstedt sig för en doktorsavhandling, som handlade om vad som händer i levern när man stänger av leverartären – på hundar.

– Jag valde det enklaste ämnet jag kunde hitta och i början gick det trögt, men jag tänkte att ska jag bli kirurg så kan det vara bra med forskning ”för att hålla hjärnkontoret i gång”.

Därför blev han också kvar på Helsingfors universitetscentralsjukhus där han samtidigt kunde forska.

– Senare insåg jag att det nästan är omöjligt att läsa och utvärdera andras forskningsresultat om man inte forskar själv.

Frågan om hur viktigt handlaget är för en kirurg avfärdar Höckerstedt däremot med att skämta om att man ju ska ha "en stadig hand". Det hade han efter att i fem år ha skjutit till måls med lättpistol. Och mormor var handarbetslärarinna, tillägger han, skälmskt.

Med inte är det handlaget som avgör hur bra en kirurg blir – det kan man alltid öva upp.

– Det viktiga är vad man har mellan öronen!

Koll och dubbelkoll

Han har trivts med sitt yrkesval och de utmaningar det medfört.

Ibland har ansvaret känts tungt, för hur många specialister det än är som undersöker en patient, så är det ändå kirurgen som bär allt ansvar när det är dags för operation. Går något snett så sitter kirurgen "på fel sida om skranket" i domstol.

– Och vi gör alla fel, konstaterar han, så det gäller att alltid göra sitt yttersta. Det har engelsmännen ett fint uttryck för: "To the best of one's knowledge".

Man måste alltså gå försiktigt fram och inte ta itu med stora och svåra operationer innan man är mogen för det. Höckerstedt betonar vikten av att utbilda sig ordentligt, lyssna på erfarna kolleger och hela tiden läsa på.

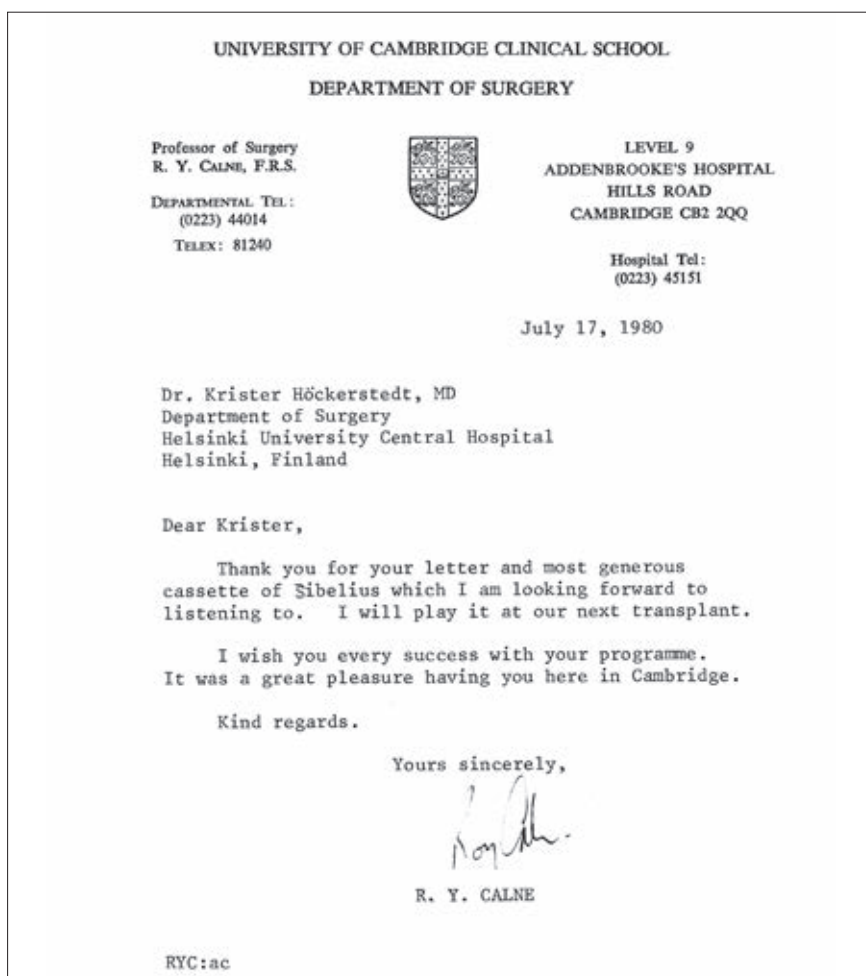
– Många år hade jag, åtminstone bildligt, en bok bredvid mig under mera krävande operationer, så att allt säkert skulle bli rätt. Jag kollade och dubbelkollade och försäkrade mig om att jag inte hade förbisett någonting.

Det är särskilt viktigt under operationer som tangerar levern.

– Alla kirurger vet att om man opererar magsår, mag- eller tjocktarmscancer och av misstag rör levern, då får man en blödning som är ren horror, säger han.

Levern var alltså länge – också för honom – det stora, okända organet. Ett och ett halvt kilo stort, blodfyllt och oerhört ömtåligt.

Men via sin doktorsavhandling kom han in på experimentell kirurgi, det vill säga operationer på djur som görs enligt samma principer som gäller för människor. Levertransplantationer på grisar hade gjorts redan på 1960-talet.



Det viktigaste brevet i Höckerstedts liv.

Höckerstedt var även med om att arrangera en europeisk kongress i experimentell kirurgi i Helsingfors år 1978, och fungerade som dess generalsekreterare, vilket blev startskottet för hans engagemang i europeiska levertransplantationsfrågor, som fortfarande är starkt, trots att han pensionerades år 2010.

Det viktigaste brevet

År 1979, när han hade doktorerat, var det dags att se sig om i världen och lära sig mer om levern.

– Då fanns det tre sjukhus i Europa där levertransplantationer gjordes på människor. Den första hade gjorts i Cambridge i England år 1968 och drygt tio år senare var Cambridge fortfarande nummer ett. Dit ville jag åka. Frågan var hur det skulle lyckas, för vid det laget vallfärdade kirurger i så stora skaror dit, att alla inte ens rymdes in i operationssalen, där professor **Roy Calne** i snitt utförde endast en levertransplantation i månaden.

Slumpen ingrep.

Calne hade hållit det prestigefyllda Faltinföredraget* för kirurger i Helsingfors år 1977. Det hade Höckerstedt visserligen inte "haft tid" att gå på, konstaterar han med ett skratt.

Men Calne ville spela squash före midnatten och en kollega, som visste att också Höckerstedt brukade spela squash, ringde och frågade om inte han kunde ställa upp som partner.

– Inte har jag tid att spela squash med honom, svarade jag.

En stund senare fick han ett nytt samtal. Man hade inte hittat någon annan.

– Okej då, sa jag och ställde motvilligt upp. Calne slog mig så att det bara visslade!

Följande år stötte Höckerstedt ihop med samma professor på en kongress i Barcelona. Då stod Calne omklädd för tennis när han fick syn på Höckerstedt på hotellet. Den brittiska professorn undrade om Höckerstedt hade rack-etarna med.

– Of course, svarade jag, och den gången vann jag.

När Höckerstedt alltså bestämt att han ville åka till Cambridge för att lära sig hur man gjorde levertransplantationer där och undrade hur han som var ung och oerfaren skulle få tillträde, så beslöt han skriva ett brev, där han helt enkelt presenterade sig som killen från Finland, som Calne hade spelat squash i Helsingfors och tennis i Barcelona med.

– Jag fick ett svar, det viktigaste brev jag någonsin fått. Calne skrev: "Many thanks for your letter. Of course I remember our squash.

Matchen Calne vunnit.

Och så fortsatte han: I will be very pleased for you to come..."

Därmed fick Höckerstedt chansen att vistas i Cambridge två månader våren 1980. Kirran betalade till och med en del av lönen under studieresan.

– Jag vill inte säga att det bara var tur. Ibland ligger något helt enkelt i luften.



Finlands andra levertransplantation år 1984 lyckades nästan över förväntan. Patienten Leena, som då var 23 år, lever fortsättningsvis ett normalt liv, numera i Nordnorge. Inför utskrivningen togs en bild på patienten och operationsteamets läkare: I första raden (fr.v.) kirurg, docent Krister Höckerstedt, och kirurg, professor Theodor Scheinin. I rad två kirurg, MKD Charles Korsbäck, kirurg, docent Juhani Ahonen och anestesiläkare, docent Barbro Scheinin. I rad tre anestesiläkare, docent Aarne Kauste och kirurg avdelningsläkare Björn Eklund. I rad fyra infektionsläkare, MKD Irmeli Lautenschlager, immunolog, docent Saija Koskimies. Bakersta raden kirurg MKD Kaija Salmela och anestesiläkare, MKD Riitta Orko.

Då gäller det att gripa chansen så snart det öppnar sig en möjlighet.

Calne visade sig vara en utmärkt lärare och mentor. Han hade blivit professor i klinisk kirurgi vid uppseendeväckande unga år, 35 år gammal, och han var sedan med om att utveckla två avstöttningsmediciner, azathioprin och cyclosporin, som fortfarande används.

År 1980 opererade han djur tre timmar varje onsdag förmiddag för att finslipa kunnandet. Med Höckerstedt som assistent. Det blev långa arbetsdagar, men vid 16-tiden varje eftermiddag brukade han ta paus för en timme squash eller tennis i sjukhusets faciliteter. Det blev alltså fler gemensamma matcher.

Grisar i Kirrans källare

Så sent som 1978 hade Calne övervägt att sluta utföra levertransplantationer på människa. Då hade han gjort ett sextotal. Ett år efter operation levde bara drygt 10 procent av patienterna.

Höckerstedt hann uppleva två levertransplantationer på människa och långt fler på gris i Cambridge. Övrig tid använde han för att intervjua i stort sett alla i det stora operationsteamet och skrev ner allt han lärde sig.

Väl hemkommen fick han hösten 1980 tillstånd av Theodor Scheinin att göra levertransplantationer på grisar i Kirrans källare. Där fanns en operationssal som egentligen var avsedd för berusade patienter som inte kunde sändas hem, men i praktiken utnyttjades den aldrig.

– Varje måndag gjorde vi en levertransplantation på gris, och min tanke var att alla skulle utföras av läkare och sköterskor som förhoppningsvis småningom skulle delta i samma operation på människa.

Man följde Calnes manual. Dessutom hade Höckerstedt nu även besökt andra sjukhus i Europa och USA, där levertransplantationer på människa utfördes.

– Ändå dog våra åtta första grisar på operationsbordet. De blödde ihjäl, konstaterar han.

Först efter närmare 70 operationer på gris förbättrades resultaten. Med tiden förkortades operationstiderna också från över 6 timmar till cirka 3.

Grisarna är förresten märkliga, säger Höckerstedt. De stiger upp och går redan en halv timme efter en levertransplantation! Hundar som vaknar efter operation är omtöcknade i minst tio timmar.

Medicinalstyrelsens långa tystnad

När Höckerstedt team till slut var berett att transplantera lever på människa anhöll sjukhuset om tillstånd av Medicinalstyrelsen.

– Ansökan lämnades obehandlad i ett och ett halvt år. Det visar vad man ansåg om transplantationerna där.

Lyckligtvis hade teamet en vapen- dragare i professor **Mikko Salaspuro**, den bästa leverläkaren på den tiden i Finland, säger Höckerstedt. Han framhöll att det finns patienter med en viss typ av levercirros, en medfödd gallvägs-sjukdom som drabbar leverns gallvägar så att de förtvinar. Sjukdomen bryter ut i 30–40-årsåldern, främst hos kvinnor och utan transplantation dör de.

– Det fanns en handfull sådana patienter i Finland. Att Salaspuro ingick i vårt team och framförde viktiga argument hjälpte oss att övertyga beslutsfattarna att levertransplantationer behövdes.

På den tiden fanns det många inremedicinare i världen som inte ville höra talas om transplantationer. Det blev lite av en revirstrid med kirurgerna.

Medicinalstyrelsen gav grönt ljus för levertransplantationer hösten 1982 och den första levertransplantationen, inte bara i Finland utan i hela Norden, gjordes av ett team lett av Krister Höckerstedt och Theodor Scheinin på Kirran i december 1982.

– Jag har för mig att det var en lördag. Patienten levde bara 80 dagar. Den huvudsakliga orsaken var att den donerade levern inte var riktigt tillräckligt bra. Jag hade gjort en felbedömning om dess skick.

Höckerstedt skulle kunna berätta mycket om den allra första tiden, om nattliga samtal från sjukhus där någon plötsligt stod inför en hjärndöd patient. Om snabbtryckningar med Kirrans team med taxi eller flyg till orter, där organ skulle opereras ut. Om kinkiga avgöranden, svettig kamp mot tiden eftersom en uttagen lever inte på långt när klarar lika lång förvaring som till exempel en njure – njurtransplantationer var redan rutin vid det laget.

– De första 92 lever på vi transplanterade åkte jag med teamet och tog ut. Dessutom ledde jag transplantationerna på de väntande leverpatienterna. Vi följde mycket noga den arbetsgång som Calne hade beskrivit i en bok. Dessutom hade jag skrivit ner 32 egna kommentarer och en del finesser som Calne hade avslöjat för mig.

Man utvecklar egen praxis, men måste börja från det som finns, konstaterar han. Professor Scheinin skötte administration gentemot beslutsfattarna och deltog också i de första levertransplantationerna.

Andra patienten lever

Det var lite av ett bakslag att den första levertransplanterade patienten på Kirran bara levde 80 dagar. Därför dröjde det två år innan nästa levertransplantation gjordes.

– Men den personen lever fortfarande, säger Krister Höckerstedt.

Patienten var en 23-årig kvinna. Åren före operationen hade hon sju gånger legat på intensivvårdsavdelningar på grund av svår blödning, som berott på en funktionsstörning i leverns produktion av koaguleringsfaktorer.

– Hon var född i Lappland, hade varit sjuk sedan 12-årsåldern, och fick nu ett helt nytt liv. Det blev aldrig ens några komplikationer.

Höckerstedt tar fram en bild på en glad kvinna som står med tre hundar på en strand vid Ishavet i Nordnorge, där hon bor nu. Av den skygghet, ja nästan misstänksamhet, som hon visat mot det stora läkarteam som räddade hennes liv för trettio år, sedan syns inte ett spår.

– ”Siitä tuli soiva peli”, det råder det ingen tvekan om, säger Höckerstedt, som gärna tar till målande uttryck på olika språk.

Han använder inga stora ord när han berättar om dödsdömda patienter som fått en ny chans, men han får en uppsyn som skvallrar om värme, nästan som om han talade om närstående.

– I fjol kunde vi fira att vi gjort tusen levertransplantationer, förklarar han.

De senaste tio åren har 90 procent av patienterna varit vid liv ett år efter transplantationen och 80 procent har levt i minst fem år och över 50 procent i 20 år.

Samtidigt påpekar han att överlevnad inte är nog. Man gör ingen transplantation ”för att det är möjligt”.

– Målet är att patienterna ska få ett nytt liv och kunna gå i skola, jobba, sköta ett hem eller liknande.

Det har man lyckats med. Även om patienterna före ingreppen är i så dåligt skick att de är en börda både för sig själva och för omgivningen, så visar undersökningar att de småningom når upp till samma livskvalitet som resten av befolkningen.

– När ett år har gått och det värsta är över vad gäller avstötning, infektioner och komplikationer, då brukar jag säga till dem att nu är det dags att lyfta blicken över horisonten!

Ingen ny revolution i sikte

Krister Höckerstedt är rätt säker på att nya tekniker inte inom överskådlig framtid ersätter levertransplantationer. Man har till exempel försökt transplantatera leverceller i över 40 år, men vid varje delning förlorar de någon funktion, så till slut fungerar de inte som leverceller. Han tror inte heller att de nu så heta stamcellerna blir lösningen på svårt leversjuka människors problem.

– Levern har flera hundra funktioner. Att få dem alla att utvecklas i rätt riktning är ren hasard. När man odlar celler förstörs de flesta av sig själva eller utvecklar cancer eller missbildningar. Stamcells-forskningen är enormt viktig, men vart den leder är svårt att säga.

Å andra sidan konstaterar han att små steg är en viktig trend i dagens medicin.

Satte punkt

Själv anser Höckerstedt att han gjort sitt.

Han fortsätter visserligen som styrelseordförande i Scandiatransplant, som är en administrativ organisation för utbyte av organ i Norden. Det är en verksamhet som han aktivt varit med om att bygga upp. Nu går i snitt 15 procent av de organ som finns att tillgå till ett annat transplantationscentrum. På det sättet kan man rädda patienter med stor akut risk att dö om det inte finns ett lämpligt organ att tillgå inom det egna landets gränser. I början gällde utbytet endast njurar, nu omfattar det alla organ.

De nordiska kollegerna håller också i övrigt nära kontakt. För leverns del började det med Nordic Liver Transplant Club i Stockholm 1985, på Höckerstedts initiativ. Nordiska transplantationskongresser och gemensamma forskningsprojekt är ständigt aktuella.

Men själv har jag inte gjort några operationer efter pensioneringen 2010, jag går inte ens upp på kliniken. De som tagit över är erfarna, de har alla varit utomlands för att lära sig mer. Levertransplantationsverksamheten involverar hundratals kolleger och sköterskor från över 15 specialiteter. De närmaste kollegerna i över 25 år har varit **Helena Isoniemi, Heikki Mäkilä** och **Arno Nordin**.

De är även aktiva forskare och har därmed förutsättningar att framgångsrikt arbeta vidare.

– I mitt avskedstal förklarade jag att jag har sett tillräckligt många chefer som hänger kvar, så att ingen vågar ändra på något. Därför, sade jag, blir jag jätkligt besviken om ni inte ändrar på mycket av det som jag gjort på mitt sätt!

Text: Mardy Lindqvist



Ett julkort som gjorde mottagaren glad.

Vem och vad

- Krister Höckerstedt, född i Torneå 1942.
 - Sedan 1982 ansvarig för levertransplantationerna på Kirurgiska sjukhuset
 - År 1998 blev han överläkare vid HUCS klinik för levertransplantation och leverkirurgi.
 - 2002–2010 professor i kirurgi vid Helsingfors universitet.
 - Har medverkat i omkring 400 vetenskapliga publikationer och lett 14 avhandlingar.
 - Familj: Hustru Ulla och två vuxna barn.
 - Vald till Årets Nors 1986. Höll Faltinföreläsningen i Finlands Kirurgiförening år 2006 – 39 år efter Calnes ovan nämnda motsvarande föredrag i Helsingfors.
 - Har även varit President i European Liver Transplant Association (ELTA) och i European Surgical Association (ESA) samt styrelsemedlem i European Association for Study of the Liver (EASL), numera världens största leverkongress.
 - Beslöt som tonåring, då han framgångsrikt ägnade sig åt fotboll och redskaps-gymnastik, att gå in för fysisk träning minst varannan dag. Det löftet har han hållit.
 - Dold talang: Har kunnat gå ner, inte bara för Kirrans utan också för Domkyrkans trappor – på händer!
- ”Men det är ganska länge sen.”

Tom Böhling, ny innehavare av den svenskspråkiga professuren i patologi

Tom Böhling föddes i Helsingfors 1958. Han avlade studentexamen vid Svenska normallyceum 1977 och blev medicine licentiat från Helsingfors universitet 1984. Han blev specialist i patologi 1992, disputerade för medicine doktorsgraden 1998 och blev docent i patologi vid Helsingfors universitet 1999. Dessutom har Tom Böhling studerat ekonomi och ledarskap på programmet Aalto Executive MBA (EMBA) vid Aalto EE (Aalto University Executive Education Oy).

Tom Böhling var assistent och klinisk lärare 1983–1995 samt 1997–1998 på Institutionen för patologi vid Helsingfors universitet. Han jobbade som gästforskare vid Rizzoli-institutet i Bologna, Italien 1995–1996. Perioden 1999–2012 innehade Tom Böhling olika positioner vid Helsingfors och Nylands sjukvårdsdistrikts laboratorium HUSLAB, dels som avdelningsöverläkare och enhetschef, dels som administrativ överläkare. Från och med 2012 har Tom Böhling innehaft den svenskspråkiga professuren i patologi och samtidigt varit prefekt för klinisk-teoretiska institutionen (Haartman-institutet).

I sitt forskningsarbete är Tom Böhling inriktad på tumörbiologi, särskilt tumörers differentiering, genetik och kliniska korrelationer. Avhandlingsarbetet behandlade hemangioblastom, en hjärntumör som förekommer speciellt hos patienter med den nedärvda sjukdomen von Hippel-Lindaus sjukdom. Senare fokuserades intresset på skelett- och

mjukdelstumörer och på senare år även på en ovanlig virusinducerad hudtumör, Merkel cell karcinom. Han har publicerat cirka 150 originalpublikationer samt ett antal översiktsartiklar och bokkapitel. Dessutom har han varit sakkunnig och medförfattare till tre av WHO:s tumörklassifikationsböcker. Tom Böhling har handlett fyra doktorsavhandlingar och han handleder för närvarande fem doktorandstuderande.

Vid sidan av sitt kliniska arbete och sin forskning har Tom Böhling deltagit aktivt i olika vetenskapliga föreningar. Han var styrelsemedlem i Finska Läkaresällskapet 2007–2011 och ordförande 2012–2013. Han har också innehaft styrelseuppdrag i bl.a. Medicinska understödsföreningen Liv och Hälsa samt Pro Medico. Internationellt samarbete har Tom Böhling idkat bl.a. som styrelsemedlem och vice ordförande i Skandinaviska sarkomgruppen. Han har varit sakkunnig och referenspatolog i ett flertal internationella vårdprotokoll gällande bentumörer.

Fritiden fylls av olika slags kulturevenemang; konserter, teater och gallerier. Speciellt intresserad är han av barockmusik och finländsk samtidskonst. På somrarna sköter han om sina cirka 300 rhododendron och azaleor på Vessö i Borgå.

Docenten, medicine doktor Tom Böhling utnämndes till den svenskspråkiga professuren i patologi från och med den 1 oktober 2013.



Oskari Heikinheimo, ny innehavare av den svenskspråkiga professuren i gynekologi

Oskari Heikinheimo föddes på Kvinnokliniken den 11 januari 1963, men levde sina första år i Jyväskylä och avlade studentexamen vid Jyväskylä Lyseon Lukio år 1982. Han blev medicine licentiat och doktor 1989 från Helsingfors universitet. Doktorsavhandlingen behandlade farmakokinetiken hos antiprogesterin RU486 (mifepriston). År 1996 utnämndes han till docent i experimentell endokrinologi vid Helsingfors universitet. Han blev specialist i obstetrik och gynekologi 2000 och utnämndes till docent i obstetrik och gynekologi vid Helsingfors universitet 2007.

Oskari Heikinheimo har arbetat som lärare vid medicinska fakulteten vid Helsingfors universitet sedan 1980-talet, först som assistent och sedan som biträdande lärare vid Institutet för medicinsk kemi på 1980- och 1990-talen. Mellan 1992 och 1994 jobbade han som en postdoktoral forskare vid Jones Institute på Eastern Virginia Medical School i Norfolk, Virginia, USA. Vidare specialiserade han sig i klinisk obstetrik och gynekologi vid Barnmorskeinstitutets sjukhus och Kvinnokliniken mellan 1992 och 1994. Mellan åren 2002 och 2009 arbetade Oskari Heikinheimo som klinisk lärare och vikarierande professor vid Kvinnokliniken. År 2009 utnämndes han till avdelningsöverläkare och ansvarig överläkare för Barnmorskeinstitutets sjukhus.

I sin forskning har Oskari Heikinheimo utrett steroiders verkningsmekanismer och biologiska effekter. Han har speciellt jobbat inom familjeplanering för att utveckla medicinsk abort och optimera användningen av långvariga preventionsmedel (speciellt spiralprevention). Dessutom har han arbetat med endometrios, gynekologiska effekter av HIV-infektion och könscellernas biologi. Forskningsarbetet i Finland, inom Norden och internationellt har varit livligt. Oskari Heikinheimo har handlett sex doktorander och handleder för tillfället elva läkare med sikte inställt på doktorsavhandling.

Oskari Heikinheimo har varit aktiv i flera nationella och internationella vetenskapliga organisationer: Läkarföreningen Duodecim, Finlands Gynekologförening, Nordiska gynekologföreningen (NFOG) och European Society for Contraception (ESC). Han har också varit aktiv i olika arbetsgrupper för medicinska riktlinjer. Bland annat är han ordförande för arbetsgruppen för god medicinsk praxis vid abort (Käypä Hoito) och han är medlem av arbetsgruppen för endometrios inom European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE). Oskari Heikinheimo är också redaktör för den medicinska tidskriften Duodecim.

Docenten, medicine och kirurgie doktor Oskari Heikinheimo har varit professor (35 %) i obstetrik och gynekologi från och med den 1 januari 2014.



**Clas-Göran af Björkesten**

Institutionen för klinisk medicin
Gastroenterologiska kliniken

Disputation 28.2.2014
Helsingfors universitet

**Bedömning av
behandlingsresponsen
vid Crohns sjukdom****Bakgrund**

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

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

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

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

Patienter och metoder

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

Resultat

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

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

Slutsatser

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



Erik Sebastian Forsblom

Infektionskliniken
Medicinska resultatenheten, HUCS

Disputation 6.9.2014
Helsingfors universitet

Bakteremi med *Staphylococcus aureus* – sjukdomsprogression och prognos

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

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

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

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

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

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



Mikko Keränen

Klinisk-teoretiska institutionen
Transplantationslaboratoriet

Disputation 17.1.2014
Helsingfors universitet

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

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

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

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

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

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

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



Minna Kylmälä

Institutionen för klinisk medicin
Kardiologiska avdelningen

Disputation 26.9.2014
Helsingfors universitet

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

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

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

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

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

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

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

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



Milla Rosengård-Bärlund

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

Disputation 8.2.2014
Helsingfors universitet

Betydelsen av tidig autonom dysfunktion i typ 1-diabetes

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

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

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

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

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

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

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

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



Marianne Saanila

Om förkortningar

Man kan lätt frestas att tro att det bara är vår tid som upplever det gissel som ogenomskinliga förkortningar innebär. Men min första förkortningsordbok är från 1961 och syftar till att som den enda i sitt slag skingra allmänhetens ovisshet om vad t.ex. EEC står för (European Economic Community). När Finland blev medlem i EU 1995 behövdes en ordbok för enbart EU-förkortningar med tillhörande förklaringar. Min senaste förkortningsordbok, *Suuri lyhennesana-kirja* med närmare 9 000 förkortningar är från 2004 och omfattar de mest förekommande förkortningarna i vårt samhälle för tio år sedan. Idag känns det lönlöst att försöka hålla jämna steg med förkortningsentusiasterna, så det gäller att på egen hand hålla sig orienterad i förkortningsdjungeln.



Även om Finland är ett land med två nationalspråk är det sällan man utgår från att en förkortning ska fungera lika bra på både finska och svenska. För att bli etablerad bland allmänheten är det viktigt att förkortningen kan läsas ut, vilket betyder att minst en vokal ska vara strategiskt placerad, som i finskans ELY, *Elinkeino-*, *liikenne- ja ympäristökeskus*. Det är då lätt hänt att man börjar använda den finska kortformen på svenska i stället för NTM för Närings-, trafik- och miljöcentralen. När det gäller förkortningen Fpa, Folkpensionsanstalten, är det lika frestande att tala om Kela för *Kansaneläkelaitos*, eller HUS, *Helsingin ja Uudenmaan sairaanhoitopiiri*, i stället för HNS, Helsingfors och Nylands sjukvårdsdistrikt. Ibland känns det som om man hade gett upp tanken på svenska förkortningar, THL är den enda förkortningen för *Terveystieteiden tutkimuskeskus*, som på svenska heter Institutet för hälsa och välfärd. Det innebär i praktiken att man ska känna till den finska förkortningen för att kunna få närmare information om företaget till exempel på webben. Detsamma gäller den omorganisering av social- och hälsovården som är dagsaktuell, den kallas kort och gott *Sote*-reformen också på svenska, där kortformen utgår från finskans *Sosiaali- ja terveydenhuollon palvelurakenneuudistus*. Som det nu är har vi också *erva*-områden där förkortningen står för finskans *erikoisvastualue*, dvs. specialupptagningsområde.

Det är säkert lättare för den som är verksam inom sjukvården att ta till sig de många ofta rent finska förkortningarna, men för den som kanske bara tidvis är den mottagande parten för olika slag av social- och hälsovård är det förvirrande. Till detta bidrar ytterligare att man som svenskspråkig patient eller klient inom hälso- och sjukvården ofta får svar från olika medicinska provtagningar utan att ha ett hum om vad flertalet svårtydda förkortningar står för; inte heller här utgår man från svenskan. Hur många vet till exempel att PVK står för *perusverenkuva*, dvs. blodstatus, ett slags testpanel med ett flertal komponenter? Men inte heller CRP, C-reaktivt protein, är något självklart även om man som patient kanske vet att provet är ett slags snabbssätk som mäter infektionsvärdet. Och hur ska man

kunna lista sig till att RR är en förkortning av ett personnamn (Riva-Rocci) och anger blodtrycket?

Vid hjärtstopp används ofta AED + HLR, dvs. en automatisk extern defibrillator eller hjärtstartare i kombination med hjärt-lungräddning. Även om det rent medicinskt inte är korrekt att tala om att "starta" utan snarare hejda eller avbryta hjärtmuskeln flimmer, är hjärtstartare ett behändigare ord än defibrillator, ungefär på samma sätt som man talar om radiovågor genom "etern".

I epikrisen, dvs. slutanteckningen eller vårdsammandraget, ingår ofta ett flertal förkortningar som för en patient kan innebära en ytterligare belastning, de främmande orden och beteckningarna kan därför med fördel förklaras. BMI för body mass index, kroppsmasseindex, EKG för elektrokardiogram som registrerar hjärtmuskeln aktivitet och INR som visar blodets koagulationstid eller "mareränvärdet" är redan välkända begrepp för många patienter. Men det betyder inte att till exempel DT (TT på finska) för datortomografi eller MR (MRI på finska) som står för magnetic resonance imaging och innebär magnetisk undersökning med bildagnostik är lika välkända. Det kan säkert vara lika kryptiskt som alla förkortningar på IT-området innan man lärde sig vad cd-rom, dvd eller sms stod för. För att inte tala om ord som hub, suv eller triage innan de har hittat in i ordböckerna¹.

För att inte öka den allmänna villrådhetsen gör en läkare klokt i att för sina patienter förklara begrepp och förkortningar som CHD, (Coronary Heart Disease) för kranskärlsjukdom, EBP (Epidural Blood Patch) för epidural blodinjektion, IBS (Irritable Bowel Syndrome) irriterbar tarm, KOL för kroniskt obstruktiv lungsjukdom eller QALY (Quality-Adjusted Life years) kvalitetsjusterade levnadsår.

Avslutningsvis följer ett urval förkortningar som säkert den som har täta kontakter med ungdomar eller t.ex. lyssnar på popgruppen KAJ kan lista ut: AG, BRBS, IRL, LOL och YOLO. Något mer seriöst är kanske AQ, jfr EQ och IQ, eller P2P².

1. Nätnav som ansluter datorer; sport utility vehicle, dvs. stadsjeep; medicinsk förstahandsbedömning.
2. Artificiell intelligens; peer to peer, dvs. icke-hierarkisk, partnerbaserad.

Den folkliga åderlåtningssmannen i vårt land – en kvarleva från en över tusenårig historia

HINDRIK STRANDBERG

Inledning

Bland arkivaliskt material i vårt land har man påträffat några hopvikta, nötta pappersark med en bild av en skisserad människofigur, där man ser linjer från olika punkter på kroppen dragna till små handskrivna textrutor runt omkring. Dessa "kartor" har använts som instruktionsbok vid åderlåtning.

De åderlåtningssanvisningar som jag känner till är fem stycken från åren mellan 1831 och 1876, med texter nästan exakt kopierade av varandra. Den från 1876 är ett häfte med numererade åderöppningspunkter.

Vi frågar oss följande: Vilka är de åderöppningspunkter som rekommenderades? Mot vilka olika krämpor eller sjukdomar rekommenderades de enskilda åderöppningspunkterna? Och var på kroppen fanns åderöppningspunkterna?

Det som man med åderlåtning har försökt att bota har oftast inskränkt sig till att bota symtom, d.v.s. olika former av värk, men någon gång även enskilda organ i kroppen, t.ex. mjälten, som det även talas om.

Materialet

Källmaterialet är fem handskrivna åderlåtningssanvisningar dels på svenska, dels på finska från åren 1831 (Matts Wiik), 1838 (P.E. Ericsson), 1840 (Johan F.H.), 1850 (Eljas Janson) (Bild 1 och 2) och 1876 (Won Hoorn) (1–4).

Innehållet i de enskilda anvisningarna är identiska med varandra. I ett par fall sägs det att dessa är skrivna av en professor von Hoorn i Piteå i Sverige.

Men även om de enskilda anvisningarna är intressanta, är det deras innehåll som är värt ett ingående studium. För det baserar sig på de dåtida "vetenskapliga" texter som har bevarats sedan antikens dagar genom medeltiden fram till mitten av 1600-talet, då man fortfarande påträffar noggranna åderlåtningssanvisningar i den medicinska litteraturen, till och med på svenska.

Medicinska auktorer och texter som har satt sina spår i anvisningarna:

- *Hippokrates, Om människans natur, De Hippokratiska skrifterna, slutet av 400-talet f.Kr.*
- *Paulos' von Aegina, Vom Aderlass, Kap. 40. Des besten Arztes. Sieben Bücher, 600-talet e.Kr.*
- *Avicenna, De Phlebotomia, Cap. LIX. Libri Canonis quinque, 1000-talet e.Kr.*
- *Harpestræng, Kap. 147. Gamle danske urtebøger, stenbøger og kogebøger, 1200-talet e.Kr.*
- *Läkebok 6. Läke- och örteböcker från Sveriges medeltid, s. 182–185, omkr. 1400-talet*
- *Månsson, A., Practica, Eller Een liten doch nyttigh Undervijsning Om Åderlåtandet, 1645 (5–11).*

Dessutom har här utnyttjats i tabellform uppställda åderlåtningssanvisningar sedan slutet av 1200-talet skrivna på latin, tyska och grekiska, som i vissa fall är illustrerade:

- *Codex Rhediger, latin, slutet av 1200-talet*
- *Florentiner Gaddianus, latin, slutet av 1200-talet*
- *Vaticanus, latin 2461, 1300-talet*
- *Tractatus utilis et compendiosus, tyska, 1471*
- *Parcinus graecus 636, grekiska, 1600-talet (12)*

SKRIBENTEN

Hindrik Strandberg, fil.dr har varit intendent vid Helsingfors universitetsmuseum Arppeanum. Han har forskat i medicinens historia och folkmedicin.

Som jämförelse har här även använts sedan medeltiden bevarade illustrerade åderlättningsanvisningar, som kallades ådroman. Det är en tecknad, i regel naken mansperson med angivna punkter på lämpliga ställen av kroppen, från vilka det löper linjer till en bokstav eller en siffra, men även till kortare texter i en textruta med åderlättningsinstruktioner.

Illustrerade åderlättningsanvisningar med texter på olika språk, men även utan texter, från slutet av 1200-talet fram till 1600-talet ingår i manuskripten vid en del europeiska universitetsbibliotek, men även vid British Museum (12).

Bakgrund

Utan att ingående beröra åderlätningens över tvåtusenåriga historia (13) kan det konstateras att behandlingsmetoden bygger på den antika humoralpatologiska läran. Där bygger idén om behandlingen på antagandet att sjukdom och ohälsa förorsakades av att det var speciellt det i kroppen fritt svallande blodet som man kallade ont eller mörkt, som borde avtappas bl.a. genom åderlätning för ett tillfrisknande.

Åderlätningen var en av de tre olika blodtappningsmetoder inom den "vetenskapliga

medicinen" som överlevde fram till början av 1900-talet trots att den engelska läkaren William Harvey 1628 upptäckte kretsloppet, som visade att blodet inte svallade som en obestämd massa i människokroppen, utan strömmade runt i ett ständigt kretslopp (13). Åtminstone i teorin drog detta undan mattan för blodavtappningen – eller gjorde upptäckten det?

Åderöppningspunkterna på kroppen

Våra åderlättningsanvisningar från 1800-talet visar att åderöppningspunkterna på kroppen har varit koncentrerade till några olika "större" områden, med en del "mindre", närmare specificerade områden inom dessa. Uppräkningen av punkterna följer samma mönster som redan omtalas i antika medicinska källor. Den med Jesus från Nasaret samtida medicinska skriftställaren Celsus, säger "att man icke kan åderlåta var som helst, utan endast på tinningarna, armarna och vid fotknölna". (14).

Enligt den medeltida indelningen av sjukdomarna, från huvudet mot fötterna (15) har åderöppningspunkterna på kroppen varit följande: På olika ställen av huvudet, i ansiktet och på halsen samt på armarna, speciellt i armvecken, samt på händerna och vid fingrarna. Man har också åderlåtit på benen, på knäna, i knävecken, på vaderna samt på fötterna med tårna och på hälarna. Ytterst sällan omtalas det att man har åderlåtit på själva bålen.

Benämningar

Inledningsvis bör vi se på de benämningar som sedan antiken använts vid åderlätning.

Det grekiska ordet φλεψ, blodåder härleds av φλεω = uppvälla, överflöda (16, 17). Metoden kallades för φλεβοτομew, åderlåta, ett begrepp som senare under medeltiden användes i den latiniserade formen *phlebotomia*, bl.a. av Avicenna (7).

Ett annat grekiskt begrepp har varit αρτηρια, slag- eller pulsåder, i allmänhet blodkärl, åder, (18) som under antiken hade fått sitt namn av att dessa i ett lik ansågs vara öppna och tomma, som om de innehöll luft, därav det grekiska ordet för luftstrupe eller luftkanal (19).

På latin talade man under antiken om *vena* som betyder åder, blodåder eftersom venerna i huvudsak transporterade blod (20, 21). Och



Bild 1. Den tecknade bilden med de dragna strecken från textrutorna till punkterna på de olika delarna av kroppen visar den vägledning "åderbeskrefning" som åderlätaren Eljas Janson i Nagu använde i mitten av 1800-talet. Anders Fagerlunds hemarkiv, Nagu. (En kopia som författaren tackar för).

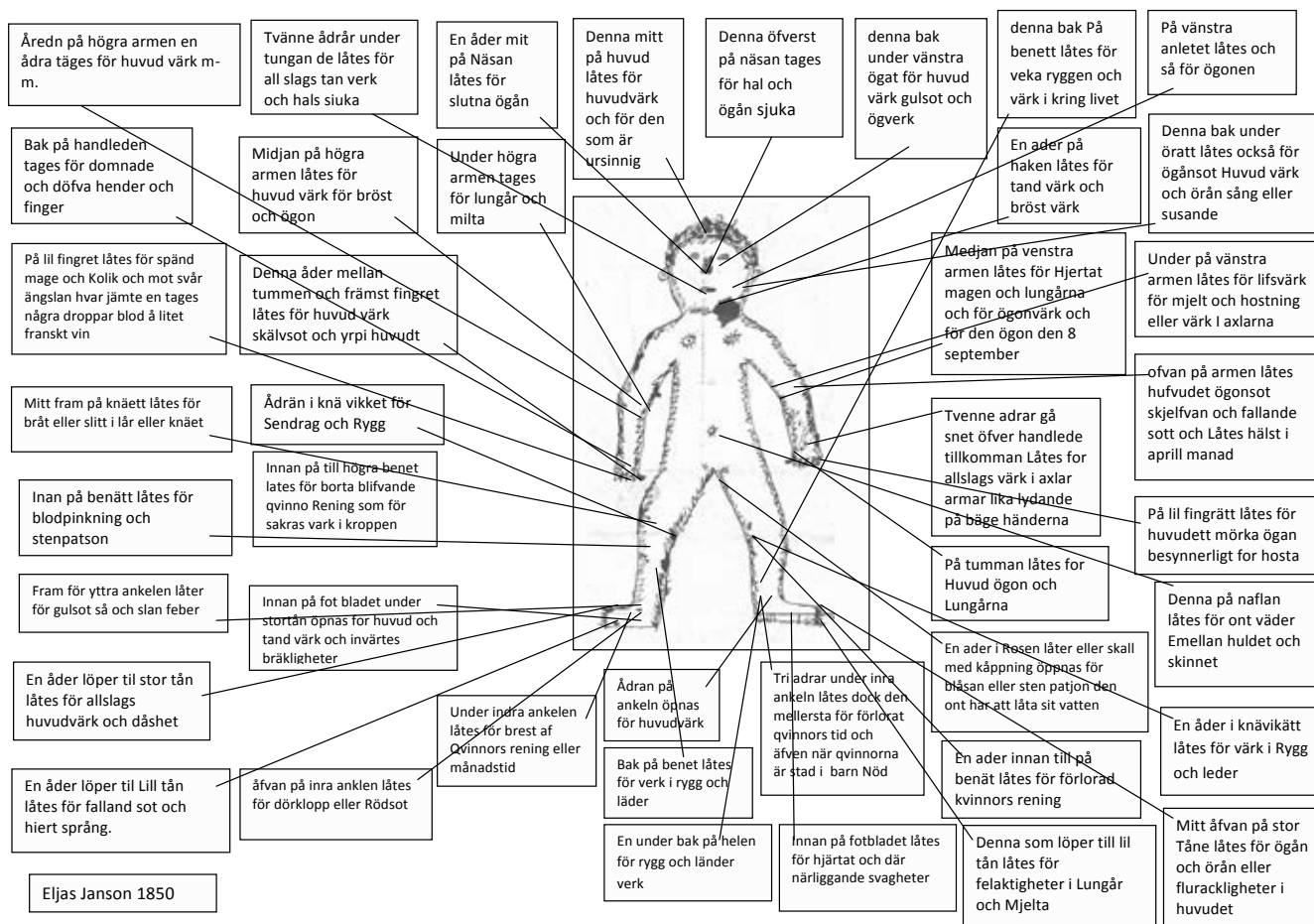


Bild 2. För att underlätta läsandet av den handskrivna texten på åderbeskrivningen från 1850 bifogas även en uttydd version.

åderlåtningen kallades för *venesection* eller *scarificatio*.

Enligt nutida uppfattning är en artär ett blodkärl som leder blod från hjärtat ut i kroppen. Med undantag av lungartären och navelartären transporterar alla artärer ljusrött syresatt blod. Ven är en benämning på de blodkärl som för syrefattigt blod från kroppens perifer delar tillbaka till hjärtat samt på lungvenerna som för syresatt blod från lungorna till hjärtats vänstra förmak (19).

Om såväl venerna som artärerna har man länge använt benämningar dels efter den kroppsdel de betjänar, dels efter sitt utseende och dessa kombineras ofta med varandra (19). Detta framkommer tydligast av benämningarna i åderlåtningsanvisningarna sedan antiken genom medeltiden till den nya tiden, men i viss mån även av de folkliga anvisningarna från vårt land.

I beskrivningen av åderlåtning (*De Phlebotomia*) i den av Avicenna författade Canon som utkom på latin 1564 finns följande

benämningar på specifika blodkärl: *Cephalica*, *Nigra*, *Basilica*, *Funis brachij*, *Sceilem*, *Ascellaris* samt *Saphena* och *Medium* (7).

Enligt anvisningarna på latin "Om Flebotomia" eller "Flobotomia" från 1200- och 1300-talen har man i samband med blodkärlens talat om t.ex. *vene brachij*, *cephalice*, *Mediane* och *basilice* (12).

Detaljerade anvisningar ingår även i den danske Mäster Henrik Harpestrængs Örtböcker sedan början av 1200-talet. Här används inga benämningar på latin, utan ådrorna, *athræ*, som bör öppnas är noggrant beskrivna med angivande av var på kroppen dessa finns samt mot vad de bör öppnas. Som att "Thæn athræ thær innæn manz ænnæ liggær. hun skal latæs for howæth wærk," samt att "Annæn athræ liggær for næthæn howæth athræ. oc hetær hiartathræ. hun skal latæs for hiartæ wærk..." Harpestræng använde sig alltså av beskrivningar utan att använda latin (9).

I anvisningarna om åderlåtning från 1400-talet i de svenska läkeböckerna finns en noggrann beskrivning av läget på kroppen för de ådror som bör slås, t.ex. ”then adran som ligger wnder hakonä”. Men även en del benämningar på latin, som *sefalica* för huvudådran och medianen mitt uppe på armen, *vena circularis* i albwhga kroghen förekommer, liksom även *wena epatica*, nederst på armen och *Salintella* på lillfingret (10).

En åderlåtninganvisning från 1471 kallad *Tractatus utilis et compendiosus* är ursprungligen skriven på latin. Anvisningen har bevarats i München och har översatts till tyska. Den har bokstäver som hänvisar till en bild i originalet med åderöppningspunkter på kroppen. Men även beskrivningarna upptar anvisningar om ådrorna och deras läge samt mot vilka åkommor respektive ådror bör öppnas. Även om den tyska översättningen beskriver ådrorna väl, har man i enstaka fall bevarat benämningarna på latin, sådana som *Cephalica*, huvudådrorna på båda armarna mot huvud-, skulder- och ryggvärk och *Medianen*, ådern under den främre eller i mitten av vardera armen med ursprung i lungorna eller som man säger i hjärtat och som är bra att slå mot tryck på hjärtat, bröstet, lungorna och levern. Dessutom nämns *Epatica*, leverådern på vardera armen mot levern, lungorna, bröstet och mjälten (12).

Läkaren Arwid Månsson utgav 1645 sin ”Undervisning Om Åderlåtande” efter latinska och tyska böcker med detaljerade anvisningar om olika sjukdomar eller åkommor och de ådror som var lämpliga att åderlåta. Anvisningarna är skrivna på svenska med ett fåtal benämningar på latin sådana som *Cephalica* för huvudådern, *Basilica* för leverådern i armbågen, *Salvatella* på handen och *Medianen* på den högra armen i armbågskröken. Beskrivningen visar att man inte helt hade övergivit benämningarna på latin, något som verkar ha satt sina spår i de på 1800-talet kopierade handskrivna åderlåtninganvisningarna (11).

Om benämningarna i de i vårt land från 1800-talet bevarade anvisningarna kan vi säga att såväl ådrorna som åderöppningspunkternas läge i regel är noggrant beskrivna.

I enstaka fall påträffar man även gamla benämningar på latin som *medianen*, *medjan* på armarna och *salwatella* på lillfingret i de äldsta anvisningarna från 1831. De saknas dock i de numrerade anvisningarna från 1876 (1–4).

Redskapen och utövandet av metoden

Det viktigaste redskap som man åderlätit med sedan antiken har varit en lansett eller en kniv med vars spets man hackade eller stack ett litet snitt i den åder man önskade öppna. Lansetten har sedermera varierat i utseende, men viktigast har varit att den haft en vass spets. Senare under 1700-talet utvecklades den mekaniska ådersnäpparen, med vilken man med ett enda knäpp öppnade en åder.

Till ”redskapen” hörde även stasen, som bands kring överarmen för att få en blodåder att svälla och bli tillgänglig, då man öppnade i armvecket – det mest använda stället där en åder öppnades.

Ett nödvändigt redskap var även blodfatet, där åderlätet blod samlades upp.

Någon åderlåtare kunde även ha ett exemplar av illustrerade anvisningar som vägledning.

Att döma av medeltida bilder har åderlåtningen utförts på samma sätt fram till det att användningen upphörde. Personen satt med den ena handen utsträckt och höll fast i en käpp samt höll i blodfatet med den andra handen och åderlåtaren hackade i en tillgänglig åder i armvecket (Bild 3). Åderlåtning på andra delar av kroppen finns tyvärr inte avbildade.

Åderöppningspunkter och åkommor sedan antiken

För att få en uppfattning om de ställen på kroppen som man under tidernas lopp har åderlätit och mot vilka åkommor, bör vi undersöka dels läkeböckerna sedan antiken och medeltiden, dels våra åderöppningsanvisningar från 1800-talet. Man kan då fråga sig, om åderöppningspunkterna och åkommorna har förändrats med tiden?

Huvudet

Enligt mönstret från huvudet ned mot fötterna inleder vi med åderlåtning på olika delar av huvudet.

På 600-talet rekommenderade Paulus från Egina blodtappning på pannan mot huvudvärk (6).

Avicenna ansåg på 1000-talet i sin *Canon* att man bör åderlåta venerna i pannan mot tungsinnhet i bakhuvudet och långvarig huvudvärk samt att artärerna invid öronen bör

öppnas mot ögoninflammation, svagsynthet och långvarig huvudvärk (7, 8)

På 1200-talet säger Harpestræng att ådran i pannan bör låtas mot huvudvärk och om man förlorar vettet, liksom ådran i tinningen mot flytande (?) i ögonen (9).

I *Codex Rhed.* från slutet av 1200-talet sägs det att åderlåtning i huvudet gagnar bl.a. migrän, smärtor i nacken, men även sömnsjuka, värk i huvudet och förmörkade ögon.

Och i *Vaticanus latinus* från 1300-talet heter det att öppnandet av vener framtill på huvudet gagnar bl.a. tyngd i kroppen, svindel och ådran på pannan huvudvärk, migrän och förmörkade ögon (12).

Enligt de svenska läkeböckerna från 1400-talet öppnas två ådror på tinningarna mot öronsusning och flytande ögon och mot öron- och ögonvärk samt bitter huvudvärk, och ådran i pannan bör låtas mot huvudvärk framtill och yrsel, ögonvärk och för att spe-
talskan ej ska öka (10).

Enligt *Tractatus utilis et compendiosus* från 1471 är det bra att slå en åder i mitten av pannan mot bl.a. smärtor i huvudet, raseri och dåraktighet samt på båda sidorna om tinningarna mot smärta i huvud och öronen och fluss från ögonen (12).

I sin "Undervisning om åderlåtande" från 1645 säger Månsson att man ska upplåta mellan ådran i ännu mot värk bak i huvudet samt för ögonens svagheter och en sjuk hjärna (11).

I de handskrivna illustrerade anvisningarna från 1800-talet i vårt land talas det entydigt om att ådern i mitten av hjässan slås mot huvudvärk och ursinnighet (1–4).

Invid öronen

Redan Paulus från Egina säger att man skär i ådern bakom öronen vid huvudvärk (6).

Även Avicenna talar om att venerna bakom öronen bör öppnas vid kroniska ögonsjukdomar och vid huvudvärk (7, 8)

Anvisningarna dels från 1200-talet rekommenderar att slå ådrorna under öronen mot blåsor, utslag och skabb i huvudet (12).

De svenska läkeböckerna talar om att ådrorna i de båda öronhålorna på vardera sidan hjälper mot öronvärk, susande öron, flytande ögon och dövhet, liksom att de två ådrorna på båda sidorna om halsen näst intill öronen hjälper mot hjärtvärk, för minskandet av drömmar samt mot ögonsot och dövhet (10).



Bild 3. Åderlättningsbilden är från 1544 och visar en kvinna som åderlås på armen. Den ger vid handen att metoden utfördes på samma sätt som man ser den avbildad vid tiden för åderlätningens upphörande i början av 1900-talet hos oss. Enligt Ryff 1544, Nationalbiblioteket.

I *Tractatus utilis...* sägs det att det är bra att åderslå vid krökningen av örat mot darnning i huvudet, om ens öron är dova (?) och om man inte hör (12).

Månsson säger att man må låta någon åder i örat mot huvudvärk samt om det piper och susar i öronen och om man inte hör (11).

De inhemska anvisningarna rekommenderar likaså åderlåtning under örat mot susande öron, ögonsot och huvudvärk (1–4).

Tungan

En åderöppningspunkt som i dag är en aning främmande är under tungan, men den omtalas redan på medeltiden.

Avicenna säger att venerna under tungan åderlås vid angina och tonsillar bulnad och i fall av tyngd i tungan på grund av sammanhopning (7, 8).

Harpestræng upplyser att ådern under tungan ska låtas mot tandvärk och kvav inuti huvudet (9).

I *Codex Rhed.* heter det att åderlåtning under tungan gagnar svullnad eller varansamling på strupen och klarlägger synen samt gagnar smärtor på strupen (12).

De svenska läkeböckerna säger att de två ådrorna under tungan bör låtas mot tandvärk, muninflammation, halsböld och värk i huvudet och ögonen, heshet, munsot och blemmor i ansiktet (10).

Enligt *Tractatus utilis...* bör de två ådrorna undertill på tungan åderlås för smärta i tanden och tandköttet, svulst på halsen,

strupen och svalget samt för smärtor i munnen (12).

Månsson säger att mot tandvärk som kommer av blod och om man är svullen i halsen och tungrötterna bör ådran under tungan upplåtas, liksom mot blemmor och bölder på tungan (11).

Åderlättningsanvisningarna hos oss säger enstämmigt att tvenne ådror under tungan bör låtas mot huvudet, samt mot tand- och bröstvärk och sjuk hals (1–4).

Armarna och armvecken

De flitigast öppnade ådrorna var de som löper utmed armarna, speciellt de som framträder i armvecken, och som har varit lätta att åderlåta.

Avicenna rekommenderar åderlätning av venerna i de övre extremiteterna, sådana som *Cephalica*, *Medianen*, *Basilica* och *Funis Brachij*. Han säger vidare att man via huvudådran *Cephalica* avtappar från nacken, halsen och från delar som ligger ovanom denna, men mycket litet från delar belägna nedanom och ingenting från levern och underlivet (mjältsjuk) eller från de nedre lemmarna. Via kungsvenen *Basilica* avtappar man blod från buken och från delar där nedanom. Via *Medianen* avtappar man blod från mellanliggande trakter mellan de som avtappas via *Cephalica* och *Basilica* samt via *Funis Brachij* från samma delar som *Cephalica* (7, 8).

Harpestræng säger om ådrorna i armen att de ligger överst och kallas för huvudådran och bör låtas mot huvudvärk och sjukdom inuti huvudet. En annan ådra som finns i närheten av huvudådran är hjärtådran och den bör låtas mot värk i hjärtat och sjukdom i lungorna och annat (9).

I *Florentiner Gaddianus* från slutet av 1200-talet sägs det att åderlätning av *Cephalica* gagnar värk i huvudet, ögonen, öronen, strupen samt på tungan, och att åderlätning av den gemensamma ådern gagnar huvudvärk, värk i magen och i revbenen (12).

De svenska läkeböckerna talar om två ådror på armen, *sefalica*, huvudådrorna som bör låtas mot värk i armarna och axlarna, nackstyvhet samt mot dövhet, öronsot och frossa. Vidare i mitten av armen ligger medianen som, om den åderlåts, hjälper mot värk kring hjärtat samt mot äckel och ögonsot. *Vena circularis* i armbågsbågen på båda armarna låts för att hjälpa mot bröstvärk, trång andning, armvärk och

huvudvärk, fallande sot liksom även lung-sot. Dessutom är *Vena epatica* nederst på armen bra att låta mot värk i sidan, värk i hjärtat och tarmarna, mot onda armhålor och frossa, och den hjälper även mot sjuk mjälte och mage (10).

I *Tractatus utilis*... sägs det att i den första ådern *Cephalica*, huvudådern på bägge armarna är det bra att slå mot fluss från ögonen och tryck på öronen, tungan och munnen samt mot svullnader på halsen och strupen och mot svallande sjukdom. Den mellersta ådern på bägge armarna, *Medianen*, med ursprung i lungorna d.v.s. från hjärtat är bra att slå mot tryck på hjärtat, bröstet, lungorna och levern, på sidorna av revbenen, magen och hela kroppen liksom även vid flåsande, hosta, hudrodnad samt vid feber p.g.a. överflödigt blod. På varje arm finns även *Epatica*, leverådern, som är bra att slå mot angrepp på levern, lungorna, bröstet samt mot näsblod, darrande hand liksom även mot magen, ryggen och skuldrorna samt mot styng i sidan och mot feber och kramp. Slutligen är ådrorna bakom på armbågen bra att åderlåta mot tryck, sjukdom och smärta i hjärtat, lungorna och bröstet liksom även att de är bra att åderlåta om man inte kan andas väl. Men det är även bra att åderlåta här mot lungsot, kolik, kramp samt mot rödsot och smärtor i armen och i sidan av revbenen (12).

Om åderlåtningen på armarna säger Månsson att huvudådran *Cephalica* eller *Humeralia* ska upplåtas mot huvudvärk förorsakad av blod, kliande och stickande ögon samt mot susande och klingande öron och bölder i halsen. Däremot bör leverådern i armbågen upplåtas mot snuva, flytning i huvudet och om någon spottar blod samt mot hosta som kommer av hjärtat liksom även mot hosta ifrån lungorna. Leverådern på armbågen på den högra armen upplåts om levern är sjuk p.g.a. hetta, om man har rött vatten och om det bränner samt om man har ont i den högra sidan och ingen lukt till mat. Liksom även om levern är förstoppad, om man kvävs och har ont i ryggen ska man upplåta leverådern samt om levern är svullen och mot vattusot. Leverådern bör även upplåtas mot gulsot, njursjukdom och om någon pissar blod samt mot skabb, klåda och mot den heta frossan (kallesjukan) samt mot den tredje dagens frossa och om livmodern är svullen. Däremot bör man upplåta medianen om någon är trångbröstad eller lider av fjärdedagsfrossa samt mot pest då bölden sitter i armhålan (11).

I de inhemska anvisningarna sägs det att ådern ovanpå armbågen och underarmen bör öppnas mot huvudvärk och värk samt att ådern under armen är bra mot huvudet, mjälten och lungorna. Och medianen på högra armen är bra mot ögonen, bröstet och mot huvudvärk medan medianen på vänstra armen bör öppnas mot hjärt- och magvärk samt mot lungorna och ögonvärk. Dessutom låtes ådern under armen mot huvudet, ögon-sjuka, frossa och fallande sot (1–4).

Händerna och fingrarna

Avicenna som skiljer på höger och vänster, säger att venen på höger hand mellan det mellersta fingret och ringfingret används för levern medan venen på vänster hand mot störningar i mjälten, samt att venen mellan tummen och pekfingret på höger hand är nyttigt vid kroniska leversmärter och vid störningar i mellangärdet (7, 8).

Harpestræng konstaterar att den ådra som ligger vid lillfingret bör låtas mot mjältsjukdom, helst innan första veckan i november (9).

I de svenska läkeböckerna talas det om *Salintella* på lillfingret som hjälper mot feber och som det är bra att låta mot frossa, och den tar en del av alla ådror i människokroppen och hjälper mot vattusot (10).

Enligt *Florentiner Gaddianus* gagnar åderlåtning mellan ringfingret och lillfingret på höger hand levern, medan ådran mellan tummen och pekfingret på såväl höger som vänster hand gagnar huvudet och ögonen. Likaså sägs det att åderlåtning av en ven vid lillfingret på vänster handen gagnar mjältsjukan.

I *Tractatus vtillis...* sägs det att det är bra att åderlåta de två ådror som finns mellan tummen och pekfingret på bägge händerna mot smärta och tryck i huvudet, svindel, gråt, fluss och dunkelhet i ögonen liksom även mot svullnad i halsen samt all slags feber, speciellt fjärdedagsfeber. Ådrorna mellan lillfingret och det onämnbare fingret på båda händerna är bra att slå t.ex. mot gulsot, tryck på mjälten och lungorna, speciellt fjärdedagsfeber och bröstsjukdom (12).

Om användningen av ådrorna på händerna säger Månsson att huvudådran vid tummen bör låtas mot svindel i huvudet som löper kring ögonen liksom att upplåta huvudådran på högra handen mot näsblod från den högra näsborren. Mjältådran på den vänstra handen invid lillfingret bör upplåtas mot näsblod från den vänstra näsborren. *Salvatellan* på den

högra handen bör låtas mot äckel mot mat och huvudådran på tummen mot dräglade. *Salvatellan* på vänster handen bör låtas invid lillfingret mot sjuk och förstoppad mjälte samt *Salvatellan* på höger hand mot blodsot (11).

I de inhemska anvisningarna rekommenderas det att öppna bak på handleden mot domnade händer och fingrar samt två ådror snett över handleden mot värk i axlar och armar. Och vidare att öppna på tummen mot huvudet, ögonen och lungorna. Därtill är det bra att öppna ådern mellan tummen och pekfingret mot huvudet, yrsel i huvudet, skälvnot eller frossa. *Salvatellan* på lillfingret bör öppnas mot huvudet men även mot dunkla eller svarta ögon, tungan, strupen, hosta och skälvingar samt mot spänd mage och kolik (1–4).

Benen och knäna

Hippokrates säger i sin skrift "Om människans natur" från slutet av 400-talet f.Kr. att man bör öppna ådern vid knävecket på ytersidan mot smärter i ryggen och höften och ådern på insidan av knävecket mot smärter i länderna och testiklarna (5).

Paulus från Egina talar om att öppna vid knävecket mot njurlidanden (6).

Avicenna rekommenderar att öppna venen i knävecket bakom böjningen av knäet för att få menstruationsflödet att avgå samt mot värk i vävnaderna och anus (7, 8).

Harpestræng säger att ådern i låret bör låtas mot värk i låret och i skenbenet samt värk i de lemmar med vilka barn föds eller avlas. Att låta ådran invid knäet hjälper mot sjukdom i vadbenet samt mot sjukdom i njurarna och lemmen med vilken barn avlas (9).

Enligt *Florentiner Gaddianus...* bör man öppna ådrorna på benet under knäet mot smärter i njurarna, urinblåsan, revbenen, länderna och genitalierna samt kvarhållandet av menstruationen (12).

I de svenska läkeböckerna sägs det att den stora ådran på insidan av knäet kan låtas mot svullna ben och värk i ljumsken liksom mot stenar och sand i blåsan, mot rygg- och ländvärk, för kvinnan som lider av mycken blodgång samt mot kramp och podager. De två ådrorna vid båda knävecken låtes mot rygg- och ländvärk samt mot huvudvärk och ögon och mot fallande sot. Vidare sägs det att ådran inuti benet hjälper mot sand i blåsan, om man inte kan låta sitt vatten liksom för kvinnor som icke är väl renade efter förlösningen och mot hemlig menstruation (10).

Enligt *Tractatus vtillis...* är det bra att åderlåta under skänkeln på vartdera benet mot vattusot, plågor i skänkeln, benen och fötterna liksom även mot dimma för ögonen och podager samt svullnad hos kvinnan som inte kan ha sin rätta tid. Och ådern under knäet låtes mot tryck på länderna och besvär i vaderna och i benen liksom även mot vattusot och svullnad i kroppen (12).

I de inhemska anvisningarna sägs det att man bör åderlåta innantill på benet mot kvinnornas förlorade rening samt mot blodpinkning och stenpassion. En åder mitt på knäet låtes mot benbrott och sönderslitande sår (slitt) i låren eller knäna. En åder i knävecket samt bak på benet är bra att öppna mot sendrag samt mot rygg-, länd- och lårvärk (1–4).

Fötterna

Enligt Hippokrates bör ådern vid den yttre fotknölen öppnas mot smärtor i ryggen och höften samt en åder vid den inre fotknölen mot smärtor i länderna och testiklarna (5).

Paulus från Egina rekommenderar att skära i den över den inre fotknölen liggande ådern mot ischias och livmoderlidanden (6).

Avicenna råder att öppna höftvenen i trakterna av fotknölen mot höftvärk, gikt i fötterna och stortån samt mot ådersvulst och elephantiasis samt att öppna *Vena saphena* över den inre fotknölen för att avtappa blod från organ nedanom levern; och venen över den inre tån användes mot höftvärk och sjukdom i livmodern (7, 8).

Harpestræng säger att det är värt att låta ådran under hälen som bl.a. duger mot sjuka fötter och att ådern på stortån är bra mot sjuka testiklar (9).

De svenska läkeböckerna talar om de två ådrorna *salintella* på lilltån på bägge benen som hjälper mot värk i fotbladen och knäna samt mot vattusot och gikt överallt i kroppen. Vidare upplyser de att åderlåtning av de två ådrorna utanpå bägge sidorna av anklarna duger för starka ben och värk i lårbenen och i länderna för kramp och frossa (10).

I *Tractatus vtillis...* sägs det att ådern på insidan av ankeln, Rosenådern, är bra att åderlåta om kvinnorna inte kan föda efter att ha renats samt om de ej får sin menstruation, men även mot stenar och grus i blåsan samt urinstämna och podager. Det sägs också att ådern på yttre sidan av ankeln på bägge fötterna är bra mot gulsot, svullna könsorgan, koppor och urinstämna, gikt

i blygden, ryggen och lemmarna samt mot tryck i länder, fötter och njurar. Ådern på stortårna bör låtas mot bl.a. smittkoppor, ögonbesvär, skorv och skabb på benen och kroppen samt menstruationsbesvär. Och ådrorna på lilltårna låtes mot bl.a. smärtor i länderna, skänklarna och bröstet samt mot hosta, och besvär i njurarna samt gikt i benen och andra lemmar (12).

Enligt Månsson bör man upplåta en åder under ankeln på foten mot uppsvälld mage samt mot bölder och värk i baklemmen liksom även mot värk i länderna, men även en åder under ankeln om kvinnan inte har menstruation samt mot pest. Och vidare att man bör låta en åder på stortån mot ländvärk samt att man bör öppna en åder på lilltån mot fallande sot och om någon har värk i låren eller knäna (11).

Enligt anvisningarna hos oss öppnar man invid den yttre ankeln på foten mot gulsot och slamfeber, d.v.s. fältfeber. Man låter vid den inre ankeln mot huvudvärk samt mot bristen på kvinnornas rening eller månadstid, och om de förlorat sin fruktsamhet samt mot rödsot. Ådern i korset ovanpå stortån låtes mot lår-, mag- och kolikvärk liksom även mot huvudvärk samt mot ögon- och öronsjukdom. Slutligen har vi ådern som löper till lilltån och som bör låtas mot fallande sot och mot hjärtkrämpor samt felaktigheter i lungorna och mjälten och mot värk i mannens hemliga redskap (1–4).

Sammandrag

Utredningen av användningen av behandlingsmetoden genom tiderna uppvisar en verkligt bred skala av olika sjukdomar och åkommor mot vilka åderlåtning ansågs ha varit nyttig. Och all den under århundradens lopp traderade erfarenhet som har ingått i olika manuskript och läkeböcker tycks även ha satt sina spår i de bevarade inhemska åderöppningsanvisningarna.

Även om de hos oss bevarade anvisningarna är nötta och slitna, kan man inte säga i vilken utsträckning de använts och efterlevts.

Det som man däremot kan konstatera är att uppgifterna om de med hjälp av åderlåtning behandlade sjukdomarna i det bevarade arkivaliska materialet uppvisar en enligt mitt förmenande tydlig påverkan av innehållet i dessa åderöppningsanvisningar.

hstrandberg39@hotmail.com

Referenser

1. Sippola, W:M. Kun paha on tullut lihan ja nahan väliin. (Matts Wiik 1831, Johan F.H. 1840). Suomen Kuvalehti 1931;2132–33.
2. Peldán, Kerttu. Suomen farmasian historia. (v. Horn, P.E. Ericsson 1838, Apoteksmuseet i Åbo). Helsinki 1967;672.
3. Åderbeskrefning 1850. Eljas Janson är retta egaren till den Åderbeskrefning. Anders Fagerlunds hemarkiv, Nagu. (Kopia förf.).
4. Won Hoorn. Suomen avas ohieita Joita on kirjoittannut Provfhessori ja Tohtori Won Hoorn, Piteon kaupunkisa Ruotsin maalla. Suomen Wuona 1876. Medicinhistoriska arkivet, Helsingfors universitetsmuseum, Arppeanum.
5. Löwegren, M.K. De Hippokratiska skrifterna i svensk öfversättning. Förra delen. C.W.K. Gleerups förlag. Lund 1902;560.
6. Paulos' von Aegina, Des Besten Arztes Sieben Bücher. Uebersetzt und mit Erläuterungen versehen von I. Berendes. Leiden 1914; 502–507.
7. AVICENNAE PRINCIPIS, ET PHILOSOPHI SAPIENTIS-SIMI. Libri in re medica omnes, qui hactenus ad nos peruenere. ID EST Libri Canonis quinque. De viribus Cordis. De remouendis nocumentis in regimine sanitatis. De sirupo acetoso. Et Cantica. OMNIA Nouissimè post aliorum omnium operam à Ioanne Paulo Montigo Hydruntino, & Ioanne Costæo Laudensi recognita. CVM PRIVILEGIIS. Venetiis, Apud Vincentium Valgrisius. MDLXIII. Venedig 1564;209–214.
8. Gruner, O. Cameron. A Treatise on the Canon of Medicine of Avicenna. Incorporating a translation of the First Book. Luzac & Co. London. 1930;501–505.
9. Harpestræng, [Henrik]. Gamle danske urtebøger, stenbøger og kogebøger. Udgivne for Universitets-jubilæets danske Samfund ved Marius Kristensen. København. 1908–1920;93–96.
10. Klemming, G. E. Låke- och örte-böcker från Sveriges medeltid utgifna af G. E. Klemming. Samling utg. af Svenska Fornskrifts-sällskapet 26. Stockholm 1883–1886;182–185.
11. Månsson, Arwid, Practica, Eller Een liten doch nyttigh Underwijsning/ Om Åderlåtande/hwilka ådror man för åtskillige Siukdomar uplåta kan/ Begynnandes på Hufwudet/ och sedan nedher til Fötterna... Stockholm 1645;1–3, 6, 9–13, 15–19, 22–26, 30, 34–35.
12. Sudhoff, Karl. Beiträge zur Geschichte der Chirurgie im Mittelalter. Graphische und textliche Untersuchungen in mittelalterlichen Handschriften. I. Verlag von Johann Ambrosius Barth. Leipzig 1914;144–146, 155–167, 171–175, 186–188.
13. Fähræus, Robin. Ur åderlåtningens historia. Nordisk medicinsk tidskrift. Nr 9. Den 2 mars 1935. Bd 9. Helsingfors 1935;321–329.
14. Celsus, A. Cornelius. Åtta böcker om läkekonsten. Öfversättning jämte noter och upplysande bilagor af M. V. Odenius. C. W. K. Gleerups förlag. Lund 1906;102.
15. Bynum, W.F. Nosology. Companion Encyclopedia of the History of Medicine. Volume 1. Reprinted. Edited by W.F. Bynum & Roy Porter. Routledge. London & New York. Cornwall 1994;338.
16. Passow, Franz. Grekiskt och svenskt lexicon. Första delen. A-K. Öfversättning af G.W. Gurnaelius. Örebro 1841;143.
17. Frisk, Hjalmar. Griechisches etymologisches Wörterbuch. Band II: KQ–Ω. Heidelberg. 1970;1025.
18. Frisk, Hjalmar. Griechisches etymologisches Wörterbuch. Band I: A–Ko. Heidelberg. 1960;155.
19. Lindskog, Bengt I. [m. flera]. Medicinsk terminologi. Nordiska Bokhandelns förlag. Uppsala 1997;61, 580.
20. Walde, A. Lateinisches etymologisches Wörterbuch. 3., neu bearbeitete Auflage von J.B. Hofmann. Zweiter Band M–Z. Heidelberg 1954;746.
21. Ordbok öfver svenska språket utgifven af Svenska Akademien. Fjärde bandet. Betacka–blystra. C.W.K. Gleerups förlag. Lund 1916; B 3360.
22. Ryff, Gualtherum. Spiegel und Regiment der Gesundheit... Franckfort M.D.XLIII; 122 v.

Summary

The popular blood-letting man – survival of a millenarian tradition

Among our archival records have emerged some pictures of a popular “blood-letting man” from the 19th century. They show a man with spots on the human body indicated for bleeding, with the same points for bleeding as treatment for the same diseases that one finds in manuscripts from antique and medieval times up until the 19th century. By the “blood-letting man,” the antique and medieval tradition has survived until the beginning of the 20th century, when blood-letting in our country ceased.



Bror-Axel Lamberg 1.3.1923–4.5.2014

Professor emeritus Bror-Axel Lamberg avled den 4 maj 2014 i sitt hem i Grankulla i en ålder av 91 år. Bror-Axel "Atte" Lamberg är främst känd som tyreoidologins fader i vårt land. Han innehade en personlig universitetsprofessur i endokrinologi. Atte var en aktad och omtyckt endokrinolog såväl inom som utanför vårt lands gränser.

Atte Lamberg föddes i Helsingfors den 1 mars 1923. Hans far Axel Evert Lamberg avled samma år i lungtuberkulos och hans mor Anna Lamberg, född Perkowsky, blev ensamförsörjande. Tidigare hade familjens två förstfödda avlidit i tuberkulös meningit. Atte Lamberg tog studenten våren 1941 och inledde därefter en sommarkurs i oorganisk kemi vid högskolan i Jyväskylä. Högskolan stängdes dock på grund av kriget och Atte Lamberg ryckte in som frivillig den 27 juli 1941 i Aunuksen heimosotilaat. Han deltog också i fortsättningskriget 1941–1944 i Östkarelen. Efter genomgången officersutbildning kom han till JR12 den 2 januari 1944. Atte Lamberg belönades sedermera med Frihetskorset av 4:e klass.

Han gifte sig 1947 med sin kurskamrat, ögonläkaren Carin Olin och de fick dottern Christel 1949. Christel blev D-vitaminforskare och är professor i näringslära. År 1949 blev Atte Lamberg medicine licentiat, därefter specialist i invärtes medicin, 1960 specialist i endokrinologi och 1968 i radioisotoper.

Forskarbanan inleddes på IV Medicinska kliniken i Helsingfors. Där hand-

plockades Atte Lamberg av professor Johannes Wahlberg för att skriva en avhandling om det tyreoidastimulerande hormonet, TSH. Han disputerade 1953 om användningen av radioaktiv fosfor för att mäta TSH. 1971 erhöll han en personlig professur i endokrinologi vid Helsingfors universitet. Jodbristen i Finland var ett av hans centrala forskningsområden och hans insatser bidrog till tillsatsen av jod i koksalt.

Under 1950- och 1960-talet avlade Atte Lamberg s.k. postdokstudier i Boston, på Massachusetts Thyroid Clinic, och verkade som gästprofessor i Köpenhamn. Han hade livliga kontakter med den endokrinologiska kliniken vid Karolinska sjukhuset och verkade aktivt förutom i Danmark också inom det tyskspråkiga Europa samt i Italien. År 1965 i samband med den "V International Thyroid Conference" i Rom bildades den europeiska sköldkörtelföreningen, "European Thyroid Association" eller "ETA". Professor Bror-Axel Lamberg var en av de stiftande medlemmarna.

Atte var också en av grundarna av det medicinska forskningsinstitutet Minerva och efter att ha fått sin professur i endokrinologi vid Helsingfors universitet förlade han den endokrina forskningsverksamheten till Minerva. Han verkade som chef för Minerva 1959–1970. Sin kliniska läkargärning utförde han vid HUCS medicinska kliniker i Mejlans, där han ledde verksamheten tillsammans med Esko Nikkilä och vår arkiater Risto Pelkonen.

Atte Lamberg var sekreterare för Fin-

lands Endokrinologförening 1956–1959, vice ordförande 1962–1965 och ordförande 1966–1969, ordförande för FLS 1973, chefredaktör för Sällskapets Handlingar 1984–1989. Dessutom var han bland annat sakkunnig och ordförande för Signe och Ane Gyllenbergs stiftelse och styrelsemedlem (1973–1993) samt ordförande (1984–1990) för Nordisk Insulinfond i Köpenhamn.

Professor Bror-Axel Lambergs meritlista är lång. Han erhöll bland annat J W Runebergs pris 1955 och Matti Äyräpää-priset 1979 och han var hedersmedlem i Svenska Endokrinologföreningen, Finlands Endokrinologförening, polska endokrinologföreningen, hellenska endokrinologföreningen, European Thyroid Association och Finska Läkaresällskapet för att nämna några.

Jag citerar professor Peter Wahlberg: "Atte lämnade detta liv efter en ovanligt fullödig gärning. Han fick en av alla erkända position i det fosterland som han skänkte sin första ungdom och han blev en internationell auktoritet av ovanliga mått. Detta uppnådde han genom sina intellektuella och mänskliga egenskaper, men utan att någonsin förlora den anspråkslöshet som var hans kännetecken".

Avslutningsvis ett citat av Atte Lamberg själv ur memoarboken "Till flydda tider – Minnen", som utkom 2011: "Ett stort tack, ty det har varit ett gott liv".

Camilla Schalin-Jäntti

IN MEMORIAM



Gisela Gästrin
1.1.1925–23.5.2014

Gisela Gästrin (född Dahm) föddes på nyårsdagen 1925 och avled den 23 maj 2014 i en ålder av 89 år. Hon tog studenten vid Brändö svenska samskola under kriget 1942 och tjänstgjorde sedan som sanitetslotta vid flera fält- och krigssjukhus. Därefter påbörjade hon sina medicinska studier vid Helsingfors universitet. Hon blev medicine kandidat 1950, medicine licentiat 1954 och disputerade för medicine och kirurgie graden 1994.

Hon påbörjade sin utbildning till radiolog på Invalidstiftelsens sjukhus och fortsatte sedan som röntgenassistentläkare vid HUCS. Efter att ha blivit specialist 1962 arbetade hon som avdelningsläkare på Cancerpoliklinikens röntgenavdelning till 1971. Under denna tid avlade hon kandidatexamen i naturvetenskaper.

Redan i början av sin läkarbana blev Gisela intresserad av onkologi, och framför allt av upplysning om cancersjukdomar. Vid sidan om sin röntgenläkartjänst vid Sjukhemmet Radium verkade hon som upplysningsschef vid Cancerföreningen i Finland. Hon var stiftande medlem av föreningen Cancerpatienterna i Finland. Senare skulle hon också komma att starta föreningen ProMama.

Tack vare sitt intresse för tobaken och dess skadeverkningar samt människan och miljön blev hon kallad till Statens kommission för tobaksfrågor (1973) och invald i Nordiska rådets tobaksarbetsgrupp (1975). Hon var också sakkunnig

i tobaksfrågor för WHO, dvs. rökningens skadeverkningar och rökavvänjning (1981–1991).

Gisela blev känd för Mamaprogrammet, som hon utvecklade. I programmet visade hon hur kvinnor själv regelbundet skulle undersöka sina bröst för att möjliggöra tidigare diagnos av bröstcancer. År 1984 var hon sakkunnig för WHO:s bröstcancerprojekt i Sovjetunionen. Hon var en uppskattad föreläsare vid WHO:s möten och världskonferenser både om bröstcancer och rökning, och på hemmaplan på möten ordnade av ett flertal kvinnoföreningar. Hon skrev också flera artiklar och böcker om tobaksfrågor och om bröstcancerdiagnostik.

Som erkänsla för sin forskning och sitt arbete tilldelades Gisela Gästrin Folkhälsans förtjänsttecken, Marttaliittos förtjänsttecken i guld, Finlands Lejonordens riddartecken av första klass (1980), Finska Läkaresällskapets pris för betydande praktisk läkarinsats (1985) och Fredrika Runeberg-stipendiet (1987).

Till Giselas särintressen hörde musik och körsång. Gisela var en ofta sedd deltagare på Sällskapets möten och utflykter. Vi minns henne som en ambitiös och vänlig kollega, som alltid gick helhjärtat in för allt hon företog sig.

Gisela sörjs närmast av sin son med familj.

Kaj Tallroth

IN MEMORIAM



Filip Pettersson 3.9.1920–31.7.2014

Filip Pettersson var född i Kimito. Han blev diplomekonom 1945 efter studier i Hanken och ekonomie magister 1953. Han gjorde karriär i försäkringsbranschen efter bland annat studier i utlandet. Han blev anställd vid försäkringsbolaget Fennia 1949 och var biträdande direktör 1954–1959, vice VD 1959–1960 och VD 1960–1967. År 1967 blev Filip Pettersson chefdirektör för Helsingfors Aktiebank, vilket han var tills han avgick med pension 1983. Banken var då i gott skick.

Filip Pettersson hade mängder av förtroendeuppdrag i styrelser och organisationer, bl.a. Sigrid Juselius stiftelse, Konstsamfundet, Operahusstiftelsen, stiftelsen för Finlands Rominstitut, stiftelsen för Finlands Ateninstitut, Finland-Amerika Föreningen och många fler. Hans insatser inom finskt näringsliv var stora och han hade ett vidsträckt nätverk inom försäkringsvärlden.

Han tillhörde den keynesianska skolan, som säger att det kan existera en obalans mellan den totala produktionen och köpbägenheten i ett land. Alltför stora svängningar i köpbägenheten påverkar samhället negativt och Filip Pettersson skulle säkert ha intressanta synpunkter på dagsläget i vårt land. Han deltog på sin tid aktivt i debatten också efter sin pensionering och skrev regelbundet kolumner om

ekonomi i bl.a. Hufvudstadsbladet.

År 1985 tillsatte Finska Läkaresällskapet en kommitté för förnyandet av Sällskapets fonders förvaltning. Det var vid tiden för Albert de la Chapelles och Herman Adlercreutz ordförandeskap, med Kaj Tallroth som skattmästare. Kommittén leddes av Filip Pettersson. Han föreslog ett ekonomiskt råd till skattmästarens och styrelsens hjälp och var själv aktivt med till 1996, då han avgick av hälsoskäl. Resultatet av åtgärderna var slående och fonderna mår idag alldeles utmärkt.

För sina insatser blev Filip Pettersson kallad till hedersmedlem i FLS år 1989, som den första icke-medicinare eller icke-naturvetare. Han uppskattade hedersmedlemskapet enormt och var mycket stolt över det.

Filip var disciplinerad och mycket respektingivande. Jag hade förmånen att bli bekant med honom under studietiden på 1960-talet då sonen Ralf och jag pluggade för gallringskursen hemma hos Petterssons. Filip gav goda råd. Han sade att mycket arbete inte skadar, men att det är det ogjorda som sliter ner. Trots allt allvar kunde han vara lekfull och humoristisk.

Familjen var mycket viktig för Filip Pettersson, men han blev tyvärr änklings tidigt. Han var stolt över sina barn och sonen Ralfs förtidiga död tog honom hårt. Han älskade sitt sommarställe vid

Vihtijärvi och det var också där han hösten 1996 fick sin cerebrala insult, som invalidiserade honom för resten av livet. Han upprätthöll sina sociala kontakter aktivt trots sitt handikapp och levde 18 år i rullstol i Folkhälsans hus vid Mannerheimvägen.

Henrik Riska

IN MEMORIAM



Herman Adlercreutz
10.4.1932–26.10.2014

Professor Carl Herman Thomas Adlercreutz avled i Helsingfors den 26 oktober 2014 i sviterna efter en hjärnskada som han ådrog sig i samband med ett fall. Han föddes i Helsingfors 1932 och blev 82 år. Efter att ha avlagt studentexamen i Grankulla 1950 började han studera medicin vid Helsingfors universitet. Studierna framskred raskt och han blev legitimerad läkare 1958 och ett år senare legitimerades han även i Sverige. Vid sidan av studierna intresserade han sig för idrott och tävlade om akademiska mästerskap i orientering, olika löpsträckor och rally. Han var mycket intresserad av naturen och företog otaliga fotvandringar i norra Finland. Trogen sin släkts militära traditioner belönades han med Reservofficersförbundets hedersplakett vid Sjöstridsskolan. Därutöver deltog han aktivt i studentlivet och var bland annat ordförande för Medicinarklubben Thorax. Arbetet för doktorsavhandlingen gjordes vid Karolinska Institutet i Stockholm under ledning av professor Egon Diczfalusy, i vars laboratorium han var forskningsassistent 1958–1961. Han disputerade för medicin och kirurgi doktorsgraden vid Helsingfors universitet 1963.

Adlercreutz började specialisera sig i inre medicin, men innan slutexamen var avlagd hade forskningen uppslukat honom helt och hållet. Han blev

vårt lands första professor i klinisk kemi vid Helsingfors universitet 1965 och samtidigt laboratorieöverläkare vid Helsingfors universitetscentralsjukhus. Han skötte dessa uppgifter till sin pensionering 1997. Åren 1983–1988 var han akademiprofessor vid Finlands akademi.

Herman Adlercreutz var en framgångsrik forskare. Han såg till att de metoder han använde var effektiva och pålitliga och vid behov utvecklade han nya metoder. Han delade gärna med sig av de metoder han utvecklat, vilket gjorde att han snabbt kunde bygga upp ett omfattande nätverk av finländska och internationella forskare. Den starka viljan att med sin gedigna kunskap hitta ny information ledde honom till att undersöka sjukdomar som är starkt beroende av hormoner, t.ex. bröstcancer och prostatacancer. Med ett förflutet som idrottsman gjorde han en stor forskningsinsats även inom idrottsfysiologin, och han hörde till den medicinska kommissionen för de nationella olympiska kommittéerna i Europa.

Redan tidigt blev Herman Adlercreutz övertygad om betydelsen av en sund kost för människan och han intresserade sig speciellt för rågbrödets och dess fibrers positiva inverkan på hälsan. Därutöver upptäckte han ett flertal andra komponenter i kosten av

betydelse för hälsan och han uppnådde inom detta område samt som hormonforskare en mycket synlig internationell position. Hans omfattande arbeten om förhållandet mellan könshormoner och fettomsättningen bör också nämnas i detta sammanhang.

Det är inte överraskande att den framgångsrika forskningsverksamheten förlänade Herman Adlercreutz stor uppskattning. Förutom sina ledande positioner inom medicinen och framför allt inom den medicinska forskningen, verkade han som Finska Läkarsällskapets ordförande 1986–1989, som ordförande för Samfundet Folkhälsan 1993–1998 och som chef för Folkhälsans forskningslaboratorium 1996–2001.

Herman Adlercreutz var en mycket vänlig och viljestark person, som knöt långvariga vänskapsband med sina forskarkolleger här hemma och internationellt. Han var alltid villig att stödja unga forskare. Typiska särdrag för Herman Adlercreutz var att han var nyfiken och orädd att ta sig an nya forskningsområden, som han ägnade sig åt av hela sitt hjärta.

Skribenterna är Herman Adlercreutz arbetskamrater och vänner.

Matti J. Tikkanen
Per-Henrik Groop
Reijo Vihko

Transplantationer hos barn

CHRISTER HOLMBERG OCH HANNU JALANKO

I Finland kom transplantationer hos vuxna i gång 1964 för njurar, 1982 för lever, 1985 för hjärta och 1987 för lungor. Samtliga åldersgrupper inkluderades så småningom åren 1986–2007 när transplantationsverksamheten inleddes på Barnkliniken i Helsingfors med helhjärtat stöd från vuxenkirurgerna. Den första njurtransplantation gjordes 1986, den första levertransplantation 1987, den första hjärttransplantation 1991, den första lungtransplantation 2007 och slutligen den första tarmtransplantation 2009. I dag har 464 organtransplantationer utförts på Barnkliniken i Helsingfors. Diagnoserna hos barn är inte desamma som hos vuxna. Ofta är det medfödda avvikelser eller sällsynta genetiska och metabola sjukdomar som tidigare alltid ledde till döden. Hos barn är det viktigt med tidig diagnos och stödterapi för att undvika dålig längdtillväxt och utveckling. Vid organvalet måste storleken beaktas. Barn har oftare primärinfektioner och en annan farmakokinetik. Långtidsresultaten är emellertid synnerligen goda och resultaten av njurtransplantationerna ligger rent av i toppen bland länderna i Europa. Det viktigaste är att majoriteten av barnen har normal tillväxt och utveckling och lever ett helt normalt liv efter transplantationen.

Den första lyckade njurtransplantation i världen gjordes 1954, i Finland 1964 (1). Till en början var småbarn inte inkluderade, men de senaste 20 åren har dialys- och operationstekniken, medicineringen och vårt kunnande utvecklats explosionsartat så att man i dag kan säga att resultaten av en organtransplantation hos barn är lika bra som hos vuxna. I Finland är organtransplantationerna koncentrerade till Barnkliniken i Helsingfors och njur-, lever-, hjärt-, lung- och tarmtransplantationer utförs av samma team, som också ansvarar för uppföljningen. År 1986 gjordes den första lyckade njurtransplantation på Barnkliniken, medan levertransplantationer började 1987, hjärt-

transplantationer 1991, lungtransplantationer 2007 och tarmtransplantationer 2009. Tabell I visar antalet utförda transplantationer.

Ett helhjärtat stöd från transplantationskirurgerna för vuxna på HUCS har varit avgörande för transplantationsverksamheten på Barnkliniken. Patienterna väljs ut tillsammans med dem. Den jourhavande transplantationsläkaren för vuxna väljer ut donatorn och transplantationsteamet söker det nya organet, och vid levertransplantationer utför vuxentransplantatorerna resektionsoperationen av levern på Barnkliniken.

Hos äldre barn är problemen ganska likartade som hos vuxna men vi ser andra sjukdomar hos de yngre. Urologiska faktorer är viktiga, det nya organets storlek i relation till mottagaren måste beaktas och vaccinationer ska utföras i tid (2). Barn växer och utvecklas, vilket inverkar på uppföljningen, farmakokinetiken är annorlunda och primärinfektioner är vanligare. Det är också ytterst viktigt att se till att överflyttningen till vuxenmottagning planeras väl eftersom det sker i en mycket kritisk ålder (vanligen i 16–20 års ålder) när den unga ännu inte alltid är tillräckligt mogen, dvs. vuxen. All statistik visar att fränstötningar i den här åldern är vanligast, oftast beroende på slarv med medicineringen (3).

SKRIBENTERNA

Christer Holmberg är specialistläkare i barnnefrologi och professor emeritus i pediatrik vid Helsingfors universitet. Han har varit generalsekreterare för European Society for Pediatric Nephrology (ESPN), styrelsemedlem i International Pediatric Nephrology Association (IPNA) och är sedan 2013 styrelsemedlem i International Pediatric Transplant Association (IPTA).

Hannu Jalanko är docent i immunologi och hedersprofessor i pediatrik. Han är specialistläkare i klinisk mikrobiologi samt barnnefrologi. Han är avdelningsöverläkare på Barnkliniken vid HUCS med ansvar för transplantationsverksamheten.

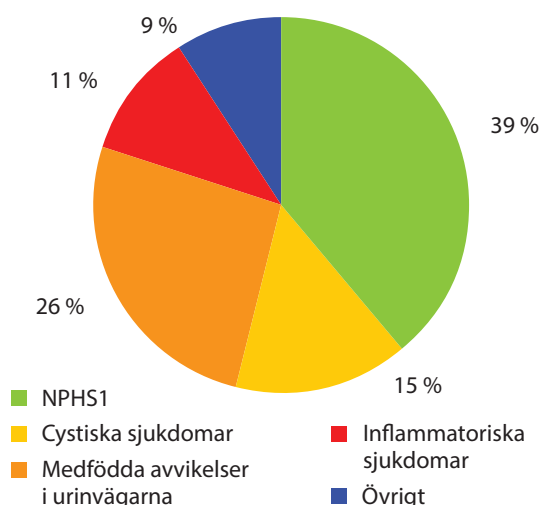
Njurtransplantationer

I medeltal 5–15 per en miljon barn i Europa behöver dialysbehandling eller njurtransplantation varje år (4). Siffran varierar beroende

på landets ekonomi. Figur 1 visar de vanligaste diagnoserna som leder till njurtransplantation hos barn i Finland. Den finska typen av kongenital nefros (NPHS1) utgör 39 procent av alla njurtransplantationer. Sjukdomen förorsakas av en mutation i nefringen. Nefrinet är den viktigaste komponenten i slitmembranen som binder samman de glomerulära epitelcellerna, podocyterna. Defekten leder till profus proteinförlust i urinen. På annat håll i världen är malformationer i urinvägarna och njurarna den vanligaste diagnosen. Hos oss är genomsnittsåldern hos barn som får en ny njure under fem år, medan den i den övriga världen ligger kring tolv år. Skillnaden beror på att barnen med NPHS1 behöver en ny njure redan under de två första levnadsåren.

NPHS1-barnen förlorar stora mängder äggvita i urinen och behöver under det första levnadsåret iv. albumin-infusioner dagligen för att växa och utvecklas normalt. De förlorar andra små äggviteämnen i urinen såsom antikroppar, tyroxinbindande äggviteämnen och koagulationsfaktorer. Därför måste de få energirik kost, antikoaguleras, substitueras med tyroxin samt passas på visavi svåra infektioner för att växa och utvecklas normalt. I allmänhet utförs sedan nefrektomi (man tar bort den sjuka njuren) när barnen väger ca 7–8 kg och påbörjar dialys (5). Under dialystiden korrigeras äggvitebristen och man ser förbättrad tillväxt. När barnen väger 10 kg får de en ny njure; 50 procent av en anhörig (LRD), 50 procent av en avliden (CAD). Vuxennjuren placeras extraperitonealt eftersom det är enklare än intraperitonealt, som ofta medför större komplikationsrisker.

Övriga diagnoser är liksom på annat håll i världen malformationer i urinvägarna, ibland tillsammans med hypo- eller dysplastiska njurar. Det är fråga om störningar i nefrogenesen, som kan orsakas av mutationer i olika gener eller av yttre påverkan under graviditeten. En viktig



Figur 1. Diagnoser som i Finland lett till njurtransplantation i barnåldern.

malformation är uretraklaff som kan ses hos nyfödda pojkar. Klaffen förhindrar flödet av urin från blåsan redan intrauterint och trycket stiger med reflux i uretererna med intrauterin njurskada som följd. Om tillståndet upptäcks i tid kan man operera bort klaffen och förhindra fortsatt njurskada.

Nefronoftis är vanligare hos oss än i andra länder. Det är en autosomt recessivt nedärvd sjukdom som kan orsakas av flera genmutationer och förekommer i en infantil form, men är vanligast i 13–15 års ålder (6). Typiska symptom är polyuri, polydipsi, enures under natten, anemi och långsammare längdtillväxt. Det är en sjukdom man alltid bör komma ihåg om längdtillväxten avstannar eller patienten har oförklarlig anemi. Vid diagnosen är kreatininet oftast redan starkt förhöjt. Patienterna kan även ha extrarenala symtom. Gemensamt för genmutationerna är att de alla påverkar signaleringen i de primära cilierna. Patienterna drabbas ofta snabbt av terminal uremi och behöver dialys och ny njure.

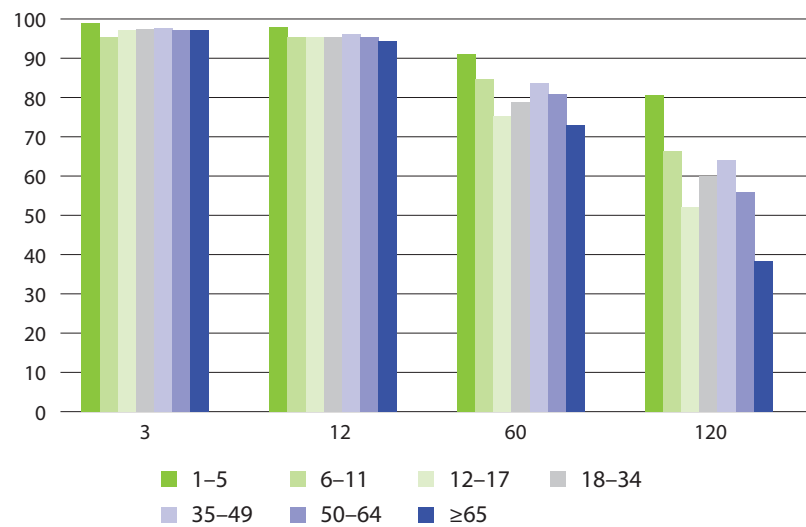
Steroid resistent nefrotiskt syndrom med fokal segmental glomeruloskleros (FSGS) är en sjukdom som tack och lov inte är så vanlig hos oss men som är ett gissel i andra länder, bl.a. hos den svarta befolkningen i USA. Det besvärliga är att sjukdomen kan recidivera efter njurtransplantation (7).

Vissa metabola sjukdomar såsom oxalos orsakas av en metabol störning i levern och förstör sekundärt njurarna. Den finska mutationen av akut recessiv polycystisk njursjukdom (ARPKD) leder både till en svår njurskada och senare till leverskada. I vardera fallen utför man ofta en kombinerad njur- och levertransplantation. Eftersom samma team ansvarar för både

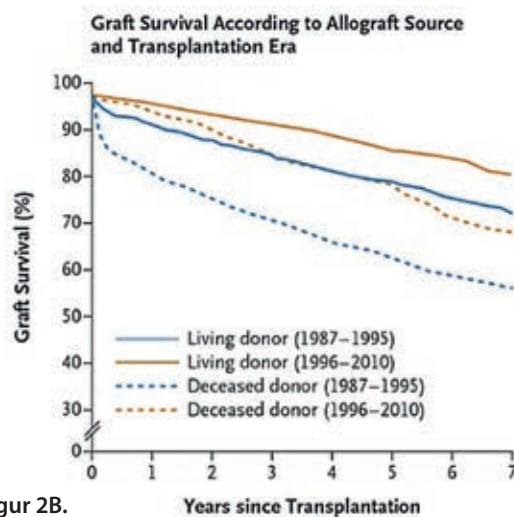
Tabell 1. Antalet organtransplantationer utförda på Barnkliniken i Helsingfors efter 1986. Inom parentes det år den första transplantationen gjordes.

• Njurtransplantationer (1986)	250
• Levertransplantationer (1987)	122
• Kombinerad njur- och levertransplantation	13
• Hjärtransplantationer (1991)	71
• Lungtransplantationer (2007)	3
• Kombinerad hjärt- och lungtransplantation	2
• Tarmtransplantationer (2009)	3

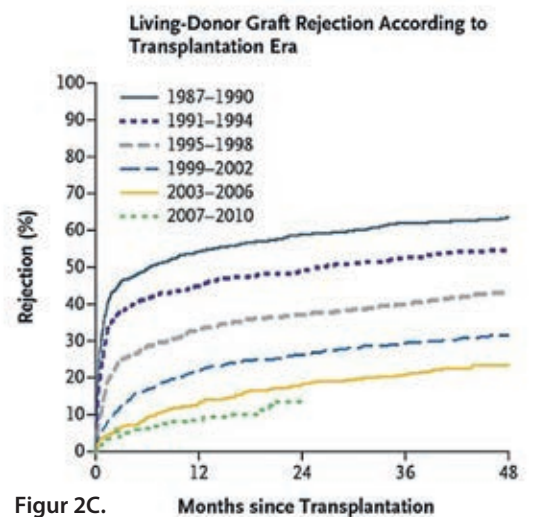
Dessutom njurtransplanterades 30 äldre barn och levertransplanterades fyra barn på Kirurgiska sjukhuset 1983–2002, men de sköttes i övrigt på Barnkliniken i Helsingfors.



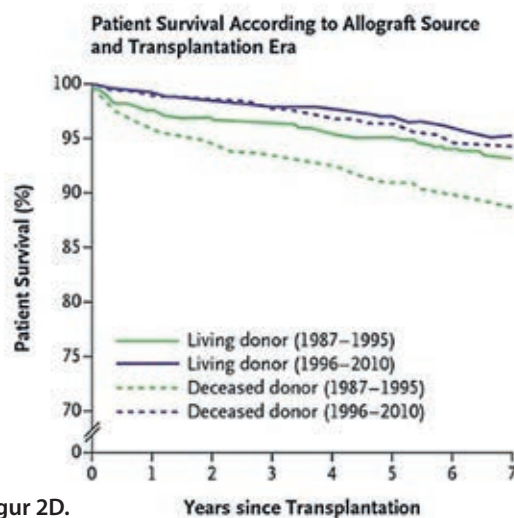
Figur 2A.



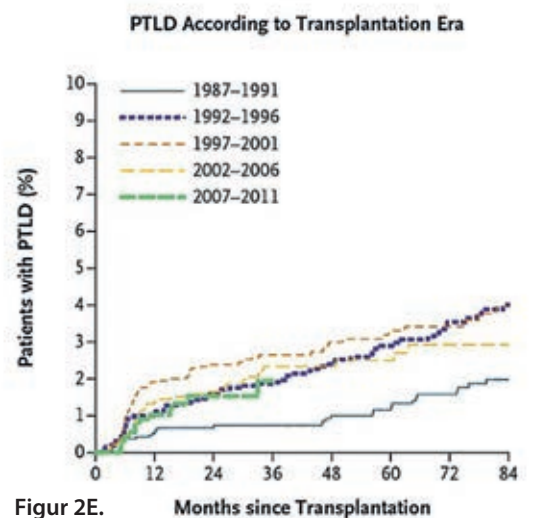
Figur 2B.



Figur 2C.

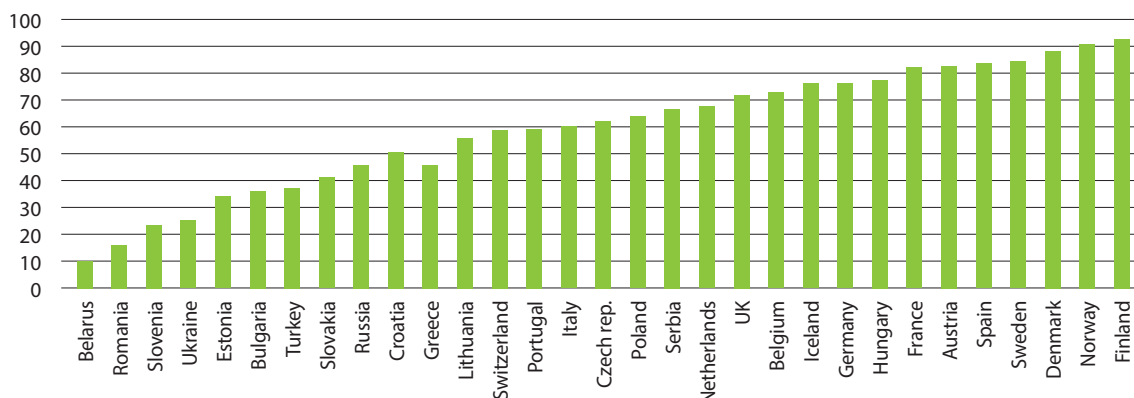


Figur 2D.



Figur 2E.

Figure 2. A) Transplantatöverlevnad i olika åldersgrupper, B & D) Transplantat- och patientöverlevnad under två tidsperioder med LRD- och CAD-organ, C) Antal rejektioner under olika tidsperioder och E) PTLD under olika tidsperioder (2).



Figur 3. Procentuell andel patienter med fungerande njure efter njurtransplantation i Europa enligt ESPN/ERA-EDTA-registret (9).

njur- och levertransplantationerna är logistiken gynnsam i Finland. Oxalospatienterna ($n = 2$) har 100 procents transplantatöverlevnad, medan ARPKD-patienterna ($n=8$) är mer komplicerade på grund av sin primära leverskada, och deras transplantatöverlevnad är 87,5 procent efter fem år.

Hos de yngsta barnen är det viktigt att diagnosen ställs snabbt och att behandlingen av njursvikt (diet, blodtryck, D-vitaminstatus) påbörjas eftersom barnen kan stanna upp i tillväxt och utveckling under väntetiden. Om man emellertid sätter in effektiv terapi som fortsätter under peritonealdialys eller hemodialys växer och utvecklas över 50 procent av barnen normalt. Den viktigaste faktorn som påverkar barnets senare utveckling och livskvalitet är andra störningar (neurologisk skada, hjärtfel m.m.). Behandlingen kräver vanligtvis ett team med barnnefrológ, dialysjukskötare, dietist, barnneurolog, barnpsykiatriker, socialskötare, fysioterapeut m.m. Det är viktigt att alla vaccinationer ges före en njurtransplantation eftersom man efter det inte kan ge levande vaccin. Vävnadstypning utförs och njuren placeras alltid extraperitonealt i Finland. Då man sätter in en vuxennjure i ett litet barn räcker blodflödet inte alltid till och man ger därför rikligt med vätska under de första månaderna (8).

Immunsuppressionsbehandlingen är densamma som hos vuxna; vanligtvis trippelmedicinering med steroider, antimetaboliter (azatioprin eller mykofenolat mofetil) och calcineurinhämmare (ciklosporin eller takrolimus) och i början IL-2-receptorantikroppar (basiliximab). Medicineringen anpassas enligt barnens farmakokinetik, t.ex. ciklosporin ska hos små barn ges tre gånger per dygn. Medicineringen reduceras senare och steroiderna ges varannan dag för att motverka biverkningar på tillväxt, blodtryck och benbyggnad.

Figur 2 med uppgifter från USA visar, liksom andra register, att transplantatet fungerar bäst hos de yngsta barnen, att behandlingen har utvecklats de senaste 20 åren och att överlevnaden är bäst när man har en levande donator. Med starkare medicinering efter 1991 har akuta rejektioner minskat, men lymfoproliferativ sjukdom (PTLD) har blivit vanligare (2).

De flesta barn utvecklas och växer normalt och tillväxthormon, helst före transplantation, har god effekt på barn som blir efter i längdtillväxt. Puberteten förlöper normalt och över hälften av barnen har god livskvalitet. Med tanke på det senare livet är det viktigt att omställningen till omhändertagande hos vuxennefrologer förbereds väl och sker kontrollerat. Man bör diskutera barnets sjukdom, kontrollerna, eventuella inskränkningar under resor, fertilitet och sexualitet samt planer för arbetslivet i detalj. Den unga patienten bör vara beredd att själv ta ansvar för sin behandling, bland annat kunna beställa kontroller m.m. Många länder har gemensamma ungdomsmottagningar med barnnefrológ och vuxennefrológ (3). Det viktiga är emellertid att barnen och familjen förbereds väl och att en namngiven läkare ansvarar för ungdomarna både på barn- och på vuxenmottagningen. Det har visat sig att ett arbete är avgörande med tanke på livskvaliteten längre fram, och därför bör man göra upp en framtidsplan (studier, yrkesutbildning m.m.) innan patienten flyttar till mottagningen för vuxna.

Trots att vi på grund av NPHS1-sjukdomen har fler småbarn som behöver en ny njure än resten av Europa kan vi vara stolta över våra resultat (Figur 3).

Levertransplantationer

Levertransplantationerna påbörjades i Finland år 1982 och ca 50 patienter får årligen en ny

lever (1). De vanligaste orsakerna är kroniska leversjukdomar; primär biliär cirros, primär skleroserande kolangit och alkoholcirros. Av de levertransplanterade barnen i Finland har 33 procent haft biliär atresi (BA), 17 procent olika metabola sjukdomar, 13 procent hepatoblastom/hepatocellulärt carcinom och 12,5 procent akuta leversjukdomar (virus etc.).

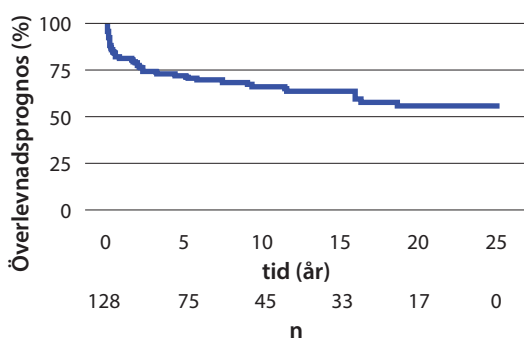
BA är en sällsynt neonatal obstruktiv kolangiopati som förekommer hos en på 14 000–20 000 personer i Europa (10). Etiologin är okänd men t.ex. virusinfektioner har föreslagits. 10–20 procent av barnen har ett syndrom med andra malformationer; avbruten vena cava, predudodenal portalven, malrotation, hjärtanomalier, situs inversus och polyspleni. Utan behandling dör barnen under de första levnadsåren. När diagnosen är klar utför man först en så kallad Kasai operation, där gallvägar och leverhilus resecceras och en jejunumslinga lyfts upp till hilus. På så sätt reseccerar man ärrbildningen i hilus och de små gallvägar som finns kvar kan tömma sig direkt i tarmen (11). I Finland koncentrerades Kasai operationerna till Barnkliniken i Helsingfors 2005 och resultaten har förbättrats avsevärt. Bland annat blir 75 procent av barnen ikterusfria (tidigare 27 procent) och de mår bra i över två år (12). Överlevnaden har ökat från 64 till 92 procent. Bara en tredjedel av patienterna klarar sig över tio år utan levertransplantation, som alltså måste utföras hos de flesta barn och unga med BA.

Liksom hos alla andra leversjuka barn är det viktigt att patienterna får en balanserad kost, fettlösliga vitaminer och behandling av möjliga kolangiter före levertransplantation.

Andra sjukdomar som leder till levertransplantation i barnåldern är Alagilles syndrom, en autosomt dominant nedärvd sjukdom i ett flertal organ (lever, hjärta, ögon, skelett, njurar, blodkärl). Barnen har ett typiskt utseende med triangelformat ansikte, hypertelorism, prominent

panna och liten spetsig haka. Wilsons sjukdom är en medfödd störning i kopparmetabolismen i levern som leder till inlagring av koppar i vävnader. Sjukdomen kan debutera med neurologiska symtom eller akuta hemolytiska kriser. Hereditär tyrosinemi typ 1 ledde tidigare till levertransplantation men kan i dag delvis behandlas med NTBC-medicinering. Primär Hyperoxaluri typ 1 diagnostiseras ofta först när en sekundär njurskada uppstått och leder till kombinerad lever- och njurtransplantation med mycket goda resultat. Alfa-1-antitrypsinbrist kan ibland leda till levertransplantation. I barnåldern ser man också hepatoblastom och hepatocellulärt karcinom med förhöjt alfa-fetoprotein, och resultaten av kemoterapi och senare levertransplantation är uppmuntrande. Av våra tolv patienter (sex med hepatoblastom, sex med hepatocellulärt karcinom) var 100, 80 och 67 procent vid liv efter 1, 5 och 10 år utan kemoterapi efter levertransplantation (13).

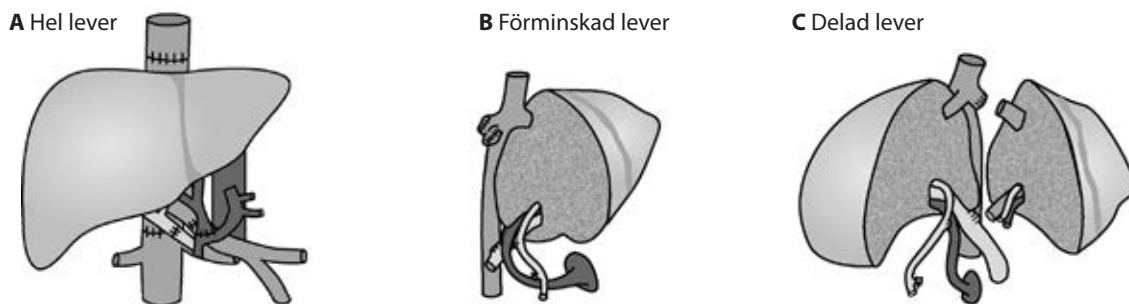
Vid levertransplantation utför man inte HLA-typning utan det räcker med att blodgrupperna vanligen är kompatibla, och det nya organet bör transplanteras inom cirka åtta timmar. Figur 4 visar transplantatets överlevnad hos finländska barn. Dödsfall har i allmänhet skett hos mycket dåliga patienter kort efter transplantationen. De flesta barnpatienter (78 procent) har fått en liten del av levern, oftast 2–3 segment från vänstra loben (Figur 5), och två barn har delat ett lämpligt antal segment med en vuxen recipient (split-liver). Läkarna för vuxentransplantationer ansvarar för att söka det nya organet och utföra resektion av ett lämpligt segment. De barnkirurger som i Finland utför transplantationerna är hjärtkirurger och de opererar in den nya levern, och blodkärlsanastomoserna är speciellt viktiga. Internationellt sett är resultaten goda och immunsuppressiva medicineringen ungefär densamma som efter en njurtransplantation. Barn med små blodkärl antikoaguleras.



Figur 4. Levertransplantatöverlevnad i Finland hos barn 1987–2013.

Hjärttransplantationer

När Shumway's elev Christian Barnard år 1967 utförde den första hjärttransplantation (patienten levde åtta dagar) blev han världskändis. Det ligger en speciell dramatik i att ta ut hjärtat, sätta in ett nytt och vänta på att det ska börja slå. Fortfarande är det i det ögonblicket fråga om liv och död. I dag har över 10 000 barn fått ett nytt hjärta med allt bättre resultat (14). Av barnpatienterna har 50 procent medfödda hjärtfel som inte längre kan korrigeras och ca 50 procent kardiomyopier (81 procent av okänd etiologi). Av patienterna är 56 procent pojkar och



Figur 5. Tekniken vid levertransplantation hos barn med reducerad donatorlever.

39 procent sätts på väntelistan innan de fyllt ett år. Eftersom det nya hjärtat måste passa in i patientens torax kan inte donatorn vara mycket äldre än recipienten, vilket gör att väntetiden ofta blir lång och därför måste patienterna listas i tid. Patienter som varit i ECMO har sämre långtidsprognos (56 procent överlevnad efter ett år jämfört med 78 procent hos andra) medan stödpumparna (VAD = ventricular assist devices) utvecklats och inte inverkar på prognosen. Sex barn har i Finland fått ett nytt hjärta efter VAD (Berlin Heart EXCOR pediatric device) och deras prognos avviker inte från de andras (15). Därför möjliggör VAD en längre väntetid och vissa kardiomyopier kan vara virusbetingade och rent av läkas under väntetiden. Eftersom väntetiden ofta kan bli för lång, gör man i dag transplantationer över blodgruppskompatibiliteten med goda korttidsresultat om antikroppstitern är låg.

Den immunsuppressiva behandlingen är densamma som hos njur- och leverpatienter, men man ger monoklonala antikroppar för säkerhets skull i början. I Finland har 73 barn fått ett nytt hjärta efter 1991 och 71 procent är vid liv i dag. Livskvaliteten är god, men det största problemet är allograftvaskulopati, som utvecklas hos en tredjedel av patienterna de tio första åren. Riskfaktorer är retransplantation, antikroppar, medfött hjärtfel och steroidfri medicinering (16). Prognosen för retransplantation som utförs inom tolv månader efter den första transplantationen är dålig. Eftersom den immunsuppressiva behandlingen är starkare är även infektions- och cancerrisken större, och PTLT-risken ökar med tiden.

Lungtransplantationer

Sedan 1986 har ca 2 000 lungtransplantationer hos barn rapporterats (17). De flesta utförs hos barn över elva år (84 procent i Europa och 68 procent i Nordamerika). Cystisk fibros är den vanligaste diagnosen som leder till lungtransplantation hos barn (> 70 %). Denna svåra sys-

temsjukdom är tack och lov ovanlig i Finland, där fyra barn fått en ny lunga på Barnkliniken, två med cystisk fibros. Väntetiden är oftast lång eftersom en lämplig lunga eller lunglob måste hittas och lungans kvalitet måste vara god. De största problemen är infektioner, speciellt CMV, och rejektioner, och diagnostiken förutsätter regelbundna bronkoskopier i början. Den immunsuppressiva medicineringsen består av IL-2-receptorantagonister, mykofenol mofetil och takrolimus samt i början steroider. På lång sikt utvecklar 40 procent hypertension, 23 procent diabetes och 32 procent nedsatt njurfunktion.

I början är fysioterapi med hostningsövningar och tömning av lungan av största vikt för att undvika infektioner, eftersom hostreflexen saknas efter transplantationen. På lång sikt är emellertid ett slags kronisk rejektion, oblitterativ bronkiolit (OB), det största problemet och ses hos 34,6 procent efter fem år. Överlevnaden är ca 50 procent efter fem och 30 procent efter tio år. Långtidsprognosen har inte nämnvärt förändrats de senaste åren.

Tarmtransplantationer

Tarmtransplantationerna behandlas av Pakarinen och Mäkisalo på sidan 40–45. Tre barn har fått tarmtransplantation på Barnkliniken, två är vid liv 5–6 år efter transplantationen (18).

Sammanfattning

I dag är prognosen lika bra hos barn efter organtransplantation som hos vuxna. En ny njure fungerar länge, men barnen behöver oftast en eller två nya njurar i vuxenåldern. Resultaten efter retransplantation är dock bra. Barn som behöver en ny lever är ofta mycket sjuka i början och operationen är både lång och krävande. Därför är de första postoperativa månaderna kritiska. Långtidsprognosen är emellertid synnerligen god. Efter en hjärt- eller lungtransplantation är de kroniska rejektionerna, allograftvaskulopati och oblitterativ bronkiolit, besvär-

liga och leder hos över hälften av barnen till förtidig död. Livskvaliteten är dock synnerligen god under många år och patienterna kan leva ett helt normalt liv.

Diagnoserna är inte desamma som man ser hos vuxna. Ofta är det genetiskt betingade, sällsynta sjukdomar, särskilt hos njur- och leversjuka barn. Tillväxten och utvecklingen är viktiga aspekter med tanke på senare livskvalitet. Det är viktigt att diagnosen görs snabbt så att stödterapi kan sättas in och barnen inte förlorar i tillväxtpotential eller blir efter i utvecklingen. Infektioner är oftare primärinfektioner än hos vuxna och därför är vaccinationer viktiga. Läkemedlens farmakokinetik är snabbare, vilket förutsätter tätare medicinering hos småbarn.

Eftersom de unga flyttas till vuxenläkarkontroll i en mycket känslig ålder är det viktigt att flyttningen förbereds väl under många år tillsammans med vuxenläkarna. Figur 2 visar, liksom alla andra register, att resultaten i ung-

domsåren är sämst eftersom det är en tid då den unga patienten utvecklas till vuxen. De glömmar ofta medicineringen för annat, t.ex. vänner och hobbyer är viktigare. De unga patienterna bör därför lära sig att förstå sin sjukdom och att ta ansvar för sig själv, sin medicinering, sina kontroller innan de kan flyttas över. Många länder har infört gemensamma ungdomsmottagningar med barn- och vuxenläkare för åldersgruppen 12–24 år med mycket goda resultat. Helst bör man hjälpa de unga att få en klar och realistisk plan för studier, yrkesutbildning och arbete innan de flyttas över till vuxenmottagningen. Sammanfattningsvis kan man säga att livskvaliteten för de flesta barn och unga är god efter en organtransplantation.

christer.holmberg@hus.fi
hannu.jalanko@hus.fi

Inga bindningar

Referenser

1. Salmela K, Höckerstedt K, Salminen U-S, Hämmäinen P. Elinsiirrot – käypää hoitoa jo 40 vuoden ajan. *Duodecim* 2004;120:1359-69.
2. Dharnidharka VR, Fiorina P, Harmon WE. Kidney transplantation in children. *N Engl J Med* 2014;371(6):549–558.
3. Watson AR, Harden PN, Ferris ME, Kerr PG, Mahan JD, Ramzy WF. International Society of Nephrology. International Pediatric Nephrology Association. Transition from pediatric to adult renal services: a consensus statement by the International Society of Nephrology (ISN) and the International Pediatric Nephrology Association (IPNA). *Kidney Int* 2011;80(4):704–707.
4. van Strahlen KJ, Tizard EJ, Verrina E, Schaefer F, Jager KJ. Demographics of paediatric renal replacement therapy in Europe: 2007 annual report of the ESPN/ERA-EDTA registry. *Pediatr Nephrol* 2010;25:1379–82.
5. Jalanko H, Holmberg C. Congenital Nephrotic Syndrome. In: *Pediatric Nephrology*, eds Avner ED, Harmon WE, Niaudet P, Yoshikawa N. Springer 2009;601–619.
6. Hildebrandt F. Nephronophtosis and Medullary Cystic Kidney Disease. In: *Pediatric Nephrology*, eds Avner ED, Harmon WE, Niaudet P, Yoshikawa N. Springer 2009;831–848.
7. NAPRTCS 2004 Annual Report. Available at: <https://web.emmes.com/study/pedpanelrept/annlrept2004.pdf> (accessed March 10, 2009).
8. Salvatierra O Jr, Singh T, Shifrin R, Conley S, Alexander S, Tanney D, Lemley K, Sarwal M, Mackie F, Alfrey E, Orlandi P, Zarins K, Herfkens R. Successful transplantation of adult-sized kidneys into infants requires maintenance of high aortic blood flow. *Transplantation* 1998;66:819–823.
9. Harambat J, van Strahlen KJ, Verrina E, Groothoff JW, Schaefer F, Jager KJ. Likelihood of children with end-stage kidney disease in Europe to live with a functioning kidney transplant is mainly explained by nonmedical factors. *Pediatr Nephrol* 2014;29:453–459.
10. Mack CL, Feldman AG, Sokol RJ. Clues to the Etiology of Bile Duct Injury in Biliary Atresia. *Semin Liver Dis* 2012;32:307–316.
11. Pakarinen M, Rintala M. Surgery of Biliary Atresia. *Scand J Surg* 2011;100:49–53.
12. Lampela H, Ritvanen A, Kosola S, Koivusalo A, Rintala R, Jalanko H, Pakarinen M. National centralization of biliary atresia care to an assigned multidisciplinary team provides high-quality outcomes. *Scand J Gastroenterol* 2012;47:99–107.
13. Kosola S, Lauronen J, Sairanen H, Heikinheimo M, Jalanko H, Pakarinen M. High survival rates after liver transplantation for hepatoblastoma and hepatocellular carcinoma. *Pediatr Transplantation* 2010;14:646–650.
14. Dipchand AI, Kirk R, Edwards LB, Kucheryavaya AY, Benden C, Christie JD, Dobbels F, Lund LH, Rahmel AO, Yusen RD, Stehlik J. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Sixteenth Official Pediatric Heart Transplantation report-2013; Focus Theme: Age. *J Heart Lung Transplantation* 2013;32:979–988.
15. Jahnukainen T, Rautiainen P, Mattila IP, Punttila J, Haavisto A, Qvist E, Pihkala J, Peräsaari J, Merenmies J, Sairanen H, Jalanko H, Salminen JT. Outcome of pediatric heart transplantation recipients treated with ventricular assist device. *Pediatr Transplantation* 2013;17:73–79.
16. Kobayashi D, Du W, L'Ecuyer TJ. Predictors of cardiac allograft vasculopathy in pediatric heart transplant recipients. *Pediatr Transplantation* 2013;17:436–440.
17. Benden C, Edwards LB, Kucheryavaya AY, Christie JD, Dipchand AI, Dobbels F, Kirk R, Lund LD, Rahmel AO, Yusen RD, Stehlik J. registry of the International Society of Heart and Lung Transplantation: Sixteenth Official Pediatric Lung and Heart-Lung Transplantation Report-2013; Focus Theme: Age. *J heart Lung Transplantation* 2013;32:989–997.
18. Pakarinen M, Mäkilä H. Tarmtransplantationer. *Finska Läkaresällskapets Handlingar* 2014;173:40–45.

Summary

Transplantations in children

In Finland, adult transplantations started in 1964-1987, and in 1986-2007, all children were included. Up until today, transplantations comprise 250 pediatric kidney-, 135 liver- or liver-kidney, 74 heart- or heart-lung, 3 lung-, and 3 intestinal transplantations. Congenital defects, gene mutations, and metabolic diseases are common, with 39% of renal patients having NPHS1 and being very young. Important are the size of graft, higher risk for primary infections, and differing pharmacokinetics. Early diagnosis is crucial to avoid reduced growth and development; transition to adult clinics is vital to avoid non-adherence. We can, however, be satisfied with our results: in renal transplantations, the best in Europe.

Organdonation i ljuset av dagens lagstiftning

HELENA ISONIEMI

Organdonations- och transplantationsverksamheten ska vara transparent, riskfri, högkvalitativ och rättvis. I Finland har transplantationer gjorts i 50 år och verksamheten är lagstadgad. Vår nuvarande vävnadslag är från 2001 och kvalitets- och säkerhetsnormerna i EU:s organdirektiv togs in i den 2013. Organ får tas enbart för att behandla en sjukdom eller en kroppsskada hos en annan människa. Lagen föreskriver om vem som kan vara givare, om samtycke till organdonation, om uppgifter för transplantationscentrumet och givarsjukhuset och om registerskyldighet för transplantationscentrumet. Det finns också bestämmelser om lokaler och om personal som deltar i verksamheten. All kommersiell verksamhet kring organtransplantationer är förbjuden. Transplantationsverksamheten övervakas av tillsynsmyndigheterna.

Verksamheten är mycket noggrant reglerad i lag och genom anvisningar. All transplantationsverksamhet ska vara transparent, riskfri och högkvalitativ. Verksamheten är reglerad i vävnadslagen (lagen om användning av mänskliga organ, vävnader och celler för medicinska ändamål) (1). Lagen innefattar de kvalitets- och säkerhetsnormer med avseende på organ som ingår EU:s organdirektiv (2). Enligt lagen får organ tas enbart för att behandla en sjukdom eller en kroppsskada hos en människa. Helsingfors universitetscentralsjukhus (HUCS) är det transplantationscentrum, dit alla organtransplantationer i Finland koncentreras enligt statsrådets förordning om ordnande och centralisering av den högspecialiserade sjukvården (3, 4). Transplantationscentrumet ska godkänna

givaren, ta organ och svara för förpackning och transport av dem, välja mottagare samt utföra transplantationen och följa upp transplantationspatienterna.

Hjärndöd organdonator

Finland var det första landet i Europa som erkände hjärndöden och det skedde redan 1971 enligt ett cirkulär från den dåvarande Medicinalstyrelsen (5). Detta möjliggjorde en snabb utveckling av transplantationerna i vårt land. Största delen av organen för transplantation fås från hjärndöda personer, vanligen från personer som har dött i hjärnblödning. I en förordning från Social- och hälsoministeriet från 2004 föreskrivs det närmare om hur döden ska fastställas (6). En människa anses vara död när alla hjärnfunktioner oåterkalleligt har upphört. Ett kriterium är också att orsaken till eller den patofysiologiska mekanismen bakom den upphörda hjärnfunktionen är känd.

Förmodat samtycke (presumed consent)

Det råder ständig brist på transplanterat och därför övergick Finland från medvetet samtycke till förmodat samtycke sommaren 2010. En avlidna människas organ får tas om man inte känner till eller det inte finns anledning att anta, att den avlidna skulle ha motsatt sig ingreppet (1). Om en hjärndöd

SKRIBENTEN

Helena Isoniemi är docent i kirurgi och överläkare vid HUCS, Kliniken för transplantations- och leverkirurgi samt hedersprofessor i kirurgi. Hon är medlem i SHM:s grupp, som utarbetar transplantationsverksamhetens riksomfattande verksamhetsplan för åren 2015-18, medlem i Scandiatransplants styrelse samt internationella kommittéer.

under sin livstid har förbjudit att organ tas, får ingreppet inte göras.

Organdonationskortet är fortfarande viktigt. Om det är ifyllt bör den avlidnas önskan respekteras. När det inte finns ett organdonationskort ska det, i den mån det är möjligt, utredas vilken inställning den avlidne själv hade till organdonation under sin livstid. De anhöriga ska tillfrågas om den avlidna under sin livstid har motsatt sig organdonation. Om en negativ inställning inte kommer fram antas det att den hjärndöde skulle ha samtyckt till donation och man kan ta organen. Hälso- och sjukvårdspersonalen är skyldig att upplysa anhöriga till en hjärndöd om att organ tas och vad det innebär.

Det vore bra att diskutera vår inställning till organdonation med våra närstående, om inställningen inte finns antecknad någonstans. Då kan de anhöriga förmedla den avlidnes önskan och personalen handlar enligt den. Förhoppningsvis kan vi i fortsättningen anteckna vår inställning till organdonation i det riksomfattande arkivet Kanta. Då finns den tillgänglig på alla hälso- och sjukvårdsenheter.

När man övergick till förmodat samtycke 2010 togs de anhörigas rätt att förbjuda organdonation bort ur lagen. En persons självbestämmanderätt övergår inte på någon annan. Ett undantag är en vuxen person som saknar förmåga att samtycka; i sådana fall behövs samtycke av en nära anhörig eller någon annan närstående. Detsamma gäller små barn, det vill säga de anhörigas inställning avgör en eventuell organdonation. Det bör vidare beaktas att den som inte har uppnått myndighetsåldern får besluta om organdonation om han eller hon på grund av sin utvecklingsnivå kan ge sitt samtycke till donationen.

Att fastställa döden och läkares behörighet att fastställa hjärndöd

En människa är död när samtliga hjärnfunktioner oåterkalleligt har upphört. Döden kan fastställas av en legitimerad läkare (6, 7). En förutsättning för att fastställa hjärndöd är att den legitimerade läkare som undersöker hjärnans reaktioner har adekvat utbildning för att göra neurologiska undersökningar, och att den som undersöker funktionen i de hjärnstrukturer som reglerar andningen har adekvat utbildning i anestesi. I praktiken är det oftast en anestesi- eller intensivvårdsläkare som fastställer avsaknad av spontan

andning och en neurolog eller neurokirurg som fastställer avsaknad av hjärnreaktioner, men lagen hindrar inte att samma läkare gör alla tester, om han eller hon har adekvat utbildning för dem. Läkaren behöver inte vara färdig specialist. Den läkare som konstaterar döden får inte delta i transplantationsverksamheten. Respiratorbehandling och andra behandlingar som stöder organfunktionerna fortgår efter konstaterad död tills organen har tagits.

Förbud att eftersträva ekonomisk vinning

Osjälviskhet är en viktig faktor vid organdonation. För att säkerställa organens kvalitet och riskfrihet bör transplantationsprogrammen grunda sig på principen om frivillighet och donation utan ersättning. Om donationen görs för att få ekonomisk vinning kan processens kvalitet äventyras. I Världshälsoorganisationens principiella anvisningar om organtransplantation förbjuds handel med människokroppar eller delar av dem.

Lagen förbjuder alla kommersiella aspekter på organtransplantation (1). Inget arvode får utlovas eller ges givaren eller hans eller hennes rättsinnehavare för att ta och använda organ. All donationsverksamhet ska vara frivillig och speciellt när det gäller levande givare får ingen form av tvång eller mutor förekomma. Reklam är också förbjuden om avsikten med den är ekonomisk vinning. Verksamhetsenheter inom hälso- och sjukvården får inte heller eftersträva ekonomisk vinning med verksamheten. I lagen finns straffpåföljder för brott mot dessa bestämmelser.

Öppenhet i verksamheten

Verksamheten ska vara öppen till alla delar. Transplantationscentrumet är skyldigt att föra register över alla givare och transplantatmottagare. Det har gjorts ca 8 000 organtransplantationer i Finland under 50 år och varje mottagare och givare kan spåras i det organtransplantationsregister som HUCS för. Scandiatransplant är ett organdonatorregister som drivs av de nordiska transplantationscentren. Där registreras varje organdonator liksom också alla de som väntar på och de som har genomgått transplantation. Organdonationer görs mellan de nordiska centren enligt överenskomna regler som finns till påseende på webbplatsen

www.scandiatransplant.org (8). Där visas också antalet donatorer och antalet utförda transplantationer i varje land och på varje centrum kvartalsvis.

Organ utväxlas bara mellan de officiella organdonationsorganisationerna. Enligt patientrörlighetsdirektivet gäller patienternas rätt att söka vård i ett annat land inte transplantation. Transplantationer har uteslutits i direktivet, särskilt för att man ska kunna garantera insyn i verksamheten i Europa och för att förhindra kriminell verksamhet.

Övervakning av organdonations- och transplantationsverksamheten

Lagen stadgar om övervakning av verksamheten enligt EU-direktiven (1, 2). Fimea övervakar och kontrollerar att kraven på organens kvalitet, riskfrihet och spårbarhet uppfylls (9, 10). Transplantationscentrumet är skyldigt att anmäla allvarliga biverkningar och risksituationer i samband med organdonation till Fimea. Fimea för en aktuell lista över givarsjukhusen och transplantationscentren. Det publicerar årligen en översikt utgående från verksamhetsberättelsen från transplantationscentrumet.

Den allmänna styrningen och övervakningen av hela verksamheten hör till Tillstånds- och tillsynsverket för social- och hälsovården (Valvira) och regionförvaltningsverken. Styrningen och övervakningen av givarsjukhusen hör i första hand till regionförvaltningsverken i respektive områden. Valvira styr och utövar tillsyn över den specialiserade sjukvården. Till Valviras uppgifter hör också bland annat att ge tillstånd till att ta organ för transplantation från en levande givare.

Rättsmedicinska synpunkter

Organ får inte tas om det är till nackdel för utredningen av dödsorsaken. Lagen om utredande av dödsorsak föreskriver när det ska göras en medicinsk respektive en rättsmedicinsk obduktion på en avliden för att utreda dödsorsaken (11). Vid den medicinska utredningen är läkaren ansvarig myndighet och vid den rättsmedicinska polisen.

Organ får inte tas om polisen motsätter sig det och om ingreppet väsentligt försvårar den rättsmedicinska utredningen av dödsorsaken.

Eftersom fastställande av hjärndöd förutsätter att orsaken eller den patofysiologiska

mekanismen till att hjärnfunktionen upphört är klarlagd, kan dödsattest vanligen skrivas ut för avlidna som faller under medicinsk utredning av dödsorsaken. Attesten skrivs av den behandlande läkaren.

Vid fall som hör till rättsmedicinsk utredning av dödsorsaken krävs det tillstånd av den ansvariga polismyndigheten till att ta organ. Polisen ska således kontaktas innan ingreppet görs. Vanligen finns det inga hinder för att ta friska oskadade organ.

Utbildning

Sjukvårdspersonal som direkt deltar i att ta, testa, beskriva, tillvarata, förvara, transportera och transplantera organ ska ha tillräcklig kompetens och sakkunskap för uppgifterna. Därför måste givarsjukhuset och transplantationscentrumet regelbundet ordna lämplig utbildning för sin personal.

Levande givare

Lagen utgår från att transplantationer i första hand görs på döda givare. Organ får tas från levande givare endast om det inte finns någon annan lika effektiv behandling, till exempel om det inte finns tillräckligt stor tillgång till organ från döda givare. Donation från levande ska alltid grunda sig på frivillighet och ingen form av påtryckning får förekomma. I Finland kan en vuxen person donera organ bara för att behandla en sjukdom eller en kroppsskada hos en nära anhörig eller någon annan närstående. En eventuell levande givare måste kunna fatta ett självständigt beslut utgående från all tillgänglig information om fallet. Givaren ska informeras om vad det betyder och vilka risker det för med sig för honom eller henne själv och för mottagaren att ett organ tas, om nödvändiga undersökningar och om registrering av uppgifter om givaren. Givaren ska ge skriftligt, informerat samtycke till att organet tas. Samtycket kan ges först när personen har fått dessa upplysningar. Givaren kan återta sitt samtycke när som helst utan att ange orsak. Organdonation är tillståndspliktig verksamhet och tillstånd ges av Valvira. Donationen ska vara riskfri och givarens hälsa får inte äventyras. Givarens hälsotillstånd ska följas upp regelbundet efter donationen.

Det har gjorts få njurtransplantationer från levande givare i Finland, inte mer än några procent av alla njurtransplantationer.

Eftersom antalet patienter som väntar på njurtransplantation växer och väntetiden har blivit längre är målet att öka antalet transplantationer från levande givare.

Framtidsutsikter

Patienter dör varje år medan de väntar på ett lämpligt transplantat, och därför måste man också hos oss försöka finna sätt att ytterligare utveckla verksamheten inom lagens ram.

För att utveckla transplantationsverksamheten tillsatte Social- och hälsoministeriet våren 2013 en expertgrupp med uppgift att göra upp en nationell handlingsplan för organdonation och transplantation. Handlingsplanen för åren 2015–2018 kommer att bli färdig 2014. Planen baserar sig på EU:s rekommendation att varje medlemsstat ska upprätta en sådan plan utifrån sina specifika behov. Huvudmålet med handlingsplanen är att alla patienter som utgående från sin sjukdom och enligt medicinsk bedömning har nytta av organtransplantation får ett transplanterat organ vid rätt tidpunkt och på jämlika grunder. Handlingsplanen fäster särskild uppmärksamhet vid åtgärder för att identifiera alla potentiella organgivare och för att öka antalet levande givare.

I vissa länder har den otillräckliga tillgången till transplantat gjort att man börjat med organdonation också från avlidna med upphörd blodcirkulation (donation after cardiac death (DCD) eller non-heart beating donor). Organdonation efter att hjärtat stannat var innan hjärndöden godkändes det enda sättet att utnyttja organ från en avliden för transplantation. Det är fortfarande möjligt, men transplantationsresultaten är i någon mån sämre än om organen har tagits medan hjärtat ännu slår. Tills vidare finns det inga planer på att gå in för sådan verksamhet i Finland. Det finns ingenting principiellt i vår lagstiftning som hindrar det.

I Finland tillåter lagen inte att en levande okänd person donerar organ. I de övriga nordiska länderna är sådan anonym donation möjlig, liksom också s.k. paired exchange mellan två par. Om till exempel makarna i två par inte kan donera till sin egen make på grund av inkompatibla blodgrupper, men givarna i båda paren lämpar sig för mottagaren i det andra paret, kan transplantationerna göras. Det har för närvarande inte ansetts aktuellt med en lagändring som möjliggör sådan donation. Det finns dock behov av att myndigheterna noggrannare definierar vem som kan vara en i lagens mening "annan närstående" som kan donera sin ena njure. Transplantation från levande givare har de senaste åren utvecklats så mycket att man kan få goda resultat också om det inte finns ett genetiskt band mellan givaren och mottagaren. Därför bör man också hos oss på nytt utvärdera donation från levande.

helen.isoniemi@hus.fi

Inga bindningar

Referenser

1. Lag om användning av mänskliga organ, vävnader och celler för medicinska ändamål (101/2001, vävnadslagen).
2. Europaparlamentets och rådets direktiv 2010/53/EU av den 7 juli 2010 om kvalitets- och säkerhetsnormer för mänskliga organ avsedda för transplantation.
3. Förordning om ordnande och centralisering av den hög-specialiserade sjukvården (336/2011).
4. Hälso- och sjukvårdslag (1326/2010).
5. Medicinalstyrelsens cirkulär 1508/1971.
6. Social- och hälsoministeriets förordning om dödsriterierna (27/2004).
7. Förordning om yrkesutbildade personer inom hälso- och sjukvården (564/1994).
8. www.scandiatransplant.org
9. Social- och hälsovårdsministeriets förordning om ändring av social- och hälsovårdsministeriets förordning om användning av mänskliga organ, vävnader och celler för medicinska ändamål (278/2014).
10. Fimeas föreskrift Kvalitets- och säkerhetskrav för organdonations- och transplantationsverksamhet (2/2014).
11. Lag om utredande av dödsorsak (459/1973) och förordning om utredande av dödsorsak (948/1973).

Summary

Legislation of today related to organ donations

During the past 50 years, organ transplantation has become established practice in Finland. Our legislation has ensured a transparent transplant program of high quality, with safe and equitable transplantations. Finland was the first country in Europe officially to accept brain death in 1971. Directive (2010/53/EU) on standards of quality and safety of organs is implemented in Finnish law. In 2010, our law was changed from informed to presumed consent. Living donation is accepted only between relatives. The legislation defines the tasks of the transplantation centre and donor hospital, and the obligation to have a transplant registry and to ensure the competence of health-care personnel.

Levertransplantationspionjären Krister Höckerstedt:

”Vi började med grisar och de åtta första dog”

Levern var länge det organ, som kirurger gjorde allt för att inte snudda vid. Också en lätt beröring kan orsaka livsfarlig blödning. Tanken på levertransplantationer uppfattades därför som en ren utopi. Men år 1982 gjorde professor emeritus Krister Höckerstedt, då docent, Nordens första levertransplantation på ”Kirran” i Helsingfors och i fjol kunde sjukhuset fira att tusen patienter fått en ny lever.

– Visst har det varit otroligt att vara med om en utveckling, där alternativet för patienten är en säker död.

Nöjd?

– Det är man aldrig!

Kallar man honom pionjär och hjärna bakom den legendariska verksamheten i Finland påpekar han snabbt att han inte arbetat ensam. Och, tillägger han, man står alltid på föregångarnas axlar.

– Ingen börjar någonsin från noll.

Men ett är säkert: Om han den 1 april 1970, när han blev färdig medicine licentiat, hade kunnat öppna en lucka mot framtiden och sett sin yrkeskarriär framför sig, så hade han inte trott sina ögon.

Vid det laget hade han inte ens bestämt vilken typ av läkare han ville bli.

Hur som helst blev det obligatorisk hälsocentralspraktik, först i Kesälahti, sedan i Lieksa.

– Det var nyttigt att se hur hälsovården fungerade i östra Finland. Där kom patienterna till mottagning först när de verkligen hade orsak.

Kontrasten mot Andra linjen i Berg-häll, där han också hade jobbat, var slående.

– Där var 70 procent helt onödiga läkarbesök, uppskattar han.

Nästa arbetsplats blev Kirurgiska sjukhuset i Helsingfors.

– Hit kom jag för att lära mig sköta akutfall. Vad jag än börjar med senare, så är det bra att veta vad man gör med en livlös person, tänkte jag.

Han råkade bli Kirrans yngsta kirurg samma dag som **Theodor Scheinin** flyttade in som professor.

– Scheinin var en mycket skicklig hjärt- och blodkärlskirurg, som på



Krister Höckerstedt säger att han har gjort många krävande operationer, åtminstone bildligt med en uppslagen bok bredvid sig. – Det gäller alltid att göra sitt yttersta, för vi gör alla fel. Foto: Karl Vilhjálmsen.

Kirurgen gick över till bukens kirurgi. Honom har jag att tacka för att jag på allvar började fundera på att ägna mig åt kirurgi.

På Kirurgiska kliniken fick jourhavande läkare ta ställning till väldigt olika fall. Höckerstedt var tidigt med om allt från krävande mag- och tarmoperationer till lungoperationer.

Länge övervägde han att inte alls börja forska.

– Jag tyckte att forskare sysslade med en massa små, ovidkommande saker.

Men professor Scheinin ville att alla

skulle göra en avhandling, så småningom bestämde också Höckerstedt sig för en doktorsavhandling, som handlade om vad som händer i levern när man stänger av leverartären – på hundar.

– Jag valde det enklaste ämnet jag kunde hitta och i början gick det trögt, men jag tänkte att ska jag bli kirurg så kan det vara bra med forskning ”för att hålla hjärnkontoret i gång”.

Därför blev han också kvar på Helsingfors universitetscentralsjukhus där han samtidigt kunde forska.

– Senare insåg jag att det nästan är omöjligt att läsa och utvärdera andras forskningsresultat om man inte forskar själv.

Frågan om hur viktigt handlaget är för en kirurg avfärdar Höckerstedt däremot med att skämta om att man ju ska ha "en stadig hand". Det hade han efter att i fem år ha skjutit till måls med lättpistol. Och mormor var handarbetslärarinna, tillägger han, skälmst.

Med inte är det handlaget som avgör hur bra en kirurg blir – det kan man alltid öva upp.

– Det viktiga är vad man har mellan öronen!

Koll och dubbelkoll

Han har trivts med sitt yrkesval och de utmaningar det medfört.

Ibland har ansvaret känts tungt, för hur många specialister det än är som undersöker en patient, så är det ändå kirurgen som bär allt ansvar när det är dags för operation. Går något snett så sitter kirurgen "på fel sida om skranket" i domstol.

– Och vi gör alla fel, konstaterar han, så det gäller att alltid göra sitt yttersta. Det har engelsmännen ett fint uttryck för: "To the best of one's knowledge".

Man måste alltså gå försiktigt fram och inte ta itu med stora och svåra operationer innan man är mogen för det. Höckerstedt betonar vikten av att utbilda sig ordentligt, lyssna på erfarna kolleger och hela tiden läsa på.

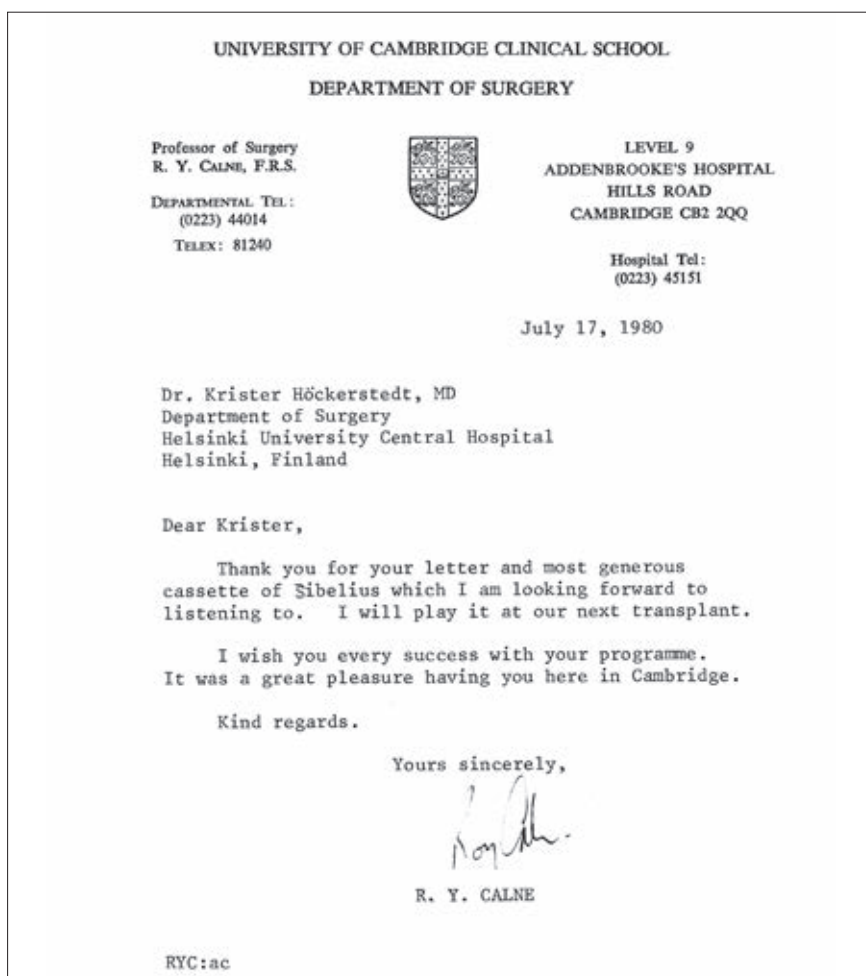
– Många år hade jag, åtminstone bildligt, en bok bredvid mig under mera krävande operationer, så att allt säkert skulle bli rätt. Jag kollade och dubbelkollade och försäkrade mig om att jag inte hade förbisett någonting.

Det är särskilt viktigt under operationer som tangerar levern.

– Alla kirurger vet att om man opererar magsår, mag- eller tjocktarmscancer och av misstag rör levern, då får man en blödning som är ren horror, säger han.

Levern var alltså länge – också för honom – det stora, okända organet. Ett och ett halvt kilo stort, blodfyllt och oerhört ömtåligt.

Men via sin doktorsavhandling kom han in på experimentell kirurgi, det vill säga operationer på djur som görs enligt samma principer som gäller för människor. Levertransplantationer på grisar hade gjorts redan på 1960-talet.



Det viktigaste brevet i Höckerstedts liv.

Höckerstedt var även med om att arrangera en europeisk kongress i experimentell kirurgi i Helsingfors år 1978, och fungerade som dess generalsekreterare, vilket blev startskottet för hans engagemang i europeiska levertransplantationsfrågor, som fortfarande är starkt, trots att han pensionerades år 2010.

Det viktigaste brevet

År 1979, när han hade doktorerat, var det dags att se sig om i världen och lära sig mer om levern.

– Då fanns det tre sjukhus i Europa där levertransplantationer gjordes på människor. Den första hade gjorts i Cambridge i England år 1968 och drygt tio år senare var Cambridge fortfarande nummer ett. Dit ville jag åka. Frågan var hur det skulle lyckas, för vid det laget vallfärdade kirurger i så stora skaror dit, att alla inte ens rymdes in i operationssalen, där professor **Roy Calne** i snitt utförde endast en levertransplantation i månaden.

Slumpen ingrep.

Calne hade hållit det prestigefyllda Faltinföredraget* för kirurger i Helsingfors år 1977. Det hade Höckerstedt visserligen inte "haft tid" att gå på, konstaterar han med ett skratt.

Men Calne ville spela squash före midnatten och en kollega, som visste att också Höckerstedt brukade spela squash, ringde och frågade om inte han kunde ställa upp som partner.

– Inte har jag tid att spela squash med honom, svarade jag.

En stund senare fick han ett nytt samtal. Man hade inte hittat någon annan.

– Okej då, sa jag och ställde motvilligt upp. Calne slog mig så att det bara visslade!

Följande år stötte Höckerstedt ihop med samma professor på en kongress i Barcelona. Då stod Calne omklädd för tennis när han fick syn på Höckerstedt på hotellet. Den brittiska professorn undrade om Höckerstedt hade rack-etarna med.

– Of course, svarade jag, och den gången vann jag.

När Höckerstedt alltså bestämt att han ville åka till Cambridge för att lära sig hur man gjorde levertransplantationer där och undrade hur han som var ung och oerfaren skulle få tillträde, så beslöt han skriva ett brev, där han helt enkelt presenterade sig som killen från Finland, som Calne hade spelat squash i Helsingfors och tennis i Barcelona med.

– Jag fick ett svar, det viktigaste brev jag någonsin fått. Calne skrev: "Many thanks for your letter. Of course I remember our squash.

Matchen Calne vunnit.

Och så fortsatte han: I will be very pleased for you to come..."

Därmed fick Höckerstedt chansen att vistas i Cambridge två månader våren 1980. Kirran betalade till och med en del av lönen under studieresan.

– Jag vill inte säga att det bara var tur. Ibland ligger något helt enkelt i luften.



Finlands andra levertransplantation år 1984 lyckades nästan över förväntan. Patienten Leena, som då var 23 år, lever fortsättningsvis ett normalt liv, numera i Nordnorge. Inför utskrivningen togs en bild på patienten och operationsteamets läkare: I första raden (fr.v.) kirurg, docent Krister Höckerstedt, och kirurg, professor Theodor Scheinin. I rad två kirurg, MKD Charles Korsbäck, kirurg, docent Juhani Ahonen och anestesiläkare, docent Barbro Scheinin. I rad tre anestesiläkare, docent Aarne Kauste och kirurg avdelningsläkare Björn Eklund. I rad fyra infektionsläkare, MKD Irmeli Lautenschlager, immunolog, docent Saija Koskimies. Bakersta raden kirurg MKD Kaija Salmela och anestesiläkare, MKD Riitta Orko.

Då gäller det att gripa chansen så snart det öppnar sig en möjlighet.

Calne visade sig vara en utmärkt lärare och mentor. Han hade blivit professor i klinisk kirurgi vid uppseendeväckande unga år, 35 år gammal, och han var sedan med om att utveckla två avstöttningsmediciner, azathioprin och cyclosporin, som fortfarande används.

År 1980 opererade han djur tre timmar varje onsdag förmiddag för att finslipa kunnandet. Med Höckerstedt som assistent. Det blev långa arbetsdagar, men vid 16-tiden varje eftermiddag brukade han ta paus för en timme squash eller tennis i sjukhusets faciliteter. Det blev alltså fler gemensamma matcher.

Grisar i Kirrans källare

Så sent som 1978 hade Calne övervägt att sluta utföra levertransplantationer på människa. Då hade han gjort ett sextotal. Ett år efter operation levde bara drygt 10 procent av patienterna.

Höckerstedt hann uppleva två levertransplantationer på människa och långt fler på gris i Cambridge. Övrig tid använde han för att intervjua i stort sett alla i det stora operationsteamet och skrev ner allt han lärde sig.

Väl hemkommen fick han hösten 1980 tillstånd av Theodor Scheinin att göra levertransplantationer på grisar i Kirrans källare. Där fanns en operationssal som egentligen var avsedd för berusade patienter som inte kunde sändas hem, men i praktiken utnyttjades den aldrig.

– Varje måndag gjorde vi en levertransplantation på gris, och min tanke var att alla skulle utföras av läkare och sköterskor som förhoppningsvis småningom skulle delta i samma operation på människa.

Man följde Calnes manual. Dessutom hade Höckerstedt nu även besökt andra sjukhus i Europa och USA, där levertransplantationer på människa utfördes.

– Ändå dog våra åtta första grisar på operationsbordet. De blödde ihjäl, konstaterar han.

Först efter närmare 70 operationer på gris förbättrades resultaten. Med tiden förkortades operationstiderna också från över 6 timmar till cirka 3.

Grisarna är förresten märkliga, säger Höckerstedt. De stiger upp och går redan en halv timme efter en levertransplantation! Hundar som vaknar efter operation är omtöcknade i minst tio timmar.

Medicinalstyrelsens långa tystnad

När Höckerstedt team till slut var berett att transplantera lever på människa anhöll sjukhuset om tillstånd av Medicinalstyrelsen.

– Ansökan lämnades obehandlad i ett och ett halvt år. Det visar vad man ansåg om transplantationerna där.

Lyckligtvis hade teamet en vapen- dragare i professor **Mikko Salaspuro**, den bästa leverläkaren på den tiden i Finland, säger Höckerstedt. Han framhöll att det finns patienter med en viss typ av levercirros, en medfödd gallvägs-sjukdom som drabbar leverns gallvägar så att de förtvinar. Sjukdomen bryter ut i 30–40-årsåldern, främst hos kvinnor och utan transplantation dör de.

– Det fanns en handfull sådana patienter i Finland. Att Salaspuro ingick i vårt team och framförde viktiga argument hjälpte oss att övertyga beslutsfattarna att levertransplantationer behövdes.

På den tiden fanns det många inremedicinare i världen som inte ville höra talas om transplantationer. Det blev lite av en revirstrid med kirurgerna.

Medicinalstyrelsen gav grönt ljus för levertransplantationer hösten 1982 och den första levertransplantationen, inte bara i Finland utan i hela Norden, gjordes av ett team lett av Krister Höckerstedt och Theodor Scheinin på Kirran i december 1982.

– Jag har för mig att det var en lördag. Patienten levde bara 80 dagar. Den huvudsakliga orsaken var att den donerade levern inte var riktigt tillräckligt bra. Jag hade gjort en felbedömning om dess skick.

Höckerstedt skulle kunna berätta mycket om den allra första tiden, om nattliga samtal från sjukhus där någon plötsligt stod inför en hjärndöd patient. Om snabbtryckningar med Kirrans team med taxi eller flyg till orter, där organ skulle opereras ut. Om kinkiga avgöranden, svettig kamp mot tiden eftersom en uttagen lever inte på långt när klarar lika lång förvaring som till exempel en njure – njurtransplantationer var redan rutin vid det laget.

– De första 92 lever på vi transplanterade åkte jag med teamet och tog ut. Dessutom ledde jag transplantationerna på de väntande leverpatienterna. Vi följde mycket noga den arbetsgång som Calne hade beskrivit i en bok. Dessutom hade jag skrivit ner 32 egna kommentarer och en del finesser som Calne hade avslöjat för mig.

Man utvecklar egen praxis, men måste börja från det som finns, konstaterar han. Professor Scheinin skötte administration gentemot beslutsfattarna och deltog också i de första levertransplantationerna.

Andra patienten lever

Det var lite av ett bakslag att den första levertransplanterade patienten på Kirran bara levde 80 dagar. Därför dröjde det två år innan nästa levertransplantation gjordes.

– Men den personen lever fortfarande, säger Krister Höckerstedt.

Patienten var en 23-årig kvinna. Åren före operationen hade hon sju gånger legat på intensivvårdsavdelningar på grund av svår blödning, som berott på en funktionsstörning i leverns produktion av koaguleringsfaktorer.

– Hon var född i Lappland, hade varit sjuk sedan 12-årsåldern, och fick nu ett helt nytt liv. Det blev aldrig ens några komplikationer.

Höckerstedt tar fram en bild på en glad kvinna som står med tre hundar på en strand vid Ishavet i Nordnorge, där hon bor nu. Av den skygghet, ja nästan misstänksamhet, som hon visat mot det stora läkarteam som räddade hennes liv för trettio år, sedan syns inte ett spår.

– ”Siitä tuli soiva peli”, det råder det ingen tvekan om, säger Höckerstedt, som gärna tar till målande uttryck på olika språk.

Han använder inga stora ord när han berättar om dödsdömda patienter som fått en ny chans, men han får en uppsyn som skvallrar om värme, nästan som om han talade om närstående.

– I fjol kunde vi fira att vi gjort tusen levertransplantationer, förklarar han.

De senaste tio åren har 90 procent av patienterna varit vid liv ett år efter transplantationen och 80 procent har levt i minst fem år och över 50 procent i 20 år.

Samtidigt påpekar han att överlevnad inte är nog. Man gör ingen transplantation ”för att det är möjligt”.

– Målet är att patienterna ska få ett nytt liv och kunna gå i skola, jobba, sköta ett hem eller liknande.

Det har man lyckats med. Även om patienterna före ingreppen är i så dåligt skick att de är en börda både för sig själva och för omgivningen, så visar undersökningar att de småningom når upp till samma livskvalitet som resten av befolkningen.

– När ett år har gått och det värsta är över vad gäller avstötning, infektioner och komplikationer, då brukar jag säga till dem att nu är det dags att lyfta blicken över horisonten!

Ingen ny revolution i sikte

Krister Höckerstedt är rätt säker på att nya tekniker inte inom överskådlig framtid ersätter levertransplantationer. Man har till exempel försökt transplantatera leverceller i över 40 år, men vid varje delning förlorar de någon funktion, så till slut fungerar de inte som leverceller. Han tror inte heller att de nu så heta stamcellerna blir lösningen på svårt leversjuka människors problem.

– Levern har flera hundra funktioner. Att få dem alla att utvecklas i rätt riktning är ren hasard. När man odlar celler förstörs de flesta av sig själva eller utvecklar cancer eller missbildningar. Stamcells-forskningen är enormt viktig, men vart den leder är svårt att säga.

Å andra sidan konstaterar han att små steg är en viktig trend i dagens medicin.

Satte punkt

Själv anser Höckerstedt att han gjort sitt.

Han fortsätter visserligen som styrelseordförande i Scandiatransplant, som är en administrativ organisation för utbyte av organ i Norden. Det är en verksamhet som han aktivt varit med om att bygga upp. Nu går i snitt 15 procent av de organ som finns att tillgå till ett annat transplantationscentrum. På det sättet kan man rädda patienter med stor akut risk att dö om det inte finns ett lämpligt organ att tillgå inom det egna landets gränser. I början gällde utbytet endast njurar, nu omfattar det alla organ.

De nordiska kollegerna håller också i övrigt nära kontakt. För leverns del började det med Nordic Liver Transplant Club i Stockholm 1985, på Höckerstedts initiativ. Nordiska transplantationskongresser och gemensamma forskningsprojekt är ständigt aktuella.

Men själv har jag inte gjort några operationer efter pensioneringen 2010, jag går inte ens upp på kliniken. De som tagit över är erfarna, de har alla varit utomlands för att lära sig mer. Levertransplantationsverksamheten involverar hundratals kolleger och sköterskor från över 15 specialiteter. De närmaste kollegerna i över 25 år har varit **Helena Isoniemi, Heikki Mäkilä** och **Arno Nordin**.

De är även aktiva forskare och har därmed förutsättningar att framgångsrikt arbeta vidare.

– I mitt avskedstal förklarade jag att jag har sett tillräckligt många chefer som hänger kvar, så att ingen vågar ändra på något. Därför, sade jag, blir jag jätkligt besviken om ni inte ändrar på mycket av det som jag gjort på mitt sätt!

Text: Mardy Lindqvist



Ett julkort som gjorde mottagaren glad.

Vem och vad

- Krister Höckerstedt, född i Torneå 1942.
 - Sedan 1982 ansvarig för levertransplantationerna på Kirurgiska sjukhuset
 - År 1998 blev han överläkare vid HUCS klinik för levertransplantation och leverkirurgi.
 - 2002–2010 professor i kirurgi vid Helsingfors universitet.
 - Har medverkat i omkring 400 vetenskapliga publikationer och lett 14 avhandlingar.
 - Familj: Hustru Ulla och två vuxna barn.
 - Vald till Årets Nors 1986. Höll Faltinföreläsningen i Finlands Kirurgiförening år 2006 – 39 år efter Calnes ovan nämnda motsvarande föredrag i Helsingfors.
 - Har även varit President i European Liver Transplant Association (ELTA) och i European Surgical Association (ESA) samt styrelsemedlem i European Association for Study of the Liver (EASL), numera världens största leverkongress.
 - Beslöt som tonåring, då han framgångsrikt ägnade sig åt fotboll och redskaps-gymnastik, att gå in för fysisk träning minst varannan dag. Det löftet har han hållit.
 - Dold talang: Har kunnat gå ner, inte bara för Kirrans utan också för Domkyrkans trappor – på händer!
- ”Men det är ganska länge sen.”

Tom Böhling, ny innehavare av den svenskspråkiga professuren i patologi

Tom Böhling föddes i Helsingfors 1958. Han avlade studentexamen vid Svenska normallyceum 1977 och blev medicine licentiat från Helsingfors universitet 1984. Han blev specialist i patologi 1992, disputerade för medicine doktorsgraden 1998 och blev docent i patologi vid Helsingfors universitet 1999. Dessutom har Tom Böhling studerat ekonomi och ledarskap på programmet Aalto Executive MBA (EMBA) vid Aalto EE (Aalto University Executive Education Oy).

Tom Böhling var assistent och klinisk lärare 1983–1995 samt 1997–1998 på Institutionen för patologi vid Helsingfors universitet. Han jobbade som gästforskare vid Rizzoli-institutet i Bologna, Italien 1995–1996. Perioden 1999–2012 innehade Tom Böhling olika positioner vid Helsingfors och Nylands sjukvårdsdistrikts laboratorium HUSLAB, dels som avdelningsöverläkare och enhetschef, dels som administrativ överläkare. Från och med 2012 har Tom Böhling innehaft den svenskspråkiga professuren i patologi och samtidigt varit prefekt för klinisk-teoretiska institutionen (Haartman-institutet).

I sitt forskningsarbete är Tom Böhling inriktad på tumörbiologi, särskilt tumörers differentiering, genetik och kliniska korrelationer. Avhandlingsarbetet behandlade hemangioblastom, en hjärntumör som förekommer speciellt hos patienter med den nedärvda sjukdomen von Hippel-Lindaus sjukdom. Senare fokuserades intresset på skelett- och

mjukdelstumörer och på senare år även på en ovanlig virusinducerad hudtumör, Merkel cell karcinom. Han har publicerat cirka 150 originalpublikationer samt ett antal översiktsartiklar och bokkapitel. Dessutom har han varit sakkunnig och medförfattare till tre av WHO:s tumörklassifikationsböcker. Tom Böhling har handlett fyra doktorsavhandlingar och han handleder för närvarande fem doktorandstuderande.

Vid sidan av sitt kliniska arbete och sin forskning har Tom Böhling deltagit aktivt i olika vetenskapliga föreningar. Han var styrelsemedlem i Finska Läkaresällskapet 2007–2011 och ordförande 2012–2013. Han har också innehaft styrelseuppdrag i bl.a. Medicinska understödsföreningen Liv och Hälsa samt Pro Medico. Internationellt samarbete har Tom Böhling idkat bl.a. som styrelsemedlem och vice ordförande i Skandinaviska sarkomgruppen. Han har varit sakkunnig och referenspatolog i ett flertal internationella vårdprotokoll gällande bentumörer.

Fritiden fylls av olika slags kulturevenemang; konserter, teater och gallerier. Speciellt intresserad är han av barockmusik och finländsk samtidskonst. På somrarna sköter han om sina cirka 300 rhododendron och azaleor på Vessö i Borgå.

Docenten, medicine doktor Tom Böhling utnämndes till den svenskspråkiga professuren i patologi från och med den 1 oktober 2013.



Oskari Heikinheimo, ny innehavare av den svenskspråkiga professuren i gynekologi

Oskari Heikinheimo föddes på Kvinnokliniken den 11 januari 1963, men levde sina första år i Jyväskylä och avlade studentexamen vid Jyväskylä Lyseon Lukio år 1982. Han blev medicine licentiat och doktor 1989 från Helsingfors universitet. Doktorsavhandlingen behandlade farmakokinetiken hos antiprogesterin RU486 (mifepriston). År 1996 utnämndes han till docent i experimentell endokrinologi vid Helsingfors universitet. Han blev specialist i obstetrik och gynekologi 2000 och utnämndes till docent i obstetrik och gynekologi vid Helsingfors universitet 2007.

Oskari Heikinheimo har arbetat som lärare vid medicinska fakulteten vid Helsingfors universitet sedan 1980-talet, först som assistent och sedan som biträdande lärare vid Institutet för medicinsk kemi på 1980- och 1990-talen. Mellan 1992 och 1994 jobbade han som en postdoktoral forskare vid Jones Institute på Eastern Virginia Medical School i Norfolk, Virginia, USA. Vidare specialiserade han sig i klinisk obstetrik och gynekologi vid Barnmorskeinstitutets sjukhus och Kvinnokliniken mellan 1992 och 1994. Mellan åren 2002 och 2009 arbetade Oskari Heikinheimo som klinisk lärare och vikarierande professor vid Kvinnokliniken. År 2009 utnämndes han till avdelningsöverläkare och ansvarig överläkare för Barnmorskeinstitutets sjukhus.

I sin forskning har Oskari Heikinheimo utrett steroiders verkningsmekanismer och biologiska effekter. Han har speciellt jobbat inom familjeplanering för att utveckla medicinsk abort och optimera användningen av långvariga preventionsmedel (speciellt spiralprevention). Dessutom har han arbetat med endometrios, gynekologiska effekter av HIV-infektion och könscellernas biologi. Forskningsarbetet i Finland, inom Norden och internationellt har varit livligt. Oskari Heikinheimo har handlett sex doktorander och handleder för tillfället elva läkare med sikte inställt på doktorsavhandling.

Oskari Heikinheimo har varit aktiv i flera nationella och internationella vetenskapliga organisationer: Läkarföreningen Duodecim, Finlands Gynekologförening, Nordiska gynekologföreningen (NFOG) och European Society for Contraception (ESC). Han har också varit aktiv i olika arbetsgrupper för medicinska riktlinjer. Bland annat är han ordförande för arbetsgruppen för god medicinsk praxis vid abort (Käypä Hoito) och han är medlem av arbetsgruppen för endometrios inom European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE). Oskari Heikinheimo är också redaktör för den medicinska tidskriften Duodecim.

Docenten, medicine och kirurgie doktor Oskari Heikinheimo har varit professor (35 %) i obstetrik och gynekologi från och med den 1 januari 2014.



**Clas-Göran af Björkesten**

Institutionen för klinisk medicin
Gastroenterologiska kliniken

Disputation 28.2.2014
Helsingfors universitet

**Bedömning av
behandlingsresponsen
vid Crohns sjukdom****Bakgrund**

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

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

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

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

Patienter och metoder

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

Resultat

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

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

Slutsatser

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



Erik Sebastian Forsblom

Infektionskliniken
Medicinska resultatenheten, HUCS

Disputation 6.9.2014
Helsingfors universitet

Bakteremi med *Staphylococcus aureus* – sjukdomsprogression och prognos

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

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

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

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

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

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



Mikko Keränen

Klinisk-teoretiska institutionen
Transplantationslaboratoriet

Disputation 17.1.2014
Helsingfors universitet

Hypoxia-inducible factor-1 vid hjärtransplantation

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

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

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

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

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

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



Minna Kylmälä

Institutionen för klinisk medicin
Kardiologiska avdelningen

Disputation 26.9.2014
Helsingfors universitet

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

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

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

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

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

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

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

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



Milla Rosengård-Bärlund

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

Disputation 8.2.2014
Helsingfors universitet

Betydelsen av tidig autonom dysfunktion i typ 1-diabetes

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

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

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

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

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

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

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

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



Marianne Saanila

Om förkortningar

Man kan lätt frestas att tro att det bara är vår tid som upplever det gissel som ogenomskinliga förkortningar innebär. Men min första förkortningsordbok är från 1961 och syftar till att som den enda i sitt slag skingra allmänhetens ovisshet om vad t.ex. EEC står för (European Economic Community). När Finland blev medlem i EU 1995 behövdes en ordbok för enbart EU-förkortningar med tillhörande förklaringar. Min senaste förkortningsordbok, *Suuri lyhennesana-kirja* med närmare 9 000 förkortningar är från 2004 och omfattar de mest förekommande förkortningarna i vårt samhälle för tio år sedan. Idag känns det lönlöst att försöka hålla jämna steg med förkortningsentusiasterna, så det gäller att på egen hand hålla sig orienterad i förkortningsdjungeln.



Även om Finland är ett land med två nationalspråk är det sällan man utgår från att en förkortning ska fungera lika bra på både finska och svenska. För att bli etablerad bland allmänheten är det viktigt att förkortningen kan läsas ut, vilket betyder att minst en vokal ska vara strategiskt placerad, som i finskans ELY, *Elinkeino-*, *liikenne- ja ympäristökeskus*. Det är då lätt hänt att man börjar använda den finska kortformen på svenska i stället för NTM för Närings-, trafik- och miljöcentralen. När det gäller förkortningen Fpa, Folkpensionsanstalten, är det lika frestande att tala om Kela för *Kansaneläkelaitos*, eller HUS, *Helsingin ja Uudenmaan sairaanhoitopiiri*, i stället för HNS, Helsingfors och Nylands sjukvårdsdistrikt. Ibland känns det som om man hade gett upp tanken på svenska förkortningar, THL är den enda förkortningen för *Terveystieteiden tutkimuskeskus*, som på svenska heter Institutet för hälsa och välfärd. Det innebär i praktiken att man ska känna till den finska förkortningen för att kunna få närmare information om företaget till exempel på webben. Detsamma gäller den omorganisering av social- och hälsovården som är dagsaktuell, den kallas kort och gott *Sote*-reformen också på svenska, där kortformen utgår från finskans *Sosiaali- ja terveydenhuollon palvelurakenneuudistus*. Som det nu är har vi också *erva*-områden där förkortningen står för finskans *erikoisvastualue*, dvs. specialupptagningsområde.

Det är säkert lättare för den som är verksam inom sjukvården att ta till sig de många ofta rent finska förkortningarna, men för den som kanske bara tidvis är den mottagande parten för olika slag av social- och hälsovård är det förvirrande. Till detta bidrar ytterligare att man som svenskspråkig patient eller klient inom hälso- och sjukvården ofta får svar från olika medicinska provtagningar utan att ha ett hum om vad flertalet svårtydda förkortningar står för; inte heller här utgår man från svenskan. Hur många vet till exempel att PVK står för *perusverenkuva*, dvs. blodstatus, ett slags testpanel med ett flertal komponenter? Men inte heller CRP, C-reaktivt protein, är något självklart även om man som patient kanske vet att provet är ett slags snabbssätk som mäter infektionsvärdet. Och hur ska man

kunna lista sig till att RR är en förkortning av ett personnamn (Riva-Rocci) och anger blodtrycket?

Vid hjärtstopp används ofta AED + HLR, dvs. en automatisk extern defibrillator eller hjärtstartare i kombination med hjärt-lungräddning. Även om det rent medicinskt inte är korrekt att tala om att "starta" utan snarare hejda eller avbryta hjärtmuskeln flimmer, är hjärtstartare ett behändigare ord än defibrillator, ungefär på samma sätt som man talar om radiovågor genom "etern".

I epikrisen, dvs. slutanteckningen eller vårdsammandraget, ingår ofta ett flertal förkortningar som för en patient kan innebära en ytterligare belastning, de främmande orden och beteckningarna kan därför med fördel förklaras. BMI för body mass index, kroppsmasseindex, EKG för elektrokardiogram som registrerar hjärtmuskeln aktivitet och INR som visar blodets koagulationstid eller "mareränvärdet" är redan välkända begrepp för många patienter. Men det betyder inte att till exempel DT (TT på finska) för datortomografi eller MR (MRI på finska) som står för magnetic resonance imaging och innebär magnetisk undersökning med bilddiagnostik är lika välkända. Det kan säkert vara lika kryptiskt som alla förkortningar på IT-området innan man lärde sig vad cd-rom, dvd eller sms stod för. För att inte tala om ord som hub, suv eller triage innan de har hittat in i ordböckerna¹.

För att inte öka den allmänna villrådhetsen gör en läkare klokt i att för sina patienter förklara begrepp och förkortningar som CHD, (Coronary Heart Disease) för kranskärlsjukdom, EBP (Epidural Blood Patch) för epidural blodinjektion, IBS (Irritable Bowel Syndrome) irriterbar tarm, KOL för kroniskt obstruktiv lungsjukdom eller QALY (Quality-Adjusted Life years) kvalitetsjusterade levnadsår.

Avslutningsvis följer ett urval förkortningar som säkert den som har täta kontakter med ungdomar eller t.ex. lyssnar på popgruppen KAJ kan lista ut: AG, BRBS, IRL, LOL och YOLO. Något mer seriöst är kanske AQ, jfr EQ och IQ, eller P2P².

1. Nätnav som ansluter datorer; sport utility vehicle, dvs. stadsjeep; medicinsk förstahandsbedömning.
2. Artificiell intelligens; peer to peer, dvs. icke-hierarkisk, partnerbaserad.

Den folkliga åderlåtningssmannen i vårt land – en kvarleva från en över tusenårig historia

HINDRIK STRANDBERG

Inledning

Bland arkivaliskt material i vårt land har man påträffat några hopvikta, nötta pappersark med en bild av en skisserad människofigur, där man ser linjer från olika punkter på kroppen dragna till små handskrivna textrutor runt omkring. Dessa "kartor" har använts som instruktionsbok vid åderlåtning.

De åderlättningsanvisningar som jag känner till är fem stycken från åren mellan 1831 och 1876, med texter nästan exakt kopierade av varandra. Den från 1876 är ett häfte med numererade åderöppningspunkter.

Vi frågar oss följande: Vilka är de åderöppningspunkter som rekommenderades? Mot vilka olika krämpor eller sjukdomar rekommenderades de enskilda åderöppningspunkterna? Och var på kroppen fanns åderöppningspunkterna?

Det som man med åderlåtning har försökt att bota har oftast inskränkt sig till att bota symtom, d.v.s. olika former av värk, men någon gång även enskilda organ i kroppen, t.ex. mjälten, som det även talas om.

Materialet

Källmaterialet är fem handskrivna åderlättningsanvisningar dels på svenska, dels på finska från åren 1831 (Matts Wiik), 1838 (P.E. Ericsson), 1840 (Johan F.H.), 1850 (Eljas Janson) (Bild 1 och 2) och 1876 (Won Hoorn) (1–4).

Innehållet i de enskilda anvisningarna är identiska med varandra. I ett par fall sägs det att dessa är skrivna av en professor von Hoorn i Piteå i Sverige.

Men även om de enskilda anvisningarna är intressanta, är det deras innehåll som är värt ett ingående studium. För det baserar sig på de dåtida "vetenskapliga" texter som har bevarats sedan antikens dagar genom medeltiden fram till mitten av 1600-talet, då man fortfarande påträffar noggranna åderlättningsanvisningar i den medicinska litteraturen, till och med på svenska.

Medicinska auktorer och texter som har satt sina spår i anvisningarna:

- *Hippokrates, Om människans natur, De Hippokratiska skrifterna, slutet av 400-talet f.Kr.*
- *Paulos' von Aegina, Vom Aderlass, Kap. 40. Des besten Arztes. Sieben Bücher, 600-talet e.Kr.*
- *Avicenna, De Phlebotomia, Cap. LIX. Libri Canonis quinque, 1000-talet e.Kr.*
- *Harpestræng, Kap. 147. Gamle danske urtebøger, stenbøger og kogebøger, 1200-talet e.Kr.*
- *Läkebok 6. Läke- och örteböcker från Sveriges medeltid, s. 182–185, omkr. 1400-talet*
- *Månsson, A., Practica, Eller Een liten doch nyttigh Undervijsning Om Åderlåtandet, 1645 (5–11).*

Dessutom har här utnyttjats i tabellform uppställda åderlättningsanvisningar sedan slutet av 1200-talet skrivna på latin, tyska och grekiska, som i vissa fall är illustrerade:

- *Codex Rhediger, latin, slutet av 1200-talet*
- *Florentiner Gaddianus, latin, slutet av 1200-talet*
- *Vaticanus, latin 2461, 1300-talet*
- *Tractatus utilis et compendiosus, tyska, 1471*
- *Parcinus graecus 636, grekiska, 1600-talet (12)*

SKRIBENTEN

Hindrik Strandberg, fil.dr har varit intendent vid Helsingfors universitetsmuseum Arppeanum. Han har forskat i medicinens historia och folkmedicin.

Som jämförelse har här även använts sedan medeltiden bevarade illustrerade åderlättningsanvisningar, som kallades ådroman. Det är en tecknad, i regel naken mansperson med angivna punkter på lämpliga ställen av kroppen, från vilka det löper linjer till en bokstav eller en siffra, men även till kortare texter i en textruta med åderlättningsinstruktioner.

Illustrerade åderlättningsanvisningar med texter på olika språk, men även utan texter, från slutet av 1200-talet fram till 1600-talet ingår i manuskripten vid en del europeiska universitetsbibliotek, men även vid British Museum (12).

Bakgrund

Utan att ingående beröra åderlätningens över tvåtusenåriga historia (13) kan det konstateras att behandlingsmetoden bygger på den antika humoralpatologiska läran. Där bygger idén om behandlingen på antagandet att sjukdom och ohälsa förorsakades av att det var speciellt det i kroppen fritt svallande blodet som man kallade ont eller mörkt, som borde avtappas bl.a. genom åderlätning för ett tillfrisknande.

Åderlätningen var en av de tre olika blodtappningsmetoder inom den "vetenskapliga

medicinen" som överlevde fram till början av 1900-talet trots att den engelska läkaren William Harvey 1628 upptäckte kretsloppet, som visade att blodet inte svallade som en obestämd massa i människokroppen, utan strömmade runt i ett ständigt kretslopp (13). Åtminstone i teorin drog detta undan mattan för blodavtappningen – eller gjorde upptäckten det?

Åderöppningspunkterna på kroppen

Våra åderlättningsanvisningar från 1800-talet visar att åderöppningspunkterna på kroppen har varit koncentrerade till några olika "större" områden, med en del "mindre", närmare specificerade områden inom dessa. Uppräkningen av punkterna följer samma mönster som redan omtalas i antika medicinska källor. Den med Jesus från Nasaret samtida medicinska skriftställaren Celsus, säger "att man icke kan åderlåta var som helst, utan endast på tinningarna, armarna och vid fotknölna". (14).

Enligt den medeltida indelningen av sjukdomarna, från huvudet mot fötterna (15) har åderöppningspunkterna på kroppen varit följande: På olika ställen av huvudet, i ansiktet och på halsen samt på armarna, speciellt i armvecken, samt på händerna och vid fingrarna. Man har också åderlåtit på benen, på knäna, i knävecken, på vaderna samt på fötterna med tårna och på hälarna. Ytterst sällan omtalas det att man har åderlåtit på själva bålen.

Benämningar

Inledningsvis bör vi se på de benämningar som sedan antiken använts vid åderlätning.

Det grekiska ordet φλεψ, blodåder härleds av φλεω = uppvälla, överflöda (16, 17). Metoden kallades för φλεβοτομew, åderlåta, ett begrepp som senare under medeltiden användes i den latiniserade formen *phlebotomia*, bl.a. av Avicenna (7).

Ett annat grekiskt begrepp har varit αρτηρια, slag- eller pulsåder, i allmänhet blodkärl, åder, (18) som under antiken hade fått sitt namn av att dessa i ett lik ansågs vara öppna och tomma, som om de innehöll luft, därav det grekiska ordet för luftstrupe eller luftkanal (19).

På latin talade man under antiken om *vena* som betyder åder, blodåder eftersom venerna i huvudsak transporterade blod (20, 21). Och



Bild 1. Den tecknade bilden med de dragna strecken från textrutorna till punkterna på de olika delarna av kroppen visar den vägledning "åderbeskrefning" som åderlätaren Eljas Janson i Nagu använde i mitten av 1800-talet. Anders Fagerlunds hemarkiv, Nagu. (En kopia som författaren tackar för).

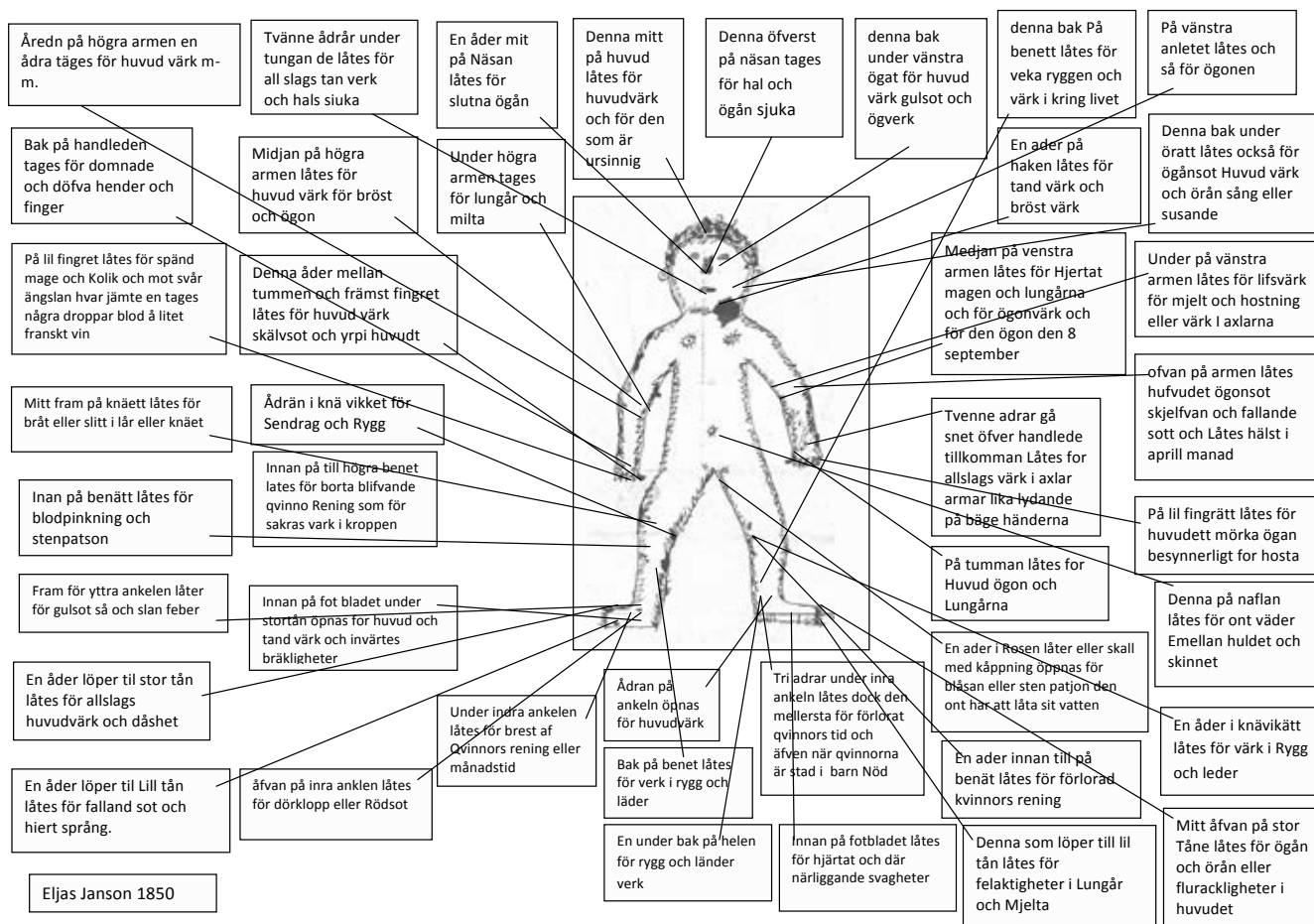


Bild 2. För att underlätta läsandet av den handskrivna texten på åderbeskrivningen från 1850 bifogas även en uttydd version.

åderlåtningen kallades för *venesection* eller *scarificatio*.

Enligt nutida uppfattning är en artär ett blodkärl som leder blod från hjärtat ut i kroppen. Med undantag av lungartären och navelartären transporterar alla artärer ljusrött syresatt blod. Ven är en benämning på de blodkärl som för syrefattigt blod från kroppens perifer delar tillbaka till hjärtat samt på lungvenerna som för syresatt blod från lungorna till hjärtats vänstra förmak (19).

Om såväl venerna som artärerna har man länge använt benämningar dels efter den kroppsdel de betjänar, dels efter sitt utseende och dessa kombineras ofta med varandra (19). Detta framkommer tydligast av benämningarna i åderlättningsanvisningarna sedan antiken genom medeltiden till den nya tiden, men i viss mån även av de folkliga anvisningarna från vårt land.

I beskrivningen av åderlätning (*De Phlebotomia*) i den av Avicenna författade Canon som utkom på latin 1564 finns följande

jande benämningar på specifika blodkärl: *Cephalica*, *Nigra*, *Basilica*, *Funis brachij*, *Sceilem*, *Ascellaris* samt *Saphena* och *Medium* (7).

Enligt anvisningarna på latin "Om Flebotomia" eller "Flobotomia" från 1200- och 1300-talen har man i samband med blodkärlens talat om t.ex. *vene brachij*, *cephalice*, *Mediane* och *basilice* (12).

Detaljerade anvisningar ingår även i den danske Mäster Henrik Harpestrængs Örtböcker sedan början av 1200-talet. Här används inga benämningar på latin, utan ådrorna, *athræ*, som bör öppnas är noggrant beskrivna med angivande av var på kroppen dessa finns samt mot vad de bör öppnas. Som att "Thæn athræ thær innæn manz ænnæ liggær. hun skal latæs for howæth wærk," samt att "Annæn athræ liggær for næthæn howæth athræ. oc hetær hiartathræ. hun skal latæs for hiartæ wærk..." Harpestræng använde sig alltså av beskrivningar utan att använda latin (9).

I anvisningarna om åderlåtning från 1400-talet i de svenska läkeböckerna finns en noggrann beskrivning av läget på kroppen för de ådror som bör slås, t.ex. "then adran som ligger wnder hakonä". Men även en del benämningar på latin, som *sefalica* för huvudådran och medianen mitt uppe på armen, *vena circularis* i albwhga kroghen förekommer, liksom även *wena epatica*, nederst på armen och *Salintella* på lillfingret (10).

En åderlåtninganvisning från 1471 kallad *Tractatus utilis et compendiosus* är ursprungligen skriven på latin. Anvisningen har bevarats i München och har översatts till tyska. Den har bokstäver som hänvisar till en bild i originalet med åderöppningspunkter på kroppen. Men även beskrivningarna upptar anvisningar om ådrorna och deras läge samt mot vilka åkommor respektive ådror bör öppnas. Även om den tyska översättningen beskriver ådrorna väl, har man i enstaka fall bevarat benämningarna på latin, sådana som *Cephalica*, huvudådrorna på båda armarna mot huvud-, skulder- och ryggvärk och *Medianen*, ådern under den främre eller i mitten av vardera armen med ursprung i lungorna eller som man säger i hjärtat och som är bra att slå mot tryck på hjärtat, bröstet, lungorna och levern. Dessutom nämns *Epatica*, leverådern på vardera armen mot levern, lungorna, bröstet och mjälten (12).

Läkaren Arwid Månsson utgav 1645 sin "Undervisning Om Åderlåtande" efter latinska och tyska böcker med detaljerade anvisningar om olika sjukdomar eller åkommor och de ådror som var lämpliga att åderlåta. Anvisningarna är skrivna på svenska med ett fåtal benämningar på latin sådana som *Cephalica* för huvudådern, *Basilica* för leverådern i armbågen, *Salvatella* på handen och *Medianen* på den högra armen i armbågskröken. Beskrivningen visar att man inte helt hade övergivit benämningarna på latin, något som verkar ha satt sina spår i de på 1800-talet kopierade handskrivna åderlåtninganvisningarna (11).

Om benämningarna i de i vårt land från 1800-talet bevarade anvisningarna kan vi säga att såväl ådrorna som åderöppningspunkternas läge i regel är noggrant beskrivna.

I enstaka fall påträffar man även gamla benämningar på latin som *medianen*, *medjan* på armarna och *salwatella* på lillfingret i de äldsta anvisningarna från 1831. De saknas dock i de numrerade anvisningarna från 1876 (1–4).

Redskapen och utövandet av metoden

Det viktigaste redskap som man åderlätit med sedan antiken har varit en lansett eller en kniv med vars spets man hackade eller stack ett litet snitt i den åder man önskade öppna. Lansetten har sedermera varierat i utseende, men viktigast har varit att den haft en vass spets. Senare under 1700-talet utvecklades den mekaniska ådersnäpparen, med vilken man med ett enda knäpp öppnade en åder.

Till "redskapen" hörde även stasen, som bands kring överarmen för att få en blodåder att svälla och bli tillgänglig, då man öppnade i armvecket – det mest använda stället där en åder öppnades.

Ett nödvändigt redskap var även blodfatet, där åderlätet blod samlades upp.

Någon åderlåtare kunde även ha ett exemplar av illustrerade anvisningar som vägledning.

Att döma av medeltida bilder har åderlåtningen utförts på samma sätt fram till det att användningen upphörde. Personen satt med den ena handen utsträckt och höll fast i en käpp samt höll i blodfatet med den andra handen och åderlåtaren hackade i en tillgänglig åder i armvecket (Bild 3). Åderlåtning på andra delar av kroppen finns tyvärr inte avbildade.

Åderöppningspunkter och åkommor sedan antiken

För att få en uppfattning om de ställen på kroppen som man under tidernas lopp har åderlätit och mot vilka åkommor, bör vi undersöka dels läkeböckerna sedan antiken och medeltiden, dels våra åderöppningsanvisningar från 1800-talet. Man kan då fråga sig, om åderöppningspunkterna och åkommorna har förändrats med tiden?

Huvudet

Enligt mönstret från huvudet ned mot fötterna inleder vi med åderlåtning på olika delar av huvudet.

På 600-talet rekommenderade Paulus från Egina blodtappning på pannan mot huvudvärk (6).

Avicenna ansåg på 1000-talet i sin *Canon* att man bör åderlåta venerna i pannan mot tungsinnhet i bakhuvudet och långvarig huvudvärk samt att artärerna invid öronen bör

öppnas mot ögoninflammation, svagsynthet och långvarig huvudvärk (7, 8)

På 1200-talet säger Harpestræng att ådran i pannan bör låtas mot huvudvärk och om man förlorar vettet, liksom ådran i tinningen mot flytande (?) i ögonen (9).

I *Codex Rhed.* från slutet av 1200-talet sägs det att åderlåtning i huvudet gagnar bl.a. migrän, smärtor i nacken, men även sömnsjuka, värk i huvudet och förmörkade ögon.

Och i *Vaticanus latinus* från 1300-talet heter det att öppnandet av vener framtill på huvudet gagnar bl.a. tyngd i kroppen, svindel och ådran på pannan huvudvärk, migrän och förmörkade ögon (12).

Enligt de svenska läkeböckerna från 1400-talet öppnas två ådror på tinningarna mot öronsusning och flytande ögon och mot öron- och ögonvärk samt bitter huvudvärk, och ådran i pannan bör låtas mot huvudvärk framtill och yrsel, ögonvärk och för att spe-
talskan ej ska öka (10).

Enligt *Tractatus utilis et compendiosus* från 1471 är det bra att slå en åder i mitten av pannan mot bl.a. smärtor i huvudet, raseri och dåraktighet samt på båda sidorna om tinningarna mot smärta i huvud och öronen och fluss från ögonen (12).

I sin "Undervisning om åderlåtande" från 1645 säger Månsson att man ska upplåta mellan ådran i ännu mot värk bak i huvudet samt för ögonens svagheter och en sjuk hjärna (11).

I de handskrivna illustrerade anvisningarna från 1800-talet i vårt land talas det entydigt om att ådern i mitten av hjässan slås mot huvudvärk och ursinnighet (1–4).

Invid öronen

Redan Paulus från Egina säger att man skär i ådern bakom öronen vid huvudvärk (6).

Även Avicenna talar om att venerna bakom öronen bör öppnas vid kroniska ögonsjukdomar och vid huvudvärk (7, 8)

Anvisningarna dels från 1200-talet rekommenderar att slå ådrorna under öronen mot blåsor, utslag och skabb i huvudet (12).

De svenska läkeböckerna talar om att ådrorna i de båda öronhålorna på vardera sidan hjälper mot öronvärk, susande öron, flytande ögon och dövhet, liksom att de två ådrorna på båda sidorna om halsen näst intill öronen hjälper mot hjärtvärk, för minskandet av drömmar samt mot ögonsot och dövhet (10).



Bild 3. Åderlättningsbilden är från 1544 och visar en kvinna som åderlåtts på armen. Den ger vid handen att metoden utfördes på samma sätt som man ser den avbildad vid tiden för åderlätningens upphörande i början av 1900-talet hos oss. Enligt Ryff 1544, Nationalbiblioteket.

I *Tractatus utilis...* sägs det att det är bra att åderslå vid krökningen av örat mot darnning i huvudet, om ens öron är dova (?) och om man inte hör (12).

Månsson säger att man må låta någon åder i örat mot huvudvärk samt om det piper och susar i öronen och om man inte hör (11).

De inhemska anvisningarna rekommenderar likaså åderlåtning under örat mot susande öron, ögonsot och huvudvärk (1–4).

Tungan

En åderöppningspunkt som i dag är en aning främmande är under tungan, men den omtalas redan på medeltiden.

Avicenna säger att venerna under tungan åderlåtts vid angina och tonsillar bulnad och i fall av tyngd i tungan på grund av sammanhopning (7, 8).

Harpestræng upplyser att ådern under tungan ska låtas mot tandvärk och kvav inuti huvudet (9).

I *Codex Rhed.* heter det att åderlåtning under tungan gagnar svullnad eller varansamling på strupen och klarlägger synen samt gagnar smärtor på strupen (12).

De svenska läkeböckerna säger att de två ådrorna under tungan bör låtas mot tandvärk, muninflammation, halsböld och värk i huvudet och ögonen, heshet, munsot och blemmor i ansiktet (10).

Enligt *Tractatus utilis...* bör de två ådrorna undertill på tungan åderlåtas för smärta i tanden och tandköttet, svulst på halsen,

strupen och svalget samt för smärtor i munnen (12).

Månsson säger att mot tandvärk som kommer av blod och om man är svullen i halsen och tungrötterna bör ådran under tungan upplåtas, liksom mot blemmor och bölder på tungan (11).

Åderlättningsanvisningarna hos oss säger enstämmigt att tvenne ådror under tungan bör låtas mot huvudet, samt mot tand- och bröstvärk och sjuk hals (1–4).

Armarna och armvecken

De flitigast öppnade ådrorna var de som löper utmed armarna, speciellt de som framträder i armvecken, och som har varit lätta att åderlåta.

Avicenna rekommenderar åderlätning av venerna i de övre extremiteterna, sådana som *Cephalica*, *Medianen*, *Basilica* och *Funis Brachij*. Han säger vidare att man via huvudådran *Cephalica* avtappar från nacken, halsen och från delar som ligger ovanom denna, men mycket litet från delar belägna nedanom och ingenting från levern och underlivet (mjältsjuk) eller från de nedre lemmarna. Via kungsvenen *Basilica* avtappar man blod från buken och från delar där nedanom. Via *Medianen* avtappar man blod från mellanliggande trakter mellan de som avtappas via *Cephalica* och *Basilica* samt via *Funis Brachij* från samma delar som *Cephalica* (7, 8).

Harpestræng säger om ådrorna i armen att de ligger överst och kallas för huvudådran och bör låtas mot huvudvärk och sjukdom inuti huvudet. En annan ådra som finns i närheten av huvudådran är hjärtådran och den bör låtas mot värk i hjärtat och sjukdom i lungorna och annat (9).

I *Florentiner Gaddianus* från slutet av 1200-talet sägs det att åderlätning av *Cephalica* gagnar värk i huvudet, ögonen, öronen, strupen samt på tungan, och att åderlätning av den gemensamma ådern gagnar huvudvärk, värk i magen och i revbenen (12).

De svenska läkeböckerna talar om två ådror på armen, *sefalica*, huvudådrorna som bör låtas mot värk i armarna och axlarna, nackstyvhet samt mot dövhet, öronsot och frossa. Vidare i mitten av armen ligger medianen som, om den åderlåts, hjälper mot värk kring hjärtat samt mot äckel och ögonsot. *Vena circularis* i armbågsbågen på båda armarna låts för att hjälpa mot bröstvärk, trång andning, armvärk och

huvudvärk, fallande sot liksom även lung-sot. Dessutom är *Vena epatica* nederst på armen bra att låta mot värk i sidan, värk i hjärtat och tarmarna, mot onda armhål-or och frossa, och den hjälper även mot sjuk mjälte och mage (10).

I *Tractatus utilis*... sägs det att i den första ådern *Cephalica*, huvudådern på bågge armarna är det bra att slå mot fluss från ögonen och tryck på öronen, tungan och munnen samt mot svullnader på halsen och strupen och mot svallande sjukdom. Den mellersta ådern på bågge armarna, *Medianen*, med ursprung i lungorna d.v.s. från hjärtat är bra att slå mot tryck på hjärtat, bröstet, lungorna och levern, på sidorna av revbenen, magen och hela kroppen liksom även vid flåsande, hosta, hudrodnad samt vid feber p.g.a. överflödigt blod. På varje arm finns även *Epatica*, leverådern, som är bra att slå mot angrepp på levern, lungorna, bröstet samt mot näsblod, darrande hand liksom även mot magen, ryggen och skuldrorna samt mot styng i sidan och mot feber och kramp. Slutligen är ådrorna bakom på armbågen bra att åderlåta mot tryck, sjukdom och smärta i hjärtat, lungorna och bröstet liksom även att de är bra att åderlåta om man inte kan andas väl. Men det är även bra att åderlåta här mot lungsot, kolik, kramp samt mot rödsot och smärtor i armen och i sidan av revbenen (12).

Om åderlåtningen på armarna säger Månsson att huvudådran *Cephalica* eller *Humera-ria* ska upplåtas mot huvudvärk förorsakad av blod, kliande och stickande ögon samt mot susande och klingande öron och bölder i halsen. Däremot bör leverådern i armbågen upplåtas mot snuva, flytning i huvudet och om någon spottar blod samt mot hosta som kommer av hjärtat liksom även mot hosta ifrån lungorna. Leverådern på armbågen på den högra armen upplåts om levern är sjuk p.g.a. hetta, om man har rött vatten och om det bränner samt om man har ont i den högra sidan och ingen lukt till mat. Liksom även om levern är förstoppad, om man kvävs och har ont i ryggen ska man upplåta leverådern samt om levern är svullen och mot vattusot. Leverådern bör även upplåtas mot gulsot, njursjukdom och om någon pissar blod samt mot skabb, klåda och mot den heta frossan (kallesjukan) samt mot den tredje dagens frossa och om livmodern är svullen. Däremot bör man upplåta medianen om någon är trångbröstad eller lider av fjärde-dagsfrossa samt mot pest då bölden sitter i armhålan (11).

I de inhemska anvisningarna sägs det att ådern ovanpå armbågen och underarmen bör öppnas mot huvudvärk och värk samt att ådern under armen är bra mot huvudet, mjälten och lungorna. Och medianen på högra armen är bra mot ögonen, bröstet och mot huvudvärk medan medianen på vänstra armen bör öppnas mot hjärt- och magvärk samt mot lungorna och ögonvärk. Dessutom låtes ådern under armen mot huvudet, ögon-sjuka, frossa och fallande sot (1–4).

Händerna och fingrarna

Avicenna som skiljer på höger och vänster, säger att venen på höger hand mellan det mellersta fingret och ringfingret används för levern medan venen på vänster hand mot störningar i mjälten, samt att venen mellan tummen och pekfingret på höger hand är nyttigt vid kroniska leversmärter och vid störningar i mellangärdet (7, 8).

Harpestræng konstaterar att den ådra som ligger vid lillfingret bör låtas mot mjältsjukdom, helst innan första veckan i november (9).

I de svenska läkeböckerna talas det om *Salintella* på lillfingret som hjälper mot feber och som det är bra att låta mot frossa, och den tar en del av alla ådror i människokroppen och hjälper mot vattusot (10).

Enligt *Florentiner Gaddianus* gagnar åderlåtning mellan ringfingret och lillfingret på höger hand levern, medan ådran mellan tummen och pekfingret på såväl höger som vänster hand gagnar huvudet och ögonen. Likaså sägs det att åderlåtning av en ven vid lillfingret på vänster handen gagnar mjältsjukan.

I *Tractatus vtillis...* sägs det att det är bra att åderlåta de två ådror som finns mellan tummen och pekfingret på bägge händerna mot smärta och tryck i huvudet, svindel, gråt, fluss och dunkelhet i ögonen liksom även mot svullnad i halsen samt all slags feber, speciellt fjärdedagsfeber. Ådrorna mellan lillfingret och det onämnbare fingret på båda händerna är bra att slå t.ex. mot gulsot, tryck på mjälten och lungorna, speciellt fjärdedagsfeber och bröstsjukdom (12).

Om användningen av ådrorna på händerna säger Månsson att huvudådran vid tummen bör låtas mot svindel i huvudet som löper kring ögonen liksom att upplåta huvudådran på högra handen mot näsblod från den högra näsborren. Mjältådran på den vänstra handen invid lillfingret bör upplåtas mot näsblod från den vänstra näsborren. *Salvatellan* på den

högra handen bör låtas mot äckel mot mat och huvudådran på tummen mot dräglade. *Salvatellan* på vänster handen bör låtas invid lillfingret mot sjuk och förstoppad mjälte samt *Salvatellan* på höger hand mot blodsot (11).

I de inhemska anvisningarna rekommenderas det att öppna bak på handleden mot domnade händer och fingrar samt två ådror snett över handleden mot värk i axlar och armar. Och vidare att öppna på tummen mot huvudet, ögonen och lungorna. Därtill är det bra att öppna ådern mellan tummen och pekfingret mot huvudet, yrsel i huvudet, skälvnot eller frossa. *Salvatellan* på lillfingret bör öppnas mot huvudet men även mot dunkla eller svarta ögon, tungan, strupen, hosta och skälvingar samt mot spänd mage och kolik (1–4).

Benen och knäna

Hippokrates säger i sin skrift "Om människans natur" från slutet av 400-talet f.Kr. att man bör öppna ådern vid knävecket på ytersidan mot smärter i ryggen och höften och ådern på insidan av knävecket mot smärter i länderna och testiklarna (5).

Paulus från Egina talar om att öppna vid knävecket mot njurlidanden (6).

Avicenna rekommenderar att öppna venen i knävecket bakom böjningen av knäet för att få menstruationsflödet att avgå samt mot värk i vävnaderna och anus (7, 8).

Harpestræng säger att ådern i låret bör låtas mot värk i låret och i skenbenet samt värk i de lemmar med vilka barn föds eller avlas. Att låta ådran invid knäet hjälper mot sjukdom i vadbenet samt mot sjukdom i njurarna och lemmen med vilken barn avlas (9).

Enligt *Florentiner Gaddianus...* bör man öppna ådrorna på benet under knäet mot smärter i njurarna, urinblåsan, revbenen, länderna och genitalierna samt kvarhållandet av menstruationen (12).

I de svenska läkeböckerna sägs det att den stora ådran på insidan av knäet kan låtas mot svullna ben och värk i ljumsken liksom mot stenar och sand i blåsan, mot rygg- och ländvärk, för kvinnan som lider av mycken blodgång samt mot kramp och podager. De två ådrorna vid båda knävecken låtes mot rygg- och ländvärk samt mot huvudvärk och ögon och mot fallande sot. Vidare sägs det att ådran inuti benet hjälper mot sand i blåsan, om man inte kan låta sitt vatten liksom för kvinnor som icke är väl renade efter förlösningen och mot hemlig menstruation (10).

Enligt *Tractatus vtillis...* är det bra att åderlåta under skänkeln på vartdera benet mot vattusot, plågor i skänkeln, benen och fötterna liksom även mot dimma för ögonen och podager samt svullnad hos kvinnan som inte kan ha sin rätta tid. Och ådern under knäet låtes mot tryck på länderna och besvär i vaderna och i benen liksom även mot vattusot och svullnad i kroppen (12).

I de inhemska anvisningarna sägs det att man bör åderlåta innantill på benet mot kvinnornas förlorade rening samt mot blodpinkning och stenpassion. En åder mitt på knäet låtes mot benbrott och sönderslitande sår (slitt) i låren eller knäna. En åder i knävecket samt bak på benet är bra att öppna mot sendrag samt mot rygg-, länd- och lårvärk (1–4).

Fötterna

Enligt Hippokrates bör ådern vid den yttre fotknölen öppnas mot smärtor i ryggen och höften samt en åder vid den inre fotknölen mot smärtor i länderna och testiklarna (5).

Paulus från Egina rekommenderar att skära i den över den inre fotknölen liggande ådern mot ischias och livmoderlidanden (6).

Avicenna råder att öppna höftvenen i trakterna av fotknölen mot höftvärk, gikt i fötterna och stortån samt mot ådersvulst och elephantiasis samt att öppna *Vena saphena* över den inre fotknölen för att avtappa blod från organ nedanom levern; och venen över den inre tån användes mot höftvärk och sjukdom i livmodern (7, 8).

Harpestræng säger att det är värt att låta ådran under hälen som bl.a. duger mot sjuka fötter och att ådern på stortån är bra mot sjuka testiklar (9).

De svenska läkeböckerna talar om de två ådrorna *salintella* på lilltån på bägge benen som hjälper mot värk i fotbladen och knäna samt mot vattusot och gikt överallt i kroppen. Vidare upplyser de att åderlåtning av de två ådrorna utanpå bägge sidorna av anklarna duger för starka ben och värk i lårbenen och i länderna för kramp och frossa (10).

I *Tractatus vtillis...* sägs det att ådern på insidan av ankeln, Rosenådern, är bra att åderlåta om kvinnorna inte kan föda efter att ha renats samt om de ej får sin menstruation, men även mot stenar och grus i blåsan samt urinstämma och podager. Det sägs också att ådern på yttre sidan av ankeln på bägge fötterna är bra mot gulsot, svullna könsorgan, koppor och urinstämma, gikt

i blygden, ryggen och lemmarna samt mot tryck i länder, fötter och njurar. Ådern på stortårna bör låtas mot bl.a. smittkoppor, ögonbesvär, skorv och skabb på benen och kroppen samt menstruationsbesvär. Och ådrorna på lilltårna låtes mot bl.a. smärtor i länderna, skänklarna och bröstet samt mot hosta, och besvär i njurarna samt gikt i benen och andra lemmar (12).

Enligt Månsson bör man upplåta en åder under ankeln på foten mot uppsvälld mage samt mot bölder och värk i baklemmen liksom även mot värk i länderna, men även en åder under ankeln om kvinnan inte har menstruation samt mot pest. Och vidare att man bör låta en åder på stortån mot ländvärk samt att man bör öppna en åder på lilltån mot fallande sot och om någon har värk i låren eller knäna (11).

Enligt anvisningarna hos oss öppnar man invid den yttre ankeln på foten mot gulsot och slamfeber, d.v.s. fältfeber. Man låter vid den inre ankeln mot huvudvärk samt mot bristen på kvinnornas rening eller månadstid, och om de förlorat sin fruktsamhet samt mot rödsot. Ådern i korset ovanpå stortån låtes mot lår-, mag- och kolikvärk liksom även mot huvudvärk samt mot ögon- och öronsjukdom. Slutligen har vi ådern som löper till lilltån och som bör låtas mot fallande sot och mot hjärtkrämpor samt felaktigheter i lungorna och mjälten och mot värk i mannens hemliga redskap (1–4).

Sammandrag

Utredningen av användningen av behandlingsmetoden genom tiderna uppvisar en verkligt bred skala av olika sjukdomar och åkommor mot vilka åderlåtning ansågs ha varit nyttig. Och all den under århundradens lopp traderade erfarenhet som har ingått i olika manuskript och läkeböcker tycks även ha satt sina spår i de bevarade inhemska åderöppningsanvisningarna.

Även om de hos oss bevarade anvisningarna är nötta och slitna, kan man inte säga i vilken utsträckning de använts och efterlevts.

Det som man däremot kan konstatera är att uppgifterna om de med hjälp av åderlåtning behandlade sjukdomarna i det bevarade arkivaliska materialet uppvisar en enligt mitt förmenande tydlig påverkan av innehållet i dessa åderöppningsanvisningar.

hstrandberg39@hotmail.com

Referenser

1. Sippola, W:M. Kun paha on tullut lihan ja nahan väliin. (Matts Wiik 1831, Johan F.H. 1840). Suomen Kuvalehti 1931;2132–33.
2. Peldán, Kerttu. Suomen farmasian historia. (v. Horn, P.E. Ericsson 1838, Apoteksmuseet i Åbo). Helsinki 1967;672.
3. Åderbeskrefning 1850. Elias Janson är retta egaren till den Åderbeskrefning. Anders Fagerlunds hemarkiv, Nagu. (Kopia förf.).
4. Won Hoorn. Suomen avas ohieita Joita on kirjoittannut Provfhessori ja Tohtori Won Hoorn, Piteon kaupunkisa Ruotsin maalla. Suomen Wuona 1876. Medicinhistoriska arkivet, Helsingfors universitetsmuseum, Arppeanum.
5. Löwegren, M.K. De Hippokratiska skrifterna i svensk öfversättning. Förra delen. C.W.K. Gleerups förlag. Lund 1902;560.
6. Paulos' von Aegina, Des Besten Arztes Sieben Bücher. Uebersetzt und mit Erläuterungen versehen von I. Berendes. Leiden 1914; 502–507.
7. AVICENNAE PRINCIPIS, ET PHILOSOPHI SAPIENTIS-SIMI. Libri in re medica omnes, qui hactenus ad nos peruenere. ID EST Libri Canonis quinque. De viribus Cordis. De remouendis nocumentis in regimine sanitatis. De sirupo acetoso. Et Cantica. OMNIA Nouissimè post aliorum omnium operam à Ioanne Paulo Montigo Hydruntino, & Ioanne Costæo Laudensi recognita. CVM PRIVILEGIIS. Venetiis, Apud Vincentium Valgrisi. MDLXIII. Venedig 1564;209–214.
8. Gruner, O. Cameron. A Treatise on the Canon of Medicine of Avicenna. Incorporating a translation of the First Book. Luzac & Co. London. 1930;501–505.
9. Harpestræng, [Henrik]. Gamle danske urtebøger, stenbøger og koge-bøger. Udgivne for Universitets-jubilæets danske Samfund ved Marius Kristensen. København. 1908–1920;93–96.
10. Klemming, G. E. Låke- och örte-böcker från Sveriges medeltid utgifna af G. E. Klemming. Samling utg. af Svenska Fornskrifts-sällskapet 26. Stockholm 1883–1886;182–185.
11. Månsson, Arwid, Practica, Eller Een liten doch nyttigh Underwijsning/ Om Åderlåtande/hwilka ådror man för åtskillige Siukdomar uplåta kan/ Begynnandes på Hufwudet/ och sedan nedher til Fötterna... Stockholm 1645;1–3, 6, 9–13, 15–19, 22–26, 30, 34–35.
12. Sudhoff, Karl. Beiträge zur Geschichte der Chirurgie im Mittelalter. Graphische und textliche Untersuchungen in mittelalterlichen Handschriften. I. Verlag von Johann Ambrosius Barth. Leipzig 1914;144–146, 155–167, 171–175, 186–188.
13. Fähræus, Robin. Ur åderlåtningens historia. Nordisk medicinsk tidskrift. Nr 9. Den 2 mars 1935. Bd 9. Helsingfors 1935;321–329.
14. Celsus, A. Cornelius. Åtta böcker om läkekonsten. Öfversättning jämte noter och upplysande bilagor af M. V. Odenius. C. W. K. Gleerups förlag. Lund 1906;102.
15. Bynum, W.F. Nosology. Companion Encyclopedia of the History of Medicine. Volume 1. Reprinted. Edited by W.F. Bynum & Roy Porter. Routledge. London & New York. Cornwall 1994;338.
16. Passow, Franz. Grekiskt och svenskt lexicon. Första delen. A-K. Öfversättning af G.W. Gurnaelius. Örebro 1841;143.
17. Frisk, Hjalmar. Griechisches etymologisches Wörterbuch. Band II: KQ–Ω. Heidelberg. 1970;1025.
18. Frisk, Hjalmar. Griechisches etymologisches Wörterbuch. Band I: A–Ko. Heidelberg. 1960;155.
19. Lindsög, Bengt I. [m. flera]. Medicinsk terminologi. Nordiska Bokhandelns förlag. Uppsala 1997;61, 580.
20. Walde, A. Lateinisches etymologisches Wörterbuch. 3., neu bearbeitete Auflage von J.B. Hofmann. Zweiter Band M–Z. Heidelberg 1954;746.
21. Ordbok öfver svenska språket utgifven af Svenska Akademien. Fjärde bandet. Betacka–blystra. C.W.K. Gleerups förlag. Lund 1916; B 3360.
22. Ryff, Gualtherum. Spiegel und Regiment der Gesundheit... Franckfort M.D.XLIII; 122 v.

Summary

The popular blood-letting man – survival of a millenarian tradition

Among our archival records have emerged some pictures of a popular “blood-letting man” from the 19th century. They show a man with spots on the human body indicated for bleeding, with the same points for bleeding as treatment for the same diseases that one finds in manuscripts from antique and medieval times up until the 19th century. By the “blood-letting man,” the antique and medieval tradition has survived until the beginning of the 20th century, when blood-letting in our country ceased.



Bror-Axel Lamberg 1.3.1923–4.5.2014

Professor emeritus Bror-Axel Lamberg avled den 4 maj 2014 i sitt hem i Grankulla i en ålder av 91 år. Bror-Axel "Atte" Lamberg är främst känd som tyreoidologins fader i vårt land. Han innehade en personlig universitetsprofessur i endokrinologi. Atte var en aktad och omtyckt endokrinolog såväl inom som utanför vårt lands gränser.

Atte Lamberg föddes i Helsingfors den 1 mars 1923. Hans far Axel Evert Lamberg avled samma år i lungtuberkulos och hans mor Anna Lamberg, född Perkowsky, blev ensamförsörjande. Tidigare hade familjens två förstfödda avlidit i tuberkulös meningit. Atte Lamberg tog studenten våren 1941 och inledde därefter en sommarkurs i oorganisk kemi vid högskolan i Jyväskylä. Högskolan stängdes dock på grund av kriget och Atte Lamberg ryckte in som frivillig den 27 juli 1941 i Aunuksen heimosotilaat. Han deltog också i fortsättningskriget 1941–1944 i Östkarelen. Efter genomgången officersutbildning kom han till JR12 den 2 januari 1944. Atte Lamberg belönades sedermera med Frihetskorset av 4:e klass.

Han gifte sig 1947 med sin kurskamrat, ögonläkaren Carin Olin och de fick dottern Christel 1949. Christel blev D-vitaminforskare och är professor i näringslära. År 1949 blev Atte Lamberg medicine licentiat, därefter specialist i invärtes medicin, 1960 specialist i endokrinologi och 1968 i radioisotoper.

Forskarbanan inleddes på IV Medicinska kliniken i Helsingfors. Där hand-

plockades Atte Lamberg av professor Johannes Wahlberg för att skriva en avhandling om det tyreoidastimulerande hormonet, TSH. Han disputerade 1953 om användningen av radioaktiv fosfor för att mäta TSH. 1971 erhöll han en personlig professur i endokrinologi vid Helsingfors universitet. Jodbristen i Finland var ett av hans centrala forskningsområden och hans insatser bidrog till tillsatsen av jod i koksalt.

Under 1950- och 1960-talet avlade Atte Lamberg s.k. postdokstudier i Boston, på Massachusetts Thyroid Clinic, och verkade som gästprofessor i Köpenhamn. Han hade livliga kontakter med den endokrinologiska kliniken vid Karolinska sjukhuset och verkade aktivt förutom i Danmark också inom det tyskspråkiga Europa samt i Italien. År 1965 i samband med den "V International Thyroid Conference" i Rom bildades den europeiska sköldkörtelföreningen, "European Thyroid Association" eller "ETA". Professor Bror-Axel Lamberg var en av de stiftande medlemmarna.

Atte var också en av grundarna av det medicinska forskningsinstitutet Minerva och efter att ha fått sin professur i endokrinologi vid Helsingfors universitet förlade han den endokrina forskningsverksamheten till Minerva. Han verkade som chef för Minerva 1959–1970. Sin kliniska läkargärning utförde han vid HUCS medicinska kliniker i Mejlans, där han ledde verksamheten tillsammans med Esko Nikkilä och vår arkiater Risto Pelkonen.

Atte Lamberg var sekreterare för Fin-

lands Endokrinologförening 1956–1959, vice ordförande 1962–1965 och ordförande 1966–1969, ordförande för FLS 1973, chefredaktör för Sällskapets Handlingar 1984–1989. Dessutom var han bland annat sakkunnig och ordförande för Signe och Ane Gyllenbergs stiftelse och styrelsemedlem (1973–1993) samt ordförande (1984–1990) för Nordisk Insulinfond i Köpenhamn.

Professor Bror-Axel Lambergs meritlista är lång. Han erhöll bland annat J W Runebergs pris 1955 och Matti Äyräpää-priset 1979 och han var hedersmedlem i Svenska Endokrinologföreningen, Finlands Endokrinologförening, polska endokrinologföreningen, hellenska endokrinologföreningen, European Thyroid Association och Finska Läkaresällskapet för att nämna några.

Jag citerar professor Peter Wahlberg: "Atte lämnade detta liv efter en ovanligt fullödlig gärning. Han fick en av alla erkända position i det fosterland som han skänkte sin första ungdom och han blev en internationell auktoritet av ovanliga mått. Detta uppnådde han genom sina intellektuella och mänskliga egenskaper, men utan att någonsin förlora den anspråkslöshet som var hans kännetecken".

Avslutningsvis ett citat av Atte Lamberg själv ur memoarboken "Till flydda tider – Minnen", som utkom 2011: "Ett stort tack, ty det har varit ett gott liv".

Camilla Schalin-Jäntti

IN MEMORIAM



Gisela Gästrin
1.1.1925–23.5.2014

Gisela Gästrin (född Dahm) föddes på nyårsdagen 1925 och avled den 23 maj 2014 i en ålder av 89 år. Hon tog studenten vid Brändö svenska samskola under kriget 1942 och tjänstgjorde sedan som sanitetslotta vid flera fält- och krigssjukhus. Därefter påbörjade hon sina medicinska studier vid Helsingfors universitet. Hon blev medicine kandidat 1950, medicine licentiat 1954 och disputerade för medicine och kirurgie graden 1994.

Hon påbörjade sin utbildning till radiolog på Invalidstiftelsens sjukhus och fortsatte sedan som röntgenassistentläkare vid HUCS. Efter att ha blivit specialist 1962 arbetade hon som avdelningsläkare på Cancerpoliklinikens röntgenavdelning till 1971. Under denna tid avlade hon kandidatexamen i naturvetenskaper.

Redan i början av sin läkarbana blev Gisela intresserad av onkologi, och framför allt av upplysning om cancersjukdomar. Vid sidan om sin röntgenläkartjänst vid Sjukhemmet Radium verkade hon som upplysningsschef vid Cancerföreningen i Finland. Hon var stiftande medlem av föreningen Cancerpatienterna i Finland. Senare skulle hon också komma att starta föreningen ProMama.

Tack vare sitt intresse för tobaken och dess skadeverkningar samt människan och miljön blev hon kallad till Statens kommission för tobaksfrågor (1973) och invald i Nordiska rådets tobaksarbetsgrupp (1975). Hon var också sakkunnig

i tobaksfrågor för WHO, dvs. rökningens skadeverkningar och rökavvänjning (1981–1991).

Gisela blev känd för Mamaprogrammet, som hon utvecklade. I programmet visade hon hur kvinnor själv regelbundet skulle undersöka sina bröst för att möjliggöra tidigare diagnos av bröstcancer. År 1984 var hon sakkunnig för WHO:s bröstcancerprojekt i Sovjetunionen. Hon var en uppskattad föreläsare vid WHO:s möten och världskonferenser både om bröstcancer och rökning, och på hemmaplan på möten ordnade av ett flertal kvinnoföreningar. Hon skrev också flera artiklar och böcker om tobaksfrågor och om bröstcancerdiagnostik.

Som erkänsla för sin forskning och sitt arbete tilldelades Gisela Gästrin Folkhälsans förtjänsttecken, Marttaliittos förtjänsttecken i guld, Finlands Lejonordens riddartecken av första klass (1980), Finska Läkaresällskapets pris för betydande praktisk läkarinsats (1985) och Fredrika Runeberg-stipendiet (1987).

Till Giselas särintressen hörde musik och körsång. Gisela var en ofta sedd deltagare på Sällskapets möten och utflykter. Vi minns henne som en ambitiös och vänlig kollega, som alltid gick helhjärtat in för allt hon företog sig.

Gisela sörjs närmast av sin son med familj.

Kaj Tallroth

IN MEMORIAM



Filip Pettersson 3.9.1920–31.7.2014

Filip Pettersson var född i Kimito. Han blev diplomekonom 1945 efter studier i Hanken och ekonomie magister 1953. Han gjorde karriär i försäkringsbranschen efter bland annat studier i utlandet. Han blev anställd vid försäkringsbolaget Fennia 1949 och var biträdande direktör 1954–1959, vice VD 1959–1960 och VD 1960–1967. År 1967 blev Filip Pettersson chefdirektör för Helsingfors Aktiebank, vilket han var tills han avgick med pension 1983. Banken var då i gott skick.

Filip Pettersson hade mängder av förtroendeuppdrag i styrelser och organisationer, bl.a. Sigrid Juselius stiftelse, Konstsamfundet, Operahusstiftelsen, stiftelsen för Finlands Rominstitut, stiftelsen för Finlands Ateninstitut, Finland-Amerika Föreningen och många fler. Hans insatser inom finskt näringsliv var stora och han hade ett vidsträckt nätverk inom försäkringsvärlden.

Han tillhörde den keynesianska skolan, som säger att det kan existera en obalans mellan den totala produktionen och köpbägenheten i ett land. Alltför stora svängningar i köpbägenheten påverkar samhället negativt och Filip Pettersson skulle säkert ha intressanta synpunkter på dagsläget i vårt land. Han deltog på sin tid aktivt i debatten också efter sin pensionering och skrev regelbundet kolumner om

ekonomi i bl.a. Hufvudstadsbladet.

År 1985 tillsatte Finska Läkaresällskapet en kommitté för förnyandet av Sällskapets fonders förvaltning. Det var vid tiden för Albert de la Chapelles och Herman Adlercreutz ordförandeskap, med Kaj Tallroth som skattmästare. Kommittén leddes av Filip Pettersson. Han föreslog ett ekonomiskt råd till skattmästarens och styrelsens hjälp och var själv aktivt med till 1996, då han avgick av hälsoskäl. Resultatet av åtgärderna var slående och fonderna mår idag alldeles utmärkt.

För sina insatser blev Filip Pettersson kallad till hedersmedlem i FLS år 1989, som den första icke-medicinare eller icke-naturvetare. Han uppskattade hedersmedlemskapet enormt och var mycket stolt över det.

Filip var disciplinerad och mycket respektingivande. Jag hade förmånen att bli bekant med honom under studietiden på 1960-talet då sonen Ralf och jag pluggade för gallringskursen hemma hos Petterssons. Filip gav goda råd. Han sade att mycket arbete inte skadar, men att det är det ogjorda som sliter ner. Trots allt allvar kunde han vara lekfull och humoristisk.

Familjen var mycket viktig för Filip Pettersson, men han blev tyvärr änklings tidigt. Han var stolt över sina barn och sonen Ralfs förtidiga död tog honom hårt. Han älskade sitt sommarställe vid

Vihtijärvi och det var också där han hösten 1996 fick sin cerebrala insult, som invalidiserade honom för resten av livet. Han upprätthöll sina sociala kontakter aktivt trots sitt handikapp och levde 18 år i rullstol i Folkhälsans hus vid Mannerheimvägen.

Henrik Riska

IN MEMORIAM



Herman Adlercreutz
10.4.1932–26.10.2014

Professor Carl Herman Thomas Adlercreutz avled i Helsingfors den 26 oktober 2014 i sviterna efter en hjärnskada som han ådrog sig i samband med ett fall. Han föddes i Helsingfors 1932 och blev 82 år. Efter att ha avlagt studentexamen i Grankulla 1950 började han studera medicin vid Helsingfors universitet. Studierna framskred raskt och han blev legitimerad läkare 1958 och ett år senare legitimerades han även i Sverige. Vid sidan av studierna intresserade han sig för idrott och tävlade om akademiska mästerskap i orientering, olika löpsträckor och rally. Han var mycket intresserad av naturen och företog otaliga fotvandringar i norra Finland. Trogen sin släkts militära traditioner belönades han med Reservofficersförbundets hedersplakett vid Sjöstridsskolan. Därutöver deltog han aktivt i studentlivet och var bland annat ordförande för Medicinarklubben Thorax. Arbetet för doktorsavhandlingen gjordes vid Karolinska Institutet i Stockholm under ledning av professor Egon Diczfalusy, i vars laboratorium han var forskningsassistent 1958–1961. Han disputerade för medicine och kirurgie doktorsgraden vid Helsingfors universitet 1963.

Adlercreutz började specialisera sig i inre medicin, men innan slutexamen var avlagd hade forskningen uppslukat honom helt och hållet. Han blev

vårt lands första professor i klinisk kemi vid Helsingfors universitet 1965 och samtidigt laboratorieöverläkare vid Helsingfors universitetscentralsjukhus. Han skötte dessa uppgifter till sin pensionering 1997. Åren 1983–1988 var han akademiprofessor vid Finlands akademi.

Herman Adlercreutz var en framgångsrik forskare. Han såg till att de metoder han använde var effektiva och pålitliga och vid behov utvecklade han nya metoder. Han delade gärna med sig av de metoder han utvecklat, vilket gjorde att han snabbt kunde bygga upp ett omfattande nätverk av finländska och internationella forskare. Den starka viljan att med sin gedigna kunskap hitta ny information ledde honom till att undersöka sjukdomar som är starkt beroende av hormoner, t.ex. bröstcancer och prostatacancer. Med ett förflutet som idrottsman gjorde han en stor forskningsinsats även inom idrottsfysiologin, och han hörde till den medicinska kommissionen för de nationella olympiska kommittéerna i Europa.

Redan tidigt blev Herman Adlercreutz övertygad om betydelsen av en sund kost för människan och han intresserade sig speciellt för rågbrödets och dess fibrers positiva inverkan på hälsan. Därutöver upptäckte han ett flertal andra komponenter i kosten av

betydelse för hälsan och han uppnådde inom detta område samt som hormonforskare en mycket synlig internationell position. Hans omfattande arbeten om förhållandet mellan könshormoner och fettomsättningen bör också nämnas i detta sammanhang.

Det är inte överraskande att den framgångsrika forskningsverksamheten förlänade Herman Adlercreutz stor uppskattning. Förutom sina ledande positioner inom medicinen och framför allt inom den medicinska forskningen, verkade han som Finska Läkarsällskapets ordförande 1986–1989, som ordförande för Samfundet Folkhälsan 1993–1998 och som chef för Folkhälsans forskningslaboratorium 1996–2001.

Herman Adlercreutz var en mycket vänlig och viljestark person, som knöt långvariga vänskapsband med sina forskarkolleger här hemma och internationellt. Han var alltid villig att stödja unga forskare. Typiska särdrag för Herman Adlercreutz var att han var nyfiken och orädd att ta sig an nya forskningsområden, som han ägnade sig åt av hela sitt hjärta.

Skribenterna är Herman Adlercreutz arbetskamrater och vänner.

Matti J. Tikkanen
Per-Henrik Groop
Reijo Vihko