

Finska Läkaresällskapets Handlingar

Årgång 175 Nr 2, 2015

Tema: Immunologi

Specialredaktörer: Seppo Meri och Tom Pettersson

Tom Pettersson: Ledare	2
Seppo Meri: Inledning	5
Petteri T. Arstila: Immunologins grunder	7
Arno Hänninen: Immuntolerans	11
Tom Pettersson: Autoinflammatoriska sjukdomar – ett allt bredare spektrum	18
Eva-Stina Kairemo och Seppo Meri: Sjukdomar orsakade av störningar i regleringen av komplementsystemet	28
Outi Vaarala: Risken för narkolepsi och vaccinet Pandemrix	32
Katri Lindfors, Kalle Kurppa, Outi Koskinen och Katri Kaukinen: Celiaki – från bättre diagnos till god behandling	38
Aaro Miettinen och Markku Viander: Autoantikroppar vid diagnostik av systemiska autoimmuna sjukdomar	45
Katerina Chatzidionysiou, Lars Klareskog och Anca Catrina: Den kliniska betydelsen av antikroppar mot citrullinerade peptider vid reumatoid artrit	53
Leena Kainulainen: Primära immunbristtillstånd hos barn	60
Timi Martelius och Mikko Seppänen: Återkommande allvarliga luftvägsinfektioner – när ska jag misstänka immunbrist hos vuxna?	65
Ilkka Julkunen och Hanna Nohynek: Vaccinering – vad nytt?	72
Kari Eklund och Ritva Peltomaa: Vad behöver primärvårdsläkaren veta om biologiska läkemedel?	82
Sakari Jokiranta: Egenskaper hos biologiska läkemedel och terapeutiska antikroppar	87
Micaela Hernberg: Terapeutiska antikroppar mot cancer	94
Mardy Lindqvist: Intervju med Leif Andersson	103
Studier: Att bli läkare	107
Disputationer	109
Eric Ivar Wallgren: Diagnostik av medfödda hjärtfel ur ett historiskt perspektiv	112
In memoriam	116



Redaktion

Huvudredaktör

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

Redaktörer

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

Språkgranskare

Margareta Gustafsson
Tfn 040 5848634

Finska Läkaresällskapet

Kanslisekreterare

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)
Utges av Finska Läkaresällskapet
Oy Nord Print Ab, Helsingfors 2015

Medfödd och förvärvad immunitet – några nedslag i immunologins historia

Immunologins historia består av en fascinerande räckta av upptäckter där slumpen men också vetenskapsmannens förberedda sinne har spelat en viktig roll. Många av upptäckterna har ”kommit mänskligheten till den största nytta” och följaktligen belönats med Nobelpris.

När Edward Jenner införde vaccinationen år 1798 visste han ingenting om mikroorganismer som orsak till sjukdom. Hur infektioner uppkommer började klarna först inemot hundra år senare tack vare Robert Koch och Louis Pasteur, som oberoende av varandra gjorde de upptäckter som lade grunden för bakteriologin. Pasteur, som var kemist, visade 1857 att mjölkens surnande beror på närvaro av mikroorganismer. På 1860-talet kunde han visa att den s.k. pepparsjukan, som drabbade silkesmasken, hängde samman med förekomst av mikroorganismer. Koch, som i slutet av 1800-talet var Pasteurs främsta medtävlare, lyckades isolera mjältbrandsbacillen och 1876 visa att den kan orsaka sjukdom hos djur. Att ”bacillteorin” också gäller människan blev klart när Koch 1882 isolerade den mikroorganism som orsakar tuberkulos. ”Kochs postulat” gäller fortfarande när sambandet mellan infektionsagens och sjukdom ska bevisas. I ett par decennier hade Pasteur också arbetat med teorin om mikroorganismer som orsak till sjukdom hos högre stående djur och människan. På 1880-talet framlade han teorin att bakteriers virulens kunde försvagas om de odlades *in vitro* och att de därefter kunde användas som vacciner. Efter att framgångsrikt ha vaccinerat höns mot hönskolera och nötkreatur mot mjältbrand behandlande han en nioårig pojke, som hade blivit biten av en rabiessmittad hund, med subkutana injektioner av kaninrygg-

märg. Pojken insjuknade aldrig i den fruktade vattuskräcken. Under bakteriologins genombrottsdecennier var Armauer Hansens upptäckt av leprabacillen Nordens bidrag till forskningen. Det skedde så tidigt som 1874.

En fråga som varken Pasteur eller Koch hade funnit svar på var hur vaccinerna verkade. Problemet löstes 1890 av Emil von Behring och Shibasaburo Kitasato, som kunde påvisa den s.k. passiva immuniteten. De tog serum från djur som hade infekterats med difteribakterier och injicerade dem i friska djur. När de friska djuren senare utsattes för difterismitta var de resistent mot sjukdomen. En faktor i serum hade skyddat dem. Först 1930 kunde man konstatera att de skyddande serumfaktorerna var antikroppar. Forskningen i antikroppar kulminerade i slutet av 1950-talet med Rodney Porters och Gerard Edelmans upptäckt av antikropparnas struktur.

Redan kring år 1900 hade Paul Ehrlich lagt fram teorin om ett specifikt immunförsvar. Hans hypotes gick ut på att det fanns receptorförsedda specifika molekyllära strukturer som passade varje sjukdomsorsakande mikroorganism som en nyckel i ett lås. Några år senare förstod han att samma försvarsmekanism också kunde orsaka svår vävnadsskada om den riktas mot värdorganismen. Ehrlich kallade detta fenomen ”horror autotoxicus”. Numera talar vi om autoimmuna sjukdomar.

Att inte bara serumfaktorer utan också celler spelar en roll i kroppens försvarssystem hade framförts av Elie Metchnikoff redan 1884. Metchnikoff var zoolog och studerade fagocytos hos encelliga organismer. Han tänkte sig att celler hos högre djur kunde fungera på samma sätt när det

gällde att eliminera sjukdomsorsakande mikroorganismer. Det var ändå först på 1940-talet som Metchnikoffs teorier accepterades och existensen av celler som förmedlare av immunitet erkändes. Med sina studier av fagocytos hade Metchnikoff också tangerat det medfödda immunförsvaret. Jules Bordet, en medarbetare till Metchnikoff, kunde visa att humoral upplösning av mikroorganismer förutsatte närvaro av dels en värme-stabil antikropp, dels en värmekänslig faktor som senare kom att kallas komplement.

Clemens von Pirquet var den som introducerade begreppet allergi och året var 1906. Med detta menade han en förändring i kroppens reaktivitet, både kvalitativt och kvantitativt. Han betonade att den allergiska reaktionen inte enbart beror på den exogena substansen utan också på endogena faktorer. För von Pirquet var allergi en mer allmän term än den är i dag, när den begränsas till specifika immunologiska hypersensitivitetsreaktioner mot i sig annars ofarliga antigener.

En senare milstolpe i immunologin är den klonala selektionsteorin, som i slutet av 1950-talet fördes fram av Niels Jerne, David Talmage och Frank Macfarlane Burnet. Teorin gick ut på att det alltid när organismen möter ett nytt antigen finns någon klon av B-celler som producerar antikroppar mot just detta antigen. Vid exposition för antigenet stimuleras B-cellerna till celledelning och tillväxt, d.v.s. klonal expansion. Därefter differentieras de till effektorceller som producerar antikroppar. Tillsammans med Peter Medawar beskrev Burnet den förvärvade immunologiska toleransen, alltså hur immunsystemet under fosterstadiet har lärt sig att inte reagera på kroppens egna celler eller vävnader.



Albert Edelfelt: Porträtt av Louis Pasteur, 1885.
Konstmuseet Ateneum.

Foto: Finlands Nationalgalleri / Hannu Aaltonen.

Mekanismen för hur lymfocyterna producerar antikroppar med den stora diversitet som behövs för att bekämpa infektioner klarades slutligen av Susumu Tonegawa som i sina banbrytande arbeten kunde visa hur immunoglobuliner

undergår somatisk omorganisering i lymfocyterna. Framstegen inom immunologin under senare hälften av 1900-talet och fram till våra dagar beskrivs i detta nummer i en intervju med Leif Andersson, som på nära håll har följt utvecklingen.

Som det framgår ovan var det förvärvade immunsystemet och följaktligen vaccinationer, långvarig immunitet, immunbrist och autoimmunitet i fokus för den immunologiska forskningen under största delen av 1900-talet. Hur det medfödda immunsystemet aktiveras och hur de båda försvarslinjerna kommunicerar med varandra kom däremot länge att förbli en gåta. Leif Andersson beskriver hur Charles Janeway i en artikel från 1989 förde fram idén om igenkännande av mönster ("pattern recognition") som en allmän princip för hur det medfödda immunsystemet kunde fungera. Senare upptäckte Bruce Beutler och Jules Hoffmann på kroppens celler receptorer (Toll-receptorer hos bananflugan och Toll-liknande receptorer hos däggdjur), som reagerar på sjukdomsalstrande mikroorganismer, varvid signaler aktiveras som får det medfödda immunförsvaret att utlösa inflammation.

Idag vet vi att inte bara dysfunktion inom det förvärvade immunsystemet utan också störd reglering av det medfödda immunsystemet kan leda till sjukdom. Upptäckten av den genetiska bakgrunden till hereditära periodiska febersyndrom har utmynnat i ett nytt sjukdomsbegrepp – autoinflammatorisk sjukdom – och lett till nya insikter om inflammatoriska mekanismer och om det medfödda immunsystemet över huvud taget. Till dessa mekanismer hör inflammationsbildning med aktivering av enzymet kaspas 1 och produktion av aktivt interleukin 1-beta som följd. Nyligen har det kunnat visas att sådana mekanismer också har betydelse för uppkomsten av vanliga sjukdomar såsom diabetes, ateroskleros och Alzheimers sjukdom.

Medan autoinflammatoriska sjukdomar utmärks av ökad produktion av interleukin 1-beta

och interleukin 18 uppvisar de autoimmuna sjukdomarna en s.k. typ I-interferonsignatur, nämligen aktivering av typ I-interferonsystemet. Detta uppfattas idag som den stora skiljelinjen mellan autoinflammation och autoimmunitet. Men båda systemen kommunicerar med varandra och de allra senaste åren har man upptäckt nya sällsynta ärftliga sjukdomar som yttrar sig antingen i kombinationen autoinflammation och antikroppsbrist eller i kombinationen autoinflammation och autoimmunitet.

Stimulerade av dikotomin mellan autoinflammation och autoimmunitet har Dennis McGonagle och Michael McDermott gjort en ny uppställning av de immunologiska sjukdomarna. Enligt deras modell bildar de immunologiska sjukdomarna ett kontinuum där vissa monogena sjukdomar antingen är "rent" autoinflammatoriska eller "rent" autoimmuna medan polygena och multifaktoriella immunologiska sjukdomar uppkommer till följd av olika kombinationer av aktivering av autoinflammation och autoimmunitet (se Tom Petterssons artikel i detta nummer). Modellen har rönt stor uppskattning och den är en klinisk tillämpning av tankarna om kommunikation mellan det medfödda och det förvärvade immunsystemet. Vi kan räkna med att djupare insikt i dessa system och i synnerhet i sambandet mellan dem kan i framtiden leda till mer individualiserade metoder för behandling av de immunologiska sjukdomarna.

Tom Pettersson

Litteratur

- Fähræus R. Läkekonsstens historia. Från magi till vetenskap. Wahlström & Widstrand, Stockholm 1970.
- van Kempen TS, Wenink MH, Leijten EFA, Radstake TRDJ, Boes M. Perception of self: distinguishing autoimmunity from autoinflammation. *Nat Rev Rheumatol* 2015;11:483–492.
- Leden I. Louis Pasteur – Immunologins fader? *Reumabulletinen*, juni 2004:10–11.
- Masters SL, Simon A, Aksentjevich I, Kastner DL. Horror autoinflammatory: the molecular pathophysiology of autoinflammatory diseases. *Annu Rev Immunol* 2009;27:621–628.

Immunologi handlar om att känna igen sig själv och sin fiende

Immunsystemet fungerar som ett slags minnes-spegel för händelser som hotar vår kropp, så som infektioner och vävnadsskada. Dess grundläggande uppgift är att försvara oss mot inträngande mikrober och hålla kroppen ren från cell- och vävnadsavfall. Immunsystemet har dessutom många andra uppgifter inom regleringen av kroppens homeostas och välbefinnande. En förutsättning för de flesta av uppgifterna är att immunsystemet kan särskilja främmande strukturer från egna strukturer. Det finns två sätt att klara av den ekvationen: antingen att aktivt känna igen främmande strukturer eller att känna igen sina egna hela strukturer och betrakta allt annat som jaktbyte.

Vid förvärvad (adaptiv) immunitet lagras ett minne av identifierade främmande strukturer som en tredimensionell spegelstruktur i de uppkomna antikropparna. T-cellsreceptorer identifierar i första hand lineära peptidstrukturer. Identifieringen och minnet har sin grund i rekombination av gener. Till den delen är vårt genom alltså inte oföränderligt. Det tar flera dygn att bygga upp en specifik immunreaktion. För att bearbeta antikroppar och T-cellsreceptorer av olika slag behövs rekombination av gener och flera celldelningar. Slutresultatet är molekyler som specifikt känner igen sina mål. På så sätt uppkommer till exempel vaccinationsimmunitet och skydd mot nya infektioner.

För en grövre sortering av egna och främmande strukturer behövs inte den långsamma genrekombinationen. Det vi behöver är molekyler och receptorer som redan i sig har förmågan att känna igen antingen egna eller främmande strukturer. Främmande strukturer kan identifieras av flera lösliga molekyler som hör till den naturliga immuniteten, till exempel komplementfaktorer eller receptorer som Toll och

Nod samt flera lektiner. Repertoaren av strukturer som de känner igen är rätt begränsad, men identifieringen sker vanligen snabbt och effektivt. Lipid-, kolhydrat-, protein- eller nukleinsyrestrukturer känns igen med hjälp av receptorer på cellernas yta eller i cytoplasman. De celler som utför identifieringen är vanligen olika slags leukocyter, så som neutrofiler, makrofager och dendritceller i vävnaderna. Beroende på den identifierade strukturen sätter cellerna igång en rad reaktioner. Bakterier fagocyteras och mot många strukturer utlöses en specifik immunreaktion. Informationen om vilken typ av immunreaktion som behövs förmedlas av lösliga transmittormolekyler och av aktiverade intracellulära signalvägar. De påverkas av strukturerna i det ursprungliga målet, av omgivningen där reaktionerna sker och av vissa individuella omständigheter. Trots att många av de immunologiska reaktionerna sker på ett relativt stereotypt sätt, kan det finnas mycket stora skillnader i reaktionssättet mellan individer. Till exempel är autoimmuna sjukdomar vanligare hos kvinnor, bortsett från typ 1-diabetes. En del personer har flera virussjukdomar medan andra har bakteriella infektioner i anslutning till akne.

I många fall har vår kropp och vårt immunsystem inte tillräckligt stora resurser för att känna igen alla främmande strukturer. Då är det mer ekonomiskt för dem att känna igen sina egna strukturer och anse allt annat vara främmande. Funktionen hos den alternativa komplementvägen och de naturliga mördarcellerna (NK-celler) baserar sig på sådant positivt självigenkännande. Komplementhäm-maren faktor H känner igen den negativa ytspänningen i molekyler på ytan av celler i gott skick (sialysror, glykosaminglykaner, fosfolipider). Om denna spänning försvinner när en cell skadas eller

åldras eller till exempel när ett virusanfall pågår, aktiveras komplementet automatiskt på cellens yta och underlättar fagocyttering av cellen. NK-cellerna känner igen vävnadstypsantigener (MHC/HLA) i kroppens egna kärnförsedda celler. NK-cellerna försöker förstöra celler där MHC-antigenerna är få eller saknas helt (cancerceller, virusinfekterade celler) eller är främmande (organtransplantationer).

Hur finstämt och träffsäkert det adaptiva immunsystemet är visas av att mycket små förändringar, så kallade posttranslationella modifieringar, kan ha betydande inverkan på immunsystemets funktion. Från patogenesen för celiaki känner vi till att en förändring av aminosyran glutamin till glutamat i glutenet kan generera peptider som binder sig till de predisponerande vävnadstypsantigenerna (DQ2.5 eller DQ8) och som aktiverar immunsystemet i tunntarmens slemhinna. Om personen övergår till glutenfri kost kan immunsystemet sensibiliseras mot detta antigen som saknas och reagera mot det kraftigare än tidigare. Om en person som inte är medveten om sin sjukdom hela tiden äter glutenhaltig kost pågår immunreaktionen, men personen har också partiell tolerans mot gluten. Idealet vore att kunna behandla sjukdomen genom aktivering av specifik tolerans mot glutenpeptiderna. I praktiken skulle det innebära injicering av glutenpeptider i en lämplig bärarmolekyl. Injektionerna skulle förstöra de specifika T-celler som reagerar på gluten eller inducera reglerande T-celler som dämpar immunreaktionerna. Detta exempel åskådliggör många viktiga saker. Immunsystemet har förmågan att reagera mycket exakt och på så sätt känna igen skillnader mellan egna och främmande strukturer. Ibland kan dessa strukturer förändras, till exempel under inverkan av egna enzymer eller mikrobenzymer. Det enzym som orsakar förändringar vid celiaki är vävnadstransglutaminas typ 2 (TG2) som avlägsnar en aminogrupp från glutamin. Denna förändring har ödesdigra konsekvenser, eftersom en glutenpeptid som har förändrats på det sättet kan bindas till vävnadstypantigenerna DQ2.5 eller DQ8 som predisponerar för celiaki. Ytterligare en egenskap hos

enzymet transglutaminas är förmågan att bilda komplex med sig själv och med glutenpeptider, vilket leder till att B-celler som producerar anti-transglutaminasantikroppar rekryteras med assistans av T-celler. Celiaki uppkommer således genom samverkan av kroppens egna gener (DQ2.5/DQ8), miljöfaktorer (gluten) och posttranslationell modifiering (modifiering av gluten under inverkan av TG2). För att sjukdomen ska bryta ut behövs det sannolikt dessutom i något skede en infektion, som genom att den skadar slemhinnan blottar egna antigener och sätter igång en lokal immunreaktion. Också andra autoimmuna sjukdomar utvecklas sannolikt enligt samma mönster, men med sjukdomsspecifika modifieringar. Om denna teori håller streck erbjuder den en möjlighet att införa sjukdomsspecifik behandling av autoimmuna sjukdomar. Genom att göra patienten tolerant mot det sjukdomsutlösande antigenet kunde man inducera uppkomsten av dämpande T-celler eller förstöra de sjukdomsalstrande T-cellerna.

Immunologin tillämpas allt mera i behandlingen av ett flertal sjukdomar. Många nya och dyra läkemedel har till exempel introducerats i behandlingen av cancer och reumatiska sjukdomar. Deras verkningsmekanismer går ut på att rikta in immunsystemet på nytt eller på att förändra regleringsmekanismerna. Största delen av läkarna har inte stött på reglerande T-celler, läkemedel med namn på -mab eller -inib eller molekylerna CTLA-4 eller PD-1 i sin grundutbildning. Därför är det nyttigt för läkarna att uppdatera sina kunskaper om immunologi. I detta temanummer behandlas immunologi ur många olika perspektiv och med fokus på dagsaktuell information. Det som presenteras är grundläggande immunologiska principer, sjukdomar som beror på överaktiv eller felriktad immunitet, immunbristtillstånd och möjligheter att dra nytta av immunsystemet för att förebygga och behandla sjukdomar. Jag vill varmt tacka alla skribenter för deras insatser för temanumret.

Seppo Meri

Immunologins grunder

PETTERI T. ARSTILA

Människans immunsystem är ett flexibelt försvarssystem med många nivåer som skyddar mot patogener och andra skadliga agenser. Det är organiserat i distinkta faser både anatomiskt och tidsmässigt. De första reaktionerna sker på infektionsplatsen och är beroende av naturliga mekanismer såsom vävnadsmakrofager, komplement och neutrofiler som snabbt mobiliseras från cirkulationen. Dendritceller transporterar fagocyterade antigener till de lymfatiska vävnaderna och spelar på så sätt en väsentlig roll i att aktivera T-hjälparceller och via dem det adaptiva immunsvaret. Dendritcellerna ger också T-cellerna information om typen av påträffade antigener med hjälp av cytokiner som produceras under aktiveringen. T-hjälparceller är av avgörande betydelse för att kontrollera andra immunceller, medan cytotoxiska T-celler dödar infekterade celler och B-celler producerar antikroppar för att bekämpa infektionen. Efter att svaret har nått sin kulmen bildas ett immunologiskt minne i form av ökad förekomst av specifika lymfocyter, kvarblivande antikropsproducerande celler och kvalitativt sett förbättrade antikroppar. Dessa kraftfulla försvarsmekanismer är strikt reglerade. Autoreaktiva lymfocyter förstörs innan de mognar medan aktiveringen av mogna lymfocyter har många kontrollstationer. Aktiveringen kontrolleras också av suppressiva regulatoriska T-celler.

Inflammationssvar

Infektioner börjar vanligen på epitelyta, hud eller slemhinna och i de direkt underliggande vävnaderna. Här sker immunförsvarets första reaktioner och först senare uppåtdas systemiska mekanismer. De försvarsmekanismer som träder in när en patogen påträffas första gången hör till det naturliga immunsvaret: fagocyter, naturliga mördarceller (NK), mastceller och komplement. Först vid senare konfrontationer, när det immunologiska minnet har inducerats, kommer den förvärvade immuniteten att vara med i första försvarslinjen (Figur 1).

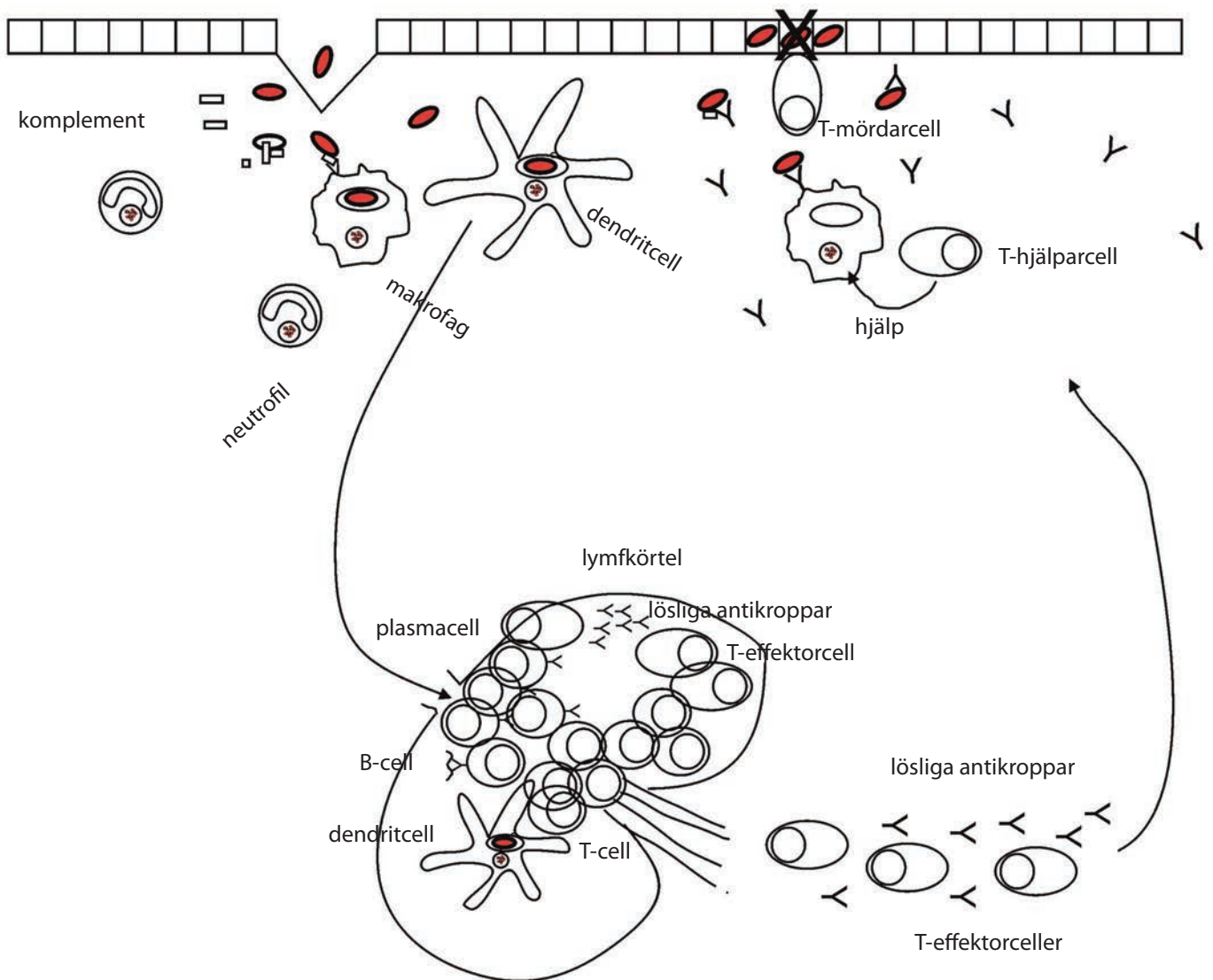
Den förhärskande lokala typen av fagocyt i vävnaderna är makrofagen. Makrofagerna reagerar på mikrobernas molekylära mönster, likaså på endogena nödsignaler om vävnadsskada. Dessa två typer av signaler, patogenassocierade molekylära mönster (pathogen-associated molecular pattern, PAMP) och molekylära mönster associerade med fara (danger-associated molecular patterns, DAMP) resulterar i att de naturliga försvarsmekanismerna aktiveras. På samma gång identifierar typen av påträffad PAMP den allmänna typen av mikroob, alltså om det är en bakterie, ett virus eller en svamp. Denna distinktion gör att det senare produceras kvalitativt sett olika adaptiva svar som skräd-

darsys enligt typen av infekterande patogen. Förutom den roll de spelar vid fagocytos och intracellulärt dödande av mikrober är makrofager viktiga aktivatörer av immunsystemet genom de cytokiner som de producerar. Cytokiner framställs också av NK-celler som är viktiga tidiga försvarare mot virusinfektioner.

Komplement är ett kaskadsystem som bildas av cirka 30 proteiner. Det aktiveras antingen av antikropp-antigenkomplex (den klassiska vägen) eller direkt av mikrobernas cellmembran eller andra mikrostruktururer (den alternativa vägen och lektinvägen). Alla vägarna konvergerar till klyvningen av komplementfaktor C3, varefter kaskaden är densamma för alla vägar. Membranbundna komplementklyvningsprodukter underlättar fagocytos genom att opsonisera patogenerna, medan de sista komponenterna också genomborrar membranet och sticker hål i det (membrananfallscomplex). Vissa av de små

SKRIBENTEN

Petteri Arstila är docent i immunologi vid Helsingfors universitet samt klinisk lärare i bakteriologi och immunologi.



Figur 1. Immunsvarer börjar på infektionsstället med att den naturliga immuniteten (makrofager, komplement) aktiveras. Inflammatoriska substanser och aktiveringsprodukter från komplementsystemet börjar locka neutrofiler från blodbanan, och neutrofilerna deltar sedan i fagocytosen av patogenerna. Det adaptiva immunsvarer sätts igång i den lymfatiska vävnaden när de dendritceller som fungerar som fagocyter på infektionsstället vandrar med lymfvätskan till lymfkörtlarna. Också antigener och transmittorsubstanser färdas från infektionsstället till lymfkörtlarna. Dendritcellerna presenterar antigener för T-cellerna, och de på så sätt aktiverade T-cellerna hjälper sedan B-cellerna att aktiveras. De aktiverade T- och B-cellerna delar sig snabbt och sätter igång sin försvarsfunktion. T-cellerna vandrar till infektionsstället, där de förstör infekterade celler och hjälper andra försvarsceller att verka mera effektivt. De plasmaceller som utvecklas ur B-cellerna börjar producera lösliga antikroppar. När immunsvarer avslutas dör en del av de celler som deltagit, men ett långvarigt immunologiskt minne lever kvar.

lösliga klyvningsprodukterna (C3a, C5a) är proinflammatoriska.

Nästa stadium i immunsvarer utlöses av en ansamling lösliga molekyler, cytokiner och komplementaktiveringsprodukter. Genom att diffundera från infektionsstället utgör de en kemotaktisk fyr som attraherar cirkulerande celler att migrera dit. De första cellerna som svarar är neutrofilerna, en talrik klass av fa-

gocyter som i huvudsak verkställer det tidiga förvärvade immunsvarer. De migrerar i stort antal från blodbanan till infektionsstället och dödar patogenerna genom fagocytos.

Förvärvat immunsvar

Dendritceller är fagocyter i vävnaderna, men snart efter att en patogen har påträffats slutar

de fagocytera, uppregerlar molekyler som är viktiga för att aktivera T-celler och migrerar till lymfkörtlarna. Små peptider som har internaliserats genom fagocytos binds till HLA klass II-molekyler och presenteras på cellytan. Den andra klassen av antigenpresenterande molekyler, HLA klass I, presenterar peptider från proteiner som har syntetiserats i själva den presenterande cellen. Dendritceller kan dock också presentera exogena antigener i HLA klass I-celler genom så kallad korspresentation. Typen av påträffad patogen bestämmer vilka cytokiner dendritcellerna börjar producera, vilket i sin tur påverkar det förvärvade immunsvaret som är under uppsegling.

I lymfkörtlarna kommer dendritceller, lymfburna antigener och andra signaler från infektionsstället i kontakt med lymfocyter. Den avgörande händelsen för att det förvärvade immunsvaret ska starta är att CD4+ T-hjälparcellen aktiveras, eftersom de övriga komponenterna i svaret är beroende av den hjälp som denna cell tillhandahåller. Två signaler behövs för att aktivera en T-cell. Den första kommer från T-cellens antigenreceptor för ett antigen bundet till den presenterande molekylen, HLA klass II för CD4+ T-celler och HLA klass I för CD8+ T-celler. Den andra väsentliga signalen tillhandahålls av B7-molekylerna (CD80 eller CD86) på den antigenpresenterande cellen; dessa molekyler binds till CD28 på T-cellens yta. Signalerna utlöser förökning av T-cellerna samtidigt som deras försvarsfunktioner sätts igång.

En tredje viktig signal, utöver signalen av antigenet och B7, ges av de cytokiner som finns på plats samtidigt som T-cellerna aktiveras, eftersom dessa kommer att avgöra vad T-cellerna börjar göra. Denna cytokinmiljö beror i sin tur på vilken typ av patogen som påträffas på infektionsstället och som identifieras utgående från sina PAMP. Virusinfektioner utlöser till exempel andra cytokiner än akuta bakteriella infektioner, vilket leder till kvalitativt sett annorlunda T-cellsvar.

T-hjälparcellerna är immunsystemets viktigaste kontrollanter eftersom de förser andra celler som deltar i försvaret med aktiverings-signaler och cytokiner. Detaljerna i hur de fungerar avgör vilka delar av immunsystemet som får hjälp och vilka som blir utan. Ett virus kan exempelvis utlösa produktion av IL-12 i celler som hör till det naturliga immunsystemet, vilket gör att T-hjälparceller producerar IFN-gamma, som i sin tur hjälper andra T-celler och makrofager som har en viktig funktion

vid bekämpningen av virusinfektioner. I motsats till detta kan en akut bakteriell infektion inducera produktion av IL-6 och IL-23 och också av T-hjälparceller som producerar IL-17, vilket stöder neutrofilsvaret. Denna process där T-cellernas funktion differentieras utgör en flexibel mekanism som kan ge den rätta responsen allt efter det som försvaret kräver.

Cytotoxiska CD8+ T-celler känner igen antigener som presenteras av HLA klass I-molekylen, som i motsats till klass II finns på ytan av alla kärnförsedda celler. En främmande peptid som presenteras av HLA klass I tillkännager en intracellulär infektion, och CD8+ effektorceller svarar med att döda den infekterade cellen. De kan också producera cytokiner som hjälper celler att avvärja den intracellulära infektionen utan att döda värdcellen.

B-celler är den andra huvudgruppen av lymfocyter och de identifierar antigener med immunglobulinmolekyler på sin cellyta. Också de behöver en andra signal för att aktiveras, och de får signalen av aktiverade T-celler både genom direkt kontakt cellerna emellan och via cytokiner. De kan sedan förökas och differentieras till plasmaceller som producerar lösliga immunglobuliner. Cellerna genomgår också ett skifte av immunglobulinklass och övergår från att producera IgM till att producera de övriga immunglobulinklasserna, IgG, IgA eller IgE. På samma gång leder en ansamling av somatiska mutationer i immunglobulingenerna tillsammans med urval efter antigen till affinitetsmognad och till kraftigare bindning av immunglobulinerna till antigenet.

B-cellernas försvarsfunktion hänger samman med de lösliga immunglobuliner som de producerar. Immunglobulinernas viktigaste funktion är att neutralisera patogener och deras toxiner genom att fysiskt blockera viktiga epitoper, opsonisera patogener för att förstärka fagocytosen och aktivera komplementet via den klassiska vägen. IgA transporteras genom epitelcellerna till slemhinornas yta och är på så sätt speciellt viktig för slemhinneförsvaret.

Immunologiskt minne

När det förvärvade immunsvaret når en tillräckligt hög nivå städas patogenen bort eller den tvingas gömma sig. I båda fallen försvinner snart antigener med ursprung i patogenen och andra signaler som upprätthåller svaret. Det immunologiska minnet har två nivåer. Vid reinfektion utgörs den första försvarslinjen av kvarvarande antikroppar som har producerats

av långlivade plasmaceller och T-minnesceller i vävnaderna och som genast kan skrida till verket. Antikropparna är också kvalitativt sett effektivare eftersom de redan har genomgått klasskifte och affinitetsmognad. Den andra nivån beror av antigenspecifika T-minnesceller och B-celler i de lymfatiska organen. Cellerna är vilande och kräver därför ny aktivering, men de kan förstärka försvaret mycket snabbare än vid primärinfektionen eftersom de är betydligt fler vid ett sekundärt svar.

Reglering av immunsystemet

De kraftfulla mekanismerna i immunsystemet står under strikt kontroll. Präglingen av immunologisk tolerans börjar under lymfocyternas utveckling i de primära lymfatiska organen. I tymus genomgår de omogna T-cellerna positiv selektion och bara celler som kan känna igen HLA-molekyler tillåts att utvecklas vidare. Vid negativ selektion förstörs utvecklande celler som är specifika för kroppsegna antigener så att en funktionellt effektiv och på samma gång säker repertoar av T-celler utformas. Omogna B-celler genomgår liknande negativ selektion i benmärgen, vilket gör dem toleranta för kroppens extracellulära antigener.

Denna centrala tolerans kompletteras av perifer tolerans, där kontrollmekanismer är verksamma utanför de primära lymfoida organen. Strikt kontroll av T-cellsaktiveringen är av största vikt eftersom T-celler i sin tur kan aktivera andra celler. Behovet av två signaler som i början endast kan ges av dendritceller säkerställer att T-cellsaktivering bara förekommer under rätta omständigheter. En annan viktig mekanism för perifer tolerans är aktiv immunsuppression av professionella regulatoriska T-celler. Dessa celler hör till undergruppen CD4⁺ och uttrycker transkriptionsfaktorn FOXP3. I stället för att hjälpa andra celler producerar de immunsuppressiva cytokiner och blockerar samverkan mellan dendritceller och T-celler. Immunkontroll sker också på den naturliga immunitetens nivå. Aktiveringen av komplement hålls i schack

av flera inhiberande molekyler, medan NK-celler uttrycker inhibitoriska receptorer som är specifika för HLA klass I-molekyler.

När de fungerar som de ska förhindrar toleransmekanismerna tillsammans ett destruktivt svar på kroppsegna antigener, medan de på samma gång upprätthåller immunsystemets allmänna homeostas. De är också väsentliga för att hålla det normala immunsvaret på en lagom nivå och för att förhindra immunpatologi orsakad av överdrivet starkt svar. Samma mekanismer stänger också av effektorsvaren när de inte längre behövs.

Petteri T. Arstila

petteri.arstila@helsinki.fi

Bindningar:

Föreläsningsarvoden: Roche, Merck och BMS

Konsultarvoden: Roche

Summary

Introduction to the immune system

The human immune system is a flexible and multilayered defense system against pathogens and other deleterious agents. It is organized both anatomically and temporally into distinct phases. The first events take place at the site of infection and are dependent on innate mechanisms, whereas adaptive immunity is activated in lymphoid tissues and is a later event. Here, is provided a brief overview of the main features of the immune system and its regulation.

Immuntolerans

ARNO HÄNNINEN

Immuntolerans omfattar alla de mekanismer som vårt immunsystem använder för att förhindra uppkomsten av förvärvat immunsvår, d.v.s. antigenspecifikt T- och B-cellssvar, riktat mot kroppens egna cell- och vävnadsstrukturer. Ett friskt immunsystem kan på samma gång dels försvara kroppen mot patogener, olika faktorer som orsakar vävnadsskada och farliga cancerceller, dels skydda friska celler och vävnader mot ofrivilligt och skadligt immunsvår (1). På vävnadsnivå har också regleringen av det ospecifika immunsvaret stor betydelse för immuntoleransen. Grunden för immuntolerans är att T- och B-cellernas antigenspecificitet inriktas på andra strukturer än friska celler och vävnader, men det räcker inte ensamt till för att garantera upprätthållen tolerans när kroppen bildar immunsvår mot antigener. I kroppen cirkulerar också T- och B-celler som kan känna igen kroppens egna cell- eller vävnadsstrukturer, och det behövs flera olika mekanismer för att hålla dem inaktiva. Vid sidan av ärftliga riskfaktorer kan immuntoleransen brytas ner och autoimmuna sjukdomar uppkomma också under inverkan av icke-genetiska faktorer, som i samverkan mellan individen och miljön påverkar programmeringen och regleringen av immunsvaret (2). Identifieringen av enskilda genfel i bakgrunden till vissa autoimmuna sjukdomar (3) och hur de inverkar på de centrala och perifera toleransmekanismerna har ökat vår kunskap om principerna för hur immuntoleransen fungerar.

Grundläggande mekanismer vid immuntolerans

Immuntolerans kan granskas som bestående av två skilda delar, s.k. central och perifer tolerans (4). Central tolerans omfattar fenomen som verkar under T- och B-cellernas mognadsprocess, och som gör att cirkulerande mogna T- och B-celler aktiveras mot olika patogener, men mera sällan mot kroppens egna cell- eller vävnadsstrukturer. Perifer tolerans är fenomenet på vävnadsnivå och i den perifera lymfatiske vävnaden, t.ex. lymfkörtlarna, som kompletterar det skydd mot autoreaktivitet som T- och B-cellsselektionen ger. Slemhinnornas och matsmältningskanalens förmåga att undvika immunsvår mot djurdamm, pollen, proteiner i kosten och den massiva mängden mikrober i tarmen är ett utmärkt exempel på den perifera toleransen i arbete. Slemhinnetoleransen omfattar flera mekanismer som delvis är specifika för slemhinnorna, och den ses därför ofta som en delvis fristående enhet.

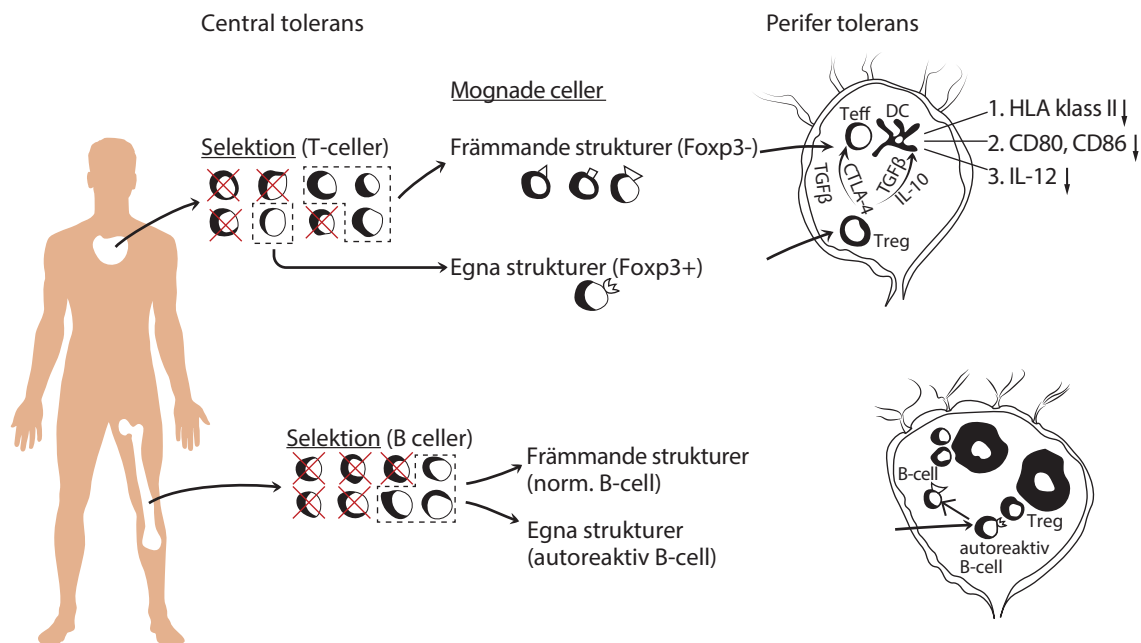
Central tolerans

T- och B-celler mognar från lymfatiske stamceller som differentieras antingen till T-celler i tymus eller till B-celler i benmä-

gen. Under differentieringsprocessen börjar förstadiet till varje enskild T- eller B-cell uttrycka ytreceptorer som känner igen antigen, s.k. T-cellsreceptorer eller B-cellsreceptorer (immunglobulinreceptorer på cellens yta). I de genombåden som kodar för T- och B-cellsreceptorer sker en rekombination av det genetiska materialet i varje förstadium till en T- eller B-cell. Detta fenomen kallas somatisk rekombination och utgör grunden för antigenreceptorernas stora diversitet. För toleransen är det väsentligt att immunsystemet kan sålla bort T- och B-celler med antigenreceptorer som reagerar för kraftigt

SKRIBENTEN

Arno Hänninen är specialistläkare i klinisk mikrobiologi och docent i immunologi. Han verkar som klinisk lärare vid Åbo universitet. Han har forskat om miljöfaktorer och mekanismerna för immunologisk tolerans i samband med typ 1-diabetes. Tarmens immunsystem och tarmmikrobiomets betydelse för aktiveringen av dendritceller och autoreaktiva lymfocyter samt deras celltrafik till bukspottkörtelns cellöar har varit föremål för hans intresse.



Figur 1: Mekanismer vid T- och B-celltolerans. Av de mognande T-celler i tymus sållas de T-celler bort som reagerar för kraftigt mot autoantigener där (negativ selektion). Det gör att mogna T-celler i huvudsak känner igen främmande antigenstrukturer (Foxp3-negativa T-celler, T-effektorceller). Av T-celler som känner igen egna antigener utvecklas en del till mogna T-celler, men samtidigt förändras de till celler som dämpar immunsvaret (Foxp3-positiva T-celler, regulatoriska Treg-celler). B-cellerna mognar i benmärgen. Av de mognande B-cellerna sållas sådana bort vars ytimningglobulin binder sig för kraftigt till autoantigena strukturer. Gallring av autoreaktiva förstadierna till T- och B-celler utgör grunden för immunologisk tolerans (*central tolerans*). I lymfkörtlarna (*perifer tolerans*) presenterar också dendritcellerna (DC) autoantigener i sina HLA-strukturer (signal 1), men de erbjuder varken kostimulering (signal 2) eller aktiverande cytokiner (signal 3). Detta leder till anergi eller utplåning av autoreaktiva T-effektorceller. Dessutom börjar Foxp3+ Treg-celler (en del autoreaktiva) uttrycka transmittorsubstanser och ytstrukturer som dämpar immunsvaret. Detta förhindrar aktivering av cellerna och via cellkontakt också av Foxp3-negativa T-celler. B-cellsaktivering kräver oftast kontakt med en aktiverad T-cell (T-effektorcell), och för autoreaktiva B-celler finns inte autoreaktiva T-effektorceller (Foxp3 T-celler) att tillgå. En autoreaktiv B-celler kan bearbeta sin B-cellsreceptor också i moget tillstånd (30) och minska sin autoreaktivitet.

mot kroppens egna cell- eller vävnadsstrukturer. Extra väsentligt för den centrala toleransen är det att avlägsna autoreaktiva T-celler från den repertoar av T-celler som känner igen olika antigener (5). Detta mål kan inte helt uppnås utan att det på samma gång försvinner T-celler som känner igen främmande antigener tillräckligt bra och som därför är nödvändiga för immunförsvaret. Receptorer med alltför stark affinitet för egna vävnadsstrukturer leder alltid till en dödligt stark stimulering av den mognande T-cellen, som på så sätt gallras bort ur repertoaren. En del av de autoreaktiva T-cellerna gallras dock inte bort, utan utvecklas till särskilda regulatoriska T-celler som kan reglera immunsvaret (6). I dessa s.k. Treg-celler aktiveras transkriptionsfaktorn Foxp3 bestående och det resulterar i att transmittorsubstanser och ytstrukturer som dämpar immunsvaret

utvecklas (se perifer tolerans, Figur 1). Också för B-cellernas del sker en gallring av de mognande förstadierna utgående från immunoglobulinreceptorerna (B-cellsreceptorerna) antigenspecificitet, så att B-celler med för stor affinitet för kroppens egna strukturer som uttrycks i benmärgen utsätts för en dödligt stark stimulering (7). B-cellerna omfattas således också av central tolerans, trots att dess betydelse för immuntoleransen verkar vara något mindre än för T-cellerna.

Perifer tolerans

Förutom vissa B-cellsvar kräver det adaptiva immunsvaret nästan alltid att immunsvarets målantigen kan aktivera T-celler i vissa perifera vävnader. Den ofullständiga centrala toleransen i fråga om T-cellerna skapar därför ett behov av att kontrollera ak-

tivering av T-celler i periferin på flera olika sätt (8). Också de mekanismer som direkt kontrollerar aktiveringen av B-celler i den perifera lymfatiska vävnaden har betydelse för att förhindra uppkomsten av humoral autoimmunitet, alltså autoantikroppar.

Det finns flera strategier för perifer tolerans: ignorans, anergi, deletion och aktiv immunreglering. För B-cellernas del är det också möjligt att omforma B-cellsreceptorn (receptoreditering) både i slutet av mognadsprocessen i benmärgen (central tolerans) och vid aktiveringen av den mogna B-cellen (perifer tolerans). Ignorans innebär att en kroppsegen cell- eller vävnadsstruktur som känns igen av T- eller B-cellen inte kan kännas igen av cellens antigenreceptor. På vävnads- eller cellnivå betyder detta i typiska fall att en potentiell autoantigen är intracellulär eller att den är en sådan struktur i vävnaderna som inte presenteras för T-cellerna i lymfkörtlarna. Aktivering av T-cellen kräver nämligen att antigenstrukturen presenteras för T-cellen på ytan av en annan cell som kallas antigenpresenterande cell (*antigen-presenting cell*, APC). Tolerans baserad på ignorans bryter lätt samman om rikligt med intracellulära antigener eller potentiella vävnadsantigener transporteras till lymfkörtlarna. Vissa organ som öga, könskörtlar och hjärna verkar vara delvis skyddade mot immunsvaret. Inom dessa immunologiskt skyddade områden verkar en immuntolerans som klassificeras som ignorans och som av allt att döma grundar sig på mindre antigenpresentation än vanligt i den lymfatiska vävnaden. Detta skyddar dock inte på långt när alltid mot nedbruten immuntolerans, vilket visas av autoimmuna manifestationer i dessa organ.

Strukturer från cellernas yta, och eventuellt också intracellulära strukturer, transporteras till lymfkörtlarna även under fysiologiska förhållanden och inte endast som följd av en inflammatorisk reaktion orsakad av vävnadsskada eller t.ex. mikrobinvasion. I avsaknad av mikrobinvasion och inflammatorisk reaktion ger de autoantigener som transporteras till lymfkörtlarna dock inte upphov till antigenspecifikt T-cellssvar, inte ens när det finns T-celler i lymfkörtlarna som känner igen dessa strukturer. Detta sker på försorg av dendritceller (DC) som är specialiserade på antigenpresentation. De kan presentera antigener för T-cellerna på ett sätt som underlättar antingen tolerans eller immunsvaret (8). För att generera

ett immunsvaret behöver T-cellen förutom antigenpresentation också s.k. kostimulatoriska signaler av den antigenpresenterande dendritcellen. Dessa signaler utlöses när ytreceptorerna hos DC och T-cellen kopplas ihop (andra signalen, signal 2). Ett effektivt T-cellssvar förutsätter dessutom att lösliga transmittorsubstanser, som interleukiner, tillväxtfaktorer och interferon typ 1, frigörs ur DC i samband med antigenpresentationen (tredje signalen, signal 3). Under fysiologiska förhållanden erbjuds T-cellen vanligen inte den andra eller den tredje aktiveringssignalen. Under sådana förhållanden presenterar DC närmast antigener som härstammar från de perifera vävnaderna och deras celler, men de uttrycker inte cytokiner eller kostimulatoriska strukturer (9). De autoreaktiva T-cellerna känner då igen de autoantigener som DC presenterar, till exempel betacellsantigener från de langerhanska cellöarna i pankreas, men får av dem endast en signal förmedlad av T-cellsreceptorn (signal 1). Detta resulterar i några celldelningar, men de nya T-cellerna dör rätt snart i brist på kostimulatoriska signaler och cytokiner som styr differentieringen (10). De dotterceller som den T-cellsreceptorförmedlade aktiveringen har gett upphov till kan inte på egen hand gå igenom upprepade celldelningar för att de faktorer som aktiverar s.k. kaspaser och som härstammar från mitokondrierna och deltar i celldöden (apoptosen) ska kunna inhiberas i tillräckligt hög grad, och transkriptionsfaktorer som stöder cellernas överlevnad och differentiering samtidigt ska kunna aktiveras. Denna form av perifer tolerans kallas på engelska *deletional tolerance*.

Anergisering är en närliggande strategi (11). I stället för celldelning och celldöd förskjuts reaktionskonstanterna för fosforylering av de kinaser som har samband med antigenreceptorn och som åstadkommer signal 1 mot defosforylerade substrat, ibland rentav bestående. Därmed förhindras aktivering av T-cellen också i fortsättningen. De anergiska T-cellerna upprätthåller tolerans genom att utsöndra interleukiner, exempelvis IL-10, som dämpar immun- och inflammationsreaktionen, och genom att i fortsättningen konkurrera med T-celler som fortfarande är i nativt tillstånd om möjligheten att interagera med DC som presenterar samma antigen. En viktig mekanism för perifer tolerans är aktiv immunreglering, som fortfarande på 1990-talet var mycket omstridd. Den innebär att autoreaktiva

T- och B-cellers aktivitet dämpas utifrån under inverkan av s.k. regulatoriska lymfocyter. B-celler kan ha immunreglerande egenskaper bland annat genom IL-10 som de utsöndrar, men de reglerande T-cellerna spelar en viktigare roll än B-cellerna. Till dessa hör vissa gamma-delta-T-celler, som uttrycker $\gamma\delta$ -T-celleptorkedjor som omformas mera kanoniskt än vanliga T-celleptorer, samt de s.k. Tr1- och Th3-cellerna. Tr1-cellerna utsöndrar IL-10, medan Th3-cellerna uppkommer vid immunsvaret i slemhinnor och tarm och utsöndrar den transformerande tillväxtfaktorn TGF β (*transforming growth factor*). I mitten av 1990-talet identifierades det genfel i genen för transkriptionsfaktorn Foxp3 som ligger bakom ett syndrom som beskrevs på 1980-talet. Detta s.k. IPEX-syndrom (*immune dysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, X-linked*) leder till autoimmuna manifestationer och generella symtom på inflammation och förlust av näringsämnen (12). Stabilt uttryck av Foxp3 i en T-cell gör den kraftigt regulatorisk, och vid avsaknad av Foxp3 saknar kroppen den typen av kraftigt regulatoriska T-celler (s.k. Treg-celler) (13). T-celler som uttrycker transkriptionsfaktorn Foxp3 förhindrar aktivering och funktion i autoreaktiva T-celler genom många olika mekanismer. En del av dem grundar sig på transmittorsubstanser som cellerna utsöndrar (IL-10, TGF β) och en del på strukturer på cellens yta (bl.a. CTLA-4, ektonukleotidaser). Treg-cellerna inverkar såväl direkt på andra T-celler som på aktiveringsstatus hos DC som presenterar antigener för dem (signalerna 2 och 3 i samband med antigenpresentationen) och också på andra lymfocyter och myeloida leukocyter.

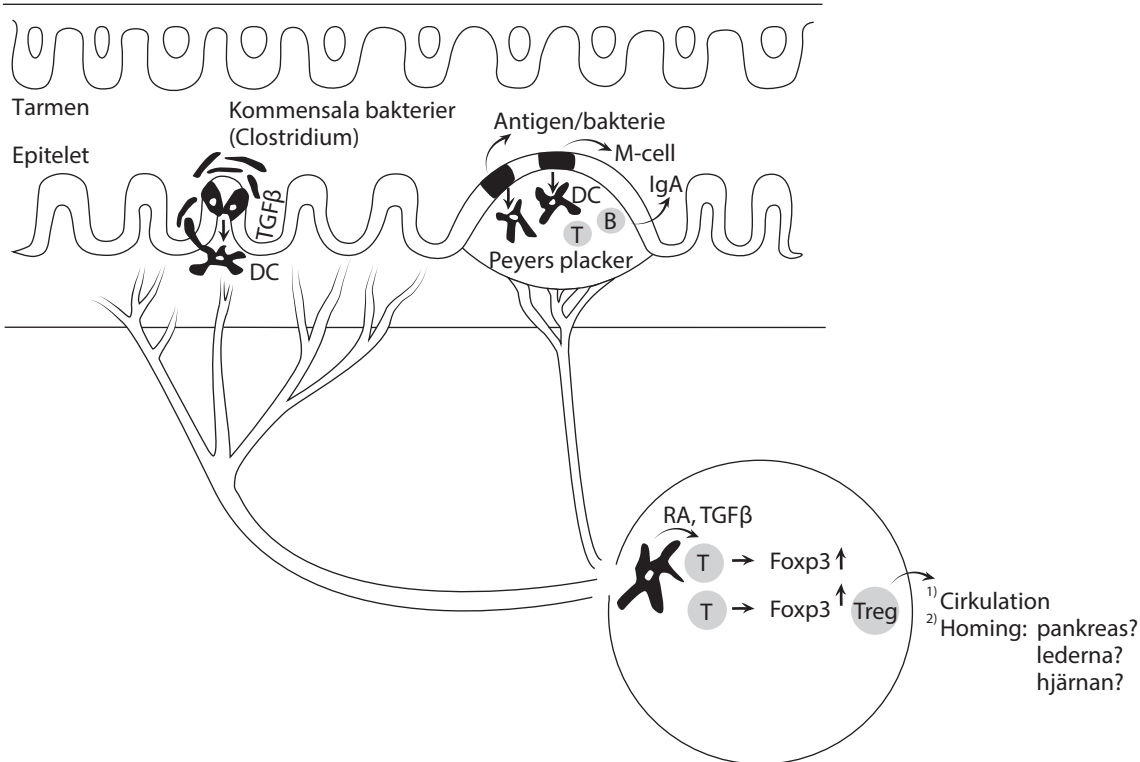
Slemhinnetolerans

Olika partiklar som kommer med inandningsluften till epitelet i nasopharynx och luftvägarna kan orsaka sensibilisering redan i mycket små koncentrationer, vilket hos en del människor yttrar sig som allergiska symtom. Största delen av människorna tolererar dock dessa partiklar utan att sensibiliseras. Matsmältningskanalen utsätts dagligen för ett stort antal främmande strukturer, som också de kan ge upphov till immunsvaret men som hos de flesta människor inte gör det. Dessutom innehåller tarmen tio gånger så många bakterier och andra mikrober som det finns celler i hela kroppen (14). Tarmen och

dess immunsystem är specialiserade på att tåla denna mikrobbelastning utan att orsaka icke önskvärda immunsvaret mot sedvanliga mikrober. Detta möjliggör en symbios och ett kommensalt förhållande mellan mikrobiomet och människan som ofta är till ömsesidig nytta. Slemhinnetolerans har undersökts mest i tarmen, och i det följande beskrivs några toleransmekanismer.

Epitelcellerna i tarmväggen har en tät hinna av slem på sin yta. Den består huvudsakligen av muciner, som är kraftigt glykosylerade proteiner (15). Hinnan av slem som täcker epitelet blir allt tjockare ju längre ner i matsmältningskanalen man kommer. I dess yttre skikt finns symbiotiska bakterier som producerar substanser, så som butyrat, som stöder epitelcellernas homeostas, men i de inre skikten finns bara små mängder bakterier. Epitelcellerna i tunn- och tjocktarmen är också polariserade så att deras apikala yta saknar flera av de strukturi-genkänningsreceptorer av familjen TLR, som kunde utlösa immunsvaret mot tarmbakterierna. Till exempel receptorn TLR-4 som känner ingen endotoxin uttrycks på cellernas yta, men enterocyterna har utvecklat tolerans mot endotoxinets verkan genom att efter födelsen omvandlas så att molekyler i den kinaskedja som förmedlar TLR-4-svaret inte uttrycks i enterocyterna (16). TLR-2 som känner igen peptidoglykan och TLR-9 som känner igen bakteriernas DNA aktiverar mekanismer i enterocyterna som förstärker epitelets motståndskraft mot bakterieinvasion (17). En störning i vilken som helst av dessa mekanismer kan ensamt ge upphov till en inflammatorisk reaktion i slemhinnan och predisponera för adaptivt immunsvaret som ökar risken för autoimmunitet. Adaptivt immunsvaret mot kommensala mikrober förekommer främst vid inflammatoriska tarmsjukdomar, där de är ett tecken på misslyckad slemhinnetolerans.

Dendritcellerna i tarmens immunsystem har sina särskilda egenskaper. Dendritcellerna i lamina propria kan bilda utskott som tränger genom epitelet till tarmens lumen (18). På så sätt kan DC samla prover på tarmens normalflora eller kostens makromolekyler och presentera dem för T-cellerna. Man har identifierat typer av dendritceller i lamina propria som vandrar till lymfkörtlarna i mesenteriet och ger upphov till immunsvaret där (Figur 2). Under fysiologiska förhållanden producerar dessa DC A-vitamin-syrederivatet retinoidsyra, som styr den



Figur 2. Mekanismer för slemhinnetolerans i tarmen. Slemskiktet på epitelcellerna och tillväxningen av epitelcellerna till tarmens kommensala mikrober utgör grunden för slemhinnetoleransen. I tarmen uppkommer också aktiv immunologisk tolerans när regulatoriska Treg-celler aktiveras. Dendritceller i lamina propria transporteras till lymfkörtlarna i mesenteriet och styr, bl.a. genom att utsöndra retinoidsyra, de lokala T-cellerna till att differentieras till Treg-celler. Dendritcellerna snappar åt sig antigener i tarmen antingen genom att föra in sina utskott i tarmlumen eller genom att i lymfvävnaden i Peyers plack endocytera bakterieantigener som har transporterats dit genom försorg av M-celler. B-celler i Peyers plack aktiveras och börjar producera IgA, som utsöndras i tarmens slemhinna och som har en funktion för slemhinnetoleransen. Många bakteriearter ur släktet Clostridium verkar ha förmåga att inducera aktiv slemhinnetolerans i tjocktarmen genom att de aktiverar utsöndringen av bl.a. TGFβ ur epitelcellerna (25). Treg-celler som aktiveras i mesenteriets lymfkörtlar frisätts till blodbanan och kan eventuellt också vandra till extraintestinala organ för att stödja den immunologiska toleransen.

aktiverande T-cellen till att differentieras till en regulatorisk Treg-cell som bl.a. uttrycker IL-10 (19). På så sätt styr DC det adaptiva immunsvaret i riktning mot slemhinnetolerans. Epitelcellerna i både tarmen och luftvägarna uttrycker tillväxsfaktorn TSLP (thymic stromal lymphopoietin), som styr T-cellernas utveckling i riktning mot s.k. Th2-hjälpar-T-celler som producerar IL-4 och IL-13. I tarmen stöder denna differentieringsriktning immunförsvaret mot parasiter, men i luftvägarna stöder den immunreaktiviteten vid astma. Produktion av den för slemhinnan typiska tillväxsfaktorn β (TGF β) stöder kraftigt bildningen av Treg-celler (i avsaknad av inflammatoriska transmittorsubstanser som interleukin 6). Dessutom styr TGF β förändringen av B-cellernas klass till produk-

tion av IgA. IgA är en för slemhinnor typisk antikropp, som skyddar slemhinnan mot mikrober och som dessutom kan påverka tarmmikrobiomets artsammansättning (20). Detta kan ses som en toleransmekanism, eftersom den förhindrar immunsvaret som kan orsaka vävnadsskada.

Mekanismer för bruten tolerans vid autoimmuna sjukdomars patogener

I bakgrunden till autoimmuna sjukdomar finns många olika immunologiska mekanismer, allt från produktion av autoantikroppar som känner igen cellernas ytstrukturer eller DNA och andra intracellulära strukturer eller extracellulära vävnadsantigener, till aktivering av autoreaktiva cytotoxiska

T-celler. Till effektormekanismerna hör likaså en omfattande palett av fenomen som orsakar cell- och vävnadsskada och kronisk inflammation. Varje människas sätt att utveckla autoimmunsvaret mot cell- och vävnadsstrukturer påverkas av hennes HLA-genom som styr selektionen av T-celler i tymus (21). HLA-polymorfismens inverkan på T-cellsrepertoaren räcker dock inte ensam till för att förklara varför en viss autoimmun sjukdom bryter ut hos en människa som har predisponerande HLA-alleler i sitt genom. Vissa miljöfaktorer inverkar också, och av mekanismerna för perifer tolerans spelar speciellt Treg-cellernas funktion sannolikt en viktig roll för att dämpa autoreaktiviteten (22).

Treg-celler bildas dels inom det perifera immunsvaret programmerat av dendritcellerna, dels i tymus vid uppkomsten av den centrala toleransen. Treg-cellerna är i sig ofta relativt autoreaktiva, vilket underlättar aktiveringen i samband med en immunreaktion mot ett autoantigen på vävnadsnivå. Störningar av varierande grad i bildningen och funktionen av Treg-celler är därför sannolikt ofta en delorsak till att vissa autoimmuna sjukdomar bryter ut. IPEX-syndromet (12), som beror på ett genfel i transkriptionsfaktorn Foxp3, är den viktigaste av dem. Av andra monogena avvikelser kan här nämnas APECED-syndromet (polyendokrinopati-kandidios-ektodermal dysplasi), som beror på bristfällig funktion av transkriptionsfaktorn AIRE som reglerar ektopiskt uttryck av vävnadsantigener i tymus och lymfkörtlar (23). Också detta fel försämrar funktionen främst hos Treg-celler. Autoimmuna manifestationer hör också till symtomspektret vid immunbristtillstånd (24). Ett allvarligt inflammatoriskt syndrom, som i vissa fall har likheter med IPEX-syndromet, kan bryta ut tidigt i samband med mutationer som stör bildningen av T-celler. Vanligen går det dock inte att påvisa något enskilt genfel bakom autoimmuna sjukdomar. Detta visar hur invecklade och funktionellt uppbyggda de processer är som ger upphov till och reglerar immunsvaret (2). Kunskaperna om de faktorer som gör att toleransen bryts ner vid vanliga autoimmuna sjukdomar är fortfarande bristfälliga. Interaktionen mellan miljöfaktorer, i synnerhet mikrober, och immunsystemet spelar antagligen en avgörande roll för att toleransen bryts och för att det inte går att upprätthålla den.

Manipulering av toleransen och framtidsutsikter

Autoimmuna sjukdomar, såsom tyreoidit, psoriasis, typ 1-diabetes och reumatoid artrit, är relativt vanliga och cirka en till fem procent av befolkningen insjuknar någon gång under livet i dessa sjukdomar. Trots att det finns tillgång till målinriktade läkemedel för behandling av bl.a. MS, reumatoid artrit och psoriasis är det ännu inte möjligt att bestående manipulera toleransen vid en enda autoimmun sjukdom (2). Eftersom miljöfaktorer, i synnerhet mikrober, reglerar immunsvaret och dessutom kan bidra till att upprätthålla toleransen, hoppas forskarna på att av mikrobstrukturer och levande mikrober kunna utveckla terapiformer som stöder upprätthållandet av toleransen. De senaste åren har man upptäckt att det finns bakteriearter i tarmmikrobiomet som har stor betydelse för aktiveringen av regulatoriska Treg-celler i tarmens lymfatiske vävnad (25), och att dessa eventuellt kan ha en immunregulatorisk effekt på hela organismen. Det kan också finnas skillnader i tarmmikrobiomets sammansättning mellan friska personer och personer som insjuknar i t.ex. typ 1-diabetes, men undersökningar på människor har än så länge varit närmast deskriptiva (26). Reglering av mikrobiomet genom s.k. probiot- eller prebiotbehandling väntas i framtiden ge nya behandlingsmetoder mot allergiska och autoimmuna sjukdomar. Vid behandling av allergier har omskolning av immunsystemet bort från svar av typ Th2 redan visat sig fungera i form av hyposensibilisering. Genom att administrera autoantigen via munnen, på slemhinnorna eller under huden hoppas man nu kunna göra regulatoriska Treg-celler av autoreaktiva T-celler (27). Hittills har sådana terapier inte visat sig vara kliniskt effektiva, trots att de har gett Treg-svar hos försökspersoner (28, 29). I kombination med målinriktade behandlingar mot t.ex. dendritceller och, i dagens läge, främst mot effektormekanismerna, kan de ha verkningar som i högre grad förstärker den immunologiska toleransen vid prevention och behandling av autoimmuna sjukdomar.

Arno Hänninen
arno.hanninen@utu.fi

Bindningar:
Föreläsningsarvoden: Teva, Merck, Roche, ThermoFisher, MSD, Professio Finland och Labquality Oy
Konsultarvode: Labquality Oy

Referenser

1. Bluestone JA. Mechanisms of tolerance. *Immunol Rev* 2011;241:5–19.
2. Bluestone JA, Bour-Jordan H, Cheng M, Anderson M. T cells in the control of organ-specific autoimmunity. *J Clin Invest* 2015;125:2250–60.
3. Cheng MH, Anderson MS. Monogenic autoimmunity. *Annu Rev Immunol* 2012;30:393–427.
4. Xing Y, Hogquist KA. T-cell tolerance: central and peripheral. *Cold Spring Harb Perspect Biol* 2012;4.
5. Hogquist KA, Baldwin TA, Jameson SC. Central tolerance: learning self-control in the thymus. *Nat Rev Immunol* 2005;5:772–782.
6. Moon JJ, Dash P, Oguin TH, 3rd, et al. Quantitative impact of thymic selection on Foxp3+ and Foxp3- subsets of self-peptide/MHC class II-specific CD4+ T cells. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2011;108:14602–7.
7. Melchers F, Rolink A, Grawunder U, et al. Positive and negative selection events during B lymphopoiesis. *Curr Opin Immunol* 1995;7:214–227.
8. Steinman RM, Nussenzweig MC. Avoiding horror auto-toxicus: the importance of dendritic cells in peripheral T cell tolerance. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2002;99:351–358.
9. Scheinecker C, McHugh R, Shevach EM, Germain RN. Constitutive presentation of a natural tissue autoantigen exclusively by dendritic cells in the draining lymph node. *J Exp Med* 2002;196:1079–90.
10. van Parijs L, Perez VL, Abbas AK. Mechanisms of peripheral T cell tolerance. *Novartis Found Symp* 1998;215:5–14; discussion 14–20, 33–40.
11. Macian F, Garcia-Cozar F, Im SH, Horton HF, Byrne MC, Rao A. Transcriptional mechanisms underlying lymphocyte tolerance. *Cell* 2002;109:719–731.
12. Bennett CL, Christie J, Ramsdell F, et al. The immune dysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, X-linked syndrome (IPEX) is caused by mutations of FOXP3. *Nat Genet* 2001;27:20–21.
13. Wan YY, Flavell RA. Regulatory T-cell functions are subverted and converted owing to attenuated Foxp3 expression. *Nature* 2007;445:766–770.
14. Zhu B, Wang X, Li L. Human gut microbiome: the second genome of human body. *Protein Cell* 2010;1:718–725.
15. Hansson GC. Role of mucus layers in gut infection and inflammation. *Curr Opin Microbiol* 2012;15:57–62.
16. Chassin C, Kocur M, Pott J, et al. miR-146a mediates protective innate immune tolerance in the neonate intestine. *Cell Host Microbe* 2010;8:358–368.
17. Cario E (2008) Barrier-protective function of intestinal epithelial Toll-like receptor 2. *Mucosal Immunol* 1 Suppl 1:S62–66.
18. Niess JH, Brand S, Gu X, et al. CX3CR1-mediated dendritic cell access to the intestinal lumen and bacterial clearance. *Science* 2005;307:254–258.
19. Bakdash G, Vogelpoel LT, van Capel TM, Kapsenberg ML, de Jong EC. Retinoic acid primes human dendritic cells to induce gut-homing, IL-10-producing regulatory T cells. *Mucosal Immunol* 2015;8:265–278.
20. Hooper LV, Littman DR, Macpherson AJ. Interactions between the microbiota and the immune system. *Science* 2012;336:1268–73.
21. Gough SC, Simmonds MJ. The HLA Region and Autoimmune Disease: Associations and Mechanisms of Action. *Curr Genomics* 2007;8:453–465.
22. Brusko TM, Putnam AL, Bluestone JA. Human regulatory T cells: role in autoimmune disease and therapeutic opportunities. *Immunol Rev* 2008;223:371–390.
23. Anderson MS, Venanzi ES, Klein L, et al. Projection of an immunological self shadow within the thymus by the aire protein. *Science* 2002;298:1395–1401.
24. Notarangelo LD, Gambineri E, Badolato R. Immunodeficiencies with autoimmune consequences. *Adv Immunol* 2006;89:321–370.
25. Atarashi K, Tanoue T, Oshima K, et al. Treg induction by a rationally selected mixture of Clostridia strains from the human microbiota. *Nature* 2013;500:232–236.
26. Davis-Richardson AG, Triplett EW. A model for the role of gut bacteria in the development of autoimmunity for type 1 diabetes. *Diabetologia* 2015.
27. Wang X, Sherman A, Liao G, et al. Mechanism of oral tolerance induction to therapeutic proteins. *Adv Drug Deliv Rev* 2013;65:759–773.
28. Hjorth M, Axelsson S, Ryden A, Faresjo M, Ludvigsson J, Casas R. GAD-alum treatment induces GAD65-specific CD4+CD25highFOXP3+ cells in type 1 diabetic patients. *Clin Immunol* 2011;138:117–126.
29. Orban T, Farkas K, Jalahej H, et al. Autoantigen-specific regulatory T cells induced in patients with type 1 diabetes mellitus by insulin B-chain immunotherapy. *J Autoimmun* 2010;34:408–415.
30. Sukumar S, Schlissel MS (Receptor editing as a mechanism of B cell tolerance. *J Immunol* 2011;186:1301–02.

Summary

Immune tolerance

A healthy immune system defends us against foreign pathogens and tissue-destructive factors, and prevents our developing adaptive immune responses against self. Although immune tolerance is established on the selection of developing T and B cells towards foreign antigen-specificities, self-reactive T and B cells also circulate in the immune system. Numerous mechanisms keep their self-reactivity in control. Besides genetic factors, the breakdown of tolerance and evolution of autoimmunity is influenced by non-genetic, environmental interactions which affect programming and regulation of individual immune responses. Identification of many single-gene defects causing autoimmune syndromes has advanced our understanding of the principles of immune tolerance.

Autoinflammatoriska sjukdomar – ett allt bredare spektrum

TOM PETERSSON

De autoinflammatoriska sjukdomarna utmärks patofysiologiskt av en aktivering av det ospecifika eller naturliga immunsystemet. De kliniska följderna är feber, inflammation i olika organ och höga nivåer i blodet av akutfasreaktanter såsom C-reaktivt protein. Den första gruppen sjukdomar som definierades som autoinflammatoriska var de hereditära periodiska febersyndromen, d.v.s. familjär medelhavsfeber (FMF), tumörnekrosfaktorreceptorassocierat periodiskt syndrom (TRAPS), hyper-IgD-syndrom (HIDS), kryopyrinassocierade periodiska syndrom (CAPS) och några andra sällsynta ärftliga tillstånd. Var och en av de autoinflammatoriska sjukdomarna har sina rätt specifika kliniska särdrag. De orsakas av en punktmutation i någon av de gener som styr den naturliga immuniteten och därmed också de inflammatoriska reaktionerna. Upptäckten av den patogenetiska mekanismen vid CAPS var speciellt betydelsefull eftersom den förklarar hur interleukin 1 (IL-1)-beta via inflammasombildning och aktivering av enzymet kaspas 1 omvandlas i aktiv form och produceras. Det faktum att behandling med IL-1-hämmare snabbt och effektivt lindrar symtomen vid många av de autoinflammatoriska sjukdomarna understryker IL-1:s roll i patogenesen. De senaste årens forskning har visat att inflammasombildning och IL-1-betaaktivering också har betydelse för uppkomsten icke-genetiska tillstånd såsom Stills sjukdom och Schnitzlers syndrom liksom också för många vanliga sjukdomar såsom gikt och ateroskleros.

De autoinflammatoriska sjukdomarna kännetecknas av återkommande skov av inflammation utan påvisbar infektiös eller autoimmun orsak. Termen användes först för att beskriva ett antal sällsynta dominant eller recessivt nedärvda sjukdomar, som tidigare hade varit kända under namnet hereditära periodiska febersyndrom (1–5). Efterhand har begreppet autoinflammatoriska sjukdomar utvidgats och omfattar idag ett ökande antal polygena och multifaktoriella tillstånd.

En autoinflammatorisk sjukdom uppkommer som en följd av aktivering av framför allt det ospecifika, medfödda eller naturliga immunsystemet (innate immunity). De autoimmuna

sjukdomarna däremot uppfattas som ett resultat av aktivering av det specifika, förvärvade eller adaptiva immunsystemet (adaptive immunity) (Faktaruta och Tabell I) (6). För att bättre kunna förstå de inflammatoriska och immunologiska sjukdomarna har man försökt klassificera dem utgående från i vilken mån naturliga och i vilken mån adaptiva immunologiska mekanismer är involverade (Tabell II) (7).

Fokus i denna artikel ligger på de hereditära autoinflammatoriska sjukdomarna, som vi under det senaste decenniet har fått betydligt större kunskaper om. Då samma patogenetiska mekanismer också spelar en betydande roll vid uppkomsten av ett större antal icke-hereditära sjukdomar belyses också dessa i viss utsträckning. Hela området utgör ett exempel på hur man genom att studera ovanliga ärftliga sjukdomar kan nå djupare insikt om vanliga sjukdomar och deras uppkomstmekanismer. När dessutom forskningen kring de autoinflammatoriska sjukdomarna har löpt parallellt med utvecklingen av specifika läkemedel som inhiberar mediatorer av inflammatoriska reaktioner har vi att göra med ett ovanligt dynamiskt och fascinerande medicinskt område.

SKRIBENTEN

Tom Pettersson är hedersprofessor och specialist i inre medicin och reumatologi. Han verkar som klinisk lärare vid Helsingfors universitet och som specialläkare vid HUCS, Internmedicin och rehabilitering.

Tabell I. Jämförelse mellan det naturliga och det adaptiva immunsystemet (modifierad efter (6)).

	Det naturliga immunsystemet	Det adaptiva immunsystemet
Dominerande celltyp	Monocyter, makrofager, neutrofiler	Dendritiska celler, B-lymfocyter, T-lymfocyter
Dominerande cytokiner	IL-1, TNF, IFN-alfa, IFN-beta, IL-12, IL-23, IL-18	IFN-gamma, IL-4, IL-6
Patogenes vid organskadan	Medierad av neutrofiler och makrofager	Medierad av autoantikroppar och T-lymfocyter
Typiska fynd i blodserum	Akutfasreaktion	Autoantikroppar

IL = interleukin IFN = interferon

Hereditära autoinflammatoriska sjukdomar

Klinisk bild

Gemensamt för de hereditära autoinflammatoriska sjukdomarna är återkommande anfall av systemisk inflammation. Kliniskt yttrar sig detta i intermittent och hög feber (> 39 °C) samt i trötthet och andra allmänsymtom som hör ihop med en intensiv inflammation (4, 8–9). Det är vanligt att inflammationen också manifesterar sig lokalt, d.v.s. angriper olika organsystem, såsom hud, mag–tarmkanal, muskler och leder. Ett annat gemensamt drag är att de inflammatoriska perioderna förefaller att avklinga spontant. Även om de inflammatoriska perioderna ser ut att också uppkomma spontant (autoinflammation) har man framlagt hypotesen att de ofta utlöses av något ospecifikt stimulus, som hos individen leder till en överdriven inflammatorisk reaktion. Utlösande faktorer som vid vissa specifika autoinflammatoriska sjukdomar har kunnat identifieras är vaccinationer, köldexposition, lindriga infektioner, lokala inflammatoriska processer eller emotionell stress. Vid flera av sjukdomarna föregås feberepisoderna av lindriga prodromalsymtom. Varje enskild sjukdom har sin karakteristiska organdistribution samt frekvens och duration av de inflammatoriska perioderna. Mellan feberperioderna förekommer ofta en subklinisk inflammation, som kommer till uttryck genom en akutfasreaktion i avsaknad av uppenbara kliniska symtom. Akutfasreaktionen kan på lång sikt orsaka komplikationer.

Familjär medelhavsfeber

Familjär medelhavsfeber (familial Mediterranean fever, FMF) debuterar vanligen i barndomen; ungefär 60 procent av patienterna får sina första symtom före tio års ålder (10). Attackerna varar i allmänhet 1–3 dygn och utmärks

förutom av feber också av serosit, antingen peritonit, synovit eller pleurit. Hudsymtom är vanliga, ofta i form av ett erysipelasliknande utslag på underbenet eller fotbladet. FMF orsakas av mutationer i -MEFV-genen (Mediterranean fever gene), som kodar för proteinet pyrin (11). Trots att FMF uppvisar recessiv arvgång har inemot en tredjedel av patienterna en mutation i bara den ena MEFV-allelen. Hos en del personer med FMF-likande symtom har ingen mutation alls kunnat påvisas.

Tumörnekrosfaktorreceptorassocierat periodiskt syndrom

Ett utmärkande drag för tumörnekrosfaktorreceptorassocierat periodiskt syndrom (TRAPS) är att sjukdomsanfallen tenderar att vara länge, ofta 3–4 veckor eller längre (1). Åldern vid symtomdebut varierar mycket, från tidig

Faktaruta:

Definition av autoinflammatorisk och autoimmun sjukdom

Autoinflammatorisk sjukdom: Sjukdom som uppkommer när det naturliga immunsystemet orsakar inflammation av oklar orsak. Vävnadsskadan är relativt oberoende av adaptiva immunreaktioner, medan det naturliga immunförsvaret med makrofager och neutrofiler spelar huvudrollen. Ett exempel är överproduktion av interleukin 1-beta vid de hereditära autoinflammatoriska sjukdomarna.

Autoimmun sjukdom: Sjukdom som uppkommer när immunsystemet reagerar mot kroppens egna vävnader. Huvudrollen spelas av det adaptiva immunförsvaret, d.v.s. av dendritiska celler, B-lymfocyter och T-lymfocyter. Autoantikroppar föregår i regel den kliniskt påvisbara sjukdomen, t.ex. SLE, med många år och kan påvisas innan en skada på målorganen kan ses.

Tabell II. Immunologiska sjukdomar – ett kontinuum av autoinflammation och autoimmunitet (modifierad efter (7)).

Sällsynta monogena autoinflammatoriska sjukdomar

- FMF, TRAPS, CAPS, HIDS

Polygena autoinflammatoriska sjukdomar

- Gikt, pseudogikt och andra kristallinducerade artropatier
- Stills sjukdom hos vuxna och systemisk juvenil idiopatisk artrit
- PFAPA
- Schnitzlers syndrom
- Crohns sjukdom och ulcerös kolit
- Temporalarterit och Takayusus arterit

Blandform med påvisad HLA-association och autoinflammatoriska komponenter

- Ankyloserande spondylit
- Reaktiv artrit
- Psoriasis och psoriasisartrit
- Behcets sjukdom
- HLA-B27-associerad uveit

Klassiska polygena autoimmuna sjukdomar

- Reumatoid artrit
- Celiaki
- Primär biliär cirros
- Perniciös anemi
- Autoimmun tyreoidit
- Typ 1-diabetes
- Sjögrens syndrom
- Systemisk lupus erythematosus

Sällsynta monogena autoimmuna sjukdomar

- ALPS, IPEX, APECED

Förkortningar

ALPS = *autoimmune lymphoproliferative syndrome*

IPEX = *immunodysregulation polyendocrinopathy enteropathy X-linked syndrome*

APECED = *autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal dystrophy*

CAPS = *cryopyrin-associated periodic syndrome*

FMF = *familial Mediterranean fever*

HIDS = *hyperimmunoglobulinemia D with periodic fever syndrome*

TRAPS = *tumour necrosis factor receptor-associated periodic syndrome*

IgD = *immunglobulin D*

PFAPA = *periodic fever, adenitis, pharyngitis and aphthous stomatitis*

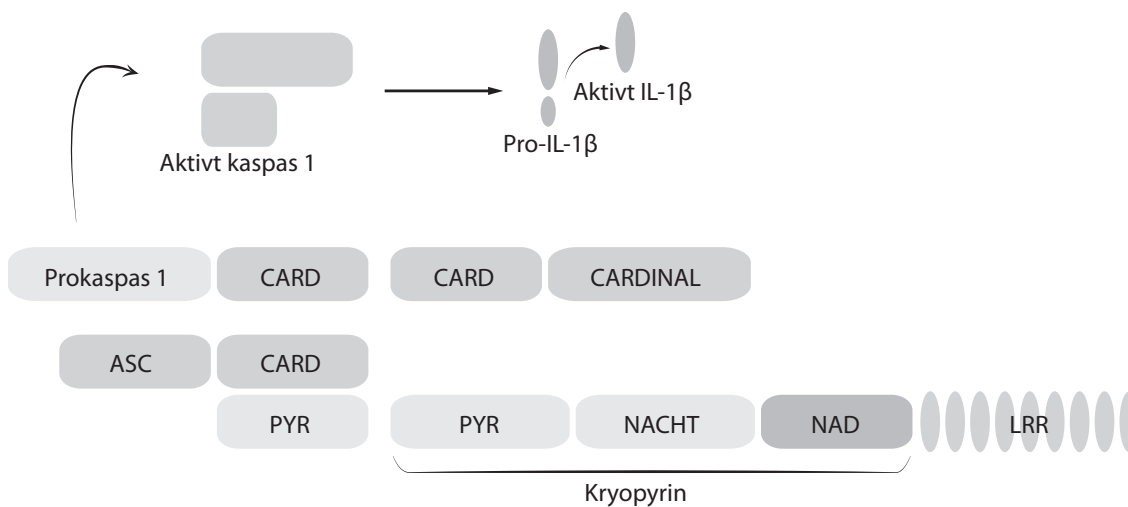
barndom till ung vuxenålder. TRAPS uppvisar över huvud taget en mera mångfasetterad klinisk bild än FMF. Typiska symtom förutom den höga febern är ett utslag som sprider sig centrifugalt från bålen till extremiteterna, myalgi, ögonsymtom i form av konjunktivit och periorbitalt ödem samt buk- och flanksmärta. TRAPS orsakas av dominant nedärvda mutationer i den gen som kodar för tumörnekrotiska faktorns (TNF) typ 1-receptor TNFRSF1A (TNF receptor superfamili 1 A) (1).

Hyper-IgD-syndrom

Över 90 procent av patienter med hyper-IgD-syndrom (hyperimmunoglobulinemia D with periodic fever syndrome, HIDS) får sina första symtom under sitt första levnadsår (12). Typiska drag för HIDS är förutom feber lymfadenopati, splenomegali, buksmärta och hudutslag. Aftösa sår på munslemhinnan är inte heller ovanliga. Anfällen varar i allmänhet mellan 3 och 7 dygn. Typiskt är att de utlöses av vaccinationer i barndomen. HIDS orsakas av recessivt nedärvda mutationer i MVK-genen, d.v.s. den gen som kodar för mevalonatkinas, ett enzym som deltar i syntesen av isoprenoider och där kolesterol är en av slutprodukterna (13). Vissa MVK-mutationer leder till en extra svår fenotyp (mevalonatkinasbrist) som kännetecknas av neurologiska symtom och utvecklingsstörning.

Kryopyrinassocierade periodiska syndrom

De kryopyrinassocierade periodiska syndromen (CAPS) eller kryopyrinopatierna bildar ett kontinuum av tre dominant nedärvda kliniska fenotyper av varierande svårighetsgrad (14–16). Familjär köldurtikaria (familial cold autoinflammatory syndrome, FCAS) är den lindrigaste sjukdomsformen, kroniskt infantilt nerv-, hud- och ledsyndrom (chronic infantile neurological cutaneous and articular syndrome, CINCA) den svåraste och Muckle-Wells syndrom (MWS) en mellanform. Alla tre sjukdomarna orsakas av mutationer i NLRP3-genen, som kodar för proteinet kryopyrin (17). Symtomen debuterar redan i den tidiga barndomen i form av feber och ett urtikarialiknande ömmande utslag. Andra för de tre fenotyperna gemensamma symtom är ledvärk, huvudvärk, trötthet och konjunktivit. Typiskt för FCAS är att symtomen uppträder vid exponering för kyla eller drag och att symtomen tenderar att öka mot kvällen. Utmärkande för MWS är en progressiv sensorisk-neural hörselnedsättning och en betydande risk för AA-amyloidos.



Figur 1. NLRP3-inflammasomen och reglering av produktionen av interleukin 1-beta (IL-1 β). NLRP3-inflammasomen är ett stormolekylärt intracellulärt proteinkomplex där NLRP3, d.v.s., kryopyrin, är den centrala komponenten. Kryopyrin består av proteiner som går under namnen PYR, NACHT, NAD och LRR. De övriga komponenterna i NLRP3-inflammasomen (ASC, CARD, CARDINAL och prokaspas 1) bildar komplex med kryopyrin först efter att kryopyrinet har aktiverats av inflammatoriska stimuli eller är förändrat på grund av en mutation. Som ett resultat av NLRP3-inflammasombildning aktiveras prokaspas 1 som omvandlar pro-IL-1 β till aktivt IL-1 β . Det aktiva IL-1 β utsöndras i den extracellulära miljön där det i sin tur sätter igång en räkka händelser som resulterar i inflammation.

CINCA, den svåraste fenotypen, kännetecknas ytterligare av centralnervösa symtom såsom epilepsi och utvecklingsstörning, kronisk uveit samt en deformerande artropati, framför allt i distala femur och patella.

Prevalens

De genetiska autoinflammatoriska sjukdomarna är ovanliga tillstånd, vissa av dem extremt sällsynta (8, 9). FMF med tusentals drabbade individer är vanligast. Bärarfrekvensen för MEFV-mutationer är hög i synnerhet hos sefardiska judar och armenier. TRAPS, HIDS och CAPS har var för sig beskrivits hos några hundra personer världen över. Vissa av sjukdomarna uppvisar en klar etnisk distribution. FMF förekommer främst hos folken kring östra Medelhavet och deras efterkommande, medan HIDS och TRAPS framför allt har beskrivits hos personer med västeuropeiskt ursprung. FMF och HIDS nedärvs recessivt medan TRAPS och CAPS uppvisar en dominant arvsång.

Samtliga personer som i Finland har fått diagnosen FMF har invandrarbakgrund; hos personer av finländsk härkomst har sjukdomen inte påträffats. TRAPS har diagnostiserats hos ett femtontal personer från fyra finländska familjer. CAPS förefaller att vara något vanligare än TRAPS i vårt land. Sjukdomen har diagnostiserats hos 15–20 personer; både familjära och sporadiska fall har upptäckts.

HIDS torde i Finland vara den sällsyntaste av dessa fyra genetiska autoinflammatoriska sjukdomar; författaren har fått kännedom om två barn som fått diagnosen HIDS.

Patofysiologi

Tack vare att man har kunnat klarlägga den genetiska bakgrunden till många genetiska autoinflammatoriska sjukdomar har man också kommit till de autoinflammatoriska sjukdomarnas patofysiologiska mekanismer på spåren (18, 19). Gemensamt för dem alla förefaller att vara en störd reglering av proinflammatoriska cytokiner och en överdriven aktivering av det naturliga immunsystemet, d.v.s. monocyter, makrofager och neutrofiler. Det naturliga immunsystemet har utvecklats för att snabbt kunna reagera på yttre eller inre signaler om fara (pathogen-associated molecular patterns, PAMPs, respektive danger-associated molecular patterns, DAMPs). Dessa potentiellt skadliga signaler känns igen av s.k. Toll-likande receptorer på cellernas yta och av intracellulära s.k. Nod-liknande receptorer. Till de senare hör kryopyrin, också känt som NLRP3, d.v.s. det protein som är förändrat vid CAPS. När kryopyrin är muterat bildas ett intracellulärt proteinkomplex kallat inflammasom som styr aktiveringen och produktionen av interleukin 1 (IL-1)-beta genom aktivering av enzymet kaspas 1, tidigare kallat IL-1-konvertas (Figur

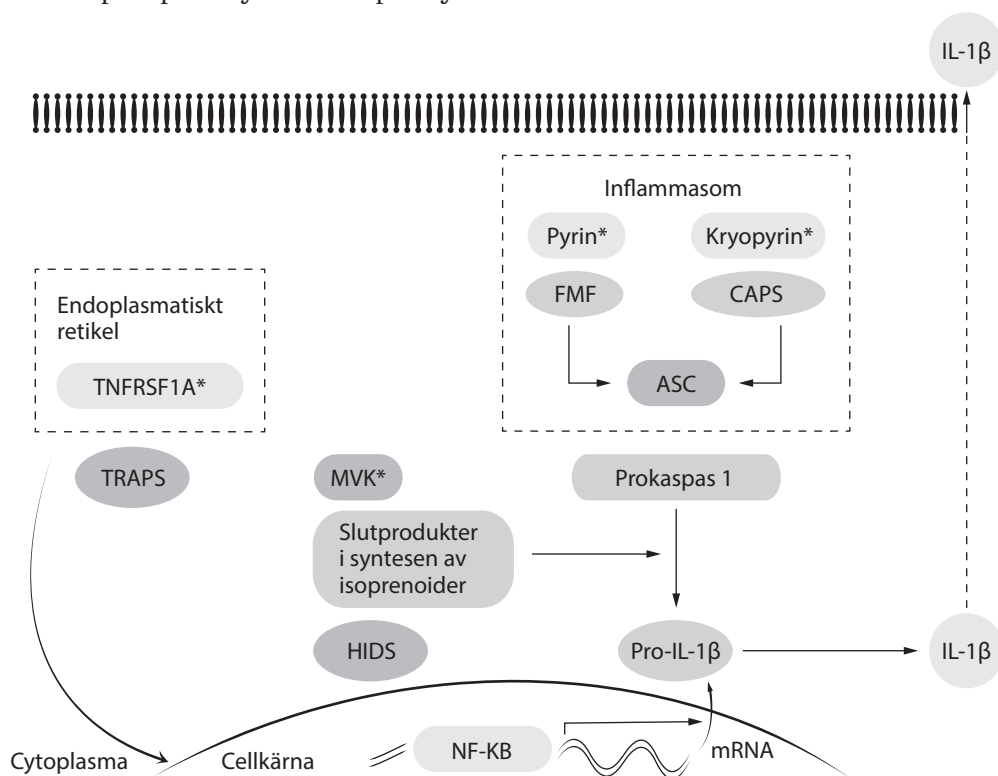
1) (20). Mutationer i NLRP3 tenderar att vara s.k. gain of function-mutationer där resultatet är ökad produktion av IL-1-beta.

Upptäckten av den patofysiologiska bakgrunden till CAPS ledde till att man kom en helt ny sjukdomsmekanism på spåren, nämligen inflammation via inflammasombildning. När det gäller FMF anser man att muterat pyrin påverkar samma inflammatoriska väg som kryopyrin, antingen så att det direkt aktiverar kaspas 1 eller genom att regleringen av inflammasombildningen uteblir (Figur 2) (5). Normalt pyrin är alltså antiinflammatoriskt medan avsaknad av en normal pyrinfunktion får proinflammatoriska konsekvenser.

När TRAPS definierades framlade man hypotesen att den inflammatoriska mekanismen skulle vara en bristfällig klyvning av muterad receptor på cellytan. Brist på skyd-

dande löslig TNF-receptor skulle öka cellens känslighet för TNF-effekten. Numera anser man den inflammatoriska mekanismen vara en annan. På grund av en förändrad tertiär struktur ansamlas den muterade receptorn i det endoplasmatiska retiklet där den via en s.k. unfolded protein response ger upphov till en intracellulär inflammatorisk reaktion (Figur 2) (5, 21). Denna hypotes får stöd av upptäckten att IL-1-hämning ser ut att ha bättre effekt än TNF-hämning vid TRAPS.

Mevalonatkinasbristen vid HIDS innebär en defekt i isoprenoidmetabolismen. I en studie har man påvisat ett samband mellan brist på vissa slutprodukter i isoprenoidsyntesen och dysreglering av signalproteinet Rac1, vilket kan ge upphov till kaspas 1-medierad IL-1-betaproduktion (Figur 2) (22).



Figur 2. De förmodade patofysiologiska mekanismerna vid FMF, TRAPS, HIDS och CAPS i huvuddrag. De muterade proteinerna är utmärkta med asterisker. Vid FMF binder sig muterat pyrin till adaptorproteinet ASC i inflammasomen, varigenom kaspas 1 aktiveras och pro-IL-1β omvandlas i aktiv form. Vid TRAPS orsakar ansamling av muterat TNFRSF1A i endoplasmatiska retiklet en intracellulär inflammatorisk reaktion, troligen via NF-κB-aktivering. Vid HIDS leder brist på slutprodukter av isoprenoider till ökad IL-1β-produktion. Vid CAPS binder sig muterat kryopyrin vid ASC, varefter det följer aktivering av kaspas 1 och produktion av aktivt IL-1β. Modifierad efter (9).

Förkortningar:

ASC = apoptosis-associated speck like protein containing a caspase recruitment domain. **CAPS** = cryopyrin-associated periodic syndrome. **FMF** = familial Mediterranean fever. **HIDS** = hyperimmunoglobulinemia D with periodic fever syndrome. **IL-1β** = interleukin 1-beta. **MVK** = mevalonate kinase. **NF-κB** = nuclear factor kappa B. **NLRP3** = nucleotide-binding oligomerization domain receptor, pyrin domain-containing 3. **TNFRSF1A** = tumour necrosis factor receptor superfamily type 1A. **TRAPS** = tumour necrosis factor receptor-associated periodic syndrome

Diagnos

Det första steget mot diagnos av någon av de sällsynta hereditära autoinflammatoriska sjukdomarna är att misstanken väcks utifrån anamnes och kliniska fynd (8, 23). Uppgifter om etniskt ursprung och eventuella sjukdomar i släkten samt åldern vid symtomdebut är av central betydelse. Lika viktigt är det att in i minsta detalj ta reda på symtomen under ett typiskt sjukdomsanfall, anfallens duration och eventuella utlösande faktorer. Någon gång kan uppgiften om nedsatt hörsel eller upptäckt av AA-amyloidosis vara till hjälp i diagnostiken. Systemisk inflammation leder som regel till höga nivåer av C-reaktivt protein (CRP). Ett normalt CRP-värde under pågående symtom utesluter därför i praktiken de hereditära autoinflammatoriska sjukdomarna.

Innan en hereditär autoinflammatorisk sjukdom ska kunna diagnostiseras måste de många vanliga infektiösa och autoimmuna orsakerna till återkommande feber och inflammation beaktas, bl.a. malaria, brucellos och systemisk lupus erythematosus. Senast när återkommande inflammatoriska symtom inte har fått någon förklaring inom 1–2 år efter symtomdebut bör möjligheten av en autoinflammatorisk sjukdom beaktas.

De kliniska symtomen kan vara tillräckligt karakteristiska för att bestämma vilka prov som måste tas för att diagnosen skall kunna bekräftas. Problemet är dock att sjukdomarna är sällsynta och att de flesta läkare sällan eller aldrig kommer i beröring med dem. Den specifika och definitiva diagnostiken måste därför centraliseras till högt specialiserade centra.

När det gäller FMF är en eventuell respons på kolkicin ett viktigt diagnostiskt tecken. Kolkicin har en förebyggande effekt på anfällen och leder också till en viss lindring av pågående inflammatoriska symtom. Vid misstanke om HIDS är höga IgD- och IgA-koncentrationer till hjälp i diagnostiken men de förekommer ingalunda hos alla patienter. En hög IgD-nivå är dessutom ett ospecifikt fynd som ses vid många inflammatoriska tillstånd. Genetisk mutationsanalys är den metod som bör tillgripas vid kvalificerad misstanke om en hereditär autoinflammatorisk sjukdom (23). TRAPS diagnostiseras och definieras i själva verket genom en påvisad TNFRSF1A-mutation. I länder där FMF är sällsynt hör MEFV-mutationsanalys till diagnostisk praxis. När det gäller CAPS måste det beaktas att bara hälften av patienter med den svåraste varianten, d.v.s. CINCA, har en påvisbar mutation i NLRP3.

Prognos och långtidskomplikationer

Autoinflammatoriska sjukdomar kan kompliceras av systemisk AA-amyloidosis där amyloid inlagras framför allt i njurarna med proteinuri och njursvikt som följd (24). Av denna anledning rekommenderas att alla patienter med autoinflammatoriska sjukdomar regelbundet testas för protein i urinen. Frekvensen av amyloidosis varierar mycket från sjukdom till sjukdom men den har rapporterats vara högst vid FMF och MWS. Höga serum amyloid A (SAA)-nivåer innebär en ökad risk för amyloidosis men också omgivningsfaktorer och genetiska faktorer såsom SAA-genpolymorfism spelar en roll. Väsentligt vid behandlingen av autoinflammatoriska sjukdomar är att man försöker minska graden av inflammation för att reducera risken för AA-amyloidosis. Eftersom SAA-bestämning sällan är tillgänglig sker detta mestadels genom att man under behandlingen försöker hålla CRP-nivån så låg som möjligt.

Till komplikationerna hör också leddestruktion som ses i synnerhet vid CINCA där också kroniska neurologiska och psykiatriska problem hör till bilden. Förlust av hörseln kan vara invalidiserande vid MWS och CINCA.

Behandling

Feberattackerna vid autoinflammatoriska sjukdomar kan i hög grad inverka negativt på barns och ungdomars skolgång och på livskvaliteten i allmänhet. Behandlingen inriktas därför på att förebygga feberperioderna eller åtminstone lindra deras svårighetsgrad och förkorta deras duration. Attackerna vid FCAS kan lindras genom att man undviker köldexposition. Antiinflammatoriska analgetika och antipyretika ger en viss symtomlindring men förhindrar inte attackerna och påverkar inte deras förlopp. Sedan 1970-talet har kolkicin i lämplig underhållsdos använts för att förhindra sjukdomsanfall vid FMF (25). Tack vare kolkicinbehandling har också risken för amyloidosis vid FMF avsevärt kunnat reduceras. Det är ovanligt att kolkicin inte har effekt vid FMF, men ibland kan biverkningarna från mag-tarmkanalen vara så svåra att behandlingen inte kan genomföras. Intressant är att kolkicin vanligen inte har effekt vid de övriga autoinflammatoriska sjukdomarna. Glukokortikoider, också i höga doser, har relativt begränsad effekt vid de flesta av de hereditära autoinflammatoriska sjukdomarna. Undantag är patienter med TRAPS som i regel har en viss hjälp av glukokortikoider.

Tabell III. Klinisk bild vid och behandling av hereditära autoinflammatoriska sjukdomar.

	FMF	TRAPS	HIDS		CAPS	
				FCAS	MWS	CINCA
Arvsgång	Autosomalt recessiv	Autosomalt dominant	Autosomalt recessiv	Autosomalt dominant	Autosomalt dominant	Autosomalt dominant
Ålder vid sjukdomsdebut (år)	< 20	< 20	< 1	< 1	< 20	< 1
Duration av sjukdomsanfall (dagar)	< 2	> 14	3–7	< 2	1–2	Ofta kontinuerlig inflammation
Vanligaste symtom	Feber, peritonit, erysipelasliknande erytem, monoartrit, myalgi	Feber, buksmärta, flanksmärta, centrifugalt utslag, myalgi, konjunktivit, periorbitalt ödem	Feber, buksmärta, artralgi, splenomegali, utslag, lymfadenopati	Feber, artralgi, urtikaria, konjunktivit	Feber, artralgi, urtikaria, sensorisk-neural dövhet, konjunktivit	Feber, urtikaria, kronisk aseptisk meningit, papillödem, uveit, artropati, hepatomegali, splenomegali
Muterad gen	MEFV	TNFRFS1A	MVK	NLRP3	NLRP3	NLRP3
Protein	Pyrin	TNF-receptor typ 1	Mevalonatkinas	Kryopyrin	Kryopyrin	Kryopyrin
Amyloidosrisk	50 % (före kolkicineran)	10–20 %	< 10 %	< 10 %	25 %	Okänd
Förstahandsbehandling	Kolkicin	Glukokortikoider	Inte fastställd	Anakinra	Anakinra	Anakinra
Annan tänkbar behandling	Anakinra	Etanercept, anakinra	Anakinra	Kanakinumab	Kanakinumab	Kanakinumab

Behandlingen av de autoinflammatoriska sjukdomarna har avsevärt gynnats av det senaste decenniets läkemedelsutveckling och uttryckligen av biologiska läkemedel som specifikt hämmar de enskilda proinflammatoriska cytokinerna (6, 26). TNF-hämmaren etanercept har använts med en viss framgång vid TRAPS men lindrar endast partiellt symtomen. Läkemedel som hämmar IL-1-beta har däremot haft en enorm betydelse för behandlingen av autoinflammatoriska sjukdomar. Upptäckten av NLRP3-inflammasomen och dess betydelse för aktivering av kaspas 1, det enzym som omvandlar pro-IL-1-beta till aktivt IL-1-beta, visade att IL-1-beta har en central betydelse vid de olika formerna av CAPS. Redan innan patogenesen vid CAPS hade klarlagts hade en IL-1-receptorantagonist, anakinra, utvecklats. Genom att hämma IL-1 skulle anakinra användas för att minska risken för systemiskt inflammatoriskt responsyndrom (SIRS) vid sepsis. Anakinra lanserades också som ett läkemedel för reumatoid artrit, men det har kommit att få endast begränsad användning. Däremot hade anakinra en an-

märkningsvärt gynnsam effekt vid CAPS, till och med vid CINCA, den svåraste formen av sjukdomen. I randomiserade kontrollerade studier har anakinra och kanakinumb, en monoklonal antikropp mot IL-1-beta, snabbt och effektivt lindrat symtomen vid CAPS. Nivåerna av akutfasreaktanter har sjunkit inom loppet av timmar eller dagar. Tack vare behandling med IL-1-hämmare kan hörselnedsättningen vid CAPS bromsas och ibland rentav i viss mån korrigeras. En viss effekt har kunnat konstateras också på sjukdomens övriga neurologiska manifestationer. Stimulerade av den dramatiska effekten av IL-1-hämmare vid CAPS har forskare prövat dem också vid kolkicinresistent FMF samt vid TRAPS och HIDS och i allmänhet kunnat konstatera en god effekt, vilket skulle tyda på att IL-1 är en central mediators substans vid många autoinflammatoriska sjukdomar. De lokala hudreaktionerna vid injicering av anakinra begränsar i viss mån dess användning hos barn, och vid användning av kanakinumab måste de höga kostnaderna beaktas. Tills vidare har ingenting framkommit som tyder på att hämning av IL-1

skulle vara förknippad med ökade risker på lång sikt, även om en viss ökad mottaglighet för infektioner är att räkna med.

Sjukdomar med autoinflammatorisk fenotyp men utan känd genetisk predisposition

Efter att man har kunnat konstatera en god effekt av IL-1-hämmare vid ett antal icke-genetiska sjukdomar har man dragit slutsatsen att IL-1 har en central roll i deras patogenes och därför inordnat dem under de autoinflammatoriska sjukdomarna. Vid PFAPA (se nedan) behöver normalt inte behandling med IL-1-hämmare tillgripas.

Periodic fever, adenitis, pharyngitis and aphthous stomatitis

Periodic fever, adenitis, pharyngitis and aphthous stomatitis (PFAPA) är ett kliniskt syndrom som oftast debuterar i den tidiga barndomen (6). Feberepisoder på 2–5 dagar återkommer regelbundet med 3–6 veckors mellanrum. Sjukdomens huvudsakliga symptom, d.v.s. feber, adenit, faryngit och aftös stomatit, förekommer i olika kombinationer, men led- och hudsymtom, som är vanliga vid de hereditära autoinflammatoriska sjukdomarna, är ovanliga vid PFAPA. Det är ovanligt med positiv släktanamnes och sjukdomen avklingar för det mesta 5–8 år efter att den har debuterat. Även om symptomen kan vara kraftiga under sjukdomsperioderna är barnet däremellan symptomfritt. PFAPA är en rent klinisk diagnos och dess patofysiologiska mekanismer är fortfarande okända. Tillståndet är tacksamt att behandla. Patienterna blir i de flesta fall symptomfria av en enda dos av prednisolon eller prednison (1 mg/kg) om läkemedlet ges i ett tidigt skede av attacken. Vid upprepade attacker av PFAPA har tonsillektomi använts framgångsrikt.

Schnitzlers syndrom

Schnitzlers syndrom är en sällsynt förvärvad systemisk inflammatorisk sjukdom som kliniskt påminner om FCAS och MWS (6). Dess huvudsakliga manifestationer är feberattacker, kronisk neutrofil urtikaria och en monoklonal gammapati (oftast IgM-gammapati) som kan fortskrida till Waldenströms makroglobulinemi eller lymfoplasmacytärt lymfom. I ett flertal fallbeskrivningar har en snabb och varaktig effekt av behandling med IL-1-hämmande läkemedel dokumenterats.

Behcets sjukdom

Behcets sjukdom är en systemisk inflammatorisk sjukdom som yttrar sig i återkommande orala och genitåla sår, hudpatergi, ögoninflammation, intermitterent utslag, gastrointestinala sår, neurologiska symtom, feber och tromboflebiter (6). Olika immunsuppressiva läkemedel har med varierande framgång använts i behandlingen. Färska rapporter ger vid handen att IL-1-blockad snabbt och varaktigt kan lindra uveit vid Behcets sjukdom.

Stills sjukdom hos vuxna och systemisk juvenil idiopatisk artrit

Stills sjukdom hos vuxna och systemisk juvenil idiopatisk artrit hos barn är sannolikt samma sjukdom eller åtminstone nära relaterade till varandra. Båda tillstånden yttrar sig i intermitterent och hög feber, ledsymtom och ett typiskt laxfärgat utslag i samband med feberskoven (6). Patienterna har neutrofil, högt CRP-värde, kraftigt förhöjda nivåer av ferritin i serum och ofta också förhöjda leverenzymvärden. Vissa patienter svarar initialt bra på antiinflammatoriska analgetika och i synnerhet på glukokortikoider men efterhand utvecklas resistens mot läkemedlen. Metotrexat och TNF-hämmare har i allmänhet endast en partiell effekt. IL-1-hämmare har däremot visat sig ha så god effekt att glukokortikoiddosen i de flesta fall kan sänkas betydligt. Den gynnsamma effekten av såväl anakinra som kanakinumab har dokumenterats i ett flertal studier. Vid Stills sjukdom hos vuxna har en randomiserad studie visat att remission oftare ses hos patienter som får anakinra än hos patienter som får traditionella antireumatiska mediciner (27).

SAPHO och CRMO

SAPHO-syndrom (synovit, akne, pustulos, hyperostos och osteit) och CRMO (kroniskt recidiverande multifokal osteomyelit) är autoinflammatoriska sjukdomar som sannolikt är nära besläktade med varandra (6). Medan SAPHO vanligen debuterar hos äldre ungdomar eller i vuxen ålder ses CRMO framför allt hos barn i skolåldern. CRMO yttrar sig i multifokala, icke-bakteriella osteolytiska härदार i ryggkotorna och de långa rörbenens metafyser. SAPHO och CRMO kan ses i samband med palmoplantar pustulos, psoriasis och Crohns sjukdom. Den primära behandlingen utgörs av bisfosfonater. TNF-hämmare har också gett god effekt. Responsen på IL-1-hämmare har oftast varit endast partiell.

Vanliga sjukdomar där autoinflammatoriska mekanismer antas spela en patogenetisk roll

Gikt

Den allt vanligare sjukdomen gikt påminner i många avseenden om de autoinflammatoriska sjukdomarna. Också vid gikt uppträder symtomen av akut inflammation attackvis. Det var därför inte överraskande att natriumurat-kristaller skulle visa sig ha NLRP3-inflammationssomaktiverande egenskaper (28). Vid akuta giktattacker kan IL-1-blockad med anakinra eller kanakinumab snabbt lindra symtomen och sänka nivåerna av inflammationsmarkörer (29). Kanakinumab har dessutom visats kunna minska risken för nya giktattacker, också hos patienter med kronisk refraktär gikt.

Diabetes

Inte bara uratkristaller utan också fettsyror, glukos och kolesterol har visat sig kunna aktivera NLRP3-inflammationen. Sedan länge har det varit känt att IL-1 har en toxisk effekt på betacellerna i de langerhanska cellöarna. Det föll sig därför naturligt att anakinra skulle prövas vid behandling av diabetes. I en dubbelblind randomiserad studie minskade nivåerna av glykosylerat hemoglobin och ökade C-peptidsekretionen signifikant vid typ 2-diabetes, men en uppföljning visade att den positiva effekten på C-peptidsekretionen inte kvarstod efter avslutad anakinrabehandling (30). Också kanakinumab har visat sig ha positiv effekt på glykosylerat hemoglobin, glukos och insulin vid typ 2-diabetes. Vid typ 1-diabetes har ingen tydlig effekt kunnat ses av vare sig anakinra eller kanakinumab.

Övriga sjukdomar

Att också ateroskleros kan uppfattas som en autoinflammatorisk sjukdom får stöd av upptäckten att kolesterolkristaller kan inducera NLRP3-inflammationssombildning och IL-1-beta-produktion (31). Som potentiell behandling för att förhindra hjärtsvikt efter hjärtinfarkt och förbättra prognosen vid slaganfall har IL-1-blockad också tilldragit sig intresse.

Avslutning

De senaste femton åren har forskningen om den genetiska bakgrunden till de hereditära periodiska febersyndromen varit synnerligen framgångsrik och den fortsätter att skörda lag-

rar. Forskningen har resulterat i ett nytt sjukdomsbegrepp: autoinflammatorisk sjukdom. Dessutom har många personer vars sjukdom tidigare hade förblivit gåtfull nu fått en specifik diagnos och i många fall också en effektiv behandling av sina symtom. På ett mera teoretiskt plan har upptäckten av inflammationsombildning med påföljande IL-1-beta-produktion resulterat i helt nya insikter i inflammationens patogenes, både när det gäller det livsnödvändiga försvaret mot infektioner och när det gäller oändamålsenligt kraftiga reaktioner som förorsakar vävnadsskada. Ytterligare ett resultat av forskningen är ökad förståelse för hur vissa polygena eller multifaktoriella inflammatoriska sjukdomar uppkommer och en ny klassificering av immunologiska sjukdomar beroende på i vilken mån autoinflammatoriska mekanismer och i hur stor utsträckning autoimmuna mekanismer spelar en roll.

Sedan orsakerna till de "klassiska" hereditära autoinflammatoriska sjukdomarna FMF, TRAPS, HIDS och CAPS upptäcktes har ett flertal nya relaterade, likaså sällsynta ärftliga tillstånd beskrivits. Tack vare modern genteknik och noggrann definition av kliniska fenotyper befinner sig hela området i en synnerligen kraftig expansion. Bland hereditära autoinflammatoriska sjukdomar som under det allra senaste året har beskrivits och som uppträder redan i den tidiga barndomen kan här nämnas brist på adenosindeaminas 2 och STING (stimulator of interferon genes)-associerad vaskulopati (32, 33). Vid brist på adenosindeaminas 2 uppkommer en kärlsjukdom som påminner om polyarteritis nodosa och vid STING-associerad vaskulopati ses bl.a. småkärlsvaskulit, interstitiell lungsjukdom och autoantikroppar. STING-associerad vaskulopati karakteriseras av aktivering av typ 1-interferon och utgör ett exempel på en blandform av autoinflammatorisk och autoimmun sjukdom. Att bestämma relationen mellan autoinflammatoriska och autoimmuna reaktioner och hur dessa interagerar vid hälsa och sjukdom kommer att vara en av de stora utmaningarna för forskare i immunologiska sjukdomar de närmaste åren (34, 35).

Tom Pettersson
tom.pettersson@hus.fi

Bindningar: Swedish Orphan Biovitrum och Novartis: Konsultationsuppdrag, föreläsningar och resor till vetenskapliga möten

Referenser

1. McDermott MF, Aksentijevich I, Galon J et al. Germline mutations in the extracellular domains of the 55kDa TNF receptor TNFR1 define a family of dominantly inherited autoinflammatory syndromes. *Cell* 1999;97:133–144.
2. Pettersson T, Stjernberg-Salmela S, Karenko L, Ranki A. Perinnölliset jaksoittaiset kumeoireyhtymät. *Suom Lääkäril* 2006;61:1209–15.
3. Stjernberg-Salmela S, Ranki A, Karenko L, Pettersson T. Från hereditära periodiska febersyndrom till autoinflammatoriska sjukdomar. *Fin Läkaresällsk Handl* 2008;168:57–67.
4. De Jesus AA, Goldbach-Mansky R. Monogenic autoinflammatory diseases: Concept and clinical manifestations. *Clin Immunol* 2013;147:155–174.
5. Kastner DL, Aksentijevich I, Goldbach-Mansky R. Auto-inflammatory disease reloaded: A clinical perspective. *Cell* 2010;140:784–790.
6. De Jesus AA, Goldbach-Mansky R. IL-1 blockade in autoinflammatory syndromes. *Annu Rev Med* 2014;65:225–244.
7. McGonagle D, McDermott MF. A proposed classification of the immunological diseases. *PLoS Medicine* 2006;3:1242–48. E297
8. Hoffman HM, Simon A. Recurrent febrile syndromes – what a rheumatologist needs to know. *Nat Rev Rheumatol* 2009;5:249–256.
9. Ozen S, Bilginer Y. A clinical guide to autoinflammatory diseases: familial Mediterranean fever and next-of-kin. *Nat Rev Rheumatol* 2013;10:135–147.
10. Ben-Chetrit E, Levy M. Familial Mediterranean fever. *Lancet* 1998;351:59–64.
11. International FMF Consortium. Ancient missense mutations in a new member of the RoRet gene family are likely to cause familial Mediterranean fever. *Cell* 1997;90:797–807.
12. Van der Meer JWM, Vossen JM, Radl J et al. Hyperimmunoglobulinemia D and periodic fever. A new syndrome. *Lancet* 1984;1:1087–90.
13. Drenth JP, Cuisset L, Grateau G et al. Mutations in the gene encoding mevalonate kinase cause hyper-IgD and periodic fever syndrome. International Hyper-IgD Study Group. *Nat Genet* 1999;22:178–181.
14. Prieur AM, Griscelli C, Lampert F et al. A chronic, infantile, neurological, cutaneous and articular (CINCA) syndrome. A specific entity analysed in 30 patients. *Scand J Rheumatol Suppl.* 1998;66:57–68.
15. Kile RL, Rusk HA. A case of cold urticarial with an unusual family history. *JAMA* 1940;114:1067–8.
16. Muckle TJ, Wells M. Urticaria, deafness and amyloidosis. A new heredo-familial syndrome. *Q J Med* 1962;31:235–248.
17. Hoffman HM, Mueller JL, Broide DH et al. Mutation of a new gene encoding a putative pyrin-like protein causes familial cold autoinflammatory syndrome and Muckle-Wells syndrome. *Nat Genet* 2001;29:301–305
18. Aksentijevich I, Kastner DL. Genetics of monogenic autoinflammatory diseases: past successes, future challenges. *Nat Rev Rheumatol* 2011;7:469–478.
19. Park H, Bourla AB, Kastner DL, Colbert RA, Siegel RM. Lighting the fires within: The cell biology of autoinflammatory diseases. *Nature Rev Immunol* 2012;12:570–580.
20. Martinon F, Burns K, Tschopp J. The inflammasome: a molecular platform triggering activation of inflammatory caspases and processing of proIL-1-beta. *Mol Cell* 2002;10:417–426.
21. Pettersson T, Kantonen J, Matikainen S, Repo H. Setting up TRAPS. *Ann Med* 2012; 22:109–118.
22. Kuijk LM, Beekman JM, Koster J et al. HMG-CoA reductase inhibition induces IL-1beta release through RAc1/P13K/PKB-dependent caspase 1 activation. *Blood* 2008;112:3563–73.
23. Grateau G, Duruöz MT. Autoinflammatory conditions: When to suspect? How to treat? *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2010;24:401–411.
24. Van der Hilst JC, Simon A, Drenth JP. Hereditary periodic fever and reactive amyloidosis. *Clin Exp Med* 2005;5:87–98.
25. Goldfinger SE. Colchicine for familial Mediterranean fever. *N Engl J Med* 1972;87:1302
26. Ter Haar NM, Frenkel J. Treatment of hereditary autoinflammatory diseases. *Curr Opin Rheumatol* 2014;26:252–238.
27. Nordström D, Knight A, Luukkainen R et al. Beneficial effect of interleukin 1 inhibition with anakinra in adult-onset Still's disease. An open, randomized, multicenter study. *J Rheumatol* 2012;39:2008–11.
28. Martinon F, Petrilli V, Mayor A, Tardivel A, Tschopp J. Gout-associated uric acid crystals activate the NALP3 inflammasome. *Nature* 2006;440:237–241.
29. So A, de Smedt T, Revaz S, Tshopp J. A pilot study of IL-1 inhibition by anakinra in acute gout. *Arthritis Res Ther* 2007;9:R28.
30. Larsen CM, Faulenbach M, Vaag A, Ehlers JA, Donath MY, Mandrup-Poulsen T. Sustained effect of interleukin-1 receptor antagonist treatment in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2009;32:1663–8.
31. Rajamäki K, Lappalainen J, Öörni K et al. Cholesterol crystals activate the NLRP inflammasome in human macrophages: a novel link between cholesterol metabolism and inflammation. *PLoS One* 2010;5:e11765.
32. Zhou Q, Yang D, Ombrello AK et al. Early-onset stroke and vasculopathy associated with mutations in ADA2. *N Engl J Med* 2014;370:911–920.
33. Liu Y, Jesus AA, Marrero B, Yang D, Ramsey SE, Montealegre Sanchez GA. Activated STING in a vascular and pulmonary syndrome. *N Engl J Med* 2014;371:507–518.
34. De Jesus AA, Goldbach-Mansky R. Newly recognized Mendelian disorders with rheumatic manifestations. *Curr Opin Rheumatol* 2015;27:511–519.
35. Van Kempen TS, Wenink MH, Leijten EFA, Radstake TRDJ, Boes M. Perception of self: distinguishing autoimmunity from autoinflammation. *Nature Rev Rheumatol* 2015;11:483–492.

Summary

The expanding spectrum of autoinflammatory diseases

Autoinflammatory diseases are characterized by recurrent fever, other inflammatory symptoms, and an acute phase reaction. Their cause is mutations in genes that regulate the innate immune system. The first diseases to be identified as autoinflammatory were the hereditary periodic fever syndromes. Investigation of cryopyrin-associated periodic syndromes resulted in the discovery of a new pathogenic mechanism in which formation of the NLRP3 inflammasome leads to caspase 1 activation and production of active interleukin 1-beta. The autoinflammatory diseases are effectively ameliorated by IL-1 antagonists. Autoinflammation has been identified as a component in common diseases such as type 2 diabetes and atherosclerosis.

Sjukdomar orsakade av störningar i regleringen av komplementsystemet

EVA-STINA KAIREMO OCH SEPPÖ MERI

Komplementsystemet är en del av det naturliga immunförsvaret. Till dess huvudsakliga uppgifter hör att ha hand om renhållningen i kroppen, förmedla inflammationsreaktioner och förstöra mikrober både direkt eller genom att hjälpa fagocyterna. Komplementsystemet aktiveras via tre olika aktiveringsvägar på ett kaskadliknande sätt som liknar blodets koagulationssystem. För att hindra en alltför snabb kaskadreaktion och för att skydda kroppens egna celler regleras komplementets aktivitet av såväl lösliga som membranbundna regulatorer. Hereditärt angioödem (HAE), paroxysmal nattlig hemoglobinuri (PNH), atypiskt hemolytiskt uremiskt syndrom (aHUS), dense deposit disease (DDD) och åldersrelaterad makuladegeneration (AMD) orsakas av störningar i regleringen av komplementsystemet.

Komplementsystemet består av en grupp på ca 40 proteiner som ger upphov till inflammationsreaktion, deltar i kroppens renhållning och dödar mikrober direkt eller genom att hjälpa till vid fagocytosen. Komplementet är främst en del av det medfödda immunförsvaret, men det hjälper också den adaptiva immuniteten bl.a. genom att förbättra antikropparnas effekt. Namnet härstammar från slutet av 1800-talet då man märkte att det i serum fanns en kompletterande faktor som antikropparna behövde för att kunna förstöra bakterier.

Komplementsystemet aktiveras på ett kaskadliknande sätt där föregående produkt aktiverar nästa steg i aktiveringskedjan. Det

finns tre huvudsakliga aktiveringsvägar: den klassiska vägen, den alternativa vägen och lektinvägen. Den klassiska vägen aktiveras av antikroppar, immunkomplex eller DNA-histonkomplex som frigjorts från celler. C-reaktivt protein (CRP) som hör till akutfasproteinerna, som bildas i levern i samband med en inflammatorisk reaktion, fungerar som aktivator för den klassiska vägen.

Den alternativa aktiveringsvägen är fylogenetiskt sett äldre än den klassiska vägen. Den känner igen egenskaper som t.ex. polysackaridstrukturer på mikrober på främmande ytor, och den är kontinuerligt aktiv i liten skala och aktiveras snabbt då den möter en potentiell patogen.

Både den klassiska och den alternativa aktiveringsvägen leder till att C3 och C5 spjällkas och MAC (membrane attack complex) bildas. MAC är ett lytiskt komplex bestående av flera proteiner som leder till att det bildas ett hål i cellmembranet. (1) Förutom denna osmotiska lysering av mikrober är även opsonisering en av komplementsystemets viktiga uppgifter. Med opsonisering avses att komplementproteinerna (C1q, C3b, iC3b, C4b) fäster vid mikrobernas ytor och på så sätt gör dem lättare igenkännbara för fagocyter. (2) Komplementproteinerna fungerar som anafylatoxiner och förmedlar den inflammatoriska reaktionen bl.a. genom att få mastceller att utsöndra histamin och genom att kontrahera den glatta muskulaturen och öka blodkärlens permeabilitet.

SKRIBENTERNA

Eva-Stina Kairemo, ML, arbetar som doktorand vid avdelningen för bakteriologi och immunologi vid medicinska fakulteten vid Helsingfors universitet och gör en kartläggning över finländska PNH-patienter.

Seppo Meri, är professor i immunologi vid Helsingfors universitet. Till hans forskningsintressen hör naturlig immunitet, framförallt komplementsystemet samt de komplementstörningar som förorsakar sjukdom. Han är också intresserad av parasiter och bakterier och deras förmåga att undvika att bli dödade av komplementsystemet.

Komplementfaktor C5a fungerar som aktiva- tor för fagocyter och lockar genom kemotaxis neutrofiler till inflammationsstället. Komple- mentet bidrar också till renhållningen i kroppen genom att det hjälper till vid nedbrytningen av det immunkomplex som bildas då antikrop- parna samtidigt binder vid flera antigener. Komplementfaktorerna C4b och C3b fäster vid immunkomplexen så att de kan bli igenkända av fagocyterna på plats (neutrofilerna) eller trans- porteras till mjälten eller levern för fagocytos.

Även om komplementsystemet är en del av den naturliga immuniteten är det också aktivt vid den adaptiva immuniteten genom att hjälpa till vid presentationen av främmande struktu- rer för dendritceller. Faktor C3b binder vid den främmande ytan och omvandlas till C3d. Dendritcellerna, de follikulära dendritcellerna och B-lymfocyterna har receptorer (CD21 och CD35) som känner igen antigener beklädda med C3d, och på så sätt förstärks den immu- nologiska reaktionen av komplementsystemet.

För att hindra komplementkaskaden från att amplifieras inadekvat finns det ett specifikt regleringssystem som består av både lösliga proteiner och membranbundna proteiner. Till de lösliga regleringsproteinerna hör C1- inhibitor (C1INH), C4b-bindande protein samt faktor H och I. (3) De membranbundna regleringsproteinerna skyddar kroppens egna celler för komplementsystemet. Till dem hör DAF (decay accelerating factor eller CD55), MCP (membrane cofactor protein, CD46), CR1 (CD35), CR1g och protektin (CD59) (4-7). Nedan kommer vi att lite närmare beskriva fem olika sjukdomar som uppstår på grund av dysfunktion i detta regleringssystem.

Hereditärt angioödem

Patienter med hereditärt angioödem (HAE) sak- nar dels komplementregulatorn C1INH, som i vanliga fall reglerar C1r och C1s i den klassiska vägen, dels andra serinesteraszymer. (8) Hos HAE-patienter leder det till en alltför kraftig aktivering av både den klassiska vägen och bl.a. kininsystemet. Som följd av bradykininbildning- en uppstår svullnader i mag- och tarmkanalen, ansiktet och struphuvudet eftersom den ökade bradykininnivån gör att kapillärerna läcker vätska till intilliggande vävnader.

C1-INH-genen finns på kromosom 11 och HAE-sjukdomen indelas i tre undergrupper I-III beroende på mutationstypen. Prevalensen för hereditärt angioödem som nedärvs autoso- malt dominant är ca 1/50 000 (9) och det finns 100–200 HAE-patienter i Finland.

Svullnaderna kommer anfallsvis och de går oftast över av sig själv efter 12–72 timmar. Ibland kan man se någon utlösande faktor som t.ex. ett tandingrepp. I vissa fall kan svullnader- na i andningsvägarna rentav vara livshotande. Symtomen börjar oftast i tonåren och för de flesta patienterna minskar de i 50–60-årsåldern. Sjukdomsbilden är heterogen: vissa HAE- patienter har symtom dagligen, medan andra har en latent sjukdom och är symtomfria.

Anfallen behandlas med ett intravenöst ad- ministrerat C1-INH-koncentrat som framställs antingen ur plasma eller rekombinant. Ikatibant är en kemiskt framställd bradykininre- ceptorantagonist som administreras subkutant.

HAE-anfallen förväxlas lätt med en allergisk reaktion. Det är viktigt att ställa rätt diagnos eftersom behandling med adrenalin, kortison och antihistamin vanligen har ringa effekt vid behandling av HAE-anfallen.

Paroxysmal nattlig hemoglobinuri

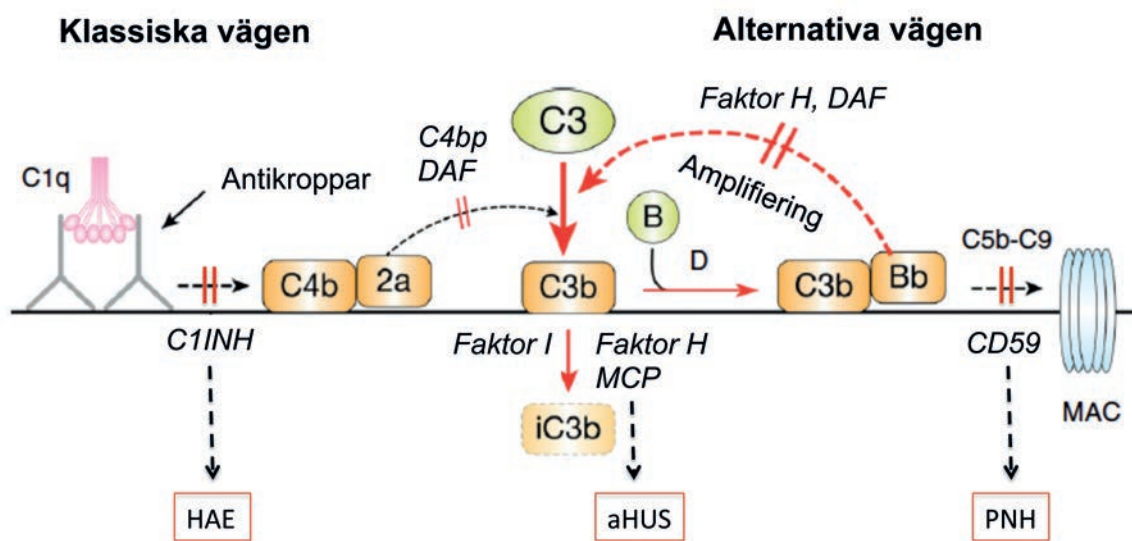
Paroxysmal nattlig hemoglobinuri (PNH) är en sällsynt sjukdom med en prevalens på ca 1/100 000. I Finland diagnostiseras 3–4 nya fall årligen. Till sjukdomsbilden hör intravas- kulär hemolytisk anemi, höjd trombosrisk och benmärgsdysfunktion.

Patienter med PNH saknar den membran- bundna regulatorn protektin eller CD59, som i vanliga fall skyddar kroppens egna celler för at- tacker från komplementsystemet. Man känner till enstaka fall av mutation i CD59, men i de flesta fall saknas ett glykosylfosfatidylinositol- ankare (GPI) som binder bl.a. CD55 och CD59 till cellmembranet. Hos PNH-patienter har det skett en mutation i PIG-A-genen i benmärgens stamceller. I vanliga fall förhindrar CD59 att C9 polymeriseras och att MAC-komplexet bildas (10). Då den skyddande faktorn saknas attackerar komplementsystemet erytrocyterna, vilket leder till intravaskulär hemolys.

Den förhöjda trombosrisken uppkommer ge- nom flera olika mekanismer, bl.a. genom att kvä- veoxidnivån minskar till följd av frisättningen av hemoglobin vid hemolysen. Trombocyterna förstörs också direkt av MAC-komplexet och det bildas prokoagulanta mikrovesikler. Tromboser förekommer i vanliga fall på den venösa sidan, det vill säga i extremiteterna, i det centrala nerv- systemet eller i lungorna. Det är också vanligt med tromboser på atypiska ställen som hudve- ner, mesenteriska vener, levervener eller vena cava inferior (Budd-Chiaris syndrom).

Ungefär hälften av PNH-patienterna har samsjuklighet med aplastisk anemi. En del av

Komplementaktivering och komplementreglering



Figur 1. Två aktiveringsvägar av komplementet och reglerande molekyler. Bilden visar också sjukdomar som är orsakade av brist på C1-inhibitor (HAE, hereditärt angioödem), faktor H eller MCP (aHUS, atypiskt hemolytiskt uremiskt syndrom) och protektin/CD59 (PNH, paroxysmal nattlig hemoglobinuri).

patienterna utvecklar myelodysplastiskt syndrom eller leukemi (11).

Diagnosen ställs genom att uttrycket av proteiner med ett GPI-ankare (exempelvis CD14, CD16, CD24 och CD59) på leukocyternas eller erythrocyternas yta (CD59) mäts med hjälp av flödescytometri. PNH-patienter behandlas med blodtransfusioner, immunsuppressiv behandling och antikoagulantia. I vissa allvarliga fall har man gjort benmärgstransplantationer som är den enda kurativa behandlingen. Sedan 2007 används även en monoklonal anti-C5-antikropp, eculizumab (12). I Finland har sex patienter fått behandling med eculizumab. Fyra patienter får för tillfället långvarig behandling och i två fall har behandlingen pågått kortvarigt under akut sjukdomsförlopp eller i samband med graviditet och postpartumtid.

Atypiskt hemolytiskt uremiskt syndrom (aHUS)

Faktor H är den viktigaste regulatoren av den alternativa vägen. Eftersom njurarnas basalmembran saknar membranbundna regulatorer är den lösliga faktorn H nödvändig för att skydda njurarna för attacker från komplementsystemet. Också bindandet av faktor H till endotelceller och podocyter är viktigt. Följaktligen leder dysfunktion av faktor H till njursjukdomar.

Den hereditära formen av hemolytiskt uremiskt syndrom uppstår genom en punktmuta-

tion i den C-terminala ändan av faktor H (13). Det här leder till att faktor H har svårt att binda sig till celler och komplementet kommer därför åt att attackera både blodceller och blodkärlens endotelceller. Till symtomen hör återkommande intravaskulär hemolys och en progredierande njurskada som följd av skadorna på endotelcellerna.

Förutom av en punktmutation i faktor H kan aHUS också orsakas av antikroppar mot faktor H eller en mutation i faktor I, C3, faktor B, trombomodulin eller den membranbundna regulatoren CD46 (14–17).

Behandlingen består av njurtransplantation; i de fall där det defekta proteinet produceras i levern är den enda kurativa behandlingen en kombinerad njur- och levertransplantation. Levertransplantation behövs för att få i gång produktionen av normal faktor H. Även vid aHUS har man sett lovande resultat vid behandling med eculizumab.

Dense deposit disease

Dense deposit disease (DDD), som tidigare kallades membranproliferativ glomerulonefrit typ 2, beror också på en funktionsförändring i faktor H. I det här fallet sker mutationen i den aminoterminala ändan och inaktiveringen av C3-konvertaset hindras. Det leder till att C3b ansamlas på basalmembranen i njurglomeruli. Sjukdomen kan också uppstå genom att patienterna har en C3-nefritfaktor (C3Nef), som

är en antikropp mot C3bBb-konvertasenzymet. C3Nef fungerar som en stabilisator genom att den hindrar nedbrytningen av C3bBb-komplexet. Detta leder i sin tur till en kraftig aktivering av den alternativa vägen och en ansamling av C3b. I likhet med aHUS är DDD en mycket ovanlig sjukdom och bara några nya fall konstateras årligen i Finland.

Åldersrelaterad makuladegeneration

Faktor H spelar en viktig roll även i åldersrelaterad makuladegeneration (AMD) som är den vanligaste orsaken till synskada i industriländerna. En tiondel av personer över 60 år och upp till en tredjedel av personer över 80 år beräknas lida av åldersrelaterad makuladegeneration (18). Man känner till att en homozygot polymorfism i domän 7 i faktor H tiofaldigar risken att insjukna i AMD (19). Den exakta mekanismen är inte helt känd, men man känner till att faktor H:s förmåga att binda till CRP och basalmembranet är nedsatt. Det har föreslagits att variationen i faktor H som reglerar den alternativa aktiveringsvägen i kombination med någon utlösande faktor som t.ex. en infektion står för största delen av AMD (20).

Trots att alla de ovan beskrivna sjukdomarna, förutom AMD, är mycket ovanliga visar de på ett bra sätt hur potent komplementsystemet är och hur viktigt det är för kroppens egna celler att skydda sig mot det.

Eva-Stina Kairemo
eva-stina.kairemo@helsinki.fi

Seppo Meri
seppo.meri@helsinki.fi

Bindningar:

Eva-Stina Kairemo: *Erhållit understöd från Alexion*

Seppo Meri: *Erhållit understöd från Alexion och hållit presentationer vid möten sponsrade av Roche, MSD och Alexion*

Referenser

1. Walport MJ. Complement. First of two parts. *N Engl J Med* 2001;344:1058–66.
2. Walport MJ. Complement. Second of two parts. *N Engl J Med* 2001;344:1140–44.
3. Blom AM, Villoutreix BO, Dahlback B. Complement inhibitor C4b-binding protein-friend or foe in the innate immune system? *Mol Immunol* 2004;40:1333–46.
4. Morgan BP, Meri S. Membrane proteins that protect against complement lysis. *Springer Semin Immunopathol* 1994;15:369–396.
5. Helmy KY, Katschke KJ, Jr, Gorgani NN, Kljavin NM, Elliott JM, Diehl L, et al. CR1g: a macrophage complement receptor required for phagocytosis of circulating pathogens. *Cell* 2006;124:915–927.
6. Kim DD, Song WC. Membrane complement regulatory proteins. *Clin Immunol* 2006;118:127–136.
7. Adams EM, Brown MC, Nunge M, Krych M, Atkinson JP. Contribution of the repeating domains of membrane cofactor protein (CD46) of the complement system to ligand binding and cofactor activity. *J Immunol* 1991;147:3005–11.
8. Cicardi M, Zingale LC. The deficiency of C1 inhibitor and its treatment. *Immunobiology* 2007;212:325–331.
9. Johnston DT. Diagnosis and management of hereditary angioedema. *J Am Osteopath Assoc* 2011;111:28–36.
10. Meri S, Morgan BP, Davies A, Daniels RH, Olavesen MG, Waldmann H, et al. Human protectin (CD59), an 18,000-20,000 MW complement lysis restricting factor, inhibits C5b-8 catalyzed insertion of C9 into lipid bilayers. *Immunology* 1990;71:1–9.
11. de Latour RP, Mary JY, Salanoubat C, Terriou L, Etienne G, Mohty M, et al. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: natural history of disease subcategories. *Blood* 2008;112:3099–06.
12. Hillmen P, Young NS, Schubert J, Brodsky RA, Socie G, Muus P, et al. The complement inhibitor eculizumab in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *N Engl J Med* 2006;355:1233–43.
13. de Cordoba SR, de Jorge EG. Translational mini-review series on complement factor H: genetics and disease associations of human complement factor H. *Clin Exp Immunol* 2008;151:1–13.
14. Jokiranta TS, Zipfel PF, Fremeaux-Bacchi V, Taylor CM, Goodship TJ, Noris M. Where next with atypical hemolytic uremic syndrome? *Mol Immunol* 2007;44:3889–00.
15. Kavanagh D, Goodship TH. Atypical hemolytic uremic syndrome. *Curr Opin Hematol* 2010;17:432–438.
16. Noris M, Mescia F, Remuzzi G. STEC-HUS, atypical HUS and TTP are all diseases of complement activation. *Nat Rev Nephrol* 2012;8:622–633.
17. Le Quintec M, Roumenina L, Noris M, Fremeaux-Bacchi V. Atypical hemolytic uremic syndrome associated with mutations in complement regulator genes. *Semin Thromb Hemost* 2010;36:641–652.
18. Kaarniranta K, Seitsonen S, Paimela T, Meri S, Immonen I. Silmänpohjan ikärappeuman patogeneesi. *Duodecim* 2009;125:145–153.
19. Klein RJ, Zeiss C, Chew EY, Tsai JY, Sackler RS, Haynes C, et al. Complement factor H polymorphism in age-related macular degeneration. *Science* 2005;308:385–389.
20. Hageman GS, Anderson DH, Johnson LV, Hancox LS, Taiber AJ, Hardisty LI, et al. A common haplotype in the complement regulatory gene factor H (HF1/CFH) predisposes individuals to age-related macular degeneration. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2005;102:7227–32.

Summary

Diseases caused by complement dysregulation

The complement system is part of the innate immune system that participates in the clearance of endogenous waste products, mediates inflammatory reactions, and kills microbes directly or via aiding phagocytes by opsonization. Complement is activated through three different pathways: the classical, alternative, or lectin pathway in a cascade-like reaction. To prevent inadvertent complement activation, the system is strictly regulated by both plasma regulators and membrane-bound regulator proteins. Hereditary angioedema (HAE), paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH), atypical haemolytic uremic syndrome (aHUS), dense deposit disease (DDD), and age-related macular degeneration (AMD) are all related to dysfunction in complement regulation.

Risken för narkolepsi och vaccinet Pandemrix

OUTI VAARALA

Narkolepsi betraktas som en autoimmun sjukdom förknippad med en HLA-riskgenotyp där hypokretinproducerande nervceller i hypotalamus förstörs. Detta leder till att sömn och vakenhet störs och vid typ 1-narkolepsi också till att kataplexi utvecklas.

Epidemiologiska undersökningar har obestriddligen visat att risken för narkolepsi är kopplad till vaccinet Pandemrix som användes för att bekämpa H1N1-pandemin influensasäsongen 2009–2010. Denna risk har kunnat ses i alla länder som gav betydande mängder Pandemrix-vaccinationer. De som insjuknat i Finland har nästan utan undantag riskgenotypen HLA-DQ6, och risken att insjukna är av storleksordningen 1/2000 för vaccinerade personer med denna genotyp.

Risk för narkolepsi har inte kunnat kopplas till övriga H1N1-vacciner, och vår forskning tyder på att narkolepsirisken har att göra med tillverkningsprocessen för vaccinet Pandemrix. Pandemrix har inte observerats öka risken för andra autoimmuna sjukdomar. I denna översikt beskriver jag den narkolepsiforskning som fick sin början i denna beklagliga och ovanliga biverkning av vaccinet.

Hur utvecklas narkolepsi?

Vid narkolepsi är regleringen av sömn och vakenhet störd och patienter med narkolepsi är dagtid ovanligt trötta och tenderar att somna. Till typ 1-narkolepsi hör också kataplexi, alltså plötslig förlust av muskelstyrka i samband med starka känslreaktioner. Diagnostiska kriterier för narkolepsi finns i tabell I. Orsaken till sjukdomen finns i centrala nervsystemet: brist på transmittorsubstansen hypokretin, vilket kan konstateras genom att mäta hypokretinhalten i cerebrospinalvätskan. Hos narkolepsipatienter är antalet hypokretinutsöndrande celler i hypotalamus nedsatt, antagligen på grund av destruktion

förmedlad av autoimmuna mekanismer (1).

Risken för narkolepsi är ärftlig och den är starkt förknippad med HLA klass II-vävnadsantigenet HLA-DQ6, som förekommer hos nästan alla som insjuknat i typ 1-narkolepsi (1). HLA-DQ6 presenterar antigena strukturer (målmolekyler) för T-lymfocyter som sedan reagerar mot strukturerna. Vid narkolepsi reagerar T-lymfocyterna alltså mot ett antigen bundet till HLA-DQ6-molekylen som är starkt förknippad med uppkomsten av sjukdomen. Man vet dock inte vilket antigen det är och vad som orsakar narkolepsi. Det man vet är att narkolepsi är en immunförmedlad sjukdom, eftersom HLA-DQ6 så starkt bestämmer risken för sjukdomen. Också andra kända riskgener för narkolepsi är gener som reglerar immunsystemets funktion, såsom genen för T-cellsreceptorn och den purinergiska receptorn (2–3).

Vid sidan av ärftliga faktorer inverkar också miljöfaktorer på uppkomsten av narkolepsi. Man har misstänkt att narkolepsi har samband med streptokockinfektioner eftersom narkolepsipatienter i flera undersökningar har konstaterats ha förhöjda nivåer av streptokockantikroppar (4–5).

Utgående från dessa forskningsresultat anses narkolepsi vara en autoimmun sjukdom för-

SKRIBENTEN

Outi Vaarala är professor i pediatrik immunologi och VP of Translational Science på AstraZeneca R & D i Mölndal, Sverige. Hon är också forskningsledare vid HU, Clincium. Hon ledde de immunologiska studierna av narkolepsi på Institutet för hälsa och välfärd (THL) innan hon började arbeta på AstraZeneca 1.8.2014.

Tabell 1. Diagnostic Criteria of Narcolepsy according to the International Classification of Sleep Disorders version 3 (ICSD-3).

Type 1 Narcolepsy (G47.411)

Criteria A and B must be met

- A. The patient has daily periods of irrepressible need to sleep or daytime lapses into sleep occurring for at least three months.
- B. The presence of one or both of the following:
 - 1. Cataplexy (as defined under Essential Features) and a mean sleep latency of ≤ 8 minutes and two or more sleep onset REM periods (SOREMPs) on an MSLT performed according to standard techniques. A SOREMP (within 15 minutes of sleep onset) on the preceding nocturnal polysomnogram may replace one of the SOREMPs on the MSLT.
 - 2. CSF hypocretin-1 concentration, measured by immunoreactivity, is either ≤ 110 pg/mL or $< 1/3$ of mean values obtained in normal subjects with the same standardized assay.

Notes

- 1. In young children, narcolepsy may sometimes present as excessively long night sleep or as resumption of previously discontinued daytime napping.
- 2. If narcolepsy type 1 is strongly suspected clinically but the MSLT criteria of B1 are not met, a possible strategy is to repeat the MSLT.

Type 2 Narcolepsy (G47.419)

Criteria A-E must be met

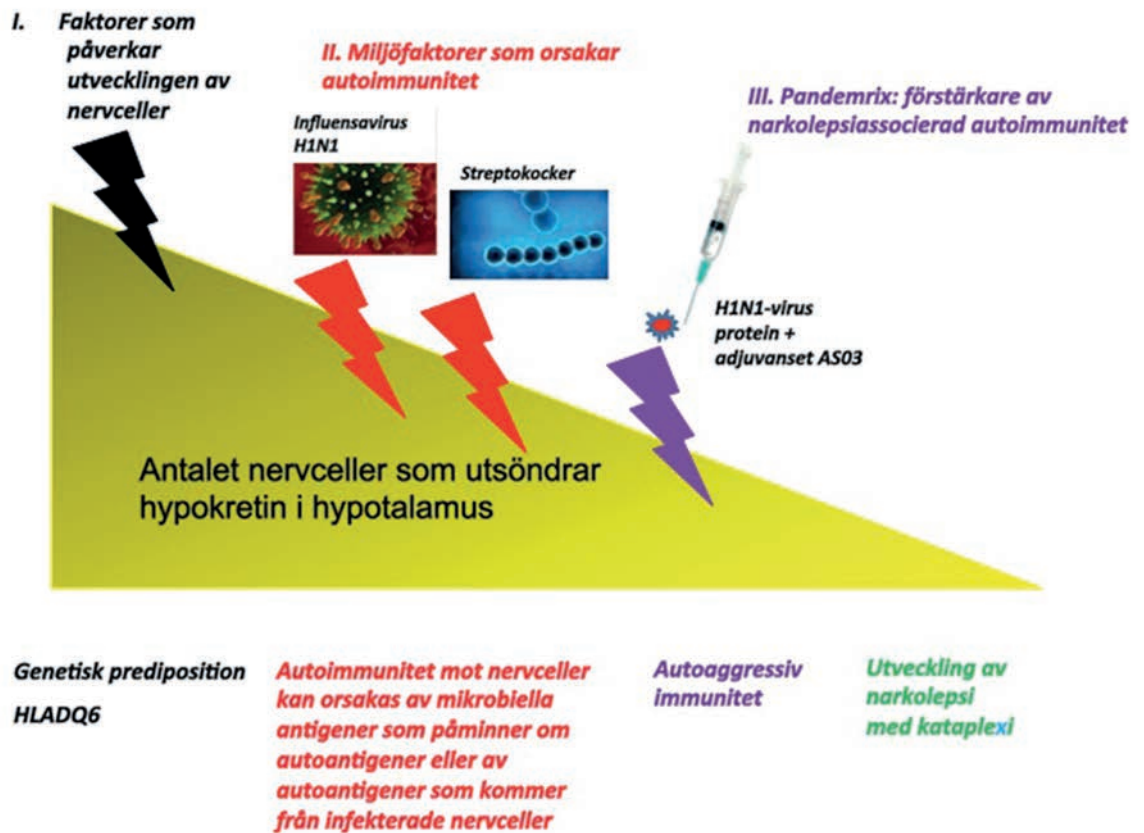
- A. The patient has daily periods of irrepressible need to sleep or daytime lapses into sleep occurring for at least three months.
- B. A mean sleep latency of ≤ 8 minutes and two or more sleep onset REM periods (SOREMPs) are found on a MSLT performed according to standard techniques. A SOREMP (within 15 minutes of sleep onset) on the preceding nocturnal polysomnogram may replace one of the SOREMPs on the MSLT.
- C. Cataplexy is absent.
- D. Either CSF hypocretin-1 concentration has not been measured or CSF hypocretin-1 concentration measured by immunoreactivity is either > 110 pg/mL or $> 1/3$ of mean values obtained in normal subjects with the same standardized assay.
- E. The hypersomnolence and/or MSLT findings are not better explained by other causes such as insufficient sleep, obstructive sleep apnea, delayed sleep phase disorder, or the effect of medication or substances or their withdrawal.

Notes

- 1. If cataplexy develops later, then the disorder should be reclassified as narcolepsy type 1.
- 2. If the CSF Hcrt-1 concentration is tested at a later stage and found to be either ≤ 110 pg/mL or $< 1/3$ of mean values obtained in normal subjects with the same assay, then the disorder should be reclassified as narcolepsy type 1.

REM = rapid eye movement.

MSLT = multiple sleep latency test. American Academy of Sleep Medicine. International classification of sleep disorders, 3rd ed. Darien, IL: American Academy of Sleep Medicine, 2014.⁶ Reproduced by permission from the American Academy of Sleep Medicine.



Figur 1. Hypotesen om uppkomsten av narcolepsi.

knippad med en HLA-riskgenotyp där hypocretinproducerande nervceller i hypotalamus förstörs. Detta leder till störningar i rytmen av sömn och vakenhet och i vissa fall också till att kataplexi utvecklas. Man antar att uppkomstmekanismen liknar den vid typ 1-diabetes, där en HLA-riskgenotyp och autoimmunitet mot bukspottkörtelns insulinproducerande celler leder till att insulinproduktionen upphör. Narcolepsiforskarna har med ljus och lykta sökt efter autoantikroppar och cellförmedlad autoimmunitet, men än så länge har man hittat varken autoantikroppar eller autoreaktiva T-celler som kunde användas vid diagnostiken av sjukdomen. Enstaka rapporter om hypocretinantikroppar eller hypocretinreaktiva T-celler vid narcolepsi har inte kunnat upprepas (6) och målet för autoimmuniteten har således inte identifierats. Hypotesen om utveckling av narcolepsi visas i figur 1.

Pandemi, Pandemrix och narcolepsi

Under influensasäsongen 2009–2010 orsakade ett nytt A-virus av subtyp H1N1 en

pandemi och i många länder rustade man sig för pandemin med massvaccinationer. Bland annat i Finland och Sverige vaccinerades befolkningen med vaccinet Pandemrix, som vid sidan av H1N1-viruskomponenten innehåller adjuvanset AS03. Detta förstärkande ämne utvecklades särskilt för pandemivaccinet och hade tidigare testats inför H5N1-influensan (fågelinfluensan). Adjuvanset gjorde det möjligt att använda en mindre mängd virusantigen i vaccinet, vilket är viktigt i en pandemisituation där det snabbt och globalt behövs väldiga mängder vaccin. Pandemrix visade sig vara ett effektivt vaccin som gav utmärkt skydd mot H1N1-influensan. Vaccinationskampanjen sköttes raskt i Finland utgående från prioriteringar: först vaccinerades riskgrupper hösten 2009, sedan vaccinerades barn och unga fram till slutet av 2009 och till sist fick vuxna Pandemrix i början av 2010. De första misstankarna om ett samband mellan Pandemrix och narcolepsi väcktes våren 2010 när barnneurologerna förvånades över det kraftigt ökande antalet narcolepsifall hos barn. Förr om åren hade bara enstaka

fall påträffats hos finländare under 15 år; nu kom flera fall av narkolepsimisstänke in för diagnostisk utredning under vårens lopp. I augusti 2010 inrättade Institutet för hälsa och välfärd (THL) en narkolepsiarbetsgrupp med uppgift att inleda epidemiologiska och immunologiska undersökningar på grund av den biverkningsmisstänke som kopplats till Pandemrix.

Hittills publicerade epidemiologiska undersökningar har visat att narkolepsirisken utan tvekan är förknippad med vaccinet Pandemrix. Det förekommer cirka 15 fall av narkolepsi per 100 000 vaccinerade barn och unga. De som insjuknat i Finland har nästan utan undantag riskgenotypen HLA-DQ6, och risken att insjukna är av storleksordningen 1/2000 för vaccinerade personer med denna genotyp. Narkolepsirisken i samband med Pandemrixvaccinationer har kommit fram i alla länder där vaccinationerna har getts i betydande utsträckning, såsom Finland, Sverige, Norge, Irland, Storbritannien och Frankrike (7–12). Risken verkar vara störst hos vaccinerade barn och unga i åldern 5–15 år och hos dem är risken mer än tio gånger så stor som hos icke-vaccinerade (7). Risken är ökad också hos unga vuxna och medelålders personer, men lägre än hos barn och unga (13). Det kan bero på att Pandemrix gav ett kraftigt immunsvår särskilt hos barn och unga. Narkolepsi har inte setts i lika stor utsträckning hos barn under fem år, vilket kan bero på skillnader i immunsystemets utvecklingsgrad i olika åldersgrupper. Narkolepsirisken hos vaccinerade har sjunkit med tiden och verkar nu nära sig risknivån för icke-vaccinerade (14).

H1N1-infektion och narkolepsi

Sambandet mellan narkolepsi och vaccinet Pandemrix väckte naturligtvis frågan om också en H1N1-infektion kunde orsaka sjukdomen. Professor Emmanuel Mignot vid Stanfordsuniversitetet undersökte frågan tillsammans med kinesiska forskarkolleger och rapporterade att det fanns en tidsmässigt ökad förekomst av narkolepsi i samband med H1N1-pandemin i Kina (15–16). I Finland har narkolepsi inte ökat i någon större utsträckning hos icke-vaccinerade, som naturligtvis har genomgått H1N1-infektion eftersom den sedan 2009 har ingått i influensasäsongen. I epidemiologiska undersökningar i Sydkorea kunde man inte bekräfta det i Kina sedda sambandet mellan H1N1-infektion och narkolepsi (17). Under pandemisäsongen 2009–

2010 lät hälsovårdsmyndigheterna i Polen bli att köpa in H1N1-vaccin, vilket ledde till att befolkningen på mer än 38 miljoner invånare exponerades för viruset och en betydande del fick H1N1-infektion. Enligt polska myndigheter (National Influenza Center) har man inte konstaterat någon betydande ökning av narkolepsiincidensen (18).

I Finland spreds H1N1-infektionen parallellt med vaccinationskampanjen och det är teoretiskt möjligt att H1N1-infektion tillsammans med vaccinet kan ha påverkat narkolepsirisken. I vår undersökning på THL, som leddes av professor Ilkka Julkunen, utreddes förekomsten av H1N1-infektion hos barn som insjuknat i narkolepsi 2009 och 2010 (19). Bara två av 45 undersökta barn som drabbats av narkolepsi hade antikroppar som tydde på infektion. H1N1-infektion kan alltså inte anses vara en bidragande faktor till Pandemrixrelaterad narkolepsi.

Ett samband mellan H1N1-infektion och narkolepsi är möjligt, men ovannämnda data visar att risken i samband med naturlig infektion måste vara betydligt mindre än i samband med Pandemrix.

Narkolepsirisken har samband med viruskomponenten i Pandemrix

Våra immunologiska studier har bekräftat misstanken att det uttryckligen är viruskomponenten i vaccinet Pandemrix som ökar narkolepsirisken. Tillverkaren GSK har framhållit att de europeiska epidemiologiska observationernas tillförlitlighet bör klarläggas i Kanada, där motsvarande H1N1-vaccin med AS03-adjuvans har använts under handelsnamnet Arepanrix (20). Från Kanada har det inte kommit några uppgifter om ökad förekomst av narkolepsi. Riskgenotypen HLA-DQ6 är nästan lika vanlig i Kanada som i Finland, så skillnaden kan inte förklaras med olika ärftlighet för narkolepsi i befolkningen. Arepanrix som användes i Kanada innehöll samma adjuvans, alltså kunde inte heller adjuvanset AS03 ensam förklara narkolepsirisken. Mitt intresse gällde vaccinets viruskomponent och jag studerade produktbeskrivningarna för Arepanrix och Pandemrix för att hitta en förklaring (20–22). Jag lade märke till att viruskomponenten i Pandemrix hade en annan detergentsammansättning än i Arepanrix. Så jag begärde att få viruskomponenten i Arepanrix av hälsomyndigheterna i Kanada för immunologisk jämförelse och det visade sig att virusantigenerna i Pandemrix och Arepanrix

är olika (22). De vaccinerade barnens antikroppar binder sig på olika sätt till virusantigenerna i Pandemrix respektive Arepanrix (23). Jag kontaktade Marc Bauman vid Helsingfors universitet och proteinkemiska analyser som han gjorde avslöjade att Pandemrix innehöll mera polymert nukleoprotein och neuramidas från H1N1-viruset än Arepanrix (23). Nu stod det klart att pandemivaccinen som hade ansetts vara likadana inte var det, vilket kunde förklara att risken för narkolepsi också var olika vaccinerna emellan. Det polymeriserade nukleoproteinet var först på listan över misstänkta eftersom polymerisering av ett protein ändrar dess immunogenicitet. I samarbete med professor Seppo Meri och Tobias Freitag kunde vi visa att Pandemrix orsakade en kraftig antikropps bildning mot nukleoproteinet i möss till vilka man överfört människans gen HLA-DQ6 som presenterade antigenerna (23).

Samtidigt hade forskare vid Novartis i Italien och en forskare vid Stanford i Förenta staterna undersökt eventuella likheter mellan H1N1-vaccinets antigener och hypokretin och hypokretinreceptorn. Under mitt forskarbäsk på Stanford sommaren 2014 träffade jag professor Lawrence Steinman som berättade att de hade observerat att hypokretinreceptorn har en kort aminosyrasekvens som påminner om H1N1-vaccinets nukleoprotein. Jag berättade för honom om de skillnader mellan vaccinerna som vi hade upptäckt och vi tyckte det vore intressant att tillsammans utreda hur antikroppar korsreagerar med nukleoproteiner och hypokretinreceptorn hos finländska narkolepsibarn. Undersökningarna visade att antikroppar som binds till hypokretinreceptorn förekommer i blodet hos barn med narkolepsi och att de också binds till nukleoproteiner, men fenomenet ses inte bara vid narkolepsi utan också friska barn har sådana antikroppar (24). Observationen är intressant, men kommande undersökningar får visa om immunsvaret mot hypokretinreceptorn verkligen har betydelse för uppkomsten av narkolepsi.

Vi har fortsatt med immunologiska undersökningar för att klarlägga den cellbundna immunitet mot peptider i H1N1-virusproteinerna som förekommer vid narkolepsi. Vi har identifierat HLA-DQ6-specifika T-cellsepitoper både i neuramidaserna och i nukleoproteinerna, som största delen av barnen med narkolepsi, men betydligt mer sällan friska vaccinerade barn, har immunsvaret mot. Undersökningarna är ännu inte slutförda, men

de preliminära resultaten är påfallande intressanta och kan belysa sjukdomsmekanismerna på ett nytt sätt.

Vad lär vi oss av allt detta?

De överraskande observationerna om sambandet mellan Pandemrix och narkolepsi visar utan tvivel att en enstaka exponering för en miljöfaktor, i detta fall H1N1-vaccinantigenen, kan göra att sjukdomsalstrande leukocyter aktiveras och en autoimmun sjukdom bryter ut (narkolepsi). Det är beaktansvärt att narkolepsi i flera fall bröt ut påfallande snabbt efter vaccinationen, vilket visar att en slumrande autoimmunitet sannolikt redan tidigare hade utvecklats och aktiverades av vaccinet. Hos en forskare i autoimmuna sjukdomar väcks frågan om fenomenet kan fungera i motsatt riktning, det vill säga att man kan förhindra utbrottet av en autoimmun sjukdom genom att i rätt stund "vaccinera" med rätt antigen.

Tidvis har man misstänkt ett samband mellan vacciner och autoimmuna sjukdomar, men tydlig forskningsevidens har saknats. Många infektioner aktiverar immunsystemet och kan på så sätt leda till att autoimmunsvaret förstärks. Den aktivering av immunsvaret och den inflammatoriska reaktion som de flesta vacciner orsakar är betydligt svagare än vid själva infektionen. Vacciner är således ett säkrare alternativ än infektion för personer med autoimmuna sjukdomar. I fallet Pandemrix verkar det vara fråga om en mycket exceptionell situation där tillverkningsprocessen gjorde att virusantigenet förändrades.

Risk för narkolepsi har inte kopplas till övriga H1N1-vacciner, och våra forskningsresultat tyder på att narkolepsirisken vid Pandemrix har att göra med tillverkningsprocessen. Denna risk kunde inte förutses eftersom det inte var känt vad som utlöser narkolepsi. Det gick inte heller att i förväg se något problem med hur H1N1-antigenet påverkades av framställningsprocessen för Pandemrix. Epidemiologiska utredningar har inte visat att Pandemrix ökar risken för andra immunologiska sjukdomar (25).

Slutligen vill jag tacka barn med narkolepsi och deras familjer för samarbete.

Outi Vaarala
outi.vaarala@helsinki.fi

Bindningar: VP för Translational Science, AstraZeneca R & D, Mölndal, Sverige

Referenser

1. Partinen M, Kornum BR, Plazzi G, Jennum P, Julkunen I, et al. (2014) Narcolepsy as an autoimmune disease: the role of H1N1 infection and vaccination. *Lancet Neurol* 13: 600–6132.
2. Hallmayer J, Faraco J, Lin L, Hesselson S, Winkelmann J, et al. (2009) Narcolepsy is strongly associated with the T-cell receptor alpha locus. *Nat Genet* 41: 708–11.
3. Kornum BR, Kawashima M, Faraco J, Lin L, Rico TJ, et al. (2011) Common variants in P2RY11 are associated with narcolepsy. *Nat Genet* 43: 66–71.
4. Billiard M, Laaberki C, Reygrobellet C, Seignalet J, Brissaud L, et al. (1989) Elevated antibodies to streptococcal antigens in narcoleptic subjects. *Sleep Res* 18: 201.
5. Aran A, Lin L, Nevsimalova S, Plazzi G, Hong SC, et al. (2009) Elevated anti-streptococcal antibodies in patients with recent narcolepsy onset. *Sleep* 32: 979–83.
6. De la Herra'n-Arita AK, Kornum BR, Mahlios J, Jiang W, Lin L, et al. (2013) CD4+ Tcell autoimmunity to hypocretin/orexin and cross-reactivity to a 2009 H1N1 influenza A epitope in narcolepsy. *Sci Transl Med* 5: 216ra176.
7. Nohynek H, Jokinen J, Partinen M, Vaarala O, Kirjavainen T, et al. (2012) AS03 adjuvanted AH1N1 vaccine associated with an abrupt increase in the incidence of childhood narcolepsy in Finland. *PLoS One* 7: e33536.
8. Läkemedelsverkets webbplats. Tillgänglig på: <http://www.lakemedelsverket.se/english/All-news/NYHETER-2011/Report-from-an-epidemiological-study-in-Sweden-on-vaccination-with-Pandemrix-and-narcolepsy/> Avläst 21.11 2014
9. Heier MS, Gautvik KM, Wannag E, Bronder KH, Midtlyng E, et al. (2013) Incidence of narcolepsy in Norwegian children and adolescents after vaccination against H1N1 influenza A. *Sleep Med* 14: 867–71.
10. Health Protection Surveillance Centre website. Available: Tillgänglig på: <http://www.hpsc.ie/A-Z/Respiratory/Influenza/PandemicInfluenza/PandemicInfluenzaH1N12009/Vaccination/File,13379,en.pdf>. Avläst 21.11 2014
11. Tillgänglig på: <http://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Vaccins-pandemiques-grippe-A-H1N1-et-narcolepsie-Resultats-de-l-etude-europeenne-et-de-l-etude-cas-temoins-francaise-Point-d-information>. Avläst 21.11 2014
12. Miller E, Andrews N, Stellitano L, Stowe J, Winstone AM, et al. (2013) Risk of narcolepsy in children and young people receiving AS03 adjuvanted pandemic A/H1N1 2009 influenza vaccine: retrospective analysis. *BMJ* 346: f794.
13. THL:s webbplats. Tillgänglig på: https://www.julkari.fi/bitstream/handle/10024/104482/URN_ISBN_978-952-245-921-3.pdf?sequence=1
14. THL:s webbplats. Tillgänglig på: https://www.julkari.fi/bitstream/handle/10024/116234/URN_ISBN_978-952-302-255-3.pdf?sequence=1
15. Han F, Lin L, Warby SC, Faraco J, Li J, et al. (2011) Narcolepsy onset is seasonal and increased following the 2009 H1N1 pandemic in China. *Ann Neurol* 70: 410–417.
16. Han F, Lin L, Li J, Dong XS, Mignot E (2012) Decreased incidence of childhood narcolepsy 2 years after the 2009 H1N1 winter flu pandemic. *Ann Neurol* 73: 560.
17. Choe YJ, Bae GR, Lee DH (2012) No association between influenza A(H1N1)pdm09 vaccination and narcolepsy in South Korea: an ecological study. *Vaccine* 30: 7439–42.
18. <http://www.thenews.pl/1/9/Artykul/124936,Pandemrix-antiswine-flu-vaccine-%E2%80%98not-used-in-Poland%E2%80%99>
19. Europeiska läkemedelsmyndigheten Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP): International non-proprietary name: pandemic influenza vaccine (H1N1) (split virion, inactivated, adjuvanted) A/California/7/2009 (H1N1) v Tillgänglig på: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/000832/WC500157550.pdf. Avläst 21.11 2014
20. Webbplatsen för Health Canada. Tillgänglig på: http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/alt_formats/pdf/prodpharma/legislation/interimorders-arretesurgence/prodinfo-vaccin-eng.pdf. Avläst 21.11 2014.
21. Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats. Tillgänglig på: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Avläst_21.11_2014
22. Europeiska läkemedelsmyndigheten Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats. Tillgänglig på: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Report/2012/11/WC500134716.pdf. Avläst 21.11 2014
23. Vaarala O, Vuorela A, Partinen M, Baumann M, Freitag TL, Meri S, Saavalainen P, Jauhainen M, Soliymani R, Kirjavainen T, Olsen P, Saarenpää-Heikkilä O, Rouvinen J, Roivainen M, Nohynek H, Jokinen J, Julkunen I, Kilpi T. Antigenic differences between AS03 adjuvanted influenza A (H1N1) pandemic vaccines: implications for pandemrix-associated narcolepsy risk. *PLoS One*. 2014 Dec 15;9(12):e114361.
24. Ahmed SS, Volkmoth W, Duca J, Corti L, Pallaoro M, Pezzicoli A, Karle A, Rigat F, Rappuoli R, Narasimhan V, Julkunen I, Vuorela A, Vaarala O, Nohynek H, Pasini FL, Montomoli E, Trombetta C, Adams CM, Rothbard J, Steinman L. Antibodies to influenza nucleoprotein cross-react with human hypocretin receptor 2. *Sci Transl Med*. 2015 Jul 1;7(294):294ra105
25. Persson I, Granath F, Askling J, Ludvigsson JF, Olsson T, et al. (2014) Risks of neurological and immune-related diseases, including narcolepsy, after vaccination with Pandemrix: a population- and registry-based cohort study with over 2 years of follow-up. *J Intern Med* 275: 172–190.

Summary

Narcolepsy and Pandemrix vaccine

Narcolepsy is considered an autoimmune disease linked to the HLA-risk genotype and to be caused by destruction of hypocretin-secreting neurons in the hypothalamus. This results in disturbances in sleep-wakefulness regulation, and, in type 1 narcolepsy, and causes cataplexy. This risk of narcolepsy linked to Pandemrix vaccine has been demonstrated in all the countries using Pandemrix on a large scale during the H1N1-influenza pandemic in 2009-2010. In Finland, among vaccinated individuals with the HLA-DQ6 risk genotype, narcolepsy developed in about 1/ 2000. Our immunological studies suggest that the manufacturing process of the Pandemrix virus antigen contributed to this risk.

Celiaki – från bättre diagnostik till god behandling

KATRI LINDFORS, KALLE KURPPA, OUTI KOSKINEN OCH KATRI KAUKINEN

Celiaki är en vanlig sjukdom som globalt sett är kraftigt underdiagnostiserad eftersom den kliniska bilden är så mångfacetterad. Känsliga och specifika antikroppstest gör det lätt att hitta de patienter som kräver ytterligare undersökningar. Grunden för diagnosen är fortfarande glutenrelaterad villusatrofi i biopsier från tunntarmens slemhinna. Det är dock inte alltid lätt att tolka biopsier, och det finns specialundersökningar som är till hjälp i problemsituationer. Primärvårdsläkarna spelar en avgörande roll vid diagnostiken av sjukdomen och vid uppföljningen av behandlingen. Med livslång strikt glutenfri kost kan en celiakipatient hålla sig symtomfri och undvika de komplikationer som är förknippade med sjukdomen. Regelbundna kontrollbesök hos läkaren är viktiga för att motivera patienten att följa kostföreskrifterna noggrant.

Vete, korn och råg innehåller proteinet gluten, som hos personer med celiaki orsakar flera olika symtom samt inflammation i tunntarmens slemhinna, villusatrofi och krypthyperplasi. Sjukdomen läks med behandling med glutenfri kost, men symtomen och tarmskadan recidiverar om patienten börjar äta glutenhaltig kost på nytt. Genetisk predisposition krävs för att sjukdomen ska bryta ut. Nästan alla celiakipatienter har någon av vävnadstyperna HLA DQ2 eller DQ8, som utlöser en gluteninducerad T-cellsmedierad immunreaktion. Om patienterna

använder kost om innehåller gluten utvecklar de dessutom typiska antikroppar mot det kroppsegna proteinet transglutaminas 2 (TG2). Eftersom man känner till den yttre utlösande faktorn (gluten i kosten), vävnadstypen (HLA DQ2 eller DQ8), autoantigenet (TG2) och autoantikropparna (TG2-antikroppar), har sjukdomen ansetts vara en utmärkt modell för autoimmuna sjukdomar (1).

Celiakiantikroppar i diagnostiken

Trots att gluten i kosten som bakgrundsfaktor till celiaki har varit känd sedan 1950-talet, började detaljerna i sjukdomens patogenes klarna först kring millennieskiftet. År 1997 klarlades det att celiakiantikropparna binds till TG2, och denna iakttagelse gjorde det möjligt att utveckla kommersiella ELISA-tester som grundar sig på TG2-antikroppar (2). Dessa tester identifierar obehandlad celiaki med 90–100 procents sensitivitet och specificitet (3). Före denna banbrytande upptäckt användes vid celiakidiagnostik ett lika noggrant endomyciumantikroppstest som grundar sig på indirekt immunfluorescens. Nu för tiden vet man att båda testen i själva verket identifierar samma antigen, TG2; de mäter alltså samma antikroppar men med olika metoder (4). Vid sidan av dessa antikroppstest har man också mätt antikroppar mot själva sjukdomsutlösaren, gliadinet, som är en av byggstenarna i gluten. Gliadinantikroppstesten har dock dålig specificitet och sensitivitet för celiaki och i dag rekommenderas de inte längre (3). De senaste

SKRIBENTERNA

Katri Lindfors är docent i immunbiologi och akademiforskare. Hon har verkat som celiakiforskare vid Tammerfors universitet i mer än femton år.

Kalle Kurppa är docent i pediatrik vid Tammerfors universitet och specialistläkare i pediatrik vid Tammerfors universitetssjukhus.

Outi Koskinen, MD verkar för närvarande som läkare inom primärvården. Hennes avhandling behandlade celiakidiagnostik.

Katri Kaukinen är professor i inre medicin vid Tammerfors universitet. Hennes forskning inriktar sig på den sjukdomsbörda som kosten orsakar.

åren har en ny typ av gliadinantikroppstest baserat på ELISA utvecklats med deaminerade gliadinpeptider som antigen. Detta test är nästan lika bra som det TG2-baserade antikroppstestet, men det är fortfarande rätt dyrt och söker fortfarande sin plats inom celiakidiagnostiken (5). De ovannämnda celiakiantikropparna bör mätas i klassen IgA. Det bör dock beaktas att celiaki förekommer i samband med selektiv IgA-brist, och i sådana fall mäts antikroppar i klassen IgG. ELISA-testet för TG2 har fått ett starkt fotfäste inom hälso- och sjukvården i Finland. Det bör emellertid understrykas att kommersiella tester av olika fabrikat kan ge sinsemellan motstridiga resultat beroende på hur hög kvalitet det industriellt rengjorda TG2-proteinet i testet håller. Numera finns det också snabbtester på marknaden som är avsedda att användas på läkarmottagningar eller till och med för hemmabruk. På 5–10 minuter mäter de TG2-antikroppar eller deaminerade gliadinantikroppar (7). Dessa snabbtester har än så länge ingen etablerad ställning.

Celiakirelaterade antikroppar i serum spelar en central roll i sjukdomsdiagnostiken. Med hjälp av antikroppstesterna hittar man personer som sannolikt har celiaki och som sedan kan hänvisas vidare till gastroskopi med tunnarmsbiopsi för att säkerställa diagnosen. Ett negativt screeningresultat utesluter inte celiaki för resten av livet. Screeningen kan upprepas i riskgrupper till exempel med fem års intervall eller på basis av symtomen (8). Antikroppstester för celiakiscreening har visat att prevalensen i en västerländsk population är 1–2 procent. Siffran är betydligt större än prevalensen för celiaki diagnostiserad inom hälso- och sjukvården (0,1–0,5 procent) (9). Detta innebär att upp till 75–90 procent av alla med celiaki blir utan diagnos, trots att det skulle vara lätt att upptäcka dem med hjälp av antikroppstester. Epidemiologiska undersökningar tyder på att ju mer man använder celiakiantikroppstester desto fler fall av sjukdomen kan man diagnostisera. Samma epidemiologiska undersökningar visar att celiaki kan bryta ut vid vilken ålder som helst, men oftast diagnostiseras sjukdomen i dag i vuxenåldern. Detta innebär att prevalensen stiger med åldern och att den är upp till 2,7 procent i de äldsta åldersgrupperna. Den verkliga prevalensen för celiaki i Finland har fördubblats fram till 2000-talet, vilket inte enbart kan förklaras med förbättrad diagnostik. En likadan ökad prevalens kan konstateras för allergi och många andra autoimmuna sjukdomar, som typ 1-diabetes (10). Fenomenet kan hänga samman med att miljöfaktorer har

Tabell I. Extraintestinala symtom och fynd vid celiaki.

Hudceliaki (dermatitis herpetiformis)
Förändringar i mun och tänder
<ul style="list-style-type: none"> • Emaljskada på bestående tänder • Återkommande aftösa munsår
Ledsymtom
<ul style="list-style-type: none"> • Artrit och artralgi
Avtagande längdtillväxt hos barn
Osteoporos, osteomalaci, frakturer
Neurologiska symtom
<ul style="list-style-type: none"> • Ataxi • Polyneuropati • Demens och hjärnsymtom • Epilepsi
Psykiatriska symtom
<ul style="list-style-type: none"> • Trötthet, nedsatt initiativförmåga • Depression • Sömnstörningar
Gynekologiska och obstetriska problem
<ul style="list-style-type: none"> • Försenad pubertet • För tidig menopaus • Infertilitet • Upprepade missfall • Låg födelsevikt
Lever sjukdomar
<ul style="list-style-type: none"> • Lindrigt stegrade leverenzym • Hepatit som kan leda till leverinsufficiens • Förvärrad övrig autoimmun leversjukdom

förändrats i en riktning som befrämjar autoimmuna sjukdomar, och man kan tänka sig att en ökad förekomst av dessa sjukdomar är det pris vi måste betala för vår västerländska livsstil. Det behövs dock ytterligare forskning om detta.

Mångfacetterad sjukdomsbild

Den klassiska sjukdomsbilden vid celiaki är diarré och därmed sammanhängande malabsorption. Man har länge vetat att olika extraintestinala symtom är förknippade med sjukdomen, och aktiv användning av antikroppar för förstahandsscreening har ytterligare ökat insikten om den mångfacetterade sjukdomsbilden vid celiaki. Enligt nuvarande uppfattning förekommer den klassiska sjukdomsbilden bara hos en mindre del av patienterna, medan största delen har en rad "atypiska" eller extraintestinala symtom (11). Av dessa har hudceliaki (dermatitis herpetiformis) varit längst känd. Andra vanliga extraintestinala symtom är till exempel ledsymtom, infertilitet, förhöjda levervärden och neurologiska besvär (Tabell

Tabell II. Sjukdomar förknippade med ökad risk för celiaki (prevalensen för celiaki inom parentes).

Säker eller sannolik	Möjlig	Sannolikt sammanträffande
<ul style="list-style-type: none"> • Typ 1-diabetes (4–8 %) • Autoimmuna sjukdomar i sköldkörteln (4–5 %) • Sjögrens syndrom (4–12 %) • Downs syndrom (5–10 %) • Selektiv IgA-brist (7 %) • Addisons sjukdom (5 %) • Autoimmun hepatit (3–6 %) • Flera samtidigt endokrina sjukdomar (10 %) 	<ul style="list-style-type: none"> • Primär biliär cirros (0–6 %) • IgA-glomerulonefrit (0–4 %) • Alopecia areata (1–3 %) • Sarkoidos (4 %) • Astma 	<ul style="list-style-type: none"> • Atopi • Kroniska inflammatoriska tarmsjukdomar • Reumatoid artrit

I). Vid sidan av den mångskiftande kliniska bilden har man också konstaterat att celiaki förekommer oftare hos personer med andra autoimmuna sjukdomar, som typ 1-diabetes eller sköldkörtelsjukdom (Tabell II). Därför har man börjat aktivt screena för celiaki speciellt bland patienter med typ 1-diabetes. Sjukdomen är kraftigt ärftlig och därför är benägenheten att också screena de närmaste släktingarna större. Celiakipatienter som upptäcks genom utökad screening har ofta lindriga symtom eller kan till och med vara uppenbart symtomfria, vilket har väckt frågan om nyttan av den besvärliga kostbehandlingen i denna patientgrupp (12). Det finns dock kraftig evidens för att största delen av också dessa patienter kan ha nytta av tidig diagnostik och behandling (13).

Diagnostiska problem

Enligt gällande kriterier grundar sig celiakidiagnosen på villusatrofi, krypthyperplasi och inflammation i tunntarmsbiopsier som tas vid gastroskopi. Diagnosen stärks av klinisk eller histologisk remission och normalisering av antikroppsvärdena med glutenfri kost (11). Vanligen är celiakidiagnosen lätt att ställa enligt dessa kriterier, och största delen av celiakidiagnoserna hos vuxna görs inom primärvården. Fast den kliniska situationen hos barn oftast är lika klar som hos vuxna, måste gastroskopi på barn göras under anestesi. Följaktligen är diagnostiken förbehållen den specialiserade sjukvården. Hudceliakidiagnosen grundar sig på IgA-ansamlingar som ses vid immunfluorescens-undersökning av biopsier från frisk hud (inte från blåsor) (11).

Diagnostiken av celiaki är dock inte alltid helt okomplicerad, och i sådana fall är det motiverat att konsultera den specialiserade sjukvården. Den villusatrofi, krypthyperplasi

och slemhinneinflammation som krävs för celiakidiagnos är vanligen lätt att se i tunntarmsbiopsier, om de är av god kvalitet. Dåliga eller snett skurna biopsier från tunntarmens slemhinna kan å andra sidan leda till felaktig tolkning, också i fall där patienten har klara symtom som tyder på celiaki och positivt fynd av celiakiantikroppar i serum (14). Då krävs det rätt orienterade snitt av bättre kvalitet för att komma fram till rätt diagnos. Vid celiaki kan en slemhinneskada i tunntarmen förekomma fläckvis, och då kan det vara omöjligt att konstatera skadan i en enstaka biopsi. För att undvika underdiagnostik av denna orsak är det bra att ta flera (4–6) biopsier.

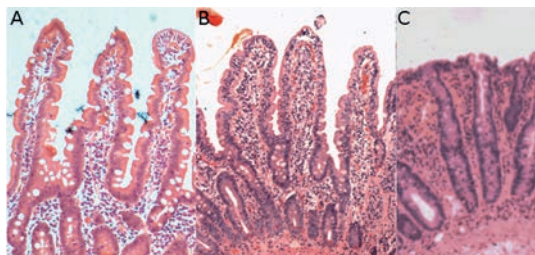
Den typiska slemhinneskadan utvecklas gradvis så länge patienten äter glutenhaltig kost (Figur 1). Patienten kan ha klara symtom som tyder på celiaki och celiakiantikroppar i blodet trots att tarmens slemhinna fortfarande är normal (15). I sådana fall uppfylls inte de diagnostiska kriterierna för celiaki, eftersom de kräver konstaterad villusatrofi. Det finns dock belägg för att den typen av begynnande celiaki är en sjukdom som kliniskt sett är helt glutenkänslig och för att dessa patienter har nytta av glutenfri kostbehandling på samma sätt som patienter med tydlig atrofi. Det skulle därför vara till nytta att kunna ställa celiakidiagnosen redan i ett tidigt skede, innan villusatrofi har utvecklats. Det bör beaktas att de för begynnande celiaki typiska lindriga strukturella och inflammatoriska förändringar som ses i biopsierna inte är specifika för sjukdomen, utan de kan förekomma också till exempel i samband med tarminfektioner eller födoämnesallergier (11). Begynnande celiaki går således inte att diagnostisera enbart utifrån slemhinne morfologin, men det finns andra metoder. Som en följd av

inflammationsreaktionen i tarmslemhinnan ökar antalet T-lymfocyter i epitelet, och i synnerhet ökad koncentration av gamma-delta-T-celler anses vara ett typiskt fynd (16). Detta fynd är inte helt diagnostiskt, men det ökar sannolikheten för celiaki också om slemhinnans struktur fortfarande är normal. Vid diagnostik av begynnande celiaki är det också till nytta att bestämma koncentrationen av intraepiteliala T-celler i spetsen på villi. Ett tredje diagnostiskt hjälpmedel är att bestämma TG2-antikroppar bundna till tunntarmens slemhinna (Figur 2). Man vet att de cirkulerande TG2-antikropparna bildas i tunntarmens slemhinna, där de också binder sig till sitt antigen TG2. I fryssnitt av tunntarmsbiopsier kan man redan i ett tidigt stadium av sjukdomen med direkt immunfluorescensundersökning påvisa dessa autoantikroppar, som ansamlas vid epitelets basalmembran och blodkärlens väggar (16). Om fyndet i tunntarmens slemhinna är tvetydigt, som vid begynnande celiaki, kan man använda HLA-typning, som är tillgänglig inom hälso- och sjukvården, för att utesluta sjukdomen (17). Om patienten inte har någondera av HLA-vävnadstyperna DQ2 eller DQ8 är celiaki mycket osannolik. Eftersom dessa vävnadstyper är mycket vanliga i befolkningen stöder förekomst av dem dock inte en celiakidiagnos i någon större omfattning. Diagnostik av begynnande celiaki hör till den specialiserade sjukvården, där det finns möjlighet att använda de nya diagnostiska metoderna.

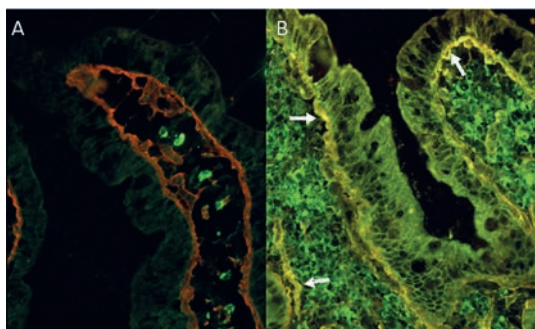
Celiakidiagnostiken kan också försvåras av att vissa patienter inte har cirkulerande TG2-antikroppar av klasserna IgA och IgG, trots att en klar gluteninducerad villusatrofi och krypthyperplasi kan ses i tunntarms-slemhinnan. Hos vuxna påträffas sådan seronegativ celiaki hos cirka 10 procent av patienterna (18). Ett negativt antikroppresultat utesluter således inte möjligheten av celiaki, och tunntarmsbiopsi bör alltid tas om den kliniska celiakimisstanken är stark. Om villusatrofi upptäcks i tarmslemhinnan utan förekomst av celiakiantikroppar, bör man i differentialdiagnostiken tänka på bland annat autoimmun enteropati, födoämnesallergi, virusenterit och Crohns sjukdom. Villusatrofi kan också orsakas av läkemedel, och på senare tid har speciellt kronisk diarré och olmesartanrelaterad slemhineskada i tarmen uppmärksamats (19). Vid differentialdiagnostik av seronegativ celiaki kan man använda samma

metoder som beskrevs ovan i samband med diagnostik av begynnande celiaki (TG2-antikroppsansamlingar av klass IgA i slemhinnan och HLA-typning).

Enbart upplevda magsymtom vid förtäring av glutenhaltiga spannmålsprodukter korrelerar dåligt med celiaki (20). I sådana fall är det bara tio procent som har celiaki och ytterligare tio procent som har spannmålsallergi. En ny förklaring till symtom utlösta av spannmålsprodukter som har framkastats är glutenkänslighet utan celiaki, där diagnostiken och behandlingspraxis är annorlunda (21). Det är i dag inte ovanligt att en person prövar glutenfri kost innan celiakidiagnosen är fastställd, antingen på eget initiativ eller på uppmaning av läkaren. Kosten kan ha fört med sig att celiakiserologin och tunntarms-slemhinnans morfologi har normaliserats,



Figur 1. Slemhineskada orsakad av gluten i kosten utvecklas gradvis hos celiakipatienter från normalt tarmludd (A) till lindrig inflammation och strukturell förändring (B) och till sist till villusatrofi och krypthyperplasi (C). Än så länge krävs det påvisad villusatrofi och krypthyperplasi för en celiakidiagnos.



Figur 2. Vid diagnostiska problemfall kan man undersöka lokala ansamlingar av TG2-autoantikroppar av IgA-klass (pilarna). Hos en frisk person (A) ses med denna färgning endast TG2- (rött) och IgA-positiva plasmaceller (grönt). Hos en person med celiaki (B) finns IgA dessutom bundet till basalmembranet under epitelet samt till TG2 kring blodkärlen (gult, pilarna).

vilket gör att celiakidiagnosen förblir osäker. För att säkerställa celiakidiagnosen bör glutenhaltig kost återupptas med ny provtagning om 3–6 månader. I praktiken har det visat sig att en så lång glutenexposition ofta inte går att genomföra eftersom symtomen kommer tillbaka. Man måste därför nöja sig med en kortare exposition. Koncentrationen av gamma-delta-T-celler och lokala ansamlingar av TG2-antikroppar normaliseras långsamt med glutenfri kost. Därför kan man troligen hitta tecken på celiaki med dessa metoder också efter ofullständig glutenexposition. Liksom vid andra diagnostiska problemsituationer kan bestämning av HLA-vävnadstyperna DQ2 och DQ8 vara till hjälp för att utesluta celiaki (16, 17). Beklagligt ofta förblir den slutliga celiakidiagnosen osäker, vilket understryker vikten av att göra adekvata diagnostiska undersökningar genast i början utan att experimentera med glutenfri kost.

Snart nya diagnostiska kriterier

De biopsier som behövs för celiakidiagnosen tas i samband med en invasiv gastroskopi. Åtgärden är dyr och patienterna finner den otrevlig. Som ovan beskrivits är tolkningen av biopsierna problematisk. Eftersom de kommersiella TG2-antikroppstest som används i dag inom hälso- och sjukvården dessutom hittar celiakipatienterna mycket pålitligt (7), har det föreslagits att celiakidiagnosen hos en del av patienterna ska kunna ställas utan biopsier från tunntarmens slemhinna (22). Undersökningsresultat visar att det prediktiva värdet för celiaki är 100 procent om TG2-antikropparna är tiofalt förhöjda jämfört med gränsvärdet och om endomysiumantikroppar kan påvisas. I sådana fall skulle inga biopsier behövas. Om celiaki misstänks och patienten har låg antikropps-nivå eller om antikroppar helt saknas, skulle diagnosen göras på sedvanligt sätt utgående från fyndet i tunntarmsbiopsier (22). En uppdatering av rekommendationerna för god medicinsk praxis vid celiaki där detta beaktas är under arbete, men än så länge grundar sig celiakidiagnosen på konstaterad skada på tunntarmsslemhinnan.

Behandling av celiaki

När celiakidiagnosen är ställd inleder patienten en livslång glutenfri kostbehandling,

som för närvarande är den enda effektiva behandlingsformen. Målet med behandlingen är förutom att lindra symtomen och bota malabsorptionen också att förhindra komplikationer, exempelvis osteoporos eller maligna sjukdomar som lymfom i tunntarmen. Också symptomfria personer med celiaki som har upptäckts genom screening av riskgrupper har nytta av glutenfri kostbehandling, visar de nyaste forskningsrönen (13). Det är däremot fortfarande oklart om symptomfria personer med celiaki som har upptäckts vid allmän befolkningsscreening har nytta av livslång glutenfri kostbehandling. En strikt diet upplevs ofta som besvärlig och man vet inte om komorbiditeten vid celiaki, som osteoporos, frakturer och fertilitetsproblem, minskar lika mycket vid symptomfri celiaki som upptäckts vid befolkningsscreening som när sjukdomen upptäckts utgående från symtomen (23).

Efter diagnosen bör läkaren ge allmän information om celiaki och behandling och uppmuntra till strikt kostbehandling (24). Därefter besöker patienten en närings-terapeut för att få kostvägledning. Vete, korn, råg och alla livsmedel som innehåller dessa sädeslag avlägsnas bestående från kosten och ersätts med glutenfria sädeslag som ris, majs och bovete. Havre och glutenfri vetestärkelse lämpar sig för de flesta celiakipatienter och utvidgar den mycket begränsade dieten (25). Det rekommenderas att kostrådgivning ges på nytt efter att patienten har hållit sig till glutenfri kost i några månader. Glutenfri kost ökar patientens levnadskostnader och därför ersätter Folkpensionsanstalten en del av matkostnaderna. För närvarande är ersättningen 23,60 euro i månaden och ett B-intyg utfärdat av en läkare krävs för att få ersättning. Barn får handikappbidrag från FPA upp till 16 års ålder. I år är bidraget 93,28 euro i månaden. Om brist på vitaminer eller spårämnen eller anemi upptäcks vid diagnostidpunkten, inleds nödvändig substitutionsbehandling och terapivaret följs upp med blodprov till exempel med 3–6 månaders intervall.

Det första egentliga uppföljningsbesöket görs ofta ett år efter att glutenfri kostbehandling har inletts. Hos vuxna tas då en biopsi för att kontrollera att tunntarmens slemhinna har börjat läkas (24). Efter det behöver sjukdomen inte rutinmässigt följas upp med biopsier. Vid hudceliaki är det inte nödvändigt med kontrollbiopsier,

eftersom utläkning av hudutslaget i sig är ett tecken på lyckad behandling. Hos barn räcker det vanligen som uppföljning att symtomen och antikropparna försvinner och att längdtillväxten och pubertetsutvecklingen är normala. Bara i oklara fall tas en kontrollbiopsi från tunntarmen. Om inga problem kommer fram vid den första uppföljningen kan kontrollintervallet utökas till två år. Det rekommenderas att de kliniska uppföljningsbesöken fortsätts resten av livet och att blodstatus och halten av celiakiantikroppar kontrolleras vid besöken. Dessa regelbundna läkarbesök är viktiga eftersom det är känt att de motiverar patienten till att följa kostbehandlingen noggrant (26). Uppföljning av celiaki hos vuxna hör till primärvården, medan barn ofta följs upp inom den specialiserade sjukvården. Lokalt har man dock utvecklat vårdprogram där uppföljningen av celiakipatienter i skolåldern flyttas över till primärvården.

Långtidsuppföljningar visar att kostbehandling vid celiaki lyckas mycket bra i Finland. Om tarmluddet inte repar sig med glutenfri kost beror det ofta på att kosten ofrivilligt eller frivilligt innehåller gluten (27). Också felaktig diagnos kan ligga bakom en sjukdom som inte reagerar på glutenfri kost. I vissa sällsynta fall är det fråga om refraktär celiaki som inte reagerar på behandlingen. Den kan vara förknippad med risk för tunntarmslymfom (28). Misstanke om detta kräver alltid ytterligare utredning inom den specialiserade sjukvården, som måste överväga att sätta in immunsuppressiv behandling.

Sammanfattning

Sjukdomsbilden vid celiaki är mångfaceterad och sjukdomen förekommer allmänt i alla åldersgrupper. Primärvårdsläkare är i nyckelställning för sjukdomsdiagnosen, som fortfarande grundar sig på att konstatera gluteninducerad villusatrofi i biopsier från tunntarmens slemhinna. Med hjälp av testning för TG2- och endomysiumantikroppar kan man upptäcka celiakipatienter med ringa eller nästan inga symtom. Den enda effektiva behandlingsformen vid celiaki är livslång glutenfri kost. Vid långtidsuppföljning är det viktigt med regelbundna läkarbesök, eftersom det är känt att det är en faktor som motiverar patienten till att noggrant följa kostbehandlingen, vilket är av avgörande betydelse för långtidsprognosen.

Katri Lindfors
katri.lindfors@uta.fi

Kalle Kurppa
kalle.kurppa@uta.fi

Outi Koskinen
outi.koskinen@gmail.com

Katri Kaukinen
katri.kaukinen@uta.fi

Inga bindningar

Referenser

1. Sollid LM, Jabri B. Celiac disease and transglutaminase 2: a model for posttranslational modification of antigens and HLA association in the pathogenesis of autoimmune disorders. *Curr Opin Immunol.* 2011;23:732–738.
2. Sulkanen S, Halttunen T, Laurila K, Kolho KL, Korponay-Szabó IR, Sarnesto A, Savilahti E, Collin P, Mäki M. Tissue transglutaminase autoantibody enzyme-linked immunosorbent assay in detecting celiac disease. *Gastroenterology.* 1998;115:1322–8.
3. Rostom A, Dubé C, Cranney A, Saloojee N, Sy R, Garrity C, Sampson M, Zhang L, Yazdi F, Mamaladze V, Pan I, MacNeil J, Mack D, Patel D, Moher D. The diagnostic accuracy of serologic tests for celiac disease: a systematic review. *Gastroenterology.* 2005;128:38–46.
4. Korponay-Szabó IR, Sulkanen S, Halttunen T, Maurano F, Rossi M, Mazzarella G, Laurila K, Troncone R, Mäki M. Tissue transglutaminase is the target in both rodent and primate tissues for celiac disease-specific autoantibodies. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2000;31:520–527.
5. Lewis NR, Scott BB. Meta-analysis: deamidated gliadin peptide antibody and tissue transglutaminase antibody compared as screening tests for coeliac disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2010;31:73–81.
6. Korponay-Szabó IR, Dahlbom I, Laurila K, Koskinen S, Woolley N, Partanen J, Kovács JB, Mäki M, Hansson T. Elevation of IgG antibodies against tissue transglutaminase as a diagnostic tool for coeliac disease in selective IgA deficiency. *Gut.* 2003;52:1567–71.
7. Giersiepen KI, Lelgemann M, Stuhldreher N, Ronfani L, Husby S, Koletzko S, Korponay-Szabó IR; ESPGHAN Working Group on Coeliac Disease Diagnosis. Accuracy of diagnostic antibody tests for coeliac disease in children: summary of an evidence report. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2012;54:229–241.
8. Collin P, Kaukinen K. Serologic screening for coeliac disease in risk groups: is once in the lifetime enough? *Dig Liver Dis.* 2008;40:101–103.
9. Mustalahti K, Catassi C, Reunanen A, Fabiani E, Heier M, McMillan S, Murray L, Metzger MH, Gasparin M, Bravi E, Mäki M; Coeliac EU Cluster, Project Epidemiology. The prevalence of celiac disease in Europe: results of a centralized, international mass screening project. *Ann Med.* 2010;42:587–595.
10. Lohi S, Mustalahti K, Kaukinen K, Laurila K, Collin P, Rissanen H, Lohi O, Bravi E, Gasparin M, Reunanen A, Mäki M. Increasing prevalence of coeliac disease over time. *Aliment Pharmacol Ther.* 2007;26:1217–25.
11. Ludvigsson JF, Bai JC, Biagi F, Card TR, Ciacci C, Ciclitira PJ, Green PH, Hadjivassiliou M, Holdaway A, van Heel DA, Kaukinen K, Leffler DA, Leonard JN, Lundin KE, McGough N, Davidson M, Murray JA, Swift GL, Walker MM, Zingone F, Sanders DS; BSG Coeliac Disease Guidelines Development Group; British Society of Gastroenterology. Diagnosis and management of adult coeliac disease: guidelines from the British Society of Gastroenterology. *Gut.* 2014;63:1210–28.
12. Ukkola A, Mäki M, Kurppa K, Collin P, Huhtala H, Kekkonen L, Kaukinen K. Diet improves perception of health and well-being in symptomatic, but not asymptomatic, patients with celiac disease. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2011;9:118–123.

-
13. Kurppa K, Paavola A, Collin P, Sievänen H, Laurila K, Huhtala H, Saavalainen P, Mäki M, Kaukinen K. Benefits of a gluten-free diet for asymptomatic patients with serologic markers of celiac disease. *Gastroenterology*. 2014;147:610–617.
 14. Taavela J, Koskinen O, Huhtala H, Lähdeaho ML, Popp A, Laurila K, Collin P, Kaukinen K, Kurppa K, Mäki M. Validation of morphometric analyses of small-intestinal biopsy readouts in celiac disease. *PLoS One*. 2013 Oct;8:e76163.
 15. Kurppa K, Collin P, Viljamaa M, Haimila K, Saavalainen P, Partanen J, Laurila K, Huhtala H, Paasikivi K, Mäki M, Kaukinen K. Diagnosing mild enteropathy celiac disease: a randomized, controlled clinical study. *Gastroenterology*. 2009;136:816–823.
 16. Salmi TT, Collin P, Reunala T, Mäki M, Kaukinen K. Diagnostic methods beyond conventional histology in coeliac disease diagnosis. *Dig Liver Dis*. 2010;42:28–32.
 17. Kaukinen K, Partanen J, Mäki M, Collin P. HLA-DQ typing in the diagnosis of celiac disease. *Am J Gastroenterol*. 2002;97:695–699.
 18. Salmi TT, Collin P, Korponay-Szabó IR, Laurila K, Partanen J, Huhtala H, Király R, Lorand L, Reunala T, Mäki M, Kaukinen K. Endomysial antibody-negative coeliac disease: clinical characteristics and intestinal autoantibody deposits. *Gut*. 2006;55:1746–53.
 19. Marthey L, Cadiot G, Seksik P, Poudoux P, Lacroute J, Skinazi F, Mesnard B, Chayvialle JA, Savoye G, Druet A, Parlier D, Abitbol V, Gompel M, Eoche M, Poncin E, Bobichon R, Colardelle P, Wils P, Salloum H, Peschard S, Zerbib F, Méresse B, Cerf-Bensussan N, Malamut G, Carbonnel F. Olmesartan-associated enteropathy: results of a national survey. *Aliment Pharmacol Ther*. 2014;40:1103–9.
 20. Kaukinen K, Turjanmaa K, Mäki M, Partanen J, Venäläinen R, Reunala T, Collin P. Intolerance to cereals is not specific for coeliac disease. *Scand J Gastroenterol*. 2000;35:942–946.
 21. Sapone A, Bai JC, Ciacci C, Dolinsek J, Green PH, Hadjivasiliou M, Kaukinen K, Rostami K, Sanders DS, Schumann M, Ullrich R, Villalta D, Volta U, Catassi C, Fasano A. Spectrum of gluten-related disorders: consensus on new nomenclature and classification. *BMC Med*. 2012;10:13.
 22. Husby S, Koletzko S, Korponay-Szabó IR, Mearin ML, Phillips A, Shamir R, Troncone R, Giersiepen K, Branski D, Catassi C, Lelegman M, Mäki M, Ribes-Koninckx C, Ventura A, Zimmer KP; ESPGHAN Working Group on Coeliac Disease Diagnosis; ESPGHAN Gastroenterology Committee; European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition guidelines for the diagnosis of coeliac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2012;54:156–160.
 23. Evans KE, McAllister R, Sanders DS. Should we screen for coeliac disease? *No. BMJ*. 2009;339:b3674.
 24. Collin P, Julkunen R, Lehtola J, Kaukinen K, Mäki M, Rasmussen M, Reunala T, Savilahti E, Uusitupa M, Vuoristo M, Vuorio A. Keliakian käypähoitosuositus. *Duodecim*. 2005;121:2705–7.
 25. Hischenhuber C, Crevel R, Jarry B, Mäki M, Moneret-Vautrin DA, Romano A, Troncone R, Ward R. Review article: safe amounts of gluten for patients with wheat allergy or coeliac disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2006;23:559–575.
 26. Ukkola A, Mäki M, Kurppa K, Collin P, Huhtala H, Kekkonen L, Kaukinen K. Patients' experiences and perceptions of living with coeliac disease - implications for optimizing care. *J Gastrointest Liver Dis*. 2012;21:17–22.
 27. Ilus T, Lähdeaho ML, Salmi T, Haimila K, Partanen J, Saavalainen P, Huhtala H, Mäki M, Collin P, Kaukinen K. Persistent duodenal intraepithelial lymphocytosis despite a long-term strict gluten-free diet in celiac disease. *Am J Gastroenterol*. 2012;107:1563–9.
 28. Ilus T, Kaukinen K, Virta LJ, Huhtala H, Mäki M, Kurppa K, Heikkinen M, Heikura M, Hirsi E, Jantunen K, Moilanen V, Nielsen C, Puhto M, Pölkki H, Vihriälä I, Collin P. Refractory coeliac disease in a country with a high prevalence of clinically-diagnosed coeliac disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2014;39:418–425.

Summary

Celiac disease – from better diagnosis to good treatment

Celiac disease is a common dietary gluten-induced enteropathy. Due to its highly variable clinical picture, diagnosis remains a challenge for the health care system. Highly sensitive and specific serum transglutaminase 2 antibody tests are in wide use in identifying patients for diagnostic endoscopy and small-bowel biopsy. In interpretation of biopsy findings, however, several pitfalls exist. New means beyond conventional histology have been introduced to facilitate accurate diagnostics. Currently, the only effective treatment for the condition is a life-long, strict gluten-free diet. Long-term regular follow-up of patients is the recommendation for maintaining good adherence to the diet.

Autoantikroppar vid diagnostik av systemiska autoimmuna sjukdomar

AARO MIETTINEN OCH MARKKU VIANDER

Autoantikroppar har en central betydelse för patogenesen, diagnostiken och bedömningen av prognosen vid autoimmuna och reumatiska sjukdomar. Hög halt av reumatoid faktor eller CCP-antikroppar hos en patient med ledsymtom tyder på reumatoid artrit. Antinukleära antikroppar har samband med flera systemiska bindvävsjukdomar och hör till klassifikationskriterierna för SLE och Sjögrens syndrom. Vid diagnostiken av dessa sjukdomar behövs dessutom specifika tester för lösliga antinukleära antikroppar (ENA) och DNA. För diagnostik av myositer, skleroderma och så kallat överlappningssyndrom finns flera nya antikroppstester att tillgå, som också är till nytta för att bedöma terapivaret. Fosfolipidantikroppar förekommer både vid primärt och SLE-relaterat fosfolipidantikroppssyndrom. Antikroppstester för ANCA, proteinas 3, myeloperoxidas och glomerulusbas-membran samt undersökning av kryoglobuliner är viktiga vid diagnostiken av småkärlsvaskuliter. Förhöjd nivå av IgG4 kan avslöja den mångfacetterade IgG4-relaterade sjukdomen. Användningen av autoantikropsundersökningar och tolkningen av resultaten är förknippade med problem. Internationella standarder finns bara för ett fåtal sjukdomar och undersökningstekniken, sätten att meddela resultaten och enheterna varierar. Resultaten från olika laboratorier kan inte direkt jämföras med varandra. Därför är ett gott samarbete mellan klinikern och laboratoriet viktigt för diagnostiken.

Mellan fem och åtta procent av världens befolkning lider av någon autoimmun sjukdom (1). Fler än 80 autoimmuna sjukdomar har beskrivits. De autoimmuna sjukdomarna är kroniska inflammatoriska sjukdomar. För att de ska uppkomma behövs en genetisk benägenhet och synbarligen också endogena eller miljöbetingade utlösande faktorer, exempelvis infektioner, toxiska kemikalier, födoämnen eller tumörer. Sjukdomarnas etiologi är okänd, men immunologiska mekanismer spelar en avgörande roll vid patogenesen (2, 3). Autoaktiva lymfocyter och cirkulerande autoantikroppar är typiska för sjukdomarna. De organspecifika sjukdomarna är begränsade till ett organ, ofta en endokrin körtel. T-lymfocyterna och de cirkulerande autoantikropparna reagerar mot antigener som är specifika för den angripna vävnaden. Defekter i komplementkomponenterna och i andra delar av den naturliga immuniteten försämrar eliminationen av apoptotiska celler och immunkomplex och predisponerar för autoimmuna sjukdomar (4). Dessutom kan komplement som har aktiverats av antikroppar eller immunkomplex delta i den inflammatoriska reaktionen. Man känner

inte till de T-cellsantigener som är viktiga vid autoimmuna eller reumatiska sjukdomar, och autoantikropparna riktar sig mot antigener som förekommer i hela organismen. Antikropparna kan vara patogenetiskt viktiga när de riktar sig mot extracellulära antigener, men ofta är deras mål intracellulära eller intranukleära proteiner, lipider eller nukleinsyror (5). När autoantigenerna upptäcktes hoppades man att de skulle klarlägga etiologin bakom en del viktiga sjukdomar. Många autoantigener har

SKRIBENTERNA

Aaro Miettinen, är docent i klinisk immunologi, avdelningen för bakteriologi och immunologi, Medicum, Helsingfors universitet (tidigare avdelningsläkare, avdelningen för virologi och immunologi, HUSLAB).

Markku Viander, är docent i medicinsk mikrobiologi och immunologi vid Åbo universitet (tidigare avdelningschef, diagnostik av autoimmuna sjukdomar, UTULab).

nu karaktäriserats och det har lett till att bättre diagnostiska tester har utvecklats, men däremot inte till att etiologin har klarlagts. Många autoantigener har en förbluffande sjukdomspecifitet, vilket understryker deras betydelse

vid diagnostiken av i synnerhet reumatiska sjukdomar och vaskuliter. Dessutom är de viktiga biomarkörer och kan vara till hjälp för att bedöma sjukdomarnas prognos, aktivitet och svar på läkemedelsbehandling (6).

Tabell I. Tester som används vid diagnostik av systemiska autoimmuna sjukdomar

Sjukdom	Antikroppsundersökning	Förkortning ¹	Antigen	Använda metoder ²	Finländskt (f) utländskt (u) laboratorium	
Reumatoid artrit	Reumatoid faktor (>50 IU/ml)	RF	IgG _s Fc-del	Nefelo-, turbidometri EIA	f	
	IgM-reumatoid faktor Citruinpeptid, antikroppar	RFabM ACPA CCPAb MCVAb (SaAb)	Citruinlerade peptider Cykliska filaggrinpeptider Vimentinpeptider	FEIA EIA	f f	
	Karbamylpeptid, antikroppar	CARPAb	Karbamylerade peptider		(f)	
Systemisk lupus erythematosus (SLE)	Cellkärnan, antikroppar DNA, antikroppar	ANAAb DNAAb DNAAb	Cellkärnan (HEp-2-celler) Dubbelhelix-DNA <i>Crithidia luciliae</i> -cellers kinetoplast	IF FEIA, EIA, LIA IF	f f f	
	Histon, antikroppar Cellkärnan, lösliga antigener antikroppar RNPAb (70kd, A, C)	HistAb ENAAb ³ RNP-70, -A, -C Ab	Histonproteiner Lösliga kärn-/cytoplasma-antikroppar U1-ribonukleoproteiner (70kd, A och C)	FEIA, EIA, LIA EIA, FEIA, LIA FEIA, EIA, LIA	f f f	
	SSA(Ro)Ab (Ro52, Ro60) Ro52Ab Ro60Ab	SSAAb ⁴ SSA52Ab SSA60Ab	52- och 60kd hY-RNP 52kd hY-RNP 60kd hY-RNP	FEIA, EIA, LIA FEIA, EIA, LIA FEIA, EIA, LIA	f f f	
	SSB(La)Ab Sm (SmB', SmD)Ab	SSBAb ⁴ SmAb	48kd RNP Små Sm-U-RNP	FEIA, EIA, LIA FEIA, EIA, LIA	f f	
	P-proteiner, ribosomala, antikroppar Delande cellers kärnantigen, antikroppar	rRNPAb (RibP) PCNAAb	Ribosomala P0, -1 och -2-proteiner Cyklin	FEIA, EIA, LIA FEIA, LIA	f f	
	Fosfolipidantikroppar Kardioplin, antikroppar Beta-2-glykoprotein, antikroppar	PLAb ⁵ KardAbG B2GPAb	Kardioplin Beta-2-glykoprotein I	FEIA FEIA, EIA	f f	
	Lupusantikoagulant	LupusAK		Koagulationsundersökning EIA	f f	
	Komplement C1q, antikroppar NMDA-receptor, antikroppar	C1qAb NMDARAb	Komplementets C1q-komponent N-metyl-D-aspartat-reseptor (NR1)		f f	
	Primärt Sjögrens syndrom	Cellkärnan, antikroppar RF SSA(Ro)Ab SSB(La)Ab				
	Blandad bindvävssjukdom (MCTD)	Cellkärnan, antikroppar RNPAb RF				

1. Alla förkortningarna är inte Kommunförbundets officiella förkortningar. En del laboratorier kan använda egna förkortningar.

2. EIA, enzymimmunologisk metod; FEIA, fluoro enzyme immunoassay; IF, immunofluorescensmetod; LIA, immunoblottingmetod (innefattar också metoden Western blotting).

3. ENA-undersökningen innefattar vanligen en screeningsundersökning bestående av RNP (70kd, A, C)-, SSA(Ro52, Ro60)-, SSB(La)-, SentB-, Jo-1-, Scl-70- och rRNP-antikroppar. Efter en positiv screeningsundersökning görs vanligen automatiskt undersökningarna RNPAb, SSA(Ro)Ab, SSB(La)Ab och SmAb. I mera omfattande ENA-undersökningar kan också antikropparna mot Scl70, SentB, Jo-1, rRNP, PCNA, fibrillarin, RNApo, Mi-2, PM-Scl m.fl. ingå.

4. SSA(Ro)Ab (Ro52, Ro60) och SSB(La)Ab kan gå genom placenta till fostret och orsaka neonatal lupus hos det nyfödda barnet.

5. Till den kombinerade undersökningen PLAb hör bestämningarna KardAbG, B2GPAb och LupusAK. Undersökningen används vid diagnostik av fosfolipid-antikroppssyndromet.

Autoantikroppar

Autoantikropparna kan vara ett tecken på en autoimmun sjukdom eller på en pågående immunologisk händelse. Vid reumatoid artrit (RA) och systemisk lupus erythematosus (SLE) kan de typiska autoantikropparna visa sig upp till tio år innan sjukdomen manifesterar sig kliniskt (7, 8). Antikroppstester kan dock inte användas för att screena befolkningen eller för att förutspå sjukdomsutbrott, eftersom antikroppar kan förekomma övergående som följd av inflammatoriska reaktioner och de verkliga autoimmuna sjukdomarna är sällsynta. Vid screening skulle största delen av antikroppsfynd vara falskt positiva och det skulle leda till onödiga undersökningar. Om anamnesen och de kliniska symtomen ger anledning att misstänka sjukdom är antikroppstesterna däremot till nytta.

Autoantikropsundersökningar och tolkningen av resultaten är förknippade med problem som det är bra att känna till. Flera olika tekniker används för att bestämma antikroppar (Tabell I). De vanligaste metoderna i dag är de enzymimmunologiska metoderna (EIA, FEIA), immunfluorescensmetoderna (IF), nefelometri/turbidometri, immunoblottingmetoderna (LIA), de radioimmunologiska metoderna (RIA) och allt oftare metoder som använder flödescytometri och laser (ALBIA). Metoderna har olika känslighet och de använda antigenerna är olika. Ett proteinantigen kan till exempel vara ett isolerat protein, ett protein framställt med rekombinant teknik, en syntetisk peptid, en blandning av peptider eller ett protein som uttrycks i en transfekterad cell. Testets namn utvisar inte vilken metod laboratoriet använder för undersökningen. Med olika metoder eller med att använda olika antigener med samma metod kan man få olika svar ur samma prov. För att säkerställa svaret kan det därför ibland vara motiverat att göra samma undersökning med flera olika metoder. Internationella standarder finns bara för ett fåtal antikropsundersökningar och resultaten från olika laboratorier kan därför inte direkt jämföras med varandra (9). När resultatet utvärderas måste den som använder testet veta vilket laboratorium som har anlitats och vilka dess referensvärden är. Internationella rekommendationer förutsätter att laboratoriet dels ger ut referensvärdena, dels kommenterar fyndets kliniska relevans (10). Största delen av de finländska laboratorerna använder samma metoder för de vanligaste autoantikropsbestämningarna och tolkningen av resultaten sammanfaller i relativt hög grad. Vi anger procenttal för förekomsten av antikroppar vid olika sjukdomar, men talen är bara vägledande

eftersom de visar stora variationer beroende på den använda metoden och patientmaterialet.

Undersökning av autoantikroppar är speciellt värdefull vid tidig diagnostik av systemiska autoimmuna sjukdomar och vaskuliter. Vid misstanke på systemisk autoimmun sjukdom rekommenderas fortfarande undersökning av reumatoid faktor (RF) och antinukleära antikroppar (ANA). Åsikterna är delade angående behovet av undersökning av ANA med IF-teknik, eftersom antikroppar mot nukleinsyror och mot resten av de viktigaste antigenerna i cellkärnan nu kan bestämmas med specifika metoder (10, 11). Vi anser att undersökning av ANA fortfarande är motiverad i screeningsyfte, förutsatt att den görs och tolkas på rätt sätt. Det prediktiva värdet av ett positivt ANA-fynd är inte högt, men om sjukdom misstänks utgående från symtomen så för nukleolus- och centromerantikroppar tankarna till vissa sklerodermasjukdomar. Det har diskuterats om ANA-positiva prover automatiskt bör undersökas med avseende på DNA- och ENA-antikroppar. I vissa europeiska länder är detta kutym, men de finländska laboratorerna gör det inte utan tillstånd av kunden (12). Om ANA-fyndet är negativt minskar sannolikheten för till exempel SLE eller Sjögrens syndrom kraftigt. Ett negativt fynd utesluter dock inte möjligheten av sjukdom och ytterligare undersökningar behövs. Man måste också vara medveten om att inte ens ett kraftigt positivt ANA-resultat nödvändigtvis betyder sjukdom. Till exempel orsakar s.k. DSG70/LEGF-antikroppar ett positivt ANA-fynd, men de påträffas hos personer som inte ens vid uppföljning kan konstateras ha någon autoimmun sjukdom (13). Finländska laboratorier gör för närvarande inte denna undersökning.

Sjukdomsbilden vid systemiska reumatiska sjukdomar varierar stort. Därför är det framför allt vid den preliminära diagnostiken ofta till nytta att undersöka provet med avseende på flera antikroppar som har samband med den kliniska misstanken, med användande av riktade kombinerade undersökningar. Laboratoriet kan ge hjälp med att tolka resultaten.

Reumatoid artrit (RA)

De viktigaste autoantikropparna vid diagnostik av reumatoid artrit är RF och citrullinpeptidantikroppar (CCPab/ACPA). Både RF och CCP-antikroppar har beskrivits hos mer än 70 procent av patienterna. (Tabell I). Till skillnad från RF-antikroppar är CCP-antikroppar mycket specifika för RA. Cirka en tredjedel av de RF-negativa patienterna (så kallade

Tabell II. Tester som används vid diagnostik av systemiska autoimmuna sjukdomar.

Sjukdom	Antikroppsundersökning	Förkortning ¹	Antigen	Använda metoder ²	Finländskt (f) utländskt (u) laboratorium
Inflammatoriska muskelsjukdomar					
Polymyosit (PM)/ anti-syntetas-syndrom ³	Transfer-RNA-syntetas, antikroppar	Jo-1, PL-7, PL-12, OJ, EJ, KS, Zo, Ha –Ab	Histidyl-, treonyl-, alanyl-, isoleusyl-, glysyl-, asparaginyll-, fenylalanyl-, tyrosyltransfer-RNA-syntetas	FEIA, LIA, ALBIA ²	f f, u
Dermatomyositis (DM)	Mi-2-antikroppar	Mi2Ab (Mi-2 α , Mi2 β) ⁴	Nukleosomdeacetylerande protein	LIA	f
	MDA-5-antikroppar (Melanoma differentiation associated gene 5)	MDA5Ab	RNA-helikas i cytoplasma	LIA	f, u
	SAE-antikroppar	SAEAb	Small ubiquitin-related modifier-aktiverande enzym	LIA	f, u
	NXP2-antikroppar	NXP2Ab ⁴	Kärnmatrixprotein 2	LIA	f, u
	TIF1 γ -antikroppar	TIF1 γ Ab ⁴	Transcriptional intermediary factor 1 γ	LIA	f, u
Nekrotiserande autoimmun myositis	SRP-antikroppar	SRPAb	Signal recognition particle	LIA	f
	HMGCR-antikroppar	HMGCRAb	3-Hydroxy-3-metylglutaryl-CoA-reduktas	EIA	u
Inklusionskroppsmysitis	cN1A-antikroppar	cN1AAb	5'-nukleotidas 1A i cytoplasma	(?)	(u?)
Systemisk skleros (skleroderma, scl)					
Generaliserad (diffus) scl	Cellkärnan, antikroppar: Nukleolusantikroppar	ANAAb	Flera antigener: RNA-polymeraser, fibrillin, Th/To m.fl.	IF	f
	Topoisomeras I, antikroppar	Sci70Ab	DNA-topoisomeras I	FEIA, EIA, LIA, ALBIA	f
	RNA-polymeras I/III-antikroppar	RNApoAb (RNAP)	RNA-polymeraser I och III	LIA, ALBIA	f, u
	Fibrillarin, antikroppar		Fibrillarin (U3-RNP)	FEIA, LIA	f
Begränsad scl (CREST ⁵)	Kärnantikroppar: centromerantikroppar	ANAAb	Centromerproteiner, (Cenp-A, Cenp-B, Cenp-C)	IF	f
	Centromer-B-antikroppar	SentBAb (CENP-B)	Centromer-B-protein	FEIA, EIA, LIA, ALBIA	f
	Th/To-antikroppar	Th/ToAb	Ribonukleas MRP och ribonukleas P-komplex	LIA	f
	PDGF-receptor, antikroppar	PDGFRAb	Receptor för trombocytillväxtfaktor	LIA	f
Överlappnings-syndrom ⁶ (PM-Scl-överlap)	PM-Scl-antikroppar	PMSclAb (PM1)	Exosomkomplexproteiner (75kd och 100kd)	LIA, EIA, ALBIA (?)	f
Vaskuliter					
	ANCA-antikroppar	ANCAb	Neutrofilernas lysosomproteiner	IF	f
	c-ANCA		Cytoplasmiskt mönster		
	p-ANCA		Perinukleärt mönster		
	a-ANCA		Atypiskt mönster		
Granulomatös polyangit (GPA) (Wegener)	Proteinas 3, antikroppar	Pr3AbG	Enzymet proteinas 3	FEIA, EIA, LIA, ALBIA	f
Mikroskopisk polyangit (MPA)	Myeloperoxidas	MPOAbG	Enzymet myeloperoxidas	FEIA, EIA, LIA, ALBIA	f
Eosinofil polyangit (Churg-Strauss)	Myeloperoxidas	MPOAbG			
Glomerulusbasalmembranantikroppssjukdom/ Goodpastures syndrom	Glomerulusbasalmembran, antikroppar	GbmAb	Kollagen typ IV α -3-kedjans NC1-del	FEIA, EIA, IF, ALBIA	f
Njurvaskulit	GbmAb				
	MPOAbG, Pr3AbG				
	LAMP-2-antikroppar	LAMP2Ab	Lysosommembranprotein 2	?	?
IgG4-sjukdom	IgG4 i serum			Nefelometri, turbidometri	f

1. Alla förkortningarna är inte Kommunförbundets officiella förkortningar. En del laboratorier kan använda egna förkortningar.

2. ALBIA, en flödescytophotometrisk analysmetod som använder små färgkuler och laser (Luminex).

3. Antisyntetassyndrom: myopati, feber, interstitiell lunginflammation, Raynauds symtom, artrit och 'mekanikerhänder'.

4. Mi-2 β -, NXP2- och TIF1 γ -antikroppar förekommer förutom vid myositer också vid cancersjukdomar (paraneoplastiskt fenomen).

5. CREST-syndrom (begränsad systemisk skleros): kalcinos, Raynauds symtom, hypomotilitet i matstrupen, sklerodaktyli, telangiektasier.

6. Antikroppar som har samband med myositer/skleroderma och överlappningsformer (överlap) av andra systemiska autoimmuna sjukdomar är PM-Scl (PM1), Ku, RNP och SSB(La). Dessutom kan antikropparna RNP, Ro60, Ro52/TRIM21 och NOR90 förekomma.

seronegativa patienter) har CCP-antikroppar och en del av de CCP-antikroppsnegativa har RF-antikroppar. Förekomsten av CCP-antikroppar särskiljer synbarligen två olika grupper av RA-patienter. Hos patienter som har dessa antikroppar är rökning en riskfaktor och de är positiva med avseende på antigenet HLA-DRB1-shared. De har ofta en aggressivare form av sjukdomen (14). Rökning kan orsaka karbamylering av proteiner i lungorna. Vid RA bildas det antikroppar mot karbamylerade peptider och homocitrullinpeptider och dessa korsreagerar med citrullinpeptiderna (15). Reumatoid artrit behandlas närmare i detta nummer av Handlingarna av Katerina Chatzidionysiou, Lars Klareskog och Anca Catrina (se s. 53–57).

Systemisk lupus erythematosus (SLE)

SLE kan ge symtom från alla ställen i kroppen. Patienterna är ofta unga kvinnor, men sjukdomsbilden uppvisar stor variation. Autoantikroppar är typiska för sjukdomen och fler än hundra har beskrivits. Antinukleära antikroppar påträffas hos mer än 95 procent av patienterna och ANA är den känsligaste undersökningen vid SLE. Om ANA är negativt är det vanligen inte fråga om SLE. De ANA-negativa SLE-patienterna har ofta en atypisk sjukdom med hudsymtom och SSA/Ro-antikroppar. De antinukleära antikropparna riktar sig speciellt mot nukleinsyror och nukleoproteiner (Tabell I) (16). Typiskt för sjukdomen är antikroppar mot nativt DNA. Nivån på dessa återspeglar i synnerhet njuraffektions aktivitet. DNA-antikroppar, som påträffas hos 40–70 procent av patienterna, har ansetts vara specifika för SLE, men med nuvarande känsliga metoder hittas de också vid andra sjukdomar. DNA-antikroppar som påvisas med den okänsliga IF-tekniken kan vara mer specifika för sjukdomen än de antikroppar som upptäcks med de känsligare kvantitativa metoderna FEIA eller EIA. Vid diagnostik av SLE rekommenderas att resultaten kontrolleras med IF-teknik (10). Histonantikroppar är typiska för läkemedelsinducerad lupus (t.ex. prokainamid), men de förekommer också vid andra autoimmuna sjukdomar. Hos SLE-patienter påträffas vanligen antikroppar mot flera lösliga kärn- eller cellantigener (ENA). Antikroppar mot U1-ribonukleoproteiner (RNP70 kd, -A och -C) samt proteinerna Sjögrens syndrom SSA (Ro52, Ro60) och SSB(La) är vanliga.

Vid graviditet går SSA(Ro)- och SSB(La)-antikroppar hos modern genom placenta till

fostret och kan (i cirka två procent av fallen) orsaka s.k. neonatal lupus och i värsta fall skada på hjärtats retledningssystem och orsaka totalblock. I lindrigare fall kan den nyfödda utveckla andra symtom på SLE, bl.a. i huden, som går över när moderns antikroppar så småningom försvinner. Modern har vanligen SLE eller Sjögrens syndrom, men kan också vara helt symtomfri och utvecklar inte alltid någon autoimmun sjukdom (17).

Sm-antikropparna (speciellt SmD1) är rätt specifika, men de påträffas bara hos färre än 20 procent av de finländska patienterna. Andra antikroppar som är rätt specifika för SLE är PNCA-antikroppar, som påträffas hos 2–7 procent av patienterna, och antikroppar mot ribosomala P-proteiner (8–40 procent). SLE kan vara förknippat med fosfolipidantikropssyndrom, som leder till upprepade missfall samt till arteriella och venösa tromber. Hos dessa patienter påträffas kardiolipinantikroppar av klass IgG (KardAbG), som ibland kan orsaka ett falskt positivt lues-kardiolipinantikropresultat. Om syndromet misstänks, bör förutom KardAbG också beta2-GPI-antikroppar och lupusantikoagulant undersökas (18).

Ibland angriper SLE centrala nervsystemet och ger neuropsykiatriska symtom. I sådana fall har antikroppar mot ribosomalt P-protein och i vissa fall mot NMDA-receptorn beskrivits. Vid SLE-nefrit har patienterna ofta antikroppar mot DNA och mot C1q. Nivån av DNA-antikroppar kan korrelera med njursjukdomens aktivitet och en stigande nivå kan förutsäga aktivering av sjukdomen. För att följa nivån bör antikropparna undersökas med någon semikvantitativ metod (10, 16).

Betydelsen av autoantikroppar för diagnostiken visas av att American College of Rheumatology (ACR) har tagit med positiva antinukleära antikroppar i klassifikationskriterierna för SLE vid sidan av symtom och kliniska fynd, samt som andra immunologiska fynd antikroppar mot nativt DNA, Sm-antikroppar eller kardiolipinantikroppar (19).

Blandad bindvävssjukdom (Mixed connective tissue disease, MCTD)

MCTD påminner om SLE, men kan också uppvisa drag av skleroderma (Raynauds symtom), myosit och reumatoid artrit. Nefrit hör vanligen inte till sjukdomen. Antinukleära antikroppar med kornigt mönster är positiva hos mer än hälften av patienterna, och antikroppar mot proteinerna U1-RNP, särskilt RNP70 kd, är en förutsättning för diagnosen (11).

Sjögrens syndrom (SS)

Sjögrens syndrom är en kronisk inflammation i de exokrina körtlarna, där det bildas ansamlingar av lymfocyter och vätskesekretionen avtar. Sjukdomen är kanske den vanligaste av de systemiska autoimmuna sjukdomarna. Prevalensen är 2–3 procent hos personer över 50. Torra ögon och mun samt trötthet är typiska symtom. Största delen av patienterna är kvinnor. Sjukdomen kan förekomma självständigt (primärt SS) eller i samband med RA eller SLE (sekundärt SS). Hos mer än hälften av patienterna påvisas antinukleära antikroppar med kornigt mönster och vid undersökning av ENA-antikroppar ses SSA(Ro)-antikroppar hos 50–75 procent och SSB(La)-antikroppar hos 30–75 procent av patienterna (Tabell I) (20). Positiv RF förekommer hos mer än 90 procent av patienterna. SSA(Ro)- eller SSB(La)-, ANA- och RF-antikroppar hör till sjukdomens klassifikationskriterier (21). Dessutom har patienterna ofta hypergammaglobulinemi och kryoglobuliner samt vaskulit i samband med dem.

Systemisk skleros (Scl)

Systemisk skleros (skleroderma) är en mångfacetterad sjukdom med typiska blodkärlsskador och fibros i huden och de inre organen. Sjukdomen kan indelas i en generaliserad diffus eller en begränsad typ utgående från hur omfattande förändringarna i huden och de inre organen är (Tabell II). Antinukleära antikroppar förekommer hos cirka 90 procent av patienterna. Vid den diffusa sjukdomstypen är de ofta nukleolusantikroppar. Det finns olika typer, bland annat antikroppar mot fibrillarin, Th/To och RNA-polymeras II/III (22). Antikroppar mot topoisomeras I/Scl70 är också typiska för den diffusa sjukdomstypen och förekommer hos 20–30 procent. Vid den begränsade sjukdomstypen och vid det s.k. CREST-syndromet (kalcinos, Raynauds symtom, hypomotilitet i matstrupen, sklerodaktyli, telangiektasier) har 70 procent av patienterna antikroppar mot centromerkomplexets proteiner, och en del också mot ribonukleas P-komplexet (Th/To) (23). Centromerantikroppar påträffas också vid enbart Raynauds symtom, men även vid andra tillstånd, bl.a. primär biliär cirros. Centromer B-protein används vanligen som antigen vid specifik bestämning av centromerantikroppar. Vid sjukdom som kan vara förknippad med njurkris har antikroppar mot RNA-polymeras beskrivits. Antikroppar mot RNA-polymeras III kan också ha samband med de maligna

sjukdomar som ibland påträffas hos sklerodermapatienter.

Med de okänsliga metoder som tidigare var i användning verkade antikroppar mot topoisomeras I, centromerer och RNA-polymeras vara ömsesidigt uteslutande och avgränsa sjukdomsgrupper som skilde sig från varandra med avseende på sjukdomsbild och prognos. Med dagens känsliga metoder kan man ibland påvisa flera typer av antikroppar hos samma patient. Dessutom kan patienter med s.k. överlappningssyndrom (overlap) ha symtom och fynd som tyder på myosit och dermatomyositis. Hos dessa patienter påträffas antikroppar mot bl.a. PM-Scl, Ku, U1RNP, SSB, Ro60/SSA, Ro52/TRIM21 och NOR-90 (22).

Myositer

De inflammatoriska muskelsjukdomarna kan utgående från kliniska symtom och fynd vid muskelbiopsi indelas i flera olika sjukdomsgrupper: polymyositis (PM), dermatomyositis (DM), nekrotiserande autoimmun myositis och inklusionskroppsmyositis (24) (Tabell II). Sjukdomstyperna skiljer sig från varandra också beroende på vilka autoantikroppar som vanligen påträffas. Vid polymyositis och inte minst vid det därmed sammanhängande antisynthetassyndromet har cirka 30 procent av patienterna antikroppar mot histidyl-transfer-RNA-synthetas (Jo-1Ab). Det kan finnas autoantikroppar också mot andra aminosyra-tRNA-synthetaser, men de är mer sällsynta. Andra antikroppar, bl.a. mot PM-Scl (PM-1, PM-Scl100, PM-Scl75) har beskrivits, speciellt vid ett syndrom som överlappar med skleroderma (PM-skleroderma "overlap") (22).

Vid dermatomyositis har patienterna antikroppar mot bl.a. Mi-2-komplexets proteiner, som deacetylerar nukleosomer, och mot MDA5-RNA-helikas i cytoplasma. Också antikroppar mot transkriptionsfaktorn TIF1 γ , mot enzymet SAE som aktiverar SUMO1 (small ubiquitin-related modifier) och mot kärnmatrixprotein 2 (NXP2) är typiska för sjukdomen. Mi-2 α -antikropparna är sjukdomsspecifika, men antikroppar mot Mi-2 β , TIF1 γ och NXP2 förekommer också vid paraneoplastiska dermatomyositer, som uppträder vid cancersjukdomar (24–26).

Vid nekrotiserande myositer, som ibland kan induceras av statiner, påträffas antikroppar mot SRP (signal recognition particle) och HMGCR (3-hydroxy-3-metylglutaryl-CoA-reduktas). Antikroppar mot cN1A (cytoplasmisk 5-nukleotidas 1A) har beskrivits vara typiska för inklusionskroppsmyositis. Det finns dock

ännu inga kommersiellt tillgängliga bestämningsmetoder för dessa antikroppar (24).

Vaskuliter

Vaskuliter orsakar inflammation och skada i blodkärlsväggarna. Storleken på de angripna kärlen uppvisar stor variation bland sjukdomarna. Vaskuliterna kan indelas i sjukdom i stora, medelstora eller små blodkärl. Autoantikroppar är viktiga vid diagnostik av sjukdom i de små blodkärlen, och de kan också spela en roll i sjukdomens patogenes. Dessa vaskuliter, som också kallas ANCA-vaskuliter, är granulomatös polyangit (GPA, Wegeners granulomatös polyangit), mikroskopisk polyangit (MPA) och eosinofil granulomatös polyangit (Churg-Strauss syndrom) (27). De s.k. antineutrofila cytoplasma-antikropparna (ANCA), som reagerar mot lysosomala proteiner i neutrofilerna (också i monocytter och makrofager), är typiska för sjukdomen. Vid undersökning av ANCA-antikroppar med immunfluorescenssteknik kan man påvisa C-ANCA-antikroppar som ger ett cytoplasmiskt färgningsmönster, P-ANCA-antikroppar som ger ett perinukleärt mönster och A-ANCA-antikroppar med atypiskt färgningsmönster. C-ANCA-antikroppar är typiska för GPA och riktar sig mot enzymet proteinas 3 (Pr3). Vid diffus aktiv GPA är Pr3-antikropparna förhöjda hos mer än 70 procent; ca 10 procent har antikroppar mot enzymet myeloperoxidase (MPO). Vid mikroskopisk polyangit och njurvaskulit är antikropparna oftare av typ P-ANCA och riktar sig mot MPO. Vid aktiv MPA påträffas dessa hos 50–70 procent av patienterna, och ca 30 procent har Pr3-antikroppar. Eosinofil granulomatös polyangit associeras med astma och allergier och orsakar granulomatösa lunginfiltrat. Vid denna sjukdom förekommer P-ANCA/MPO-antikroppar hos ca 50 procent, medan ca 30 procent har Pr3-antikroppar.

Vid misstanke på vaskulit i de små kärlen är det viktigt att undersöka antikroppar mot Pr3 och MPO med specifika metoder. Enligt en internationell rekommendation används alltid både IF och specifika metoder vid diagnostiken (27, 28), trots att IF-undersökning av ANCA-antikroppar sällan är positiv om Pr3- eller MPO-antikroppar inte konstateras. Nivån av Pr3- och MPO-antikroppar korrelerar inte särskilt bra med sjukdomsaktiviteten, så de är sällan till nytta för att följa upp behandlingssvaret. Vid njurvaskulit kan en stegring av antikropps-nivån dock förutspå aktivering av sjukdomen. Till ANCA-antikropparna hör också de för några år sedan beskrivna LAMP

2-antikropparna, som reagerar med lysosomens membranproteiner. Dessa är etiologiskt intressanta eftersom de också reagerar med proteinet FimH i bakteriers flageller (29). Vid vaskuliter påträffas dessa sällan som enda antikroppar och för närvarande finns inga kommersiella bestämningsmetoder.

P-ANCA-antikroppar påträffas ofta vid andra tillstånd än vaskuliter, t.ex. vid inflammatoriska tarmsjukdomar, autoimmuna hepatiter och inflammationer inducerade av vissa läkemedel. Vid dessa tillstånd konstateras vanligen inte MPO- eller Pr3-antikroppar, utan P-ANCA-antikropparna riktar sig mot andra antigener i lysosomerna eller cellkärnan, till exempel proteinet BPI som är bakteriedödande och ökar permeabiliteten, laktoferrin, elastas, katepsin G eller HMG-proteinerna. Specifik undersökning av dessa är av ringa klinisk betydelse. Pr3-antikroppar har dock någon gång beskrivits i samband med inflammatoriska tarmsjukdomar.

Om vaskulit och i synnerhet alveolär vaskulit misstänks är det viktigt att komma ihåg att också undersöka antikroppar mot glomerulusbasalmembran (GbmAb). Lungvaskulit kan vara det första kliniska tecknet på Goodpastures syndrom som orsakas av dessa antikroppar. Tidig upptäckt av sjukdomen kan förhindra njurskada (30). Snabb diagnostik är viktigt också för att kunna sätta in tidig behandling vid snabbt framskridande granulomatös polyangit (GPA). Därför bör åtminstone de största sjukhusen ha laboratorieberedskap att undersöka Pr3-, MPO- och Gbm-antikroppar också under jourtid.

Även kryoglobuliner kan orsaka vaskuliter i de små kärlen. Vanliga orsaker till kryoglobulinemi är bl.a. kroniska infektioner (t.ex. C-hepatit) och M-komponenter som förekommer av olika orsaker.

IgG4-sjukdom

Organförändringar och symtom som påminner om autoimmuna sjukdomar, exempelvis Sjögrens syndrom, kan förekomma vid IgG4-sjukdomen som har en komplex sjukdomsbild. Det finns inga specifika autoantikroppar utan typiskt för sjukdomen är förhöjd nivå av IgG4 i serum (>1,4 g/l) och ökat antal IgG4-plasmaceller i vävnadsbiopsier (31, 32).

Aaro Miettinen
aaro.miettinen@helsinki.fi

Markku Viander
m.viander@utu.fi

Bindningar:
Aaro Miettinen:
Föreläsningaravoden: Abbott, Wyeth och Roche
Markku Viander:
Föreläsningaravoden och kongressresor:
Baxter, CSL Behring, Pfizer, Labquality, MSD,
Sanguin, Thermo-Fisher och Scientific/Phadia

Referenser

1. Cooper GS, Bynum ML, Somers EC. Recent insights in the epidemiology of the autoimmune diseases; improved prevalence estimates and understanding of clustering of diseases. *J Autoimmun* 2009;35:197–207.
2. Rosenblom MD, Remedios KA, Abbas AK. Mechanisms of human autoimmunity. 2015; *J Clin Invest* 125:2228–33.
3. Panelius J, Koskenmies S. Immunopatogenesen och genetiken vid lupus. *Finska Läkaresällskapets Handlingar* 2013;173:29–33.
4. Markiewski MM, Lambris JD. The role of complement in inflammatory diseases from behind the scenes into spotlight. *Am J Pathol* 2007;171:715–727.
5. Suurmond J, Diamond B. Autoantibodies in systemic autoimmune diseases: specificity and pathogenicity. *J Clin Invest* 2015;125:2194–202.
6. Julkunen H, Miettinen A. Autovasta-aineiden kliininen merkitys autoimmuunitaudissa. *Finlands Läkartidning* 2011;66:3115–124.
7. Aho K, Palosuo T, Raunio V, Puska P, Aromaa A, Salonen JT. When does rheumatoid arthritis start? *Arthritis Rheum* 1985;28:485–89.
8. Arbuckle MR, McClain MT, Rubertone MV, Scofield RH, Dennis GJ, James JA, Harley JB. Development of autoantibodies before the clinical onset of systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med* 2003;349:1526–33.
9. Rönnelid J. The choice of laboratory methodology influences autoantibody test results. *Front Immunol* 2015;6:392. Doi: 10.3389/fimmu.2015.00392
10. Agmon-Levin N, Damoiseaux J, Kallenberg C, Sack U, Witte T, Herold M, Bossuyt X, Musset L, Cervera R, Plaza-Lopez A, Dias C, Sousa MJ, Radice A, Eriksson C, Hultgren O, Viander M, Khamashta M, Regenss S, Andrade LE, Wiik A, Tincani A, Rönnelid J, Bloch DB, Fritzler MJ, Chan EK, Garcia-De La Torre I, Konstantinov KN, Lahita R, Wilson M, Vainio O, Fabien N, Sinico RA, Meroni P, Shoenfeld Y. International recommendations for the assessment of autoantibodies to cellular antigens referred to as anti-nuclear antibodies. *Ann Rheum Dis* 2014;73:17–23.
11. Mahler M, Meroni PL, Bossuyt X, Fritzler MJ. Current concepts and future directions for the assessment of autoantibodies to cellular antigens referred to as anti-nuclear antibodies. *J Immunol Res* 2014; doi: 10.1155/2014/315179.
12. Damoiseaux J, Agmon-Levin N, Van Blerk M, Chopyak V, Eriksson C, Heijnen I, Herold M, Högåsen K, Musset L, Radice A, Rego de Sousa MJ, Viander M, Shoenfeld Y. From ANA-screening to antigen-specificity: an EASI-survey on the daily practice in European countries. *Clin Exp Rheumatol* 2014;32:539–546.
13. Mahler M, Parker T, Peebles CI, Andrade LE, Swart A, Carbone Y, et al. Anti DFS70/LEDGF antibodies are more prevalent in healthy individuals compared to patients with systemic autoimmune rheumatic diseases. *J Rheumatol* 2012;39:104–110.

14. Klareskog L, Catrina AI, Paget S. Rheumatoid arthritis. *Lancet* 2009;373:659–672.
15. Shi J, van Veelen PA, Mahler M, Janssen GM, Drijfhout JW, Huizinga TW, Toes RE, Trouw LA. Carbamylation and antibodies against carbamylated proteins in autoimmunity and other pathologies. *Autoimm Rev* 2014;13:225–230.
16. Egner E. The use of laboratory tests in the diagnosis of SLE. *J Clin Pathol* 2000;53:424–432.
17. Julkunen H, Miettinen A, Walle TK, Chan EK, Eronen M. Autoimmune response in mothers of children with congenital and postnatally diagnosed isolated heart block: a population based study. *J Rheumatol* 2004;31:183–189.
18. Ruiz-Irastorza G, Crowther M, Branch W, Khamashta MA. Antiphospholipid syndrome. *Lancet* 2010;376:1498–509.
19. Hochberg MC. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1997;40:17–25.
20. Bournia VK, Vlachoyiannopoulos PG. Subgroups of Sjögren syndrome patients according to serological profiles. *J Autoimmun* 2012;39:15–26.
21. Rasmussen A, ICE JA, Li H, Grundahl H, Kelly JA, Radfar L, et al. Comparison of the American–European consensus group Sjögren’s syndrome classification criteria to newly proposed American College of Rheumatology criteria in a large, carefully characterized sicca cohort. *Ann Rheum Dis* 2014;73:31–38.
22. Kayser C, Fritzler MJ. Autoantibodies in systemic sclerosis: unanswered questions. *Frontiers in Immunology* 2015;6 (article 167):1–6.
23. Gabrielli A, Avvedimento EV, Krieg T. Scleroderma. *N Engl J Med* 2009;360:1989–2003.
24. Dalakis MC. Inflammatory muscle disease. *N Engl J Med* 2015;372:1734–47.
25. Casciola-Rosen L, Mammen AL. Myositis autoantibodies. *Cur Opin Rheumatol* 2012;24 (&): doi:10.1097.
26. Allenbach Y, Benevise O. Diagnostic utility of auto-antibodies in inflammatory muscle disease. *J Neuromusc Dis* 2015;2:13–25.
27. Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA, Basu N, Cid MC, Ferrarrop F, Flores-Suarez LF, Gross WL, Guillevin L, Hagen EC, Hoffman GS, Jayne DR, Kallenberg CG, Lamprecht P, Langford CA, Luqmani RA, Mahr AD, Matteson EL, Merkel PA, Ozen S, Pusey CD, Rasmussen N, Rees AJ, Scott DG, Specks U, Stone JH, Takahashi K, Watts, RA. 2012 revised international Chapel Hill consensus conference nomenclature of vasculitides. *Arthritis Rheum* 2013;65:1–11.
28. Tervaert JWC, Damoiseaux J. Antineutrophil cytoplasmic autoantibodies: How are they detected and what is their use for diagnosis, classification and follow-up? *Clin Rev Allergy Immunol* 2012; 43:211–219.
29. Kain R, Tadema H, McKinney EF, Benharkou A, Brandes R, Peschel A, Hubert V, Feenstra T, Sengölge G, Stegeman C, Heeringa P, Lyons PA, Smith KG, Kallenberg C, Rees AJ. High prevalence of autoantibodies to hLAMP-2 in anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *J AM Soc Nephrol* 2012;23:556–566.
30. Hellmark T, Segelmark M. Diagnosis and classification of Goodpasture’s disease (anti-GBM). *J Autoimmun*. 2014 Feb-Mar;48–49:doi:10.1016/j.aut.2014.01.024. Epub 2014 Jan 21.
31. Yamamoto M, Takahashi H, Shinomura Y. Mechanisms and assessment of IgG4-related disease: lessons for the rheumatologist. *Nature Rev Rheumatol* 2014;10:148–159.
32. Pettersson T. IgG4-ään liittyyvä sairaus - monen näennäisesti yhden elimen tautitilan yhteinen nimittäjä. *Duodecim* 2014;130:209–218.

Summary

Autoantibodies in diagnostics of systemic autoimmune diseases

Autoantibodies are important in the diagnostics of autoimmune rheumatic diseases (ARD). ACPA and RF are hallmarks of rheumatoid arthritis, and ANA belong to the classification criteria of SLE and Sjögren’s syndrome. ANA, ENA, dsDNA antibodies with newer tests help in the diagnostics of ARDs, myositis (MS), scleroderma (Scl), and MS-Scl overlap. Anti-phospholipid antibodies may indicate phospholipid antibody syndrome. In ANCA vasculitis, anti-MPO, anti-PR3 and anti-GBM antibodies indicate diseases: each with its distinct clinical picture. Despite attempts to standardize the tests, the laboratory methodology influences test results. Thus, close collaboration between clinician and laboratory is vital for proper interpretation of all results.

Den kliniska betydelsen av antikroppar mot citrullinerade peptider vid reumatoid artrit

KATERINA CHATZIDIONYSIOU, LARS KLAESKOG OCH ANCA I CATRINA

Reumatoid artrit (RA) är en kronisk systemisk inflammatorisk sjukdom med autoimmun etiologi. Den drabbar cirka en procent av befolkningen, oftare kvinnor än män (1). Obehandlad leder sjukdomen till destruktion av brosk och ben och orsakar deformiteter, rörelseinskränkning och kronisk smärta. De strukturella förändringarna uppkommer tidigt under sjukdomsförloppet, största delen de två första åren, och progressionshastigheten är betydligt snabbare de första åren efter diagnos (2, 3). Ju tidigare behandlingen sätts in desto större är möjligheten att uppnå ett meningsfullt behandlingssvar (4). Med tanke på långtidsprognosen är det därför mycket viktigt att identifiera dels specifika markörer som gör att diagnosen kan ställas tidigt, dels faktorer som förutsäger aggressivare sjukdom och större risk för radiologisk progression. I denna översikt presenteras den kliniska signifikansen av en antikroppsklass vid RA, nämligen antikroppar mot citrullinerade peptider (ACPA) samt deras roll vid patogenesen av RA.

Antikroppar mot citrullinerade peptider (ACPA): vad? hur? när? varför?

Citrullinering är den posttranslationella modifieringen av citrullin till arginin katalyserad av enzymerna peptidylarginindeiminaser (PAD). Reaktionen beskrevs ursprungligen som en fysiologisk process som normalt förekommer vid den slutliga differentieringen av epidermis (5–9) och under hjärnans utveckling (10, 11), men senare beskrevs den också i samband med inflammation (12, 13). PAD:s aktivitet är in vitro beroende av höga kalciumkoncentrationer som är svåra att åstadkomma intracellulärt in vivo. Det har därför framförts att citrullineringen av intracellulära antigener eventuellt sker extracellulärt efter att antigenerna har frisatts under celledöden (14). Det har dock nyligen framförts att det kan finnas andra reglerande faktorer som tillåter aktivering av PAD-enzymerna också vid fysiologiska kalciumnivåer (15). Det finns fem isoformer hos däggdjur. Av dem uttrycks PAD-2 och PAD-4, men inte de tre andra isoformerna PAD-1, PAD-3 och PAD-6, i cellerna i inflammerat synovium, såsom lymfocyter, makrofager, neutrofiler och fibroblaster (16, 17).

Brytning av toleransen som leder till bildning av ACPA men inte till citrullinering är specifikt för RA. De mekanismer som leder

SKRIBENTERNA

Katerina Chatzidionysiou är biträdande professor i reumatologi vid Karolinska Institutet, Stockholm. Hennes huvudsakliga forskningsintresse är att förstå de antireumatiska läkemedlens verkningsmekanismer för att identifiera faktorer som förutsäger behandlingssvar vid RA.

Lars Klareskog är professor i reumatologi vid Karolinska Institutet, Stockholm. Hans forskning gäller i huvudsak etiologin och den molekylära patogenesen vid RA med användande av både genetisk epidemiologi och molekylär immunologi för att undersöka förhållandet mellan gener, miljö och immunitet vid sjukdomsutvecklingen.

Anca Catrina är biträdande professor i reumatologi vid Karolinska Institutet, Stockholm. Hennes forskningsfokus riktar sig på tidiga immunologiska händelser som leder till sjukdom hos individer med risk att utveckla RA, med speciellt intresse för sådana händelser i lungorna.

till toleransbrytningen är ännu inte helt klarlagda. Det är intressant att utveckling av ACPA verkar följa ett distinkt mönster hos olika individer. I de flesta fall identifieras först bara en citrullinerad epitop hos varje individ. Därefter utvidgas antikroppsreaktiviteten och flera citrullinerade epitoper på olika proteiner identifieras när sjukdomsutbrottet närmar sig (18). Denna iakttagelse tyder på att brytningen av toleransen mot en citrullinerad epitop predisponerar för toleransbrytning mot ytterligare citrullinerade epitoper, och antyder att detta första steg kan ha mer att göra med identifiering av citrullinerade antigener i allmänhet än med en specifik citrullinerad autoantigen. Bildandet av ACPA är beroende av miljöexposition, men vilka ACPA-positiva individer som till slut kommer att utveckla artrit beror relativt sett mera på genetiska faktorer (i synnerhet vissa HLA-antigener) (19). Flera studier har visat att vissa MHC klass II-gener, speciellt de DRB1-alleler som kodar för en bevarad aminosyragrupp kallad den delade epitopen (shared epitope, SE), är en stark riskfaktor för RA (20). HLA-DRB1-SE-allelerna är associerade med ACPA-positiv RA och påverkar också ACPA-svarets omfattning (21, 22).

ACPA känner igen flera citrullinerade antigener som har identifierats i inflammerat synovium hos RA-patienter, exempelvis vimentin, fibrinogen, alfa-enolas, kollagen typ II och fibronektin. De senaste åren har bestämningsmetoder som upptäcker antikroppar mot citrullinerade peptider (ACPA) blivit populära för att diagnostisera tidig reumatoid artrit. ACPA upptäcktes i början av 1960-talet, men invecklade bestämningsmetoder och osäkerhet om deras antigenmål in vivo fördröjde mer utbredd användning inom diagnostiken. I dag är anti-CCP2-testet (anti-cyclic citrullinated peptide) den vanligaste metoden för att påvisa ACPA. Testet baserar sig på att påvisa in vitro-genererade citrullinerade peptider som är skräddarsydda för vidsträckt identifiering av citrullinerade mål. Anti-CCP-testet kan således reagera med de flesta målproteiner som antas spela en roll vid patogenesen av RA, såsom vimentin, a-enolas, fibrinogen, kollagen och filaggrin (23). Mer förfinade metoder för att karaktärisera immuniteten mot citrullinerade mål håller för närvarande på att utvecklas, och de kommer förhoppningsvis i framtiden att tillåta bättre fenotypisk karaktärisering av olika undergrupper av sjukdomen (24, 25).

Betydelsen av ACPA för patogenesen av RA

Som tidigare nämndes är ett invecklat samspel mellan gener och miljö nödvändigt för att RA ska utvecklas. Detta gäller speciellt för ACPA-positiv RA, och hypotesen har sitt ursprung i stora epidemiologiska undersökningar (26–31) som gjorts efter att ACPA befanns vara en specifik biomarkör för RA.

Rökning är den bäst dokumenterade miljöriskfaktorn för RA (32, 33) och har satts i samband med ökad citrullinering i lungorna, eventuellt genom ökat uttryck av PAD2 (34, 35). En färsk studie har dessutom visat på ett samband mellan inflammation och ökad citrullinering i lungorna, som inte bara begränsas till rökningssinducerad inflammation (36, 37). Dessa fynd i kombination med observationen att ACPA kan upptäckas i blodet långt före ledinflammationen (38–44) har gett upphov till hypotesen att det specifika immunsvaret mot citrullinerade proteiner kan ha ett extraartikulärt ursprung, bland annat i lungorna. Hypotesen att ACPA först bildas i lungorna och sedan i ett andra steg angriper lederna stöds ytterligare av observationer av lokal anrikning av ACPA i den bronkoalveolära vätskan hos patienter med tidig obehandlad RA, och i inducerat sputum hos personer utan artrit som löper risk att utveckla RA (45) (i vissa fall också utan att samma antikroppar finns i blodet). Delade immunologiska mål som gör att dessa immunologiska händelser sekundärt lokaliseras till lederna har beskrivits i lungor och synovialvävnad hos patienter med RA (46). Flera andra fynd ger ytterligare stöd för denna hypotes, exempelvis inflammation och ektopiska lymfoida strukturer i bronkbiopsier från patienter med tidig ACPA-positiv RA (47) och i lungbiopsier från ACPA-positiva individer med kronisk lungsjukdom men utan tecken på artrit (48). Tecken på inflammation i lungorna har beskrivits vid högupplösande datortomografi både hos friska ACPA-positiva personer med hög risk att utveckla RA, också icke-rökare (49), och hos patienter med tidig obehandlad ACPA-positiv RA (50).

Förutom lungorna har tandköttet misstänkts vara ett ställe där den abnorma autoimmuna reaktionen vid RA kan ha sitt ursprung (51). Kronisk inflammation av gingivan (periodontit) förekommer i samband med rökning och produktion av

ACPA och ökar risken för att utveckla RA (52–54). Andra miljöfaktorer, som exponering för kiseloxid- (55) och textildamm (56) samt störningar i mikrobiomet (57), kan potentiellt spela samma roll som rökning i den invecklade händelsekedja som leder till extraartikulär immunologisk aktivering och senare till artrit.

Antikroppar som bildas extraartikulärt utsöndras i det perifera blodet och kan upptäckas flera år innan man ser kliniska tecken på ledinflammation. Dessa antikroppar ansamlas vid någon tidpunkt i lederna och orsakar synovit genom sin förmåga att aktivera komplementsystemet (58), stimulera aktivering av makrofager (59), inducera osteoklastogenes (60) och stimulera neutrofiler (61). Det är dock fortfarande oklart vilka händelser eller händelsekedjor som krävs för sekundär lokalisering till leden. Det finns flera möjliga förklaringar: (1) att det finns en tills vidare oidentifierad ”andra anfallare” (exempelvis smärre trauma) som ökar uttrycket av citrullinerade proteiner i friska leder som annars inte har stora mängder av dem (12), (2) att målet ursprungligen är en annan ledkomponent än synovialmembranet, såsom benvävnaden (61), och (3) att det sker fortlöpande spridning och mognad av ACPA som behövs för att de ska bli patogena (18). Framtida forskning inom området kommer att inrikta sig på dessa frågor.

Klinisk betydelse av ACPA

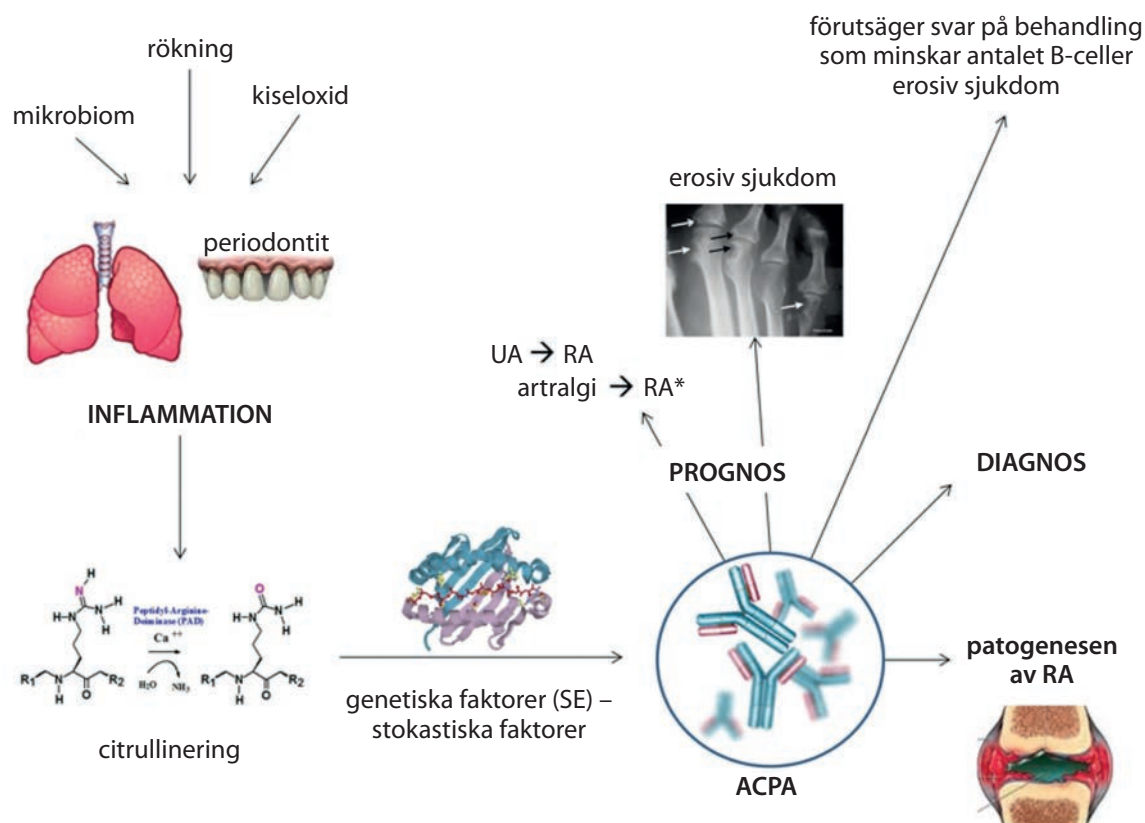
Vid sidan av rollen vid patogenesen av RA är ACPA utan tvivel kliniskt betydelsefulla på flera andra sätt. Detta beskrivs mer i detalj i det följande.

Först och främst gör den höga specificiteten ACPA till ett viktigt diagnostiskt verktyg. Hos ungefär 70 procent av RA-patienterna utgör ACPA en mycket specifik sjukdomsmarkör. Jämfört med den reumatoida faktorn (RF), som förekommer vid flera andra autoimmuna sjukdomar och infektioner och också hos äldre friska individer, har ACPA högre specificitet men liknande sensitivitet (62). En nyligen publicerad metaanalys visar att ACPA:s diagnostiska specificitet för RA är omkring 96 procent, medan sensitiviteten är mellan 67 och 78 procent hos patienter med manifest RA (sedan mer än två år) och omkring 57 procent vid tidig RA (63). ACPA spelar en viktig roll i de nya kriterierna för diagnos

och klassificering av RA, där förekomsten av ACPA och inte bara RF kraftigt bidrar till det poängtal som behövs för att klassificera en patient som RA (64). Reumatologer bör dock beakta att dessa kriterier (som liknar 1987 års kriterier) (65) har utvecklats för klassificering och för forskningsändamål för att säkerställa mer homogena patientgrupper i olika kliniska studier. I klinisk praxis bör de därför användas som ett hjälpmedel och inte som renodlade diagnostiska kriterier.

En annan viktig klinisk egenskap hos ACPA är deras prediktiva värde. ACPA är ett tidigt fenomen som kommer mer än tio år före de kliniska symtomen (40, 41). Förekomst av ACPA är överrepresenterad hos släktingar i första ledet till RA-patienter (66). I en annan studie med individer med hög risk (två familjemedlemmar med RA) var det positiva prediktiva värdet (PPV) för att utveckla RA inom fem år 69,4 procent om ACPA-antikroppar upptäcktes, och 100 procent om det också förekom IgM-RF-antikroppar (41). I en annan patientkohort förutsåg ACPA-positivitet på ett signifikant sätt progression av odifferentierad artrit till RA (67). En holländsk studie har visat att ACPA kan förutsäga RA i en patientkohort med artralgi men utan tecken på artrit. Av 147 patienter som följdes upp prospektivt utvecklade 29 (20 procent) artrit inom en mediantid på 11 månader. Av dem som utvecklade artrit var 90 procent ACPA-positiva, vilket ger den relativa risken 6,0 (konfidensintervall 1,8–19,8) för ACPA-positivitet. Frekvensen av delad epitop verkade vara högre hos dem som utvecklade artrit än hos dem som inte gjorde det, men detta nådde inte statistisk signifikans. IgM-RF hade samband med sjukdomsprogression bara vid förekomst av ACPA (68). ACPA har inte bara samband med utvecklande av sjukdom utan också med sämre prognos och mer erosiv sjukdom (69–73). En möjlig förklaring till detta är den nyligen gjorda observationen att ACPA direkt angriper benvävnaden (74).

Sist men inte minst kan ACPA användas för att förutse effekten av vissa behandlingar vid RA. Kliniska prövningar och stora kohortstudier baserade på patientpopulationer i klinisk praxis har visat att seropositiva patienter, och framför allt de som är ACPA-positiva, har en signifikant större chans att svara på behandling som minskar B-cells mängden, såsom rituximab (75–79). Det finns också allt mer evidens för att be-



Figur 1. Flera yttre och inre utlösande faktorer kan leda till citrullinering, som i sin tur kan utlösa produktionen av antikroppar mot citrullinerade peptider hos genetiskt predisponerade individer. Delad epitop (shared epitope, SE) är den viktigaste genetiska riskfaktorn för RA. ACPA är av betydelse vid patogenesisen av RA men också för att ställa diagnos och för att bedöma risken att utveckla RA hos patienter med odifferentierad artrit eller personer med artralgi, samt risken för aggressivare sjukdom (med större risk för skador på skelettet). ACPA kan också förutsäga ett gott terapiv svar för agenser som minskar mängden B-celler (rituximab).

handlingssvaret på abatacept, en selektiv kostimulationsmodulator som inhiberar T-cellsaktivering, är associerad med ACPA-seropositivitet (80). Att kunna förutsäga behandlingsvaret är ytterst viktigt med beaktande av de nuvarande höga kostnaderna för behandling av RA (gäller speciellt biologiska läkemedel som rituximab, abatacept och andra), eventuella biverkningar och det faktum att tidig behandling kan förbättra prognosen väsentligt.

Sammanfattning

Identifiering av antikroppar mot citrullinerade peptider har utan tvekan ökat vår kunskap om och förståelse av patogenesisen av reumatoid artrit. Bortsett från det har dessa antikroppar blivit ett viktigt diagnostiskt verktyg, en markör för dålig prognos

och erosiv sjukdom och ett sätt att förutsäga svaret på behandling som minskar antalet B-celler vid RA (Figur 1). Antalet potentiella autoantigener vid RA blir allt större och framtida forskning behövs för att närmare utreda den roll som ACPA och ACPA med olika specificitet spelar vid patogenesisen och vid olika fenotyper av RA.

Katerina Chatzidionysiou
aikaterini.chatzidionysiou@karolinska.se

Lars Klareskog
lars.klareskog@ki.se

Anca I Catrina
anca.catrina@si.se

Inga bindningar

Referenser

1. Kvien TK. Epidemiology and burden of illness of rheumatoid arthritis. *Pharmacoeconomics* 2004;22:1–12.
2. McQueen FM, Stewart N, Crabbe J, et al. Magnetic resonance imaging of the wrist in early rheumatoid arthritis reveals a high prevalence of erosions at four months after symptom onset. *Annals of the rheumatic diseases* 1998;57:350–356.
3. Fuchs HA, Kaye JJ, Callahan LF, et al. Evidence of significant radiographic damage in rheumatoid arthritis within the first 2 years of disease. *The Journal of rheumatology* 1989;16:585–591.
4. Anderson JJ, Wells G, Verhoeven AC, et al. Factors predicting response to treatment in rheumatoid arthritis: the importance of disease duration. *Arthritis and rheumatism* 2000;43:22–29 doi: 10.1002/1529-0131(200001)43:1<22::AID-ANR4>3.0.CO;2-9(published Online First: Epub Date)].
5. Senshu T, Kan S, Ogawa H, et al. Preferential deimination of keratin K1 and filaggrin during the terminal differentiation of human epidermis. *Biochemical and biophysical research communications* 1996;225:712–719 doi: 10.1006/bbrc.1996.1240(published Online First: Epub Date)].
6. Senshu T, Akiyama K, Nomura K. Identification of citrulline residues in the V subdomains of keratin K1 derived from the cornified layer of newborn mouse epidermis. *Experimental dermatology* 1999;8:392–401.
7. Harding CR, Scott IR. Histidine-rich proteins (filaggrins): structural and functional heterogeneity during epidermal differentiation. *J Mol Biol* 1983;170:651–673.
8. Pearton DJ, Dale BA, Presland RB. Functional analysis of the proinflammatory N-terminal peptide: identification of domains that regulate nuclear and cytoplasmic distribution. *The Journal of investigative dermatology* 2002;119:661–669 doi: 10.1046/j.1523-1747.2002.01851.x(published Online First: Epub Date)].
9. Scott IR, Harding CR, Barrett JG. Histidine-rich protein of the keratohyalin granules. Source of the free amino acids, urocanic acid and pyrrolidone carboxylic acid in the stratum corneum. *Biochim Biophys Acta* 1982;719:110–117.
10. Moscarello MA, Wood DD, Ackerley C, et al. Myelin in multiple sclerosis is developmentally immature. *The Journal of clinical investigation* 1994;94:146–154 doi: 10.1172/JCI117300(published Online First: Epub Date)].
11. Beniac DR, Wood DD, Palaniyar N, et al. Cryoelectron microscopy of protein-lipid complexes of human myelin basic protein charge isomers differing in degree of citrullination. *Journal of structural biology* 2000;129:80–95 doi: 10.1006/jsbi.1999.4200(published Online First: Epub Date)].
12. Makrygiannakis D, af Klint E, Lundberg IE, et al. Citrullination is an inflammation-dependent process. *Ann Rheum Dis* 2006;65:1219–22 doi: 10.1136/ard.2005.049403(published Online First: Epub Date)].
13. Vossenaar ER, Smeets TJM, Kraan MC, et al. The presence of citrullinated proteins is not specific for rheumatoid synovial tissue. *Arthritis Rheum* 2004;50:3485–94 doi: 10.1002/Art.20584(published Online First: Epub Date)].
14. Schwab BL, Guerini D, Didszun C, et al. Cleavage of plasma membrane calcium pumps by caspases: a link between apoptosis and necrosis. *Cell death and differentiation* 2002;9:818–831 doi: 10.1038/sj.cdd.4401042(published Online First: Epub Date)].
15. Romero V, Fert-Bober J, Nigrovic PA, et al. Immune-mediated pore-forming pathways induce cellular hypercitrullination and generate citrullinated autoantigens in rheumatoid arthritis. *Sci Transl Med* 2013;5:209ra150 doi: 10.1126/scitranslmed.3006869(published Online First: Epub Date)].
16. Foulquier C, Sebbag M, Clavel C, et al. Peptidyl arginine deiminase type 2 (PAD-2) and PAD-4 but not PAD-1, PAD-3, and PAD-6 are expressed in rheumatoid arthritis synovium in close association with tissue inflammation. *Arthritis and rheumatism* 2007;56:3541–53 doi: 10.1002/art.22983(published Online First: Epub Date)].
17. Makrygiannakis D, Revu S, Engstrom M, et al. Local administration of glucocorticoids decreases synovial citrullination in rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther* 2012;14:R20 doi: 10.1186/ar3702(published Online First: Epub Date)].
18. Brink M, Hansson M, Mathsson L, et al. Multiplex analyses of antibodies against citrullinated peptides in individuals prior to development of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2013 doi: 10.1002/art.37835(published Online First: Epub Date)].
19. Hensvold AH, Magnusson PK, Joshua V, et al. Environmental and genetic factors in the development of anticitrullinated protein antibodies (ACPAs) and ACPA-positive rheumatoid arthritis: an epidemiological investigation in twins. *Ann Rheum Dis* 2015;74:375–380 doi: 10.1136/annrheumdis-2013-203947(published Online First: Epub Date)].
20. Gregersen PK, Silver J, Winchester RJ. The shared epitope hypothesis. An approach to understanding the molecular genetics of susceptibility to rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1987;30:1205–13.
21. van de Stadt LA, de Koning MH, van de Stadt RJ, et al. Development of the anti-citrullinated protein antibody repertoire prior to the onset of rheumatoid arthritis. *Arthritis and rheumatism* 2011;63:3226–33 doi: 10.1002/art.30537(published Online First: Epub Date)].
22. van der Helm-van Mil AH, Verpoort KN, Breedveld FC, et al. The HLA-DRB1 shared epitope alleles are primarily a risk factor for anti-cyclic citrullinated peptide antibodies and are not an independent risk factor for development of rheumatoid arthritis. *Arthritis and rheumatism* 2006;54:1117–21 doi: 10.1002/art.21739(published Online First: Epub Date)].
23. Schellekens GA, Visser H, de Jong BA, et al. The diagnostic properties of rheumatoid arthritis antibodies recognizing a cyclic citrullinated peptide. *Arthritis Rheum* 2000;43:155–163 doi: 10.1002/1529-0131(200001)43:1<155::aid-anr20>3.0.co;2-3(published Online First: Epub Date)].
24. Hansson M, Mathsson L, Schleder T, et al. Validation of a multiplex chip-based assay for the detection of autoantibodies against citrullinated peptides. *Arthritis Res Ther* 2012;14:R201 doi: 10.1186/ar4039(published Online First: Epub Date)].
25. Chandra PE, Sokolove J, Hipp BG, et al. Novel multiplex technology for diagnostic characterization of rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther* 2011;13:R102 doi: 10.1186/ar3383(published Online First: Epub Date)].
26. Huizinga TW, Amos CI, van der Helm-van Mil AH, et al. Refining the complex rheumatoid arthritis phenotype based on specificity of the HLA-DRB1 shared epitope for antibodies to citrullinated proteins. *Arthritis Rheum* 2005;52:3433–8 doi: 10.1002/art.21385(published Online First: Epub Date)].
27. Pedersen M, Jacobsen S, Klarlund M, et al. Environmental risk factors differ between rheumatoid arthritis with and without auto-antibodies against cyclic citrullinated peptides. *Arthritis Res Ther* 2006;8:R133 doi: 10.1186/ar2022(published Online First: Epub Date)].
28. Karlson EW, Chang SC, Cui J, et al. Gene-environment interaction between HLA-DRB1 shared epitope and heavy cigarette smoking in predicting incident rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2010;69:54–60 doi: 10.1136/ard.2008.102962(published Online First: Epub Date)].
29. Too CL, Yahya A, Murad S, et al. Smoking interacts with HLA-DRB1 shared epitope in the development of anticitrullinated protein antibody-positive rheumatoid arthritis: results from the Malaysian Epidemiological Investigation of Rheumatoid Arthritis (MyEIRA). *Arthritis Res Ther* 2012;14:R89 doi: 10.1186/ar3813(published Online First: Epub Date)].
30. Padyukov L, Silva C, Stolt P, et al. A gene-environment interaction between smoking and shared epitope genes in HLA-DR provides a high risk of seropositive rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2004;50:3085–92 doi: 10.1002/art.20553(published Online First: Epub Date)].
31. Klareskog L, Padyukov L, Ronnelid J, et al. Genes, environment and immunity in the development of rheumatoid arthritis. *Curr Opin Immunol* 2006;18:650–655 doi: 10.1016/j.coi.2006.06.004 (published Online First: Epub Date)].
32. Hutchinson D, Shepstone L, Moots R, et al. Heavy cigarette smoking is strongly associated with rheumatoid arthritis (RA), particularly in patients without a family history of RA. *Annals of the rheumatic diseases* 2001;60:223–227.
33. Kallberg H, Ding B, Padyukov L, et al. Smoking is a major preventable risk factor for rheumatoid arthritis: estimations of risks after various exposures to cigarette smoke. *Annals of the rheumatic diseases* 2011;70:508–511 doi: 10.1136/ard.2009.120899 (published Online First: Epub Date)].

34. Makrygiannakis D, Hermansson M, Ulfgren AK, et al. Smoking increases peptidylarginine deiminase 2 enzyme expression in human lungs and increases citrullination in BAL cells. *Ann Rheum Dis* 2008;67:1488–92 doi: 10.1136/ard.2007.075192(published Online First: Epub Date)].
35. Reynisdottir G, Karimi R, Joshua V, et al. Structural changes and antibody enrichment in the lungs are early features of anti-citrullinated protein antibody-positive rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheumatol* 2014;66:31–39 doi: 10.1002/art.38201(published Online First: Epub Date)].
36. Lugli EB, Correia RE, Fischer R, et al. Expression of citrulline and homocitrulline residues in the lungs of non-smokers and smokers: implications for autoimmunity in rheumatoid arthritis. *Arthritis research & therapy* 2015;17:9 doi: 10.1186/s13075-015-0520-x(published Online First: Epub Date)].
37. Klareskog L, Catrina AI. Autoimmunity: Lungs and citrullination. *Nat Rev Rheumatol* 2015;11:261–262 doi: 10.1038/nrrheum.2015.38(published Online First: Epub Date)].
38. Aho K, Heliovaara M, Maatela J, et al. Rheumatoid factors antedating clinical rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1991;18:1282–4.
39. Kurki P, Aho K, Palosuo T, et al. Immunopathology of rheumatoid arthritis. Antikeratin antibodies precede the clinical disease. *Arthritis Rheum* 1992;35:914–917 .
40. Rantapaa-Dahlqvist S, de Jong BA, Berglin E, et al. Antibodies against cyclic citrullinated peptide and IgA rheumatoid factor predict the development of rheumatoid arthritis. *Arthritis and rheumatism* 2003;48:2741–9 doi: 10.1002/art.11223(published Online First: Epub Date)].
41. Nielen MM, van Schaardenburg D, Reesink HW, et al. Specific autoantibodies precede the symptoms of rheumatoid arthritis: a study of serial measurements in blood donors. *Arthritis and rheumatism* 2004;50:380–386 doi: 10.1002/art.20018(published Online First: Epub Date)].
42. Chibnik LB, Mandl LA, Costenbader KH, et al. Comparison of threshold cutpoints and continuous measures of anti-cyclic citrullinated peptide antibodies in predicting future rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2009;36:706–711 doi: 10.3899/jrheum.080895(published Online First: Epub Date)].
43. Majka DS, Deane KD, Parrish LA, et al. Duration of pre-clinical rheumatoid arthritis-related autoantibody positivity increases in subjects with older age at time of disease diagnosis. *Ann Rheum Dis* 2008;67:801–807 doi: 10.1136/ard.2007.076679(published Online First: Epub Date)].
44. Shi J, van de Stadt LA, Levarht EW, et al. Anti-carbamylated protein (anti-CarP) antibodies precede the onset of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2014;73:780–703 doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204154(published Online First: Epub Date)].
45. Willis VC, Demoruelle MK, Derber LA, et al. Sputum autoantibodies in patients with established rheumatoid arthritis and subjects at risk of future clinically apparent disease. *Arthritis Rheum* 2013;65:2545–54 doi: 10.1002/art.38066(published Online First: Epub Date)].
46. Ytterberg AJ, Joshua V, Reynisdottir G, et al. Shared immunological targets in the lungs and joints of patients with rheumatoid arthritis: identification and validation. *Ann Rheum Dis* 2014 doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204912(published Online First: Epub Date)].
47. Joshua V, Reynisdottir G, Ytterberg J, et al. Characterization of lung inflammation and identification of shared citrullinated targets in the lungs and joints of early RA. *Arthritis Rheum* 2013;65:S392–S92.
48. Fischer A, Solomon JJ, du Bois RM, et al. Lung disease with anti-CCP antibodies but not rheumatoid arthritis or connective tissue disease. *Respir Med* 2012;106:1040–7 doi: 10.1016/j.rmed.2012.03.006(published Online First: Epub Date)].
49. Demoruelle MK, Weisman MH, Simonian PL, et al. Brief report: airways abnormalities and rheumatoid arthritis-related autoantibodies in subjects without arthritis: early injury or initiating site of autoimmunity? *Arthritis Rheum* 2012;64:1756–61 doi: 10.1002/art.34344(published Online First: Epub Date)].
50. Reynisdottir G, Karimi R, Joshua V, et al. Structural changes and antibody enrichment in the lungs are early features of anti-citrullinated protein antibody-positive rheumatoid arthritis. *Arthritis & rheumatology* 2014;66:31–39 doi: 10.1002/art.38201(published Online First: Epub Date)].
51. de Pablo P, Chapple IL, Buckley CD, et al. Periodontitis in systemic rheumatic diseases. *Nat Rev Rheumatol* 2009;5:218–224 doi: 10.1038/nrrheum.2009.28(published Online First: Epub Date)].
52. Mikuls TR, Thiele GM, Deane KD, et al. Porphyromonas gingivalis and disease-related autoantibodies in individuals at increased risk of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2012;64:3522–30 doi: 10.1002/art.34595(published Online First: Epub Date)].
53. Lappin DF, Apatzidou D, Quirke AM, et al. Influence of periodontal disease, Porphyromonas gingivalis and cigarette smoking on systemic anti-citrullinated peptide antibody titres. *Journal of clinical periodontology* 2013;40:907–915 doi: 10.1111/jcpe.12138(published Online First: Epub Date)].
54. Maresz KJ, Hellvard A, Sroka A, et al. Porphyromonas gingivalis facilitates the development and progression of destructive arthritis through its unique bacterial peptidylarginine deiminase (PAD). *PLoS pathogens* 2013;9:e1003627 doi: 10.1371/journal.ppat.1003627(published Online First: Epub Date)].
55. Stolt P, Kallberg H, Lundberg I, et al. Silica exposure is associated with increased risk of developing rheumatoid arthritis: results from the Swedish EIRA study. *Ann Rheum Dis* 2005;64:582–586 doi: 10.1136/ard.2004.022053(published Online First: Epub Date)].
56. Too CL, Muhamad NA, Padyukov L, et al. Gene-Environment Interaction Between HLA-DRB1 Shared Epitope and Occupational Textile Dust Exposure In The Risk Of ACPA-Positive Rheumatoid Arthritis In Female Patients: Evidence From The Malaysian Epidemiological Investigation Of Rheumatoid Arthritis Case-Control Study. *Arthritis Rheum* 2013;65:S457–S58.
57. Scher JU, Abramson SB. The microbiome and rheumatoid arthritis. *Nat Rev Rheumatol* 2011;7:569–578 doi: 10.1038/nrrheum.2011.121(published Online First: Epub Date)].
58. Trouw LA, Haisma EM, Levarht EW, et al. Anti-cyclic citrullinated peptide antibodies from rheumatoid arthritis patients activate complement via both the classical and alternative pathways. *Arthritis Rheum* 2009;60:1923–31 doi: 10.1002/art.24622(published Online First: Epub Date)].
59. Sokolove J, Zhao X, Chandra PE, et al. Immune complexes containing citrullinated fibrinogen costimulate macrophages via Toll-like receptor 4 and Fcγ receptor. *Arthritis Rheum* 2011;63:53–62 doi: 10.1002/art.30081(published Online First: Epub Date)].
60. Harre U, Georgess D, Bang H, et al. Induction of osteoclastogenesis and bone loss by human autoantibodies against citrullinated vimentin. *J Clin Invest* 2012;122:1791–802 doi: 10.1172/JCI60975(published Online First: Epub Date)].
61. Kleyer A, Finzel S, Rech J, et al. Bone loss before the clinical onset of rheumatoid arthritis in subjects with anticitrullinated protein antibodies. *Ann Rheum Dis* 2013 doi: 10.1136/annrheumdis-2012-202958(published Online First: Epub Date)].
62. Levesque MC, Zhou Z, Moreland LW. Anti-cyclic citrullinated peptide testing for the diagnosis of rheumatoid arthritis and the quest for improved sensitivity and predictive value. *Arthritis and rheumatism* 2009;60:2211–5 doi: 10.1002/art.24720(published Online First: Epub Date)].
63. Whiting PF, Smidt N, Sterne JA, et al. Systematic review: accuracy of anti-citrullinated Peptide antibodies for diagnosing rheumatoid arthritis. *Annals of internal medicine* 2010;152:456–464; W155-66 doi: 10.7326/0003-4819-152-7-201004060-00010(published Online First: Epub Date)].
64. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, et al. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis and rheumatism* 2010;62:2569–81 doi: 10.1002/art.27584(published Online First: Epub Date)].
65. Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1988;31(3):315-24
66. Barra L, Scinocca M, Saunders S, et al. Anti-citrullinated protein antibodies in unaffected first-degree relatives of rheumatoid arthritis patients. *Arthritis and rheumatism* 2013;65:1439–47 doi: 10.1002/art.37911(published Online First: Epub Date)].

67. Nicaise-Roland P, Nogueira L, Demattei C, et al. Autoantibodies to citrullinated fibrinogen compared with anti-MCV and anti-CCP2 antibodies in diagnosing rheumatoid arthritis at an early stage: data from the French ESPOIR cohort. *Annals of the rheumatic diseases* 2013;72:357–362 doi: 10.1136/annrheumdis-2011-201056(published Online First: Epub Date)].
68. Bos WH, Wolbink GJ, Boers M, et al. Arthritis development in patients with arthralgia is strongly associated with anti-citrullinated protein antibody status: a prospective cohort study. *Ann Rheum Dis* 2010;69:490–494 doi: 10.1136/ard.2008.105759(published Online First: Epub Date)].
69. Berglin E, Johansson T, Sundin U, et al. Radiological outcome in rheumatoid arthritis is predicted by presence of antibodies against cyclic citrullinated peptide before and at disease onset, and by IgA-RF at disease onset. *Annals of the rheumatic diseases* 2006;65:453–458 doi: 10.1136/ard.2005.041376(published Online First: Epub Date)].
70. Innala L, Kokkonen H, Eriksson C, et al. Antibodies against mutated citrullinated vimentin are a better predictor of disease activity at 24 months in early rheumatoid arthritis than antibodies against cyclic citrullinated peptides. *The Journal of rheumatology* 2008;35:1002–8.
71. Mustila A, Korpela M, Haapala AM, et al. Anti-citrullinated peptide antibodies and the progression of radiographic joint erosions in patients with early rheumatoid arthritis treated with FIN-RACo combination and single disease-modifying antirheumatic drug strategies. *Clinical and experimental rheumatology* 2011;29:500–505.
72. Syversen SW, Goll GL, van der Heijde D, et al. Prediction of radiographic progression in rheumatoid arthritis and the role of antibodies against mutated citrullinated vimentin: results from a 10-year prospective study. *Ann Rheum Dis* 2010;69:345–351 doi: 10.1136/ard.2009.113092(published Online First: Epub Date)].
73. van Steenberg HW, Ajeganova S, Forslind K, et al. The effects of rheumatoid factor and anticitrullinated peptide antibodies on bone erosions in rheumatoid arthritis. *Annals of the rheumatic diseases* 2014 doi: 10.1136/annrheumdis-2014-206623(published Online First: Epub Date)].
74. Harre U, Georgess D, Bang H, et al. Induction of osteoclastogenesis and bone loss by human autoantibodies against citrullinated vimentin. *J Clin Invest* 2012;122:1791–802 doi: 10.1172/JCI60975(published Online First: Epub Date)].
75. Chatzidionysiou K, Lie E, Nasonov E, et al. Highest clinical effectiveness of rituximab in autoantibody-positive patients with rheumatoid arthritis and in those for whom no more than one previous TNF antagonist has failed: pooled data from 10 European registries. *Annals of the rheumatic diseases* 2011;70:1575–80 doi: 10.1136/ard.2010.148759(published Online First: Epub Date)].
76. Narvaez J, Diaz-Torne C, Ruiz JM, et al. Predictors of response to rituximab in patients with active rheumatoid arthritis and inadequate response to anti-TNF agents or traditional DMARDs. *Clin Exp Rheumatol* 2011;29:991–977.
77. Cohen SB, Emery P, Greenwald MW, et al. Rituximab for rheumatoid arthritis refractory to anti-tumor necrosis factor therapy: Results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial evaluating primary efficacy and safety at twenty-four weeks. *Arthritis and rheumatism* 2006;54:2793–806 doi: 10.1002/art.22025(published Online First: Epub Date)].
78. Sellam J, Hendel-Chavez H, Rouanet S, et al. B cell activation biomarkers as predictive factors for the response to rituximab in rheumatoid arthritis: a six-month, national, multicenter, open-label study. *Arthritis Rheum* 2011;63:933–938 doi: 10.1002/art.30233(published Online First: Epub Date)].
79. Couderc M, Mathieu S, Pereira B, et al. Predictive factors of rituximab response in rheumatoid arthritis: results from a French university hospital. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2013;65:648–652 doi: 10.1002/acr.21865(published Online First: Epub Date)].
80. Gottenberg JE, Ravaud P, Cantagrel A, et al. Positivity for anti-cyclic citrullinated peptide is associated with a better response to abatacept: data from the 'Orencia and Rheumatoid Arthritis' registry. *Ann Rheum Dis* 2012;71:1815–9 doi: 10.1136/annrheumdis-2011-201109(published Online First: Epub Date)].

Summary

The clinical significance of anti-citrullinated peptide antibodies in rheumatoid arthritis

Interaction between genes and the environment is essential for development of seropositive RA. Recent insights into the longitudinal development of RA-associated antibodies suggest that, at very early stages of disease development, immune events occurring at extra-articular sites (such as the lungs) are essential. RA-associated antibodies, and in particular anti-citrullinated protein antibodies, have direct pathogenic effects that may explain how these immune events are secondary in localizing to the joints. Beside their important role in disease pathogenesis, ACPAs play a role as predictors of disease onset and disease outcome.

Primära immunbristtillstånd hos barn

LEENA KAINULAINEN

Primära immunbristtillstånd är sällsynta, prevalensen är 1:500 (IgA-brist) – 1: > 100 000, vilket gör att det ofta dröjer länge innan diagnosen ställs. De senaste 20 åren har fler än 200 primära immunbristtillstånd identifierats, och den genetiska bakgrunden har klarlagts för ungefär 150 av dem (1).

Infektionsbenägenhet är det vanligaste kännetecknet på immunbristtillstånd. För barn ger detta ibland upphov till onödig oro, eftersom ett friskt barn under sina första levnadsår kan genomgå cirka tio luftvägsinfektioner om året. Vanligen är det fråga om infektioner orsakade av virus, särskilt rinovirus. Orsaker till upprepade infektioner hos små barn är bl.a. utvecklade försvarsmekanismer, konfrontation med nya patogener för första gången och stor utsatthet för smitta (daghem). Ett friskt barn mår dock bra trots ”flunsorna” och tillväxten är normal. Varningssignaler med avseende på immunbrist har samlats i tabell I.

De tecken som bäst tyder på primär immunbrist är dålig längd- och viktillväxt

(failure to thrive), positiv släktanamnes med avseende på immunbristtillstånd, infektioner som krävt sjukhusvård, upprepade lunginflammationer samt att tillfrisknandet från infektioner kräver längre antibiotikakurer än vanligt (2, 3).

Antikroppsbrister

Antikroppsbristerna utgör den största gruppen immunbristtillstånd (70 procent) (Tabell II). Typiska drag för antikroppsbrister är upprepade bakteriella luftvägsinfektioner, t.ex. pneumonier, otiter, sinuiter, bakteriella bronkiter samt besvärliga och utdragna diarréer.

Tabell I. Varningssignaler som tyder på immunbrist.

• ≥ 2 lunginflammationer som kräver sjukhusvård
• ≥ 6 mellanöroninflammationer om året alternativt kronisk perforation eller mastoidit som komplikationer
• Upprepade sinuiter som läks ut dåligt hos icke-allergiska barn
• ≥ 2 svåra bakteriella infektioner, som meningit, sepsis eller osteit
• Atypiska patogener
• Upprepade mjukdelsinfektioner och/eller djupa abscesser
• Kronisk jästsvampsinfektion på munnens slemhinnor eller huden/naglarna
• Upprepat dåligt svar på antibiotikabehandling
• Avvikande längd- och viktillväxt
• Fortlöpande diarré, hudutslag
• Primär immunbrist i släkten

Tabell II. Klassificering av immunbristtillstånd.

• Antikroppsbrister
• Kombinerad immunbrist
• Defekter i de fagocyterande cellerna
• Specifika syndrom
• Defekter i den naturliga immuniteten
• Komplementbrister
• Autoinflammatoriska störningar
• Störningar i regleringen av immunförsvaret

SKRIBENTEN

Leena Kainulainen är docent i pediatrik och verkar som specialistläkare vid pediatrika kliniken vid ÅUCS klinik för barn och unga samt som chef för ansvarsområdet pediatrik. Hon ansvarar för diagnostiken och uppföljningen av barn och unga samt vuxna med primär immunbrist.

X-kromosombunden agammaglobulinemi (XLA, Brutons agammaglobulinemi) är det tillstånd med antikroppsbrist som upptäcktes allra först; det beskrevs av Ogden Bruton 1952. Genfelet (mutationen Btk) upptäcktes 1993. Denna mutation gör att mognaden av B-cellerna i benmärgen förhindras och följden är att det inte finns mogna B-celler i det perifera blodet. Småpojkar börjar insjukna i upprepade bakteriella infektioner från sex månaders ålder, när det immunglobulinförråd som har kommit från modern har förbrukats. Statusfynd hos dessa pojkar är hypoplasi av den lymfatiska vävnaden, bl.a. saknas tonsiller och svalgtonsill. Laboratoriefynd är mycket låga halter av IgG, IgA och IgM. Vid bestämning av undergrupper av lymfocyter är halten CD19-positiva B-celler under en procent. XLA kan säkerställas genom att Btk-aktiviteten och Btk-messenger-RNA (3) undersöks.

Av de primära antikroppsbristerna är sjukdomen *CVI (common variable immunodeficiency)* vanligast. Den genetiska bakgrunden är ännu inte klarlagd. Med all sannolikhet är det fråga om en polygen sjukdom, eftersom flera mutationer har beskrivits hos CVI-patienter (bl.a. ICOS, CD19, CD81, CXCR4, BAFF-R). Trots att CVI är en primär immunbrist kan sjukdomen bryta ut vid vilken ålder som helst. Många patienter får symtom först som vuxna, men en del redan som barn. Patienterna lider av upprepade bakteriella infektioner i luftvägarna. Dessa gör att många patienter utvecklar bestående förändringar i lungorna, exempelvis bronkiektasier. Sjukdomen kan också manifesteras med autoimmuna symtom, som ledsymtom eller ITP. En del har tarmsymtom, bl.a. diarré. Symtomen påminner ofta om celiaki och biopsier visar lägre tarmludd än vanligt, men plasmaceller saknas. Glutenfri kost är vanligen inte till någon nytta. Patienterna har också ökad risk för att få maligna sjukdomar, som non-Hodgkin lymfom eller adenokarcinom i magsäcken. Till de diagnostiska kriterierna hör IgG i serum som ligger under referensvärdena, dessutom lågt IgM och IgA. Förutom låga immunglobuliner måste man påvisa att kroppen inte kan producera antikroppar, vilket görs genom undersökning av vaccinationssvaret (svaret på proteinvacciner, t.ex. DT, och polysackaridvaccin: okonjugerat pneumokockvaccin som undersöks med avseende på serotypspecifikt svar). Möjligheten av sekundär antikroppsbrist måste också uteslutas (t.ex.

immunsuppressiv läkemedelsbehandling, protein losing enteropathy). Diagnosen CVI kan inte ställas på barn under fyra år, eftersom de kan ha *övergående antikroppsbrist* (transient hypogammaglobulinemia of infancy), som beror på försenad utveckling av försvarsmekanismerna (4–7).

Kombinerad T- och B-cellsbrist

SCID (severe combined immunodeficiency) är en pediatrik immunologisk nödsituation. Det är ett mycket sällsynt immunbristtillstånd (1:100 000). Tio olika genfel har beskrivits ligga bakom tillståndet. Förutom T-cellsbrist har patienten också B- eller NK-cellsbrist (T-B+SCID, T-B-SCID, T-B +NK -SCID, T- B+ NK+ SCID). Den vanligaste formen är X-kromosombunden SCID (T -B+ NK-). Patienterna får symtom redan i spädbarnsåldern. Infektionerna orsakas av atypiska patogener, exempelvis *Pneumocystis jirovecii*-pneumoni. Patienterna kan också ha allvarliga episoder av sepsis orsakade av gramnegativa bakterier, allvarliga cytomegalovirusinfektioner m.m. Barnen har dålig viktillväxt och de har ofta diarré. Också kroniskt makulopapulärt hudutslag kan förekomma. Det beror på en immunologisk reaktion orsakad av T-celler från modern som kommit in i barnets kropp. Tymus är vanligen liten och tonsillerna saknas. I blodstatus ses i typiska fall lymfopeni (absoluta antalet lymfocyter mindre än $2 \times 10^9/l$). Obehandlad SCID är letal och utan stamcellstransplantation avlider barnen vanligen innan de hunnit fylla två år. Ju tidigare stamcellstransplantation görs desto bättre är prognosen (95 procent av patienterna tillfrisknar efter transplantation om den görs när de under 3,5 år, 65 procent om den görs senare). X-kromosombunden SCID och ADA-SCID har också behandlats med genterapi (8). I Finland ställs för närvarande ungefär en SCID-diagnos om året. Förenta staterna och flera europeiska länder har infört screening av nyfödda. Screeningen går ut på att påvisa TREC (T cell receptor excision circle) i ett torrdroppsprov från hälen. TREC är en DNA-biomarkör som utvisar normal utveckling av T-cellerna. I USA har screeningen visat att incidensen för SCID är större än man tidigare antagit, 1:60 000. Den tidiga diagnosen gör att barnen snabbare får stamcellstransplantation och prognosen har därför förbättrats. I Finland har screeningstestet än så länge inte införts (9).

Defekter i de fagocyterande cellerna

Det kan vara fråga om minskat antal fagocyterande celler, d.v.s. neutropeni. Neutropeni i barndomen kan vara medfödd (Kostmans sjukdom), godartad neutropeni i tidig barndom eller autoimmun neutropeni. Vid misstanke på cyklisk neutropeni måste antalet neutrofiler mätas upprepade gånger (tre gånger i veckan i tre till sex veckor). Om antalet neutrofiler är mindre än $0,5 \times 10^9/l$ ökar risken för allvarliga infektioner.

Neutrofilernas funktion kan vara bristfällig, som vid kronisk granulomatos där deras oxidationsförmåga är nedsatt. Kronisk granulomatos är sällsynt, cirka 1:200 000. Den X-kromosombundna typen är vanligare (70 procent) och den uppvisar allvarligare symtom än den autosomala typen. Kronisk granulomatos predisponerar för allvarliga stafylokock- och svampinfektioner. Ett patognomont drag är leverabscess orsakad av *S. aureus* samt upprepade perianala abscesser. Pneumonit orsakad av *Aspergillus* kan vara letal.

Sjukdomen diagnostiseras genom undersökning av neutrofilernas oxidationsförmåga, t.ex. med dihydrorodamintest (DHR), neutrofilkemoluminiscens eller NBT-test. Diagnosen kan säkerställas med ett gentest. Patienterna använder livslång antibiotikaprofylax (sulfatrimetoprim och itrakonazol). Vid den X-kromosombundna sjukdomstypen rekommenderas stamcellstransplantation (10).

DiGeorges syndrom

Till DiGeorges syndrom hör T-cellsbrist, strukturella störningar i hjärtat och de stora kärlen, hypoplasi eller avsaknad av tymus, funktionsnedsättning av bisköldkörtlarna samt typiska ansiktsdrag (bl.a. hypertelorism, rund form på ytteröronen, liten haka, smal mun, hög gom). Många patienter, dock inte alla, har heterozygot deletion av 22q11.2. Detta kan diagnostiseras med den s.k. FISH-metoden.

Patienter med betydande T-cellsbrist har likadana allvarliga opportunistiska infektioner som SCID-patienterna, och det behövs transplantation av stamceller eller tymus. Hos största delen av patienterna är immunbristen dock måttlig och går över med åldern. Om antalet T-celler är mycket lågt bör levande attenuerade virusvacciner (rotavirus, MPR) undvikas under det första

levnadsåret. Patienterna har ofta fördröjd talutveckling och med åldern kan beteendestörningar uppkomma (11).

Brosk-hårhypoplasi

Hör till det finländska sjukdomsarvet. Det är en autosomalt recessiv sjukdom med korta extremiteter och hårhypoplasi som typiska symtom. Incidensen i Finland är 1:23 000. Orsaken är en mutation i genen RMRP. En del patienter har varierande brist av T- och B-celler, största delen utvecklar anemi i tidig barndom och en del har Hirschsprungs sjukdom. Om T-cellsbristen är betydande eller om patienten är beroende av erytrocyttransfusioner kan man överväga stamcellstransplantation (12).

Wiskott-Aldrichs syndrom (WAS)

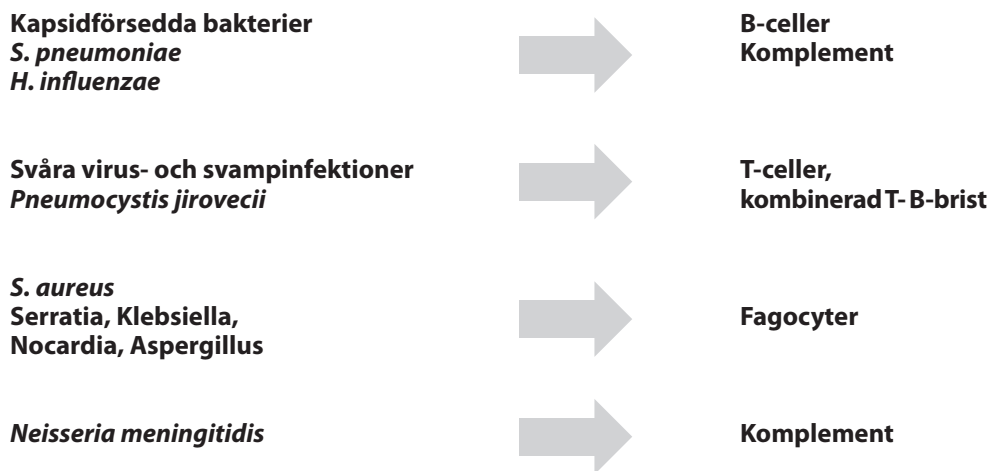
Ett sällsynt X-kromosombundet recessivt ärftligt syndrom omfattande trombocytopeni med små trombocyter, eksem, upprepade infektioner, autoimmuna manifestationer och ökad risk för B-cellslymfom. Den första yttringen är petekier och blåmärken, oftast redan hos nyfödda. WAS bör misstänkas hos alla gossebarn som har trombocytopeni och eksem. Diagnosen säkerställs med gentestet för WASP. Stamcellstransplantation är en kurativ behandling.

Det finns också en lindrigare form av WAS, X-kromosombunden trombocytopeni, med betydligt bättre prognos (13).

Hyper-IgE-syndrom

Den vanligaste typen av hyper-IgE nedärvs autosomalt dominant och orsakas av en mutation i genen STAT3. Patienterna har ökad risk för besvärliga hudinfektioner, så som abscesser, orsakade av *S. aureus*, och pneumonier. Ett typiskt drag är att mjölkändarna inte lossnar. Till sjukdomen hör också skelettförändringar, bl.a. skolios. Skelettförändringarna kommer fram först vid senare ålder, under tillväxtpurten. De typiska grova ansiktsdragen kommer inte fram i tidig barndom. Nivån av IgE i blodet är vanligen över 2000 (14).

Det autosomalt recessiva *hyper-IgE-syndromet som orsakas av en mutation i DOCK8* identifierades först 2009. Patienterna har besvärligt eksem, svåra allergier och astma. Risken för svåra virusinfektioner är ökad. Patienterna har rikligt med mollus-



Figur 1. Typen av infektion kan ge en fingervisning om i vilken gren av immunförsvaret störningen finns.

ker. De insjuknar i lymfom vid ung ålder, i medeltal vid 12,5 år. Stamcellstransplantation är en kurativ behandling (15).

Komplementbrister

Komplementsystemet består av den klassiska vägen, den alternativa vägen och lektinvägen samt den gemensamma slutvägen. Defekter i den klassiska vägen predisponerar i högre grad för immunkomplexsjukdomar än för infektioner. Defekter i den alternativa vägen (bl.a. brist på properdin) är mycket sällsynta och predisponerar för meningokockinfektioner. Defekter i lektinvägen är å andra sidan vanliga. Cirka tio procent av befolkningen har brist på mannosbindande lektin (MBL), som har visats öka infektionsbenägenheten i någon mån, speciellt hos barn. Defekter i komplementsystemets slutväg predisponerar för upprepade neisseriainfektioner. Meningokock- och pneumokockvaccination är till nytta för patienter med komplementbrist (16).

Diagnostik

Vid misstanke på eventuell immunbrist kan screeningundersökningar göras redan inom primärvården. Till screeningundersökningarna hör:

- grundlig anamnes med avseende på genomgångna infektioner
- släktanamnes
- blodstatus med differentialräkning av leukocyterna (neutrofiler, lymfocyter)
- IgG, IgA, IgM (observera åldersspecifika referensvärden!)

Om misstanken på primärt immunbristtillstånd efter detta stärks, ska patienten remitteras till en specialistpoliklinik vid ett universitetssjukhus för närmare utredning. En noggrann diagnostisk utredning är viktig innan man fattar beslut om behandlingen och innan en livslång behandling med immunglobulinsubstitution inleds. Gentester får allt större betydelse inom diagnostiken (17) (Figur 1).

Behandling

Vid brist på antikroppar (hypogammaglobulinemi) består behandlingen fortfarande av regelbunden substitution med immunglobulin med målet att uppnå en IgG-nivå som ligger inom referensområdet. På så sätt kan upprepade bakteriella luftvägsinfektioner förhindras, likaså uppkomsten av bestående lungförändringar. Substitutionsbehandlingen minskar inte risken för maligna sjukdomar. Regelbunden uppföljning är viktig för att eventuella komplikationer ska upptäckas i tid (18).

Stamcellstransplantation är en kurativ behandling vid svåra kombinerade T- och B-cellsbrister. Transplantationsresultaten har förbättrats de senaste åren i och med större erfarenhet. Den förberedande behandlingen avviker från den vid hematologiska maligniteter. Före transplantationen ges immunglobulinbehandling och antibiotikapofylax som stödbehandling.

Det är viktigt att känna igen de primära immunbristtillstånden för att behandlingen inte fördröjs. Med i tid insatt behandling kan

man bota de letala, allvarliga kombinerade immunbristtillstånden. I tid insatt behandling med immunglobulinsubstitution hos patienter med antikropsbrist förhindrar bestående organskador och förbättrar på så sätt patientens livskvalitet.

Leena Kainulainen
leena.kainulainen@tyks.fi

*Bindningar:
Föreläsningsarvoden och kongressresor:
Octapharma, CSL Behring och Infucare*

Referenser

1. Al-Herz W, Bousfiha A, Casanova L ym. Primary immunodeficiency diseases: an update on the classification from the International Union of immunological societies expert committee for primary immunodeficiency diseases. *Front Immunol* 2011;2:1–26.
2. Subbarayan A, Colarusso G, Hughes S ym. Clinical features that identify children with primary immunodeficiency diseases. *Pediatrics* 2011;127:810–816.
3. Ochs H, Smith CI. XLA: a clinical and molecular analysis. *medicine* 1996;75:287–299.
4. Kainulainen L, Nikoskelainen J, Ruuskanen O. Diagnostic findings in 95 Finnish patients with primary hypogammaglobulinemia. *J Clin Immunol* 2001;21:145–149.
5. Kainulainen I, Varpula M, Liippo K ym. Pulmonary abnormalities in patients with primary hypogammaglobulinemia. *J Allergy Clin Immunol* 1999;104:1031–36.
6. Cunningham-Rundles C, Bodian C. Common variable immunodeficiency: clinical and immunological features of 248 patients. *Clin Immunol* 1999;92:34–48.
7. Urschel S, Kayiki L, Wintergerst U ym. CVI disorders in children: delayed diagnosis despite typical clinical presentation. *J Pediatr* 2009;154:888–894.
8. Rivers L, Gaspar HB. Severe combined developments and guidance on clinical management. *Arch Dis Child* 2015 doi:10.1136.
9. van der Spek, Groenwold R, van der Burg ym. TREC based newborn screening for severe combined immunodeficiency: a systematic review. *J Clin Immunol* 2015;35:416–430.
10. Winkelstein J, Marino M, Johnston R ym. Chronic granulomatous disease. Report on a national registry of 368 patients. *Medicine* 2000;79:155–169.
11. McDonald-McGinn D, Sullivan K. Chromosome 22q11.2 deletion syndrome. *Medicine* 2011;90:1–18.
12. Mäkitie O, Kaitila I. Cartilage-hair-hypoplasia -clinical manifestations in 108 Finnish patients. *Eur J Pediatr* 1993;152:211–217.
13. Ochs H, Filipovich A, Veyes P ym. Wiskott-aldrich syndrome: diagnosis, clinical and laboratory manifestations. *Biol blood marrow transplant*. 2009;15:84–90.
14. Holland S. Hyper-IgE syndrome. *Hematol Oncol Clin North Am* 2013;27:89–99.
15. Aydin S, Kilic S, Aytakin C ym. DOCK8:clinical and immunological phenotype and treatment options – a review of 136 patients. *J Clin Immunol* 2015;35:189–198.
16. Stiehm E, Ochs H, Winkelstein J toim. *Immunologic disorders in Infants and children* 2004.Elsevier Saunders.
17. Kainulainen L, Ruuskanen O. Hypogammaglobulinemia diagnostiikka ja hoito. *Duodecim* 2002;118:1873.
18. Orange JS, Grossman W, Navickis R ym. Impact of trough IgG on pneumonia incidence in primary immunodeficiency: A meta-analysis of clinical studies. *Clin Immunol* 2010;137:21–30.

Summary

Primary immunodeficiencies in children

Primary immunodeficiencies (PIP) are rare disorders. Failure to thrive, recurrent bacterial infections by unusual pathogens, and autoimmune manifestations are clinical signs of immunodeficiency. Primary immunodeficiencies must be recognized as early as possible to avoid possible complications. Severe combined immunodeficiency (SCID) is an immunologic emergency which should be recognized within the first months of life in order that Human Stem Cell Transplantation (HSCT) will occur as early as possible. Neonatal screening of SCID is not yet available in Finland, but lymphopenia in a neonate should arouse suspicion. Antibody deficiencies are the most common PIDs for which the treatment is lifelong immunoglobulin replacement therapy.

Återkommande allvarliga luftvägsinfektioner – när ska jag misstänka immunbrist hos vuxna?

TIMI MARTELIUS OCH MIKKO SEPPÄNEN

Bakom ofta återkommande övre luftvägsinfektioner finns oftast andra orsaker än immunbrist. Lungsjukdomar, såsom astma och kronisk obstruktiv lungsjukdom (KOL), systemsjukdomar, sekundära immunbristsjukdomar som HIV, hematologiska maligniteter och läkemedelsbehandlingar som tär på immunförsvaret och ökar risken för infektioner i nedre luftvägarna. Det är viktigt att utreda en möjlig primär immunbrist hos en patient som ideligen insjuknar i pneumonier eller andra allvarliga infektionssjukdomar. Tecken på en primär det vill säga genetisk immunbrist är till exempel återkommande pneumonier, pneumonier orsakade av en ovanlig mikroob, andra allvarliga infektioner, samtliga eller tidigare hematologiska eller organspecifika inflammatoriska sjukdomar, inflammatoriska tarmsjukdomar, generaliserade bronkiektasier eller immunbrist hos en nära släkting. De vanligaste immunbristerna hos den vuxna befolkningen är antikroppsbrister och de verkar vara vanligare i Finland än i andra länder. Genom tidig diagnos och rätt behandling vid immunbrist förbättras patientens överlevnadsprognos med flera decennier.

Diagnostiken av sällsynta genetiska immunbristsjukdomar har blivit effektivare. Också i Finland hittar vi nya monogena immunsjukdomar i allt snabbare takt. Klinikerns viktigaste arbetsredskap är noggrann anamnes, där tyngdpunkten ligger på dels de infektions- och inflammationssjukdomar som patienten haft under sitt liv, dels släktanamnesen. Till standardundersökningarna hör fullständig blodbild, IgG, IgA, IgM, IgE och kombinationstest för HIV. Den fortsatta utredningen sker inom den specialiserade sjukvården, och för vuxna hos infektionsläkaren.

Att upptäcka infektionskänslighet och brister i immunförsvaret kan rädda liv. Den stigande medelåldern hos befolkningen, kroniska sjukdomar såsom diabetes och hematologiska sjukdomar hos äldre samt medicinska interventioner som tär på immunförsvaret leder till sekundär infektionskänslighet. Behandling av lymfom, reumatologiska sjukdomar eller hematologiska sjukdomar ökar infektionskänsligheten, vilket utgör en betydande hälsorisk. Genom att identifiera och behandla infektionskänsligheten kan man i betydande utsträckning förbättra patientens prognos och hälsotillstånd. Globalt sett är HIV den vanligaste sjukdomen som förstör immunförsvaret. Tidig diagnos och

behandling av HIV bryter smittokedjan från patient till patient.

Diagnostiken, behandlingen och identifieringen av nya sjukdomsformer av primär, det vill säga genetisk, immunbrist utvecklas snabbt (1–5). Identifiering, noggrann diagnostik och rätt behandling ökar patienternas livslängdsprognos rentav med flera decennier samtidigt som deras livskvalitet förbättras och behovet av dyr sjukhusvård minskar (5–7). Tidigare anamnes och släktanamnes är de viktigaste faktorerna vid bedömning av behovet

SKRIBENTERNA

Timi Martelius, MD är specialläkare i inre medicin och infektionssjukdomar vid sektionen för infektionssjukdomar vid HUCS Inflammationscentrum.

Mikko Seppänen är docent i inre medicin och specialist i infektionssjukdomar. Han verkar som avdelningsöverläkare vid Centrum för sällsynta sjukdomar (HAKE) på Barn- och ungdomssjukhuset och vid sektionen för infektionssjukdomar vid HUCS Inflammationscentrum.

Tabell I. Varningstecken vid primär immunbrist.

• Det finns en känd immunbrist i släkten.
• Patienten har behandlats tre eller flera gånger för pneumoni på sjukhus eller pneumonin är radiologiskt verifierad.
• Patienten har haft luftvägsinfektioner som krävt fyra antibiotikabehandlingar om året.
• Patienten har haft två allvarliga bakterieinfektioner (till exempel meningit, sepsis, osteomyelit).
• Infektionen orsakas av en mikrob som vanligtvis orsakar infektioner enbart hos immunsupprimerade.
• Patienten har upprepade dålig respons på sedvanlig antibiotikabehandling.
• Patienten har ovan beskriven infektionskänslighet och kronisk diarré och/eller en ansamling av autoimmuna sjukdomar.

för fortsatt utredningar av en patients infektionskänslighet och immunförsvaret (Tabell I). Om någon i släkten har påvisat immunbrist, ökar risken för patienten tiofaldigt. En patient med återkommande svåra och djupa infektioner måste utredas. När anamnesen är noggrant beskriven i remissen, kan man utifrån den dra långtgående slutsatser om den immunologiska skadans natur och djup och mer exakt bestämma de fortsatta undersökningarna.

Till exempel vid återkommande övre luftvägsinfektioner och ytliga bakterieinfektioner i huden eller urinvägarna hittar man mycket sällan primär immunbrist. Djupgående immunologiska utredningar ska i regel undvikas om patienten inte har något som tyder på en ovanlig infektionsbenägenhet i anamnesen (8).

Vilka luftvägsinfektioner tyder på immunbrist?

Återkommande infektioner i övre luftvägarna

Incidensen av infektionssjukdomar minskar med åldern. Spädbarn och barn i lekåldern kan ha 10–12 övre luftvägsinfektioner per år, medan en vuxen i snitt har 2–4 förkylningar årligen (9). Då infektionsutbudet är stort kan småbarnsföräldrar insjukna i 5–8 virusinfektioner om året utan att ha försämrat immunförsvaret. Patogenesen vid kronisk rinosinuit är oftast allergisk-inflammatorisk. Allergisk snuva och näspolypos ökar betydligt incidensen av bakteriell sinuit (10, 11). Om en patient haft flera okomplicerade övre luftvägsinfektioner utan en enda lunginflammation eller någon annan allvarlig allmäninfektion, tyder det på ett fungerande immunförsvaret. I sådana fall behövs sällan immunologiska

utredningar. I jämförelse med den övriga befolkningen är allergiker, astmatiker, rökare och deprimerande personer oftare sjuka, och de har eventuellt också allvarligare luftvägsinfektioner (10). Bakom återkommande infektioner i övre luftvägarna ligger alltså sällan en genetisk sjukdom om patienten inte också haft lunginflammation eller andra invasiva infektioner (11, 12).

En majoritet av de patienter som diagnostiseras med immunbrist i vuxenålder har trots allt just ”vanliga” bakteriella luftvägsinfektioner. En enskild allvarlig sjukhusepisod för en patient med immunbrist skiljer sig oftast från det normala bara vad beträffar infektionsanamnesen. Om en patient berättar att hen har haft återkommande allvarliga bakterieinfektioner, bör anamnesens tillförlitlighet bedömas noga och diagnos ställas på ett så tidigt stadium som möjligt (8). Enbart utifrån anamnesen är det svårt att bedöma om patienten haft en pneumoni eller en bronkit. Om man i öppenvården misstänker pneumoni hos en patient som har återkommande bakteriella infektioner, bör misstanken verifieras med lungröntgen. Numera är klinikerna bra på att misstänka immunbrist i extrema fall då återkommande pneumonier lett till sjukhusvistelse eller i samband med mycket avvikande opportunistiska infektioner.

Återkommande pneumonier

En pneumoni är en allvarlig och ofta livsfarlig infektion <http://www.kaypahoito.fi/web/kh/suosituksset/suositus?id=hoi50100>. Hög ålder, rökning, stor alkoholkonsumtion och därtill hörande kroniska sjukdomar såsom astma, KOL, hjärt-, lever- och njursjukdomar ökar risken för pneumonier (13). Vid återkommande pneumokockinfektioner (pneumoni,

meningit, sepsis) bör man alltid utesluta HIV, antikropps- och komplementbrist. I en isländsk studie av återkommande pneumokockinfektioner i en HIV-negativ nationell patientkohort upptäcktes primär eller till en hematologisk sjukdom sekundär antikroppsbrist hos 50 procent av barnen och 54 procent av de vuxna. I övriga fall konstaterades bl.a. aspleni, alkoholism, KOL, malnutrition, deletionssyndrom, anatomiska orsaker och maligniteter (14).

Anomalier i luftvägarna och återkommande pneumonier

Gastroesofagal reflux (GER) ökar risken för pneumonier (15). Hur behandling av GER påverkar risken för återkommande pneumonier är tyvärr osäkert (16). Om en pneumoni återkommer i samma lob ska man misstänka lungsekvestering, lokala bronkiektasier eller tumörer som täpper till bronchus. En tidigare pneumoni kan ha skadat lungan och orsaka bronkiektasier och ansamling av slem i luftvägarna, vilket i sin tur höjer risken för en ny pneumoni. Orsaken till bronkiektasier i mer än en lob kan vara lokal (t.ex. dyskinesi i cilierna eller cystisk fibros) eller systemisk, det vill säga primär immunbrist eller störning i regleringen av immunsystemet (t.ex. allergisk bronkopulmonell aspergillos) (17). Av vuxna bronkiektasipatienter som haft lunginfektion har 6–11 procent också primär immunbrist. De flesta har en vanlig variabel immunbrist (CVI) eller någon annan hypogammaglobulinemi (18). Eftersom prognosen förbättras avsevärt av noggrann diagnos och behandling av immunbristen, anser författarna till denna artikel att IgG, IgA, IgM och IgE ska mätas hos alla vuxna med generaliserad bronkiektasi. Vid behov ska de remitteras vidare till en läkare med specialkompetens inom immunbristsjukdomar.

Inflammatoriska sjukdomar som predisponerar för pneumonier

Ohälsosamma levnadsvanor och inflammatoriska sjukdomar i luftvägarna kan öka lungsjukdomsprevalensen. Rökning, KOL, astma, atopi och näspolypos ökar mottagligheten för infektioner. Till exempel astma ökar risken för pneumokockorsakade pneumonier med en riskkvot på 2,2–3,1 och står för 11–17 procent av invasiva pneumokocksjukdomar i befolkningen (12). Vid atopi utan astma ser man samma fenomen med dubbelt så stor

riskkvot. Vid antikroppsdefekter och andra primära immunbrister ser man också astma eller lungsjukdomar som i hög grad påminner om astma. Till reumatiska sjukdomar som afficerar luftvägarna, exempelvis Sjögrens syndrom, hör torr trakea och benägenhet för bronkiektasier, som i sin tur höjer risken för pneumonier (19).

Exempel på sekundära immunbrister som predisponerar för pneumonier

Sekundär immunbrist, det vill säga ökad infektionsbenägenhet som beror på andra sjukdomar eller medicinsk vård av sådana, är betydligt vanligare än primär.

HIV-infektion

Globalt sett är HIV den vanligaste immunbristsjukdomen. Förargligt ofta upptäcks sjukdomen först då den progredierat till aids och patienten har så kallade opportunistiska infektioner. HIV-patienter har större risk för pneumokockinfektioner än normalbefolkningen och därför anser vi att HIV bör undersökas hos alla pneumonipatienter (20). Pneumocystis jirovecii-pneumonier är en typisk opportunistisk infektion, som alltid kräver en utredning av HIV eller någon annan immunbrist. Det är viktigt att beakta möjligheten att en HIV-patient har tuberkulos, framför allt om patienten kommer från ett utvecklingsland, till exempel på en flyktingförläggning.

Maligna sjukdomar och behandlingen av dem

Ökad infektionskänslighet är förknippad med många hematologiska och lymfatiska maligniteter. Till exempel multipelt myelom eller kronisk lymfatisk leukemi (KLL) och långsiktig behandling av dem leder till att lymfocyternas funktion störs och till hypogammaglobulinemi,

De flesta som insjuknar i återkommande övre luftvägsinfektioner lider inte av immunbrist.

Patienter med primär immunbrist har vanligen också allvarliga infektioner och ofta andra inflammatoriska sjukdomar.

Immunglobulinsubstitution eller hematologiska transplantationer kan förbättra patientens prognos och livskvalitet betydligt.

Tabell II. Klinisk statusundersökning vid misstänkt immunbrist.

Släktanamnes:
• Har någon nära anhörig diagnostiserats med immunbrist?
• Har någon i släkten varit infektionskänslig?
• Har någon i släkten avlidit i en infektion i tidig ålder?
• Har någon i släkten gift sig med sin kusin?
Barndom och ungdom:
• Tillväxt och utveckling
• Infektionsproblem
• Sjukhusvistelser på grund av infektioner?
• Ingrepp i öron, näsa, hals eller lunga
• Daghem
• Militärtjänst
Allergier
Rökning
Andra sjukdomar
• Astma
• Näspolypos
• Autoimmuna sjukdomar (till exempel ITP)
• Tarmsjukdomar/diarré
Infektioner
• Antal
• Pneumonier
• Radiologiskt verifierade?
• Mikrobiologi?
• Sinuiter
• Radiologiskt verifierade?
• Ingrepp
• Herpes, vårtor/kondylom
• Svampinfektion
• Infektioner som behandlats på sjukhus
• Antibiotikabehandling
Vaccinering

vilket i sin tur ökar risken för pneumonier. I slutskedet av KLL kan en betydande rubbning av den cellmedierade immuniteten uppkomma och känsligheten för opportunistiska infektioner öka i samma utsträckning som vid HIV-infektion. Behandling av ett recidiverat lymfom leder ofta till permanenta störningar i lymfocyternas mognad och till infektionskänslighet. Patienter med återkommande invasiva vanliga luftvägsinfektioner, som behandlats för lymfom, har multipelt myelom eller kronisk lymfatisk leukemi ska utredas för antikroppshalter och vaccinsvar (21). Nya hematologiska och onkologiska behandlingar har förbättrat prognosen för många sjukdomar, men de har inte kunnat eliminera den anknyttande infektionskänsligheten. I och med utvecklingen inom hematologi och onkologi finns det en växande population patienter, vars immunförsvaret kan vara skadat eller vars infektionskänslighet kan vara en betydande hälsorisk.

Exempel på sjukdomar som modifierar immunförsvaret

För behandlingen av organ- och stamcells transplantationer, solida maligna tumörer, reumatiska sjukdomar och inflammatoriska tarmsjukdomar finns det i dag ett växande utbud av läkemedel som påverkar olika faser av immunförsvaret. Till exempel de läkemedelskombinationer som används vid reumatiska sjukdomar kan orsaka en immunologisk skada, där en långsamt progredierande lymfopeni och hypogammaglobulinemi upptäcks först efter återkommande pneumonier. Det är också möjligt att en reumatisk sjukdom i sig, exempelvis SLE, ökar infektionskänsligheten. Läkemedel som modifierar immunologin kan orsaka långvarig skada på en enskild del av immunförsvaret. Till exempel rituximab kan minska antalet B-lymfocyter långvarigt och på så sätt öka risken för pneumonier (22, 23). Vi ska inte heller glömma bort att de biologiska läkemedel som används vid reumatiska sjukdomar är förknippade med risk för både pneumoni och tuberkulos. (24).

Exempel på primära immunbristsjukdomar

Merparten (> 90 procent) av alla vuxna som diagnostiseras med primär immunbrist har en antikroppsdefekt, där den mest frekventa sjukdomsgruppen är vanlig variabel immunbrist (common variable immunodeficiency, CVI) (25). Enligt definitionen är halterna

av två huvudgrupper (IgA, IgG, IgM) och svaret på åtminstone polysackaridvaccin betydligt nedsatt (26, 27). Den genetiska etiologin bakom CVI är känd bara hos 10–15 procent av patienterna och sjukdomens uppkomstmekanism är i huvudsak okänd. I sjukdomsgruppen CVI ingår flera olika tillstånd av mycket varierande svårighetsgrad. Trots att det är fråga om en genetisk sjukdom varierar tidpunkten för debuten mycket, och de flesta insjuknar först som vuxna. Inom HUCS-sjukvårdsområde och i Finland pågår en utredning om sjukdomens prevalens. Den har visat att prevalensen är 3–5 gånger så stor som i någon annan internationell bedömning eller något annat immunbristregister i världen (M. Seppänen, muntlig information). Patienterna har vanligtvis bakterieinfektioner i luftvägarna (pneumonier, bronkopneumonia, akuta purulenta sinuiter och otiter) där upphovsmikroben i de flesta fall är av arten pneumokock, hemofilus eller moraxella. En del av patienterna har kronisk diarré och hematologiska eller fokala autoimmuna sjukdomar, som idiopatisk trombocytopeni, sköldkörtelsjukdomar eller gallgångsinflammation (26, 28). Det specifika serologiska svaret på vaccin och infektioner är tydligt försvagat eller saknas hos CVI-patienter. Tidig upptäckt, modern diagnostik och intensiv behandling med immunglobulin påverkar i hög grad patientens levnadsprognos och förlänger den med över 30 år jämfört med en patient som inte får behandling (28).

Sällsynta monogena sjukdomar

Till dags dato finns cirka 300 monogena immunbrister beskrivna. De flesta av dem är mycket sällsynta. De senaste åren har moderna gendiagnostiska metoder möjliggjort exakt diagnostik av dessa sjukdomar. Ibland kan också en vuxen patient diagnostiseras med en sällsynt monogen immunbrist (29). I dessa fall är diagnosen antingen kraftigt fördröjd eller sjukdomens naturliga förlopp långsamt (till exempel monogena antikroppsdefekter, GATA 2-genmutation). I vissa fall orsakar mutationen endast en partiell funktionell störning (så kallade hypomorfa mutationer). Enligt statistik från HUCS är autosomt dominant nedärvd GATA 2-brist den vanligaste monogena immunbristen hos vuxna. Till GATA 2 hör en ökad infektionskänslighet för pneumonier, atypiska mykobakterier, HPV-, HSV-, EBV- och CMV-infektioner, B- och NK-cytopeni och monocytopeni i blodet samt en hereditär benägenhet för myelodys-

plasi, atypisk anemi och maligniteter i den myeloiska cellinjen (AML, KMML). Ibland har patienten också alveolär proteinos och lymfödem (30, 31). När patienten exponeras för infektioner kan det påverka tidpunkten för när immunbristen manifesterar sig kliniskt. Ett exempel är TLR3-mutationen, där HSV-1 manifesterar sig primärt som encefalit, som ibland kan recidivera (32). Till och med för en specialist inom området kan det vara svårt att komma i håg alla sällsynta sjukdomar och det viktigaste är att vara medveten om möjligheten av primär immunbrist om patienten har ovanliga infektioner.

I praktiken: bra anamnes är en viktig undersökning!

Bedömningen av patientens infektionskänslighet grundar sig på anamnesen (Tabell I). Särskilt viktigt är det att se till patientens hela sjukdomshistoria. Om patienten har återkommande allvarliga infektioner eller något som tyder på komplikationer efteråt bör hen hänvisas till ytterligare undersökningar. Symtomens begynnelse datum kan också ge information om störningens natur: var patienten infektionskänslig redan i den tidiga barndomen, i skollåldern eller under armétiden? Om patienten är diagnostiserad med idiopatisk trombocytopeni, autoimmun trombocytopen purpura, någon annan immunologisk cytopeni eller cytopeni av okänd natur och personen först som vuxen insjuknat i återkommande allvarliga infektioner ska hen remitteras för fortsatta utredningar. Det är viktigt att också klarlägga om det i patientens släkt har diagnostiserats någon immunbristsjukdom. Det är också bra att utreda om patientens föräldrar kan tänkas vara släkt med varandra.

Faktorer som predisponerar för luftvägsinfektioner såsom astma, allergier och rökning ska kartläggas. Hur många infektioner och vilken typ av infektioner? Har pneumonin diagnostiserats radiologiskt och har patienten vårdats på sjukhus? Har tillfrisknandet tagit ovanligt lång tid eller har det varit fråga om en ovanlig mikroorganism? Stor konsumtion av antibiotika kan tyda på immunbrist, men det kan också vara ett tecken på att den behandlande läkaren skriver ut antibiotika på lösa grunder.

Möjliga kliniska fynd

I den kliniska undersökningen kontrollerar man munnen och svalget, vid behov också öronen, auskulterar lungorna och palperar

magen och lymfkörtlarna. Huden ska inspekteras. Nedan följer en lista på statusfynd som du ska söka efter:

- Rassel i lungorna eller ett unilateralt auskultationsfynd
- Förstorade lymfkörtlar
- Storleken på lever och mjälte, tumörer?
- Purulent nässekret, vätska i mellanörat
- Torsk, leukoplaki, tonsiller
- I vilket skick tänderna och tandköttet är
- Utslag, abscesser, herpes, vårtor, mollusker.

Patienter med antikroppsbrist har inte nödvändigtvis utpräglat avvikande statusfynd, utom vid lymfatisk hyperproliferation då förstorad mjälte eller förstorade lymfkörtlar kan påträffas. Vid kombinerade immunbrister kan man stöta på ovanliga infektionsfynd. Vid vissa sällsynta immunbristsyndrom kan patientens habitus ha patognomoniska drag i ansikte, hår eller tänder. Dessa är uppräknade till exempel i HNS anvisningar för diagnosering av immunbristsjukdomar. (http://www.hus.fi/ammattilaiselle/hoito-ohjeet/infektio-ohjeet/Documents/Perinnollisen_vasta-ainepuutosepailyn_tutkiminen_2012_MS_TM_1_.pdf)

Laboratoriediagnostik i primärvården

Primära laboratorieundersökningar är: fullständig blodbild, kombinationstest för HIV (HIVAgAb) och immunglobulinernas huvudklasser IgG, IgA, IgM och IgE. Lagg märke till att immunglobulinnivåerna exempelvis under och direkt efter en allvarlig pneumokockpneumoni kan vara låga på grund av att de har förbrukats. Låg IgG-nivå under akutfasen ska därför kontrolleras en månad senare. Om det finns en klar sekundär orsak till lågt IgG, till exempel medicinering, är det bäst att kontrollera läget på nytt efter att orsaken korrigerats.

När remittera till den specialiserade sjukvården?

En tydligt avvikande infektionsanamnes ska utredas. Om man starkt misstänker klinisk immunbrist, till exempel då patienten haft opportunistiska infektioner eller återkommande livshotande invasiva infektioner, är en remiss till den specialiserade sjukvården befogad också när laboratorie- och statusundersökningen ger normala fynd. I Finland görs undersökningarna på barn- och infektionssjukhusen.

Också behovet och uppföljningen av immunglobulinsubstitution för patienter med antikroppsbrist bedöms inom den specialiserade sjukvården. En majoritet av patienter med primär antikroppsbrist behandlas numera med subkutana immunglobulininjektioner som patienten själv tar hemma en gång i veckan. Om patienten får en banal bakterieinfektion kan de diagnostiseras inom primärvården och behandlas med sedvanliga antibiotika (tröskeln för att ta odlingsprover och göra radiologiska undersökningar bör dock vara låg). En del av patienterna behöver enligt vår erfarenhet en längre antibiotikakur än normalt.

Timi Martelius
timi.martelius@hus.fi

Mikko Seppänen
mikko.seppanen@hus.fi

Bindningar:

Timi Martelius:

Kongressresor: Baxter, Octapharma, Nordisk Infucare och CSL Behring

Mikko Seppänen:

Kongressresor: Baxter, Octapharma och CSL Behring

Konsultuppdrag: Octapharma och Sanquin

Referenser

1. Joshi AY, Iyer VN, Hagan JB, St Sauver JL, Boyce TG. Incidence and temporal trends of primary immunodeficiency: a population-based cohort study. *Mayo Clin Proc.* 2009;84:16–22.
2. Ludviksson BR, Sigurdardottir ST, Johannsson JH, Haraldsson A, Hardarson TO. Epidemiology of Primary Immunodeficiency in Iceland. *J Clin Immunol.* 2014 Oct 15. [Epub ahead of print]
3. Flanagan SE, Haapaniemi E, Russell MA, Caswell R, Lango Allen H, De Franco E, McDonald TJ, Rajala H, Ramelius A, Barton J, Heiskanen K, Heiskanen-Kosma T, Kajosaari M, Murphy NP, Milenkovic T, Seppänen M, Lernmark Å, Mustjoki S, Otonkoski T, Kere J, Morgan NG, Ellard S, Hattersley AT. Activating germline mutations in STAT3 cause early-onset multi-organ autoimmune disease. *Nat Genet.* 2014 Aug;46:812–814.
4. Dobbs K, Domínguez Conde C, Zhang SY, Parolini S, Audry M, Chou J, Haapaniemi E, Keles S, Bilic I, Okada S, Massaad MJ, Rounioja S, Alwahadneh AM, Serwas NK, Capuder K, Çiftçi E, Felgentreff K, Ohsumi TK, Pedergnana V, Boisson B, Haskoğlu Ş, Ensari A, Schuster M, Moretta A, Itan Y, Patrizi O, Rozenberg F, Lebon P, Saarela J, Knip M, Petrovski S, Goldstein DB, Parrott RE, Savas B, Schambach A, Tabetini G, Bock C, Chatila TA, Comeau AM, Geha RS, Abel L, Buckley RH, İlkinciogulları A, Al-Herz W, Helminen M, Doğu F, Casanova JL, Boztuğ K, Notarangelo LD. Inherited DOCK2 Deficiency in Patients with Early-Onset Invasive Infections. *N Engl J Med.* 2015 Jun 18;372:2409–22.
5. Dvorak CC, Hassan A, Slatter MA, Hönig M, Lankester AC, Buckley RH, Pulsipher MA, Davis JH, Güngör T, Gabriel M, Blessing JH, Bunin N, Sedlacek P, Connelly JA, Crawford DF, Notarangelo LD, Pai SY, Hassid J, Veys P, Gennery AR, Cowan MJ. Comparison of outcomes of hematopoietic stem cell transplantation without chemotherapy conditioning by using matched sibling and unrelated donors for treatment of severe combined immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol.* 2014 Oct;134:935–943.

6. Chapel HI, Lucas M, Lee M, Bjorkander J, Webster D, Grimbacher B, Fieschi C, Thon V, Abedi MR, Hammarstrom L. Common variable immunodeficiency disorders: division into distinct clinical phenotypes. *Blood*. 2008 Jul 15;112:277–286.
7. Lucas M1, Lee M, Lortan J, Lopez-Granados E, Misbah S, Chapel H. Infection outcomes in patients with common variable immunodeficiency disorders: relationship to immunoglobulin therapy over 22 years. *J Allergy Clin Immunol*. 2010 Jun;125:1354–1360.e4. doi: 10.1016/j.jaci.2010.02.040. Epub 2010 May 14.
8. Hautala T, Seppänen M: Aikuisen infektiotautti. *Duodecim: Lääkärin tietokanta*
9. Monto AS. Studies of the community and family: acute respiratory illness and infection. *Epidemiol Rev*. 1994;16:351–373.
10. Juhn YJ. Risks for infection in patients with asthma (or other atopic conditions): is asthma more than a chronic airway disease? *J Allergy Clin Immunol*. 2014 Aug;134:247–257.
11. Hytönen M, Suvilehto J, Seppänen M, Pirilä T, Numminen J. Aikuisen äkillisen sivuontelotulehduksen diagnostiikka ja hoito. *Suomen Lääkärilehti* 2011;39:2837–41.
12. Suvilehto J, Hytönen M, Seppänen M, Pirilä T, Numminen J. Aikuispotilaan pitkäaikaisen sivuontelotulehduksen hoito nojaa omahoitoon. *Suomen Lääkärilehti* 2011;40: 2933–39.
13. Torres AI, Peetermans WE, Viegi G, Blasi F. Risk factors for community-acquired pneumonia in adults in Europe: a literature review. *Thorax*. 2013 Nov;68:1057–65.
14. Einarsdóttir HM, Erlendsdóttir H, Kristinsson KG, Gottfredsson M. Nationwide study of recurrent invasive pneumococcal infections in a population with a low prevalence of human immunodeficiency virus infection. *Clin Microbiol Infect*. 2005 Sep;11:744–749.
15. Hu X, Lee JS, Pianosi PT, Ryu JH. Aspiration-related pulmonary syndromes. *Chest*. 2015 Mar;147:815–823.
16. Gaude GS. Pulmonary manifestations of gastroesophageal reflux disease. *Ann Thorac Med* 2009;4:115–123.
17. Bilton D. Update on non-cystic fibrosis bronchiectasis. *Curr Opin Pulm Med* 2008;14:595–599.
18. Shoemark A, Ozerovitch L, Wilson R. Aetiology in adult patients with bronchiectasis. *Resp Med* 2007;101:1163–70.
19. Mira-Avendano IC1, Abril A2. Pulmonary manifestations of Sjögren syndrome, systemic lupus erythematosus, and mixed connective tissue disease. *Rheum Dis Clin North Am*. 2015 May;41:263–277.
20. Harboe ZB, Larsen MV, Ladelund S, Kronborg G, Konradsen HB, Gerstoff J, Larsen CS, Pedersen C, Pedersen G, Obel N, Benfield T. Incidence and risk factors for invasive pneumococcal disease in HIV-infected and non-HIV-infected individuals before and after the introduction of combination antiretroviral therapy: persistent high risk among HIV-infected injecting drug users. *Clin Infect Dis*. 2014 Oct 15;59:1168–76. doi: 10.1093/cid/ciu558. Epub 2014 Jul 17.
21. Seppänen M. Immunoglobulin G treatment of secondary immunodeficiencies in the era of novel therapies. *Clin Exp Immunol*. 2014;178 Suppl 1:10–13.
22. Kaplan B1, Kopyltsova Y2, Khokhar A3, Lam F4, Bonagura V5. Rituximab and immune deficiency: case series and review of the literature. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2014 Sep-Oct;2:594–600.
23. Roberts DM1, Jones RB2, Smith RM2, Alberici F3, Kumaratne DS4, Burns S2, Jayne DR2. Immunoglobulin G replacement for the treatment of infective complications of rituximab-associated hypogammaglobulinemia in autoimmune disease: a case series. *J Autoimmun*. 2015;57:24–29.
24. Salonen J. Sairauksien ja lääkehoidon aiheuttama infektiotautti. *Suomen Lääkärilehti* 2014;69:953–960.
25. Grimbacher B; ESID Registry Working Party. The European Society for Immunodeficiencies (ESID) registry 2014. *Clin Exp Immunol*. 2014;178 Suppl 1:18–20. doi: 10.1111/cei.12496.
26. Gathmann B, Mahlaoui N; CEREDIH, Gérard L, Oksenhendler E, Warnatz K, Schulze I, Kindle G, Kuijpers TW; Dutch WID, van Beem RT, Guzman D, Workman S, Soler-Palacín P, De Gracia J, Witte T, Schmidt RE, Litzman J, Hlavackova E, Thon V, Borte M, Borte S, Kumararatne D, Feighery C, Longhurst H, Helbert M, Szaflarska A, Sediva A, Belohradsky BH, Jones A, Baumann U, Meyts I, Kutukculer N, Wågström P, Galal NM, Roesler J, Farmaki E, Zinovieva N, Ciznar P, Papadopoulou-Alataki E, Bienemann K, Velbri S, Panahloo Z, Grimbacher B; European Society for Immunodeficiencies Registry Working Party. Clinical picture and treatment of 2212 patients with common variable immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol*. 2014 Jul;134:116–126. doi: 10.1016/j.jaci.2013.12.1077. Epub 2014 Feb 28.
27. Conley ME, Notarangelo LD, Etzioni A. Diagnostic criteria for primary immunodeficiencies. Representing PAGID (Pan-American Group for Immunodeficiency) and ESID (European Society for Immunodeficiencies). *Clin Immunol*. 1999;9:190–197.
28. Chapel H, Lucas M, Patel S, Lee M, Cunningham-Rundles C, Resnick E, Gerard L, Oksenhendler E. Confirmation and improvement of criteria for clinical phenotyping in common variable immunodeficiency disorders in replicate cohorts. *J Allergy Clin Immunol*. 2012;130:1197–98.
29. Nelson KS, Lewis DB. Adult-onset presentations of genetic immunodeficiencies: genes can throw slow curves. *Curr Opin Infect Dis*. 2010;23:359–364.
30. Spinner MA1, Sanchez LA, Hsu AP, Shaw PA, Zerbe CS, Calvo KR, Arthur DC, Gu W, Gould CM, Brewer CC, Cowen EW, Freeman AF, Olivier KN, Uzel G, Zelazny AM, Daub JR, Spalding CD, Claypool RJ, Giri NK, Alter BP, Mace EM, Orange JS, Cuellar-Rodriguez J, Hickstein DD, Holland SM. GATA2 deficiency: a protean disorder of hematopoiesis, lymphatics, and immunity. *Blood*. 2014;6:123:809–821.
31. Dickinson RE1, Milne P, Jardine L, Zandi S, Swierczek SI, McGovern N, Cookson S, Ferozepurwalla Z, Langridge A, Pagan S, Gennery A, Heiskanen-Kosma T, Hämäläinen S, Seppänen M, Helbert M, Tholouli E, Gambineri E, Reykdal S, Gottfredsson M, Thaventhiran JE, Morris E, Hirschfield G, Richter AG, Jolles S, Bacon CM, Hambleton S, Haniffa M, Bryceson Y, Allen C, Prchal JT, Dick JE, Bigley V, Collin M. The evolution of cellular deficiency in GATA2 mutation. *Blood*. 2014;6:123:863–874.
32. Lim HK1, Seppänen M1, Hautala T1, Ciancanelli, Itan Y1, Lafaille FG1, Dell W1, Lorenzo L1, Byun M1, Pauwels E1, Rönnelid Y1, Cai X1, Boucherit S1, Jouanguy E1, Paetau A1, Lebon P1, Rozenberg F1, Tardieu M1, Abel L1, Yildiran A1, Vergison A1, Roivainen R1, Etzioni A1, Tienari PJ1, Casanova JL2, Zhang SY2. TLR3 deficiency in herpes simplex encephalitis: high allelic heterogeneity and recurrence risk. *Neurology*. 2014;18:83:1888–97. http://www.hus.fi/ammattilaiselle/hoito-ohjeet/infektio-ohjeet/Documents/Perinnollisen_vasta-aineputosepailyntutkiminen_esh_2012_MS_2.pdf

Summary

Recurring pulmonary disease – when to suspect immunodeficiency in adults

Pulmonary diseases, medical immunosuppression, HIV infection, malignancies, and primary genetic immunodeficiencies raise the risk for pneumonia. Other clues to primary immunodeficiency include autoimmune diseases, enteritis, bronchiectasis, and family history. Over 90% of primary immunodeficiencies diagnosed in adulthood are antibody deficiencies, for which immunoglobulin therapy reduces both mortality and morbidity. Diagnosis of rare genetic immunodeficiencies and discovery of new gene defects have both improved. Patient history including lifetime infections, autoimmune diseases, and family history is the most important tool, along with valuation including HIV testing, immunoglobulin A, M, G, E, and blood count with differential. Further evaluation in adults is the task of an infectious-disease specialist.

Vaccinering – vad nytt?

ILKKA JULKUNEN OCH HANNA NOHYNEK

Vaccinationer är det effektivaste sättet att förebygga infektionssjukdomar. Det första vaccinet i allmän användning, kokoppsvaccinet som skyddade mot smittkoppor, utvecklades redan för mer än 200 år sedan. Det moderna utvecklingsarbetet för vacciner började på 1900-talet när nya sjukdomsalstrande bakterier identifierades och forskarna lyckades odla virus i cellodlingar. Vi har för närvarande effektiva vacciner mot bakteriepatogenerna kikhosta, difteri, tetanus, hemofilus och pneumokocker samt mot polio-, mässlings-, röda hund-, parotit- och papillomvirus. Det nationella vaccinationsprogrammet har väsentligt minskat förekomsten av dessa allvarliga sjukdomar. Det finns också nya vacciner som väntar på att tas med i programmet, bland annat mot varicella, meningit, hepatit A och B samt förbättrade influensavirusvacciner. Arbetet med att ta fram vacciner mot särskilt farliga virus som fågelinfluensavirus, coronaviruset MERS och ebolaviruset har framskridit snabbt. I denna översikt belyser vi situationen inom vaccinutvecklingen med tonvikt på dessa farliga virussjukdomar.

Vacciner förekom redan före vår tideräkning, men vaccinutvecklingen enligt västerländska medicinska principer anses ha börjat med läkaren Edward Jenner som år 1796 gjorde prover med exponering för kokoppor och rapporterade om dem (1). Sedan dess har vaccinutvecklingen gått snabbt framåt i och med att nya bakterier och virus har upptäckts och man har lärt sig förstå hur de orsakar sjukdomar (Figur 1). I dag finns det tiotals bakterie- och virusvacciner på marknaden i västländerna

och ännu flera preparat som kombinerar enskilda antigener. Vaccinerna i Finlands nationella vaccinationsprogram skyddar mot 12 olika patogener och under 2000-talet har programmet utvecklats mycket snabbt (Tabell I). Nya registrerade vacciner ökar trycket på att få programmet utvidgat. Med hänvisning till det dåliga ekonomiska läget har de politiska beslutsfattarna dock inte förhållit sig positiva till nya vacciner de senaste åren. Det har inte gått att få med vattkoppsvaccination eller att utvidga de geografiska områden där vaccin mot fästingburen encefalit ges, trots att noggranna ekonomiska analyser baserade på bästa tillgängliga data visar att vaccineringar skulle vara kostnadseffektiva (2, 3).

Moderniseringar har trots allt gjorts. Från och med hösten 2015 får studerande inom hälso- och socialvården B-hepatitvaccination på statens bekostnad. Finland kommer alltså antligen att genomföra det EU-direktiv som vi har undertecknat. Det finns också nyheter för småbarn: föräldrarna kan nu välja levande attenuerat influensavaccin som ges som nässprej för sina tvååringar i stället för vaccin som injiceras. Det är lätt att ge vaccinet och verkningsmekanismen gör att det är effektivare än det inaktiverade influensavaccin som har använts sedan 1970-talet (4).

Vilka förväntningar väcker nyheter om vacciner och ändringar i det nationella programmet hos finländarna? Det är naturligtvis önskvärt att vacciner som länge har stått i kö tas med i programmet. Man överväger om två

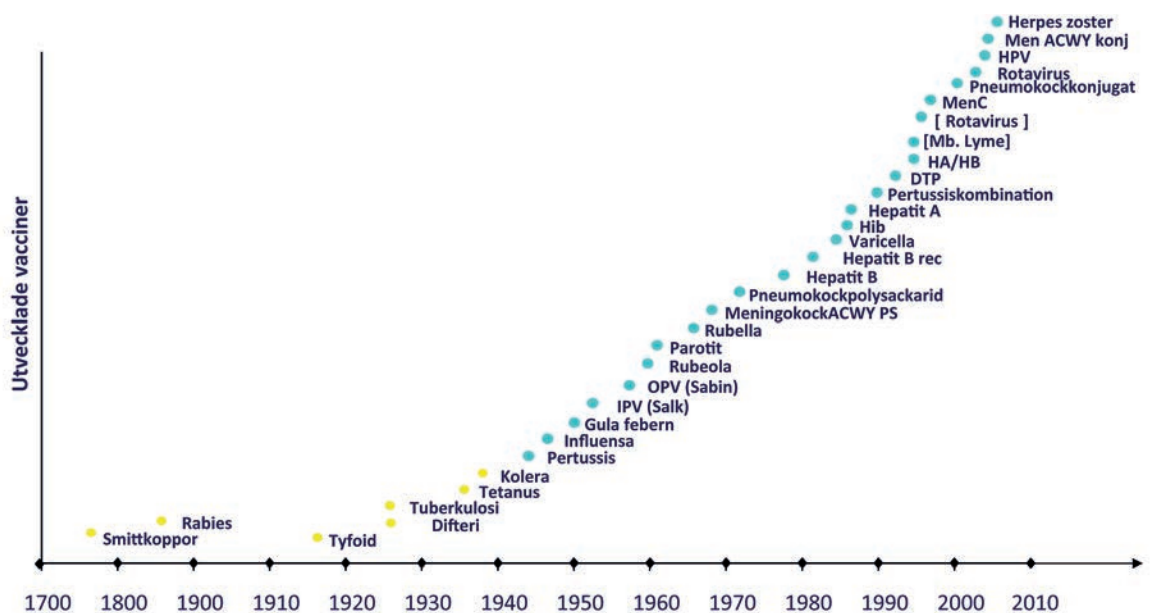
SKRIBENTERNA

Ilkka Julkunen, är professor i virologi vid Åbo universitet och forskningsprofessor vid Institutet för hälsa och välfärd. Hans forskningsintresse gäller i synnerhet influensa-, MERS- och ebolavirus, närmare bestämt egenskaper, diagnostik, deras vacciner och inverkan på kroppens naturliga immunsvär.

Hanna Nohynek, MD har specialkompetens i internationell hälso- och sjukvård (FLS) och är Fellow of Travel Medicine (RSTMG). Hon är överläkare vid Institutet för hälsa och välfärd med ansvarsområdet utveckling av vaccinationsprogrammet och vaccinsäkerhet. Hennes forskningsintresse gäller sjukdomsburden i fattiga länder, pneumokocker, kliniska vaccinprövningar och frågor angående vaccinsäkerhet.

Tabell I. Förändringar i det nationella vaccinationsprogrammet sedan början av 2000-talet. Rött betecknar expertbedömning som utföll negativt och vaccinet rekommenderades inte för upptagning i programmet eller alternativt minskades antalet målgrupper. Svart betyder att programmet har utvidgats. Violettt betyder att experter och THL har kommit med en rekommendation, men inget positivt ändringsförslag har godkänts i statens budgetförhandlingar.

År	Vaccin	Målgrupp	Viktigaste faktor som lett till förändring
2001	Pneumokockkonjugat	Småbarn	Med ett program omfattande 4 doser är den ekonomiska insatsen för stor i förhållande till nyttan ur hälso-och sjukvårdens synvinkel
2002	Influensa	65 år och äldre	Stor sjukdomsbörda
2003	Cellfritt kikhostavaccin	Småbarn och 6 år fyllda	Sjukdomsbördan – incidensen av kikhosta har klart ökat
	Injicerad polio	Antalet doser för barn minskades	Antikropps-nivån god, minskad global sjukdomsbörda
2005	DTaP-HiB-IPV	Barn	Folkhälsoinstitutet slutade tillverka helcellsvaccin mot kikhostavaccin
2006	BCG	Nu endast till barn i riskgrupperna	Ökade biverkningar av vaccination, minskad sjukdomsbörda av tbc
2007	Influensa	Barn i åldern 6–35 mån	Den ekonomiska insatsen i förhållande till nyttan godtagbar
2009	Rotavirus	Småbarn	Den ekonomiska insatsen i förhållande till nyttan godtagbar
2009	AH1N1 med adjuvans	Alla	Pandemihot, sjukdomsbördan. (Obs! hör inte till det nationella programmet)
2010	Pneumokockkonjugat	Småbarn	Den ekonomiska insatsen i förhållande till nyttan godtagbar med 3 doser och med beaktande av gruppimmuniteten
2010	Vattkoppor	Barn	Risken för eventuellt ökad herpes zoster hos äldre
2010	Influensa	Gravida, hälso- och sjukvårdspersonal som sköter riskpatienter	Sjukdomsbördan, gruppimmunitet
2011	Influensa	Anställda inom hälso- och socialvård	Sjukdomsbördan, gruppimmunitet
2012	Influensa	Riskpatienters närmaste krets, beväringar	Sjukdomsbördan, gruppimmunitet
2012	Vattkoppor*	Barn i åldern ett och sex år	Den ekonomiska insatsen i förhållande till nyttan godtagbar, ingen ny alarmerande information om säkerheten
2013	Fästingburen encefalit*	Personer som rör sig i naturen i trakterna kring Simo och Pargas	Ökande sjukdomsbörda, den ekonomiska insatsen i förhållande till nyttan godtagbar
2013	Humant papillomvirus	Flickor i åldern 11–12 och catchup	Den ekonomiska insatsen i förhållande till nyttan godtagbar
2014	Influensa	Personer med kundarbete i läkemedelsbranschen	Sjukdomsbördan, gruppimmunitet
2015	Levande attenuerat influensavirus	Tvååriga barn	Sjukdomsbördan, lättare att administrera och accepteras bättre
2015	Hepatit B	Studerande inom hälso- och socialsektorn	EU-direktiv
2016	Varicella zoster	Äldre?	Utredning om sjukdomsbördan pågår
2016	Hepatit B	Alla småbarn?	Ekonomisk evaluering pågår (färdig 31.1.2016)



Figur 1. Tidslinje för utvecklingen av vacciner modifierad efter i Garçon N. et al. *Expert Rev Vaccines* 2007;6:723–739.

doser HPV-vaccin i stället för tre ger fullgott skydd (5). Det har rentav spekulerats om en enda dos skulle räcka, men långvarig evidens saknas. I jämlikhetens namn har det föreslagits att inte bara flickor utan också pojkar ska ges HPV-vaccin, vilket har genomförts i Australien, Förenta staterna och Österrike. Innan HPV-programmet utvidgas behövs det en grundlig ekonomisk utvärdering. Användningen av cytologiprover och HPV-tester bör också optimeras; för närvarande tas åtminstone cytologiprover i onödigt stor omfattning (6). I år har ett vaccin mot herpes zoster kommit ut på marknaden, och till exempel i Storbritannien ges det på statens bekostnad till personer som fyllt 70. En undersökning om sjukdomsbördan vid herpes zoster är på gång också i Finland, och den kommer att ge den ekonomiska utvärdering som är en förutsättning för att foga vaccinet till vaccinationsprogrammet.

I och med att det lyckade pneumokockvaccinationsprogrammet för barn har förändrat pneumokocksjukdomarnas epidemiologi i vårt land (7) ses rekommendationerna för pneumokockvaccinering för vuxna årligen över. För närvarande rekommenderar Institutet för hälsa och välfärd (THL) i första hand konjugatvaccin som skyddar mot 13 olika serotyper, men det bekostas inte ur det nationella programmet eftersom den förväntade nyttan på befolkningsnivå är liten.

Ett vaccin som skyddar mot meningokock B har äntligen fogats till arsenalen av bakterievacciner (8). I Finland har prevalensen av meningokocksjukdomar minskat stadigt, men inom försvarsmakten har den varierat från låg till nästan hyperendemisk (9). Vaccinet kan i framtiden höra till vaccinskyddet för dem som inleder sin militärtjänst.

Nya förbättrade versioner av existerande men otillfredsställande vacciner? Redan länge har det närts hopp om ett bättre tuberkulosvaccin än BCG. Ingen har dock lyckats utveckla ett sådant vaccin. Ett annat otillfredsställande vaccin är vaccinet mot kikhosta. Den acellulära vaccintypen hindrar inte förekomst av bakterier i svalget och vaccinet hindrar därför inte smitta från person till person. Dessutom verkar den acellulära produkten ge ett kortare skydd med malare spektrum än helcellsprodukten, vilket visas av de omfattande kikhostepidemierna i Förenta staterna och Storbritannien (10). Man har försökt få situationen under kontroll genom att vaccinera gravida kvinnor, och resultaten har delvis varit goda. Finland har inga planer på att kikhostvaccinera gravida, eftersom prevalensen av kikhosta bland småbarn i vårt land är mycket låg trots att enskilda dödsfall har förekommit (7).

Effektiva influensavacciner som ger ett mer omfattande och långvarigt skydd behövs. De influensavaccin som huvudsakligen ges

personer med kroniska sjukdomar är för närvarande inte tillräckligt immunogena. Influensavacciner som innehåller olika slags adjuvans finns redan på marknaden och nya är under utveckling. Man har också redan länge försökt utveckla universella influensavacciner som skyddar mot flera olika typer av influensa, men inget genombrott har skett. Däremot har utvecklingen av ett vaccin mot fågelinfluensa framskridit bra (se nedan).

Helt nya vacciner är att vänta efter hand som nya kliniska undersökningar blir färdiga och uppfyller läkemedelsmyndigheternas krav för registrering (Figur 1). Europeiska läkemedelsmyndigheten EMA diskuterar för närvarande villkoren för registrering av det första vaccinet mot malaria, eftersom det vaccin som nästan kom i mål inte uppfyllde alla de krav som forskarna och läkemedelsindustrin ställde (11). Utvecklingsarbetet med ett annat tropiskt vaccin, nämligen vaccinet mot denguevirus, har inte heller varit problemfritt. Långtidsuppföljningen av vaccinet, som är avsett att skydda barn i endemiska områden, har väckt flera frågor än den gett svar (12).

I det följande ger vi tre exempel på vacciner som befinner sig i olika stadier av utvecklingsarbetet: vacciner mot fågelinfluensa, MERS och ebolavirus. Alla dessa sjukdomsalstrare är farliga virus men hög dödlighet. Forskning kring fågelinfluensa och ebola har pågått i årtionden. Utvecklingsarbetet och den vanligen mycket långsamma registreringsprocessen har tagit fart först i och med hotet om en stor epidemi.

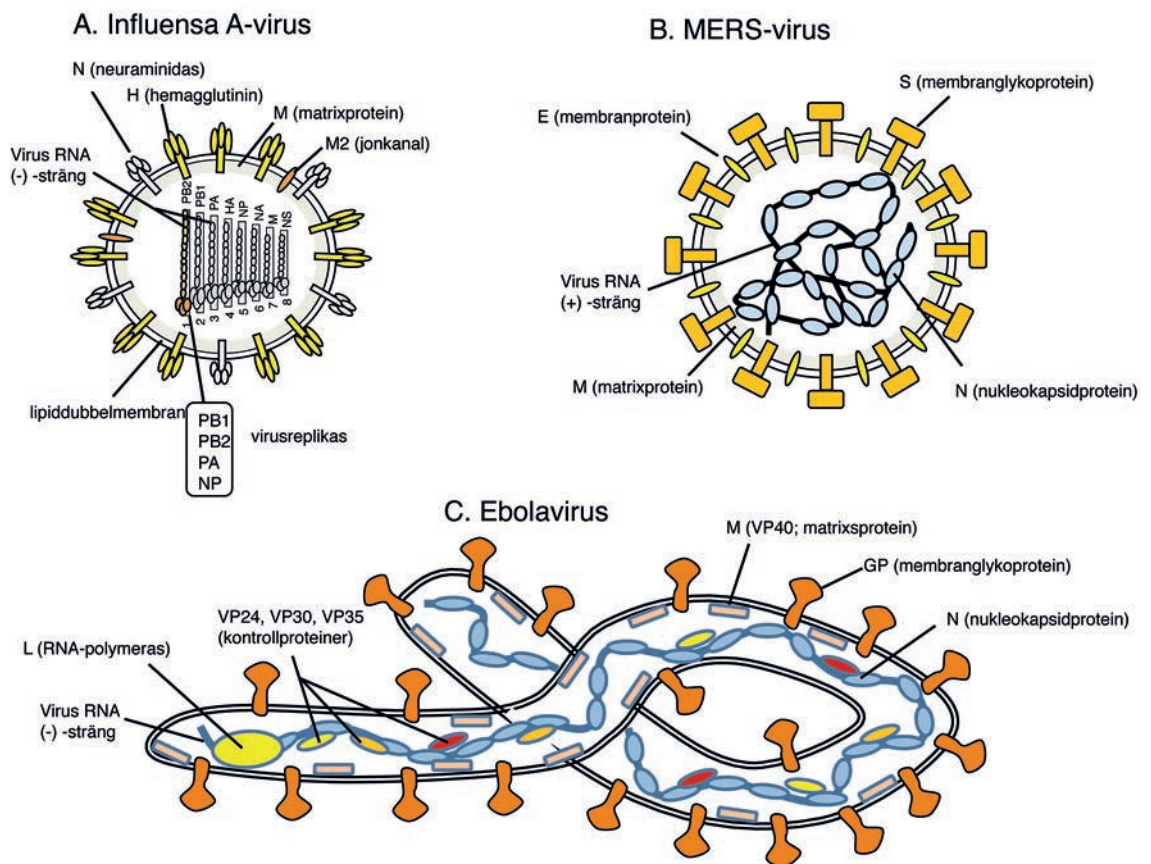
Influensapandemier, fågelinfluensa och influensavacciner

Sjukdomar orsakade av influensavirus förekommer epidemiskt varje år, vanligen vintertid. De vanliga säsongsinfluensaepidemierna orsakas av influensavirus typ A och/eller B. Under influensa A-epidemierna kan det förhärskande viruset höra till subtyp H1N1 eller H3N2; ibland är båda subtyperna vanliga (13). Influensa A-subtypen kan med intervall på flera decennier förändras så mycket att man talar om uppkomsten av ett nytt pandemiskt virus. De senaste hundra åren har vi haft fem influensa A-pandemier: spanska sjukan 1918 (H1N1-virus), asiaten 1957 (H2N2), hongkonginfluensan 1968 (H3N2), ryska influensan 1977 (H1N1) och nu senast svininfluensan 2009 som orsakades av H1N1-virus. Ett pandemiskt influensa A-virus uppkommer om två eller fler influensavirus typer förökar

sig samtidigt i någon djurart eller i människan. Då kan det ske ett utbyte av gener mellan virustyper så att ett virus av helt ny typ uppstår (14). Oftast har pandemiska virus uppkommit hos fåglar, som tjänar som reservoar i naturen för tiotals olika typer av influensa A. Det är också möjligt att det uppkommer nya reassortanttyper av influensa A-virus i andra djur, såsom svin. Det är vad man tror hände vid 2009 års pandemi (14).

Fågelinfluensavirusen utgör ett ständigt pandemihot, och därför följer man världen runt noga hur de sprids till människa. De mest betydande fågelinfluensasainfektionerna hos människa är epidemin i Hongkong 1997 och de enskilda fall av H5N1-virusinfektion som sedan 2003 har förekommit i Fjärran östern, Turkiet, Nigeria, Egypten och flera andra länder. Sedan 2003 har det konstaterats cirka 850 sjukdomsfall i 16 länder orsakade av högpatogent H5N1-virus. Nästan 450 av dem har lett till patientens död (15). I början av 2013 upptäcktes i Kina ett influensa A-virus av en helt ny subtyp H7N9. Sedan dess har det förekommit i Kina om vårvintrarna och det har lett till att cirka 650 människor har infekteras med dödlig utgång i 240 fall (15). Enstaka infektioner med andra subtyper av fågelinfluensavirus har också konstaterats. Fågelinfluensavirus smittar inte från människa till människa, utan smittan har nästan utan undantag skett från sjuka fåglar till människa. I människa kan fågelinfluensavirus föröka sig enbart djupt inne i lungorna, eftersom receptorer för viruset förekommer bara där. Säsongsinfluensavirus förökar sig däremot bra i människans övre luftvägar och sprids mycket lätt från människa till människa. För att kunna förökas i människans övre luftvägar behöver fågelinfluensavirus sannolikt flera anpassande mutationer i flera gener.

Influensavirus är ett kapsidförsett negativsträngat virus med ett genom som består av separata RNA-gensegment (Figur 2A). På virusets yta finns två ytproteiner: hemagglutinin (H) som binds till receptorer bestående av sialinsyra på målcellens yta, och neuraminidas (N) som spjälkar sialinsyra så att viruspartiklar frisätts ur cellerna. Under virusdubbelmembranet finns matrixproteinet (M) och virusets RNA-segment, som skyddas av nukleoproteinet (NP) och som är förknippade med ett komplex av tre RNA-polymerasproteiner. Viruset har två olika förändringsmekanismer: punktmutationer speciellt i de proteiner som är viktiga som antigener (H och N) och genutbyte (se ovan), varvid reassortantvirus av ny



Figur 2. Strukturen av fågelinfluensavirus, MERS-coronavirus och ebolavirus. A. Influenzavirus är ett kapsidförsett RNA-virus vars genom är uppdelat i åtta olika RNA-gensträngar. Hemagglutinin, H; neuraminidas, N; matrixprotein, M; nukleoprotein, NP; polymerasproteiner, PB1, PB2 och PA. B. Uppbyggnaden av MERS-coronavirus. MERS-virus är ett kapsidförsett coronavirus med genomet i en sammanhängande RNA-sträng. Ytprotein, S; membranprotein, E; membranprotein, M; kärnprotein, N. C. Ebolavirus är ett kapsidförsett RNA-virus med genomet i en sammanhängande RNA-sträng. Virusets ytprotein, GP; membranprotein, VP40; nukleoprotein, NP; regulatorproteiner, VP24, VP30, VP35; RNA-polymeras, L.

typ kan uppkomma (14). Förmågan till förändring och variabilitet hos influensavirus är en särskild utmaning för vaccintvecklingen.

Det finns flera alternativ till influensavaccin (16). Vaccinet mot säsongsinfluensa innehåller virusantigener mot två A-virusstammar (H1N1 och H3N2) och ett influensa B-virus. Influensa B-virusets uppdelning i två utvecklingsgrenar resulterar antagligen inom en snar framtid i att också två stammar av influensa B-viruset (Yamagata och Victoria) införs i säsongsinfluensavaccinerna. Säsongsinfluensavaccinet innehåller inaktiverat helt virus. Medicinska riskgrupper bör ta vaccinet årligen eftersom viruset förändras och den immunitet som vaccinet ger försämras snabbt (17). Dessutom kan den vaccintlösta immuniteten vara dålig hos personer i riskgrupperna, såsom äldre och kroniskt sjuka. I dag är arbetet med

att utveckla ett vaccin mot säsongsinfluensa inriktat särskilt på långvarigare immunitet och skydd mot flera virusstammar. Framtagningen av ett universellt vaccin bygger på principen att använda influensavirusstypernas konstanta proteinområden som vaccin.

En annan stor utmaning är att bekämpa hotet från fågelinfluensan med effektiva vacciner. Läkemedelsföretagen har lyckats rätt väl med detta arbete, eftersom flera vaccinfabrikanter har utvecklat ett fungerande prepandemiskt vaccin. Europeiska läkemedelsmyndigheten har godkänt grundprincipen för vaccinerna i form av ett modellvaccin mot fågelinfluensa. Fågelinfluensavaccinen baserar sig på rekombinanta vaccinvirusstammar där man med gentekniska metoder har överfört fågelinfluensavirusets ytproteingener H5 och H1 (eller ytproteingenerna från

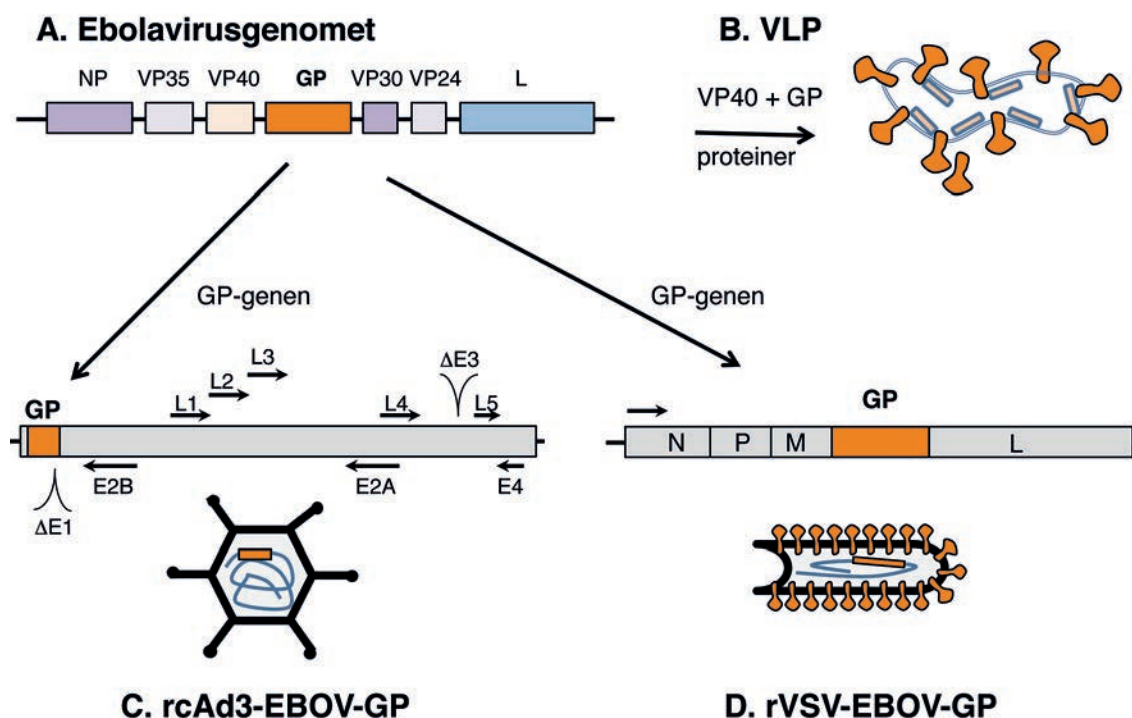
någon annan influensavirusstam) till H1N1-vaccinvirusets genom. Dessutom har man gjort förändringar i H-genen som motsvarar egenskaperna hos en lågpato-gen virusstam. H5N1-virusantigenerna har visat sig vara dåligt immunogena hos människa och därför har adjuvans tillsatts i virusantigenen (18). De adjuvans som fick försäljningstillstånd var MF59 och AS03, och de användes senare som adjuvans också för 2009 års H1N1-virus. Adjuvansets uppgift är att främja upptaget av virusantigen till leukocyterna (dendritceller) vid injektionsstället, vilket mycket effektivt förstärker uppkomsten av immunitet. Vaccinering med det pandemiska H1N1-vaccinet (Pandemrix[®]) visade sig dock vara förknippad med den allvarliga biverkningen narkolepsi, vars uppkomst beskrivs i en annan artikel i detta nummer (19). Det kan vara nödvändigt att använda adjuvans för att uppnå god immunitet med H5N1-fågelinfluensavaccinet. Immunogenicitetsstudier på människa har visat att H5N1-vaccin med adjuvans åstadkommer breda spektrig och rätt långvarig immunitet mot olika H5N1-virusstammar. Det finns dock inte evidens för klinisk effekt, eftersom det inte har gått att göra kontrollerade effektundersökningar beroende på att fågelinfluensainfektioner uppträder sällan och slumpmässigt. Med dagens teknik är det relativt okomplicerat att utveckla vaccin mot fågelinfluensa och ett eventuellt nytt pandemivaccin, men att framställa större mängder vaccin tar trots det flera månader. Därför är ett pandemivaccin tillgängligt tidigast 6–12 månader efter att pandemiviruset har identifierats.

Hotet från MERS och hur det bekämpas

År 2012 identifierades MERS-CoV (Middle East respiratory syndrome coronavirus), ett helt nytt virus som orsakar allvarliga luftvägsinfektioner och som har utgått från Arabiska halvön (21). Våren 2014 konstaterades en betydande epidemiotopp i Saudiarabien, där det i april förekom nästan 350 sjukdomsfall (22). Landet lyckades få epidemin under kontroll med aktiva lokala bekämpningsåtgärder och internationellt samarbete, men sedan hösten 2014 breder sjukdomen ut sig igen. Särskilt en epidemi i Sydkorea som fick sin början från en enskild patient spreds till nästan 200 människor och världens hälsomyndigheter fick åter en gång vara på helspänn (23). Fram till september 2015 har det förekommit sammanlagt 1 545 virologiskt verifierade sjukdomsfall i världen, och 588 (38 procent) av dem har lett

till patientens död (22). Sjukdomsbilden vid MERS är en allvarlig luftvägsinfektion som ofta kompliceras av livsfarligt akut andningsinsufficienssyndrom, ARDS. MERS-patienter har identifierats i sammanlagt 26 av världens länder, men ursprunget till alla sjukdomsfall (också den sydkoreanska epidemin) kan spåras till Arabiska halvön (22).

Hittills har man identifierat sex olika coronavirus som orsakar human infektion och två (SARS och MERS) av dem ger allvarliga infektioner. SARS-CoV (Severe acute respiratory syndrome coronavirus) spreds 2003 från Kina och infekterade fler än 8 000 människor. Av dem avled nästan 800. Största delen av de insjuknade identifierades i Kina, men sjukdomen spreds med resande till 29 länder. SARS-CoV har sannolikt sitt ursprung i fladdermöss, men viruset spreds eventuellt till människa via sibe tkatten som används som människoföda i Fjärran östern. Det är uppenbart att också MERS-CoV:n härstammar från fladdermöss, där man förutom MERS (24) har hittat många andra β -coronavirus. Från Mellanöstern finns stark evidens för att dromedarer fungerar som mellanvärdar för MERS, eftersom de kan bära på MERS-virus och eventuellt smitta kamelskötare eller andra som kommer i tät kontakt med dromedarerna. Hos kameler förekommer MERS som lindrig luftvägsinfektion. Enligt en nyligen publicerad studie är seroprevalensen för MERS hos människor i Saudiarabien 0,15 procent. Hos kamelskötare och slaktare är andelen som har antikroppar mot MERS däremot 15–20 gånger så stor (seropositivitet 2,3 och 3,6 procent) (25). Trots att spridningen av MERS från människa till människa är begränsad kan spridning ske om de hygieniska bekämpningsåtgärderna är bristfälliga. Det är mycket osannolikt att det går att eradikera MERS eftersom viruset förekommer endemiskt hos fladdermöss och kameler. Det är alltid möjligt att viruset i enstaka fall kan smitta från djurarter till människa i endemiska områden. Därför är det av största vikt att utveckla ett vaccin mot MERS-CoV. Sjukdomsbilden vid allvarliga MERS-infektioner är, liksom vid SARS, akut andningsinsufficienssyndrom (ARDS). Bakom den allvarliga sjukdomstypen av MERS ligger ofta en kronisk sjukdom hos patienten. Man har hittills inte lyckats utveckla en specifik antiviral behandling för MERS, men en kombination av ribavirin och interferon kan vara till nytta i enskilda fall (26). Insikt om MERS-CoV:s naturliga förekomst och smittvägar, snabb diagnostik och effektiva åtgärder



Figur 3. Ebolavirusvacciner. A. Virusliknande partiklar (VLP) innehåller ebolavirusets ytprotein GP och matrixprotein VP40, som packas in i produktionscellerna till virusliknande partiklar. B. Ett rekombinant adenovirus (cAd3-EBOV-GP) har framställts genom att genen för ebolavirusets ytprotein har flyttats till området E1 i genomet för schimpansadenovirus 3. Det rekombinanta vaccinviruset uttrycker ebolavirusets GP i adenoviruspartikeln. Viruset förökar sig inte i människa. C. Nötinfluensavirusets ytproteinantigen G har ersatts med ebolavirusets ytproteinantigen GP. Det rekombinanta rVSV-EBOV-GP förökar sig i människa.

för att bekämpa spridning av sjukdomen kan dock väsentligt minska antalet nya MERS-fall. I Finland är risken att MERS sprider sig sannolikt liten, också om sjukdomen skulle komma till landet med resande.

MERS-CoV är ett kapsidförsett negativsträngt RNA-virus. Genomet har cirka 30 000 nukleotider och är därmed ett av de största bland RNA-virusen. Virusets genom kodar för sexton tillväxtreglerande proteiner utgående från två förstadieproteiner (ORF1 och ORF1b). Dess övriga RNA-molekyler kodar för fyra strukturella proteiner och sju andra reglerande proteiner (27). MERS-viruset är relativt stort med en diameter på cirka 120–160 nm. I den yttre kapsiden finns glykoproteiner S (binds till cellreceptorer) och M (matrixprotein) samt det lilla icke-sockerhaltiga membranproteinet E. Virusets kärna bildas av RNA-genomet som skyddas av kärnproteinet N (Figur 2B). Det viktigaste proteinet för immunskyddet är S, mot vilket det bildas neutraliserande antikroppar. Undersökningar på försöksdjur och på människor som har

insjuknat i MERS tyder på att både B- och T-cellsimmuniteten inverkar på immunskyddet och tillfrisknandet. För närvarande vet man dock inte exakt hur antikropps nivåerna och deras specificitet samt den cellförmiddade immuniteten korrelerar med immunskyddet.

Grundforskningen inom utvecklingen av ett MERS-vaccin har framskridit mycket snabbt, men arbetet har ännu inte kommit fram till kliniska prövningar på människor. Arbetet har försvårats av att det inte finns någon djurmodell för MERS. Djur som uttrycker cellreceptorn för MERS, molekylen DDP4/CD26 (dipetidyl-dipeptidas 4), är möss, dromedarer och makaker. De kan experimentellt infekteras med MERS-virus, men de uppvisar en mild sjukdomsbild som avviker starkt från den allvarliga sjukdomsbilden hos människan. Det finns flera experimentella alternativ till MERS-vaccin: levande försvagat vaccinvirus, inaktiverat helt virus eller virusdelar, rekombinanta vacciner som uttrycker MERS-virusets proteiner, virusliknande partiklar (VLP), enskilda gentekniskt framställda virusproteiner

(subunitvaccin) och flera DNA-vacciner. Levande försvagat MERS-vaccin verkar åstadkomma ett gott immunsvår, men ett problem kan vara att viruset återgår till att bli patogent. Produktionskostnaderna för helvirusvaccin kan i sin tur bli mycket höga. I rekombinanta vacciner kan S-antigenet i MERS-virus uttryckas i nötinfluensavirus, vesicular stomatitis-virus (VSV), vacciniavirus och adeno- eller parainfluensavirus. Med dessa vacciner uppnås vanligen mycket god både antikropps-baserad och cellförmiddad immunitet. En nackdel är att levande rekombinanta vacciner kan ha oförutsägbara biverkningar, och det kan vara ifrågasatt om personer med immunbrist eller kroniska sjukdomar ska vaccineras. Användning av gentekniska metoder inom vaccinproduktionen har gjort det möjligt att framställa stora mängder virusprotein till skäligen pris. Säkerheten för vacciner baserade på VLP och virusproteiner är vanligen god, eftersom det inte finns infekterande virus i preparatet. I försöksdjur har man lyckats inducera neutraliserande antikroppar mot MERS S-protein, men när hela proteiner används är ett orosmoment att S-proteinantikroppar, som inte är neutraliserande, i själva verket kan göra det lättare för MERS-virus att tränga in i målcellen i och med den antikroppsinducerade ökade infektionsförmågan. För att undvika problemet kan man som S-proteinvaccin använda bara den delen av MERS S-protein som står för bindningen till cellreceptorn. Ett annat alternativ till MERS-vaccin är DNA-vaccinering. Det proteinvaccin (subunit) mot MERS S-protein och de DNA-vacciner som nyligen har beskrivits har inducerat produktionen av virusneutraliserande antikroppar i försöksdjur och gett skydd mot experimentell MERS-infektion (28, 29). Lyckat utvecklingsarbete med försöksdjur garanterar dock inte lyckat vaccin för människor. Det är viktigt att kliniska prövningar av MERS-vaccin kan inledas så snart som möjligt. Ett alternativ för att förebygga MERS-infektioner i Saudiarabien kunde också vara att vaccinera kameler – man kunde då eventuellt förhindra spridningen av MERS från kameler till människor.

Ebolavirusepidemin i Västafrika och vaccintutvecklingen

Ebolavirus och det besläktade marburgviruset, som hör till filovirus, har orsakat fler än 30 lokala epidemier eller enskilda sjukdomsfall i tropiska Afrika de senaste 40 åren. Den överlägset värsta epidemin startade i Västafrika i

början av 2014 och pågår fortfarande. Fram till september 2015 har fler än 28 000 människor insjuknat och cirka 11 300 dött (dödligheten 30 procent) (30). Omfattande bekämpnings- och behandlingsåtgärder har vidtagits och hösten 2015 verkar epidemin vara bra under kontroll (30). Naturliga värdar för ebolavirus är olika arter av fruktfladdermöss som ofta lever i enormt stora samhällen. Smittvägen för ebolaviruset till människan och andra primater (gorilla, schimpans och andra apor) anses vara frukt som har förorenats med sekret eller avföring från fruktfladdermössen. I Afrika används fladdermöss också som föda, vilket gör det möjligt för virus att spridas till människa genom direkt kontaktsmitta. Genetisk analys av ebolaviruset tyder starkt på att den västafrikanska epidemin har sitt ursprung i ett enda indexfall (31). Ebolavirus smittar genom direkt kontakt med patientens sekret och blod, medan smitta via luftvägarna är mycket osannolik. Sjukdomen debuterar vanligen med feber, trötthet och huvudvärk. Ebolaviruset förökas i blodkärlens väggar, i immunförsvarets celler och i många andra organ och påverkar koagulationssystemet, vilket leder till förlamning av blodomloppet och immunförsvaret. Under den andra sjukdomsveckan kan det förekomma kräkningar, diarré och inre blödningar och sjukdomen kan leda till chock och slutligen till döden (32, 33). God basvård och hydrering är av stor vikt för att minska dödligheten. Experimentella behandlingar som har använts är antivirala läkemedel (ribavirin, trizavir, interferon), monoklonalt anti-ebolavirusimmunglobulin (ZMapp) eller konvalescentserum. Kontrollerade prövningar finns dock inte, vilket gör det svårare att bedöma den verkliga effekten av substanserna. Den allvarliga sjukdomsbilden vid ebolavirusinfektionen, virusets förmåga att spridas lokalt från människa till människa, behandlingarnas begränsade effekt och risken för pandemi understryker nödvändigheten av att utveckla ett vaccin.

Ebolavirus är ett kapsidförsett negativsträngt RNA-virus vars genomstorlek är cirka 19 000 nukleotider. Genomet kodar för sju proteiner som alla packas in i viruspartikeln (Figur 2C). Virusets bindande protein, ett glykoprotein (GP), finns i den yttre kapsiden som är ett lipiddubbelmembran som härstammar från cellen. Under kapsiden finns virusets matrixprotein (VP40), övriga reglerande proteiner (VP24, VP30 och VP), ett nukleoprotein som skyddar virusets RNA (NP) samt virusets RNA-polymeras (L). GP spelar en

central roll när celler infekteras, och det finns evidens för att antikroppar som bildas under den naturliga sjukdomen eller i försöksdjur av experimentella vacciner neutraliserar ebolaviruset och skyddar mot infektion (34). Det är också sannolikt att immuniteten efter en naturlig sjukdom ger långvarigt eller rentav livslångt skydd mot en ny ebolavirusinfektion.

De första kandidaterna till ebolavirusvaccin utvecklades mycket snabbt efter det att viruset hade upptäckts 1976. Det finns många vaccinalternativ och de är i stor utsträckning desamma som för MERS-vaccin (se ovan). Alternativen är inaktiverat helt virus, levande försvagat virus, rekombinant GP eller delar av det, VLP (GP och VP40) (Figur 3A), DNA-vaccin eller rekombinant virus som uttrycker ebolavirusets GP. Inaktiverade viruspartiklar, VLP och enskilda rekombinanta proteiner kan inducera immunskydd mot experimentell infektion (34). De mest lovande vaccinkandidaterna finns dock bland rekombinantvirusvaccinen, där ebolavirusets ytproteinantigen GP har överförts till adenovirus 3 (cAd3-ZEBOV-GP) hos schimpanser eller till nötinfluensavirus (rVSV-ZEBOV-GP) (Figur 3). Vid exponeringsexperiment har det gått att skydda makaker mot experimentell ebolavirusinfektion. Tidigare ebolavirus epidemier har varit relativt begränsade och det har inte funnits något stort behov av vaccin mot viruset. Eftersom det är ytterst dyrt att göra kliniska vaccinprövningar har vaccinindustrin bedömt att det inte är kostnadseffektivt att ta fram ett ebolavaccin. Situationen har snabbt förändrats till följd av den massiva ebolavirus epidemin i Västafrika och hotet om global spridning. Med stöd av Världshälsoorganisationen WHO och andra finansiella organisationer inleddes kliniska prövningar med adeno- och VSV-baserade ebolavirusvacciner förhösten 2014. De kliniska prövningsfaserna genomfördes skyndsamt och delvis samtidigt, så att man snabbt kunde samla in den nödvändiga informationen om vaccinens immunogenicitet, säkerhet och skyddseffekt. Faserna I (20–80 vaccinerade) och II (hundratals vaccinerade) visade att båda vaccinerna, adeno-EBOV-GP och rVSV-ZEBOV, är immunogena, saknar allvarliga biverkningar och kan enligt laboratorieanalyser inducera skyddande antikroppar och cellbunden immunitet (35–38). Fas III-studierna för att undersöka effekten påbörjades våren 2015 i Guinea, Sierra Leone och Liberia (39). Tusentals personer som arbetade inom hälso- och sjukvården eller som löpte risk för ebolainfektion

vaccinerades. Studierna genomfördes med utomordentlig yrkesskicklighet, i gott samarbete och på ett etiskt hållbart sätt. I Guinea undersöktes effekten av vaccinet rVSV-ZEBOV-GP. Sammanlagt vaccinerades cirka 4 400 vuxna nyligen diagnostiserade ebolapatienter. Man använde så kallad ringvaccination som en gång i tiden framgångsrikt hindrade spridningen av smittkoppor (40, 41). Sammanlagt 90 närbakter med ebolapatienter vaccinerades, i 42 fall av exponering genast och i 48 fall inom tre veckor efter eventuell smitta. Bland dem som vaccinerades genast påträffades inga nya fall av ebolavirusinfektion inom tio dagar efter vaccineringen, medan sexton nya fall konstaterades bland de senare vaccinerade (41). Studien visade att rVSV-ZEBOV-GP-vaccinets skyddseffekt hos vuxna var 100 procent (95 procents konfidensintervall 75–100 procent). Den var begränsad med avseende på antalet vaccinerade och deras åldersfördelning, men resultaten är synnerligen lovande. Vidare visade fas III-studien att vaccination av personer som eventuellt har utsatts för ebolavirus smitta kan hindra uppkomsten av nya infektioner i den närmaste omgivningen. Frågor som ännu måste utredas är vaccinets effekt hos barn och gravida kvinnor samt hur länge skyddseffekten håller i sig.

Studierna i Sierra Leone och Liberia pågår fortfarande och resultaten har inte publicerats. Det krävs ytterligare undersökningar innan ebolavirusvaccinet får försäljningstillstånd och kan tas i kliniskt bruk. Ebolavirus epidemin i Västafrika har visat att grundforskning av hög kvalitet mycket snabbt kan resultera i ett effektivt och säkert vaccin. På så sätt har grunden lagts för att utveckla flera lovande ebolavirusvacciner. I Guinea utfördes forskningsarbete som vanligen tar tolv år på tolv månader. För att ett sådant arbete ska lyckas krävs det betydande ekonomiska insatser av offentliga och privata organisationer och av läkemedelsindustrin för att undersöka effekten av vaccinkandidater. Om infektionshotet är stort och sjukdomen betydande och om det finns en stark global målbild kan nya nödvändiga vacciner tas fram på mycket kort tid.

Ilkka Julkunen

ilkka.julkunen@utu.fi eller ilkka.julkunen@thl.fi

Hanna Nohynek

hanna.nohynek@thl.fi

Inga bindningar

Referenser

1. Edward Jenner. An inquiry into the causes and effects of the variolae vaccinae. 1798.
2. Asiantuntijaraportti. Pitäisikö TBE-rokotusohjelmaa laajentaa? Puutiaisaivokuumerokotustyöryhmän raportti. THL Työpaperi 44/2013. http://www.julkari.fi/bitstream/handle/10024/110860/URN_ISBN_978-952-245-627-4.pdf?sequence=1
3. Kansanterveyslaitoksen asettaman lasten vesirokkorokotustyöryhmän selvitys. KTL julkaisu B40/2008. <http://www.julkari.fi/handle/10024/103011>
4. Ambrose CS, Levin MJ, Belshe RB. The relative efficacy of trivalent live attenuated and inactivated influenza vaccines in children and adults. *Influenza Other Respir Viruses* 2011;5:67–75.
5. SAGE. Meeting report of the Strategic Advisory Group of Experts – April 2014. Summary and conclusions. *Weekl Epidemiol Rec* 2014;89:221–236.
6. Salo H, Nieminen P, Kilpi T ym. Divergent coverage, frequency and costs of organised and opportunistic Pap testing in Finland. *Int J Cancer* 2014;135:204–215.
7. Jaakola S, Lyytikäinen O, Huusko S ym (toim.). Tartuntataudit Suomessa 2014. THL raportti 11/2015.
8. Hietalahti J, Meri S. Uudet rokotteet B-ryhmän meningokokkia vastaan. *Duodecim* 2015;131:525–532.
9. Hannila-Handelberg T, Toropainen M, Nohynek H, mm. Varusmiesten invasiiviset meningokokkitaudit 2003–2012. *Suom Lääkäril* 2015;70:29–35.
10. Tan T, Dalby T, Forsyth K mm. Pertussis around the globe. *Pediatr Infect Dis J* 2015;34:e222–e232.
11. RTS,S Clinical Trials Partnership. Efficacy and safety of RTS,S/AS01 malaria vaccine with or without a booster dose in infants and children in Africa: final results of a phase 3, individually randomised, controlled trial. *Lancet*. 2015 Jul 4;386(9988):31–45. doi: 10.1016/S0140-6736(15)60721-8. Epub 2015 Apr 23.
12. Simmons CP. A Candidate Dengue Vaccine Walks a Tightrope. *N Engl J Med*. 2015 Jul 27.
13. https://www.thl.fi/fi/web/infektiotaudit/laboratoriotointiminta/laboratoriotutkimukset/influenssan_laboratoriotutkimukset/influenssan_seuranta
14. Neumann G, Noda T, Kawaoka Y. Emergence and pandemic potential of swine-origin H1N1 influenza virus. *Nature*. 2009;459:931–939.
15. http://www.who.int/influenza/human_animal_interface/en/
16. Julkunen I, Ikonen N, Strengell M, Ziegler T. Influenssavirukset – haaste rokotuksille. *Duodecim*. 2012;128:1919–28.
17. Strengell M, Ikonen N, Ziegler T, mm. Antibody responses against influenza A(H1N1)pdm09 virus after sequential vaccination with pandemic and seasonal influenza vaccines in Finnish healthcare professionals. *Influenza Other Respir Viruses*. 2013;7:431–438.
18. Leroux-Roels I, Borkowski A, Vanwolleghem T, mm. Antigen sparing and cross-reactive immunity with an adjuvanted rH5N1 prototype pandemic influenza vaccine: a randomised controlled trial. *Lancet*. 2007;370:580–589.
19. Vaarala O. Risken för narkolepsi och vaccinet Pandemrix. *Finska Läkäresällskapets Handlingar* 2/2015: 32–37.
20. Schwarz TF, Horacek T, Knuf M, mm. Single dose vaccination with AS03-adjuvanted H5N1 vaccines in a randomized trial induces strong and broad immune responsiveness to booster vaccination in adults. *Vaccine*. 2009;27:6284–90.
21. Zaki AM, van Boheemen S, Bestebroer TM, mm. Isolation of a novel coronavirus from a man with pneumonia in Saudi Arabia. *N Engl J Med*. 2012;367:1814–20.
22. <http://ecdc.europa.eu/en/Pages/home.aspx>
23. Cowling BJ, Park M, Fang VJ, mm. Preliminary epidemiological assessment of MERS-CoV outbreak in South Korea, May to June 2015. *Euro Surveill*. 2015;20: pii: 21163.
24. Memish ZA, Mishra N, Olival KJ, mm. Middle East respiratory syndrome coronavirus in bats, Saudi Arabia. *Emerg Infect Dis*. 2013;19:1819–23.
25. Müller MA, Meyer B, Corman VM, mm. Presence of Middle East respiratory syndrome coronavirus antibodies in Saudi Arabia: a nationwide, cross-sectional, serological study. *Lancet Infect Dis*. 2015;15:559–564.
26. Omrani AS, Saad MM, Baig K, mm. Ribavirin and interferon alfa-2a for severe Middle East respiratory syndrome coronavirus infection: a retrospective cohort study. *Lancet Infect Dis*. 2014;14:1090–5.
27. Liu DX, Fung TS, Chong KK, mm. Accessory proteins of SARS-CoV and other coronaviruses. *Antiviral Res*. 2014;109:97–109.
28. Wang L, Shi W, Joyce MG, mm. Evaluation of candidate vaccine approaches for MERS-CoV. *Nat Commun*. 2015;6:7712.
29. Muthumani K, Falzarano D, Reuschel EL, mm. A synthetic consensus anti-spike protein DNA vaccine induces protective immunity against Middle East respiratory syndrome coronavirus in nonhuman primates. *Sci Transl Med*. 2015;7:301ra132.
30. WHO Ebola situation report, 09 September 2015. http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/184271/1/ebolasitrep_9Sept2015_eng.pdf?ua=1
31. Gire SK, Goba A, Andersen KG, mm. Genomic surveillance elucidates Ebola virus origin and transmission during the 2014 outbreak. *Science*. 2014;345:1369–72.
32. Feldmann H, Geisbert TW. Ebola haemorrhagic fever. *Lancet*. 2011;377:849–862.
33. Schieffelin JS, Shaffer JG, Goba A, mm. Clinical illness and outcomes in patients with Ebola in Sierra Leone. *N Engl J Med*. 2014;371:2092–100.
34. Marzi A, Feldmann H. Ebola virus vaccines: an overview of current approaches. *Expert Rev Vaccines*. 2014;13:521–531.
35. Ledgerwood JE, Costner P, Desai N, mm. A replication defective recombinant Ad5 vaccine expressing Ebola virus GP is safe and immunogenic in healthy adults. *Vaccine*. 2010;29:504–515.
36. Zhu FC, Hou LH, Li JX, mm. Safety and immunogenicity of a novel recombinant adenovirus type-5 vector-based Ebola vaccine in healthy adults in China: preliminary report of a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 1 trial. *Lancet*. 2015;385:2272–9.
37. Regules JA, Beigel JH, Paolino KM, mm. A Recombinant Vesicular Stomatitis Virus Ebola Vaccine – Preliminary Report. *N Engl J Med*. 2015 Apr 1. [Epub ahead of print]
38. Agnandji ST, Huttner A, Zinser ME, mm. Phase 1 Trials of rVSV Ebola Vaccine in Africa and Europe - Preliminary Report. *N Engl J Med*. 2015 Apr 1. [Epub ahead of print]
39. Mohammadi D. Ebola vaccine trials back on track. *Lancet*. 2015;385:214–215.
40. Ebola ça suffit ring vaccination trial consortium. The ring vaccination trial: a novel cluster randomised controlled trial design to evaluate vaccine efficacy and effectiveness during outbreaks, with special reference to Ebola. *BMJ*. 2015;351:h3740.
41. Henao-Restrepo AM, Longini IM, Egger M, mm. Efficacy and effectiveness of an rVSV-vectored vaccine expressing Ebola surface glycoprotein: interim results from the Guinea ring vaccination cluster-randomised trial. *Lancet*. 2015;386:857–866.

Summary

What's new in vaccinations?

The best possible way to prevent infectious disease is with vaccination. Although cow pox vaccine developed against variola emerged early, not until the 20th century did efficient, modern vaccine development against bacterial and viral pathogens begin. At present, we have highly efficient vaccines against pertussis, diphtheria, tetanus, hemophilus, pneumococcus and polio, measles, mumps, rubella, and papillomaviruses. In future we will likely see varicella, hepatitis A and B, bacterial meningitis, and better influenza vaccines as novel members of national vaccination programs. Development of vaccines against global threats including avian influenza, MERS, and Ebola viruses, the major topics of this review, have proceeded very well.

Vad behöver primärvårdsläkaren veta om biologiska läkemedel?

KARI EKLUND OCH RITVA PELTOMAA

På 2000-talet har behandlingen av reumatiska sjukdomar förändrats väsentligt i och med de biologiska läkemedlen. Biologiska antireumatiska läkemedel har blivit så vanliga att varje primärvårdsläkare sannolikt kommer att träffa patienter som använder dem. Läkemedlen påverkar immunsystemet på ett grundläggande sätt så att dess aktivitet minskar på olika sätt och en alltför kraftig inflammatorisk reaktion dämpas. Avigsidan är att infektionsrisken kan öka. När en patient som använder ett biologiskt läkemedel söker för infektionssymtom på akutmottagningen måste saken tas på allvar. Om en patient som använder ett biologiskt antireumatiskt läkemedel har en infektion med feber bör läkemedlet tillfälligt sättas ut. Man måste också komma ihåg att biologiska läkemedel dämpar den inflammatoriska reaktionen och därför dämpar de också infektionssymtomen. Till exempel CRP-stegringen kan vara anspråkslös i förhållande till infektionens svårighetsgrad.

Behandlingen av reumatiska sjukdomar har förändrats radikalt under de senaste 20 åren. Behandlingsresultaten och därmed prognosen har förbättrats i synnerhet för patienter med reumatoid artrit och ankyloserande spondylit, och allt fler av dem kan leva ett nästan normalt liv. Särskilt två faktorer har medverkat till detta: dels aggressiv användning av traditionella syntetiska reumatologiska läkemedel, dels introduktion av biologiska läkemedel för behandling av reumatiska sjukdomar i början av 2000-talet. Behandlingen av reumatoid artrit har blivit allt mer målinriktad och målet är allt oftare remission, eller låg sjukdomsaktivitet om remission inte kan uppnås (1). Vid behandling av reumatoid artrit sätts medicineringsen in så fort diagnosen har ställts, och mycket ofta börjar man i Finland med en

kombination av tre antireumatiska läkemedel, den s.k. Reko-kombinationen (metotrexat, sulfasalazin och hydroxiklorokin), ofta med ytterligare tillsats av en peroral glukokortikoid i början (2). Om tillräckligt stort behandlings-svar inte uppnås med den traditionella kombinationen av syntetiska läkemedel utökas behandlingen med ett biologiskt läkemedel, vanligen en TNF-hämmare. Enligt nya rekommendationer från den europeiska reumatologiska organisationen EULAR kan det första biologiska läkemedlet vara en TNF-hämmare, men också tocilizumab eller abatacept, och i vissa fall kan rituximab komma i fråga.

Biologiska antireumatiska läkemedel

Vad är alltså biologiska antireumatiska läkemedel? De biologiska antireumatiska läkemedlen är proteiner som liknar kroppens egna molekyler. De är stora och invecklade makromolekyler som inte kan syntetiseras kemiskt, utan det behövs levande celler för att framställa dem. Eftersom de biologiska läkemedlen är proteiner förstörs de i matspjälkningskanalen, och de ges därför som subkutan injektion eller intravenös infusion. Största delen av de biologiska läkemedlen är antikroppar till sin struktur. Fördelen med antikroppar är att de är mycket specifika. Bland miljoner substanser känner de enbart igen sina målproteiner. I de flesta fall är de syntetiska antireumatiska läkemedlens verk-

SKRIBENTERNA

Kari Eklund är docent i reumatologi och specialist i reumatologi och inre medicin. Han verkar som avdelningsöverläkare och professor vid reumatologiska enheten vid HUCS Inflammationscentrum.

Ritva Peltomaa, MD är specialist i reumatologi och verkar som tf avdelningsöverläkare vid reumatologiska polikliniken vid HUCS Inflammationscentrum.

ningsmekanism inte känd i detalj, medan vi vet exakt hur de biologiska läkemedlen fungerar. Det betyder inte att vi känner till alla de följder som till exempel neutralisering av en viss inflammatorisk transmittorsubstans för med sig. Med biologiska antireumatiska läkemedel kan vi inverka på immunsystemets funktion på djupet. Med läkemedlens hjälp kan vi minska antalet substanser som orsakar inflammation eller förhindra deras funktion, eller så kan vi inverka direkt dämpande på immunsystemets centrala celler, T- eller B-lymfocyterna. De allra första biologiska antireumatiska läkemedlen band och neutraliserade tumörnekrosfaktor alfa (TNF-alfa), och därför kallas de TNF-hämmare. De utgör fortfarande den största gruppen biologiska antireumatiska läkemedel. Fem olika TNF-hämmare står till vårt förfogande. Patienten injicerar själv fyra av dem (adalimumab, etanercept, golimumab och certolizumab) och en ges intravenöst (infiximab). Undersökningar visar att alla TNF-hämmare är i stort sett lika effektiva. De skiljer sig mest med avseende på verkningsstiden och därmed på hur ofta de tas. Etanercept har den kortaste halveringstiden och tas en gång i veckan, medan patienten injicerar golimumab med fyra veckors intervall. Förutom TNF-alfa kan vi förhindra inverkan av två andra cytokiner, interleukin (IL)-6 (tocilizumab) och IL-1 beta (anakinra). Interleukin-6 stimulerar kraftigt akutfassväret i levern, och neutralisering av IL-6 med tocilizumab sänker därför starkt CRP-nivån. Neutralisering av interleukin-1-beta har inte visat sig vara lika effektivt som t.ex. TNF-hämmarna, och därför har denna behandlingsprincip använts i mindre utsträckning vid reumatoid artrit. Vid sidan av att neutralisera cytokiner kan vi påverka immunsystemet också på cellnivå. Abatacept hindrar aktiveringen av T-lymfocyter genom att det blockerar den antigenpresenterande cellens s.k. kostimuleringsignal. Rituximab binder sig till ytan av CD20-positiva B-lymfocyter och minskar deras antal.

Biologiska antireumatiska läkemedel används speciellt vid behandling av reumatoid artrit, ankyloserande spondylit och ledpsoriasis. I Finland får ca 15–20 procent av patienterna med reumatoid artrit något biologiskt läkemedel. Det innebär att också primärvårdsläkare allt oftare möter patienter som använder biologiska antireumatiska läkemedel. Dessa läkemedel används också vid behandling av bindvävsjukdomar.

Tabell I. Biologiska antireumatiska läkemedel.

TNF-hämmare	
Infiximab	(Remicade®)
Adalimumab	(Humira®)
Etanercept	(Enbrel®)
Golimumab	(Simponi®)
Certolizumab	(Cimzia®)

IL-6-antagonist	
Tocilizumab	(RoActmera®)

IL-1-antagonist	
Anakinra	(Kineret®)

Blockering av T-lymfocyternas aktivering	
Abatacept	(Orencia®)

Blockering eller deplektion av B-lymfocyter	
Belimumab	(Benlysta®)
Rituximab	(MabThera®)

Belimumab är en monoklonal antikropp som hindrar aktiveringen av B-lymfocyter. Medlet har visats ha effekt vid behandling av systemisk lupus erythematosus (SLE) (4). Sjukdomens allvarligaste manifestationer (progredierande njursjukdom eller SLE i centrala nervsystemet) har än så länge lämnats utanför behandlingen, eftersom forskningsevidens för effekt vid dessa indikationer saknas (4). Också vissa vaskuliter kan behandlas med biologiska läkemedel. Rituximab är godkänt för behandling av ANCA-positiva vaskuliter (granulomatös polyangit och mikroskopisk polyangit). I tabell I ingår de biologiska läkemedel som för närvarande används och målen för deras effekt.

Eventuella nackdelar med användningen av biologiska läkemedel

Biologiska läkemedel dämpar effektivt immunsystemets aktivitet och på så sätt också de reumatiska sjukdomarnas aktivitet. Avigsidan är att infektionsrisken kan öka när immunsystemet är mindre aktivt. Behandlingen av reumatiska sjukdomar är i viss mån en balansgång mellan minskade symtom och ökad infektionsrisk orsakad av att immun-

systemet dämpas. I det följande presenteras vissa eventuella nackdelar med biologiska läkemedel. Också mera sällsynta biverkningar kan förekomma.

Infektionsrisk

Infektionsrisken vid användning av biologiska läkemedel har nyligen förtjänstfullt behandlats i en finländsk översiktsartikel (5). Tuberkulosrisken är ökad hos patienter som använder TNF-hämmare. Vanligen är det fråga om aktivering av en gammal infektion. TNF-hämmarna minskar kroppens förmåga att bilda granulomvävnad och därför kan tbc-bakterier som länge har varit latenta frigöras och orsaka infektion. Eftersom kroppen av samma orsak inte kan begränsa infektionen till lungorna ser man vid behandling med TNF-hämmare atypiska tuberkulösa infektioner, så som lymfkörteltuberkulos och miliär tuberkulos. TNF-hämmarna minskar också makrofagernas förmåga att döda intracellulära bakterier, vilket gör att risken för intracellulära infektioner så som listerios är något ökad. Infektionsrisken hos patienter som får rituximab eller abatacept verkar vara något lägre än hos de som får TNF-hämmare (5).

Neurologiska problem

MS-liknande symtom och fynd har beskrivits i samband med TNF-hämmare. Om sådana symtom förekommer bör patienten remitteras till reumatolog eller helst direkt till neurolog, eftersom symptomen måste utredas noga och man oftast blir tvungen att avbryta behandlingen med TNF-hämmare. Aktivering av JC-virus som döljer sig i centrala nervsystemet har beskrivits hos patienter som står på rituximab, vilket kan leda till progressiv multifokal leukoencefalopati (PML). Detta är mycket sällsynt men komplikationen är allvarlig, eftersom det inte finns någon bra behandling för PML och dödligheten är upp till 20–50 procent (6). I de fall som har beskrivits är den bakomliggande sjukdomen oftast SLE eller någon annan bindvävssjukdom och patienterna har haft kraftig immunsuppressiv behandling.

Risken för maligna sjukdomar

Ökad risk för maligniteter har varit ett orosmoln så länge som biologiska läkemedel har varit i användning. Biologiska läkemedel orsakar inte i sig malign celltransformation, men farhågan är att immunsystemet inte kan förstöra maligna celler som uppkommer på

något annat sätt. De första kliniska undersökningarna antydde att lymfomrisken kunde vara ökad hos patienter som använder TNF-hämmare. Andra stora registerstudier har inte kunnat bestyrka detta (7). Bedömningen av lymfomrisken försvåras av att långvarig aktiv reumatoid artrit i sig ökar denna risk. Vad beträffar hudcancer verkar speciellt risken för icke-melanotiska hudtumörer vara i någon mån förhöjd (7). För närvarande verkar risken för solida tumörer som karcinom inte vara ökad. Tidigare ansågs en genomgången malign sjukdom vara kontraindikation för biologiska läkemedel, men nu för tiden kan behandling sättas in till exempel efter fem år och efter samråd med patienten. Rituximab kan också användas för patienter som tidigare har behandlats för lymfom.

En patient med biologisk medicinering på akutmottagningen

Alla biologiska läkemedel dämpar immunsystemets funktion. Därför bör infektionssymtom hos en patient som får biologiska läkemedel alltid tas på allvar. Det är också viktigt att minnas att infektionerna kan vara atypiska hos dessa patienter. Hos patienter som använder TNF-hämmare är förmågan att bilda granulovävnad nedsatt och därmed också t.ex. förmågan att begränsa tuberkulos. Därför kan vi se atypiska tuberkulosinfektioner som körteltuberkulos, benmärgstuberkulos och spridda infektioner (5). Om en allvarlig infektion har konstaterats bör den biologiska läkemedelsbehandlingen tillfälligt avbrytas. Det är förstuds inte alltid möjligt eftersom injektionsintervallet kan vara upp till fyra veckor. De biologiska läkemedlen inte bara predisponerar för infektioner utan de dämpar också immunsystemets svar på infektionen, vilket innebär att infektionsparametrar som CRP och sänkingsreaktionen inte alltid stiger så mycket som de annars skulle göra. Särskilt läkemedel som minskar nivån av IL-6, exempelvis tocilizumab, minskar också kraftigt nivån av CRP och sänkingsreaktionen. CRP kan således vara helt normal t.ex. i de första stadierna av sepsis.

En patient med biologisk antireumatisk medicinering på mottagningen

Allt oftare kommer patienter som använder biologiska antireumatiska läkemedel på kontroll till sin husläkare. Kontrollerna på reumatologiska polikliniken kan inskränka sig

till en gång om året, om allt har gått bra. Vad bör man alltså beakta? Hur patienten mår i allmänhet är naturligtvis viktigt. Är det något speciellt, har patienten mått bra? Det är bra att i synnerhet fråga om det har förekommit neurologiska symtom som domningar i benen eller liknande. Eventuella infektionssymtom bör också efterfrågas. Natlig svettning, avmagring och temperaturstegring kan vara tecken på infektion, t.ex. tuberkulos, men också lymfom kan ge sådana symtom. Lungorna bör auskulteras eftersom t.ex. reumatoid artrit kan vara förknippad med interstitiell lungsjukdom. Lymfkörtlarna palperas eftersom tuberkulos kan förekomma begränsad till dem. Vid den kliniska undersökningen är det bra att också inspektera huden, särskilt på ryggen medan lungorna auskulteras eftersom det är svårt för patienterna att själva göra det. Man kontrollerar också att patienten mår bra med avseende på den reumatiska sjukdomen. Den är inte alltid i remission ens hos dem som använder biologiska läkemedel. Det är inte motiverat att fortsätta med den dyra medicineringsen om den inte är till nytta, och sådana patienter bör remitteras till reumatolog för bedömning av läkemedelsbehandlingen. Om patientens reumatiska sjukdom har aktiverats under den biologiska läkemedelsbehandlingen måste man överväga om orsaken kan vara en infektion eller om läkemedlet har mist sin effekt. Säkerhetsproverna för medicineringsen kontrolleras med tre månaders intervall hos dem som använder biologiska läkemedel, vid behov oftare. Om patienten har en bakteriell infektion som kräver antibiotikabehandling eller en infektion med hög feber (över 38 °C) bör det biologiska läkemedlet sättas ut så länge infektionen pågår. Onödiga läkemedelsuppehåll bör dock undvikas, eftersom det finns risk för att patienten immuniseras mot det biologiska läkemedlet och effekten då går förlorad.

Särskilda situationer

Vaccinationer

Innan ett biologiskt läkemedel sätts in bör man vanligen säkerställa att vaccinationskyddet är fullgott. Också efter insatt behandling rekommenderas t.ex. årlig influensavaccination. Levande vacciner får inte ges under den biologiska läkemedelsbehandlingen p.g.a. den infektionsrisk som vaccinet orsakar. Vissa länder kräver vaccination mot gula febern vid inresa. Då är ett alternativ att sätta ut det biologiska läkemedlet före och efter vaccinationen. Om resan bara går till turistmål

där smittrisen är liten kan det räcka med ett stämpelförsett intyg för immigrationsmyndigheterna på engelska om varför vaccination inte har getts. Detta förfarande kan dock medföra vissa risker och de bör bedömas noggrant. Skyddet mot mässling (antingen genomgången sjukdom eller MPR-vaccination) bör också säkerställas innan det biologiska läkemedlet sätts in.

Operationer

Det finns fortfarande rätt lite forskningsevidens om hur biologiska läkemedel inverkar på risken för postoperativa infektioner. Tidigare gjordes långa uppehåll i medicineringsen, men för närvarande är det rekommenderade uppehållet relativt kort. Om patienten inte tidigare har haft operationskomplikationer som sårinfektioner eller liknande rekommenderas en veckas uppehåll före och efter operationen, och att såret har vuxit ihop efter operationen och det inte finns tecken på sårinfektion.

Graviditet

Enligt nuvarande rekommendationer bör patienterna inte bli gravida under behandling med biologiska antireumatiska läkemedel. Säkerhetstiden är sex månader med antikroppar och två veckor med etanercept. Det finns lite evidens för att de biologiska läkemedlen skulle vara farliga under graviditet, och det är till exempel inte ovanligt att biologisk behandling fortsätter under hela graviditeten vid Crohns sjukdom. Det är tänkbart att rekommendationen ändras i framtiden, men för närvarande rekommenderas alltså uppehåll med det biologiska läkemedlet.

Sammanfattning

Allt fler patienter med reumatiska sjukdomar får nu för tiden biologiska läkemedel och det är troligt att varje läkare träffar patienter som använder läkemedlen. Trots att de flesta av dem som använder läkemedlen mår bra rekommenderas en viss vigilans med avseende på infektioner och andra eventuella komplikationer.

Kari Eklund
kari.eklund@hus.fi

Ritva Peltomaa
ritva.peltomaa@hus.fi

Bindningar:

Kari Eklund:

Kongresser: MSD, UCB och Pfizer

Medicinsk sakkunnig för Roche, Pfizer och MSD

Forskningsunderstöd: Pfizer

Ritva Peltomaa:

Kongresser: Actelion, Roche, BMS och GSK

Medicinsk sakkunnig för UCB, Roche och BMS

Referenser

1. Smolen JS, Aletaha D, Bijlsma JW ym. Treating rheumatoid arthritis to target: recommendations of an international task force. *Ann Rheum Dis* 2010;69:631–637.
2. Möttönen T, Hannonen P, Leirisalo-Repo M ym. Comparison of combination therapy with single-drug therapy in early rheumatoid arthritis: a randomised trial. *FIN-RACo trial group. Lancet* 1999;353:1568–73.
3. Smolen JS, Landewé R, Breedveld FC, Buch M, Burmester G, Dougados M, Emery P, Gaujoux-Viala C, Gossec L, Nam J, Ramiro S, Winthrop K, de Wit M, Aletaha D, Betteridge N, Bijlsma JW, Boers M, Buttgerit F, Combe B, Cutolo M, Damjanov N, Hazes JM, Kouloumas M, Kvien TK, Mariette X, Pavelka K, van Riel PL, Rubbert-Roth A, Scholte-Voshaar M, Scott DL, Sokka-Isler T, Wong JB, van der Heijde D. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2013 update. *Ann Rheum Dis*. 2014 Mar;73:492–509.
4. Merrill JT1, Buyon JP2, Utset T3. A 2014 update on the management of patients with systemic lupus erythematosus. *Semin Arthritis Rheum*. 2014;44:e1-2. doi: 10.1016/j.semarthrit.2014.09.013. Epub 2014 Sep 30. Repo H, Salonen JH och Leirisalo-Repo M. *Finlands Läkartidning* 8/2009 årg 64, 697–705.
6. Brew BJ1, Davies NW, Cinque P, Clifford DB, Nath A. Progressive multifocal leukoencephalopathy and other forms of JC virus disease. *Nat Rev Neurol*. 2010;6:667–679. doi: 10.1038/nrne.rol.2010.164.
7. Ramiro S1, Gaujoux-Viala C, Nam JL, Smolen JS, Buch M, Gossec L, van der Heijde D, Winthrop K, Landewé R. Safety of synthetic and biological DMARDs: a systematic literature review informing the 2013 update of the EULAR recommendations for management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2014;73:529–535. doi: 10.1136/annrheum-dis-2013-204575. Epub 2014 Jan 8.

Summary

What the GP should know about biological drugs

Treatment of rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis has changed dramatically over the last 20 years, allowing many patients to live a nearly normal life. In Finland, a combination of several synthetic antirheumatic drugs is common. If treatment with such synthetic drugs fails, therapy with biological antirheumatic drugs is started. Biological drugs are complex molecules made by living cells. They reduce the effect of proinflammatory cytokines such as TNF-alpha, IL-6, or IL-1beta. They can also target certain B lymphocytes or can inhibit the activation of T-cells. Their most common adverse effect is an increased risk of infection.

Egenskaper hos biologiska läkemedel och terapeutiska antikroppar

SAKARI JOKIRANTA

Biologiska läkemedel är läkemedel som produceras av celler. Största delen av dem är mycket stora molekyler. Läkemedlens storlek och proteinstruktur gör att de har egenskaper som avviker från sedvanliga läkemedel. De viktigaste egenskaperna är att de elimineras långsamt ur kroppen samt att proteinstrukturen och produktionen i cellerna ger möjlighet till strukturell variabilitet och till immunogenicitet, åtminstone vad beträffar mab-läkemedel med antikroppsstruktur. Faktorer som leder till immunogenicitet bör undvikas eftersom immunogenicitet, d.v.s. det immunsvar som läkemedlet orsakar hos patienten, inte är önskvärd och minskar behandlingens effekt. Därför bör de mest immuniserande läkemedlen inte tillfälligt sättas ut, och vid sidan av dem är det oftast bra att använda ett traditionellt läkemedel som minskar immuniseringen, exempelvis metotrexat. Eftersom de biologiska läkemedlens elimineringshastighet och immunisering varierar från patient till patient, har uppföljning av läkemedlens koncentration och antikropps nivåer visat sig vara ett effektivt sätt att styra individuell läkemedelsterapi vid långvarig behandling.

De senaste åren har användningen av biologiska läkemedel snabbt ökat både i Finland och i den övriga västvärlden. Detta beror på att nya läkemedel har kommit ut på marknaden, indikationerna för de äldre läkemedlen har utvidgats och på att de också har använts i större utsträckning på de tidigare indikationerna. Det har uppskattats att cirka en tredjedel av de läkemedel som är under utveckling eller som nyligen har kommit ut på marknaden är biologiska läkemedel, såsom de antikropps-baserade mab-läkemedlen. Att de biologiska läkemedlen så snabbt har blivit vanligare märks inom praktisk läkarverksamhet inte bara på att allt fler specialiteter har börjat använda dessa läkemedel, utan också på att primärvårdsläkare allt oftare träffar på patienter som använder ett biologiskt läkemedel för en kronisk inflammatorisk sjukdom. Denna artikel belyser de biologiska läkemedlens väsen och egenskaper och redogör också för de särdrag vid användningen av läkemedlen som är viktigast ur primärvårdsläkarens synpunkt.

Vad är biologiska läkemedel?

Definitionen på biologiskt läkemedel är att läkemedelsmolekylen inte framställs syntetiskt

utan produceras i levande celler. I praktiken är de biologiska läkemedlen proteiner eller kortare peptider som består av aminosyrakedjor, trots att cellframställda kolhydrater eller eventuella framtida DNA-vacciner i princip hör till samma grupp. Molekyler som isolerats ur djurblood eller t.ex. antiserum har traditionellt inte ansetts vara biologiska läkemedel. De första biologiska läkemedlen som framställdes i laboratorieförhållanden var små peptidhormoner som insulin och tillväxthormon. Användningen av dem skiljer sig inte väsentligt från traditionella läkemedel, och därför behandlar denna artikel främst de nya, mer högmolekylära biologiska läkemedlen och deras egenskaper.

SKRIBENTEN

Sakari Jokiranta är docent och specialistläkare i klinisk mikrobiologi. Han verkar som klinisk lärare i bakteriologi och immunologi vid Helsingfors universitet och som medicinsk chef vid Yhtyneet Medix Laboratoriot.

Hur skiljer sig biologiska läkemedel från andra läkemedel?

Tre viktiga faktorer som skiljer biologiska läkemedel som inte är av hormontyp från syntetiska läkemedel är storlek, den strukturella variabilitet som proteinstrukturen och produktionen i celler möjliggör och eventuell immunogenicitet. Största delen av de biologiska läkemedel som inte har hormonstruktur är antikroppsmolekyler, och också de övriga är vanligen artificiella proteinhybrider där en beståndsdel är en del av en antikropp. Det är därför lätt att förstå att de särskilda egenskaperna hos de flesta högmolekylära biologiska läkemedlen uttryckligen har sin grund i den antikroppslignande uppbyggnaden.

De biologiska läkemedlens molekyllstorlek

Jämfört med syntetiska läkemedel har biologiska hormonläkemedel vanligen klart större molekyllstruktur och de övriga biologiska läkemedlens molekyler är rentav jättestora. Den vanligaste typen av högmolekylärt biologiskt antikroppsläkemedel är mer än 700 gånger så stor som ibuprofen (150 000 jämfört med 206 g/mol) (Figur 1). Storleken har både för- och nackdelar. Den största fördelen är att ett högmolekylärt läkemedel inte filtreras via njurarna och därför avlägsnas mycket långsammare från blodbanan än lågmolekylära läkemedel. Antikroppsmolekylernas eliminationshalveringstid är cirka 7–21 dygn, vilket är en synnerligen lång tid jämfört med lågmolekylära läkemedels halveringstid som högst kan räknas i timmar (1). Det gör att läkemedlets administrationsintervall är långt.

Den största nackdelen med läkemedelsmolekylens storlek är att det går rätt långsamt att producera den i cellerna, vilket gör att kostnaderna för läkemedelsframställningen blir väsentligt större. Kostnaderna ökar också av att produktionen inte kan effektiviseras på samma sätt som vid kemisk syntes, till stor del för att läkemedlet produceras i levande eukaryotiska celler, vilket kräver dyra näringssubstrat avsedda för cellkulturer.

Strukturell variabilitet och biosimilarer

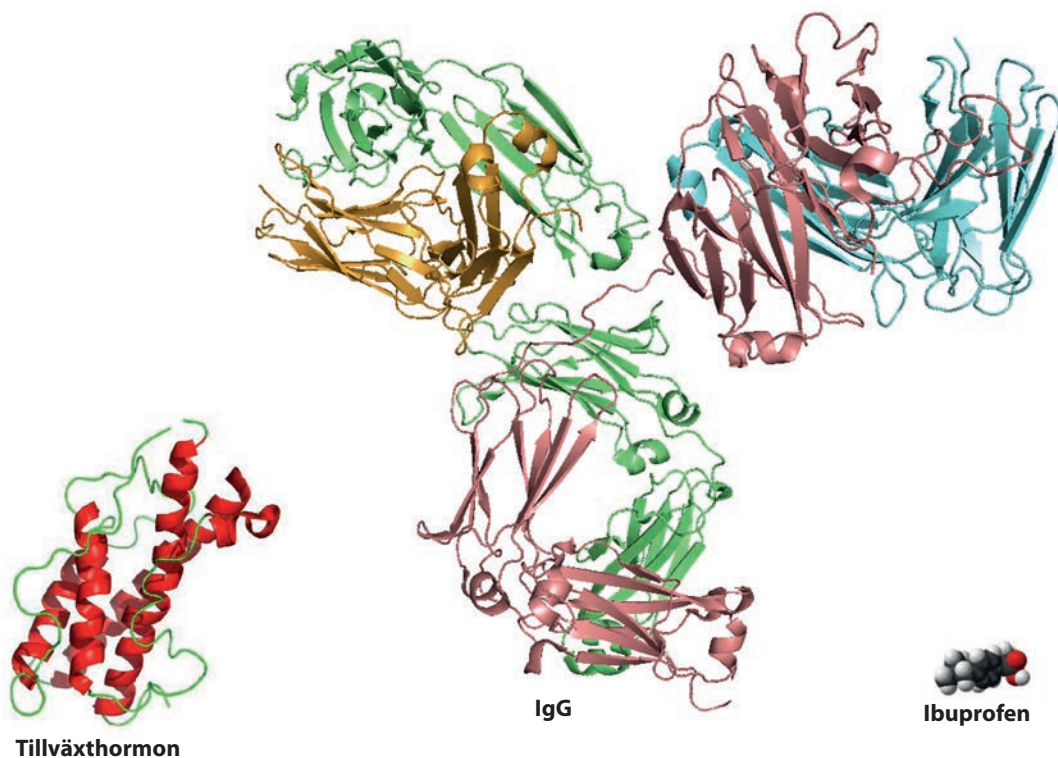
Proteinstrukturen har tre nivåer. Proteinets aminosyrasekvens är den så kallade primärstrukturen. Den bestäms av basordningen i den gen som kodar för proteinet. Denna

basordning kan mycket lätt undersökas för att säkerställa att den är riktig. Proteinets sekundärstruktur är den struktur som bildas när aminosyrakedjan veckar sig, och tertiärstrukturen är förhållandet mellan delarna i det veckade proteinet. Under veckningsprocessen kan det uppkomma fel eller avvikelser om det finns något avvikande i den läkemedelsproducerande cellen eller om man till exempel använder en annorlunda celltyp. Tertiärstrukturen, d.v.s. hela proteinets slutliga struktur, kan troligen också påverkas av extracellulära förhållanden som cellernas näringssubstrat, förvaringsvätskans sammansättning och pH-värde, förvaringstemperaturen och liknande. Det gör att varje läkemedelssats måste testas separat för att säkerställa att läkemedlet håller jämn kvalitet. Enbart kemiska analyser är inte en adekvat testmetod.

En central faktor beträffande den biologiska variabiliteten är att identisk aminosyrasekvens inte i sig garanterar att läkemedel från två olika fabriker har likadan verkan. Till skillnad från praxis beträffande lågmolekylära läkemedel och deras generiska preparat används inte termen generiskt preparat om ”kopior” av biologiska läkemedel utan man talar om biosimilarer. Jämfört med originalpreparatet har biosimilarer exakt samma aminosyrasekvens, men det kan förekomma skillnader i proteinets tertiärstruktur eller i de kolhydratkedjor som har fogats till aminosyrakedjan vid den intracellulära glykosyleringen. Därför är det teoretiskt möjligt att en biosimilar och originalpreparatet har vissa skillnader t.ex. med avseende på immunogenicitet (2).

Immunogenicitet

För den kliniskt verksamma läkaren är den största skillnaden mellan traditionella läkemedel och högmolekylära biologiska läkemedel att patienten lätt kan immuniseras mot biologiska läkemedel som innehåller någon för kroppen främmande struktur. Kroppen identifierar molekyler som främmande på två sätt: molekylens ytf orm och de elektriska laddningarna på den kan vara främmande och det kan finnas främmande peptider i molekylens aminosyrakedja. Det finns praktiskt taget alltid ett kroppsfrämmande område på ytan av läkemedel med antikropsstruktur, eftersom antikroppens bindning till sitt mål bestäms av det främmande områdets form och laddningsegenskaper. Därför har största delen eller rentav alla patienter som får ett



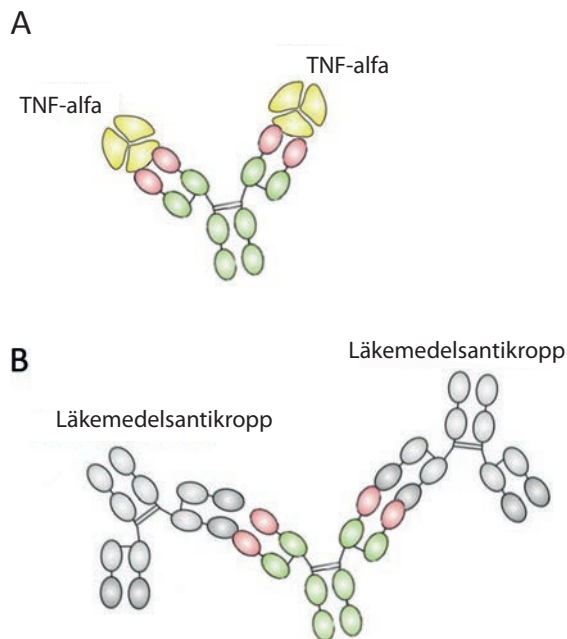
Figur 1. Jämförelse av molekylstorleken mellan biologiska läkemedel (tillväxthormon och immunglobulin av klass IgG representerar mab-läkemedel) och ett traditionellt syntetiskt läkemedel (ibuprofen). IgG:s struktur visas som en kombination av kristallstrukturer. Tillväxthormonets struktur är från källan <http://chemistry.umeche.maine.edu/MAT500/Proteins9.html> och ibuprofenets struktur från källan Wikipedia (Ben Mills).

biologiskt läkemedel B-celler som identifierar läkemedlet som främmande.

Alla patienter utvecklar inte ett kraftigt immunsvär mot samma högmolekylära biologiska läkemedel. Det har sannolikt två huvudorsaker. För det första hindrar den ständiga stora halten av läkemedel i kroppen aktivering av de B-celler som identifierar läkemedlet, och på så sätt uppstår så kallad tolerans mot läkemedlet. Om läkemedlet tillfälligt sätts ut eller om dosintervallet förlängs alltför mycket håller sig läkemedelskoncentrationen inte på tillräckligt hög nivå för att upprätthålla toleransen, och därför ser man ofta en kliniskt skadlig immunisering efter ett uppehåll. En annan orsak till individuella skillnader vid immuniseringen är att B-cellerna behöver hjälp av T-cellerna för att sätta igång och upprätthålla ett kraftigt immunsvär. För denna assistans används HLA-molekyler som är olika hos olika människor (s.k. vävnadstyp). Om t.ex. molekylen HLA-DR3 hos en patient kan presentera en främmande peptid från ett proteinläkemedel för T-cellerna så att det uppstår en kraftig immunisering som producerar antikroppar

mot läkemedlet, kan det hända att samma presentation inte sker under förmedling av molekylen HLA-DR2 hos en annan patient. Därför kan man anta att patientens HLA-arvsmassa inverkar på hur sannolikt det är att en immunisering sker (3).

Man kan också påverka risken för immunisering genom att jämsides med det biologiska läkemedlet använda metotrexat eller azatioprin. Det är oklart varför just dessa läkemedel minskar risken medan t.ex. kortikosteroider inte gör det. Man kan dock anta att då metotrexat och azatioprin förhindrar celledelning i B- och T-cellerna och därmed deras förökning, förhindrar de också uppkomsten av kliniskt betydande mängder läkemedelsantikroppar. Då kan läkemedelskoncentrationen också vid svag immunisering hållas på så hög nivå att immunsvaret slocknar. I klinisk praxis är det viktigt att sträva efter att använda speciellt metotrexat i tillräckligt hög dos, åtminstone för patienter som behandlas med infliximab och adalimumab, eftersom immunisering kan motverkas bättre med stora än med små doser (4).



Figur 2. Schematisk bild av hur en antikropp som binds till ett läkemedel påverkar läkemedlets förmåga att binda sin målstruktur. A. Ett mab-läkemedel (t.ex. infliximab) bundet till sin målstruktur TNF-alfa. B. Läkemedelsantikroppar hindrar läkemedlet från att bindas till TNF-alfa genom att bindas till samma plats på läkemedlet.

Följder av immunisering

Immunisering mot läkemedel har tre ofördelaktiga verkningar. För det första hindrar de antikroppar som binds vid läkemedlet vanligen läkemedlet från att binda sig till sitt mål (Figur 2). Orsaken är att läkemedel med antikropsstruktur alltid binds till sitt mål med den antigenbindande delen, som är just den del som är främmande för organismen. Antikroppar mot långt humaniserade läkemedel (-zumaber och -umaber) riktar sig således alltid mot just denna viktigaste del av läkemedelsmolekylen. Också för chimära antikroppars (-ximaber) del sker detta så gott som alltid. När en läkemedelsantikropp binds vid läkemedlets antigenbindande ställe kan läkemedlet inte längre binda sig till sin målmolekyl, exempelvis TNF-alfa eller interleukin 6. Alla de läkemedelsmolekyler som en antikropp har bundits till neutraliseras alltså och mister sin effekt (5).

En annan betydande ofördelaktig verkan av immunisering är att läkemedlets eliminering sker snabbare. Detta syns så att dalvärdet av läkemedlet hos immuniserade patienter (plasmakoncentrationen strax före nästa

läkemedelsdos) vanligen är mycket låg. Fenomenet har mest studerats med TNF-alfahämmare. Beträffande dessa läkemedel (t.ex. infliximab och adalimumab) vet man att lågt dalvärde har samband med försämrat kliniskt svar på behandlingen. Enligt metaanalyser är behandlingssvaret hos immuniserade patienter cirka 68 procent sämre än hos icke-immuniserade (6).

En tredje negativ inverkan av immunisering är en väsentligt ökad risk att få biverkningar i samband med läkemedelsinfusionen (eller injektionen). För infliximab är risken hos immuniserade personer cirka 7,7 gånger så stor som hos icke-immuniserade (7). En del av dessa infusionsreaktioner är så kraftiga att behandlingen inte kan fortsätta och samma läkemedel eller biosimilarer inte längre kan användas hos patienten om orsaken till reaktionen är immunisering.

Mätning av halten av biologiska läkemedel och bestämning av antikroppar

Under de senaste åren har man inom medicinen talat mycket om individualisering eller personalisering. Det är speciellt relevant för biologiska läkemedel eftersom samhället använder stora summor för dessa behandlingar (enbart av TNF-hämmare är den årliga försäljningen cirka 120 miljoner euro). Rent allmänt kan det sägas att läkemedlen, när de ges rätta patienter i rätt dos, är synnerligen effektiva och förbättrar väsentligt patienternas livskvalitet och funktionsförmåga.

När behandlingen personaliseras bör besluten grunda sig antingen på evidens eller på utprovade förändringar i behandlingsschemat. Eftersom de biologiska läkemedlen är dyra är det önskvärt att en förändring av dos eller läkemedel grundar sig på evidens och inte enbart på försök och misstag. För att styra behandlingen med de nya högmolekylära biologiska läkemedlen finns två bestämningsmetoder att tillgå: mätning av läkemedelshalten och bestämning av läkemedelsantikroppar (Tabell I). Mätning av läkemedelskoncentrationen är vanligen förstahandsmetod, eftersom man av koncentrationen också indirekt kan sluta sig till förekomsten av kliniskt betydelsefulla läkemedelsantikroppar. Varje biologiskt läkemedel har sin egen målkoncentration, alltså det koncentrationsintervall som ger största möjliga kliniska nytta. För vissa läkemedel känner man också till den koncentration som inte längre ger någon tilläggsnytta om den

överskrids. Målintervallet för dalvärdet för t.ex. adalimumab är 5–10 µg/ml, eftersom 5 µg/ml räcker för att ge full klinisk nytta och koncentrationer över 10 µg/ml inte ger någon fördel utöver koncentrationer i intervallet 5–10 µg/ml (8). Man kan således styra doseringen eller doseringsintervallet med mätning av läkemedelskoncentrationen, så att man för varje patient uppnår en koncentration som ger optimalt behandlingssvar (9). Det förekommer visserligen smärre variationer i spektret av inflammationsförmedlande ämnen hos olika patienter, vilket gör att behandlingssvaret inte är det önskade hos en del patienter trots att läkemedlets dalvärde är optimalt. I en sådan situation visar koncentrationsmätningen att läkemedlet bör bytas ut till ett annat med annan verkningsmekanism (10).

Läkemedelsantikroppar orsakar en snabb sänkning av dalvärdet. Därför bör immunisering misstänkas hos patienter med låg koncentration. Eftersom också dålig följsamhet kan ligga bakom låg läkemedelskoncentration vid läkemedel som patienten själv injicerar, styrs läkemedelsbesluten av mätningen av koncentrationen i fall med lågt dalvärde. Om effekten av ett biologiskt läkemedel minskar efter ett gott svar i början och det fastställs att orsaken är immunisering mot läkemedlet, är det motiverat att byta till ett annat läkemedel med samma verkningsmekanism (10). Läkemedelsantikropparna är läkemedelsspecifika;

de känner alltså inte ingen ett annat läkemedel, vilket gör att tidigare immunisering inte är till nackdel om läkemedlet byts ut.

Vad bör allmänläkaren veta om biologiska läkemedel?

Hur känner man igen ett biologiskt läkemedel på substansens namn?

Antikroppsbaseerade biologiska läkemedel har namn som slutar på -mab (t.ex. adalimumab), medan biologiska läkemedel med receptorstruktur har namn som slutar på -cept (t.ex. etanercept). Om namnet slutar på -ra är det fråga om en receptorantagonist (t.ex. anakinra). Med denna logik är det lätt att identifiera högmolekylära biologiska läkemedel.

Biologiska läkemedel bör inte i onödan tillfälligt sättas ut

Att tillfälligt sätta ut ett biologiskt läkemedel ämnat för långvarigt bruk kan föra med sig att patienten lättare immuniseras och därför förlorar möjligheten att använda läkemedlet senare och få nytta av det. Onödiga avbrott kan vara sådana som görs exempelvis för små operationer eller övre luftvägsinfektioner. Vid allvarliga infektioner (som kräver intravenös antibiotikabehandling eller sjukhusvård) bör dock största delen av dessa läkemedel sättas ut av säkerhetsskäl. Också i samband med

Tabell I. De viktigaste uppföljningsstudierna för biologiska läkemedel med förkortningar.

Läkemedel	Koncentrationsbestämning	Målnivå för koncentrationen (µg/ml)	Antikroppsbestämning
Infliximab	S–Inflix	2–10 µg/ml	S–InfliAb
Adalimumab	S–Adalimu	(4–)5–10 µg/ml	S–AdaliAb
Etanercept	S–Etane	> 2,1 µg/ml ¹	S–EtaneAb
Golimumab	S–Golim	> 1,4 µg/ml ¹	S–GolimAb
Certolizumabpegol	S–Serto	> 9 µg/ml ¹	S–SertoAb
Rituximab	S–Rituk		S–RitukAb
Tocilizumab	S–Tosil	(> 1 µg/ml) ¹	S–TosilAb ²
Ustekinumab	S–Ustek		S–UstekAb
Abatacept	S–Abata		
Natalizumab			S–NatsuAb
TNFα-blockering	S–TNFsalp ² (rapportgentest)		

¹ Svag evidens, så målnivån är närmast vägledande.

² Testet är i valideringskedet, ännu inte tillgängligt; testerna kan beställas åtminstone från Yhtyneet Medix Laboratoriot Oy eller via dem, utom natalizumabtestet som görs i TYKS-Sapa-laboratoriet.

kroniska infektioner kan det vara bäst att överväga uppehåll i behandlingen. I andra situationer är alternativ till läkemedels-uppehåll att sätta in antibiotikabehandling på lättare indikationer, att hellre avbryta annan immunsuppressiv medicinering eller att i stället för avbrott uppskjuta läkemedels-administrationen med ett par dagar för att få en klarare bild av infektionens svårighetsgrad.

Olika biologiska läkemedel har olika inverkan på infektionsbenägenheten

Den grupp biologiska läkemedel som används mest i Finland är TNF-alfa-blockerarna. De är förknippade med en betydligt ökad risk för aktivering av tuberkulos. Eftersom antalet behandlade patienter hela tiden stiger kan man vänta sig att en del av patienterna också söker sig till primärvården med olika symtom. Det är därför viktigt att beakta möjligheten av tuberkulos som en orsak till utdragen feber eller luftvägssymtom hos dessa patienter.

Infektionsrisken är ökad också för andra biologiska läkemedel än TNF-alfa-blockerare, men varje läkemedel har sin egen riskprofil beroende på verkningsmekanismen. Om patienter som står på någon annan behandling än TNF-alfa-blockerare uppvisar symtom som avviker från sedvanliga lindriga infektionssymtom är det bra att konsultera den specialiserade sjukvården på lättare indikationer än annars.

Sakari Jokiranta
sakari.jokiranta@medix.fi

Bindningar:
Anställning:
Medicinsk chef/Yhtyneet Medix Laboratoriot Oy
Föreläsningssarvode: Pfizer, MSD,
Alexion Pharmaceuticals, Scopeful, Abbvie och
Medac
Konsultarvode: Pfizer, MSD,
Alexion Pharmaceuticals, Medscape,
Labquality och Roche.
Betydande delägarskap: Scopeful

Summary

Biological drugs and therapeutic antibodies

Biological drugs are produced in living cells. Large biologicals differ from synthetic drugs by, for example, their slow elimination from the body, their possibility for structural variability due to glycoprotein structure, and their immunogenicity, at least in the case of monoclonal antibodies. Since immunogenicity, resulting in anti-drug antibodies, radically diminishes treatment efficacy, immunogenicity-promoting treatment breaks should be avoided, with possible immunogenicity-reducing methotrexate or azathioprine use preferable. Due to immunogenicity and variability in elimination half-life, rational guidance of treatment decisions by monitoring of drug level and anti-drug antibodies is essential for patients on treatment with large biological drugs.

Referenser

1. Klotz, U., Teml, A., and Schwab, M. Clinical pharmacokinetics and use of infliximab. *Clin Pharmacokin* 2007;46:645–660.
2. Chamberlain, P. Assessing immunogenicity of biosimilar therapeutic monoclonal antibodies: regulatory and bioanalytical considerations. *Bioanalysis* 2013;5:561–574.
3. Billiet, T., Vande Castele, N., Van Stappen, T., Princen, F., Singh, S., Gils, A., Ferrante, M., Van Assche, G., Cleyne, I., and Vermeire, S. Immunogenicity to infliximab is associated with HLA-DRB1. *Gut*. 2015.
4. Krieckaert, C. L., Nurmohamed, M. T., and Wolbink, G. J. Methotrexate reduces immunogenicity in adalimumab treated rheumatoid arthritis patients in a dose dependent manner. *Ann Rheum Dis* 2012;71:1914–15.
5. Bartelds, G. M., Krieckaert, C. L., Nurmohamed, M. T., van Schouwenburg, P. A., Lems, W. F., Twisk, J. W., Dijkmans, B. A., Aarden, L., and Wolbink, G. J. Development of antidrug antibodies against adalimumab and association with disease activity and treatment failure during long-term follow-up. *JAMA* 2011;305:1460–68.
6. Garces, S., Demengeot, J., and Benito-Garcia, E. The immunogenicity of anti-TNF therapy in immune-mediated inflammatory diseases: a systematic review of the literature with a meta-analysis. *Ann Rheum Dis* 2013;72:1947–55.
7. Baert, F., Drobne, D., Gils, A., Vande Castele, N., Hauenstein, S., Singh, S., Lockton, S., Rutgeerts, P., and Vermeire, S. Early trough levels and antibodies to infliximab predict safety and success of reinitiation of infliximab therapy. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2014 12:1474–81 e–72; quiz e-91.
8. Pouw, M. F., Krieckaert, C. L., Nurmohamed, M. T., van der Kleij, D., Aarden, L., Rispens, T., and Wolbink, G. Key findings towards optimising adalimumab treatment: the concentration-effect curve. *Ann Rheum Dis* 2013;74:513–518.
9. van Herwaarden, N., den Broeder, A. A., Jacobs, W., van der Maas, A., Bijlsma, J. W., van Vollenhoven, R. F., and van den Bemt, B. J. Down-titration and discontinuation strategies of tumor necrosis factor-blocking agents for rheumatoid arthritis in patients with low disease activity. *Cochrane database of systematic reviews* 9, CD010455 2014.
10. Vincent, F. B., Morand, E. F., Murphy, K., Mackay, F., Mariette, X., and Marcelli, C. (2013) Antidrug antibodies (ADAb) to tumour necrosis factor (TNF)-specific neutralising agents in chronic inflammatory diseases: a real issue, a clinical perspective. *Ann Rheum Dis* 2013;72:165–178.

Terapeutiska antikroppar mot cancer

MICAELA HERNBERG

Intresset för immunterapi som behandling för cancer har funnits länge. Ospecifika behandlingar med BCG, interferon-alfa och interleukin 2 har undersökts i stor utsträckning, men än så länge har man inte kunnat förbättra patienternas prognos med dessa behandlingar. Sedan några år tillbaka är utsikterna dock betydligt bättre. De nya, mer målinriktade kontrollpunktsantikropparna anti-CTLA-4 och anti-PD-1 har avsevärt förbättrat prognosen för metastaserat melanom. Preliminära resultat från studier med de nya kontrollpunktsantikropparna visar att framtidsutsikterna ser betydligt ljusare ut även för patienter med andra tumörtyper.

Man har redan länge antagit att människans immunologiska försvarsmekanismer spelar en viktig roll i bekämpningen av elakartade tumörer, men det har varit oklart i hur stor utsträckning extern immunologisk modulering med hjälp av olika immunmodulatoriska substanser har en effekt på tumörcellerna. Olika sorters immunologiska behandlingar såsom vacciner, interferon-alfa och interleukin 2 har visat viss effekt vid behandling av bland annat metastaserat melanom och njurcancer. Responserna har varierat mellan 2 och 25 procent (1, 2). Genom att kombinera interferon-alfa eller interleukin 2 med kemoterapikombinationer har antalet responser ökat, men patienternas prognos har inte förbättrats (3). Upptäckten av multipla mål för immunmodulatoriska antikroppar har skapat både möjligheter och utmaningar för att utveckla nya, ytterst effektiva cancerbehandlingar (4). De nya, målinriktade antikropparna har gjort att

framtidsutsikterna för cancerpatienterna ser ljusare ut (5-9). De första immunologiska målinriktade antikropparna är redan etablerade som behandling av disseminerat melanom, men de är också på kommande inom andra tumörgrupper.

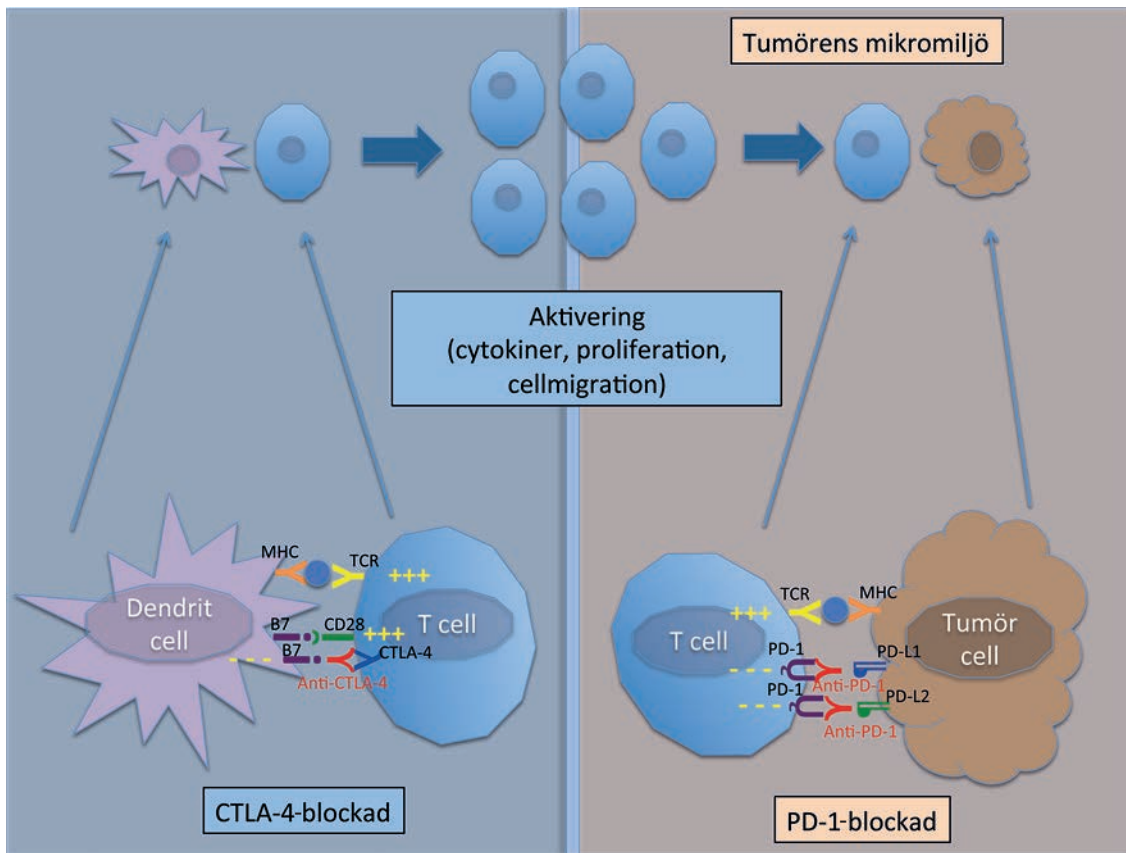
Verkningsmekanismer

I kliniska studier har de målinriktade kontrollpunktsantikropparna som påverkar aktiveringen av T-cellerna verkat mycket lovande. Det finns nu antikroppar mot flera inhibitoriska T-cellsligander och T-cellsreceptorer. Av dessa har man kommit längst med anti-CTLA-4 och anti-PD-1 i den kliniska utvecklingen.

På TH-cellernas (T helper) membran finns ett protein, ett cytotoxiskt antigen (cytotoxic T lymphocyte antigen 4, dvs. CTLA-4, alltså CD152) som förstärker immunresponsen genom att det binder sig vid antigenet på T-cellernas yta. Detta begränsar immunaktiveringen och förhindrar därmed aktiveringen av T-cellerna. CTLA-4 har alltså en central roll i den tidiga aktiveringen av T-cellerna och reglerar därmed kroppens försvarsreaktioner. CTLA-4-antikroppen ipilimumab kan blockera CTLA-4-molekylens funktion genom att binda sig vid molekylen. På så sätt ger den upphov till en långvarig inre T-cellsförmedlad immunreaktionskaskad mot tumörcellerna. CTLA-4 antigenets uppkomst på T-cellernas yta sker i ett tidigt skede i immunförsvaret. Den fungerar som en "broms" för immunaktiveringen inne i lymfkörteln. Uppkomsten av den aktiveringsreglerande

SKRIBENTEN

Micaela Hernberg är docent i klinisk onkologi och specialist i cancersjukdomar och radioterapi. Hon verkar som avdelningsöverläkare vid HUCS Cancercentrum i Helsingfors. Hennes forskning berör främst melanom, lymfom, tumörimmunologi och immunterapi. Hon har varit huvudansvarig för många internationella studier med kontrollpunktsantikroppar på kliniken.



Figur 1. CTLA-4 och PD-1 i immunförsvaret mot tumörer. MHC-peptidkomplexet på de antigenpresenterande cellerna (APC), t.ex. dendritcellerna, binder sig till TCR-receptorn på T-cellerens yta. CD28-receptorn på T-cellerens membran binder sig vid B7-molekylen på APC-cellens yta och därmed initieras aktivering och proliferation av T-celler. På de aktiverade T-cellerens yta finns antigenet CTLA-4, som bromsar immunsvaret genom att binda sig vid B7-molekylen på T-cellerens yta. CTLA-4-antikropparna kan blockera CTLA-4-molekylens funktion genom att binda sig vid den och därmed åstadkomma en långvarig inre T-cellsförmedlad immunreaktiv kaskad mot tumörcellerna. PD-1-receptorn reglerar aktiveringen i en senare fas i de perifera vävnaderna. Den negativa regleringen uppkommer då PD-1-receptorn på T-cellerens yta binds till PD-L1- eller PD-L2-receptorerna på tumörcellerna. Denna negativa reglering kan blockeras av anti-PD-1- eller anti-PD-L1-antikroppar och leder till aktivering och delning av T-celler.

PD-1-receptorn (programmed death 1) sker i ett senare skede av immunförsvaret i de perifera vävnaderna, när T-cellerarna varit utsatta för främmande antigenen en längre tid. Den negativa regleringen uppstår då PD-1-receptorn på T-cellerens yta binds till PD-L1- eller PD-L2-receptorerna på tumörcellernas yta eller på den inflammerade vävnadens cell-yta. En sådan negativ reglering kan blockeras genom att man förhindrar bindningen mellan PD-1-receptorn och PD-L1- eller PD-L2-receptorerna med hjälp av antikropparna anti-PD-1 eller anti-PD-L1. I och med denna blockering möjliggörs aktivering och delning av T-cellerarna, och därmed fortsätter den T-cellsaktivering man eftersträvar i cancerbehandling (Figur 1) (10).

På ytan av vissa regulatoriska T-celler och TH-celler har man påvisat expression av kemokinreceptorn CCR4. I tumörernas mikro-miljö utsöndras ligander för CCR4 och det kan vara orsaken till att de regulatoriska T-cellerarna attraheras till tumörerna. Tumörcellerna försöker alltså skydda sig mot värdens immunförsvaret. Antikroppen anti-CCR4 mogamulizumab har i tidiga studier visat sig eliminera de regulatoriska T-cellerarna hos patienter med T-cells maligniteter. Även tidiga studier med antikroppar, som har en agonistisk verkan på T-cellerens kostimulatoriska signaler i immunaktiveringen, har påbörjats trots att den exakta verkningsmekanismen hos antikropparna ännu inte är helt känd. Därutöver utvärderas även den kliniska nyt-

Tabell I. Nya immunmodulatoriska antikroppar i klinisk utveckling.

Antikropp	Huvudmekanism	Kliniskt preparat
Anti-CTLA-4	Blockerar inhibition	Ipilimumab, tremelimumab
Anti-PD-1	Blockerar inhibition	Nivolumab, pembrolizumab
Anti-PD-L1	Blockerar inhibition	MPDL3280A, MEDI-4736
Anti-LAG-3	Blockerar inhibition	
Anti-TIM-3	Blockerar inhibition	
Anti-KIR	Blockerar inhibition	Lirilumab
Anti-CD137	kostimulatorisk	Urelumab
Anti-OX-40	kostimulatorisk	
Anti-CD27	kostimulatorisk	
Anti-CCR4	Inhibitor av Treg ¹	Mogamulizumab
Anti-CD40	Stimulering av dendritcellernas funktion	

¹ Treg = Regulatorisk T-cell

tan av antikroppar som förändrar lymfocyternas migration (Tabell I) (4).

Terapiområden

Somatiska mutationer står bakom uppkomsten av cancer. Malignt melanom och lungcancer hör till de typer av cancer som har det största antalet somatiska mutationer. Båda formerna av cancer förorsakas i stor utsträckning av kronisk exponering för mutagener (UV-ljus respektive carcinogener i tobaksrök). Effekten av de nya kontrollpunktsantikropparna verkar vara relaterad till en hög mutationssignatur (11, 12). Därmed har också de hittills mest lovande behandlingsresultaten kunnat påvisas inom dessa tumörtyper.

Patienter med disseminerat melanom har haft en mycket dålig prognos. Med kemo-terapi med eller utan interferon-alfa eller interleukin 2 har ca 25–40 procent av patienterna varit vid liv efter ett år och mindre än fem procent efter fem år (6, 13, 14). Trots att effekten av läkemedelsbehandlingarna är begränsad finns det en liten andel patienter (5–10 procent) med metastaserat melanom som har klar nytta och en lång överlevnads-vinst av behandlingen (13, 15).

Ipilimumab är det första läkemedlet som i randomiserade studier visat sig kunna förbättra prognosen för metastaserat melanom. Ipilimumab doseras intravenöst 3 mg/kg var tredje vecka sammanlagt fyra gånger. Behandlingen verkar långsamt. I genomsnitt tar det tre månader innan man ser effekt av

den. Detta betyder alltså att patienten vanligtvis får hela behandlingen innan man kan bedöma nyttan av den. Patienter med snabbt framskridande sjukdom eller symtomatiska hjärnmetastaser hinner inte få nytta av en eventuell behandlingseffekt. Medianöverlevnaden för patienter som behandlats med ipilimumab är endast 10–11 månader (5, 9), men däremot är hela 27 procent av patienterna vid liv fortfarande fem år efter avslutad behandling (16). Tremelimumab är en annan anti-CTLA-4-antikropp som undersökts för behandling av metastaserat melanom, men resultaten har inte varit signifikant bättre än vid traditionell kemoterapi (17). För tillfället pågår lovande studier med tremelimumab som behandling för kastrationsresistent metastaserat prostatacancer (18).

Jämfört med anti-CTLA-4-antikropparna har anti-PD-1-antikropparna visat sig vara ännu effektivare som behandling för metastaserat melanom. Ett år efter behandlingsstart är nämligen över 70 procent av melanompatienterna vid liv. Uppföljningstiden är dock för kort för att man ska kunna utvärdera anti-PD-1 antikropparnas långtidseffekter. Två anti-PD-1-antikroppar (nivolumab och pembrolizumab) har redan kommit ut på marknaden som första linjens behandling för metastaserat melanom (Tabell II) (6-8). Också nivolumab och pembrolizumab doseras intravenöst 3mg/kg varannan vecka respektive 2 mg/kg var tredje vecka (6-8).

Både ipilimumab och anti-PD-1- och anti-PD-L1-molekylerna har undersökts som behandling för andra tumörtyper. I ti-

diga studier har ipilimumab i kombination med kemoterapi förbättrat prognosen för patienter med metastaserad icke-småcellig lungcancer. Resultaten gällande överlevnad är dock inte riktigt lika övertygande som de som rapporterats för metastaserat melanom. Nivolumab var dock klart bättre än doketaxel som andra linjens behandling för patienter med metastaserad icke-småcellig lungcancer i en fas III-studie. Ett år efter behandlingsstart var 42 procent av patienterna vid liv jämfört med 24 procent av patienterna som fått doketaxel (19). Nivolumab och pembrolizumab kommer inom en snar framtid ut på marknaden som andra linjens behandling för metastaserad icke-småcellig lungcancer (20). Att döma av tidiga fas I–II-studier har dessa anti-PD-1-antikroppar också visat sig vara lovande som behandling för metastaserad njurcancer, prostatacancer och blåscancer (18). Pågående fas III-studier kommer att klargöra vilken betydelse immunterapi möjligen kan få bland dessa tumörgrupper. Preliminär effekt har också uppnåtts med både pembrolizumab och nivolumab i tidiga

lymfomstudier. Behandlingseffekten verkar vara bättre för de vanligaste lymfomtyperna, såsom follikulärt och storcelligt B-cellslymfom. Resultaten från studier där patienter med refraktärt Hodgkins lymfom som redan genomgått autolog stamcellstransplantation behandlats med anti-PD-1-antikroppar har varit mycket övertygande. Andelen patienter utan progression sex månader efter behandlingsstart var 87 procent (21).

Pidilizumab (CT-011) är ytterligare en anti-PD-1-antikropp som utvärderats främst som behandling för hematologiska maligniteter. Då den blockerar PD-1-aktiviteten aktiveras NK-celler (natural killer) och T-effektorceller samt minnesceller. De mest lovande resultaten från tidiga studier är för patienter med follikulärt och storcelligt B-cellslymfom (21).

Tidiga studier med anti-PD-L1-antikroppar (MEDI4736, MPDL3280A) pågår också framför allt som behandling för lungcancer, men också för andra metastaserade solida tumörer såsom för melanom, njurcancer, bukspottskörtelcancer, huvud- och halskar-

Tabell II. Effekt av målinriktad immunterapi som behandling av metastaserat melanom.

Studie (Referens)	Fas	Antal patienter	Behandling	PFS ¹ (mån) (median)	Ettårsöverlevnad (%)	OS ² (mån) (median)
Hodi (5)	III	676	Ipilimumab 3 mg/kg vs gp100 + Ipilimumab 3 mg/kg vs gp100 + placebo	2,9 vs 2,8 vs 2,8	44 vs 46 vs 25	10,1 vs 10,0 vs 6,4
Robert (9)	III	502	Ipilimumab 10 mg/kg + DTIC ³ vs DTIC	47,3 vs 36,3	11,2 vs 9,1	
Robert (6)	III	418	Nivolumab vs DTIC	5,1 vs 2,2	72,9 vs 42,1	Ej uppnått
Robert (7)	I	173	Pembrolizumab	5,4	25,9	
Wolchock (28)	II	53	Nivolumab 1 mg/kg + Ipilimumab 3 mg/kg	94		
Ribas (17)	III	655	Tremelimumab vs DTIC	35,8 vs 13,7	12,6 vs 10,7	
Postow (25)	II	142	Ipilimumab 3 mg/kg + Nivolumab 1 mg/kg vs Ipilimumab 3 mg/kg	Ej uppnått vs 4,4	Ej uppnått	Ej uppnått
Robert (8)	III	834	Pembrolizumab 10 mg/kg (Q2W) vs Pembrolizumab 10 mg/kg (Q3W) vs Ipilimumab 3 mg/kg	5,5 vs 4,1 vs 2,8	74,1 vs 68,4 vs 58,2	Ej uppnått
Larkin (24)	III		Ipilimumab 3 mg/kg + Nivolumab 1–3 mg/kg vs Ipilimumab 3 mg/kg vs Nivolumab 3 mg/kg	11,5 vs 2,9 vs 6,9	Ej uppnått	Ej uppnått

¹ PFS= Progression-free survival (progressionsfri överlevnad), ² OS = Overall survival (total överlevnad),

³ DTIC = Dakarbazin

Tabell III. De vanligaste biverkningarna av ipilimumab (5, 26).

Biverkning	Alla grader (%)	Grad III-IV (%)
Diarré	27,5	4,6
Kolit	7,6	5,3
ALAT-stegring	1,5	0,5
ASAT-stegring	0,8	0,3
Hudutslag	19,1	0,8
Klåda	24,4	0
Hypopituitarism	2,3	1,6
Hypofysit	1,5	1,5
Hypotyreos	1,5	0
Binjuresvikt	1,5	0
Vitiligo	2	0

cinom, bröstcancer, hepatocellulärt karcinom och blåscancer (22, 23).

Biverkningar

Biverkningarna av immunologiska behandlingar avviker markant från de biverkningar vi är vana vid att se i samband med målinriktade läkemedel eller kemoterapi. Biverkningarna uppkommer eftersom kroppens aktiverade immunologiska försvar också går åt kroppens egna vävnader och kan förorsaka inflammatoriska tillstånd i olika organ (koliter, tyreoiditer, hypofysiter, hepatiter, pneumoniter, pankreatiter, etc). Biverkningarna uppkommer ofta med fördröjning och därför är det nödvändigt att följa upp patienten också efter avslutad behandling. De kan vara långvariga och de kan kräva långa sjukhusvistelser. En obehandlad inflammation i tarmen kan i värsta fall leda till en hemorragisk kolit som kräver akut kirurgisk behandling och intensivavdelningsbaserad övervakning. De endokrinologiska biverkningarna ger mera diffusa symptom och kan ge sig till känna först flera veckor efter avslutad behandling. Biverkningarnas spektrum är mycket brett och det kräver att den behandlande enheten dels har sakkunskap, dels följer upp och infomerar patienten, i tillräckligt hög grad. Dessutom måste patienten ha god kooperationsförmåga, kunna samarbeta och kontakta sin vårdenhet i god tid.

Behandlingen passar inte alla eftersom de målinriktade kontrollpunktsantikropparna

kan ge upphov till mycket svåra biverkningar, som kan kräva flera veckors behandling med högdos kortison och andra immunsuppressiva läkemedel, och behandlingseffekten kommer långsamt. Patienter med autoimmuna sjukdomar har hittills uteslutits från alla kliniska studier och autoimmuna sjukdomar anses åtminstone tillsvidare vara en kontraindikation för immunoterapi.

Anti-PD-1-antikropparna anses ha en lindrigare biverkningsprofil än anti-CTLA-4-antikropparna (Tabell III och IV). Det har inte rapporterats några större toxicitetsskillnader mellan de olika anti-PD-1-antikropparna. Biverkningarna av anti-CTLA-4- och anti-PD-1/PD-L1-antikropparna behandlas enligt samma principer. Anti-PD-1-antikropparnas mest typiska biverkningar är utmattning, klåda, hudutslag, diarré och försämrad aptit. I studier där ipilimumab och nivolumab kombinerats har biverkningarna ökat markant. Alla patienter som behandlats med kombinationen får biverkningar av något slag och allvarliga biverkningar förekommer hos ca 60 procent (Tabell IV) (24, 25).

Lindriga immunologiska biverkningar behandlas till en början symtomatiskt. Om de är ihållande eller försvåras bör prednison 1-2mg/kg/dygn påbörjas peroralt och immunterapin avbrytas. Om patienten har allvarliga symptom eller flera olika biverkningar samtidigt bör man överväga att påbörja intravenös behandling med metylprednisolon 1-4 mg/kg/dygn. Om kortisonbehandling inte ger önskat utfall inom några dagar bör andra immunsuppressiva behandlingar

Tabell IV. De vanligaste biverkningarna av nivolumab, ipilimumab och kombinationsbehandling (24).

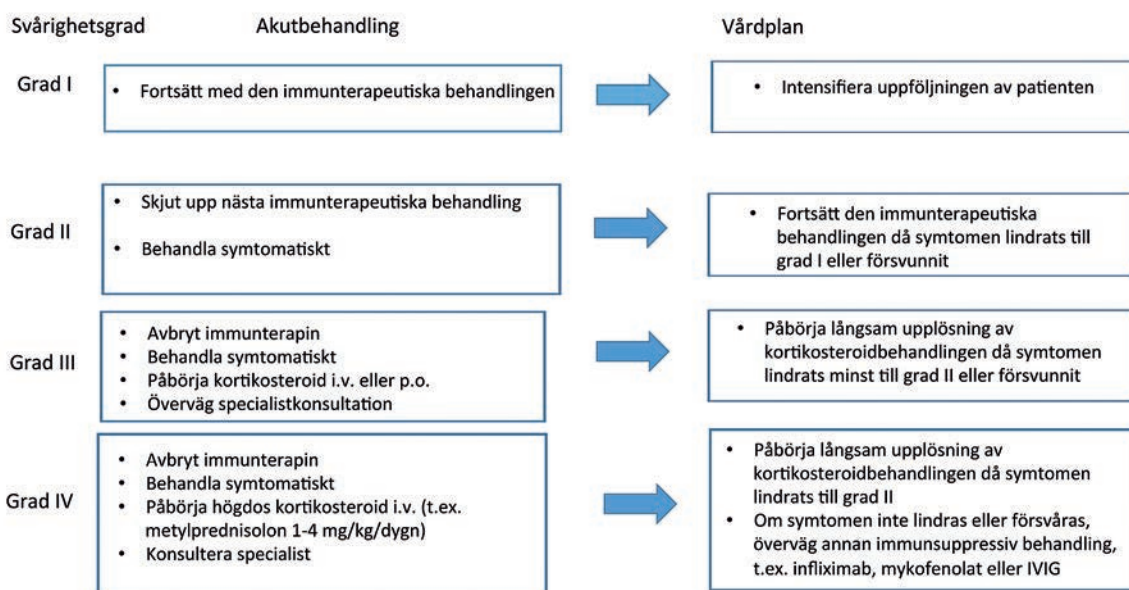
Biverkning	Nivolumab (%)	Ipilimumab (%)	Ipilimumab + nivolumab (%)
Diarré	19,2	33,1	44,1
Allmän svaghet	34,2	28,0	35,1
Klåda	18,8	35,4	33,2
Hudutslag	25,9	32,8	40,3
Illamående	13,1	16,1	25,9
Feber	5,8	6,8	18,5
Hypotyreos	8,6	4,2	15,0
ALAT-stegring	3,8	3,9	17,6
Artralgi	7,7	6,1	10,5
Huvudvärk	7,3	7,7	10,5
Andnöd	4,5	4,2	10,2

övervägas (infiximab, IgG-infusioner, mykofenolat). Samtidigt bör man utvärdera vidden av biverkningarna med hjälp av blodprov, endoskopier, datortomografier eller magnetundersökningar. Vidare bör man konsultera en specialist inom ifrågavarande område (Figur 2) (26).

Prediktiva markörer

Prediktiva markörer ger möjlighet till mer individualiserad behandling. Med hjälp

av en optimal prediktiv markör kan man sålla bort patienter som inte har nytta av behandlingen redan innan den påbörjas. Dessvärre finns det ännu inte några markörer som visat sig ha entydigt prediktivt värde för kontrollpunktsantikropparna. Vissa ospecifika markörer kan dock till viss grad fungera som surrogatmarkörer. I en studie med patienter med metastaserat melanom verkade ipilimumab ha sämre effekt om serum laktatdehydrogenaskoncentrationen var förhöjd (27). PD-L1-receptorn



Figur 2. Behandlingsalgoritm för biverkningar.

har undersökts som potentiell prediktiv markör för antikroppsbehandlingarna med anti-PD1/PD-L1, men resultaten är inte entydiga. I en tidig studie med nivolumab hade patienter med PD-L1-negativa tumörer inte nytta av behandlingen (28). Däremot har senare studier visat att också patienter med PD-L1-negativa tumörer kan ha nytta av anti-PD-1-behandling, och därmed kan man inte utesluta patienter enbart på basen av tumörernas PD-L1-status (6). I en färsk studie av metastaserat melanom var prognosen bättre för patienter med PD-L1-negativa tumörer som fick kombinationsbehandling med ipilimumab och nivolumab än för patienter som behandlats med antingen nivolumab eller ipilimumab. Däremot verkar nivolumab och kombinationsbehandlingen vara lika effektiv för patienter med PD-L1-positiva tumörer (24). Patienter med ett högt antal mutationer som behandlats med ipilimumab har större chans att få nytta av behandlingen än patienter med lägre antal mutationer (12). Liknande resultat har påvisats hos lungcancerpatienter som behandlats med anti-PD1-antikroppar (12). Nyligen har man också kunnat påvisa att patienter med kolorektal cancer som behandlats med pembrolizumab och vars tumörer har bristfällig förmåga att reparera s.k. mismatchmutationer, har bättre prognos än patienter vars tumörer kan reparera mutationerna (29). Dessa observationer kan underlätta valet av behandling när man väger immunterapi mot målinriktad behandling för patienter med metastaserad kolorektal cancer.

Kombinationsbehandling med kontrollpunktsantikroppar

Trots att kliniskt betydande framsteg har uppnåtts med de nya målinriktade antikroppsbehandlingarna, som riktar sig mot endast ett immunologiskt mål, tyder prekliniska och tidiga kliniska data på att kombinationer av målinriktade antikroppar mot flera olika immunologiska mål ytterligare kommer att förbättra behandlingseffekten (4). Hittills har de målinriktade antikropparna kombinerats med kemoterapi, Trots att ipilimumab i kombination med karboplatin verkar förbättra prognosen för icke-småcellig metastaserad lungcancer har ipilimumab i kombination med dakarbazin inte nämnvärt förbättrat behandlingsresultaten för metastaserat melanom, medan behandlingens toxicitet däremot ökade betydligt jämfört

med enbart ipilimumab (9, 20). Även kombinationsbehandling med ipilimumab och BRAF-hämmaren vemurafenib för patienter med BRAF-muterat metastaserat melanom strandade på oacceptabel levertoxicitet och studien avbröts i förtid (30). Toxicitet har också visat sig vara en begränsande faktor i kombinationsbehandling av metastaserad njurcancer. Anti-CTLA-4-antikroppen tremelimumab i kombination med tyrosinkinashämmaren sunitinib gav upphov till överraskande njurtoxicitet. I en studie med nivolumab i kombination med tyrosinkinashämmaren pazopanib var man tvungen att avsluta studien på grund av levertoxicitet. Däremot ser nivolumab i kombination med sunitinib ut att vara bättre tolererad samtidigt som behandlingseffekten verkar lovande (18).

I tidiga studier med ipilimumab har både interferon-alfa och interleukin 2 visat sig vara lovande (31). Eftersom interferon-alfa ökar expressionen av PD-L1 är det också intressant att testa effekten av interferon-alfa i kombination med anti-PD-1-antikropparna (32). Genom att kombinera anti-CTLA-4-antikroppar med anti-PD-1-antikroppar har behandlingseffekten ökat ytterligare. Cirka 60 procent av patienter med metastaserat melanom har nytta av kombinationen ipilimumab och nivolumab och den progressionsfria överlevnadstiden närmar sig ett år (Tabell I). Samtidigt förorsakar behandlingen betydligt mer toxicitet (Tabell IV) (24, 25, 28). Lovande resultat har också kunnat påvisas i en fas I-II-studie med denna kombination som behandling för metastaserad njurcancer. Nu pågår en fas III-studie som utvärderar om kombinationen kan förbättra överlevnaden för patienter med metastaserad njurcancer (18). Kombinationen har dock inte visat sig vara effektivare än enbart nivolumab för patienter med metastaserad icke-småcellig lungcancer, men 50 procent av patienterna i studien fick däremot allvarliga biverkningar och tre patienter dog av behandlingen. Ytterligare studier pågår med anti-CTLA-4-antikroppar i kombination med anti-PD-1/PD-L1-antikroppar som behandling för olika typer av metastaserade solida maligna tumörer som till exempel melanom, lungcancer, ventrikelcancer och hepatocellulärt karcinom. Därmed ackumuleras mer information om dosering, effekt och toxicitet. På grundval av djurmodeller har man utvärderat ytterligare kombinationer. Prekliniska data stöder starkt en kombination

av anti-PD-1/PD-L1-antikropparna med andra inhibitoriska kontrollpunktsantikroppar än anti-CTLA-4-antikropparna. Studier där anti-PD-1-antikroppar kombineras med anti-LAG-3- eller anti-KIRantikroppar (lirilumab) som supprimerar NK-cellsaktiviteten (natural killer) har redan startat (4).

Trippelkombinationerna anti-CD137, anti-OX40 och anti-PD-1/PD-L1 eller anti-CD137, anti-CTLA-4 och anti-PD-1 visade sig vara effektivare än behandling med två antikroppar. Det finns möjligheter till flera olika kombinationer av dessa antikroppar, men än så länge är kunskapen om vad som sker mellan tumörcellerna och värdcellerna för bristfällig för att man ska våga prioritera vissa kombinationer framför andra (4).

Framtidsutsikter

De senaste fem åren har den onkologiska behandlingen av disseminerat melanom gjort ansevärd framsteg i och med att målriktade antikroppar har införts. De nya kontrollpunktsantikropparna är även på väg i behandlingen av andra tumörgrupper. Eftersom anti-PD-1-antikropparna nyligen har visat sig vara effektivare än ipilimumab som behandling för metastaserat melanom, kommer anti-PD-1-antikropparna inom en snar framtid att vara det första behandlingsalternativet för denna patientgrupp. Det verkar dock som om kombinationsbehandlingarna ytterligare kan förbättra behandlingseffekten eftersom man då kan angripa flera olika immunologiska mål. Kombination av anti-CTLA-4- och anti-PD-1-antikroppar har redan visat sig vara effektiv i fas III-studier och kommer eventuellt att införas relativt snart, åtminstone för vissa patientgrupper. Framtiden får utvisa om man ytterligare kan öka behandlingseffekten genom att kombinera fler än två antikroppar utan att toxiciteten och kostnaderna ökar avsevärt.

Eftersom behandlingen är dyr kommer det högst sannolikt att leda till att behandlingarna måste ha kliniskt signifikant behandlingseffekt för att de kan börja användas i större utsträckning. För en patient som väger 80 kilo kostar ett års behandling med ipilimumab ca 75 000 euro. Preliminärt verkar det som om kostnaderna för behandling med pembrolizumab eller nivolumab på årsnivå kommer att vara minst lika höga. Än så länge är det helt oklart hur kostnaderna för eventuella kombinationsbehandlingar kommer att se ut.

Behandlingen är krävande eftersom de immunterapeutiska läkemedlens verkningsmekanismer och deras biverkningsprofil avviker från övriga onkologiska behandlingar. Förutsättningarna för en lyckad behandling är att personalen är välutbildad och insatt samt att patienterna har god samarbetsförmåga och förstår att ta kontakt med sin vårdenhet i god tid om biverkningar uppstår. Eftersom den moderna immunterapin är så krävande, måste behandlingsbesluten tillsvidare fattas av en enhet som är insatt i immunterapi. Därför är det att rekommendera att planering och uppföljning av behandlingen centraliseras till universitetsklinikerna.

Micaela Hernberg

micaela.hernberg@hus.fi

Bindningar:

Föreläsnings- och konsultationsarvoden:

BMS, MSD, Roche, Amgen och Novartis

Kongressresor: Amgen, GSK, BMS och Roche

Referenser

1. Mughal TI, Thomas MR, Robinson WA. Role of recombinant alpha-interferon in the treatment of advanced cutaneous malignant melanoma. *Oncology*. 1991;48:365–368.
2. Sparano JA, Fisher RI, Sunderland M, Margolin K, Ernest ML, Sznol M, et al. Randomized phase III trial of treatment with high-dose interleukin 2 either alone or in combination with interferon alfa-2a in patients with advanced melanoma. *J Clin Oncol*. 1993;11:1969–77.
3. Eton O, Legha SS, Bedikian AY, Lee JJ, Buzaid AC, Hodges C, et al. Sequential biochemotherapy versus chemotherapy for metastatic melanoma: results from a phase III randomized trial. *J Clin Oncol*. 2002;20:2045–52.
4. Cohen J, Sznol M. Therapeutic combinations of immunomodulating antibodies in melanoma and beyond. *Semin Oncol*. 2015;42(3):488–94.
5. Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF, Weber RW, Sosman JA, Haanen JB, et al. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *N Engl J Med*. 2010;363:711–723.
6. Robert C, Long GV, Brady B, Dutriaux C, Maio M, Mortier L, et al. Nivolumab in Previously Untreated Melanoma without BRAF Mutation. *N Engl J Med*. 2014.
7. Robert C, Ribas A, Wolchok JD, Hodi FS, Hamid O, Kefford R, et al. Anti-programmed-death-receptor-1 treatment with pembrolizumab in ipilimumab-refractory advanced melanoma: a randomised dose-comparison cohort of a phase 1 trial. *Lancet*. 2014;384:1109–17.
8. Robert C, Schachter J, Long GV, Arance A, Grob JJ, Mortier L, et al. Pembrolizumab versus Ipilimumab in Advanced Melanoma. *N Engl J Med*. 2015.
9. Robert C, Thomas L, Bondarenko I, O'Day S, M DJ, Garbe C, et al. Ipilimumab plus dacarbazine for previously untreated metastatic melanoma. *N Engl J Med*. 2011;364:2517–26.
10. Ribas A. Tumor immunotherapy directed at PD-1. *N Engl J Med*. 2012;366:2517–9.
11. Alexandrov LB, Nik-Zainal S, Wedge DC, Aparicio SA, Behjati S, Biankin AV, et al. Signatures of mutational processes in human cancer. *Nature*. 2013;500:415–421.
12. Snyder A, Makarov V, Merghoub T, Yuan J, Zaretsky JM, Desrichard A, et al. Genetic basis for clinical response to CTLA-4 blockade in melanoma. *N Engl J Med*. 2014;371:2189–99.
13. Balch CM, Gershenwald JE, Soong SJ, Thompson JF, Atkins MB, Byrd DR, et al. Final version of 2009 AJCC melanoma staging and classification. *J Clin Oncol*. 2009;27:6199–206.

-
14. Korn EL, Liu PY, Lee SJ, Chapman JA, Niedzwiecki D, Suman VJ, et al. Meta-analysis of phase II cooperative group trials in metastatic stage IV melanoma to determine progression-free and overall survival benchmarks for future phase II trials. *J Clin Oncol.* 2008;26:527–534.
 15. Hernberg MM, Hahka-Kemppinen MH, Pyrhonen SO. The prognostic role of CD4+ and CD8+ lymphocytes during chemoimmunotherapy in metastatic melanoma. *Melanoma Res.* 2004;14:493–500.
 16. Lebbe C, Weber JS, Maio M, Neyns B, Harmankaya K, Hamid O, et al. Survival follow-up and ipilimumab retreatment of patients with advanced melanoma who received ipilimumab in prior phase II studies. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO.* 2014;25:2277–84.
 17. Ribas A, Kefford R, Marshall MA, Punt CJ, Haanen JB, Marmol M, et al. Phase III Randomized Clinical Trial Comparing Tremelimumab With Standard-of-Care Chemotherapy in Patients With Advanced Melanoma. *J Clin Oncol.* 2015.
 18. Bracarda S, Altavilla A, Hamzaj A, Sisani M, Marrocolo F, Del Buono S, et al. Immunologic checkpoints blockade in renal cell, prostate, and urothelial malignancies. *Semin Oncol.* 2015;42:495–505.
 19. Brahmer J, Reckamp KL, Baas P, Crino L, Eberhardt WE, Poddubskaya E, et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Squamous-Cell Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2015;373:125–135.
 20. Reck M, Paz-Ares L. Immunologic checkpoint blockade in lung cancer. *Semin Oncol.* 2015;42:402–417.
 21. Cheah CY, Fowler NH, Neelapu SS. Targeting the programmed death-1/programmed death-ligand 1 axis in lymphoma. *Curr Opin Oncol.* 2015;27:384–391.
 22. Cha E, Wallin J, Kowanetz M. PD-L1 inhibition with MPD-L3280A for solid tumors. *Semin Oncol.* 2015;42:484–487.
 23. Ibrahim R, Stewart R, Shalabi A. PD-L1 blockade for cancer treatment: MED14736. *Semin Oncol.* 2015;42(3):474–483.
 24. Larkin J, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, Grob JJ, Cowey CL, Lao CD, et al. Combined Nivolumab and Ipilimumab or Monotherapy in Untreated Melanoma. *N Engl J Med.* 2015.
 25. Postow MA, Chesney J, Pavlick AC, Robert C, Grossmann K, McDermott D, et al. Nivolumab and Ipilimumab versus Ipilimumab in Untreated Melanoma. *N Engl J Med.* 2015.
 26. Haanen JB, Thienen H, Blank CU. Toxicity patterns with immunomodulating antibodies and their combinations. *Semin Oncol.* 2015;42:423–428.
 27. Kelderman S, Heemskerk B, van Tinteren H, van den Brom RR, Hospers GA, van den Eertwegh AJ, et al. Lactate dehydrogenase as a selection criterion for ipilimumab treatment in metastatic melanoma. *Cancer Immunol Immunother.* 2014;63:449–458.
 28. Wolchok JD, Kluger H, Callahan MK, Postow MA, Rizvi NA, Lesokhin AM, et al. Nivolumab plus ipilimumab in advanced melanoma. *N Engl J Med.* 2013;369:122–133.
 29. Le DT, Uram JN, Wang H, Bartlett BR, Kemberling H, Eyring AD, et al. PD-1 Blockade in Tumors with Mismatch-Repair Deficiency. *N Engl J Med.* 2015;372:2509–20.
 30. Ribas A, Hodi FS, Callahan M, Konto C, Wolchok J. Hepatotoxicity with combination of vemurafenib and ipilimumab. *N Engl J Med.* 2013;368:1365–6.
 31. Eggermont AM, Maio M, Robert C. Immune checkpoint inhibitors in melanoma provide the cornerstones for curative therapies. *Semin Oncol.* 2015;42:429–435.
 32. Rafique I, Kirkwood JM, Tarhini AA. Immune checkpoint blockade and interferon-alpha in melanoma. *Semin Oncol.* 2015;42:436–447.

Summary

Therapeutic antibodies for cancer

For several years interest has existed in immunotherapy as treatment for cancer. Nonspecific therapies such as BCG, interferon-alpha, and interleukin-2 have been under wide exploration, without any improvement in cancer patients' prognosis, thus far. Development of immune checkpoint inhibitors has, however, been a stunning success as treatment for metastatic melanoma. The immune-modulating antibodies that have reached the clinic demonstrate activity in an increasing number of malignancies, and more antibodies will emerge in the coming decade. Although these are active as single agents, optimal outcomes for many patients may require combination treatment.

Leif Andersson forskar vidare – och är Årets föreläsare

Leif Andersson brukar säga att han gillar flexitid, så att han kan komma till jobbet lite tidigare och gå lite senare.

På patologen vid Haartmansgatan i Helsingfors fortsätter emeritusprofessorn nästan på heltid att arbeta med cellbiologiska forskningsprojekt.

– I dag är det en hobby, men här finns ingen brist på inspirerande utmaningar!

Han kan se tillbaka på en hisnande utveckling under mer än fyra decennier, men när han på 1970-talet gjorde sin avhandling om avstötningmekanismerna i transplanterad vävnad trampade immunologin i barnskorna.

Upptäckten av B-lymfocyter firar 60-årsjubileum i år, konstaterar han och påminner att Robert Good och Max Cooper upptäckte dem – i höns, för fåglar har en körtel, Fabricius bursa, där B-lymfocyter mognar. Motsvarande finns inte hos däggdjur.

– Lite senare kunde man visa att T-celler mognar i thymus och det samarbete som behövs mellan T- och B-celler för ett normalt, adaptivt immunförsvar påvisades ett par tre år senare, så snart blir det femtioårsjubileum för den upptäckten också.

Men länge visste man inte hur cellernas receptorer såg ut, påpekar han. Owen och Raff gjorde kring 1970 det första antiserum, som kunde känna igen T-celler. I dag använder immunologin över 360 olika ytmarkörer för immunceller.

Avstötning väckte frågor

– Man undrade länge varför naturen har hittat på ett system som resulterar i avstötning av transplantat, säger Andersson. Förklaringen kunde inte vara evolutionär, resonerade vi. Att

det handlade om vävnadsantigener var uppenbart eftersom vävnadstransplantation mellan enäggtvillingar och inavlade djurstammar inte ledde till avstötningssreaktioner.

Det blev Peter Doherty och Rolf Zinkernagel som satte immunologin i en helt ny kontext. Genom att använda virusinfekterade celler visade de hur immunsystemet känner igen antigen från främmande mikroorganismer tillsammans med kroppsegna vävnadsantigen. När man alltså för in ett transplantationsantigen från en annan individ uppfattar immunsystemet det som en virusinfekterad cell, som måste förgöras, konstaterar Andersson.

Aktiverade T-lymfocyter blir stora T-blaster som kan döda de främmande cellerna, vilket är ändamålsenligt när det handlar om virus, som förökar sig i celler där cirkulerande antikroppar inte kommer åt dem.

På en immunologikongress i Brighton 1974 berättade Doherty & Zinkernagel om sin upptäckt och för den fick de Nobelpris 1996.

– Det är det största immunologiska genombrott som jag har följt på nära håll och när jag föreläste för studenter sade jag i åratal att upptäckten kommer att ge dem Nobelpris.

Lyckat misslyckande

Förväntade resultat är sällan revolutionerande i vetenskap, påminner Andersson. Han brukar säga att det finns hundra gubbar och gummor som tänker i samma banor. Därför är det de oväntade resultaten som är spännande. I synnerhet ”misslyckade” experiment kan ge oväntade resultat om man kan dra de rätta slutsatserna.

– En intressant upptäckt som jag en gång gjorde bygger helt och hållet på ett misstag.

Leif Andersson jobbade ihop med Pekka Häyry som hade startat en cellodling tre veckor tidigare och glömt bort den när han åkt till Åland för sommarjobb. På den tiden ansågs det att lymfocyter kunde odlas högst en vecka.

– Vår duktiga laborant Hilka Sokura städade inkubatorerna före sin semester och skulle just slänga den bortglömda cellkulturen med lymfocyter, när jag sa stopp. Odlingen innehöll levande, små lymfocyter. Jag beslöt att se om de hade lärt sig sin läxa.

Cellerna stimulerades på nytt med samma antigen som tidigare och reagerade då snabbare än första gången.

– Vi hade fått fram T-lymfocyter med immunologiskt minne. Samma basmekanism ligger bakom vaccination eftersom vaccinering ger oss cirkulerande, långlivade T-celler som sätter igång immunförsvaret.

Antikropparnas mångfald

Ett annat Nobelpris, 1987, som Andersson gärna nämner är Susumu Tonegawa. Han upptäckte genetiken bakom den stora mångfalden antikroppar.

– Människor har väldigt olika antikroppar och immunsystemet kan göra antikroppar mot nästan vad som helst. Tonegawas upptäckt baserar sig dels på hur det genetiska materialet skyfflas om, dels på somatiska mutationer i B-celler som småningom mognar ut och ger antikroppar med större specificitet.

Andersson liknar systemet vid ett bygge med legobitar. När en bit fattas fabricerar B-cellerna den. Det görs ranson och onödiga mutationer elimineras.

Lymfocyternas groddcentra liknar därför stora gravgårdar. Över 90 procent av alla celler som når dit in kommer aldrig ut, påpekar han, för systemet ser till att potentiellt farliga, autoreaktiva mutationer förstörs. Men ibland slår systemet slint med autoimmun sjukdom som följd.

Intressant är att kvinnor får fler autoimmuna sjukdomar än män, vilket verkar ha en koppling till könshormoner. En fingervisning ger en musmodell som kallas New Zealand Black, där honor i tidig ålder får en autoimmun sjukdom som påminner om SLE (lupus erythematosus) hos människor, och alltså är en reumatisk sjukdom som skadar njurarna. Hanar insjuknar senare.

Leif Andersson och Timo Paavonen, en gång Anderssons doktorand och nu professor i patologi i Tammerfors, har för sin del i vävnadsodlingssystem visat att en tillsats av östrogen bromsar de kontrollerande regulatoriska T-cellerna så att reaktionerna för snabbas, vilket resulterar i en större mängd antikroppar. Med testosteron finns ingen motsvarande effekt.

Storproduktion av antikroppar

Storproduktion av monoklonala antikroppar har gjort det möjligt att börja använda antikroppar terapeutiskt, konstaterar Andersson. Första steget tog Nobelpristagarna Georges Köhler & César Milstein genom att använda en plasmacellstumör som immunglobulinfabrik.

– Den maligna cellen har tappat förmågan att göra antikroppar. Men fusionerar man den med en B-lymfocyt, där maskineriet från den intakta B-cellen kompenserar felet, så börjar plasmacellen producera stora mängder av en antikropp som B-cellen förde med sig.

I dag odlas antikroppar, som bara reagerar på en enda sak, i stora tankar.

Med de verktyg som nu finns – och här spelar monoklonala antikroppar en stor roll – börjar det finnas specifika metoder

att slå ut oönskade reaktioner och att förgöra inkräktare. Samtidigt undviks bieffekter, som tidigare metoder har haft.

Att utvecklingen tar små steg framåt, omväxlande med större språng, gör att immunologin både är ett krävande och sporrande arbetsfält. Överraskningarna är många.

Två typer av immunsystem

Leif Andersson talar roat om hur man länge kvitterade vissa oförklarliga rön med att tala om ”background noise”. Det fanns också i kontrollgrupper, så därför trodde man att man kunde bortse från det

– I system med målceller satte man in stimulerade celler, mördarceller, som skötte sitt uppdrag. Men när man tog celler från möss som inte stimulerats, såg man också genast en viss killing-effekt, vilket det normalt tar det några dagar för stimulerade celler att starta upp.

Yale-professorn Charles Janeway, som Andersson själv samarbetade med under sin postdoc-tid i Uppsala på 1970-talet, var den första som år 1989 framkastade tanken att vi under det adaptiva immunsystemet, som man dittills trott att fungerat ensamt, måste ha ett primitivare system som är medfött. Janeway talade om ett slags ”pattern recognition”.

– Han studerade fenomenet hos bananflugor, som inte har något adaptivt immunsystem, men ändå skyddas mot bakterier och andra inkräktare. I dag vet man att det underliggande, basala systemet sätter igång det adaptiva immunsystemet.

– Jag var på Nobelmiddagen i Stockholm år 2011 när Beutler och Hoffmann fick Nobelpriset för sin forskning om det här. Janeway hade garanterat fått dela det, men han dog redan 2003.

Numera vet man att bakteriestrukturer aktiverar det primitiva, medfödda immunsystemet, och det i sin tur sätter igång det adaptiva. Men till skillnad från det adaptiva systemet kräver det medfödda ingen stimulans, det har

alltså inget receptorsystem som behöver modifieras.

– Här finns en uppsättning primitiva receptorer som känner igen strukturer som varit typiska för bakterier under årmiljoners lopp. Redan på singelcellnivå finns det alltså ett system som ser om en granne är trevlig eller otrevlig, och det har vi ärvt. I dag vet man att det medfödda systemet har en mycket större betydelse än man trott.

Nya möjligheter

Sedan man lärt sig hur olika komponenter i det komplexa immunförsvaret styrs både genetiskt och strukturellt kan man med molekylmodellering tillverka läkemedel med inriktning på båda systemen, men i första hand på det adaptiva.

– Här tror jag vi kommer att se en stark utveckling, säger Andersson.

Men han spår också en renässans för tumörimmunologin, som länge hade dåligt rykte till följd av otillräcklig kunskap och metoder utan förutsättning att fungera.

– Nu vet man att det finns cancerformer där lymfocyter uppträder i tumörerna utan att slå till. Tumörerna stänger nämligen av dem med molekyler. Genom att sätta in antikroppar som förhindrar tumörerna att inaktivera lymfocyterna kan dessa återaktiveras och bekämpa tumören. Metoden är redan standardterapi i vissa former av melanom, där man vet att det finns en kraftig T-cellsrespons i botten, som tumören lyckas stänga av.

Andersson vänder förresten gärna på resonemanget och påminner om den stora, immunologiska paradoxen: En vanlig graviditet.

– Ett foster har ju hälften av sitt genetiska material från pappan, som har en annan HLA-typ, så om man tar hud från fostret och transplanterar det på mamman avstöts det genast, precis som hud från pappan gör. Samtidigt vet vi att celler från fostret åker in i mamman och att mammans celler går in i fostret.

Det förekommer alltså celltrafik åt båda hållen via placentan – utan avstötning.

Andersson säger att det måste bero på en långt driven mekanism som blockerar det ickeönskvärda immunförsvaret.

– Och om man får spekulera, så är det troligen just den mekanism som tillåter graviditet, som också kan missbruka toleranssystemet. Att tumörer lärt sig åka snålskjuts på det är ett pris vi får betala och att kvinnor lättare gör autoantikroppar misstänker jag därför att har en evolutionär förklaring.

– Varför den normala kontrollen släpper igenom B-cellskloner som potentiellt är autoreaktiva vet man ännu inte säkert, men det är känt att östrogen förstör maskorna i det nät som ska fånga upp dem och i en värld full med kemikalier finns det mycket som kan påverka hormonreceptorer.

Obalans bakom allergier

När det gäller allergier, som blir allt vanligare, tror Andersson mest på hygienteorin.

– Vi lever i en alldeles för steril miljö. Immunsystemet får inte den stimulans som behövs. Därför går det ungefär som när hundvalpar inte får tillräckligt mycket sysselsättning och börjar tugga på tofflor.

Han påpekar att allergier är praktiskt taget okända i slumområden. Titta också på Finlands östgräns, en av de brantaste socioekonomiska gränserna i Europa: Markanta skillnader i fråga om hösnuva, astma och typ 1-diabetes mellan ryska Karelen och Finland.

– Vi ska komma ihåg att människan är en vandrande bakteriekultur med minst 10 gånger fler bakterier än celler. På sistone har vi börjat inse hur viktig balansen och interaktionen mellan mikrober är för immunsystemets finjustering. Det är troligt att mikroberna håller igång det medfödda immunsystemet, vilket avspeglas i det adaptiva, men det här vet man fortfarande förvånansvärt lite om.



Emeritusprofessor Leif Andersson fortsätter att forska trots att han officiellt pensionerades år 2012. Han trivs i sitt arbetsrum på Medicinska fakultetens avdelning för patologi i Helsingfors. Där hänger den här målningen som är gjord av hans doktorander.

Andersson säger ändå så här:

– Den snabba förändringen i allergifrekvens som vi sett beror troligen på något som påverkar det adaptiva immunsystemet. Då det adaptiva initieras av det basala verkar bakteriernas roll vara stor.

Anledningarna till att bakterierna i omgivningen förändras är många; ökad användning av antibiotika, en accelererande miljögiftsbelastning och sterila miljöer – inte minst alltför lite kontakt med djur och natur.

– Förståelsen för det medfödda immunförsvaret utvecklades först på 1990-talet, så man har inte riktigt hunnit få grepp om det än. Men det verkar finnas gemensamma nämnare i tre intressanta frågeställningar; om autoimmunitet, graviditet och tumörimmunologi. Inom en snar framtid kan man antagligen börja skraddarsy terapier precis där något har gått snett.

Antikroppar för diagnos

Immunologin har också revolutionerat den morfologiska diagnostiken, påminner Andersson. I dag används det hundratals olika antikroppar för att känna igen strukturer och ställa specifika diagnoser.

Själv forskar han nu i ett antigen som förekommer vid koloncancer.

– Vi har hittat en sort som tycks ingå i den front som sköter tumörinvasion. Med monoklonala antikroppar kan vi visa var den fronten går. Vi kallar det brunpatologi, för färgen på de vävnadsnitt vi studerar är oftast brun.

Ett annat aktuellt forskningsprojekt som han är mitt uppe i – så pensionär han är – fokuserar på en antikropp, ett astroprincin, som finns i astrocyter, alltså i stödceller i vit hjärnsubstans. Om man överuttrycker det antigenet i andra celler bildas det långa utskott i cytoskelettet. Också det här projektet handlar om tumörinvasion. Om man tar molekylerna och sätter in den i en melanomlinje, som normalt inte sprider sig, så blir tumören

invasiv. Målet för projektet är att slå ut invasionsmekanismen och föremål för studien är en molekyl som intressant nog är nästan identisk hos zebrafisk, groda, höns, mus och människa.

Omfattande paneler av monoklonala antikroppar används nu rutinmässigt i diagnostiken av t.ex. lymfom. Vid bröstcancer analyseras östrogen- och progesteronreceptorer etc.

– Dagens cancervård är helt beroende av avancerad diagnostik där monoklonala antikroppar är av största betydelse. Praktiskt taget ingen cancerterapi inleds utan utlåtande från en patologi. Och när finländarna blir äldre ökar behovet av morfologisk diagnostik.

Men här finns ett problem. De rutinerade patologerna blir också äldre, så Andersson befarar skriande brist när de, som i dag är i 50-årsåldern, går i pension.

– Behovet av kompetenta patologer är verkligen stort, för kombinationen av en dålig patolog och en aktiv kirurg är dödlig.

Inspirerande miljö

När det gäller forskningspolitik skrader Leif Andersson som vanligt inte orden. Han anser att det länge har gjorts allvarliga felsatsningar. Vi har ödslat resurser på att producera doktorer, men har fått relativt få forskare. Det finns också annat som gått snett, säger han.

– På grund av en lönepraxis, som gör att patologer inte lyfter några jourtillägg har patologin rekryteringssvårigheter i konkurrensen med kliniska discipliner.

Själv har han stortrivts med att kombinera kliniskt arbete med forskning. Också i år ställer han upp som vikarie några veckor när bristen på kliniska patologer är akut och på hans vägg hänger ett diplom som visar att medicin-studerande i Helsingfors i år har utsetts honom till Årets föreläsare. Han fortsätter nämligen också att föreläsa trots sin pensionering.

– Miljön är stimulerande och jag trivs med ungdomar, säger han.

Själv uppskattar han särskilt att en patolog befinner sig i skärningspunkten mellan kliniker och forskare.

– Det ger influenser från båda hållen, vilket är idealiskt för forskning. I synnerhet den morfologiska diagnostiken ger hela tiden nya intryck och uppslag.

Vem och vad

Leif Andersson, född 24.3.1944 i Esse, doktorerade 1973, blev specialist i patologi och docent i immunologi år 1975 och var professor i patologi vid Helsingfors universitet 1981–2012. Han var även överläkare för HUSLAB till 2012.

Familj: sambo, tre vuxna barn, ett barnbarn.

Betecknar sig själv som nyfiken och fascinerad av utmaningar – ”men tålmodet kunde vara större”.

Främsta fritidsintresse: Gladjazz, spelar kornett i legendariska medicinarbandet Jösta.

Har fått motta flera priser för sin forskargärning, bland andra Anders Jahres pris 1981, E.J. Nyströms pris 2003 och J. W. Runebergs pris 2007.

Text: Mardy Lindqvist

Foto: Cata Portin

Att bli läkare

Lena Sjöberg, klinisk lärare i allmänmedicin, och fyra medicine studerande, Daniel Ginström, Adrian Malén, Malin Mäkinen och Michelle Renlund

En samling kurser med målet att lära ut färdigheter i kommunikation och växelverkan i patient-läkarförhållandet ingår sedan flera år tillbaka i den medicinska grundutbildningen. De går som en strimma genom de sex studieåren. Vi har enligt svensk modell kallat kurserna för *den medicinska strimman*.

Under vårterminen det första studieåret får de studerande på den svenska studielinjen inom ramen för ”Strimman” en dag träffa personer med funktionsnedsättning på en dagcentral samt under tre förmiddagar besöka hälsostationsmottagningar och följa läkarens arbete. Var och en skriver en lärdagbokstext om sina besök på hälsostationerna. Många väljer att göra ett ganska objektivt referat av besöken, men de flesta inkluderar också egna reflektioner i sina texter. Alla får personlig feedback på sina texter och en del funderingar i texterna lyfts fram till diskussion i samband med gruppundervisningen.

Återkommande reflektionsteman i texterna är bl.a. glädjen över att läkararbetet förefaller vara mångsidigare än väntat, att allt ser ut att fungera bättre inom primärvården än man kunde tro utifrån debattinlägg i dagspressen och att det känns bra att se att läkare är helt vanliga människor, som gärna välkomnar nya personer i yrkesgemenskapen. Många får bekräftelse på att de valt rätt yrkesbana, men nästan lika många stannar upp inför de krav som de upplever att yrket ställer på dem. Ett tema som kommer upp varje år är att det finns patienter som inte har råd att köpa mediciner eller som har enorma bekymmer i livet. Tillsammans funderar vi över hur tungt det kan vara när man känner att man också borde hjälpa på något annat sätt än bara genom att lyssna, men kanske inte kan göra det.

Det är obligatoriskt att skriva och alla studerande upplever det inte som meningsfullt, men för många har det varit viktigt att få skriva av sig och berätta –

kanske rentav känna sig litet skönlitterär mitt uppe i all biomedicin. För mig som lärare är det varje år lika spännande att få läsa hur årskullen upplever sina besök. Jag är privilegierad som får jobba med dessa trevliga och begåvade ungdomar och glad över att här få presentera direkta utdrag ur fyra studerandes texter från våren 2015. Texterna presenteras i godtycklig ordningsföljd.

SKRIBENTEN

Lena Sjöberg, ML är klinisk lärare i allmänmedicin. Hon undervisar medicine studerande på svenska studielinjen vid medicinska fakulteten vid Helsingfors universitet från årskurs 1 till årskurs 6.

Studerande 1:

Morgonen jag anlände till hälsostationen pumpade hjärtat minst sagt det dubbla. Detta var överhuvudtaget den första gången jag befann mig på en hälsocentral där min roll inte var något vanligt ärende, som att erhålla ett sjukintyg eller en remiss till blodprovstagning. Den här gången var jag där som en kollega, en vårdare (under utveckling!). Målet med besöket var alltså att fylla på mina insikter i läkarens arbete och patientkontakten, den här gången utgående från läkarens synvinkel. Ivern och motivationen var hög, minst lika hög som pulsen.

Det första jag lade märke till var kollegialiteten. Den kunde man förnimma direkt då överläkaren hälsade oss välkomna och överlät några vita läkarrockar till oss. Vi var nu en av dem. Speciellt starkt minns jag känslan då jag följde läkaren, vars arbete jag skulle följa denna förmiddag, till mottagningsrummet och med alla patienter väntande i korridorerna.

Innan en patient kallades in, fick jag tillsammans med läkaren gå igenom patientdata: *Vilken var orsaken att patienten vände sig till läkaren? Vilken är patientens tidigare sjukdomshistoria?* Redan från första stund visade läkaren

hur dataprogrammet fungerar, vad som är det viktigaste att kolla upp innan patienten kallas in och vilka faktorer man som läkare speciellt måste uppmärksamma under det kommande besöket. Speciellt tacksam var jag för att läkaren gav några extra sekunder för att förklara vad hon lade tyngdpunkt vid. Under de fyra morgontimmarna fick jag en fin insikt i hur anamnes och diagnoser överhuvudtaget skrivs. Min roll under besöket var dock enbart att iaktta kommunikationen mellan patient och läkare och att på detta sätt få en introduktion till läkararbetet. Bara att följa med gav mig enormt mycket nya

kunskaper. Speciellt ICD-10-systemet var som en ny aha-upplevelse; läkaren använde sökprogram för att ange diagnosen i form av en kod. (Koderna var dock många gånger till läkarens irritation.) Under dessa några timmar hann vi bara ta emot ett halvt dussin patienter. Patienternas varierande problem gjorde att eftermiddagen gick i en handvändning; inte en sekund kände jag mig uttråkad!

Studering 2:

Min läkare var väldigt trevlig och artig. Om jag frågade någonting stannade hon alltid upp i vad hon än höll på med, och tog sig tid att svara och förklara.

På morgonen hade läkaren telefoni, och jag fick istället följa med en ung sjuksköterskas mottagning. Sköterskan var väldigt social och ivrig. Med sköterskan fick jag först se en kateter tas bort från en patient med Downs syndrom. Patienten hade ett tragiskt förflutet. ”Det kan vara bra för läkarstuderanden att se det här”, sade patientens assistent. Och visst hade hon rätt. Lärdom: *Vården och stödsystemen i Finland fungerar inte alltid som det ska.*

Den andra patienten var en gammal man som kom för att få sitt ben omskött. Benet i fråga var otroligt torrt och sårigt. Ett stort sår på vristen hade inte läkt på ett år. ”Byter du strumpor varje dag?”, frågade sköterskan. ”Njaa, nästan”. Prat om plastikkirurgi och befallning att byta strumpor varje dag.

Efter detta fortsatte jag med läkaren. Fem patienter var inprickade i schemat, varav en som inte ville ha studerande med och en som aldrig dök upp.

Två av de tre patienterna som jag såg var före detta alkoholister. Den första hade alkoholorsakad polyneuropati. Han hade svårt att acceptera att nerverna inte återhämtar sig, att skadan redan var skedd. Det var synd, då han var en mycket sympatisk man.

Den andra patienten var ett kapitel för sig. Före detta alkoholist, skilsmässa, arbetslös, depression, ångest, trafikolycka osv. För att fatta det kort: undertecknad läkarstuderande, uppväxt i Westend och Gäddvik, fick sina vyer vidgade och lite till. *Vem tar hand om en vuxen individ som inte tar hand om sig själv?*

Den tredje patienten hade ”normala” problem. Hjärtat etc. Läkaren lät mig lyssna på hjärtat med stetoskop. Jag som

tidigare hade väntat på att få göra det märkte att jag lärt mig mycket mera av de två föregående patienterna.

Den fjärde patienten hade svåra mentala problem och ville vara ensam med läkaren. Den femte patienten hade svåra mentala problem och ville inte komma på läkarbesök. Han hade ofta pratat om att ta livet av sig. Prat om hemläkarbesök och anmälan till någon social instans.

”Är det inte jobbigt att höra om alla dessa problem? Följer de en utanför jobbet?” frågade jag läkaren.

”Inte nödvändigtvis dessa fall. De tragiska fallen involverar familjer med problem, barnmisshandel och sådant.”

Förståeligt varför det är brist på hvc-läkare.

Studering 3:

Ett av besöken slutade litet tråkigt då patienten på vägen ut påpekade för läkaren att man borde fundera på hur man uttalar sig. Det kändes litet underligt för jag tyckte att läkaren var saklig och hade tagit patienten på allvar. Av någon anledning hade patienten fått känslan att läkaren tyckte att besöket var onödigt och att patienten överreagerade på sina symptom. Under besöket hade det kommit fram att patienten nysst börjat använda kommunala hälsovårdstjänster. Tidigare hade han fått utnyttja privata tjänster via företagshälsovården. En fras som kom upp ett par gånger under besöket var: ”Nå, hur brukar ni göra här på kommunala sidan? På den privata sidan gjordes i alla fall dattan och dattan!” Patienten kommenterade att läkaren säkert just blivit färdig och undrade sedan varför i helse det finns en studerande med på mottagningen. Innan mottagningen började var det helt okej att jag var med. Jag hoppas att den unga läkaren inte tog illa upp av patientens ord.

Det här fick mig att fundera på patientens roll. Det känns som att det har blivit mera kundservice än patientvård. Patienterna tror sig veta vad som borde skötas och kommer till mottagningen endast för att få en remiss till vidare undersökningar eller recept på läkemedel som de skrivit på sina önskelistor. För kanske 10 år sedan började min pappa tala om kunder i stället för patienter. Har inte frågat varför, men tänkte att det berodde på att ”kund” skulle vara ett mer allmänt och neutralt ord. Men

kanske det skedde något slags förändring i patientvården som ledde till det.

Studering 4:

Ett besök som blev kvar och gro i min hjärna var en äldre kvinna som hade haft allt från tjocktarmscancer till bältros i ansiktet. Hon var så glad på livet, diskuterade om mediciner hon kanske kunde slopa och påminde läkaren om att hon absolut inte har tid att dö för det finns så mycket kvar att se och uppleva i livet. Det är sådana patienter som påminner en om hur lyckligt lottad man är över att få vara vid liv och som får en att tänka på att uppskatta det lilla vackra i vardagen. Varje dag vi får är en gåva och vi borde uppskatta det vackra med att kunna skratta så att tårarna rinner, det fantastiska i att äta chokladdoppade jordgubbar eller att se solen gå upp över horisonten. Jag blir även tacksam över att jag har fått möjligheten att utbilda mig till mitt drömyrke, läkare, och att kunna få hjälpa människor som kvinnan ifråga. Det glöms ofta bort när vi sitter med näsorna i våra böcker hur viktigt det är det vi utbildar oss till och hur lyckligt lottade vi är. Vi får möjligheten att rädda människors liv och nu menar jag inte bara genom något action-scenario där man sätter igång hjärtat hos en livlös patient utan även rädda människors liv ifråga om att finnas där som stöd genom livets alla situationer. Det kan vara fråga om att trösta en anhörig, ge råd till förvirrade och smått vettskrämda nyblivna föräldrar om deras älskade baby eller skriva ut medicin till en pollenallergiker som annars skulle få sitta instängd inomhus hela sommaren.

Det är bl.a. dessa ovannämnda saker som gör besöken till hälsostationer så viktiga redan i detta skede av våra studier. Vi får en inblick i livet som läkare, interaktioner med patienter och hur viktigt det är att ta väl hand om patienten. Sedan kanske inte alla börjar filosofera om döden, det vackra med att vara vid liv och möjligheten att få rädda människors liv efter sina besök, men för mig gav besöken mer än bara insikt i läkarens vardag och interaktionerna mellan läkare och patient. Jag blev påmind om vissa viktiga saker och fick bekräftelse i vissa funderingar jag haft. Det är med glädje jag tar med mig alla mina nya (och gamla) funderingar och erfarenheter i mina fortsatta studier.



Maria Gardberg

Biomedicinska institutionen,
Åbo universitet

Disputation 13.3.2015
Åbo universitet

Forminer i normala vävnader och cancer

Cellers aktincytoskelett är en dynamisk struktur som bestämmer cellers form. En omsättning av cellskelettets huvudsakliga komponent, aktinmolekylerna, är nödvändig för migration både hos normala celler och maligna celler. I epiteliala cancerformer förknippas migration och invasion ofta med epitelial mesenkymövergång (Epithelial-Mesenchymal Transition, EMT). I samband med EMT omvandlas cancercellerna till en migrerande fenotyp med särskild transkriptionsprofil och spolformad morfologi. EMT kräver markant omorganisering av cellskelettet. Under det senaste årtiondet har man hittat nya molekyler som deltar i bearbetningen av aktincytoskelettet. Till dessa hör familjen forminproteiner.

I denna studie undersöktes forminers uttryck i celler och vävnader. Forminers förekomst i normala vävnader kartlades genom immunhistokemiska färgningar med antikroppar för Formin-like protein 1 (FMNL1), Formin-like protein 2 (FMNL2) och Formin homology domain containing protein 1 (FHOD1). Forminers specifika funktioner utreddes i cellstudier.

Vi påvisade att FMNL2 är ett formin med utbrett uttryck i vävnader. Det är en komponent i odlade melanomcellers membranprotrusioner som kallas filopodier. Funktionellt bidrar FMNL2 till melanomcellers migrationsförmåga.

I kliniska melanomfall fann vi att FMNL2-uttrycket hade prognostisk signifikans.

Det andra forminet vi undersökte, FHOD1, fann vi framför allt i mesenkymala celler och vävnader. FHOD1:s uttryck är lågt i normalt skivepitel, men ökar bland orala skivepitelkarcinom i samband med EMT. Ett viktigt fynd var att FHOD1 bidrar till odlade orala skivepitelkarcinomcellers invasionsförmåga.

Av de tre undersökta forminerna fann vi att FMNL1 hade den snävaste uttrycksprofilen i normala vävnader. Uttrycket är lågt i normala epitel, däremot högt bland leukocyter och glatta muskelceller. FMNL1-uttrycket kan öka i karcinom. Vi hittade FMNL1-positiva celler bland basala bröstcancerfall.

Sammanfattningsvis visar våra resultat att olika forminer har varierande uttrycksprofiler i normala vävnader. Forminers uttrycksnivå kan ändras i maligniteter, och FMNL2 och FHOD1 deltar i processer som förknippas med cancerprogression. Forminers uttryck och funktion behöver utredas ytterligare, eftersom de är potentiella mål för cancerbehandling.



Janina Kaislasuo

Kvinnokliniken, HUCS
Enheten för kvinnosjukdomar
och förlossningar

Disputation 29.4.2015
Helsingfors universitet

Spiralanvändning bland nulligravida kvinnor

Bakgrund

Spiralanvändning bland unga kvinnor utan tidigare graviditet eller förlossning begränsas fortfarande av rädsla för komplikationer, främst för problematisk insättning samt problem med blödning och smärta orsakade av liten livmoderstorlek. Avhandlingen planerades för att utreda dessa hinder, eftersom spiralen är ett lättanvänt, långvarigt och effektivt preventivmedel som bevisligen minskar risken för oplanerade graviditeter då ingen följsamhet behövs. Säkerhetsaspekterna undersöktes i form av evaluering av orsaker till svår spiralinläggning och livmoderperforation.

Deltagare och metoder

Eftersom både livmoderstorleken och livmoderhalsen påverkas av graviditet inkluderades endast kvinnor som inte haft ens en tidigt avbruten graviditet (nulligravida) i den kliniska studien (studie I-II). De 165 deltagarna fick fritt välja mellan de två tillgängliga spiraltyperna, hormonspiral (Mirena®) eller kopparspiral (TCu380Ag (NovaT®)). Modellerna i studien har identisk stomme (32 x 32 mm). Eventuella problem vid insättningen, menstruationsdagböcker dels genast efter insättningen

(månaderna 1-3), dels i slutet av den ettåriga studien (månaderna 10-12) och biverkningar jämfördes med livmoderstorleken och kvinnornas spontana menstruation.

Livmoderperforation anses vara en komplikation av problematisk insättning. Därför analyserades patientjournalerna på alla kvinnor som behandlats för denna komplikation inom vårt sjukvårdsdistrikt mellan 1996 och 2009 i registerstudier (studie III-IV).

Resultat

Kvinnorna rapporterade både blödningsmönster och smärta jämförbara med resultat från tidigare studier bland kvinnor med tidigare förlossning. Insättningen var problemfri hos 89 procent och en trång livmoderhals orsakade till problemen i majoriteten av de svåra fallen. Svår smärta vid insättningen var vanlig (56,5 procent) och relaterad till svåra menstruationssmärter. Endast 17 av 135 kvinnor (12,6 procent) som fullföljde uppföljningen avbröt p.g.a. problem med spiralen. Graden av menstruationssmärta förutspådde också antalet smärtsamma dagar under de första månaderna. Bland kvinnor som använde hormonspiral förutsåg både sparsam spontan blödning och rökning amenorré i slutet av studieperioden.

Hos majoriteten av kvinnorna var mätten på livmoderhålan små i jämförelse med spiraler, särskilt bredden. Inga livmodermått som hindrade insättning gick att hitta. Det gick inte heller att påvisa något samband mellan livmoderstorlek och biverkningar som skulle ha lett till avbruten spiralanvändning med någondera spiralen. Tvärtom hade hormonspiralanvändare med de minsta storleksmått båda minst blödning

och minst smärta. Inget klart samband med kopparspiralen hittades, möjligen beroende på att grupperna var för små i denna analys.

Registerstudien omfattade 75 fall av kirurgiskt behandlad livmoderperforation. Incidensen var låg och identisk med båda spiraltyperna, 0,4/1 000 insättningar. I enlighet med tidigare studier var det vanligt med en förlossning kort före insättningen (64 procent). Vanliga symtom var onormal blödning och/eller nedre buksmärter (71 procent), men 29 procent av deltagarna var symptomfria och diagnostiserades p.g.a. graviditet eller då trådarna inte kunde hittas. Graviditet var klart vanligare bland kopparspiralanvändare än bland hormonspiralanvändare. Inga allvarliga komplikationer eller svåra adhesionser vid operationerna kunde påvisas. Eventuella adhesionser var lokala och klart vanligare med kopparspiral.

Slutsatser

Spiraler är säkra och väl tolererade preventivmedel, också för nulligravida kvinnor trots mindre livmoderstorlek. Små livmodermått var tvärtom fördelaktigt i denna studie. Att evaluera livmoderstorleken med ultraljud före insättningen ger därför ingen extra nytta jämfört med klinisk gynekologisk undersökning. Eftersom graden av menstruationssmärter förutser både smärta vid insättning och ökat antal smärtdagar i början av spiralanvändning, spelar tillräcklig rådgivning och smärtt lindring bland kvinnor med svåra menstruationssmärter en central roll.

Risken för livmoderperforation är något förstorad kort efter en förlossning. Med de moderna, minimalt irriterande spiraler är dock varken symtom eller operationsfynd allvarliga.



Pirkka-Pekka Laurila

Avdelningen för medicinsk genetik, medicinska fakulteten, Helsingfors universitet
Enheten för genomik och biomarkörer, Institutet för hälsa och välfärd
Institutet för molekyllärmedicin i Finland (FIMM)

Disputation 20.3.2015
Helsingfors universitet

Låg HDL-kolesterolnivå – kvantitet och kvalitet

Hjärt- och kärlsjukdom är den ledande dödsorsaken i världen och kännetecknas av störningar i lipidmetabolismen. Höga nivåer av LDL-kolesterol är den viktigaste riskfaktorn för ateroskleros, ett sjukdomstillstånd där de cirkulerande lipidmolekylerna ansamlas i blodkärlsväggen. Höga blodnivåer av HDL-kolesterol är omvänt proportionerliga med kardiovaskulär risk, och lågt HDL-kolesterol är en betydande riskfaktor för hjärt- och kärlsjukdom.

I denna avhandling har gener som predisponerar för låg HDL-kolesterolnivå sökts med hjälp av associationsanalyser som omfattar hela genomet (GWAS) hos finska individer med extremt låga eller höga HDL-kolesterolvärden. Flera nya gener som predisponerar för låga HDL-kolesterolnivåer upptäcktes. Många av dem har tidigare visats vara associerade med immunsystemet och inflammatoriska reaktioner i kroppen, men deras roll i kolesterolmetabolismen har inte tidigare beskrivits. Vår studie visade att vissa individer är genetiskt mer benägna

att drabbas av inflammation än andra, särskilt i blod och fettvävnad. Ju mer genetiska varianter en individ hade som predisponerar för inflammation desto starkare var det inflammatoriska tillståndet i kroppen, särskilt i blod och fettvävnad, och desto lägre var HDL-kolesterolnivån. Inflammationen kan blockera transporten av kolesterol från kärlväggar till blodbanan, vilket leder till lägre HDL-kolesterolnivåer i blodbanan.

Denna avhandling undersökte också HDL-partiklarnas sammansättning genom att koncentrationen av alla kända lipidföreningar i HDL-partiklarna mättes. Kvaliteten på HDL-partiklarna visade sig variera avsevärt från individ till individ. Hos individer med låga HDL-kolesterolnivåer var kvaliteten på HDL-partiklarna försämrad. De innehöll mindre mängder plasmalogener, som är fettmolekyler kända för att vara antioxidanter och därmed skyddande för artärerna. Hos personer med höga HDL-kolesterolnivåer i blodbanan var lipidsammansättningen av HDL-partiklar gynnsammare för preventionen av hjärtsjukdomar.

Denna avhandling visar vidare att inte bara kvantiteten utan också kvaliteten på HDL-partiklarna är genetiskt reglerad. De genvarianter som reglerar nivån på HDL-kolesterol reglerar även kvaliteten. De inflammationsassocierade genetiska varianterna var också förknippade med försämrad HDL-sammansättning.

Detta examensarbete ger nya insikter i den molekylära bakgrunden för HDL-kolesterol och validerar den starka kopplingen mellan inflammation och låga HDL-kolesterolnivåer. Studierna i denna avhandling visar hur genetiskt inducerad inflammation sänker HDL-kolesterolnivåerna i blodet och

försämrar HDL-partiklarnas kvalitet och predisponerar därmed för hjärt- och kärlsjukdomar.

Diagnostik av medfödda hjärtfel ur ett historiskt perspektiv

Föredrag på Finska Läkaresällskapets möte 11.12.2014

Eric Ivar Wallgren

Kardiologisk diagnostik i begynnelsen – stetoskopet kommer till

På medeltiden hade man en helt felaktig uppfattning om blodcirkulationen. Man trodde att levern smälte maten och att blodet uppstod därav. Det var engelsmannen William Harvey som upptäckte att blodet cirkulerar från vänstra sidan av hjärtat ut i artärerna, från artärerna till venerna, därifrån till högra sidan av hjärtat och genom lungorna tillbaka till utgångspunkten. År 1628 skrev Harvey boken "Exercitio anatomica de motu cordis et sanguinis in animalibus". De allra äldsta metoderna att undersöka hjärtat är perkussion och auskultation. Leopold Auenbrugger i Wien publicerade 1761 sin bok om perkussion.

René-Théophile-Hyacinthe Laënnec hittade 1816 på stetoskopet. Tidigare hade man lyssnat på hjärtat med örat mot bröstet, men på den tiden var människorna smutsiga och hade mycket

löss. Laënnec skulle undersöka en ung och fet dam som misstänktes ha hjärtfel, och vid auskultation använde han en pappersstrut. Hjärtljuden hördes mycket bra, och detta ledde till att han skapade trästetoskopet (Bild 1). Han införde benämningen stetoskop, som kommer från de grekiska orden stetos (bröst) och skopein (undersöka).

Det första medfödda hjärtfelet beskrevs i Finland!

Det är med särskild stolthet som jag kan berätta att Finska Läkaresällskapets medlem Selim Oswald Wasastjerna var den första i världen som diagnostiserade ett medfött hjärtfel

(Bild 2). År 1874 publicerade Wasastjerna i Finska Läkaresällskapets Handlingar rapporten "Tvenne fall av öppen Ductus Botalli". Hos en 36-årig man och en 13-årig flicka beskriver han auskultationsfyndet på följande sätt: "Över hela hjärttrakten eller fastmer över hela thorax, även baktill och uppåt halsen hördes ett kontinuerligt systoliskt förstärkt brusande ljud, starkast dock å öfre delen av sternum och till vänster därom. Hjärttonerna till följd av detta ljuds stora intensitet endast otydligt hörbara."

Diagnoserna kunde senare verifieras vid obduktion. År 1900 publicerade G.A. Gibson artikeln "Persistence of the arterial duct and its diagnosis".



Bild 1. Detta gamla trästetoskop finns på Finska Läkaresällskapets kansli.

SKRIBENTEN

Eric Ivar Wallgren är docent i pediatrik och specialist i barnkardiologi. Han verkade som avdelningsöverläkare för den barnkardiologiska enheten på Barnkliniken vid HUCS 1984–1993.

Det gick över 50 år innan Wasastjerna i världslitteraturen erkändes vara den första som korrekt diagnostiserat ett kongenitalt hjärtfel.

På 1930-talet infördes EKG och röntgen i diagnostiken. Nu började man också intressera sig för medfödda hjärtfel och möjligheterna att behandla dem kirurgiskt. Maude Abbott publicerade år 1930 en utmärkt atlas om kongenitala hjärtfel. År 1938 slöt Robert Gross i Boston första gången en ductus Botalli och 1944 utförde Alfred Blalock i samarbete med Helen Taussig den av dem planerade första shuntoperationen vid Fallots tetralogi. År 1944 opererade Clarence Crafoord en koarktation i Stockholm.

De första hjärtoperationerna hos barn i Finland

Under krigsåren 1939–1945 kunde man i Finland inte följa kardiologins utveckling i andra länder. Bernhard Landtman intresserade sig redan som assistentläkare åren 1946 och 1947 för medfödda hjärtfel (Bild 3). År 1947 publicerade han studien "Heart arrhythmias in children" som ett digert supplement i *Acta Paediatrica*. År 1945 fick han ett stipendium av Medicinalstyrelsen och arbetade sammanlagt två år i Stockholm på Kronprinsessan Lovisas barnsjukhus. Där hade man nyss öppnat en kardiologisk avdelning under ledning av Edgar Mannheimer. Landtman arbetade också ett år som British Councils stipendiat på Great Ormond Street Children's Hospital i London och ett år på Johns Hopkins Hospital i Baltimore. År 1951 utnämndes Landtman till biträdande lärare på Barnkliniken i Helsingfors, och där började han behandla barn med hjärtfel. Samma år donerade Unicef till Barnkliniken en trekanalig EKG-apparat med fonokardiografi, en röntgenomlysningsapparat, några hjärtkatetrar och instrument samt några böcker. Då grundades Barnkli-



Bild 2. Selim Oswald Wasastjernas porträtt ingår i Finska Läkaresällskapets konstsamling.

nikens hjärtstation (Bild 4). Den första hjärtoperationen på ett barn i Finland, ligering av ductus arteriosus Botalli, utfördes av Matti Sulamaa den 16 april 1953. Den femåriga pojken tillfrisknade bra. Följande år började man i Helsingfors utföra "shuntoperationer" på blåa barn, och år 1955 opererade man aortakoarktation. Det första intrakardiella ingreppet på ett barn i Finland utfördes av min bror Rabbe Wallgren i hypotermi på Aurorasjukhuset den 19 mars 1959. Han hade varit ASLA-stipendiat i Denver i ett år. Patienten fick anestesi och sänktes i kallt vatten tills temperaturen sjunkit till 30 grader, varefter förmaksseptumdefekten slöts. Öppen hjärtkirurgi med hjärt-lungmaskin och extrakorporeal cirkulation utfördes för första gången i Finland av Sauli Viikari i Åbo den 28 april 1960, varvid han tillslöt en kammarseptumdefekt. På Barnkliniken i Helsingfors utfördes den första operationen med

hjärt-lungmaskin av Matti Sulamaa den 4 november 1961 (Bild 5).

Hur hjärtkateteriseringar började utföras på Barnkliniken i Helsingfors

År 1956 grundades i Åbo en avdelning för undersökning av hjärtat på universitetets fysiologiska inrättning. I januari 1957 utförde dansken Bjarne Merrild och Tuomas Peltonen de första hjärtkateteriseringarna och angiokardiografierna i vårt land.

År 1950 studerade jag på Bertel von Bonsdorffs klinik på Maria sjukhus och blev intresserad av hjärtdiagnostik med auskultation, perkussion och blodtrycksmätning. År 1955 blev jag medicine licentiat och vände mig då till Bernhard Landtman, som gav mig några små specialarbeten och vikariat på Barnkliniken. Hösten 1956 försökte Bernhard utföra den första hjärtkate-

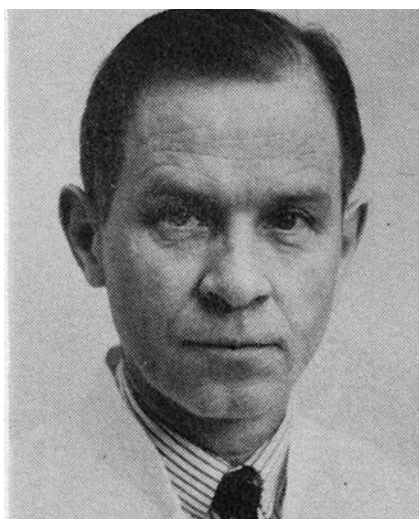


Bild 3. Bernhard Landtman.

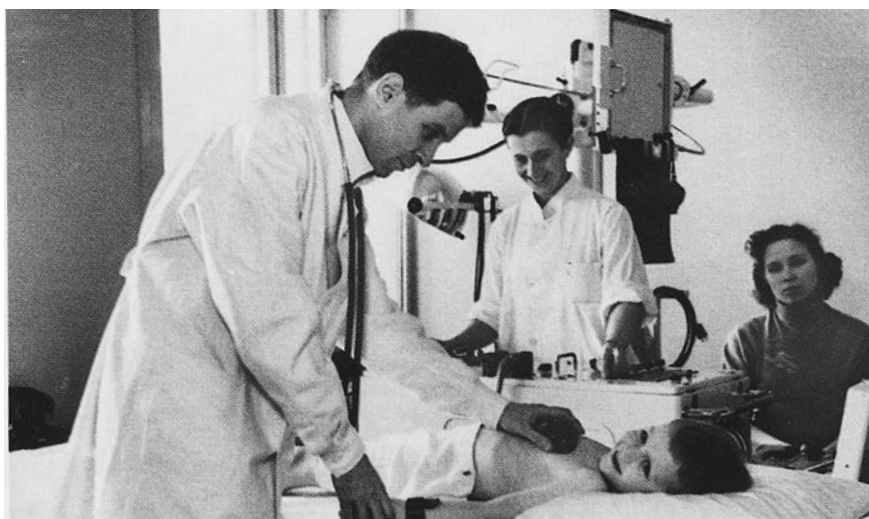


Bild 4. År 1951 grundade Bernhard Landtman hjärtstationen vid Helsingfors Barnklinik. Personalen bestod av Landtman, en sjuksköterska som registrerade EKG och en barnsköterska.

triseringen på Barnkliniken, men han lyckades inte föra in katetern längre än till axillen. Då skickade han mig till Kronprinsessan Lovisas Barnsjukhus i Stockholm för att lära mig hjärtkatetrering, och hösten 1956 utförde jag den första hjärtkatetreringen på ett barn i Finland.

Ett lekrum på hjärtbarnens avdelning inrättades till katetreringslaboratorium. Vi hade en enkel röntgenomlysningsapparat, som gav en mörk bild, och man måste gå med mörkröda glasögon i 20 minuter för att aklimatisera sig. De flesta hjärtpatienterna var över fem år, och på större barn var det mycket svårt att se kateterns förlopp. Röntgengenomlysningsapparaten kompletterades 1958 med en bildförstärkare, och man såg mycket bättre. Blodprovernas syrsättning analyserades av en därtill utbildad barnsköterska i det intill lekrummet liggande WC-rummet.

År 1958 fick röntgenavdelningen på Barnkliniken i Helsingfors en bildväxlare, och man började göra kontrastme-

delsundersökningar tillsammans med röntgenläkaren Per-Erik Heikel, som hade erfarenhet av röntgenundersökning av hjärtat på vuxna från Salusjukhuset. Bildväxlaren tog 6–12 stora bilder i sekunden på en stor rulle i endast ett plan. Efter att katetern införts på barnavdelningen flyttades patienten över på en rullbår och rullades till röntgenavdelningen. Där flyttades patienten till ett undersökningsbord och röntgenapparaten kunde ta a-p-bilder. Framkallningen av den stora filmrullen kunde ta en timme, och först då såg man om katetern fortfarande varit på sin rätta plats när kontrastmedlet sprutades in.

År 1974 fick Barnkliniken i Helsingfors ett hjärtkatetreringslaboratorium med cineangiografi.

Långtidsuppföljning av hjärtats rytm med EKG började utföras på Barnkliniken 1970, i början i samarbete med vuxenkardiologerna. Rytmrubbningar diagnostiserades med 24 timmars EKG. År 1987 började Barnkliniken göra elektrofysiologiska undersökningar.

Diagnostik av hjärtfel hos spädbarn, nyfödda och foster blir möjligt

Matti Dahl anställdes som barnkardiolog vid universitetets barnklinik i Åbo 1961. Han började utföra intrakardiell fonokardiografi och doktorerade på ämnet. Matti Dahl var den första i Finland som katetriserade ett spädbarn. Patienten var tre månader gammal och hade koarktation. Barnet opererades av Panu Vilkki med lyckat resultat. År 1965 började man i Finland katetrisera nyfödda och år 1978 fick Barnkliniken i Helsingfors möjlighet att utföra angiokardiografi i två plan.

Ultraljudsundersökningar började utföras i slutet av 1970-talet. Ultraljud kunde också utföras på nyfödda, och när dopplertekniken utvecklades gav undersökningen noggranna uppgifter om klaffarnas funktion och hjärtats kontraktionskraft. År 1981 fick Barnkliniken i Helsingfors dopplerutrustning och pulserande doppler kom 1985. Ultraljudundersökning via

oesophagus inleddes på Barnkliniken i mitten av 1990-talet.

Ultraljudsundersökningar av fostrets hjärta började utföras av Marianne Eronen 1983. Ett hjärtfel kan diagnostiseras från och med graviditetsvecka 16. Numera undersöker man fostrets hjärta i Helsingfors, Åbo och Uleåborg.

På alla centralsjukhus finns det idag neonatologer, som utbildats i att diagnostisera medfödda hjärtfel hos nyfödda med ultraljud. Det är rutin att per telefon konsultera en barnkardiolog angående diagnostik och behandling, och ofta sänder man patienten till Barnkliniken med klar diagnos. En tredjedel av alla hjärtoperationer på Barnkliniken görs idag på nyfödda, och 70 procent av alla hjärtbarn opereras redan i spädbarnsåldern.

Kateterbehandlingar av hjärtfel minskar behovet för öppen hjärtkirurgi

Snart lärde man sig också att utföra terapeutiska ingrepp med hjärtkateter. År 1955 började Barnkliniken i Helsingfors dilatera trånga pulmonalisklaffar, och kort därefter också aortaklaffar. År 1992 började man sluta ductus Botalli med katetertechnik, och 1995 började man sluta förmaksseptumdefekter med kateter. Idag sluts 70 procent av alla förmaksseptumdefekter med kateter.

Tabell I. På 2000-talet utför man följande ingrepp med kateter:

• ASD-slutning
• PDA-slutning
• AS-klaffdilataation
• PS-klaffdilataation över 6 månader
• Re-Coa dilatation
• A. pulm. grendilataation
• Hjärtbiopsi

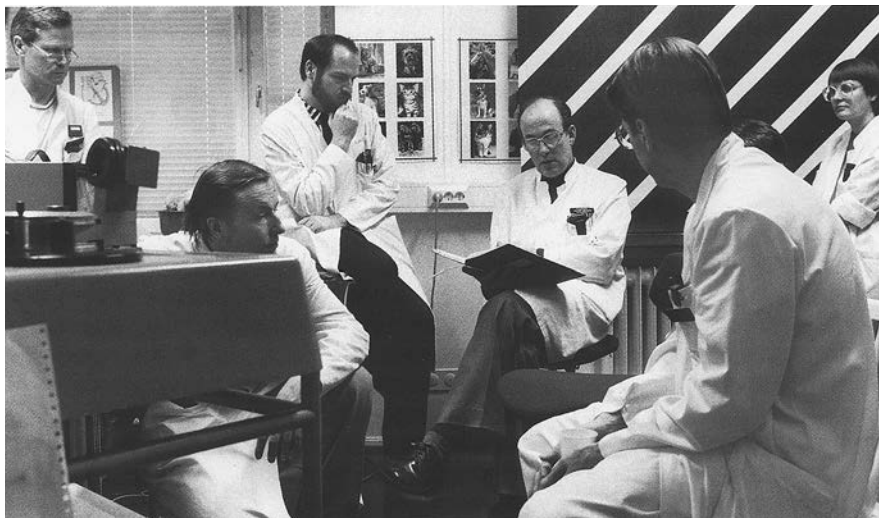


Bild 5. E. I. Wallgren leder diskussionen om ett komplicerat hjärtfel. På bilden från vänster Jaakko Jääskeläinen, Erkki Pesonen, Hannu Haavisto, E. I. Wallgren, Mauri Leija och Ulla Lundström.

Jag minns när jag med kirurgen Ilmo Louhimo diskuterade möjligheten att dilatera en koarktation. Han sade att karktationen är så väldigt seg vävnad och att det väl aldrig kommer att gå att dilatera den. Han visste antagligen inte att man med en 10 milliliters spruta och handkraft kan prestera ett tryck på 15 atmosfärer.

På 2000-talet har all hjärtkatetrise-ring på barn koncentrerats till Barnkliniken i Helsingfors. Kliniken utför cirka 400 hjärtkatetriseringar årligen, och största delen av dem är terapeutiska ingrepp.

De flesta barn med medfödda hjärtfel överlever

Största delen av de barn som opererats för medfödda hjärtfel bör följas upp i vuxenåldern. Många av de mer invecklade hjärtfelen kräver många operationer. För specialisterna i vuxenkardiologi är detta en helt ny grupp av patienter, för tidigare dog alla barn med invecklade medfödda hjärtfel.

Idag samarbetar vuxenkardiologerna och barnkardiologerna på alla centralsjukhus vid uppföljning av svåra medfödda hjärtfel.

Nya diagnostiska metoder utvecklas kontinuerligt. Idag har vi tillgång till magnetundersökningar, som ger fantastiskt detaljerade bilder av inre organ.

Eric Ivar Wallgren



Aldur Eriksson 7.1.1927–3.4.2015

Aldur Eriksson föddes den 7 januari 1927 som fjärde barnet i en familj på en av de större gårdarna i Geta på Åland. I folkskolan visade han stort intresse för fotboll, och senare deltog han med framgång i skolmästerskap i friidrott på 100 meter och 400 meter. Hela livet hyste han intresse för motion och besökte ända till den allra sista tiden regelbundet Helsingfors Gymnastik-klubbs motionstimmar.

Efter avslutad skolgång och studentexamen inledde Eriksson studier i medicin vid Helsingfors universitet och blev medicine licentiat 1956. Redan under studietiden väcktes hans intresse för forskning och forskarkarriären började på allvar 1956, då han blev ombedd att assistera den schweiziske professorn R. Jürgens vid dennes undersökningar av en form av blödarsjuka som förekom på Föglö och drabbade båda könen. Sjukdomen hade första gången konstaterats 1926 av läkaren E.A. von Willebrand. Efter att professor Jürgens återvänt till Schweiz övertog Eriksson forskningsprojektet och gjorde värdefulla bidrag till upptäckterna kring sjukdomen. Sjukdomen heter numera von Willebrands sjukdom och den är en av de mest

kända sjukdomarna som förekommer i Finland. I samband med undersökningarna påträffade Eriksson ett par ögonsjukdomar och han tog kontakt med ögonläkaren Henrik Forsius. Detta var upptakten till ett mångårigt forskarsamarbete mellan dem. Duon växte snart till en trio genom att statistikern Johan Fellman anslöt sig till teamet 1963, och trion fortsatte sedan att samarbeta i 50 år. Deras sista gemensamma publikation utkom 2012.

En av de ögonsjukdomar Eriksson hade upptäckt var en X-kromosomal sjukdom med bl.a. nattblindhet och retinala störningar som följd, och den döptes till Forsius-Erikssons syndrom (Åland Island Eye Disease). Dess plats på X-kromosomen blev senare utredd av andra finländska forskare. En annan retinasjukdom befanns förekomma på Kökar. Sökandet efter sjukdomsfall ledde till att hela Kökars befolkning undersöktes under ett antal somrar i början på 1960-talet. Ett laboratorium inrättades och olika blodgrupper studerades, vilket var den tidens teknik för äftlighetsforskning. Den forskargrupp som då bildades kunde effektivt utnyttjas för undersökningar av andra

folkgrupper, bl.a. vid populationsgenetiska studier av skoltsamerna i Nellim och Sevettijärvi under senare hälften av 1960-talet.

En organisation, International Biological Programme (IBP), hade bildats med syfte att bl.a. undersöka primitiva folkgrupper och deras adaptation i det moderna västerländska samhället. IBP inledde ett samarbete med finländska forskare, och 1969 organiserade och ledde Eriksson en stor forskargrupp på en månads lång expedition till Enare för att studera samer. Omkring 1000 samer undersöktes, och sammanlagt över 80 forskare, laboratoriepersonal och övrig hjälp från åtta länder deltog i expeditionen. Expeditionen fick mycket uppmärksamhet i media. Det var ingen lätt uppgift att organisera inkallandet av alla dessa undersökningsobjekt och att koordinera de olika forskargruppernas intressen. Eriksson deltog därefter i flera andra populationsgenetiska expeditioner till Island, Grönland och de sovjetiska republikerna Mari och Komi. De sovjetiska expeditionerna hade som syfte att undersöka finsk-ugriska folkgrupper för att utreda det finska folkets genetiska härstamning.

Aldur Eriksson hade en stor förmåga att entusiasmera sina underlydande, särskilt under forskningsexpeditionerna. Han krävde hårt arbete och långa arbetsdagar av dem i fält, också under veckosluten, men han hade inga svårigheter att rekrytera deltagare, ofta de samma, till nya expeditioner.

Eriksson var en forskarsjäl. De första åren som utexaminerad läkare arbetade han som kommunalläkare under sommarmånaderna för att försörja sig och familjen, men den övriga tiden ägnade han sig åt forskning, bl.a. vid det privata forskningsinstitutet Minerva. År 1964 blev han knuten till den populationsgenetiska avdelningen vid Folkhälsans genetiska institut, först som forskningsassistent och senare som yngre forskare. Han verkade periodvis även som chef för avdelningen.

År 1973 disputerade Aldur med avhandlingen *Human Twinning in and Around the Åland Islands*. Samma år utnämndes han till docent i medicinsk genetik vid Helsingfors universitet. Ämnet för avhandlingen var tvillingnedkomsterna på Åland under tre sekler. Här kombinerade han sin hembygdkänsla med tvillingforskningen som senare blev ett av hans centrala forskningsområden. Inspirerad av den höga tvillingfödselfrekvensen på Åland kunde han påvisa stora skillnader i frekvensen inom olika populationer och ett centralt problem för honom var att utreda vilka faktorer som kunde förklara detta. Även inom tvillingforskningen skapade han sig ett erkänt namn. På 1980-talet valdes han bl.a. till president för den världsomfattande organisationen för tvillingforskare, *International Society for Twin Studies*.

Eriksson blev utnämnd till professor i medicinsk genetik och chef för humangenetiska institutionen vid Vrije Universiteit i Amsterdam 1973. Vid universitetet inrättade Aldur tillsammans med biokemisten, sedermera professorn Rune Frants, det nya institutet *Anthropogenetica*. Det krävdes

energi och vision att bygga upp ett nytt institut i en främmande akademisk omgivning. Institutet hade två avdelningar: en i klinisk genetik och en i medicinsk genetik.

Huvudintresset för den populationsgenetiska forskningen fokuserades på matsmältningsenzymen amylas och pepsinogen och deras relation till kliniska aspekter som magcancer. Båda enzymerna produceras i rikliga mängder i matsmältningskanalen. Utifrån biokemiska analyser i familjer lanserades genetiska multigenhypoteser. Så kan olika personer ha mellan 2 och 12 kopior av salivamylasgenen. Modern genforskning har verifierat de resultat som nåddes redan på 1980-talet.

Den andra forskningslinjen koncentrerade sig på oxidativ stress vid kromosominstabilitet och cancersyndrom, framför allt Fanconi anemi. Också denna grupp nådde – och står fortfarande på – världstoppen genom att den utför noggranna cellbiologiska och molekylärgenetiska studier i släkter med olika former av Fanconis anemi.

Inom den kliniska genetiken lades grunden för en professionell genetisk rådgivning. Aldur skapade ett aktivt nätverk mellan olika kliniska experter som stöd för en optimal rådgivning. Forskningen inom avdelningen för klinisk genetik koncentrerade sig på tjocktarmscancer.

Inom den medicinska genetiken fortsatte Aldur det forskningsarbete med tvillingar och populationsgenetik som han startat vid Folkhälsan. Han var en av initiativtagarna till ett tvillingregister vid Vrije Universiteit. Denna organisation har vuxit snabbt och starkt bidragit till våra insikter i den genetiska komponenten hos talrika sjukdomar och egenskaper.

Aldur var omtyckt som handledare av doktorander. Han visade ett genuint intresse för sina studenter och stimulerade dem att följa sitt eget motto "frihet under ansvar". Under hans ledning skrevs ett tjugotal avhandlingar.

Många av hans studenter har senare blivit utnämnda till professorer.

Han publicerade sammanlagt över 600 vetenskapliga artiklar och uppsatser och av dessa tillkom över 100 under hans tid som emeritus. Aldur var ordförande och huvudorganisatör för ett antal internationella konferenser och han satt i redaktionen för flera vetenskapliga tidskrifter. Han blev två gånger belönad som en av författarna till den bästa artikeln under en två-års period i *Acta Ophthalmologica*.

Efter pensioneringen 1994 från professorstjänsten i Amsterdam återvände Aldur till Finland och fortsatte sin forskarbana på Folkhälsan. På grund av sin pensionering förlorade Aldur möjligheten till laboriebaserad forskning. Tvillingforskningen, som inte krävde laboriearbete, kunde han däremot ägna sig åt. Han vidgade sitt intresse så att han vid sidan av att studera en- och flerbörder även analyserade könsproportionen, födelsevikten och förekomsten av dödföddhet bland nyfödda. Trots stigande ålder var han denna forskning så trogen att han inte hann uppleva sina sista arbeten i tryck.

**Henrik Forsius
Johan Fellman
Rune Frants**