

"Gyllene decennium" för njurmedicinen

Genterapi väntas ge nya genombrott

Liksom de flesta andra specialiteter har njurmedicin ett par »gyllene decennier» bakom sig. Utvecklingen har varit fantastisk och den tycks bara accelerera. Det kan därför vara både roligt och intressant att stan- na upp ett slag och försöka sig på en summering av de senaste årens nyheter.

Njuren som endokrint organ

Att njuren är inte bara ett utsöndringsorgan utan också ett endokrint organ har givetvis varit känt länge. Idag har aktiv behandling inom tre olika hormonsystem – renin–angiotensin, vitamin D och erythropoietin – stor betydelse i den kliniska vardagen för njurmedicinare.

Renin–angiotensinsystemet upptäcktes redan för 100 år sedan av fysiologiprofessorn på Karolinska institutet, Robert Tigerstedt. Renin–angiotensin spelar en viktig roll för de flesta hypertoni-former, inte minst genom kopplingen till binjurens aldosteron. Tillsammans har de en kraftfull antinatriuretisk effekt, som gynnar uppkomst av högt blodtryck. Antirenerterapi bedrivs idag med en uppsjö av ACE(angiotensin converting enzymer)-inhibitorer och angiotensinreceptorantagonister.

Att *vitamin D* har betydelse för skelettsammansättningen är naturligtvis ingen nyhet, men att vitamin D behöver aktiveras i njuren innan det kan utöva sin effekt upptäcktes inte förrän på 1970-talet. Förr hette det alltid att uremipatienter har en vitamin D-resistent rakit. Det visade sig bero på att den slutliga kon-

versionen till aktivt vitamin D (1,25 dihydroxy-vitamin D) sker med hjälp av ett α -hydroxylas i njuren. Vid kronisk njursvikt utvecklas därför D-vitaminbrist. Aktivt vitamin D finns idag i flera beredningsformer.

Sedan 1920-talet är det känt att njurarna producerar ett benmärgsstimulerande ämne, *erythropoietin*, som fram till 1980-talet tyvärr trotsade alla framställningsförsök. Då lyckades man med genteknik renframställa erythropoietin, som nu allmänt ges till så gott som alla njursjuka för behandling av renal anemi.

Från integrativ fysiologisk synpunkt är det intressant att så skilda funktioner som kontroll av blodomlopp, skelettmetabolism och benmärg förlagts till njuren. Man frestas spekulera över vad det är för »inre mening» med det, men där får vi nog inget svar idag. Ur patientvårdens synvinkel har det emellertid fört med sig att många symptom och fenomen hos kroniskt njursjuka patienter kan rationellt förklaras och behandlas.

De njursjuka har ofta problem med blodtryck, kalk–fosfatomsättning och blodbrist. Med dagens antirenerterapi med ACE-inhibitorer och angiotensin II-receptorantagonister uppnår man en markant normalisering av njurens roll som barostat och därmed en bättre blodtryckskontroll. Med aktivt D-vitamin kan tarmens resorption av kalk återupprättas och förhindra den förhatliga hyperparatyreoidismen. Med erythropoietin normaliseras den röda blodkroppsbildningen och de njursjukas svåra blodbrist kan behandlas effektivt.

Var och en av dessa metoder är i sig mycket stora framsteg, men jag vill kanske ändå framhålla att behandlingen av renal anemi med erythropoietin mer än de andra lyft patientvården mot en högre livskvalitet. Tidigare kunde man endast nödtorftigt behandla renal anemi med transfusioner var och varannan månad, men detta är idag ett minne



Avsnitt i serien miniöversikter från olika medicinska fält har publicerats i *Läkartidningen* 12/97 (intensivvårdens utveckling), 18/97 (forskningen inom geriatriken), 21/97 (utvecklingsområden inom neurokirurgin), 25/97 (virologi) och 1–2/98 (ambulanssjukvård).

blott. Det är inte svårt att föreställa sig skillnaden i livskvalitet för en 65–70-årig dialyspatient med Hb omkring 60–70 g/l i jämförelse med Hb omkring 110–120 g/l, en behandlingseffekt som med lätthet uppnås med erythropoietin.

Bättre prognos idag för många njursjukdomar

Kroniska njursjukdomar har tidigare alltid betraktats som svåra sjukdomar, eftersom de har en tendens att progrediera till terminal njursvikt efter det att de en gång etablerats. Kronisk njursjukdom drabbade också ofta individer i 30–40-årsåldern; före dialysens införande var kronisk njursjukdom en av de stora dödsorsakerna hos personer i medelåldern.

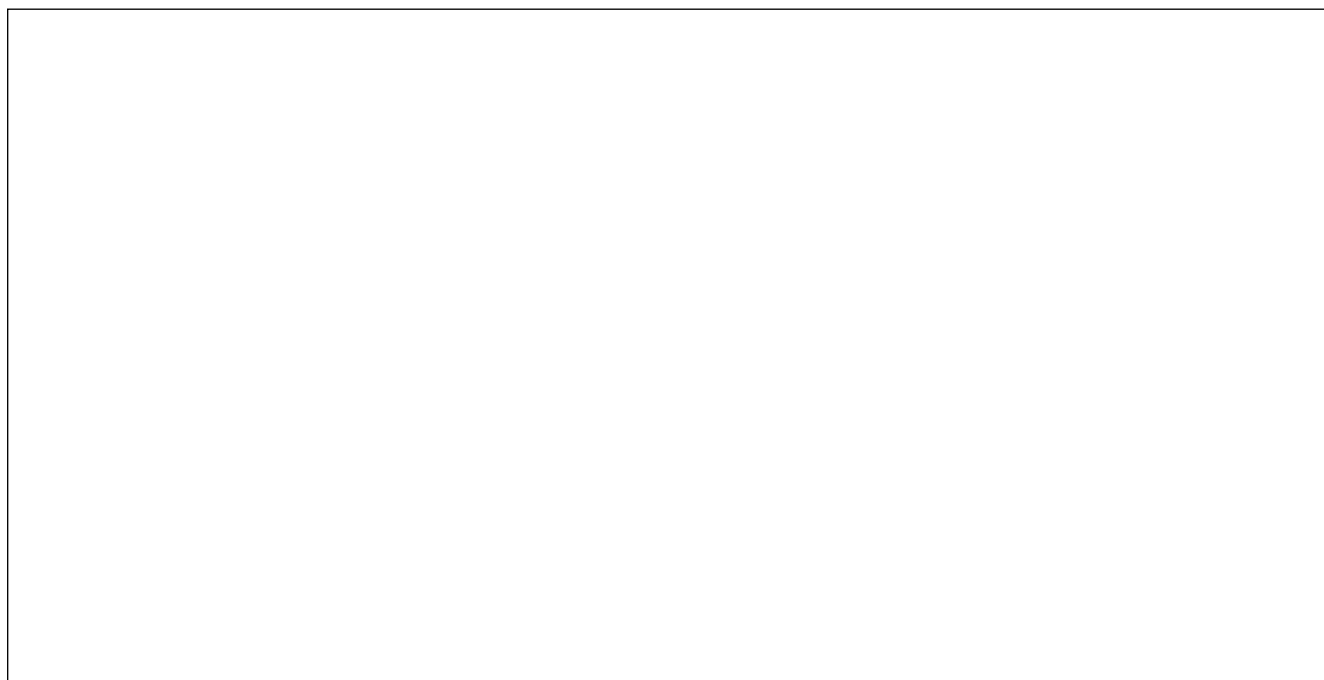
Under det senaste decenniet har det dock visat sig att kronisk njursjukdom på olika sätt kan påverkas i gynnsam riktning. Idag är prognosen för en rad njursjukdomar mycket bättre än tidigare, bl a – i kronologisk ordning – för pyelonefrit, systemsjukdomar och diabetes.

Den kroniska pyelonefriten, som i sin klassiska form orsakas av kroniska infektioner i övre urinvägarna, förekommer knappast längre. Därmed har också kronisk pyelonefrit som orsak till uremi nästan helt försvunnit. Det vi ser idag är restillstånd efter urologiska tillstånd som ofta daterar sig till barnåren. Hos äldre förekommer nu, liksom tidi-

Författare

MATTIAS AURELL

professor, överläkare, njurmedicin, Sahlgrenska Universitetssjukhuset/Sahlgrenska, Göteborg.



gare, avflödeshinder i urinvägarna beroende på prostataförstoring hos män och underlivslidanden hos kvinnor.

Autoimmuna systemsjukdomar – dvs systemisk lupus erythematosus (SLE), Wegeners granulomatos och systemisk vaskulit – kan idag behandlas framgångsrikt med cytostatika, framför allt cyklofosamid. Progression till uremi kan förhindras från att tidigare ha varit i det närmaste obligat. Prognosen för systemsjukdomar med njurengagemang har därför radikalt förbättrats.

Det bästa exemplet på lyckad prevention av njurskador utgör kanske dagens diabetesbehandling. Diabetesnephropati har alltid varit en fruktad komplikation som drabbat åtminstone 40–50 procent av alla diabetespatienter. Bättre metabolisk kontroll och framför allt förbättrad hypertonibehandling, särskilt med ACE-inhibitorer, har inneburit att tidsperioden fram till debut av nephropati, liksom tiden från debut till

aktiv uremivård har ökat. Diabetesjukdomen progredierar inte alls lika snabbt till uremi nu som förr, och nyinsjuknandet i dialyskrävande uremi har reducerats för typ 1-diabetiker.

Diabetesproblemet har emellertid fått en ny dimension, eftersom västvärlden hotas av en »epidemi» av typ 2-diabetes (non-insulin dependent diabetes, NIDDM) orsakad av livsstilsfaktorer som felaktig kost och för litet motion. Patienter med typ 2-diabetes drabbas också av diabetisk njursjukdom, och därför talar man idag mycket om att antalet diabetespatienter med kronisk uremi kommer att öka kraftigt, och att därför stora insatser bör sättas in för att förhindra detta.

God blodtrycksbehandling i centrum

Genomgående i alla studier om progressfaktorer är att god blodtrycksbehandling står fram som den dominerande faktorn. Det verkar som om pro-

Njuren i anatomisk modell i genomskärning på längden (t v). I mitten del av bark och märg med två nefron utritade. Notera att distala tubulus återvänder till sin glomerulus (förstoring $\times 500$). T h en uppskuren glomerulus med kärlnystan, Bowmans kapsel och distal tubulus (förstoring $\times 3\ 000$).

ANNONS

gresshastigheten står och faller med blodtryckskontrollen. Kraven på god blodtrycksbehandling har också skärpts avsevärt under senare år. Nu talar vi inte längre om 150/90 mm Hg som acceptabel övre gräns utan snarare om 135–140/80–85 mm Hg. Detta blir naturligtvis extra tydligt vid diabetes mellitus typ 1, eftersom denna form drabbar en relativt ung patientgrupp hos vilken blodtryck över 130/80 mmHg inte bör tolereras.

Blodtrycksbehandling står därför i centrum för njurmedicinarens vardag, inte bara på grund av njurens roll som barostat utan också på grund av den negativa effekten som det förhöjda blodtrycket har på njurfunktionen. Njurmedicin är en av de specialiteter som dragit stor fördel av utvecklingen av nya hypertonimedel, särskilt de medel som blockerar och/eller normaliserar ett överaktivt renin-angiotensinsystem.

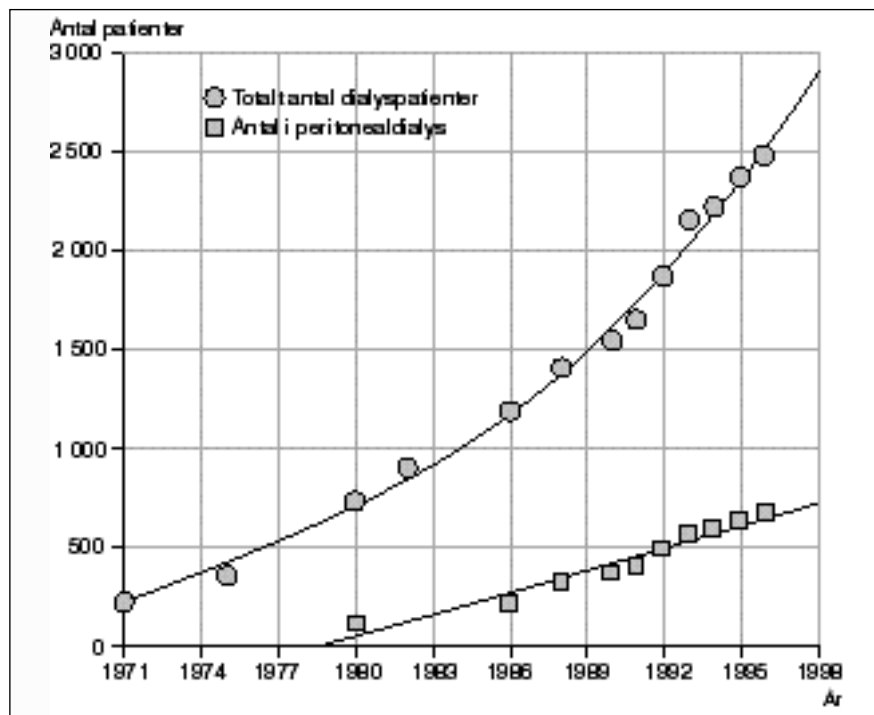
Hyperlipidemi

Hyperlipidemi kan också vara en progressfaktor av stor betydelse. Njursjuka har en rubbning i lipoproteinmetabolismen, där intermediära lipoproteinfraktioner kan ha en nefrototisk effekt. Behandling av hyperlipidemi kan därför vara viktig för att bromsa progresstakten vid kronisk njursjukdom.

De nya statinerna som introduceras i snabb takt just nu är sannolikt effektiva för att normalisera lipoproteinsättningen även hos kroniskt njursjuka. Den utvecklingen är vi just nu mitt uppe i, och ännu saknas säkra långtidsresultat.

Dialys och transplantation stora framsteg

Dialys och njurtransplantation, dvs en aktiv uremivård, är våra förnämligaste behandlingsmetoder. De kommer säkert att räknas bland de enskilt största behandlingsframgångarna under 1900-talet. Här demonstrerades för första gången att man kan ersätta funk-



Figur 1. Antal dialyspatienter i Sverige sedan 1971. Ökningstakten är snabb och någon avmattning verkar inte ske. Källor: Dialysutredningen 1996, Göteborgs sjukvård samt Socialstyrelsens utredningar.

tionen hos ett sjukt, livsviktigt organ med kronisk dialys eller ett nytt organ. I Sverige finns idag ca 2 500 patienter i dialys och 3 000 har njurtransplantat.

Hemodialysbehandlingen har utvecklats mycket under senare år. Det gäller såväl mer biokompatibla dialysmembran som vattenrening och dialysvätska. De nya membranerna är tunnare än de tidigare, vilket ökar effektiviteten. Moderna vattenreningsanläggningar har medfört en kraftig kvalitetshöjning av dialysen.

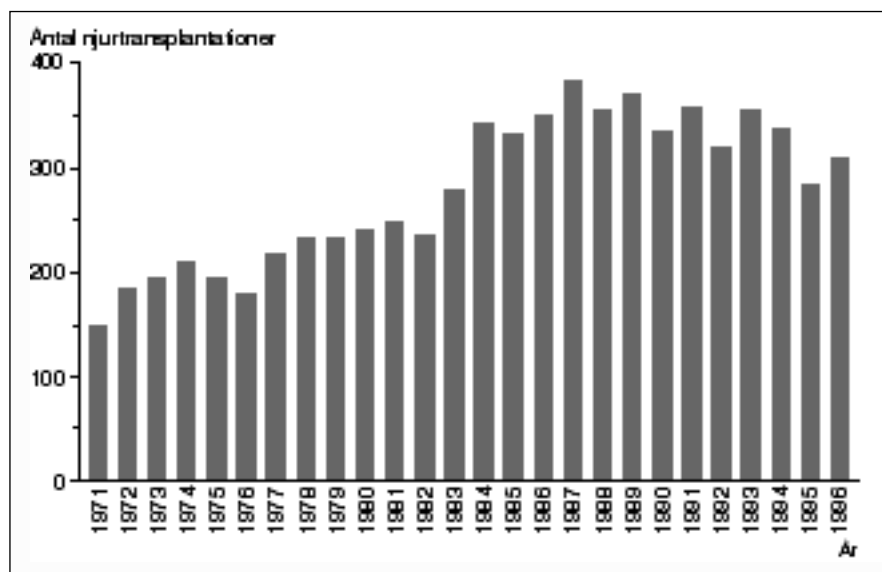
Det största framsteget under senare år är emellertid införandet av bikarbonatdialys, dvs dialysvätska med bikarbonat i stället för acetat som buffrande jon. Dialysen blir därmed mer fysiologisk. Acetatdialys ledde inte sällan till instabilt blodtryck under dialys, med åtföljande komplikationer. När acetat ersattes med bikarbonat nådde man därför snabbt en bättre vårdkvalitet. Metoden möjliggjorde också att dialysindikatio-

nerna kunde vidgas uppåt i åldrarna, eftersom fler äldre tålde dialysbehandlingen.

Peritonealdialys ny möjlighet

Ett framsteg inom »dialyskonsten» som kraftfullt presenterat sig under senare år är införandet av peritonealdialys, dvs dialys med bukhinnan som dialysmembran. Denna dialysform är njurmedicinens dominerande hemsjukvård, då den väsentligen sköts i hemmet av patienten och patientens anhöriga.

Peritonealdialysen står för en allt större del av det samlade dialysbehovet; en rimlig målsättning synes vara att ha åtminstone 35–40 procent av dialyspa-



Figur 2. Antal njurtransplantationer i Sverige under perioden 1971–1996. Observera att antalet transplantationer inte ökat sedan mitten av 1980-talet. Källa: Svensk transplantationsförenings register.

tienterna i denna vårdform. Just nu visar statistiken att 28 procent av dialys-patienterna i Sverige behandlas med peritonealdialys (Figur 1).

Gynnsam utveckling för transplantation

Njurtransplantation är också ett område som har utvecklats gynnsamt. Nya immunsuppressiva medel har väsentligt underlättat transplantation, som idag knappast framstår som en särskilt »dramatisk» operation för patienten. Däremot hämmas utvecklingen av brist på njurar, på grund av att antalet donatorer inte riktigt blivit vad man väntat sig.

Stora ansträngningar görs kontinuerligt för att tillvarata de organ som finns, men även vid optimalt omhändertagande förslår inte tillgången. Därför har donation från levande givare ökat, och organ inte bara från släktingar utan också

från andra, t ex make/maka, har accepterats under senare år (Figur 2).

Donatordjur ny möjlighet?

Organbristen är också en av anledningarna till att gamla tankar kring xenotransplantation, dvs transplantation från djur till människa, aktualiserats. Det donatordjur som oftast diskuteras är gris. Aporna är visserligen våra mest närstående släktingar, men de kan inte användas av flera skäl, framför allt på grund av dålig reproduktion i fångenskap. Grisen har fördelen att ha levt »i symbios» med människan under många årtusenden, den reproducerar sig mycket väl och vi har en tämligen god, om än inte på långa vägar fullständig, kunskap om grisorganens funktion. Man anser dock allmänt att grisnjurar skulle fungera bra hos människa, då storlek och funktion i huvudsak stämmer överens. Något svar på frågan kan naturligtvis inte erhållas förrän man gör regelrätta försök, och sådana närmar sig.

För närvarande utreds frågan om huruvida vissa virus i arvsmassan kan tänkas lägga hinder i vägen för framgångsrik xenotransplantation. En utredning

väntas komma under 1998, och då kan de perfusionsförsök som tidigare berättats om i *Läkartidningen* (nr 26–27/95) förhoppningsvis återupptas. Syftet är naturligtvis att nå fram till en fullskaletransplantation, som sannolikt kommer att äga rum under den närmaste tioårsperioden.

Genombrott nära

Njurmedicinen kan sålunda glädja sig åt framsteg på många områden, men två väntar fortfarande på sina genombrott. Det ena rör behandlingen av kronisk glomerulonefrit, där vi fortfarande tyvärr inte har någon mer specifik angreppspunkt. Viss forskning låter emellertid antyda att man genom att aktivt stödja läkande processer inte bara kan hejda progress utan jämväl åstadkomma utläkning av sjukdomsprocesserna. Ett genombrott på detta område kan komma ganska snart.

Det andra området rör genterapi, där man framför allt i USA kan tänka sig behandling av såväl cystinjuror som Alports syndrom, en hereditär nefritform. Hur detta kan tänkas gå till är inte lätt att förutse, men stora forskargrupper sysslar seriöst med frågan, och särskilt genterapi vid polycystisk njursjukdom anses vara en reell möjlighet.

Många varnande röster för överoptimism hörs i debatten, men genterapi kan vara framtiden för njurmedicinen inom 10–20 år. Vi kan dock redan nu glädja oss åt att de två först framtagna läkemedlen med genteknik, erythropoietin och humant insulin, betyder mycket för njursjuka patienter.

Översiktsreferenser

- Aurell M, red. *Njurmedicin*. Stockholm: Liber, 1997.
- Thomson CRW, Plant WD. *Key topics in renal medicine*. Oxford: Bio Scientific Publishers, 1997.
- Greenberg A, ed. *Primer on kidney diseases*. New York: Academic Press, 1995.
- Jacobsen HR, Striker GE, Klaar S, eds. *The principles and practice of nephrology*. St Louis: Moseby Yearbook Inc, 1995.